



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİğİ

DEKSPANTENOLÜN SIÇANLARDAKİ MCFARLANE
FLEP BESLENMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Mahir Gökbulut

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

DEKSPANTENOLÜN SIÇANLARDAKİ MCFARLANE
FLEP BESLENMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Mahir Gökbulut

Tez danışmanı: Dr. Öğt. Üyesi İlker Üşetin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince gerek bir uzman gerek bir hoca olarak her zaman yanımda olan, cerrahi bilgisiyle, engin tecrübesini paylaşmak için her türlü çabayı gösteren, etik anlayışını meslek hayatım boyunca kendime örnek alacağım, kliniğimizdeki varlığıyla her zaman güven veren, değerli hocam ve tez danışmanım Op. Dr. İlker Üşçetin'e

Asistanlığım sürecinin başlangıcında ve sonrasında her zaman yanımda olan, hastalara olan örnek yaklaşımıyla bu günlere gelmemde büyük emeği olan, mesleki hayat dışında da birçok anı paylaşma şansına eriştiğim, benim için bir hocadan çok daha fazlası olan Doç. Dr. Özlem Çolak'a,

Teorik bilgilerini cerrahi yeteneği ile birlikte aktarmaktan büyük keyif alan, birçok ameliyatı birlikte yaptığımız için kendimi çok şanslı hissettiğim, her durumda iyi bir insan olarak kalabilen, bundan sonraki mesleki ve özel hayatımda da desteğini hissedeceğimden emin olduğum, tez yazım sürecinde de yardımını esirgemeyen, değerli başasistanım ve ağabeyim, Doç. Dr. Bilge Kağan Aysal'a

Kısa bir süre çalışma fırsatı bulabilmiş olsam da ihtiyacım olduğu anlarda benden desteğini esirgemeyen, her zaman iyimser kalabilen ve motive edici olan, değerli uzmanım, Op. Dr. Gökhan Doğan'a, Op. Dr. Revaha Kırtıllı 'ya, Op. Dr. Salih Cem Altunal 'a

Asistanlığımın ilk anından bu günlere kadar her zaman destek gördüğüm, birçok vakayı birlikte yapma fırsatı bulduğum, her birinden ayrı ayrı birçok şey öğrendiğim, Op. Dr. Tuğçe Yasak Par, Op. Dr. Mehmet Beşir Öner'e, Op. Dr. Ayça Ergan Şahin, Op. Dr. Mert Canlı'ya

Cerrahi tecrübeme katkısı büyük olan ve desteğini uzman olduktan sonra asla esirgemeyen ağabeyim, Op. Dr. Selman Taşkına'a

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, mesleki ve sosyal anlamda bana birçok şey katan, ağabeyim, Op. Dr. Semih Tiber Menteşe'ye

Her ihtiyacımda bana sabırla destek olan, ağabeyim Op. Dr. Batıbey Batmacı'ya

Cerrahi hayatımda ilk günden itibaren kibar davranışları anlayışlı tavırları cerrahi anlamda ve sosyal anlamda aşırı desteği olan değerli ağabeyim Op. Dr. Harun Erbek'e

Üniversite yıllarında yolumuz kesişen ve çok az çalışma fırsatı bulduğum ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez sürecinde yardımları ve mesleki anlamda daima yanımda olan Op. Dr. Dinçer Akkuş'a

Bana karşı olan sabırlı tavırları ile bir çömez olarak arkadaş gibi yaklaşan değerli ağabeylerim, Op.Dr. Türkay Gökeri, Op. Dr. Emre Güneç, Op. Dr. Onur Aksoy'a, Dr. Burak Yılmaz 'a

Her zaman yanımda olan çalışma disiplini ve anlayışlı tavırları ile çalışmaktan keyif aldığım değerli eşkıdemim Dr. Zeynep Öykü Gürel'e

Zorlu asistanlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen çalışkanlıklarıyla işlerimizi aşırı kolaylaştıran her biri ayrı değerli olan kardeşlerim Dr. Poyraz Düzgün, Dr. Günay Güldoğuş, Dr. Caner Ali İlhan, Dr. Nurgül Bayrak, Dr. Burak Hüseyin Uçar, Dr Onur Yılmaz ve isimini sayamadığım birçok asistan arkadaşlarıma ve hemşireler başta olmak üzere çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen öncelikle annem ve babam başta olmak üzere, kıymetli ağabeyim Mehmet Gökbulut, bu zorlu süreçte beni gecelere kadar dinleyen manevi destekleri hep yanımda olan canım ablalarım Tülay Ergin, Gülay Gökbulut Fida, Hülya Kıvılcım'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Mahir Gökbulut

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	v
TABLOLAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FLEP TANIMI	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. FLEP SINIFLANDIRILMASI.....	4
2.3.1. Deri Fleplerin İçeriğine Göre Sınıflandırılması	7
2.3.1.1. Muskulokutan ve Muskuler Flepler	7
2.3.1.2. Fasyal ve Fasyokutan Flepler	9
2.3.2. Deri Fleplerin Dolaşıma Göre Sınıflandırılması	10
2.3.2.1. Random Paternli (Rastgele Tasarlanan) Deri Flepler	10
2.3.2.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Deri Flepleri	10
2.3.3. Fleplerin Hareketlerine Göre Sınıflandırılması	11
2.3.3.1. Bir Eksen Etrafında Hareket Eden Flepler	11
2.3.3.2. İlerletme Flepleri	12
2.3.3.3. Perforatör Flepler	12
2.4. FLEP FİZYOLOJİ VE PATOLOJİSİ	13
2.5. FLEP KALDIRILMASI SONRASINDA FLEPTE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER	14
2.6. FLEP SAĞKALIMINI ARTTIRAN YÖNTEM VE FARMAKOLOJİK AJANLAR	16
2.7. DEKSPENTANOL ÖZELLİKLERİ	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1.CERRAHİ YÖNTEM	21

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI	22
3.3. DENEYİN SONLANDIRILMASI	24
3.4. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ	24
3.4.1. Fleplerde Nekrotik ve Yaşayan Alanların (Topografik) Oranlarının Değerlendirilmesi	24
3.4.2. Histopatolojik inceleme.....	25
3.4.3. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. FLEP ALANLARININ MORFOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ	28
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKÇA	46

KISALTMALAR VE SİMGELER

O₂	: Oksijen
CO₂	: Karbondioksit
TXA₂	: Tromboksan A2
PGI₂	: Prostosiklin
PGF₂α	: Prostaglandin F 2 alfa
PGE₁	: Prostaglandin E1
LTD₄	: Lökotrien D4
LTC₄	: Lökotrien C4
Ca⁺²	: Kalsiyum
Dxp	: Dekspentanol
Co-A	: Koenzim A
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
PA	: Pantotenik Asit
TNF α	: Tümör nekroz faktör alfa
TOS	: Total oksidan durum
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
MDA	: Malondialdehit
CAT	: Katalaz
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
SOD	: Süperoksit dismutaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
T+İP	: Topikal artı intraperitoneal

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Ödem, Fibrozis, Granülasyon, Nötrofil yoğunluğu ve Mikrovasküler yoğunluk için skorlama.....	26
Tablo 2: Ülser, Apoptik hücre ve Kalsifikasyon için skorlama.....	26
Tablo 3: Tüm Gruplarda Alan Ölçüm Değerleri.....	28
Tablo 4: Kontrol grubuna ait fleplerin canlı ve nekroz alanları	29
Tablo 5: Topikal ilaç uygulanan gruba ait fleplerin canlı ve nekroz alanları	29
Tablo 6: İntraperitoneal ilaç uygulanan gruba ait fleplerin canlı ve nekroz alanları ..	30
Tablo 7: İntraperitoneal ve topikal ilaç uygulanan gruba ait fleplerin canlı ve nekroz alanları.....	31
Tablo 8: Canlı ve nekroz alanlarının istatistiksel karşılaştırılması.....	32
Tablo 9: Histopatolojik Ölçüm Değerleri.....	33
Tablo10: Gruplara Göre Ödem.....	34
Tablo11: Gruplara Göre Fibrozis.....	35
Tablo 12: Gruplara Göre Granülasyon	35
Tablo 13: Gruplara Göre Ülser.....	36
Tablo 14: Gruplara Göre Nötrofil Yoğunluğu	37
Tablo 15: Gruplara Göre Mikrovasküler Yoğunluk.....	38
Tablo 16: Gruplara Göre Apoptotik Hücre.....	38
Tablo 17: Gruplara Göre Kalsifikasyon	39

ŞEKLİLER LİSTESİ

Şekil 1: Derinin dolaşımı ve subdermal pleksus(27).....	5
Şekil 2: Derinin dolaşımı(27)	6
Şekil 3: Mathes Nahai Kas Flep Sınıflaması (30)	8
Şekil 4: Mathes-Nahai Fasyokutan Flep Sınıflaması (30).....	10
Şekil 5: Deri Fleplerinin Beslenmesine Göre Sınıflandırılması(34)	11
Şekil 6: Rotasyon Flebi(36).....	11
Şekil 7: Transpozisyon Flebi(36).....	12
Şekil 8: İlerletme Flebi(36).....	12
Şekil 9: Cerrahi travma sonucu oluşan vazokontsrüksiyon ve iskemi reperfüzyon hasarı (46)	16
Şekil 10: Koenzim A'nın yapısı (67).....	19
Şekil 11: Flep tasarımı, kaldırılması ve sütürasyonu.....	22
Şekil 12: Topikal dekspentanol uygulaması	23
Şekil 13: Image-J programı ile nekrotik doku alanı ölçümü	24
Şekil 14: Image-J programı ile toplam flep alanı ölçümü	25
Şekil 15: Patoloji alınan kısım.....	26
Şekil 16: Gruplardaki mikrovasküler yoğunluk örnekleri	40
Şekil 17: Gruplardaki nötrofil yoğunluk örnekleri	40

ÖZET

Plastik cerrahide çeşitli yaralanmalar, malignite ve malformasyonların ekstirpasyonu sonrası flepler sıklıkla kullanılmakta ve birçok klinik durumda en iyi rekonstrüktif seçeneği oluşturmaktadır. İskemik nekroz fleplerin kullanılmasında başlıca korkulan komplikasyondur. Bu komplikasyonun önlenmesi için fleplerin ilk kullanılmaya başladığı periyoddan itibaren altında yatan mekanizma çözülmeye böylece etkili önleyici ve tedavi edici modaliteler geliştirilmeye çalışılmıştır ancak şimdiye kadar en öngörülebilir ve en etkili faydayı gösteren flep geciktirme (delay) yöntemine eş etkinlikte bir farmakolojik tedavi modalitesi bulunamamıştır.

Bu maddenin arayışı yolunda dekspentanol, PA, karbonhidrat, kolesterol, steroid ve ilaç metabolizmasında kofaktör görevi gören koenzim A'nın sentezini arttırır. Pantotenik asit, piruvat dehidrojenaz ve sitrat sentaz enzimleri tarafından katalize edilen reaksiyonlarda yer aldığından çoğunlukla doku rejenerasyonu ve yara iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, indirgenmiş glutatyon (GSH) ve hücre içi ATP düzeylerinde artışa aracılık ettiği için antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri bilindiğinden gözümüze çarpmış olup, flep nekrozundaki patofizyolojik mekanizmlarla birlikte ele alındığında flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkileri olacağı düşünülmüştür.

Çalışmada McFarlane tarafından tanımlanmış rat dorsal flep modeli kullanıldı. Hayvanlar her bir grupta 8 hayvan olacak şekilde kontrol, topikal, intraperitoneal ve T+İP olacak şekilde 4 grup olarak çalışma planlandı. İlaç grubundaki hayvanlara postoperatif dönemde topikal ilaç uygulanan gruplara günde 2 defa flep üzerine krem uygulaması intraperitoneal ilaç verilen gruplara ise günde bir defa 500 mg/kg intraperitoneal olarak ilaç uygulaması yapıldı. Kontrol grubuna ise aynı hacimde serum fizyolojik oral gavaj verildi.

Post operatif 7. günde nekroze flep alanı makroskobik olarak milimetrik asetat kağıdına aktarıldı ve fotoğraflandı. Nekroze alan yüzdeleri image-J programı kullanılarak dijital olarak hesaplandı ve karşılaştırıldı. Flep yaşayan alan oranı makroskopik incelemede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınmasa da dekspentanol uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre daha az nekroz saptandı.

Yine 7. günde genel anestezi altında flep tüm hayvanlarda flep tüm fleplerin proksimal kısmının distal 1x3 cm'lik kısımları patolojik değerlendirmeye örnekler alınarak hemotoksilen-eosin boyamasında nötrofil yoğunluğu, ödem, fibrozis, kalsifikasyon, apoptotik hücre, mikrovasküler yoğunluk ve granülasyon parametreleri değerlendirildi. Her bir parametre için gruplar arasında ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı farklılık açısından karşılaştırıldı ve nötrofil infiltrasyonu, granülasyon, kalsifikasyon, mikrovasküler yoğunluk ve apoptotik hücre nekroz parametrelerinde özellikle intraperitoneal ilaç uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi olduğunu gösterecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,05$).

Ülser, fibrozis ve ödem gibi nekroz parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Dekspentanol klinik olarak yara iyileşmesinde, bağırsak motilite ve tonüs kaybında kullanımı olan ilacın özellikle yapılan çalışmalar sonrası ortaya konan antinflamatuar ve antioksidan etkisinden dolayı flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Yapılacak daha geniş çalışmalar sonucunda dekspentanolün dozu, uygulama sıklığı ve süresi değiştirilerek flep sağkalımı üzerine ek çalışmalar yapıp daha detaylı bilgilere ulaşılabilir.

ABSTRACT

In plastic surgery, flaps are frequently used for reconstruction following excision of various injuries, malignancies, and malformations, often representing the optimal reconstructive option in many clinical scenarios. Ischemic necrosis remains a major concern with flap usage. Efforts have been made to elucidate the underlying mechanisms since the early use of flaps, aiming to develop effective preventive and therapeutic modalities. However, to date, no pharmacological treatment modality has shown efficacy comparable to flap delay, which has demonstrated the most predictable and effective benefit.

In this pursuit, dexpenantol enhances the synthesis of pantothenic acid, pyruvate dehydrogenase, and coenzyme A, which are primarily associated with tissue regeneration and wound healing. Additionally, it is noted for its antioxidant and anti-inflammatory effects by mediating increases in reduced glutathione (GSH) and intracellular ATP levels. Considering the pathophysiological mechanisms of flap necrosis, these properties suggest potential positive effects on flap viability.

The study utilized the rat dorsal flap model as described by McFarlane. Animals were divided into four groups: control, topical application, intraperitoneal administration, and combined topical plus intraperitoneal administration (T+IP). Animals in the drug groups received either topical cream twice daily or intraperitoneal administration of 500 mg/kg daily postoperatively, while the control group received equivalent volumes of saline orally.

On postoperative day 7, necrotic flap areas were transferred to acetate paper, photographed, and digitally analyzed using Image-J software to calculate necrotic area percentages. Although statistically significant results were not obtained in macroscopic examination of flap survival rates, less necrosis was observed in groups treated with dexpenantol compared to the control group. Furthermore, histopathological evaluation of proximal and distal 1x3 cm sections of all flaps revealed statistically significant differences among groups in parameters including neutrophil density, edema, fibrosis, calcification, apoptotic cells, microvascular density, and granulation. Particularly, intraperitoneal drug administration showed

statistically significant improvements in neutrophil infiltration, granulation, calcification, microvascular density, and apoptotic cell necrosis parameters, indicating a positive effect on flap viability ($p < 0.05$).

Parameters such as ulceration, fibrosis, and edema did not show statistically significant differences among groups. The beneficial effect of dexpenanol on flap viability is attributed to its clinical use in wound healing and intestinal motility, supported by its anti-inflammatory and antioxidant effects identified in this study. Further extensive studies are warranted to optimize dexpenanol dosage, frequency, and duration of administration to gain more detailed insights into its effects on flap survival.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal veya edinsel defektlerin uygun şekil ve fonksiyonda onarımı basit yöntemden karmaşık yöntemlere doğru yapılır. Defektlere yaklaşımda primer onarım, sekonder iyileşme, deri greftlemesi ve flepler gibi basit yöntemlerden kompleks yöntemlere doğru rekonstrüktif merdivene uygun olarak onarım yapılmaktadır(1),(2). Onarım seçeneklerine karar verirken her zaman rekonstrüktif merdivene uygun seçimler yapılmayabilir. Defektin yeri, boyutu ve zemini grefte uygun olsa bile flepler hakkında gelişen bilgi, beceri ve tecrübeden dolayı plastik cerrahlar birbirini takip eden onarım seçeneklerini sırasıyla denemek yerine doğrudan bir yöntemi seçmek yoluyla "rekonstrüktif asansörü" kullanabilmektedir (3).

Flep cerrahisindeki büyük ilerlemelere rağmen iskemik nekroz, flep kullanımının en korkulan dezavantajı olmaya devam etmektedir (4). Random paternli (rastgele eksenli) flepler planlama kolaylığı, zaman tasarrufu ve doku uyumu nedeniyle sık kullanılan seçenekler arasında olup belirli bir vasküler paterni olmadan subdermal pleksustan beslenirler. Bu tarz fleplerde özellikle distal kısmının yaşama ihtimali güvenilir değildir ve flep tasarlanırken belli en/boy oranları göz önünde tutulmalıdır.

Random paternli flepler bu oranlara uyularak planlandığında bile distal kısımlarında nekroz gelişebilmektedir. Distal flep nekrozunu önlemek için cerrahi geciktirme (delay) en önde gelen yöntemdir (5),(6). Ancak cerrahi gecikme en az bir ek ameliyatı gerektirir. Distal flep nekrozunu önlemek amacıyla çok çeşitli ilaç ve yöntemler klinik ve deneysel olarak araştırılmaktadır(7). Bunlar arasında kan viskozitesini azaltan, oda sıcaklığını yükselten ajanlar, kalsiyum kanal blokerleri, periferik vazodilatörler, antitrombotik ve antiokagulan ajanlar sayılabilir ve anti-inflamatuar, anti-oksidan ajanlar, steroidler ve hiperbarik oksijen tedavisi de iskeminin etkilerini azaltmak için klinik olarak kullanılmaktadır (8),(9).

