T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF
VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

TOPİKAL NEGATİF BASINÇ UYGULAMASI (TNB) İLE FİZİKSEL FLEP GECİKTİRME YÖNTEMİ: TAVŞANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Said ALĞAN

Tez yöneticisi

Yrd. Doç. Dr. Osman Enver AYDIN

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER TABLOSU

İÇİNDEKİLER TABLOSU I
ÖZET V
ABSTRACT VII
KISALTMALAR IX
TABLO DİZİNİ XI
RESİM DİZİNİ XI
GRAFİK DİZİNİ XI
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
Flepler: 3
Fleplerin tarihçesi: 3
Flep sınıflandırması: 4
Fleplerin vasküler dengesi: 6
Flep nekrozu: 8
Flep yaşamına etki eden faktörler 11
Cerrahi geciktirme (Delay) fenomeni: 11
İskemik önkoşullama: 13
Fiziksel faktörler 15
Farmakolojik-Kimyasal faktörler 16
Flep canlılığını değerlendirme yöntemleri [3] 18
Subjektif testler: 19
Objektif testler: 19
Negatif basınç yardımlı yara kapama (NBYYK) tekniği 24
Tarihçe: 24
İlk deneyimler ve çalışma mekanizması: 24
Negatif basınç endikasyonları: [88] 27
GEREÇ VE YÖNTEM 28
Ön Çalışma 28
Deney Planı 29
Grup A: Flep kontrol grubu 29
Grup B: Cerrahi geciktirme grubu 30

Grup C: TNB uygulanan grup 31
3.FLEP YAŞAMI DEĞERLENDİRME: 32
- Laser doppler imager(LDI) : 32
- Bilgisayarlı Tomografi (BT): 33
- Nekroz alanı değerlendirme: 34

Histolojik değerlendirme: 35
İstatiksel değerlendirme: 37
BULGULAR 38
LDI bulguları: 38
BT bulguları: 38
Nekroz bulguları: 38
Histolojik bulgular: 38
İstatiksel bulgular: 42
TARTIŞMA 48
Flep geciktirme deneyleri 49
Vaskülarite artışı ve histolojik sonuçlar 56
Uygun denek seçimi 57
TNB cihazının seçimi 58
TNB cihazının uygulanma süresi 58
TNB cihazı ile uygulanacak basınç 59
İşlem görecek flebin özellikleri 59
Flep izlem süresi 60
LDI ile flep izlemi 60
BT ile flep geciktirme değerlendirmesi 61
Nekroz alanı ölçümleri 62
TNB ile flep geciktirmenin avantajları 62
TNB ile flep geciktirmenin dezavantajları 63
Cerrahi ve Diğer Geciktirme Yöntemlerinin Dezavantajları 63
TNB ile flep geciktirmenin dezavantajları 65
SONUÇ 66
KAYNAKLAR 67

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

Sayı : B.30.2.ATA.0.23.85-**93** 31.05.2012
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı. ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 18.05.2012 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.02/2260 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Osman Enver AYDIN'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM)'nde yürütülecek olan **"Topikal Negatif Basınç Uygulaması (TNP) İle Fiziksel Flep Geciktirme Yöntemi: Tavşanlarda Deneysel Çalışma"** başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 31.05.2012 tarih ve 5 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 65 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Mustafa ATASEVER
Başkan

Toplantı Tarihi : 31.05.2012
Toplantı Sayısı : 5
KARAR N0 : **65-** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Osman Enver AYDIN'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM)'nde yürütülecek olan **"Topikal Negatif Basınç Uygulaması (TNP) İle Fiziksel Flep Geciktirme Yöntemi: Tavşanlarda Deneysel Çalışma"** başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 18.05.2012 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.02/2260 sayılı yazıları ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Kampus/ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 **Fax** : 0-442-236 08 81 **e-mail:** hadyek@atauni.edu.tr

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca bana büyük emek harcayan, çalışma azmiyle bize örnek olan ve sorunlarımız ile birebir ilgilenen bölüm başkanımız sayın Prof.Dr. Önder TAN'a, minnettarım.

Yine bana büyük emeği olan, tez çalışmamın fikir babası olan ve bana tez çalışmamda yardım eden sayın Yrd. Doç. Dr. Osman Enver AYDIN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana gerekli her türlü kolaylığı sağlayan Radyoloji Anabilim dalı ile Histoloji Anabilim dalı hocalarına, asistanlarına ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Beraber iyi ve kötü günler geçirdiğimiz asistan, hemşire ve personel arkadaşlara yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Beni her zaman anlayışla karşılayan ve bana destek olan eşime teşekkür ederim.

Said ALĞAN

ÖZET

Flep uygulamaları plastik ve rekonstrüktif cerrahide önemli bir yer tutmaktadır. Flep kaybı, morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gibi, yatış süresi ve maliyeti de arttırmaktadır.

Flep nekrozunu engellemede bilinen ve kabul gören en etkili yöntem cerrahi geciktirme tekniğidir. Klasik cerrahi geciktirme tekniği; flebin uzun kenarlarının kesilip, kısa kenarların korunmasıyla oluşturulan kontrollü iskemik ortam ile kan akımının ve iskemiye toleransın arttırılmasıdır. Cerrahi geciktirme yönteminin operasyon öncesi ek bir cerrahi işlem gerektirmesinden dolayı hastalar operasyondan vazgeçebilmekte hekim de tek seanslı serbest doku nakillerine yönebilmektedir.