Çalışmamızda daha önce yapılan deneysel çalışmalarda beyinde, testiste, overde, kolonda, böbrek ve karaciğer hasarında iskemi/reperfüzyon (İ/R) ilişkili hasarı azalttığı, yara iyileşmesini artırdığı, antiinflamatuar ve antioksidan etkisi olan dekspentanolün (Dxp) diğer organ ve dokulardaki gibi reperfüzyon hasarını önleyip flep yaşamasını artıracığı hipotezinin geçerliliğini araştırmayı

düşünmekteyiz(10),(13). Literatürde random patern fleplerde sadece topikal formu çalışılmış olup biz çalışmamızda daha önce çalışılmayan intraperitoneal formu uygulayarak flep yaşamasına etkisini incelemeyi amaçladık (14).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. FLEP TANIMI

Flep kendi kan desteği ile birlikte alıcı bölgeden verici bölgeye transfer edilen ve çeşitli dokular içeren bir ünedir. Flep cildi, cilt altı yağlı dokuyu, fasya yapılarını, kasları, tendonları ve kemikleri tek başına veya birden fazla dokuyu içerecek şekilde (kompozit) içerir. Flep yaşamı için, yeterli düzeyde arteryel ve venöz dolaşımın olması gerekmektedir. Bu damarların bulunduğu doku birimine pedikül ismi verilir. Bu dokular alıcı sahaya iletilirken pedikül sayesinde canlılıklarını korumaya devam ederler. Ransom paternli flepler klinik uygulamada çok sık kullandığımız ve subdermal pleksustan beslenen fleplerdir. Serbest fleplerde ise flebin pedikülü donör sahadan ayrılarak alıcı alanda yeni damarlarla anastomoz yapılarak kanlanma devamlılığı sağlanır.

2.2. TARİHÇE

Fleplerin plastik, rekonstrüktif cerrahide kullanımı M.Ö.600 lü yıllara dayanır. Hint Sushruta Samhita'nın burun ve çevre dokunun rekonstrüksiyonunda alın flebini kullanışı bilinmektedir(15). İlk flepler baş ve boyun ile alt ekstremiteleri rekonstrüksiyonu üzerinde çalışılmıştır. Bu bölgelerdeki yaraların sekonder olarak kolayca iyileşmemesi sebebiyle ransom flepler denenmiştir(16). 15. ve 16. yüzyıllarda Tagliacozzi'nin yazdığı De Curtorum Chirurgia per Insitionem kitabında kol dokusunun kullanılarak yapılan burun rekonstrüksiyonu tarif edilmiştir(15).

19.yy'a kadar bu bilgilerin çoğu unutulmuşken, Carpue'nun iki adet alın flebi ile başarılı burun rekonstrüksiyonlarını takiben ilerleme dönemine geçilmiştir.20. yy'da ilk kez ransom tüp flepler ve delay kullanımı ile flep yaşayabilirliğini artırma prosedürü uygulanmaya başlanmış olup 1889'da Carl Manchot deride kanlanmayı sağlayan anatomik bölgeleri tanımlamıştır(86).

Modern fleplerin şekline ilişkin daha fazla gelişme Tansini'nin 1906'da latissimus dorsi kas-deri flebinin deri adasını tanımlamasıyla ortaya çıkmıştır(17).

Davis, 1919'da aksiyel ve pediküllü kas ve fasyal fleplerin yanı sıra kompozit flepleri de göstermiştir (18). McGregor, daha önce popüler olan alın flebiyle ilişkili

donör bölgesinde deformiteye yol açmadan orta yüz ve alt yüz rekonstrüksiyonuna olanak tanıyan temporalis flebini tanıttı(19).

Daniel ve Taylor 1973’de mikroskop kullanarak gerçekleştirdikleri ilk serbest doku aktarımı bu alanda yeni bir sayfa açmıştır. 1981’de Mathes ve Nahai vasküler anatomiye göre kas fleplerini sınıflandırmış, (20) Cormack ve Lamberty 1981’de fasyokutan fleplerin altında yatan anatomik prensipleri ve bu fleplerle ilgili sınıflandırmalarını yayınlamıştır. 1987 de Taylor anjiozomları tarif etmiştir(21).

1987’de Taylor anjiozom kavramını tanımlamış ve vücudu 40 adet anjiozom bölgesine ayırmıştır. Kaynak damarın beslediği cilt adasına anjiozom denir. Taylor ve Palmer, bu anjiozom alanında fleplere kan akımı sağlayan üç boyutlu bir damar ağının varlığından bahsetmişlerdir.

Taylor ve arkadaşları anjiozom tanımlamalarını takiben tibia defektine vaskülarize fibula flebi kullanmışlardır(22).

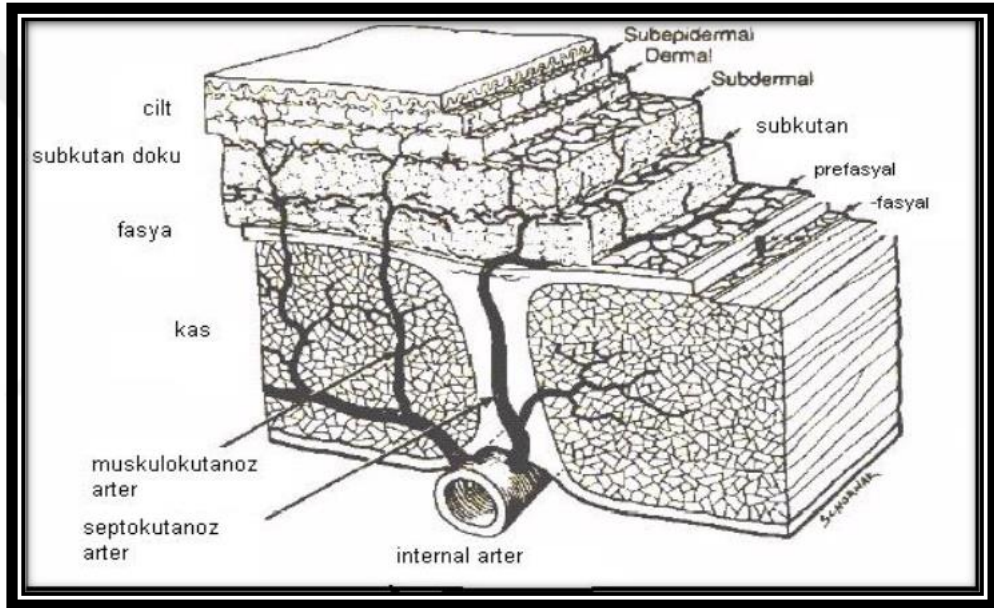
Flep tanımlamalarının genişlemesi ve teknolojik ilerlemeler durmadan devam etmiştir. Gelişen mikroskoplu büyütme sistemleri ve sütür materyallerinin teknolojisi sayesinde günümüzde süpermikrocerrahi olarak gelinen son noktada perföratör flepler serbest flep olarak rekonstrüksiyonda yaygınca kullanılmaktadır(23),(24).

2.3. FLEP SINIFLANDIRILMASI

1950’li yıllara kadar tanımlanan fleplerin çoğu random paternli fleplerin varyasyonu olduğundan flep tanımlama ve sınıflandırılması daha basit bir şekilde tanımlanmıştı. Flep cerrahisine ilişkin vasküler anatominin erken dönemlerde cilt dolaşımının longitudinal subdermal pleksusa dayandığı düşüncesiydi (Şekil 1). Gelişen anatomi ve flep bilgisi nedeniyle bir sınıflandırmanın tüm flepleri içermesi mümkün değildir(25).

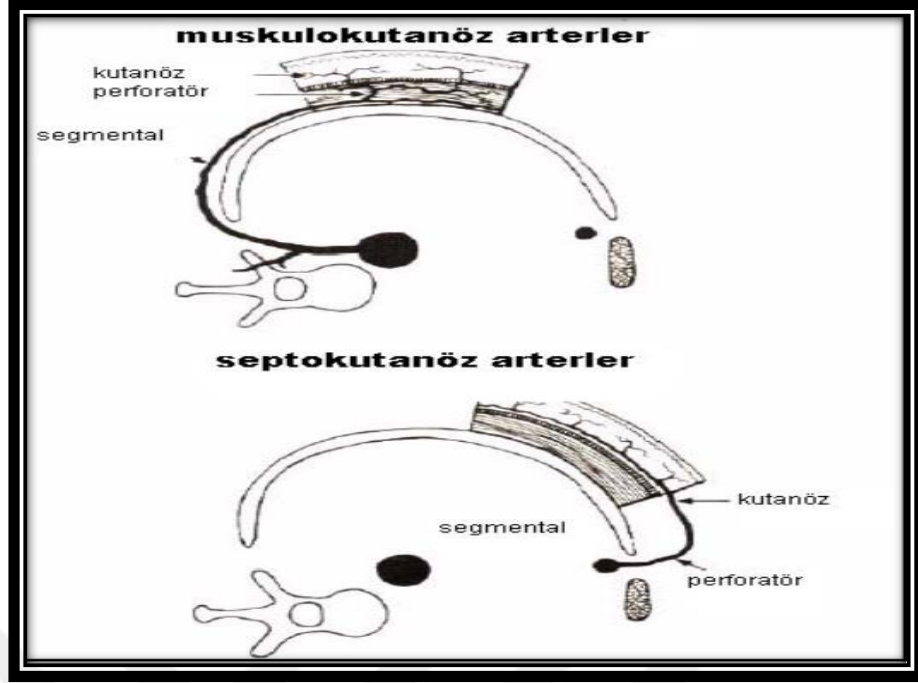
Flep vücutta bulunan farklı birçok dokuyu (kas, kemik, tendon, deri vb.) içerebilir ve flebin içerdiği bu doku içeriğine göre sınıflandırma yapılır. Buna ek olarak, fleplerin beslenmesini sağlayan damarların özelliklerine göre flepler beslenmelerine göre de sınıflandırılabilir. Flebin taşınacağı hedef dokunun uzak ve yakın olması da sınıflandırmada rol oynar. (McCraw JB, 1980) Özetlemek gerekirse, farklı kriterler göz önüne alınarak flepler birçok farklı şekilde sınıflanmıştır. Bunlar:

1. İÇeriğine göre ; deri, deri-fasya, fasya, deri-kas, kas, deri-kas-kemik, deri- kemik
2. Defektile olan ilişkilerine göre ; lokal, bölgesel, uzak
3. Transfer ediliş metodlarına göre ; ilerletme, rotasyon, transpozisyon, interpolasyon
4. Dolaşımına göre ; aksiyel ve random tasarımlı flepler
5. Özel hazırlama işlemlerine göre ; geciktirmeli, doku genişleticili flepler olarak adlandırılır.(26)(Şekil 1).



Şekil 1: Derinin dolaşımı ve subdermal pleksus(27)

Deri kanlanması ana kaynağı aortdan çıkan segmental damarlardır. Segmental damarlar, derin dokulardan yüzeysel dokulara doğru ilerlerken her biri vücudun belirli bölgesini besleyen damarlar verirler. Bu damarlar kaslar arasındaki fibröz septaları izleyerek, bazıları direkt olarak deriye, çoğu ise kas içine giden dallara ayrılırlar. Direkt deriye giden damarlar septokutanöz perföratörler olarak adlandırılırken kas içerisinde ilerledikten sonra deriye giden dallar muskulokutanöz damarlar olarak adlandırılır. Muskulokutanöz arterler random paternli fleplerin kaldırılabilmesine olanak verirken septokutanöz arterler ağırlıklı olarak aksiyel paternli fleplerin kaldırılabilmesini sağlar (Şekil 2)(27).



Şekil 2: Derinin dolaşımı(27)

Fasyokutan sistem bölgesel arterlerin perforatör dallarının farklı kas gövdeleri ya da farklı kas kompartmanlarının arasındaki fibröz septalardan geçen dallarını içerir.

Dokuların dolaşımı segmental, perforatör ve kutanöz arterlerce sağlanır. Aorttan çıkan segmental damarlar deri kanlanmasının ana kaynağıdır. Muskulokutanöz perforatörlerde birçok varyasyon görülebilir ancak direkt kutanöz ve septokutanöz pediküllerin lokalizasyonu genellikle sabittir. Ayrıca bu pediküller ile spesifik fasyal ve fasyokutanöz flepler kaldırılabilir.

Segmental damarlar derin doku tabakalarından yüzeysel doku tabakalarına ilerlerken vücudun belirli bir bölgesini besleyen (anjiyozom) vasküler yapıyı oluşturur. Segmental arterlerin belirli bir yönde cilde doğru seyri sırasında çevresinde dokuları (kemik, tendon, fasya) beslemek üzere dallar verir. Perforatör damarlar ise segmental damar ile deri mikrodolaşımı arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Perforatör damarlar deriye ulaşırken izledikleri seyre bağlı olarak septokutan, muskulokutan ve direkt kutanöz olarak sınıflanırlar. Bir kısmı intra veya intermüsküler septaları izleyerek, bir kısmı direkt olarak hiçbir başka yapıyı kat etmeden, sıklıkla ise iskelet kaslarının içerisinden seyrederek(28),(29).

Muskulokutan arterler seyirleri boyunca içerisinden geçtikleri kası besleyen birçok dal verdikten sonra dermal pleksusa doğru ilerleyen ana damarlardır. Random

deri flepleri deri ve değişken miktarda deri altı doku (yağ) içerir ve intakt olarak bırakılan pedikülden giren muskulokutan damarlar ile beslenir. Direkt kutanöz damarlar ise deri altında yüzeysel bir planda seyrederek direkt deriyi besleyen septokutan damar olarak adlandırılır(26).

2.3.1. Deri Fleplerin İçeriğine Göre Sınıflandırılması

Deri flepleri deri ve subkutan dokudan ibarettir. Fleplere deri ile birlikte birden çok doku dahil edilebilir. Deri flebi kas içeriyorsa muskulokutan flep olarak adlandırılırken fasya içeriyorsa fasyokutan flep olarak adlandırılır. Anterolateral uyluk flebi fasya dahil edilerek flep elevasyonu yapılırsa fasyokutan flep olarak örnek verilebilir. Kısacası, içerdikleri dokuya göre deri flepleri osteokutan, fasyokutan ve muskulokutan flepler olarak adlandırılır(25).

2.3.1.1. Muskulokutan ve Muskuler Flepler

Muskuler flepler 1981'de Mathes ve Nahai kas ve vasküler pedikülü arasındaki ilişkiye dayalı bir anatomik sınıflandırma geliştirmiştir(30). (Şekil 3) Bu sınıflama kasların pedikül sayısı ve boyutu, kas içinde damarların anjiyografik paterlerini göz önüne alınmıştır. Mathes-Nahai sınıflamasına göre kas/kas-deri flepleri 5 gruba ayrılır:

Tip 1- Tek Vasküler Pedikül: Kası besleyen tek ana pedikül vardır. Bu pedikül üzerinden flep güvenli olarak eleve edilebilir. Bu tür kas fleplerine örnek olarak: M. Abductor pollicis brevis, M. Abductor digiti minimi, M. Tensor fascia latae ve M. Gastrocnemius sayılabilir.

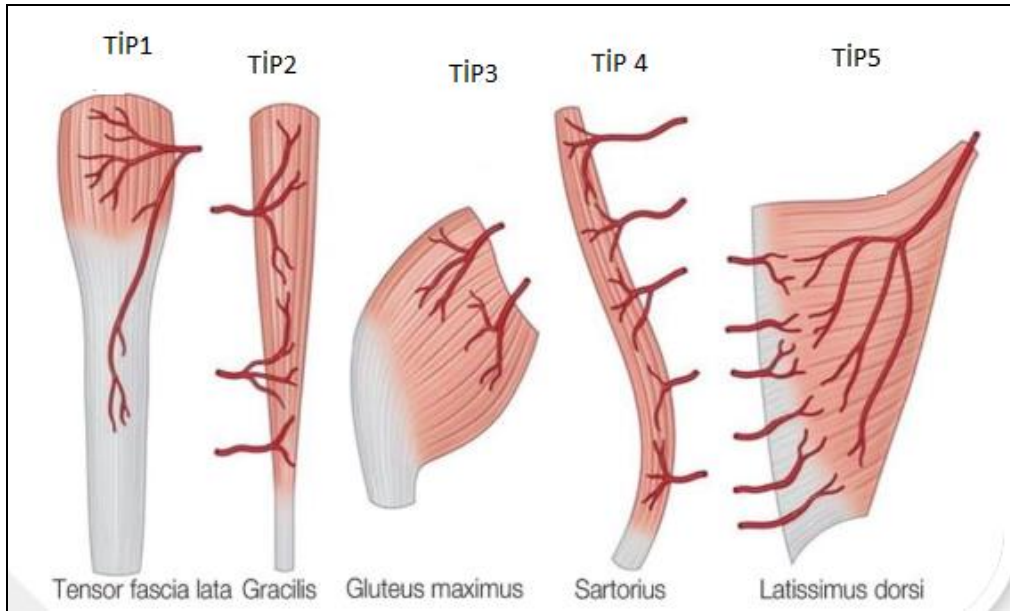
Tip 2- Dominant Vasküler Pedikül ve Minör Vasküler Pedikül(ler): Bu kas fleplerinin elevasyonunda minör pediküller kesilerek dominant pedikül üzerinden flep elevasyonu güvenli şekilde yapılır. Tip 2 vasküler paterne örnek olarak: M. Gracilis, M. Sternocleidomastoideus, M. Soleus ve M. Trapezius kasları sayılabilir.

Tip 3- Dominant Pediküller: Tip 3 kasların iki adet farklı kaynaklardan geniş vasküler pedikülü mevcuttur. Herhangi bir pedikül üzerinden flep elevasyonu sağlanabilir. Tip 3 vasküler paterne örnek olarak: M. Gluteus maximus, M. Orbicularis

oris, M. Pectoralis minor, M. Rectus abdominis, M. Serratus anterior ve M. Temporalis kasları sayılabilir.

Tip 4- Segmental Vasküler Pediküller: Bu grup kaslar kas boyunca giren genellikle eşit büyüklükte sıralı segmental pediküller içerirler. Her segmental pedikül kasın bir kısmının (segment) dolaşımını sağlar. Genellikle bir veya daha fazla pedikülün ayrılması kasın bir parçasının flep olarak elevasyonuna imkan sağlar. Ancak flep elevasyonu sırasında çok sayıda segmental pedikül kesilirse kas beslenmeyerek nekroz meydana gelebilir. Tip 4 vasküler paterne sahip kaslara örnek olarak: M. Extensor digitorum longus, M. Extensor hallucis longus, M. Flexor digitorum longus, M. Flexor hallucis longus, M. Tibialis anterior ve M. Sartorius sayılabilir.

Tip 5- Dominant Pedikül ve Sekonder Segmental Pediküller: Bu dolaşım paterninde kasın büyük çaplı bir dominant pedikülü ve buna ek olarak genellikle dominant vasküler pedikülün kasa girdiği yerin karşı tarafından kasa giren sekonder segmental pedikülleri vardır. Dominant vasküler pedikül kesildiğinde bu ikincil vasküler pediküller kasın perfüzyonunu sağlar. Bu şekilde kas her iki dolaşım kaynağından beslenecek şekilde kullanılabilir. Tip 5 vasküler beslenme paternine örnek olarak: M. Pektoralis majör ve M. Latissimus dorsi kasları verilebilir.



Şekil 3: Mathes Nahai Kas Flep Sınıflaması (30)

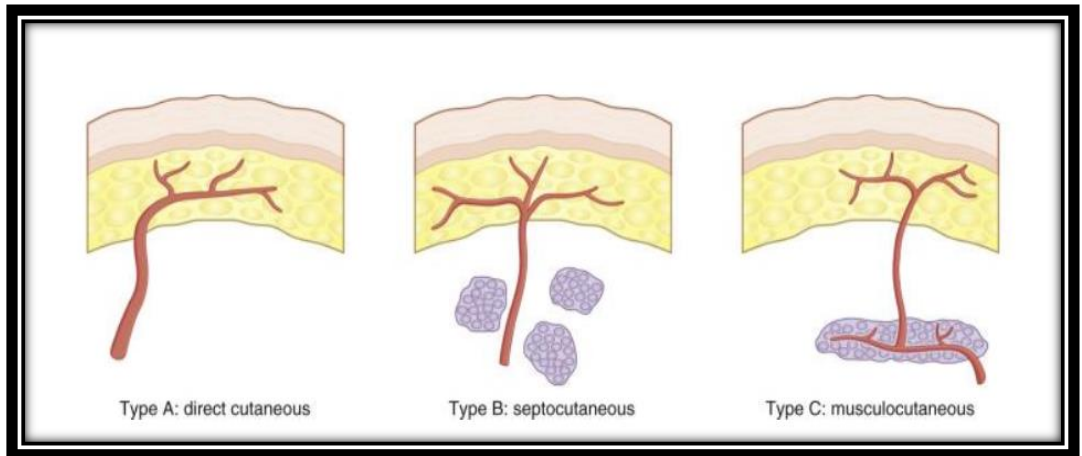
2.3.1.2. Fasyal ve Fasyokutan Flepler

Deri fleplerinin altında yer alan prefasyal pleksusun önemi anlaşılmasını takiben flep dolaşımını arttırmak için deri fleplerine derin fasya ilave edilecek şekilde eleve edilmeye başlanmıştır. Bu fleplerdeki vasküler kaynak muskulokutan perforatörlerden veya majör arterlerin septokutan dallarından sağlanmaktadır. Mathes ve Nahai tarafından fasyokutan flepler üç tipe ayrılmıştır(31).(Şekil 4)

Tip A- Direkt Kutanöz Pedikül: Bu fleplerde pedikül derin fasyanın altında bir seyir takip ettikten sonra derin fasyanın üst kısmına dağılır. Pedikül flep aksı boyunca uzandığı için aksiyel flep olarak kabul edilirler. Nazolabial flep, alın flebi, deltopektoral flep superfisyel temporal fasya flebidir.

Tip B- Septokutanöz Pedikül: Septokutanöz bir pedikül mevcuttur. Pediküller majör kas gruplarının arasındaki fibröz septalardan veya derinde bulunan arterden dallanarak cilde ulaşır. Radial önkol flebi, posterior interosseöz arter flebi, lateral kol flebi örnek verilebilir.

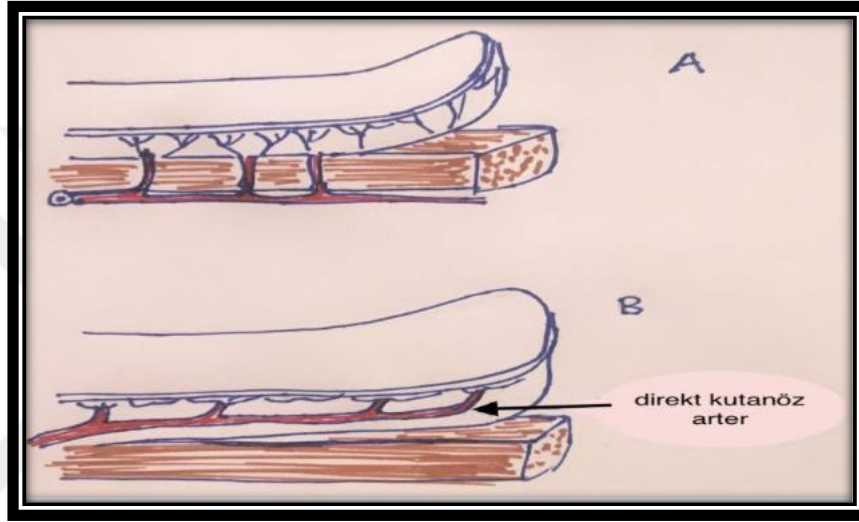
Tip C- Muskulokutanöz Pedikül: Deri ve derin fasyanın dolaşımını sağlayan pedikül, muskulokutan perforatördür. Bu tip flepler perforatör flep kavramının esas modelidir. Bu tip fleplere örnek olarak örnekler; anterolateral uyluk flebi, derin epigastrik arter perforatör flebi, torakodorsal arter perforatör flebidir.



Şekil 4: Mathes-Nahai Fasyokutan Flep Sınıflaması (30)

2.3.2. Deri Fleplerin Dolaşıma Göre Sınıflandırılması

Fleplerin beslenmesinde vasküler dolaşım ana olarak iki farklı şekilde olur. Vasküler kaynağı bilinen bir arter aracılığıyla olmayan fleplere random flep denir. Tanımlanan fleplerin çoğu random fleptir. Vasküler kaynağı bilinen arter tarafından beslenen fleplere aksiyel flep denir. Kas flepleri örnek olarak verilebilir(32). McGregor ve Morgan ise flepleri random ve aksiyel flepler olarak sınıflandırmışlardır (33) (Şekil 3).



Şekil 5: Deri Fleplerinin Beslenmesine Göre Sınıflandırılması(34)

2.3.2.1. Random Paternli (Rastgele Tasarlanan) Deri Flepleri

Random paternli deri flebinin belirli, tanımlanmış bir arteriyovenöz sistemi yoktur. Flebin dermal ve subdermal plexusu, flep tabanındaki muskulokutan veya perforatör arterlerin dalları ile kanlanmaktadır. Pedikül olarak tanımlanmış spesifik bir arter yoktur. Flep uzunluklarında belirli bir oran kısıtlaması vardır. Uzunluk ve genişlik arası oran alt ekstremitelerde gibi kan akımının az olduğu bölgelerde 1:1 oranının aşılmaması gerekirken yüz bölgesi gibi zengin kanlanan bölgelerde 3:1-4:1 oranlarında flepler nekroz riski olmaksızın uygulanabilir (35).

2.3.2.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Deri Flepleri

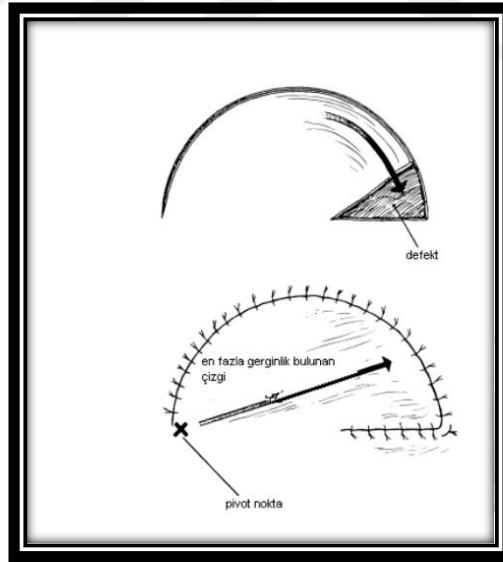
Aksiyel tasarımlı fleplerin anatomik olarak belirli bir angiozom sistemi mevcuttur. Belirli bir arteri ve arterin seyrine uygun flep elevasyon planı vardır.

Random paternli fleplere göre daha güvenilir ve flebin uzunluk genişlik oranı 5-6:1 oranına kadar çıkabilir. Bu fleplerin proksimali direkt kutanöz arter ile beslenirken distali random flepler gibi dermal subdermal pleksusla beslenirler Yarımada, ada ve serbest flepler olarak hazırlanabilirler.

2.3.3. Fleplerin Hareketlerine Göre Sınıflandırılması

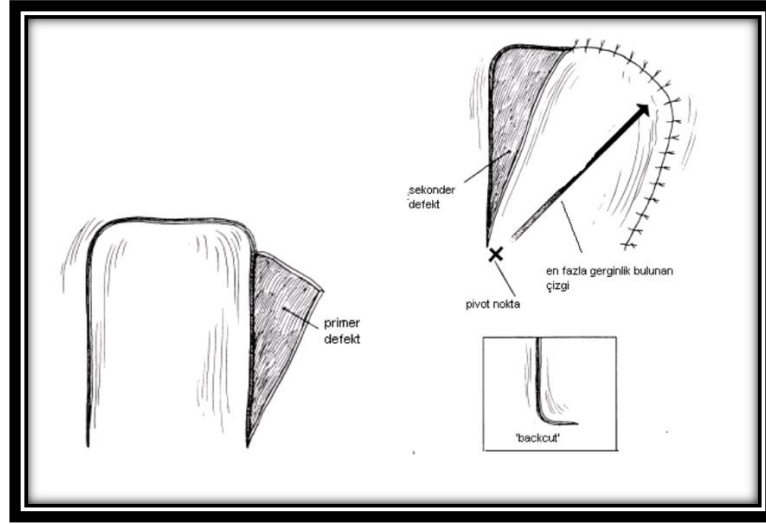
2.3.3.1. Bir Eksen Etrafında Hareket Eden Flepler

Rotasyon Flebi: Defekt komşuluğunda yarım daire şeklinde rotasyon yaptırılarak planlanan aksenel bir fleptir (Şekil 5). Rotasyonun artırılması için flebin ucuna “back-cut” eklenebilir veya Burrow tarafından tanımlandığı gibi üçgen şeklinde doku eksizyonu yapılabilir. Donör alan deri grefti veya primer olarak kapatılabilir. Rotasyon flebinin defekti kapatabilmesi için rotasyon flebinin oluşturduğu yarım daire çapının defekt uzunluğunun 4 ila 5 katı kadar olması gerekmektedir.



Şekil 6: Rotasyon Flebi(36)

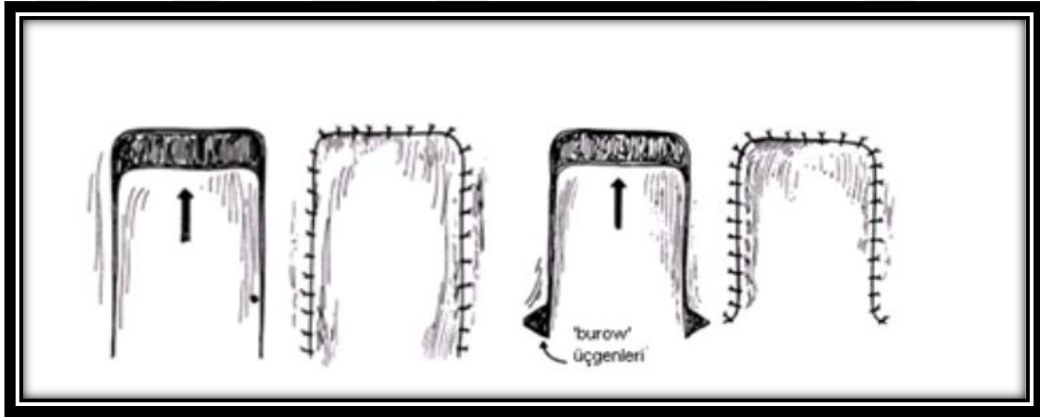
Transpozisyon Flebi: Bitişindeki defekti kapatmak amacıyla hazırlanan, bir eksen üzerinde yanlara doğru hareket edebilen dörtgen şekilde planlanan fleptir (Şekil 6). Donör alan deri grefti veya daha nadiren primer onarım ile kapatılabilir.



Şekil 7: Transpozisyon Flebi(36)

2.3.3.2. İlerletme Flepleri

Rotasyon veya lateral hareket olmaksızın cilt elastikiyeti kullanılarak defekte doğru düz bir eksende ilerletilen fleplerdir. Örnek olarak bipediküllü ilerletme, V-Y ilerletme flebi verilebilir (Şekil 7).



Şekil 8: İlerletme Flebi(36)

2.3.3.3. Perforatör Flepler

Perforatör flepler ilk defa 1980'lerde mikrocerrahi tekniklerinin gelişmesi ve plastik cerrahların deneyim kazanmasıyla ince, kolay ulaşılabilir ve minimal donör alan morbiditesine sahip flep arayışı ile gündeme gelmiştir. Perforatör flep terimi ilk kez 1989 yılında Koshima ve Soeda tarafından kullanılmıştır(37). Kas fonksiyonunu

koruması, yalnızca gerekli miktarda dokunun kullanılmasına olanak sağlaması, hızlı iyileşme dönemi ve estetik açıdan daha iyi sonuçlar elde edilebilmesi bakımından avantajlı olan bu fleplerin rekonstrüktif cerrahide kullanımı son 10 yılda hızla artmıştır. Perforatör flep, kaynak arterden çıkan ve belirli yapılardan geçerek cilde ulaşan bir pedikül tarafından beslenir. Direk perforatör pedikül derin fasyayı geçerek doğrudan cilde ulaşırken kasın doğrudan içinden geçerek ve derin fasyayı delerek cilde ulaşırsa kas perforatörü ismini alır. İntermusküler septumdan geçerek derin fasyanın dış tabakasına ulaşan damarlara septal ya da septokutan perforatör adı verilir.

2.4. FLEP FİZYOLOJİ VE PATOLOJİSİ

Rekonstrüktif cerrahini temeli fleplere dayanmaktadır. Başarılı flep cerrahinin temeli modern anatomik bilgi ve prensipleri göz önüne alarak güzel bir planlama yapılmalıdır. Flebin diğer dokularda olduğu gibi makrodolaşımı ve mikrodolaşımı vardır. Flep planlanmasında flebin makrodolaşım anatomisi ele alınır. Mikrodolaşım sistemini meydana getiren ise makrodolaşımdır. Mikrodolaşım ise flep içerisindeki canlı hücrelerdeki metabolizmanın temelini oluşturan besin ile O₂ taşınması ve CO₂ ile metabolik atıkların uzaklaştırılmasını sağlar. Doku kanlanması ve perfüzyon kontrolünün büyük kısmı arteriyol, kapiller, venül ve arteriyovenöz şantlardan oluşan mikrodolaşım düzeyinde meydana gelir(38).

Derinin kanlanması hakkında Taylor ve Palmer anjiyozom konseptini bulmuşlardır(39). Bu tanımlanan konsepte göre farklı kaynak arterlerden beslenen derimizde 40 adet anjiyozom ve 374 kutanöz perforatör bulunmaktadır(87). Anjiyozomların birbirleriyle gerçek veya choke anastomotik damarlar denilen daha küçük çaplı, normal şartlarda açık olmayan embriyolojik bir anastomoz vardır. Bu choke anastomozlar flep geciktirme (delay) ve sempatik nöral tonus azalması sonucu açılmaktadır.

Cildin venöz drenajı yüzeysel ve kaynak arterlere eşlik eden ve venae comitantes olarak isimlendirilen derin venler tarafından sağlanmaktadır. Bu iki sistem arasında bağlantılar osilatuar ven olarak adlandırılan avalvüler venler sağlamaktadır. Bu venler venöz basıncı düzenlenmesinde rol oynadığı için venöz akım yetersizliğine karşı önemli rol oynamaktadır.

Deri kan akımında en önemli rol arteriyoller düzeyindedir. Lokal veya sistemik sempatik tonusunun etkilerine göre prekapiller sfinkter, arteriyoller ve arteriyovenöz anastomozlar arasında akım düzenlenir (4).

Deri kan akımında sistemik regülasyon humoral ve baskın olan nöral regülasyon sistemi vardır. Nöral regülasyon sisteminde α -adrenerjik reseptörler ve serotonerjik reseptörler (arteriyovenöz anastomozlar düzeyinde) vazokonstrüksiyon, β -adrenerjik reseptörler ise vazodilatasyona sebep olur. Humoral regülasyon özel reseptörler üzerinden etki ederler. Epinefrin ve norepinefrin α -adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstrüksiyon yaparken, serotonin, TXA_2 , $PGF_{2\alpha}$ vazokonstrüksiyon, PGI_2 (prostosiklin), PGE_1 , histamin, bradikinin ve LTC_4 ve LTD_4 ise vazodilatasyon olarak prekapiller sfinkterde etkileri gösterir (40).

Kan akımının lokal regülasyonun metabolik ve fizyolojik faktörlerden etkilenmektedir. Hiperkapni, asidoz, hipoksi ve hiperkalemi metabolik regülasyon örneklerinden olup vazodilatasyon yaparak etki gösterirler.

Fizyolojik faktörlerden kutanöz damar distansiyonu myojenik refleksi tetikleyip vazokonstrüksiyon etkisine yol açar. Lokal hipotermi damar duvarı düz kasına etki ederek vazokonstrüksiyonu neden olurken lokal hipertermi ise vazodilatasyona neden olur.

2.5. FLEP KALDIRILMASI SONRASINDA FLEPTE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Flep elevasyonu sonrası beslediği anjiyozom alanında fizyolojik değişiklikler görülür(41). Travma sonrası hipoksi ve inflamatuvar yanıt sonucu flepte damar sayısı artar ve choke anastomozlar açılır.

Bu süreç flep elevasyonunu takiben arter sayısında azalma ve sempatik vazokonstrüktör mediyatörlerin salınmasıyla ilk 6 saatte kan akımı azalır. Bu etki 12-24 saatte katekolaminlerin tükenmesiyle sonlanır. Flepte 6-12 saat içinde yeterli perfüzyon sağlanmaması halinde doku nekrozu gerçekleşir. Flep kan akımı 3. günde artmaya başlar 7. günde plato çizmeye başlar. Takiben 14. güne kadar belirgin artış görülmez(88). Flep proksimalinde kan akımı ilk hafta %80 ile %100 arasında değişmekte olup flep distalinde akım birinci gün %18, yedinci gün %65 ve on ikinci günde %72 seviyesine ulaşmaktadır(42).

Flep elevasyonu sonrası gelişen iskemi için deri anaerobik mekanizmasını artırarak iskemiye adapte olmaktadır(43). Anaerobik mekanizma flep distalinde gerçekleşerek ATP, glukoz ve oksijen seviyesinin düşmesine sebep olurken laktat ve CO₂ artmaktadır.