Cerrahi geciktirme dışında flep kaybını engellemek için fiziksel, farmasötik-kimyasal etki ve bunların kombinasyonu olan değişik invaziv-noninvaziv yöntemler denenmiştir. Fakat fleplerde nekrozu engellemek için hala ideal bir yöntem bulunamamıştır.

Bu çalışmada topikal negatif basıncın anjiyogenetik etkisinden faydalanarak fiziksel yolla noninvaziv bir geciktirme işlemi yapıldı. Tavşanlarda deri flebi planlan alanın tam ortasına 7 gün boyunca negatif basınç uygulanarak bir çeşit geciktirme yöntemi oluşturuldu. Daha sonra bu yöntem hiçbir işlem uygulanmayan flep grubu ve cerrahi geciktirme uygulanan flep grubu ile karşılaştırıldı.

Negatif basınç grubunda ve cerrahi geciktirme grubunda nekroz oranları kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca, perfüzyon, damarlanma, kontrast tutulumu gibi paramatrelerde de negatif basınç grubu ve cerrahi geciktirme grubu kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar vermiştir.

Bu sonuçlar negatif basınç ile flep geciktirme yönteminin cerrahi geciktirmeye en iyi alternatif tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Tedavi maliyetlerini ve cerrahi seanslarını azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Topikal Negatif Basınç, Geciktirme, Cerrahi Geciktirme, Vakum, Negatif Basınçlı Yara Tedavisi, Lazer Doppler Görüntüleyici.

ABSTRACT

Flaps are the mainstay of reconstructive surgery. Pedicle or free flaps are used in the daily routine in surgical practice. As the surgeons perform flaps, some restrictions in flap surgery have been faced and overcome, for centuries. Flap necrosis is the main draw back in flap surgery. Flap loss leads to morbidity, mortality and increased treatment costs.

Flap delay is the most efficient and satisfactory procedure to increase the flap survival. Ischemia induced by incisions around the flap and ischemic preconditioning has been the main mechanism of flap delay increased resistance to ischemia. Although the flap delay procedure promises safer flap transfers, 2 stage procedures is not favored by some patients.

Some other studies have been held to mimic the effects of delay procedure without surgery. However, none of them have been as efficient as delay procedure.

In an attempt to develop a new strategy of flap delay using TNP this study was conducted. Rabbits were submitted to topical negative pressure prior to flap elevation and the necrosis rates and other parameters were compared to control and surgical delay groups.

Flap necrosis rates have been found to be lower in negative pressure group and surgical delay group. Moreover perfusion, vascularity and contrast uptake results were all higher in negative pressure group.

These results suggest that topical negative pressure is a promising alternative to surgical delay. The surgical procedure is in one stage and the effectiveness is not less than surgical delay. It decreases the treatment costs.

Keywords: Topical Negative Pressure, Delay, Surgical Delay, Vacuum, Negative pressure Wound Therapy, laser Doppler Imager

KISALTMALAR

ATP: Adenozintrifosfat

CO_2: Karbondioksit

O_2: Oksijen

PGI: Prostasiklin

VEGF: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü

TRAM: Transvers rektus abdominis kası

PKC: Protein kinaz C

K-ATP: Potasyum Adenozintrifosfat

HBO: Hiperbarik oksijen

b-FGF : Basik fibroblast büyüme faktörü

PDGF-B : Trombosit kanaklı büyüme faktörü B

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör

TGF-ß: Transforme edici büyüme faktörü beta

NO: Nitrik oksit

LDS-LDI: Lazer doppler görüntüleme:

LDF: Lazer doppler akımölçer:

V.A.C : Vakum yardımlı yara kapama

NBYYK: Negative basınç yardımlı yara kapama

ROI: Region of Interest

BT: Bilgisayarlı Tomografi

HU : Hounsfield Unit

H&E : Hematoksilen&Eozin

μm^2: Mikronmetre kare

mm^2: Milimetre kare

TSÇ: Tarafsız sayım çerçevesi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ESW : Extracorporal shock wave

TABLO DİZİNİ

Tablo 1:Fleplerin sınıflaması 5
Tablo 2:Flep yetmezlik nedenleri 9
Tablo 3:Flep yaşamına etki eden farmakolojik-kimyasal faktörler 16
Tablo 4:LDI ile elde edilen ROİ değerleri ve normal cilde(ROİ-4) göre referans yüzdeleri 39
Tablo 5:Cerrahi delay ve TNB delay gruplarında işlem ve normal taraf 40
Tablo 6:Bütün grupların toplam flep alanı, flep nekroz alanı ve nekroz yüzdeleri 41
Tablo 7:Stereo-Invesgator cihazı ile sayılan damar sayıları ve yoğunluğu 42
Tablo 8:LDI ile ölçülen ROİ değerlerinin istatiksel karşılaştırmaları 43
Tablo 9:BT'de kontrast madde tutulum değerlerinin istatiksel karşılatırmaları 44
Tablo 10:Toplam flep alanı, toplam nekroz alanı ve nekroz yüzdelerinin istatiksel karşılaştırmaları. 45
Tablo 11:Damar yoğunluğunun istatiksel olarak karşılaştırılması 47

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflaması. Place M. J., Herber S. C.,and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), Grabb and Smith s Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997 6
Resim 2:Derinin beslenmesi: Mathes S. J. M.D., Hansen S. L. M.D. Flaps Classification andApplications. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier,Philadelphia, 365-481, 2006 7
Resim 3:Standart geciktirme (delay) flep modifikasyonları. Mathes S. J. M.D., Hansen S. L. M.D. Flaps Classification and Applications. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 365-481, 2006 11
Resim 4 Flep çizimide kullanılan 25x25 cm boyutlarındaki kalıp. 29
Resim 5: (Sol üst) Flep çizimi. (Sağ üst) Flep hazırlanmış halde. (Sol Alt) Flep yerine sütüre edilmiş. ... 30
Resim 6: (Sol) Cerrahi geciktirme grubunda flep geciktirme. (Sağ) Geciktirme flebi sütüre edilmiş..... 31
Resim 7: (Sol üst) PICO (Smith&Nephew, Londra, İngiltere) TNB uygulama cihazı. (Sağ üst) Tavşana TNB cihazının uygulanmış hali. 32
Resim 8: Perimed, (PeriCam PSI System; The PeriCam PSI System) ve altta PIMsoft ile ölçüm ve değerlendirme kayıtları, ROİ ölçümleri 33
Resim 9: Kontrast madde tutulumunun olarak hesaplanması (ROİ) 34
Resim 10:Flep nekrozu ve Toplam flep alanının ölçülmesi 35
Resim 11:Sterio investigator cihazi ile damar sayımı 37

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1:LDI ile ölçülen ROI değerlerinin ROI-4'egöre referans yüzdelerinin istatiksel verilerinin grafik ile karşılaştırılması 43
Grafik 2:BT'de kontrast madde tutulum istatiksel verilerinin grafik ile gösterilmesi. (p< 0,05) 44
Grafik 3:Toplam flep alanı,toplam nekroz alanı ve nekroz yüzdeleri istatiksel verilerinin grafik ile gösterilmesi 46
Grafik 4: Damar yoğunluğunun istatiksel verilerinin grafik ile gösterilmesi 47

GİRİŞ VE AMAÇ

Flep uygulamaları plastik ve rekonstrüktif cerrahide önemli bir yer tutmaktadır. Flep kaybı, morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gibi, yatış süresi ve maliyeti de arttırmaktadır [1].

Flep dokusu çeşitli nedenlerle iskemiye girip tamamen ya da kısmen kaybedilebilir. İskemi etiyolojisinde sistemik ve lokal nedenlerin yanı sıra, ekstrensek ya da intrensek etkenler de bulunmaktadır [2-5].

Çoğu vakada ekstrensek faktörler ameliyat öncesi iyi hazırlık, doğru teknik seçimi ve ameliyat sonrası dikkatli takip ile azaltılabilmektedir. Fakat intrensek kaynaklı iskeminin patogenezi sayısız çalışmaya rağmen henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle flepte gelişen akut bir iskemi karşısında kan akımını arttırmaya yani flepteki yetmezlik halini ortadan kaldırmaya yönelik yapılabilecek işlemler çok azdır [2-5].

Az önce de belirtildiği gibi doku iskemisinin fizyopatolojisi tam anlaşılamamakla beraber, İskemik dokuda nitrik oksit gibi serbest oksijen radikallerinin damar çeperine vermiş olduğu hasardan dolayı artık dokuya yeterince kan akımı gitse bile nekroz kaçınılmaz son olacaktır [6, 7]. Dolayısı ile nekrozu önlemek için flep dokusunu iskemiye sokmamak, flep damarlanmasını ve dolaşımını artırmak gerekmektedir.

Plastik cerrahlar flep yaşam oranlarını artırabilmek adına değişik yöntemler kullanılmış ve flep cerrahisinde değişimlere yol açmıştır [5, 8] .

Cerrahi geciktirme tekniği flep yaşayabilirliğinin daha güvenilir olması için yüzyıllardır uygulanan bir tekniktir. Kısaca cerrahi geciktirme işleminin özetlenmesi gerekirse, deri flebinin tamamen kaldırılıp yeni yerine adapte edilmeden önce (sıklıkla 7-14 gün arası) kısmi olarak kaldırılması olarak açıklanabilir. 16. yüzyıldan beri cerrahlar bu manevranın flebin tahmin edilemeyecek nekroz miktarlarını, güvenilir yaşayabilirlik düzeylerine yükselttiklerini bilmektedirler [9].

Geciktirme fenomeni hala bir kısım sırlar içerdiğinden araştırmacıları vasküler bölgeleri manipüle edici cerrahi, fiziksel ve kimyasal stratejiler geliştirmeye sevk etmektedir. Araştırmacılar geciktirme işleminin altında yatan adrenerjik yanıtlar, anjiyogenez, vasküler reorganizasyon ve doku metabolizması açısından birçok değişkeni incelemişlerdir [10-12].

Fleplerde rutin olarak uygulanmayan ancak açık ve kronik yaralarda lokal kan akımını ve granülasyon artışını gösteren diğer bir yöntem negatif basınç yardımlı yara kapama tekniğidir. Yapılan araştırmalara göre negatif basınç yara iyileşmesini ve yeni damar oluşumunu hızlandırmaktadır [13, 14].

Bu çalışmanın amacı; flep kaldırılacak alana operasyon öncesi negatif basınç uygulamak ve bunun flep kaldırıldıktan sonra flep yaşamına olan etkilerini, normal flep dokusu ve cerrahi geciktirme uygulanmış fleplerin yaşamları ile karşılaştırmaktır. Böylece hem negatif basınç uygulamalarına bir endikasyon daha eklenmesi hem de en az iki operasyon gerektiren cerrahi geciktirme işlemine alternatif bir yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Flepler:

Defekt alanlarının onarım için; bulunduğu bölgeden kaldırılarak defekt alanına transfer edilen ve beslenmesi tanımlanabilen veya tanımlanamayan bir vasküler pedikül tarafından sağlanan dokulara flep denir [15]. Plastik ve rekonstrüktif cerrahide yaygın olarak kullanılan, doku kayıplarının kapatılmasında vazgeçilmez bir ameliyat yöntemidir.