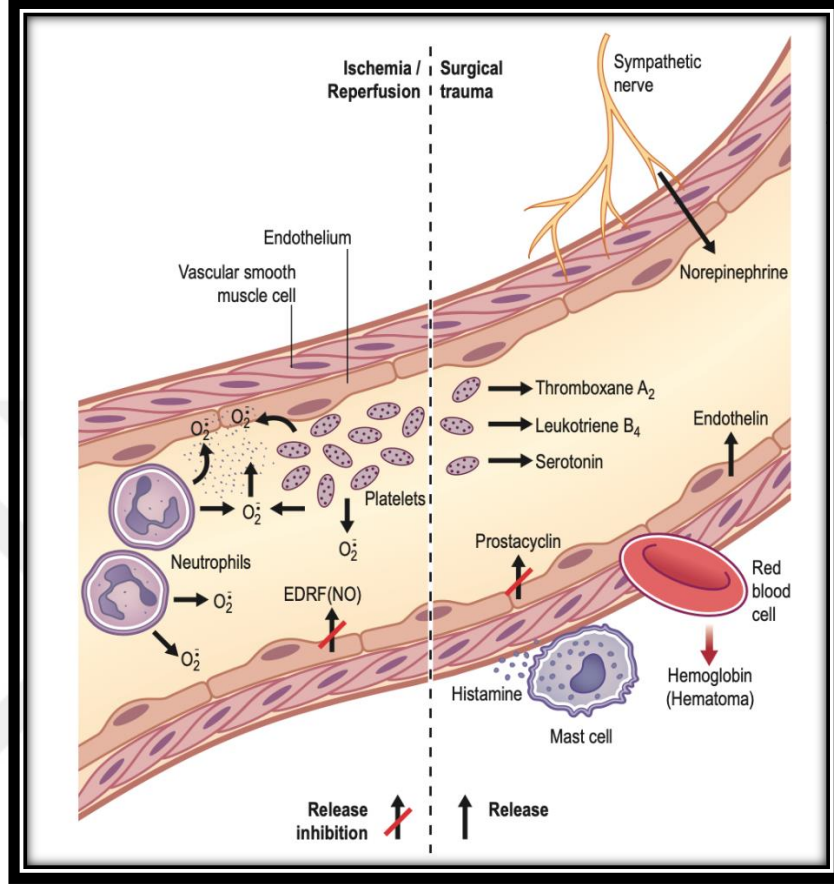
Yaklaşık 13 saate kadar kan akımı gerçekleşmediğinde bozulan ATP bağımlı sodyum potasyum ve sodyum kalsiyum kanallarında dengelerin değişmesiyle hücre içinde biriken sodyum ve kalsiyumdan dolayı endotelde hücre şişmesini takiben endotel hasarından dolayı salgılanan sitokinle başlatılan inflamatuvar süreç sonucu nötrofil infiltrasyonu sonucu serbest radikallerin artışıyla inflamasyon daha da artarak kapiller lümeninde daralma sonucu kan akımında azalma olur(44). Bu aşamada dokuyu tahrip eden serbest radikallerin nedeni olan nötrofil inhibitörleri ve antioksidanlar flep nekrozunu azaltacağı bulunmuştur(45). İskemik şartlarda biriken ATP belli enzimatik aktiviteler sonucu süperoksit serbest radikallerine dönüşür. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi serbest radikal toksisitesi ile mücadelede anahtar rol oynar ve SOD seviyesi akut rat fleplerinin distal kısmında düşük olarak bulunmuştur. Bu olay sonucu serbest radikaller yüksek derecede reaktif ve sitotoksik olup hücre ölümüne yol açmaktadırlar.

Serbest oksijen radikalleri ve inflamatuvar süreç sonucunda gelişen endotel hasarını takiben açığa çıkan subintimal kollajenlerin platelet adezyonu TXA₂, serotonin, substans p ve diğer vazodilatasyon yapan endotel geçirgenliğini arttıran histamin, bradikinin ve prostoglandin gibi maddelerin etkinliği ile ekstrasvasküler alana sıvı kaçıışı sonucu olarak interstisyel ödem intraselüler şişmeye neden olmaktadır. (Şekil 8)

Serbest radikaller aynı zamanda hücre membranı yapısal bileşeni olan lipidlerin peroksidasyonuna sebep olurlar. Bunun sonucu olarak membran lipid peroksidasyonunun ürünleri olan malondialdehid ve dien konjugatları birikir. Malondialdehid lipid peroksidasyonunun belirteci olarak oksidatif hasarın gösterilmesinde kullanılmaktadır.

Bozulan hücre içi ve dışı iyon dengelerinin sonucu olarak hücre içi Ca⁺² düzeyinin artması sonucu mitokondri zarında geçirgenlik artışına neden olur. Mitokondri membranı şişmesi sonucu oksidatif fosforilasyonu takiben dış membran

yırılması ve proapoptotik molekül olan sitokrom c sitoplazmaya salınarak hücre ölümünü tetikler.



Şekil 9: Cerrahi travma sonucu oluşan vazokontrüksiyon ve iskemi reperfüzyon hasarı (46)

2.6. FLEP SAĞKALIMINI ARTTIRAN YÖNTEM VE FARMAKOLOJİK AJANLAR

Flep yaşayabilirliğinde en önemli faktörler; flep seçimi, flep dizaynı, flep cerrahisine kadar bakteriyel yükün azaltılması ve alıcı saha hazırlanması açısından dikkatli debridman uygulanması, flebin dikkatli elevasyonu ve alıcı sahaya uygun şekilde yerleştirilmesi takiben postoperatif dönemde invaziv olmayan yöntemler ile yakın sık aralıklarla takip metodlarının uygulanmasıdır(35).

Flebin rekonstrüksiyon sonrası yakın takibi hasta bakımında kritik bir bileşendir. Fleplerin takibi için birçok teknik geliştirilmiştir ve öncelikle mikrocerrahi yöntemler ile nakledilen serbest fleplere odaklanılmıştır. Bu izleme yöntemleri küçük

damar mikroanastomozunun açıklığını değerlendirir. Amaç anastomozla ilgili herhangi bir problemi flebi kurtaracak kadar erken tespit etmektir. Vasküler pedikülünden ayrılmamış kas-deri veya perforatör flepler genellikle klinik gözlem ile izlenir.

Cilt rengi, doku turgoru, sıcaklık, flep kapiller geri dolumu ve gerekirse iğne batırmak yoluyla kanatarak takip edilebilmektedir. İdeal izleme önlemi güvenilir, tekrarlanabilir, hassas, uygun maliyetli, kullanıcı dostu ve sürekli olmalıdır (47).

Antikoagülan ilaçların ameliyat sonrası kullanımına dair somut bir kanıt olmamasına rağmen, kullanımları hala birçok cerrah tarafından uygulanmakta ve mikrovasküler doku transplantasyonunda genellikle cerrahın endişesi nedeniyle kullanılmaktadır(3).

Yaygın ameliyat sonrası tercih edilen rejimler günlük aspirin, heparin veya dekstran içerir.

Aspirin, siklo-oksijenazı bloke ederek trombositleri etkisiz hale getirir. Heparin ana antikoagülan etkisini, antitrombine (AT) bağımlı bir mekanizma yoluyla trombini ve aktive edilmiş faktör X'u (faktör Xa) etkisiz hale getirerek üretir.

Dekstranın ameliyat sonrası kullanıldığında aslında zararlı olduğu gösterilmiştir(48).

Antikoagülanların flep sonuçlarında herhangi bir fark yaratmadığını ve bazılarının istenmeyen sistemik etkileri olabileceğini gösteren iyi kanıtlar vardır.(49) Bu ilaçların kullanımı cerrahlar arasında farklılık gösterir ve çoğu zaman bu ilaçlar hastayı değil cerrahı tedavi eder(50).

Steroidler flep cerrahisinde hem deneysel hem de klinik olarak sıkça kullanılmaktadırlar. Flep sağkalımına olumlu etkisi lizozomal membran stabilizasyonu ve anti-inflamatuar olarak etki, platelet agregasyonunun inhibisyonu ve vazodilatasyon mekanizmaları üzerinden etki ederek flep sağkalımını arttırdığı düşünülmektedir (51). Random, aksiyel patern ve serbest fleplerde flep sağkalımını arttırdıkları ve nekrozu azalttıkları, kapiller kan akımını arttırdıklarını ifade eden yayınlar olduğu gibi, flep sağkalımına herhangi bir anlamlı etki göstermediklerini ifade eden yayınlar da mevcuttur.

Hipoksi durumunda fibroblastlardan salgılanarak neovaskülarizasyonu arttıran bir büyüme faktörü olan VEGF'in flep distaline kan akımını arttırdığı ve topikal, flep

içerisi, flep tabanı ve sistemik uygulamalarda flep sağ kalımını arttırdığı gösterilmiştir (52).

Sentetik bir PG I₂ analogu olan iloprost'un ratlarda random paternli dorsal cilt flebinde yaşayabilirliği arttırdığı gösterilmiştir (53).

Botulinum toksin B'nin deneysel rat modelinde mikrovasküler anastomoz bölgesine pre operatif olarak uygulandığı takdirde arter onarımındaki laser doppler akım ölçümünde kan akım debisini arttırdığı, damar çapını arttırdığı ve patentlik oranını arttırdığı gösterilmiştir(54).

β-bloker ilaç sınıfında yer alan bisoprololün miyokarda iskemik hasarı önlediği gösterilmiştir(55). Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamilin de 6 saatlik kısa süreli iskemilerde lipid peroksidasyonunu azaltıp serbest radikal hasarından koruyarak cilt fleplerinin yaşayabilirliğini artırdığı gösterilmiştir(56).

Hayvan çalışmalarında egzojen verilen serbest radikallerinin etkisini azaltan maddeler flep yaşayabilirliğini artırdıkları gösterilmiştir. Egzojen verilen süperoksit dismutaz, allopürinol, katalaz, vitamin C, deksametazon, deferoksamin gibi ajanlar flep yaşayabilirliğini artırdıkları gösterilmiştir(57), (58). Günümüzde halen flep yaşamasını artıracak farmakolojik ajanlar denenmektedir.

2.7. DEKSPENTANOL ÖZELLİKLERİ

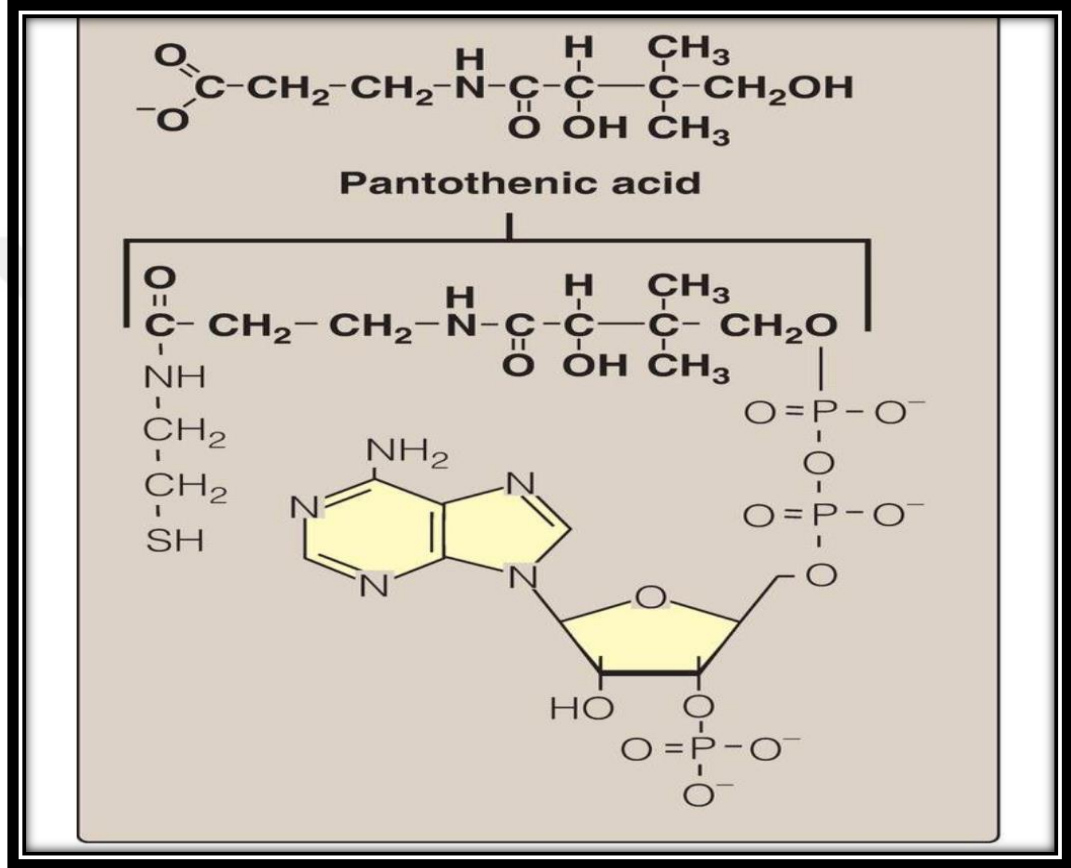
Provitamin B5 olarak da bilinen dekspentanol (Dxp) (D-pantenol; (+)-2,4-dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3 dimetilbutiramid), pantotenik asidin (PA) alkolik bir analogudur(14),(59). Hem oral hem de parenteral Dxp enzimatik olarak (pantotenilalkol dehidrojenaz) pantotenik asite oksitlenir(60).

PA, karbonhidrat, kolesterol, steroid ve ilaç metabolizmasında kofaktör görevi gören koenzim A'nın sentezini artırır(61). PA, piruvat dehidrojenaz ve sitrat sentaz enzimleri tarafından katalize edilen reaksiyonlarda yer aldığından çoğunlukla doku rejenerasyonu ve yara iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir(62).

CoA aktifleştirilmiş tiyol esterleri olarak açıl bileşiklerini taşıyan bir tiyol grubu içerir. Bu tür yapıların örnekleri süksinil CoA, yağ asil CoA ve asetil CoA'dır. (Şekil 10) Pantotenik asit ayrıca yağ asidi sentazının açıl taşıyıcı protein alanının bir bileşenidir.

Ek olarak, indirgenmiş glutatyon (GSH) ve hücre içi ATP düzeylerinde artışa aracılık ettiği için antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri de bilinmektedir(63),(65).

Bu şekilde epitelizasyon, antiinflamatuvar ve antioksidan aktivite gösterir. Dxp'nin, artan asetilkolin sentezi yoluyla devreye girebilen gastrointestinal sistem (GIS) üzerindeki peristaltizmi arttırdığı da bilinmektedir(60),(66).



Şekil 10: Koenzim A'nın yapısı (67)

Dxp oksidatif strese karşı savunmada, inflamasyon cevabında kullanılan birçok deneysel çalışmada serbest oksijen radikallerine karşı doku koruyucu etkisi bulunan antioksidan içeren ilaçlardır(68). Dxp enfeksiyon riski olan tüm yüzeyel yara türlerinde, bacak ülseri gibi kronik yaralarda, minör cerrahi girişimler sonrası yara iyileşmesini hızlandırma amacıyla kullanılmaktadır.

Literatürde yer alan çalışmalardan birinde Dxp'nin antiinflamatuvar etkisini göstermek üzere 40 rat üzerinde gentamisin ile oluşturulan renal tübüler nekroz sonrası Dxp etkisine bakılmış olup. Dxp alan grupta üre, kreatinin ve $\text{TNF-}\alpha$, TOS, OSI ve

MDA düzeyleri bakılarak yapılan değerlendirmede túbúler nekroz düzeyinin gentamisin +Dxp grubunda daha az şiddette olduğu gösterilmiştir(69).

Literatürde yer alan diğer başka bir çalışmada Dxp'nin mezenter iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarı üzerine olan etkisine bakılmıştır. Genel olarak 40 sıçan, bir kontrol, bir Dxp ve 3 İ/R grubu içeren çalışmada Dxp verilen her iki grupta da bağırsak İ/R hasarının neden olduğu histopatolojik değişiklikler ve histolojik iyileşmeler gözlemlendi(66).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 21.08.2023 tarihli ve 2023-37 nolu onay alınarak, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

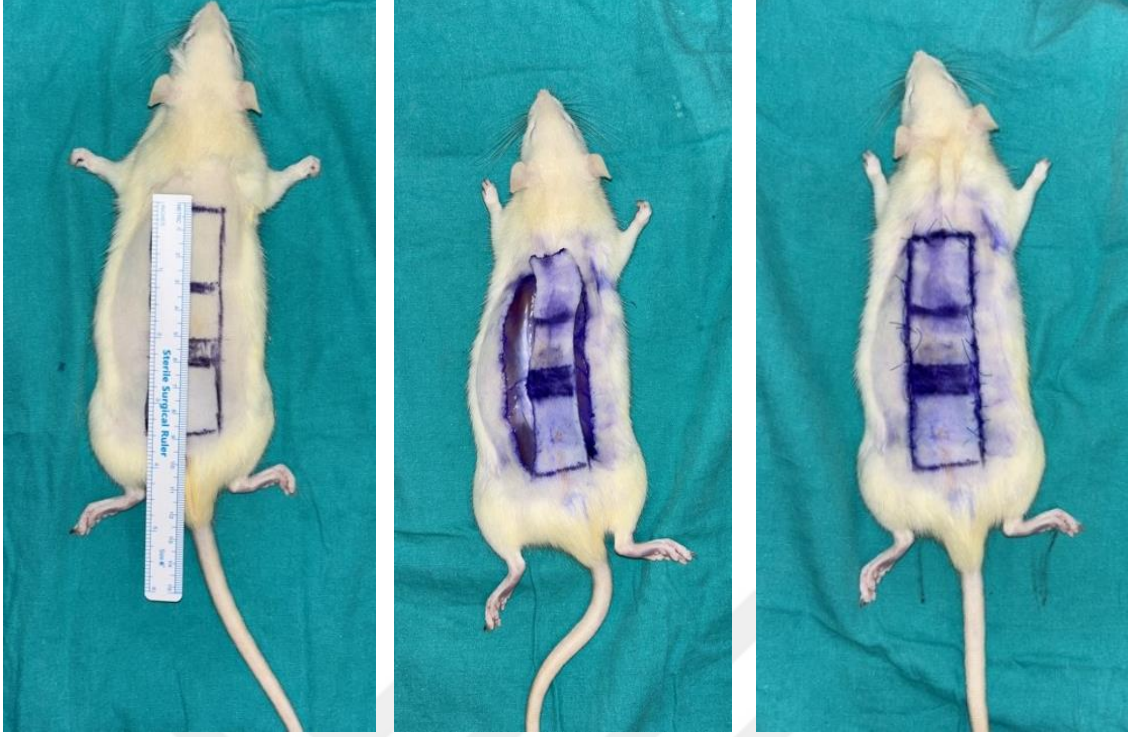
Güç analizi (power analiz) yapılmasını takiben deney hayvanı olarak, ağırlıkları 250-500 gr arasında 32 adet Sprague Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır (Tablo 1). Deney hayvanları, oda ısısında ortalama 22-24 °C sıcaklıkta, ışıkları 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde havalandırması bulunan bir odada tek tek ayrı kafeslerde barındırıldı. Çalışma süresince sıçanlara standart sıçan yemi ve içerisinde analjezik ilaç (parasetamol) bulunan musluk suyu verilmiştir.

Flep nekrozunu karşılaştırma amaçlı; yaşayan ve nekroz olan alanların oranı, histopatolojik olarak ödem, fibrozis, granülasyon dokusu oluşumu, ülser varlığı, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk, apoptotik hücre varlığı ve kalsifikasyon varlığı değerlendirme parametreleri olarak kullanıldı.