Fleplerin tarihçesi:

2000 yıldan fazla süredir fleplerin kullanması ile cerrahi rekonstrüksiyon işlemleri yapılmaktadır. Kayıtlı olan ilk uygulamalar M.Ö. 700'lü yıllarda Susruta Samhita tarafından yapılmış olan alından hazırlanan pediküllü flepler ile burun rekonstrüksiyonudur [16]. 1597'de De Curtorum Chirurgia'yı yazan Gaspare Tagliacozzi distal pediküllü kol flebi kullanarak burun rekonstrüksiyonunu gerçekleştirmiştir [17]. Bu eski flepler şans eseri keşfedilmiş, niçin ve nasıl çalıştıkları açıkça anlaşılmaksızın uygulanmıştır.

Flep ile rekonstrüksiyonun modern anlayışı derinin beslenmesinin anlaşılmasıyla olmuştur. 19. yüzyılda Von Graefe ve Dieffenbach alın flebi kullanarak gerçekleştirdikleri burun rekonstrüksiyonlarını yayınlamışlardır. 1918'de Gillies ve Filatov tübülarize fleplerin ilkelerini yayınlamışlar ve geciktirme (delay) fenomeninden söz etmişlerdir. 1950-1975 yıllar arasında, baş boyun bölgesi rekonstrüksiyonu için çeşitli flepler tarif edilmiştir.

McFarlane ve ark. ilk defa 1965'te ratlarda random paternli flep modelini tanımlamışlardır [18]. Bu dönemin en önemli gelişmesi McGregor ile Morgan tarafından random ve aksiyel paternli flep kavramlarının ortaya atılması ve tam olarak açıklayamasalar dahi aralarında bazı farkların olduğunu belirtmeleridir [19]. Fasya-deri ve kas-deri fleplerindeki hızlı gelişmeye ek olarak ameliyat mikroskopunun kullanma girmesiyle birlikte serbest doku aktarımları gündeme gelmiştir [20]. 1977'de Ger Atlanta'da ilk kez kas ve kas-deri fleplerini, 1981'de Ponten fasyokutan flepleri tarif etmiştir [21, 22]. 1987'de Taylor anjiyozomları tarif ettikten sonra bunları 2011 yılında detayları ile anlatmışlardır. Bu çalışmalar perforatör fleplerin daha güvenli sınırlar içerisinde kaldırılmasına olanak sağlayarak parsiyel flep kayıplarını azaltmıştır [15, 23].

Flep sınıflandırması:

Flebin beslenmesi random ya da belli bir arterden (aksiyel patern) kaynaklanabilir. Aksiyel paternli flepler sahip oldukları damar sistemiyle beslenmesinden dolayı daha güvenilir fleplerdir. Flepler içerdikleri dokulara göre de sınıflandırılabilirler. Tablo 1'de flep sınıflaması gösterilmiştir [24].

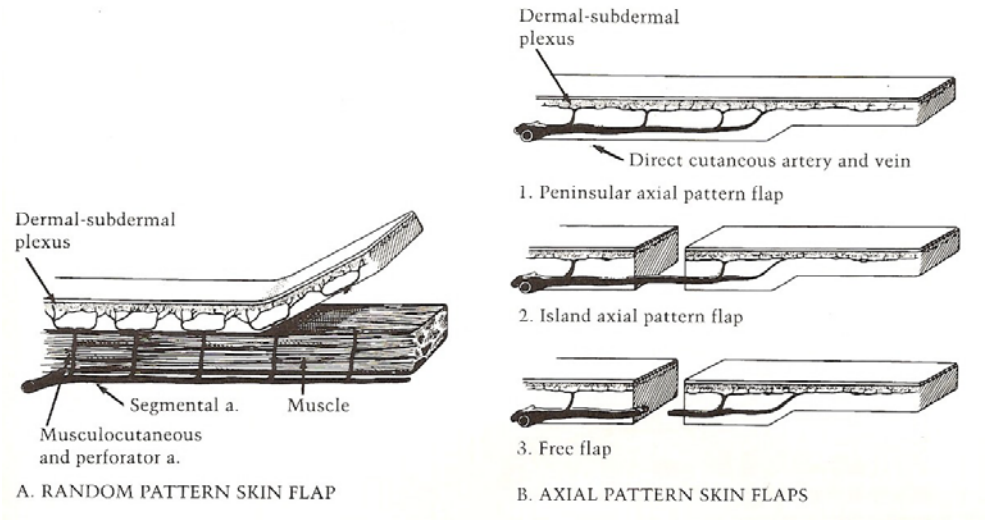
Flepler tüm dokularda makrosirkülasyon ve mikrosirkülasyona sahiptir. Makrosirkülasyonu flebin anatomisi ve dizaynı belirler. Makrosirkülasyon flebin arteriyel girişi ve venöz drenajını gösterir. Mikrosirkülasyon flepte hücresel metabolizmayı gösterir. Mikrosirkülasyonla arteriyoller, venüller, arteriyovenöz anastomozlar yoluyla flebe oksijen taşınması, karbondioksit ve artık ürünlerin uzaklaştırılması sağlanır [3].