3.1.CERRAHİ YÖNTEM

Cerrahi işlem öncesi sıçanlara 5 mg/kg ksilazin (Basilazin® %2 25 ml) ve 35 mg/kg ketamin (Ketalar® 50 mg/mL)intraperitoneal yapıp anestezi sağlanmıştır. Anesteziyi takiben sırt kısımlarındaki flep alanları elektrikli tıraş makinesi ile tıraş edildikten sonra operasyon masasına prone yatırıldı. Sıçanların sırtında posterior iliak çıkıntılar gibi referans noktaları dikkate alınarak cilt kalemi ile ortalama 3x9cm boyutlarında kaudal pediküllü dorsal, Mc Farlane sıçan deri flebi çizildi(70). Deri flebi proksimalden distale olacak şekilde eşit olarak 3x3 cm lik flep alanları işaretlendi. (Şekil 11)

Cerrahi alan povidon iodine uygun cerrahi alan temizliği ve steril örtüldükten sonra flepler deri altındaki pannikulus karnosus kası da dahil edilerek sırt kasları üzerindeki gevşek avasküler planda kaldırıldı. Flepler kaldırıldıktan sonra tekrar anatomik yerine 4/0 keskin prolen sütürler ile adapte edildi (Şekil 12). Operasyon bölgesi serum fizyolojik ile temizlenmesini takiben sıçanlar uyanmaya bırakıldı. Deneklerin birbirlerine zarar vermemesi için ayrı kafeslerde takip edildi. Bu cerrahi işlem yapılan denekler 4 adet çalışma grubuna ayrıldı.



Şekil 11: Flep tasarımı, kaldırılması ve sütürasyonu

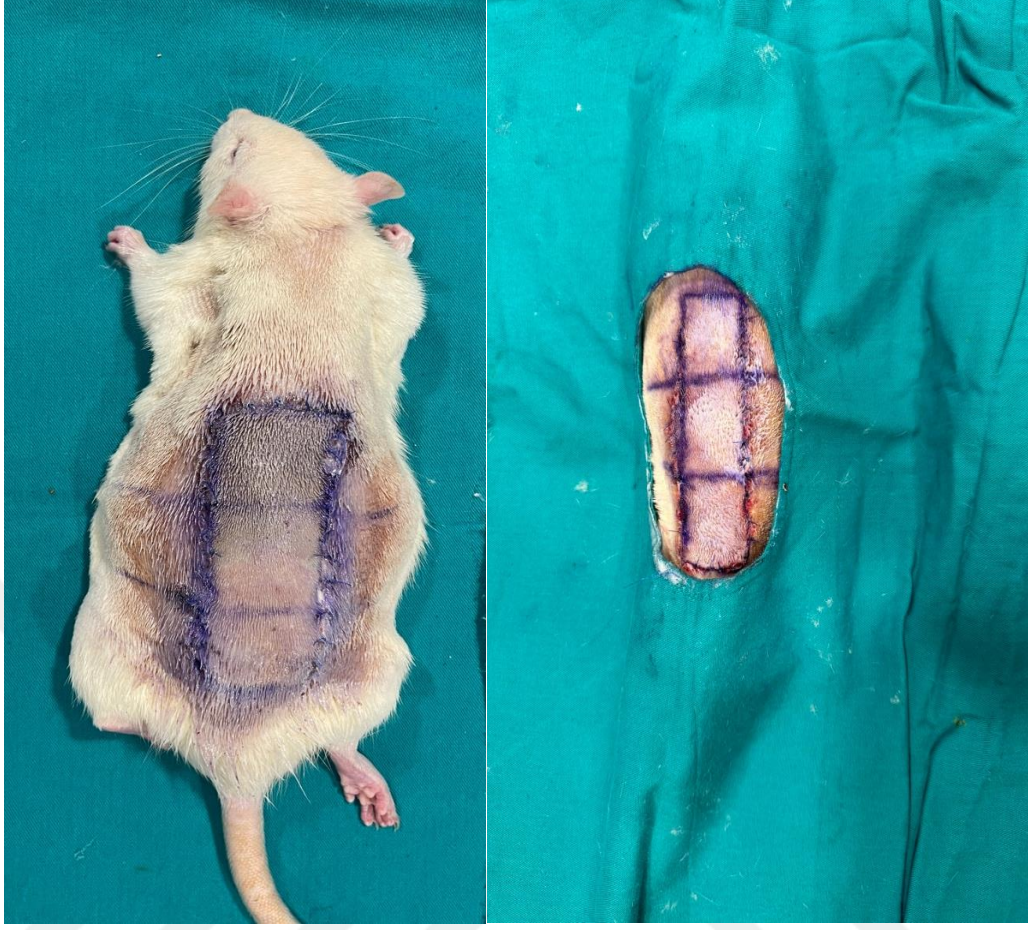
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI

Grup 1: Kontrol grubu (n:8)

İntraperitoneal anestezi ve steril örtünmeyi tekiben distal bazlı ortalama 3×9 cm'lik standart "McFarlane" flebi pannikulus karnosus'u içerecek şekilde eleve edilip 4/0 prolén sütür ile tekrar cerrahi alana adapte edildi. Cerrahi işlem sonrası 1 hafta boyunca oral salin verildi.

Grup 2: Topikal dekspentanól uygulanan grup (n:8)

İntraperitoneal anestezi ve steril örtünmeyi takiben distal bazlı ortalama 3×9 cm'lik standart "McFarlane" flebi pannikulus karnosus'u içerecek şekilde eleve edilip 4/0 prolén sütür ile tekrar cerrahi alana adapte edildi. Cerrahi işlem sonrası 1 hafta boyunca günde 2 defa flep sınırlarına %5'lik dekspentanól pomad (Bepanthol® Derma) uygulanan grup. (Şekil 13)



Şekil 12: Topikal dekspentanöl uygulaması

Grup 3: İntraperitoneal dekspentanöl uygulanan grup (n:8)

İntraperitoneal anestezi ve steril örtünmeyi tekiben distal bazlı ortalama 3×9 cm'lik standart "McFarlane" flebi pannikulus karnosus'u içerecek şekilde eleve edilip 4/0 prolent sütün ile tekrar cerrahi alana adapte edildi. Cerrahi işlemden sonra 1 hafta süre ile 500 mg/kg/gün dekspentanöl intraperitoneal verilerek takip edilen grup(69).

Grup 4: İntraperitoneal ve topikal dekspentanöl uygulanan grup (n:8)

İntraperitoneal anestezi ve steril örtünmeyi tekiben distal bazlı ortalama 3×9 cm'lik standart "McFarlane" flebi pannikulus karnosus'u içerecek şekilde eleve edilip 4/0 prolent sütün ile tekrar cerrahi alana adapte edildi. Cerrahi işlemden sonra 1 hafta süre ile 500 mg/kg/gün dekspentanöl (BEPANTHEN® 500 mg/2 mL) intraperitoneal ve günde 2 defa flep sınırlarına %5'lik dekspentanöl pomad uygulanan grup verilerek takip edilen grup.

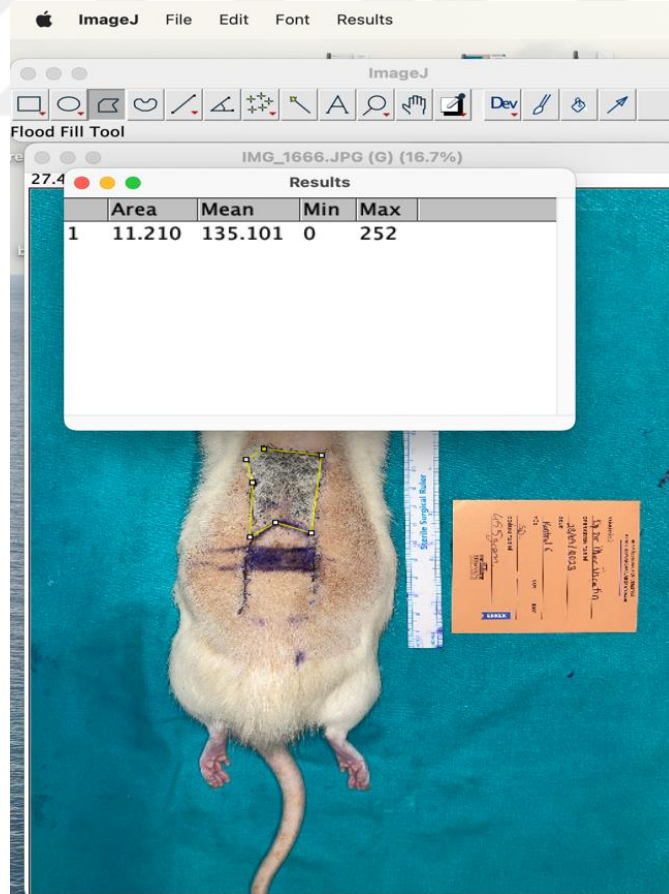
3.3. DENEYİN SONLANDIRILMASI

Baktığımız deneysel çalışmalarda flep yaşayabilirliğinin değerlendirilmesi operasyon sonrası 5. gün ile 10. gün arasında fleplerdeki değişimler incelenerek yapılmaktadır(71),(72).Bu çalışmada deneyin sonlandırılması, örneklerin alınması ve nekroz oranlarının değerlendirilmesi için fotoğlama işlemi operasyon sonrası 7. günde yapıldı. Hayvanlar yüksek doz anestezi uygulanarak sakrifiye edildi.

3.4. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

3.4.1. Fleplerde Nekrotik ve Yaşayan Alanların (Topografik) Oranlarının Değerlendirilmesi

Deney sonlandırılmadan önce tüm ratların fotoğrafları çekildi. Fotoğraflar bilgisayarda Image-J programı kullanılarak flepteki canlı alan, toplam flep alanı ve nekroze olan doku alanı ve nekrotik dokuların oranı gibi veriler her grup ve her rat için hesaplandı. Alan hesabında standart ölçüm cetveli kullanılmıştır. (Şekil 13, 14)



Şekil 13: Image-J programı ile nekrotik doku alanı ölçümü



Şekil 14:Image-J programı ile toplam flep alanı ölçümü

3.4.2. Histopatolojik inceleme:

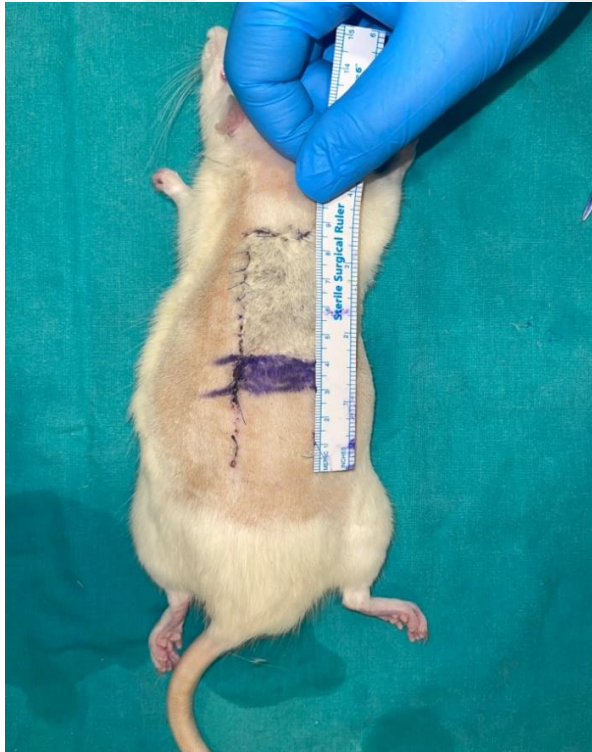
Tüm gruplarda postoperatif 7. günde tüm fleplerin proksimal kısmının distal 1x3 cm'lik kısımları patolojik değerlendirmeye alınmıştır (Şekil 15). 32 biyopsi materyali %10'luk formaldehit ile tespit edildi. Rutin takip işlemlerinden geçirilen dokulardan parafin bloklar hazırlandı. 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen eozin ile boyandı. Preparatlar iki patoloji uzmanı tarafından kör olarak değerlendirildi. Kesitlerde ödem, fibrozis, granülasyon dokusu oluşumu, ülser varlığı, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk, apoptotik hücre varlığı ve kalsifikasyon varlığı değerlendirildi. Ödem, fibrozis, granülasyon dokusu oluşumu, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk (Yok=0, Hafif=1, Orta=2, Belirgin=3) skorlandı. Ülser, apoptotik hücre ve kalsifikasyon ise var/yok şeklinde değerlendirildi. (Tablo 1-2)

Tablo 1: Ödem, Fibrozis, Granülasyon, Nötrofil yoğunluğu ve Mikrovasküler yoğunluk için skorlama

	Normal	Hafif	Orta	Belirgin
Ödem	0	1	2	3
Fibrozis	0	1	2	3
Granülasyon	0	1	2	3
Nötrofil yoğunluğu	0	1	2	3
Mikrovasküler yoğunluk	0	1	2	3

Tablo 2: Ülser, Apoptik hücre ve Kalsifikasyon için skorlama

	Var	Yok
Ülser	1	0
Apoptotik hücre	1	0
Kalsifikasyon	1	0



Şekil 15: Patoloji alınan kısım

3.4.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 2017 yazılımını kullanarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test ve Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi kullanılmıştır. Örneklem sayısı 30'un altında olduğu için bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. FLEP ALANLARININ MORFOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

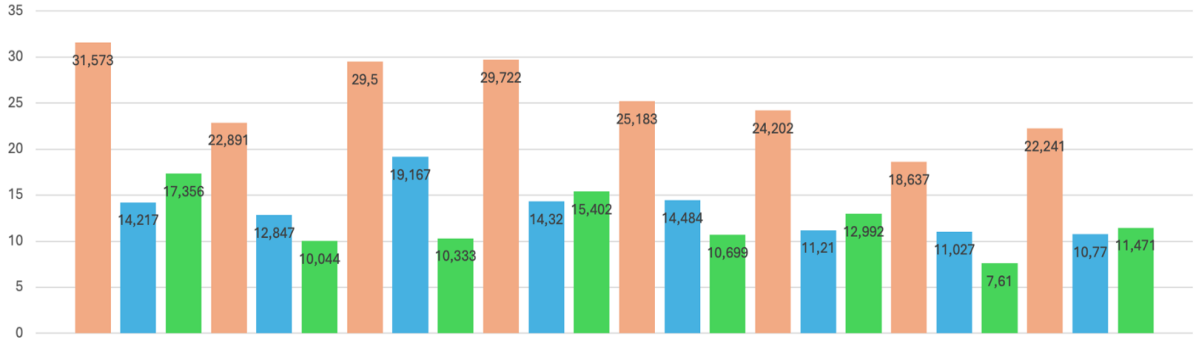
Tüm hayvanların flep alanları operasyon sonrası 7. günde deney sonlandırılmasından önce fotoğraflandı. Fotoğraflar Image J programı yardımı ile dijital ortamda ölçüldü. Ölçümlerde fleplerin canlı alan miktarı (cm²), nekrotik alan miktarı (cm²) ve toplam flep alan miktarı (cm²) ölçüldü. Tablo 3’de ise yine genel alan ölçüm değerlerine ilişkin istatistiki bilgiler yer almaktadır. Buna göre, ortalama Toplam Flep Alanı 26,709±4,147 iken, Nekroz Alanı ortalaması 12,473±2,727 ve Canlı Alan ortalaması 14,243±4,26 olarak ölçülmüştür. (Tablo 4)

Değişkenler (n=32)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Toplam Flep Alanı	26,709±4,147	26,467(22,782-30,168)	18,673-33,541
Nekroz Alanı	12,473±2,727	12,194(10,898-14,357)	5,904-19,167
Canlı Alan	14,243±4,26	14,263(10,465-16,988)	7,61-25,663

Tablo 3: Tüm Gruplarda Alan Ölçüm Değerleri

Kontrol grubuna ait ölçümlerde ortalama canlı alan miktarı 11,1cm², nekrotik alan miktarı 13,5cm², toplam flep alan miktarı 24,6 cm² olarak belirlendi. (Tablo 4) Fleplerde ortalama nekroz alan miktarı %54 olarak hesaplandı.

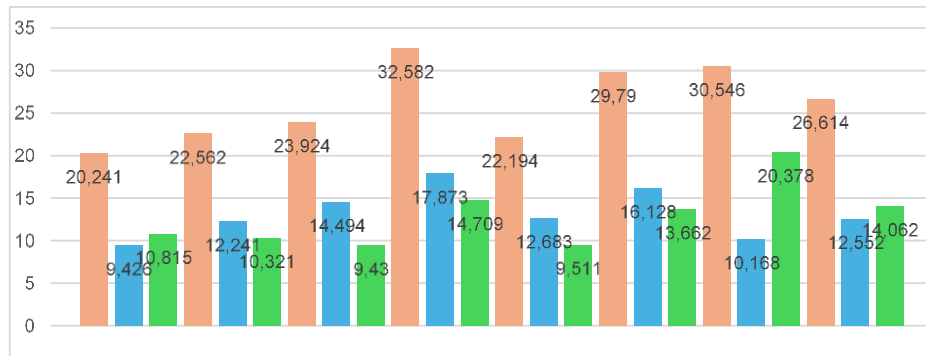
Tablo 4: Kontrol grubuna ait fleplerin canlı ve nekroz alanları



/ GRUP ALAN /	KONTROL 1	KONTROL 2	KONTROL 3	KONTROL 4	KONTROL 5	KONTROL 6	KONTROL 7	KONTROL 8
TOPLAM ALAN	31,573	22,891	29,500	29,722	25,183	24,202	18,673	22,241
NEKROZ ALANI	14,217	12,847	19,167	14,320	14,484	11,210	11,027	10,770
CANLI ALAN	17,356	10,044	10,333	15,402	10,699	12,992	7,61	11,471

Topikal ilaç uygulaması yapılan gruba ait ölçümlerde ortalama canlı alan miktarı 12.2cm^2 , nekrotik alan miktarı 12.6cm^2 , toplam flep alan miktarı 25.2cm^2 olarak belirlendi. (Tablo 5) Fleplerde ortalama nekroz alan miktarı %50 olarak hesaplandı.

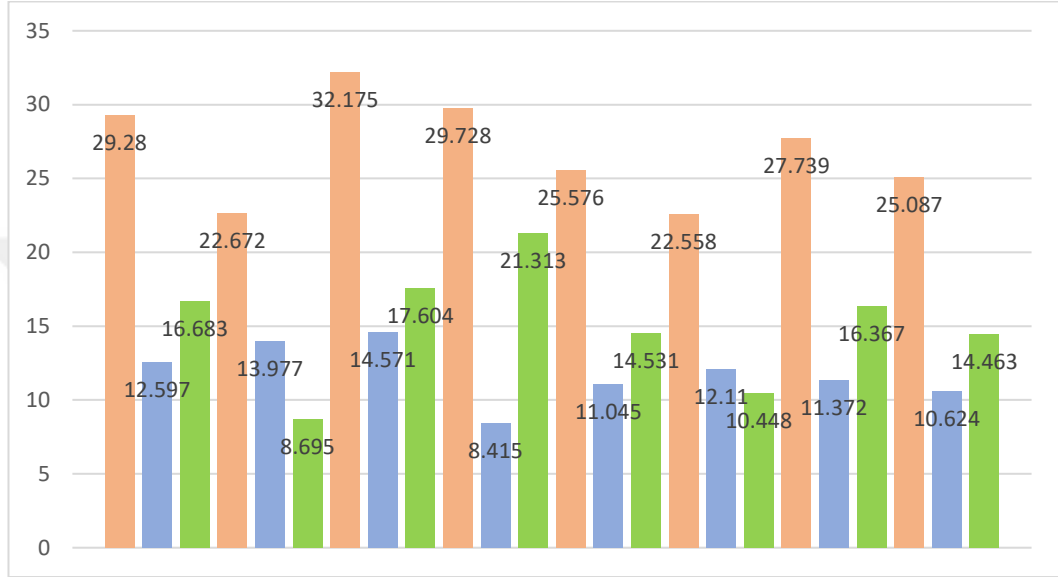
Tablo 5: Topikal ilaç uygulanan gruba ait fleplerin canlı ve nekroz alanları



/GRUP ALAN/	TOPIKAL 1	TOPIKAL 2	TOPIKAL 3	TOPIKAL 4	TOPIKAL 5	TOPIKAL 6	TOPIKAL 7	TOPIKAL 8
TOPLAM ALAN	20.241	22.562	23.924	32.582	22.194	29.790	30.546	26.614
NEKROZ ALANI	9.426	12.241	14.494	17.873	12.683	16.128	10.168	12.552
CANLI ALAN	10.815	10.321	9.430	14.709	9.511	13.662	20.378	14.062

İntraperitoneal ilaç uygulaması yapılan gruba ait ölçümler canlı alan miktarı 15.4 cm², nekrotik alan miktarı 11.7cm², toplam flep alan miktarı 26.6 cm² olarak belirlendi. (Tablo 6) Fleplerde ortalama nekroz alan miktarı %43 olarak hesaplandı.

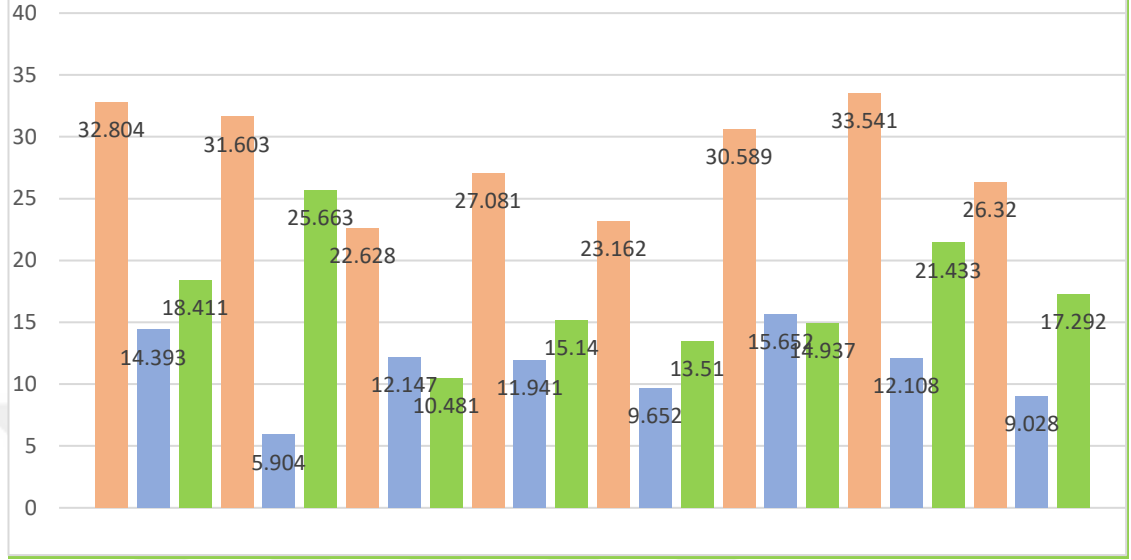
Tablo 6: İntraperitoneal ilaç uygulanan gruba ait fleplerin canlı ve nekroz alanları



/GRUP ALAN/	İP 1	İP 2	İP 3	İP 4	İP 5	İP 6	İP 7	İP 8
TOPLAM ALAN	29.280	22.672	32.175	29.728	25.576	22.258	27.739	25.087
NEKROZ ALANI	12.597	13.977	14.571	8.415	11.045	12.110	11.372	10.624
CANLI ALAN	16.683	8.695	17.604	21.313	14.531	10.448	16.367	14.463

Topikal ve intraperitoneal ilaç uygulaması yapılan gruba ait ölçümlerde canlı alan miktarı 16.2cm², nekrotik alan miktarı 12 cm², toplam flep alan miktarı 28.8cm² olarak belirlendi. (Tablo 7) Fleplerde ortalama nekroz alan miktarı %41 olarak hesaplandı.

Tablo 7: İntraperitoneal ve topikal ilaç uygulanan gruba ait fleplerin canlı ve nekroz alanları



/ GRUP ALAN/	TİP 1	TİP 2	TİP 3	TİP 4	TİP 5	TİP 6	TİP 7	TİP 8
TOPLAM ALAN	32.804	31.603	22.628	27.081	23.162	30.589	33.541	26.320
NEKROZ ALANI	14.393	5.904	12.147	11.941	9.652	15.652	12.108	9.028
CANLI ALAN	18.411	25.663	10.481	15.140	13.510	14.937	21.433	17.292

Çalışmanın son bölümünde, çalışma gruplarına göre alan ölçüm değerlerinin farklılık gösterip göstermediği araştırılmış ve analiz sonuçları Tablo 8’de sunulmuştur. Her ne kadar, toplam flep alanı ve canlı alan T+IP grubunda ve nekroz alanı kontrol grubunda en yüksek değerlerini almış olsa da, yapılan istatistiksel analiz sonuçları söz konusu alan ölçümlerinin çalışma gruplarında benzer skorlar aldığını göstermiştir ($p>0,05$).

Tablo 8: Canlı ve nekroz alanlarının istatistiksel karşılaştırılması

Değişkenler	Çalışma Grupları				p ^k
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Toplam Flep Alanı	24,693(22,566-29,611)	25,269(22,378-30,168)	26,658(23,88-29,504)	28,835(24,741-32,204)	0,422
Nekroz Alanı	13,532(11,119-14,402)	12,618(11,205-15,311)	11,741(10,835-13,287)	12,025(9,34-13,27)	0,443
Canlı Alan	11,085(10,189-14,197)	12,239(9,916-14,386)	15,449(12,456-17,144)	16,216(14,224-19,922)	0,081

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

4.2 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Tablo 9’da çalışmadaki tüm olguların genel histopatolojik ölçüm değerlerine yer verilmiştir. Ödem, fibrozis ve granülasyon parametrelerinde hafif kategorisi; nötrofil yoğunluğu ve mikrovasküler yoğunluk parametrelerinde ise belirgin kategorisi daha fazla olgunun yer aldığı kategoriler olmuştur. Olguların %84,4’ünde ülser, %37,5’inde apoptotik hücre ve %40,6’sında kalsifikasyon görülmüştür.

Tablo 9: Histopatolojik Ölçüm Değerleri

Değişkenler (n=32)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ödem		
Normal	2	6,3
Hafif	21	65,6
Orta	5	15,6
Belirgin	4	12,5
Fibrozis		
Normal	2	6,3
Hafif	28	87,5
Orta	1	3,1
Belirgin	1	3,1
Granülasyon		
Normal	2	6,3
Hafif	18	56,3
Orta	9	28,1
Belirgin	3	9,4
Ülser		
Yok	5	15,6
Var	27	84,4
Nötrofil Yoğunluğu		
Normal	2	6,3
Hafif	11	34,4
Orta	6	18,8
Belirgin	13	40,6
Mikrovasküler Yoğunluğu		
Normal	0	0
Hafif	7	21,9
Orta	11	34,4
Belirgin	14	43,8
Apoptotik Hücre		
Yok	20	62,5
Var	12	37,5
Kalsifikasyon		
Yok	19	59,4
Var	13	40,6

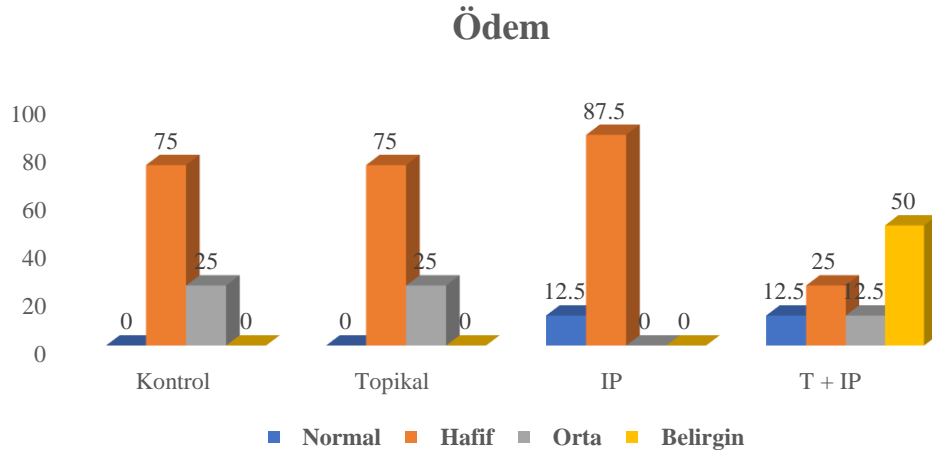
Tablo 10’da görülen analiz sonuçları, her ne kadar ödem oranlarının çalışma gruplarına göre anlamlı şekilde farklılık gösterdiğini ifade etse de ($p=0,014$), anlamlı farklılığın hangi alt kategorilerde olduğunu anlamak amacıyla yapılan ileri analiz sonuçları gruplar arasındaki anlamlılığın geçerli olmadığını göstermiştir. Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi sonrasında, gruplar arasında ödem dağılımının istatistiki açıdan benzer olduğu görülmüştür.

Tablo10: Gruplara Göre Ödem

Değişkenler	Çalışma Grupları				p*
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Ödem					0,014
Normal	0(0) ^a	0(0) ^a	1(12,5) ^a	1(12,5) ^a	
Hafif	6(75) ^a	6(75) ^a	7(87,5) ^a	2(25) ^a	
Orta	2(25) ^a	2(25) ^a	0(0) ^a	1(12,5) ^a	
Belirgin	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	4(50) ^a	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’s Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

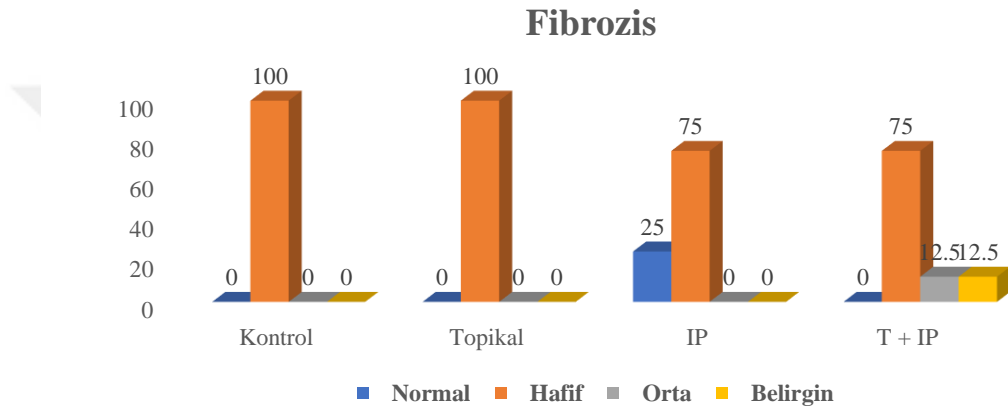


Fibrozis dağılımları çalışma grupları arasında istatistiki açıdan herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,126$; Tablo 11). Tablo 11’de de görüldüğü gibi, fibrosiz alt kategorileri gruplarda benzer dağılımlar sergilemiştir.

Tablo 11: Gruplara Göre Fibrozis

Değişkenler	Çalışma Grupları				p*
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Fibrozis					0,126
Normal	0(0)	0(0)	2(25)	0(0)	
Hafif	8(100)	8(100)	6(75)	6(75)	
Orta	0(0)	0(0)	0(0)	1(12,5)	
Belirgin	0(0)	0(0)	0(0)	1(12,5)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%)



Çalışma grupları arasında anlamlı şekilde farklılaşan parametrelerden birisi granülasyon olmuştur (p=0,001; Tablo 12). Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, anlamlı farklılıkların hafif ve orta granülasyon kategorilerinde olduğunu göstermiştir. Buna göre, hafif granülasyon görülme sıklıkları Topikal ve T+IP gruplarında, Kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha düşük oranlar almışken, orta Granülasyon ise Topikal grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek oran almıştır.

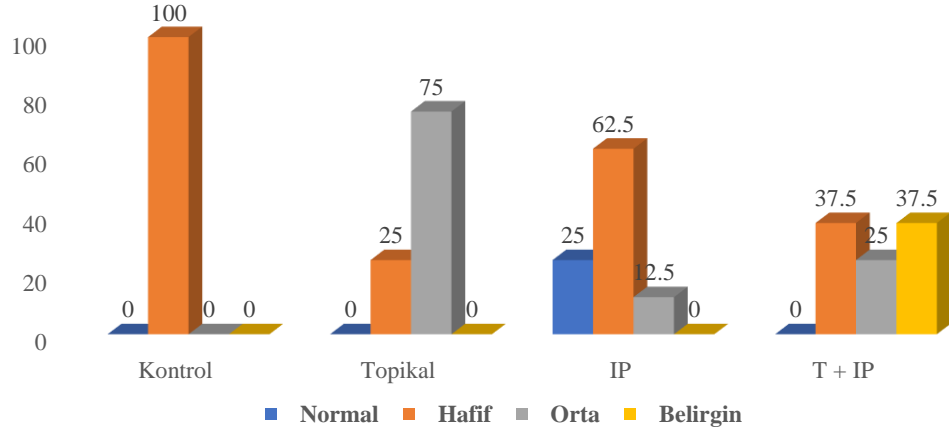
Tablo 12: Gruplara Göre Granülasyon

Değişkenler	Çalışma Grupları				p*
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Granülasyon					0,001
Normal	0(0) ^a	0(0) ^a	2(25) ^a	0(0) ^a	
Hafif	8(100) ^a	2(25) ^b	5(62,5) ^{a,b}	3(37,5) ^b	
Orta	0(0) ^a	6(75) ^b	1(12,5) ^{a,b}	2(25) ^{a,b}	
Belirgin	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	3(37,5) ^a	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Granülasyon



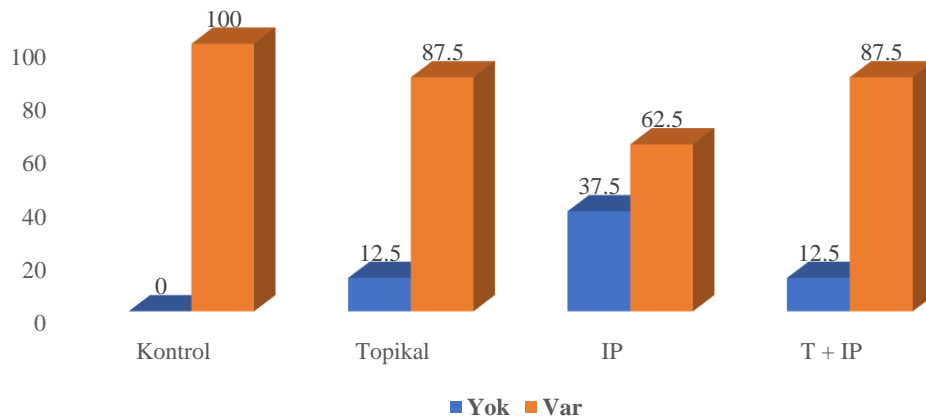
Ülser varlığı çalışma gruplarında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,341$; Tablo 13). Ülser varlığı kontrol grubunun tamamında, Topikal ve T+IP gruplarının %87,5'inde ve IP grubunun %62,5'inde mevcuttur.

Tablo 13: Gruplara Göre Ülser

Değişkenler	Çalışma Grupları				p*
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Ülser					0,341
Yok	0(0)	1(12,5)	3(37,5)	1(12,5)	
Var	8(100)	7(87,5)	5(62,5)	7(87,5)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%)

Ülser



Çalışma grupları arasında anlamlı farklılığın görüldüğü bir diğer parametre olan nötrofil yoğunluğu ($p=0,013$; Tablo 14) parametresinde anlamlı farklılıkları Hafif

ve Belirgin kategorilerindedir. IP grubunda hafif nötrofil yoğunluğu varlığı (%75) T+IP grubuna (%0) göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bununla birlikte, Topikal ve T+IP gruplarındaki belirgin nötrofil yoğunluğu ise IP grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek oranlar almıştır.

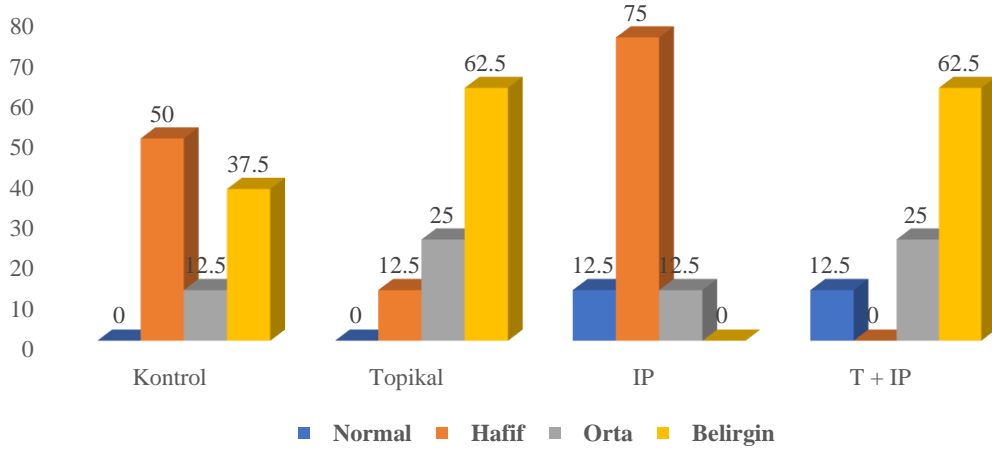
Tablo 14: Gruplara Göre Nötrofil Yoğunluğu

Değişkenler	Çalışma Grupları				p*
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Nötrofil Yoğunluğu					0,013
Normal	0(0) ^a	0(0) ^a	1(12,5) ^a	1(12,5) ^a	
Hafif	4(50) ^{a,b}	1(12,5) ^{a,b}	6(75) ^b	0(0) ^a	
Orta	1(12,5) ^a	2(25) ^a	1(12,5) ^a	2(25) ^a	
Belirgin	3(37,5) ^{a,b,c}	5(62,5) ^c	0(0) ^b	5(62,5) ^{a,c}	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Nötrofil Yoğunluğu



Hiçbir çalışma grubunda normal kategorisinde gözlemin olmadığı mikrovasküler yoğunluk parametresinin hafif ve belirgin kategorileri çalışma gruplarına göre anlamlı şekilde farklılaşmaktadır (p=0,026; Tablo 15). Kontrol grubundaki hafif mikrovasküler yoğunluk oranı (%62,5) T+IP grubuna (%0) göre ve T+IP grubundaki belirgin mikrovasküler yoğunluk oranı (75), Kontrol grubuna (%0) göre anlamlı olarak daha yüksektir.