Tablo 1:Fleplerin sınıflaması

Sınıflama planı	Tip
Defekte yakınlık	Lokal Uzak
Hareket türü	İlerletme Rotasyon Transpozisyon İnterpolasyon Jumping Serbest
İçerik	Kutanöz Fasyokutanöz Muskulokutanöz Osteokutanöz Omental Visseral
Özelliği olan	Sensoriyal İnnerve kas Tendon Saç taşıyan Bağırsak
Kan desteği	Random Aksiyel patern Fasyokutanöz Muskulokutanöz
Transferden önceki manipülasyon	Geciktirilen Ekspansiyon Prefabrikasyon Prelaminasyon

İnsanda derinin kanlanması muskulokutanöz ve septokütanöz arterler aracılığı ile olur. Kan desteği fasya, subkutan doku ve deriye ait beş farklı vasküler pleksustan sağlanır. Bunlar fasyal pleksus, subkutanöz pleksus, subdermal pleksus, dermal pleksus ve subepidermal pleksustur. Dermal ve subdermal pleksus derinin gerçek kan dolaşımından sorumludur [3]. (Resim 1, Resim 2)

Aksiyel damarı olan flep, olmayana göre daha güvenilirdir. Random flepler dominant besleyici arter sistemine sahip değildir, onun yerine subdermal ve subfasyal pleksusla doğrudan beslenirler. Random fleplerin uzunluğu pediküle olan uzaklıkla sınırlıdır. Aksiyel flebin uzunluğu, aksiyel damarın bittiği noktadan sonraki random kısımla birlikte, aksiyel damardan daha uzundur [3].

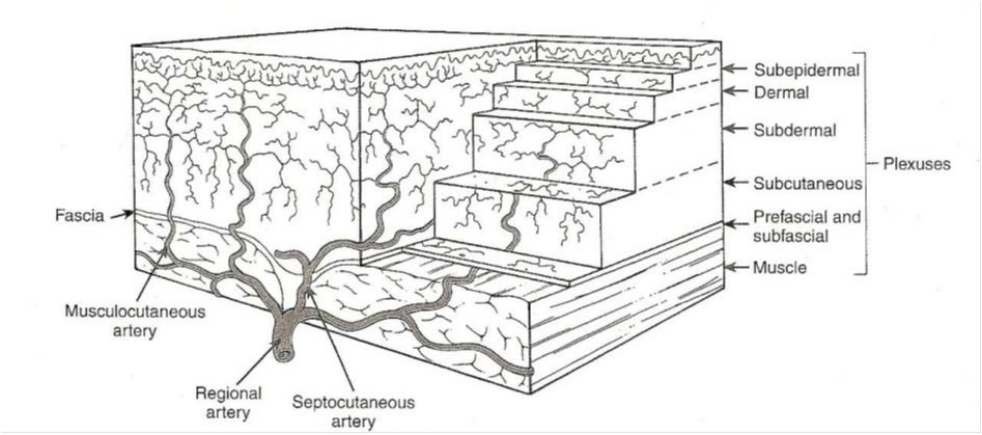


Resim 1: Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflaması. Place M. J., Herber S. C.,and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), Grabb and Smith s Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997

Fleplerin vasküler dengesi:

Bir flep kaldırıldığında vasküler dengesinin bozulmasına bağlı önemli birçok değişiklik oluşur. Primer değişiklik sempatik innervasyonun kesilmesi ve iskemidir. Flebin yaşayabilmesi için yeterli besin sirkülasyonu sağlanmalı ve iskeminin etkileri minimuma indirilmelidir. Hoopes, flep pedikülünün kesilmesi ve transfer aşamalarındaki olayları detaylandırmıştır [16]. Buna göre; ilk 24 saat: İlk 6 saatte dolaşım progresif olarak düşer. 6-12 saat arası plato yapar ve bundan

sonra artmaya başlar. Dikkate değer konjesyon ve ödem ilk 24 saatte olup, arteriollerde ve kapiller damarlarda dilatasyon vardır.



Resim 2:Derinin beslenmesi: Mathes S. J. M.D., Hansen S. L. M.D. Flaps Classification andApplications. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier,Philadelphia, 365-481, 2006

1-3 gün: İlk 48 saatte sirkülasyonda çok az ya da hiç düzelme yoktur. Longitudinal anastomozların sayısı ve çap artar, pediküldeki küçük damarların sayısı artar.

3-7 gün: Dolaşımsal yeterlilik progresif olarak artar. 7. günde plato yapar. 2-3. günlerde görülmeye başlayan flep ile yatak arasındaki vasküler anastomozlar 5-7. günlerde fonksiyonel hale gelir. Fonksiyonel damarların sayı ve büyüklükleri artar. Damarlar flebin uzun aksı boyunca reoryante olur.

1. hafta: Flep ile alıcı yatak arasındaki dolaşım iyidir. Pulsatil kan akım preoperatif seviyelere ulaşır.

7-14 gün: Vaskülarizasyonda daha fazla dikkate değer artış olmaz. Arteriyel patern normale döner. Radyoizotop çalışmaları, dolaşımsal etkinliğin normalin üzerinde olduğunu gösterir. Bu durum 3. haftada normale döner.

2 hafta: Vasküler sistemde progresif düzelme olur. Flep ile yatak arasındaki anastomozların matürasyonu devam eder.

3 hafta: Vasküler yatak operasyon öncesi duruma yaklaşır. Flep dolaşımının %90'ını sağlar. Pediküle alıcı saha arasındaki vasküler bağlar tam olarak gelişir.

4 hafta: bütün damarların çapında azalma olur. Az sayıda yeni biçimlenmiş damar kalır.