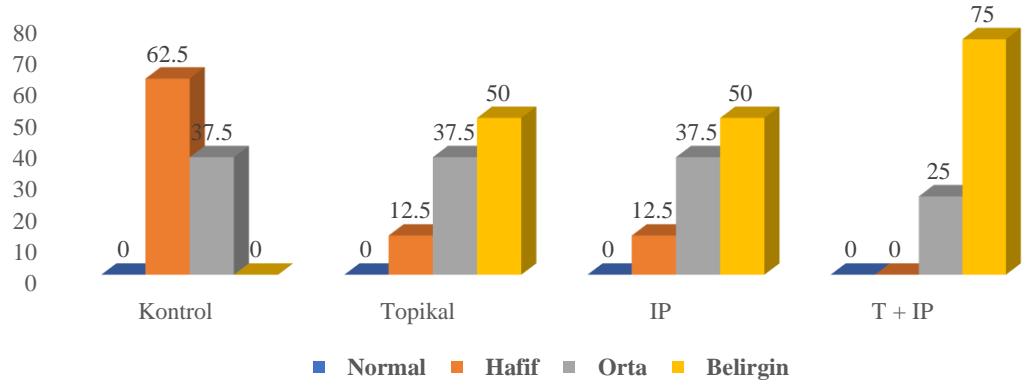
Tablo 15: Gruplara Göre Mikrovasküler Yoğunluk

Değişkenler	Çalışma Grupları				p*
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Mikrovasküler Yoğunluk					0,026
Hafif	5(62,5) ^a	1(12,5) ^{a,b}	1(12,5) ^{a,b}	0(0) ^b	
Orta	3(37,5) ^a	3(37,5) ^a	3(37,5) ^a	2(25) ^a	
Belirgin	0(0) ^a	4(50) ^{a,b}	4(50) ^{a,b}	6(75) ^b	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farklı temsil etmektedir.

Mikrovasküler Yoğunluk



Çalışma gruplarına göre apoptotik hücre varlığı anlamlı şekilde farklılaşmaktadır (p=0,005; Tablo 16). Topikal gruptaki apoptotik hücre varlığı oranı (%87,5), IP ve T+IP gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

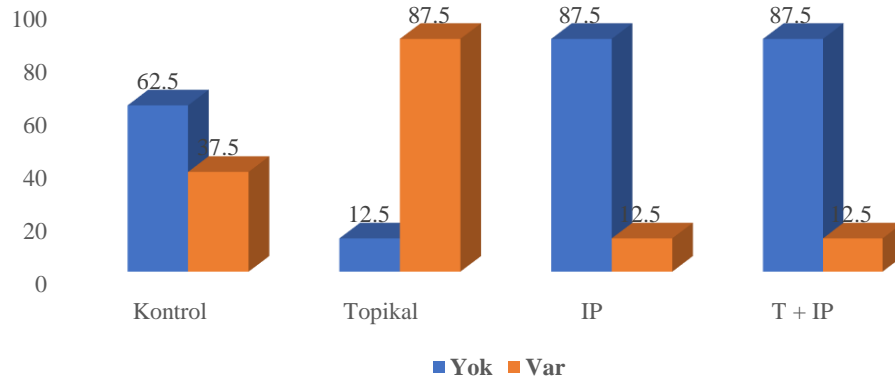
Tablo 16: Gruplara Göre Apoptotik Hücre

Değişkenler	Çalışma Grupları				p*
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Apoptotik Hücre					0,005
Yok	5(62,5) ^{a,b}	1(12,5) ^b	7(87,5) ^a	7(87,5) ^a	
Var	3(37,5) ^{a,b}	7(87,5) ^b	1(12,5) ^a	1(12,5) ^a	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farklı temsil etmektedir.

Apoptotik Hücre



Çalışma gruplarında kalsifikasyon varlığının anlamlı şekilde farklılaşp farklılaşmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçlarına Tablo 17’de yer verilmiştir. Analiz sonuçları, kalsifikasyon varlığının çalışma gruplarında anlamlı şekilde farklılaştığını göstermiştir ($p=0,004$). Apoptotik hücre varlığında olduğu gibi, kalsifikasyon varlığı da Topikal grupta, IP ve T+IP gruplarına göre anlamlı şekilde yüksektir.

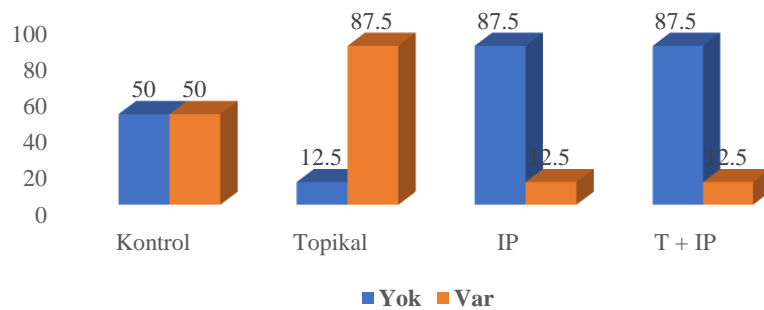
Tablo 17: Gruplara Göre Kalsifikasyon

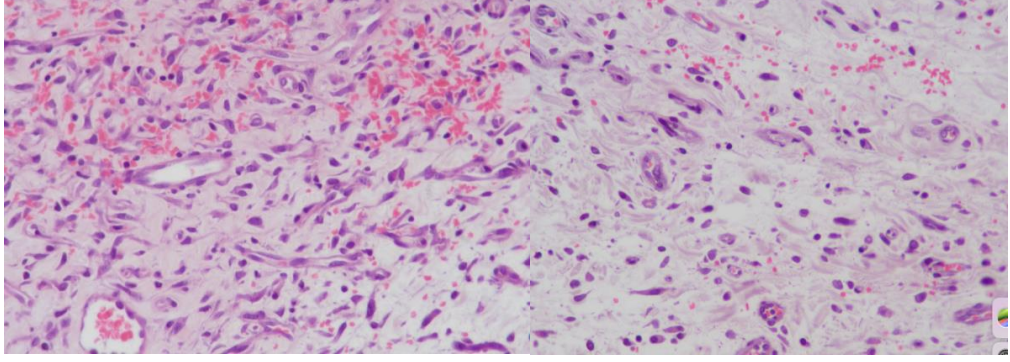
Değişkenler	Çalışma Grupları				p*
	Kontrol (n:8)	Topikal (n:8)	IP (n:8)	T + IP (n:8)	
Kalsifikasyon					0,004
Yok	4(50) ^{a,b}	1(12,5) ^b	7(87,5) ^a	7(87,5) ^a	
Var	4(50) ^{a,b}	7(87,5) ^b	1(12,5) ^a	1(12,5) ^a	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’s Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

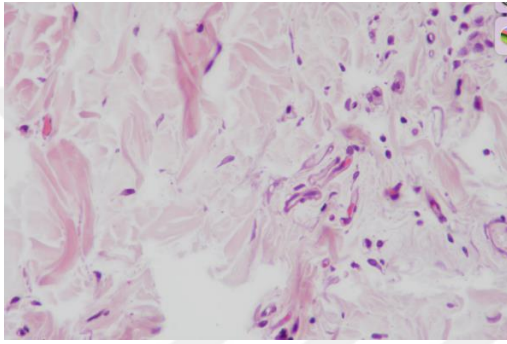
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Kalsifikasyon

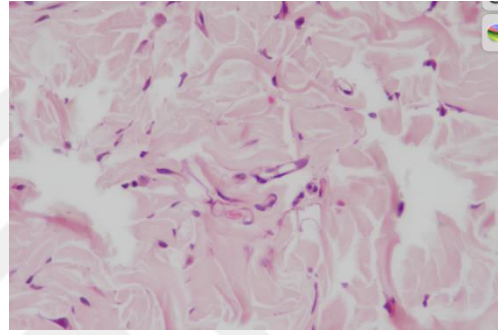




Kontrol Topikal

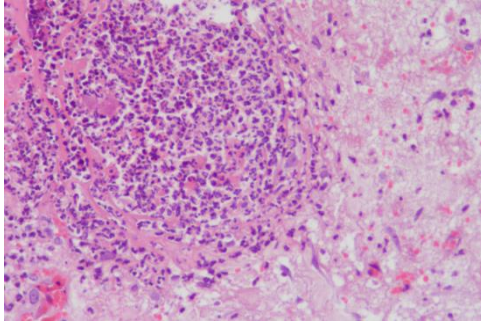


İntraperitoneal

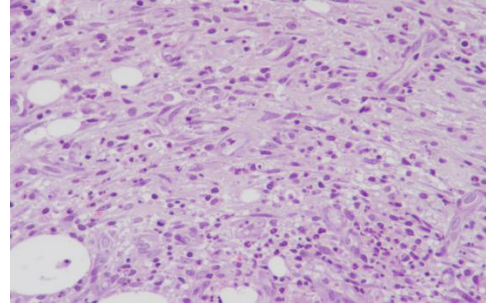


Topikal +intraperitoneal

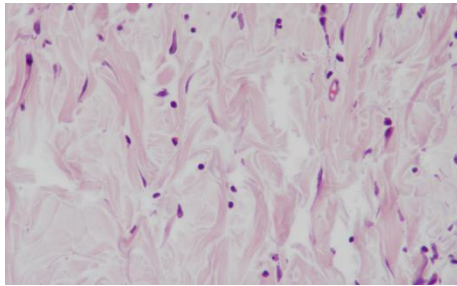
Şekil 16: Gruplardaki mikrovasküler yoğunluk örnekleri



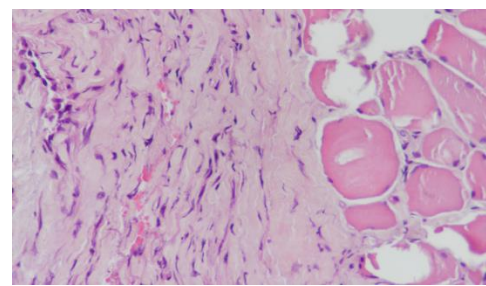
Kontrol



Topikal



İntraperitoneal



Topikal +intraperitoneal

Şekil 17: Gruplardaki nötrofil yoğunluk örnekleri

5. TARTIŞMA

Plastik cerrahide doğumsal ve edinsel nedenlerle birçok doku defektleriyle karşılaşırız. Bu defektlerin belirli bir kısmı primer onarım, sekonder iyileşme ve deri greftleriyle onarılsa da önemli bir çoğunluğunda lokal fleplerden serbest fleplere kadar uzanan fleple rekonstrüksiyon ihtiyacı oluşmaktadır. Ancak fleple onarımlarda en önemli sorun vasküler yetmezlik sonucu özellikle flep distalinde oluşan kısmi ya da tam kat nekrozlar olmaktadır. Bu nedenle flebin vasküler yetmezliğini önlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Flep kaldırılması ve alıcı sahaya transferi sonrası takip edilen ameliyat sonrası periyotta en önemli sebebin dolaşım yetmezliği olduğu birçok araştırmada bildirilmiştir(72), (73).

Bu korkulan etkilerin sonucu komplikasyon gelişmemesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Flepte nekroz görülmesini önleyebilecek en net ispatlanmış yöntem vasküler geciktirme (delay) yöntemidir(74). Ancak delay sonrası ekstra bir operasyon gerekliliği maliyetli ve zaman kaybettiricidir. Bu amaçla delay etkisi gösterebilecek farmakolojik çalışmalar yapılmakta ve uygun tedaviler araştırılmaya devam etmektedir.

Biz çalışmamızı tasarlarken referans yayınlardan yola çıkarak en sık kullanılan 9x3 cm'lik kaudal bazlı McFarlane flebi olacak şekilde tasarladık(89). Makroskobik incelemede McFarlane ve ark bu fleplerdeki çalışmalar sonucunda flep alanı nekrozunu %22'si ile %50'si arasında olduğu ve Myers ve ark yaptığı çalışmada %23 ile %52 arasında nekroz olduğu bulunmuştur(90),(91). Bizim çalışmamızda makroskobik olarak nekroz değerlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlı sonuç olmamasına rağmen literatürdeki sonuçlarla paralel sonuçlara ulaşmış olduk.

Flep cerrahisi sonrası meydana gelen nekrozdaki iki ana faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler azalan sempatik aktivasyon ve flep distalindeki kan akımının azalmasıdır. Flep elevasyonunu takiben oluşan adrenerjik nörotransmitterler ile oluşan vazokonstriksiyon 24 saat sürmektedir. 12 saatte flep distalinde oluşan iskemi 24. saati takiben reperfüzyon hasarı ile sonuçlanacaktır. Bu sebeple mikrovasküler dolaşım bozukluğu ve sonucunda nekroz meydana gelir. Anaerobik glikolizasyonu takiben reaktif oksijen ürünleri artışı ile hücre zarı lipid peroksidasyonuna uğrar ve endotel hasarına neden olur. Reperfüzyonu takiben serbest

oksijen radikalleri oluşur. Serbest oksijen radikallerine karşı vücudumuzda öncelikli olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve metal bağlayıcı proteinlerin yanı sıra vitamin E, vitamin C, pantotenik asit, albümin, beta karoten ve DNA onarıcı enzimlerin çeşitli zincir reaksiyonlarda etkileri ile antioksidan etki göstermektedir(75). Literatüre baktığımızda dekspentanol ile yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan etkisi ve antiinflamatuvar etkileri ortaya konmuştur.

Altıntaş ve ark. 2012 yılında yapılan 40 rat üzerinde yapılan çalışmada vitamin B5 (pantotenik asitin) alkolik analogu olan dekspentanolün iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkisi incelenmiş. Dekspentanolün iskemi öncesi ve iskemi sürecinde iskemi reperfüzyon hasarına koruyucu ve tedavi edici etkisi raporlanmıştır(76). Bizim çalışmamızda histopatolojik incelemelerde apoptotik hücre sayısının dekspentanol grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük çıkması destekler niteliktedir.

Çağın ve ark. 2016 yılında 40 rat üzerinde yapılan çalışmada deneysel olarak oluşturulan mezenter iskemi sonucunda dekspentanolün koruyucu ve tedavi edici etkileri üzerine çalışmıştır. Dekspentanolün İ/R hasarı sonrası epitelizasyon, antiinflamatuvar, antioksidan ve gis peristaltizmini arttırdığı sonucu raporlanmıştır(66).

Pehlivanlı ve ark. 2018 yılında 40 rat üzerinde yapmış oldukları çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş kolon anatomozu sonrasında Dxp'un reepitelizasyonda ve İ/R hasarında tedavi edici etkisi ortaya konmuştur(77).

Aydın ve ark. 2020 yılında 27 rat ile yapılan çalışmada testis torsiyonu sonucu oluşan İ/R hasarında Dxp'ün koruyucu etkisi olduğu raporlanmıştır(78).

Uçar ve ark. 2018 yılında yapılan 30 rat üzerinde deneysel olarak oluşturulan karaciğer hasarını takiben Dxp'nin İ/R hasarını önlemesi üzerine etkili olduğunu raporlamışlardır(79).

Serbest oksijen radikallerinin özellikle arteriol ve venüllerde permabilite artışını takiben hasarlı dokudan ortaya çıkan kemotaktik faktörler tarafından biriken nötrofiller, iskemi sonrası oluşan doku ölümünde inflamtuvar hücrelerin başında yer almaktadır. Hücre membranında olan lipid peroksidasyonu ve membran parçalanması endotel kaynaklı mediatörler ile damar dışına çıkan lokositlerin damar içerisinden dokuya geçmesi sonucu toksik ürünler ile doku hasarına neden olur. Lökosit adezyonlarının önlenmesi doku hasarını azaltabileceğini gösterilmiştir.(80) Reperfüzyon hasarında biriken mast hücreleri ve nötrofillerin aktivasyonunu ve

inflamasyonun şiddetlenmesinin kesilmesi ile nekrozun önüne geçebileceği düşünceleri ortaya çıkmış ve doku hasarını azaltacak çalışmalar yapılmıştır(81). Literatürdeki çalışmalara baktığımızda bizim çalışmamızda intraperitoneal ve topikal ilaç uygulamasının aksine tek başına intraperitoneal ilaç enjeksiyonu uygulanan grupta nötrofil infiltrasyonunun daha az görülmesi literatürdeki diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

İskemi sonrası ATP yıkım ürünü olarak ksantin ve oksijen ksantin oksidaz ile süperoksit anyonu olan hipoksantine dönüşür. Hipoksantin hem oksijen radikali olup hem de diğer oksijen radikalleri oluşumuna sebep olur. İskemik süreçte düşen ATP seviyesini takiben bozulan iyon konsantrasyonu ve hücre içerisine giren kalsiyum seviyesinde artış sonucu endotelde bulunan ksantin dehidrojenaz ksantin oksidaza dönüşür. Normal işlevi hipoksantini redükte etmek olan enzim iskemiye takiben oluşan reperfüzyon sonucu oksijenle reaksiyona girerek oksijen radikali oluşur(82). Provitamin B5 olarak da bilinen dekspentanol pantotenik asidin (PA) alkolik bir analogudur. Hem oral hem de paranteral yolla alınan Dxp enzimatik olarak (pantotenilakol dehidrojenaz) pantotenik asite oksitlenir. Başlıca karbanhidrat, steroid, ilaç metabolizmasında kofaktör görevi gören koenzim A'nın sentezini arttırmasına ek olarak indirgenmiş glutatyon ve hücre içi ATP düzeylerinde artışa aracılık ettiği için antioksidan ve anti inflamatuvar etkileri bilinmektedir. Klinik olarak yara iyileşmesinde, bağırsak motilite ve tonüs kaybında kullanımı mevcuttur(66).

Literatürü taradığımızda çalışmamıza benzer olan random flep çalışmalarında histolojik olarak nekroz ve yara iyileşmesine yönelik incelenen parametrelerde mikrovasküler yoğunluk, ödem, ülser, apopitotik hücre, kalsifikasyon, nötrofil infiltrasyonu ve fibrozis gibi parametlerin çalışıldığı görülmüştür(83), (85).

Bizim çalışmamızda histopatolojik değerlendirmeler sonucunda fibrozis, ödem ve ülser açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) fark saptanmamıştır.

Nekroz parametrelerinden mikrovasküler yoğunluk oranını incelediğimizde daha önceki çalışmalara çalışmalara paralel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir(93), (94).

Diğer nekroz parametlere ele alındığında granülasyonun özellikle topikal ilaç uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olması ve kalsifikasyonun

intraperitoneal gruplarda anlamlı olarak istatistiksel sonuçlar elde edilmesi flep nekrozu azalttığını destekler niteliktedir.

Literatürde flep çalışmasında dekspentanolün kullanıldığı tek çalışma Yıldırım ve ark. 2022 yılında ideal yara iyileşmesi üzerine krem kombinasyonlarını kıyasladıkları çalışma olmuştur. Yapılan çalışmada Dxp topikal kullanımı kontrol grubu olarak ele alınmıştır(14).

Literatürde incelediğimiz çalışmalar sonucunda çalışmamızın dekspentanolün flep yaşayabilirliği üzerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olduğunu söyleyebiliriz. Antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri araştırılan dekspentanolün literatürdeki etkileri göz önüne alındığında flep cerrahisi alanında araştırılmaya ve kullanılmaya uygun görünmektedir.

Çalışmamızın limitasyonları arasında verilen ajanın sabit dozda uygulanmasından dolayı doz bağımlı etkileri değerlendirememiştir. Çalışmanın süresinin 7 gün ile kısıtlı tutulmasından dolayı kronik dönemde flep sağkalımına etkileri araştırılamamıştır. Dekspentanolün dozu, uygulama sıklığı ve süresi değiştirilerek flep sağkalımı üzerine ek çalışmalar yapılabilir. Ayrıca çalışmamızda antioksidan ve antiinflamatuvar belirteçler çalışılmamıştır.

Klinik pratikte kullanım öncesi dekspentanolün etki mekanizmalarının aydınlatılması, doz-cevap eğrilerinin ve olası yan etkilerin değerlendirilmesi, insan derisine benzer anatomiye sahip canlılarda etkinliğinin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Rat'ta uyguladığımız McFarlane flebinde dekspentanolün flep yaşayabilirliğine olan etkisini incelediğimiz çalışmamızın sonuçları şöyle özetlenebilir:

1. Makroskopik incelemede yaşayan flep alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınmasa da dekspentanol uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre daha az nekroz saptandı.
2. Mikroskopik incelemede nötrofil infiltrasyonu, granülasyon, kalsifikasyon, mikrovasküler yoğunluk ve apoptotik hücre nekroz parametrelerinde özellikle intraperitoneal ilaç uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi olduğunu gösterecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.
3. Ülser, fibrozis ve ödem gibi nekroz parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Dekspentanolün flep cerrahisinde flep yaşayabilirliğini artırıcı bir ilaç olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Dekspentanolün değişik dozdaki etkileri, uygulama olarak topikal, oral ve parenteral uygulamada etkinliği hakkında bilgi mevcut değildir. Dekspentanol'ün bu çalışmada elde edilen sonuçlarla hastanede kalış süresi ve morbiditeyi arttırmaya neden olan flep nekrozunu önlemede koruyucu etkileri görülmesine rağmen bu maddenin flep cerrahisinde etkilerinin ortaya koymak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Levin LS. The Reconstructive Ladder: An Orthoplastic Approach. *Orthopedic Clinics of North America*. 1993 Jul 1;24(3):393–409.
2. Mohapatra DP, Thiruvoth FM. Reconstruction 2.0: Restructuring the Reconstructive Ladder. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Mar 1;147(3):572E-573E.
3. Gottlieb LJ, Krieger LM. From the reconstructive ladder to the reconstructive elevator. *Plast Reconstr Surg*. 1994;93(7):1503–4.
4. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg*. 1983;72(6):766–74.
5. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: The story unfolds. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(7):2079–91.
6. Taylor GI, Corlett RJ, Caddy CM, Zelt RG. An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 1992;89(3):408–16.
7. Maeda M, Fukui A, Tamai S. Combined therapy with antithrombotic agents and radical scavengers for reperfusion injury of flaps. *J Reconstr Microsurg*. 1991;7(3):233–43.
8. Willemart G, Knight KR, Morrison WA. Dexamethasone treatment prior to reperfusion improves the survival of skin flaps subjected to secondary venous ischaemia. *Br J Plast Surg*. 1998;51(8):624–8.
9. Wallmichrath J, Knab R, Baumeister RG, Volkmer E, Giunta RE, Frick A. Protective effects of antithrombin on free groin flaps after secondary venous stasis in the rat model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(5):707–11.
10. Aydın A, Sönmez MG, Ecer G, Kılınc F, Kocabaş R, Atılgan AE, et al. The effect of intratesticular dexpanthenol on experimentally-induced testicular ischaemia/reperfusion injury. *J Pediatr Urol*. 2021 Aug 1;17(4):440.e1-440.e7.
11. Soylu Karapınar O, Pinar N, Özcan O, Atik Doğan E, Bayraktar S, Şahin H, et al. The effect of dexpanthenol on experimentally induced ovarian ischaemia/reperfusion injury: a biochemical and histopathological evaluation. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Mar 1;295(3):777–84.
12. Pehlivanlı F, Aydın O, Karaca G, Aydın G, Devrim T, Bulut H, et al. Healing of ischemic colon anastomosis in rats could be provided by administering dexpanthenol or coenzyme Q10. *J Clin Med*. 2018 Jul 1;7(7).
13. Aslan T, Guler EM, Cakir A, Dundar T, Gulgec AS, Huseyinbas O, et al. Dexpanthenol and ascorbic acid ameliorate colistin-induced nephrotoxicity in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(2):1016–23.
14. Yıldırım C, Muluk NB, Kar M, Kaya F, Cingi C. Investigation of ideal ointment combination to use in septorhinoplasty or nasal flap surgeries. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26:9–14.
15. Fang F, Chung KC. An evolutionary perspective on the history of flap reconstruction in the upper extremity. *Hand Clin*. 2014;30(2):109–22.
16. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi Bornova. *Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi*. 2003. 47–62 p.
17. Tansini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. . 1906. 57–141 p.
18. Davis JS. *Plastic Surgery: Its Principles and Practices*. 1919.
19. McGregor IA. The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. . *Br J Plast Surg*. 1963;318–35.
20. Stephen J. Mathes and Jamie Levine. *Grabb & Smith's Plastic Surgery*, Lippincott Williams & Wilkins- Wolters Kluwer,. Vol. 6th edition. 2007. 47 p.
21. Smith JD PJJFlapsABMMDFEEMDF editör. *Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes*. Th. By Mosby. 2000.
22. Mavrogenis AF, Markatos K, Saranteas T, Ignatiadis I, Spyridonos S, Bumbasirevic M, et al. The history of microsurgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019 Feb 4;29(2):247–54.
23. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg*. 1989;42(6):645–8.
24. Koshima I, Moriguchi T, Soeda S, Kawata S, Ohta S, Ikeda A. The gluteal perforator-based flap for repair of sacral pressure sores. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(4):678–83.
25. McCraw JB. The Recent History of Myocutaneous Flaps. . *Clinics in Plastic Surgery* . 1980;3–7.

26. Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator flaps: evolution, classification, and applications. *Ann Plast Surg.* 2003 Jan 1;50(1):90–9.
27. Kayser M. R. HPL. *Surgical Flaps.* (In). *Selected Readings in Plastic Surgery.* 1995. 1–58 p.
28. Daniel RK, Williams HB. The free transfer of skin flaps by microvascular anastomoses. An experimental study and a reappraisal. *Plast Reconstr Surg.* 1973;52(1):16–31.
29. Standring S. A brief history of topographical anatomy. *J Anat.* 2016 Jul 1;229(1):32.
30. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg.* 1981 Feb;67(2):177–87.
31. Tolhurst DE, Haeseker B. Fasciocutaneous flaps in the axillary region. *Br J Plast Surg.* 1982;35(4):430–5.
32. Du Z, Zan T, Li H, Li Q. A study of blood flow dynamics in flap delay using the full-field laser perfusion imager. *Microvasc Res.* 2011 Nov;82(3):284–90.
33. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg.* 1973;26(3):202–13.
34. Akkuş D. Sürfaktanın Sıçanlarda Planlanan Random Fleplerde Flep Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2021.
35. Mishra S. A simple method for predicting survival of pedicled skin flaps before completely raising them. *Indian J Plast Surg.* 2011 Sep;44(3):453.
36. Charles H. Trone. *Grabb & Smith's Plastic Surgery.* . Vol. 6th Edition., 2007. 10–12 p.
37. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg.* 1989;42(6):645–8.
38. Karapolat B, Büyükakıncak S, Kurnaz E, Küçüktülü Ü. Comparison of limberg flap and oval flap techniques in sacrococcygeal pilonidal sinus disease surgery. *Turk J Surg [Internet].* 2018
39. Taylor GI, Corlett RJ, Dhar SC, Ashton MW. The anatomical (angiosome) and clinical territories of cutaneous perforating arteries: development of the concept and designing safe flaps. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 2011 Apr
40. Pang CY, NPC,. *Flap Pathophysiology and Pharmacology.* 3.rd. P. Neligan., editor. Vol. 1. Philadelphia: Saunders.; 2012.
41. Lucas JB. The Physiology and Biomechanics of Skin Flaps. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2017 Aug 1;25(3):303–11.
42. Palmer B, Jurell G, Norberg KA. The blood flow in experimental skin flaps in rats studied by means of the 133 xenon clearance method. *Scand J Plast Reconstr Surg [Internet].* 1972 6(1):6–12.
43. Quie PG. Clinical disorders of phagocyte locomotion. *Agents Actions Suppl.* 1983;12:398–415.
44. Calhoun KH, Tan L, Seikaly H. An Integrated Theory of the No-Reflow Phenomenon and the Beneficial Effect of Vascular Washout on No-Reflow. *Laryngoscope.* 1999 Apr 4;109(4):528–35.
45. Tyner TR, Shahbazian R, Nakashima J, Kane S, Sian K, Yamaguchi KT. Propofol Improves Skin Flap Survival in a Rat Model. *Ann Plast Surg.* 2004 Sep;53(3):273–7.
46. C.peter N. Flap physiology, classification, and applications. In: *palstic surgery general priciples.* 2023. p. 384.
47. Roehl KR, Mahabir RC. A practical guide to free tissue transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Jul;132(1).
48. Disa JJ, Polvora VP, Pusic AL, Singh B, Cordeiro PG. Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 2003 Nov
49. Swartz JE, Aarts MCJ, Swart KMA, Disa JJ, Gerressen M, Kuo YR, et al. The value of postoperative anticoagulants to improve flap survival in the free radial forearm flap: a systematic review and retrospective multicentre analysis. *Clin Otolaryngol [Internet].* 2015 Dec 1
50. neligan c.peter. *plastic surgery,general principles.* 5.th. C.peter N, editor. 2023. 383–384 p.
51. Nakatsuka T, Pang CY, Neligan P, Lindsay WK, Zuker RM. Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 1985 [cited 2023 Dec 30];76(3):374–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4034754/>
52. Kryger Z, Zhang F, Dogan T, Cheng C, Lineaweaver WC, Buncke HJ. The effects of VEGF on survival of a random flap in the rat: examination of various routes of administration. *Br J Plast Surg.* 2000;53(3):234–9.

53. Erçöçen AR, Apaydin I, Emiroğlu M, Gültan SM, Ergün H, Yormuk E. The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998;32(1):19–25.
54. Park BY, Kim HK, Kim WS, Bae TH. The effect of botulinum toxin B pretreatment to the blood flow in the microvascular anastomosis. *Ann Plast Surg*. 2014 Feb;72(2):214–9.
55. Wang J, Liu J, Xie L, Cai X, Ma X, Gong J. Bisoprolol, a β_1 antagonist, protects myocardial cells from ischemia-reperfusion injury via PI3K/AKT/GSK3 β pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Dec 1;34(6):708–20.
56. Stein HJ, Oosthuizen MMJ, Hinder RA, Lamprechts H. Effect of verapamil on hepatic ischemia/reperfusion injury. *The American Journal of Surgery*. 1993;165(1):96–100.
57. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg*. 1985;201(3):357.
58. Pang CY, Morris SF, Lofchy NM, Davidson G, Lindsay WK, Zuker RM, et al. Deferoxamine attenuates ischemia-induced reperfusion injury in the skin and muscle of myocutaneous flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg [Internet]*. 1993
59. Ermis H, Parlakpınar H, Gulbas G, Vardi N, Polat A, Cetin A, et al. Protective effect of dexpanthenol on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013 Dec 31;386(12):1103–10.
60. Ceylan H, Yapici S, Tutar E, Ceylan NO, Tarakçioğlu M, Demiryurek AT. Protective Effects of Dexpanthenol and Y-27632 on Stricture Formation in a Rat Model of Caustic Esophageal Injury. *Journal of Surgical Research*. 2011 Dec;171(2):517–23.
61. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact*. 2006 Oct 27;163(1–2):94–112.
62. Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):427–33.
63. Moiseenok AG, Komar VI, Khomich TI, Kanunnikova NP, Slyshenkov VS. Pantothenic acid in maintaining thiol and immune homeostasis. *Biofactors*. 2000;11(1–2):53–5.
64. Li-Mei W, Jie T, Shan-He W, Dong-Mei M, Peng-Jiu Y. Anti-inflammatory and Anti-oxidative Effects of Dexpanthenol on Lipopolysaccharide Induced Acute Lung Injury in Mice. *Inflammation*. 2016 Oct 1;39(5):1757–63.
65. Slyshenkov VS, Piwocka K, Sikora E, Wojtczak L. Pantothenic acid protects jurkat cells against ultraviolet light-induced apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2001 Jun;30(11):1303–10.
66. Cagin YF, Atayan Y, Sahin N, Parlakpınar H, Polat A, Vardi N, et al. Beneficial effects of dexpanthenol on mesenteric ischemia and reperfusion injury in experimental rat model. *Free Radic Res*. 2016 Mar 3;50(3):354–65.
67. Denise FR. *biochemistry seventh edition*. 2017. 1104 p.
68. Tülüce Y, Özkol H, Koyuncu İ. Photoprotective effect of flax seed oil (*Linum usitatissimum* L.) against ultraviolet C-induced apoptosis and oxidative stress in rats. *Toxicol Ind Health*. 2012 Mar 10;28(2):99–107.
69. Pinar N, Ozcan O, Dogan E, Cakirca G. Protective effect of dexpanthenol on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Ann Med Res*. 2019;26(9):1787.
70. McFarlane RM, DeYoung G, Henry RA. THE DESIGN OF A PEDICLE FLAP IN THE RAT TO STUDY NECROSIS AND ITS PREVENTION. *Plast Reconstr Surg*. 1965;35(2):177–82.
71. Zahir KS, Syed SA, Zink JR, Restifo RJ, Thomson JG. Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flaps in a rat model. *Plast Reconstr Surg [Internet]*. 1998 Jul [cited 2024 Apr 28];102(1):140–52.
72. Hosnuter M, Babuçcu O, Kargi E, Altinyazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg [Internet]*. 2003 Apr 1 [cited 2024 Apr 28];50(4):398–402.
73. Eroğlu L, Orak I, Haktanir NT. Effect of short-term use of oral smokeless tobacco on random-pattern skin flap survival in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg [Internet]*. 2005 [cited 2024 Jun 19];39(5):272–6.
74. Jensen J, Handel N, Silverstein M, Waisman J, Gierson E. Extended skin island delay of the unipedicle TRAM flap: experience in 35 patients. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96(6):1341–5.
75. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):408–16.

76. Altintas R, Parlakpınar H, Beytur A, Vardi N, Polat A, Sagir M, et al. Protective effect of dexpanthenol on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 20];36(1):220–30.
77. Pehlivanlı F, Aydın O, Karaca G, Aydın G, Devrim T, Bulut H, et al. Healing of Ischemic Colon Anastomosis in Rats Could Be Provided by Administering Dexpanthenol or Coenzyme Q10. *J Clin Med*
78. Aydın A, Sönmez MG, Ecer G, Kılınç F, Kocabaş R, Atılğan AE, et al. The effect of intratesticular dexpanthenol on experimentally-induced testicular ischaemia/reperfusion injury. *J Pediatr Urol*. 2021 Aug 1;17(4):440.e1-440.e7.
79. Ucar M, Aydogan MS, Vardı N, Parlakpınar H. Protective Effect of Dexpanthenol on Ischemia-Reperfusion-Induced Liver Injury. *Transplant Proc*. 2018 Dec 1;50(10):3135–43.
80. Çetin C, Köse AA, Aral EI, Çolak Ö, Erçel C, Karabağlı Y, et al. Protective effect of fucoidin (a neutrophil rolling inhibitor) on ischemia reperfusion injury: experimental study in rat epigastric island flaps. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jun 19];47(5):540–6.
81. Aydın A, Sönmez MG, Ecer G, Kılınç F, Kocabaş R, Atılğan AE, et al. The effect of intratesticular dexpanthenol on experimentally-induced testicular ischaemia/reperfusion injury. *J Pediatr Urol*
82. Mink R, Johnston J. The effect of infusing hypoxanthine or xanthine on hypoxic-ischemic brain injury in rabbits. *Brain Res*. 2007 May 25;1147(1):256–64.
83. Uslu AB. Effect of dipyridamole on random pattern skin flap viability in rats. *J Plast Surg Hand Surg* [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2024 Jun 22];54(4):240–7.
84. Huang G, Lin Y, Fang M, Lin D. Protective effects of icariin on dorsal random skin flap survival: An experimental study. *Eur J Pharmacol*. 2019 Oct 15;861.
85. Feng X, Chen Y, Zhang M, Fang M, Xiao C, Chen J. Protective effect of citicoline on random flap survival in a rat mode. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jun 1;83.
86. Morris, S.F., Taylor I, *Vascular Territories*. 3rd ed. *Plastic Surgery*, ed. P. Neligan. Vol. 1. 2012, Philadelphia: Saunders.
87. Taylor GI, Corlett RJ, Ashton MW. The Functional Angiosome: Clinical Implications of the Anatomical Concept. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Oct;140(4):721-733. doi: 10.1097/PRS.0000000000003694. PMID: 28953725.
88. Kayser M. R., Hodges P. L., *Surgical Flaps*. (In). *Selected Readings in Plastic Surgery*, 1995; 8 (3), 1- 58 p.
89. Üstün GG, Öztürk S, Koçer U. Standardization of the Rat Dorsal Random Pattern (McFarlane) Flap Model and Evaluation of the Pharmacological Agents Aiming to Salvage Partial Flap Necrosis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Ann Plast Surg*. 2021 Dec 1;87(6):e145-e152. doi: 10.1097/SAP.0000000000002919. PMID: 34818287.
90. MCFARLANE RM, HEAGY FC, RADIN S, AUST JC, WERMUTH RE. A STUDY OF THE DELAY PHENOMENON IN EXPERIMENTAL PEDICLE FLAPS. *Plastic and reconstructive surgery* [Internet]. 1965 Mar;35:245–62.
91. Myers MB, Cherry G. Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat, and pig. *Plastic and reconstructive surgery* [Internet]. 1971 Jan;47(1):73–8.
92. Kwon JW, Hong SE, Kang SR, Park BY. Effect of Human Placental Extract Treatment on Random-Pattern Skin Flap Survival in Rats. *J Invest Surg*. 2019 Jun;32(4):304-313. doi: 10.1080/08941939.2017.1417518. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29431531.
93. Öksüz M, Yüce S, Koçak ÖF, Canbaz Y, Rağbetli MÇ, Mercantepe T. Effects of ozone pretreatment on viability of random pattern skin flaps in rats. *J Plast Surg Hand Surg*. 2015 Oct;49(5):300-305. doi: 10.3109/2000656X.2015.1047452. Epub 2015 May 21. PMID: 25998721.
94. Karayel H, Kaya B, Caydere M, Terzioğlu A, Aslan G. Prevention of unfavourable effects of cigarette smoke on flap viability using botulinum toxin in random pattern flaps: An experimental study. *Plast Surg (Oakv)*. 2015 Fall;23(3):177-82. doi: 10.4172/plastic-surgery.1000932. PMID: 26361625; PMCID: PMC4557709.