Flep nekrozu:

Fleplerin distal bölgelerinde nekroz birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir. Flep nekrozunda en kritik faktör flebin kompozisyonudur. Deri flepleri kas fleplerine göre daha az kanlanmasına rağmen iskemi periyotlarına daha fazla direnç gösterirler. Distal flep nekrozunda en önemli olayın flep distalindeki perfüzyon basıncında düşme veya küçük arteriyollerdeki vazokonstrüksiyon nedeniyle yetersiz kan akımı olduğu savunulmuştur. Deri flepleri kas fleplerine göre daha az kan akımına sahip olması ve daha az metabolik ihtiyacı olmasına rağmen iskemi periyodlarına daha fazla direnç gösterirler [23].

Pediküllü flebin elevasyonundan sonra sempatektomi, katekolamin salınımı ve hasara lokal cevap olarak flebin proksimal canlı bölümünde kan akımı azalmaktadır. Böylece distal bölümde lokal iskemi oluşmakta ve vazodilatasyonla sonuçlanmaktadır. Flebin proksimal bölümünden yeterli perfüzyon basıncı olmaması nedeniyle distal flep nekrozu oluşabilmektedir [6, 26, 27]. (Tablo 2)

Tablo 2:Flep yetmezlik nedenleri

	Sistemik	**Lokal**
Ekstrensek	Vasküler hastalıklar	Flebin yanlış dizaynı
	Hipertansiyon	Kötü teknik
	Hipotansiyon	Flebe baskı-gerilim
	Diyabetes mellitus	Pedikülde trombüs
	Kronik tıkayıcı akciğer hastalığı	Pedikülde katlantı
	Konjestif kalp yetmezliği	Enfeksiyon
	Ritim bozukluğu	
	Malnütrisyon	
	Obezite	
	Sigara kullanımı	
	İmmünosupresyon	
	Radyoterapi	
	Yaşlılık	
İntrensek	Yetersiz kan akımı	Yetersiz kan akımı

Kerrigan ve ark. global flep iskemisinin olabildiği üç durumu tarif etmişlerdir [25]. Bunlar flebin intrensek beslemesi için çok geniş flep dizaynı,

arteriyel tromboz ve venöz trombozdur. Random ve aksiyel pediküllü fleplerde flebin pedikülüne fiziksel bası (uygun olmayan yerleştirme, hematom), mikrosirkülasyonu etkileyen sistemik faktörler (sepsis, hipotansiyon, sigara kullanımı, vazokonstriktörler), iskemi reperfüzyon hasarı, uygun olmayan flep dizayn ile oluşan tromboz mikrosirkülasyon seviyesinde düşük akım gelişmesine genellikle sekonderdir [25].

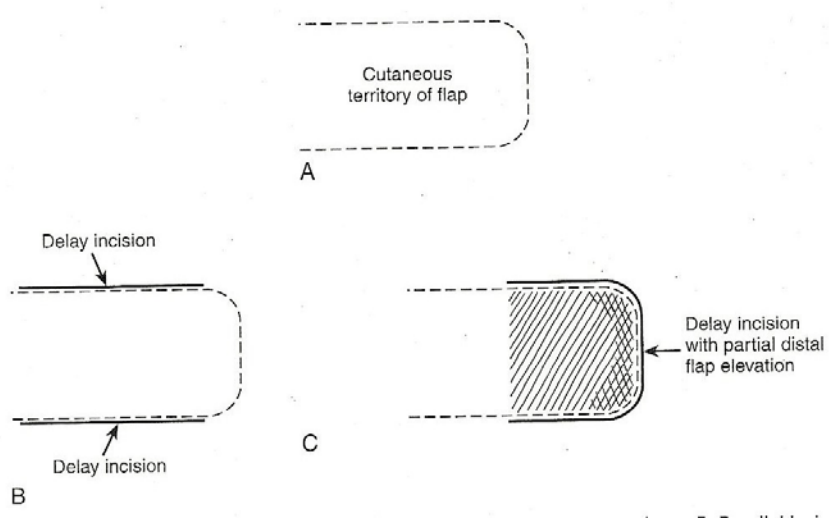
Flep kaldırılmasını takip eden metabolik değişiklikler özellikle flebin distal iskemik bölümünde olmak üzere oldukça fazladır. İskemik dokuda hızlı bir şekilde karbondioksit (CO2) ve laktik asit seviyeleri artarken oksijen (O2), glukoz ve ATP seviyelerinin düşmesiyle birlikte anaerobik metabolizmaya dönüş gerçekleşmektedir. Prostasiklin (PGI2) ve tromboksan seviyeleri önemli miktarda artar. Glukoz ve glikojen tüketimi iskeminin derecesiyle orantılı olarak artar; glukoz tüketimi üçüncü günde pik yapar ve yedinci günde normale döner [3].

Aerobik metabolizma sonucunda toksik süperoksit radikalleri dikkate değer şekilde artar. Bu toksik oksijen radikalleri direkt olarak sitotoksik etkilere yol açar. Bu radikaller lokal akut inflamasyonu, adezyonu ve lökositlerin birikimini başlatarak mikrovasküler kapanmaya neden olan hücresel olaylarla endotel hasar oluşturur. Vücudun ana koruyucu enzimi olan süperoksit dismutaz seviyesi süperoksiti oksijene çevirerek tüketildiği için akut fleplerin distalinde azalır [3].

Flep yaşamına etki eden faktörler

Cerrahi geciktirme (Delay) fenomeni:

Cerrahi geciktirme fenomeni distal flep canlılığını düzeltmede klinik olarak da uygulanabilen tek güvenilir metottur. Geleneksel geciktirme prosedürü flebin her iki kenarının insizyonunu ve taban kısmının yatağından ayrılmasını takiben uygun bir bekleme dönemi sonrası transferini kapsar. Bu şekilde flep bir defada kaldırılabilen boyundan daha fazla uzunlukta nekroze olmadan hazırlanabilir. (Resim 3) Aşamalı olarak kaldırılması nedeniyle flep distalinin iskemiye direncini artırarak yaşayabilen flep alanında artış sağlayan geciktirme fenomeninden sorumlu mekanizma geçen yarım yüzyıl boyunca birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir [3].



Resim 3:Standart geciktirme (delay) flep modifikasyonları**. Mathes S. J. M.D., Hansen S. L. M.D. Flaps Classification and Applications. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 365-481, 2006**

1933 yılında Almanya'da geciktirme fenomeni ile ilgili yapılan erken çalışmalarda fleplerin uzun aks boyunca küçük damarlarda ki longitudinal re-oryantasyonlar, damar boyutlarında artış ve subdermal pleksuslarda ki küçük

damarların sayıca artış tespit edilmiştir [3]. Braithwaite 1951'de delay işleminin flep damar sayısını artırmadığını ancak özellikle subdermal venlerin çapında genişleme olduğunu savunmuştur [16].

Dhar ve Taylor geciktirme işlemiyle flepte oluşan ilk olayın yeni damar gelişimi değil, mevcut damarlarda genişleme olduğunu iddia etmişlerdir. Operasyon sonrası 3 saat içinde vazokonstrüksiyonun çözüldüğü ve 48-72 saat de "choke" damarlarında progresif olarak genişleme yaşandığını belirtmişlerdir. Choke damarlarında ki bu genişlemenin sürekli ve geri dönüşümsüz olarak oluştuğunu iddia etmişlerdir [26]. Taylor yaptığı çalışmalar sonrası cerrahi geciktirme işlemiyle flebin uzunluğuna en az bir anatomik vasküler alanın eklendiğini iddia etmektedir [9]. Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar birkaç gün gibi kısa süreli geciktirmenin önemli miktarda flep koruması sağlayabildiğini göstermekle birlikte uzun geciktirme periyotlarının klinik olarak 2-3 hafta olan alışılmış dönemlere ihtiyaç duyduğunu göstermektedir [27]. Holzbach ve ark. 2009 yılında ratlarda yaptıkları çalışmada; cerrahi geciktirmenin ikinci seansı için 3,5 ve 7. günlerini vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), perfüzyon yüzdesi ve nekroz oranı açısından değerlendirmişler. VEGF 3. günde en fazla iken perfüzyon artışı ve nekroz azlığı açısından 5. gün denekleri 3. ve 7. gün deneklerine göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Aynı çalışmada 7.gün cerrahi delay ve kontrol grubu damar oluşumları CD31 antijeni ile değerlendirilmiş, delay grubu daha iyi olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı bulunamamıştır [28].

Myers ve Cherry geciktirme işleminin başarılı olabilmesi için fleplerin bir bölümünde aksiyel damarların ayrılması gerekliliğini belirtmişlerdir. Bu sayede parsiyel bir iskemi yaratılarak flebin sonraki iskemi periyoduna direncinin artırılabileceğini iddia etmişlerdir. Transvers rektus abdominis kas-deri (TRAM) flebi gibi geniş random komponenti olan aksiyel fleplerde geciktirme işlemiyle distalde kan akımında artış ve doku canlılığında artış tespit edilmiştir [3].

İskemik önkoşullama:

Milton tarafından yapılan çalışmalarda ikinci kez oluşturulan geciktirme işlemiyle ilkinin yarısı kadar sürede tam iskemiye direnç sağlandığı iddia edilmiştir. Bu durum ‘’iskemik önkoşullama’’ (Ischemic preconditioning) kavramının önemini vurgulamaktadır [3]. İskemik önkoşullama dokunun kısa periyotlarla ölümcül olmayan iskemiye tabi tutulması işlemidir. Bu uygulama uzamış iskemik olaylarda hasarlı dokuya direnç kazandırır. İskemik önkoşullama kavram ilk olarak Murry ve ark. tarafından sıçan miyokard enfarktüsünün azaltılması amacıyla kullanılmıştır [3]. Ayrıca bu işlemin deneysel kas-deri ve kas fleplerinde dokunun canlılığını düzelttiği gösterilmiştir. Bu olayın koruyucu etkisinin erken ve geç dönemde olmak üzere iki fazda oluştuğu bildirilmektedir. Erken fazın iskemik önkoşullamanın uygulamasından hemen sonraki ilk 4 saatte etkili olduğu, geç fazın ise ilk 24 saatte maksimum olmak üzere 72 saat sürdüğü belirtilmiştir [29, 30].

İskemik önkoşullama kavramının dokuyu koruma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Reese ve ark.nın distal flep nekrozuyla ilgili yaptıkları deneysel çalışmalarda fleplerde nötrofil ve ürünlerinin birikiminin geciktirme

işlemi ve iskemi periyotlarıyla azaltıldığı, dolayısıyla distal flep canlılığında artış sağlandığı tespit edilmiştir[3].

Birçok araştırmacı proteinlerin fosforilasyonunu sağlayan protein kinaz C (PKC) aktivasyonuyla hücresel korunmanın sağlandığını iddia etmişlerdir. Hooper ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada protein kinaz aktivasyonunun iskemik önkoşullama kavramını taklit ettiğini bulmuşlardır. Protein kinaz inhibitörlerinin ise iskemik önkoşullama kavramının olumlu etkilerini bloke ettiğini belirtmişlerdir. Protein kinaz C'nin bu olumlu etkisini muhtemelen K-ATP (Potasyum-Adenozintrifosfat) kanal sinyal iletim yoluyla oluşturduğunu iddia etmişlerdir [3].

Diğer potansiyel farmakolojik önkoşullama metodu ise bu işlemin geç fazını taklit eden ve sentetik bir bileşik olan monofosforil lipid A'dır. Kalp by-pass cerrahisinde klinik olarak kullanılan bu bileşiğin deneysel random deri fleplerinde ve pediküllü iskelet kas fleplerin de iskemik önkoşullama benzeri yararlı etkileri oluşturduğu belirtilmiştir [3].

Mounsey, Pang ve Forest iskemik hasardan korumak için kalp kasına uygulanan önkoşullama kavramını iskelet kasına uygulamışlardır. Kas flep canlılığını değerlendirmek ve normotermik iskemiyi desteklemek için kas flebi reperfüzyonunu takiben kısa aralıklarla global iskemi periyodu yapmışlardır. Mounsey 30 dakikalık iskemi ile flep canlılığının %20 arttığını ifade etmiştir. Önkoşullamanın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kan akımında oluşan değişiklikler, doku metabolizmasının azalması, serbest oksijen

radikallerinin azalması, vazodilatasyonun gelişmesi ve distal kan akımını düzelten endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerinin salınımı önkoşullama kavramı içerisindedir [16].

Fiziksel faktörler

Çoğu araştırmacı flep canlılığını artırmak için deri flebinin fiziksel çevresini değiştirmeyi önermektedir. Sasaki ve ark. fleplerin kenarlarını nemli tutarak başarılı sonuçlar elde ettiklerini ifade etmişlerdir [27]. McGrath nemli ortamın iskemik dokunun kurumasını azaltarak doku kaybının derinliğini azalttığını ve flep canlılığını artırdığını gözlemlemiştir. Awwad lokal sıcaklığın fleplerin kan akımını değiştirdiğini iddia etmiştir. Yapılan çalışmalarda hipoterminin vazokonstrüksiyona ve kan viskozitesinde artışa neden olarak deri kan akımını azalttığı, flebin ısınmasının ise olumlu etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir [16].

Koenig ve ark. yaptıkları deneysel çalışmalarda flep canlılığını artırmak için ısı şoku kullanarak stres durumu oluşturmuşlardır. Deney hayvanları fizyolojik seviyelerinin üzerinde ısıya maruz kaldıklarında stresin toksik etkilerinden hücrelerini koruyan ısı şok proteinlerini sentez etmişlerdir. Organizma strese maruz kaldığında ikinci bir stresi tolere edebilmek için 6-8 saatlik bir iyileşme periyodu gerekmektedir. Bu zaman sırasında organizma ısı şok proteinlerini üretir ve stres durumuna geçer. Isı şok cevabı iskemi, hipoksi, hipoglisemi ve hücresel toksinler gibi diğer durumlarda da indüklenir. Ancak organizma stres durumuna bir kez girdiğinde ayrıca diğer stres durumlarına da koruma sağlanır. Deneysel sıçan modellerinde flep canlılığı ısı şok grubu olan

sıçanlarda önemli miktarda artmıştır. Araştırmacılar kapiller endotele güçlü afinitesi olan ısı şok proteinlerinin kapiller bütünlüğü koruyarak stres durumunda deri flep canlılığını artırdığını iddia etmişlerdir [16].

Birçok araştırmacı özellikle cerrahiden hemen sonra verilen hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin deri flep canlılığını artırdığını tespit etmişlerdir. HBO tedavisi yararlı etkilerini superoksit dismutaz enzimini artırarak oluşturur. HBO zor yaralarda ve flepler dahil olmak üzere iskemik dokularda uzunca bir süre tedavi amaçlı olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda hiperbarik oksijenin postkapiller venüllerde nötrofil adezyonunu azalttığı tespit edilmiştir [16].

Sıçanların sırt derisinde flashlamp pulsed dye lazer ile yapılan çalışmada flep yaşayabilirliğinin artırıldığı gösterilmiştir [31].

Radyofrekans uygulanan tavşanlarda da belirgin bir şekilde flep yaşayabilirliği artmıştır [32].

Farmakolojik-Kimyasal faktörler

Literatürde flep yaşamını artırmak için çok sayıda farmakolojik-kimyasal ajan denenmiştir. Ancak bunların bazıları flep geciktirme için kullanırken, bazıları da mevcut flebin perfüzyonunu artırmaya yönelik kullanılmıştır. Bu ajanlar aşağıda Tablo 3' te özetlenmiştir.

Tablo 3:Flep yaşamına etki eden farmakolojik-kimyasal faktörler

	Etken madde	Etki
Antikoagülanlar-	Dekstran 40	Artış

Antitrombotikler	Dekstran 70	Artış
[16, 33]	Hydroxy Ethyl Starch (HES)	Artış
	Heparin-Ürokinaz	Yok
	Hirüdin	Artış
	Asetil salisilik asit	Artış
Reseptör- akson blokörleri ve ganglion stimülatörleri	Rezerpin	Artış
[16, 34, 35]	Guanetidin	Artış
	Fentolamin	Artış
	Terbutalin	Artış
	Fenoksibenzamin	Artış
	İsoksupürin	Artış
	Florpromazin	Artış
	Fenilepinefrin	Yok
	Dopamin	Yok
	Dobutamin	Artış
	Nikotin	Azalış
Direkt düz kas gevşeticiler	Diltiazem	Artış
[16, 36, 37]	Nifedipin	Artış
	Nitrendipin	Artış
	Verapamil	Artış
	Lidokain	Değişken
	Pentobarbital	Değişken
	Hİdralazin	Artış
	Buflomedil	Artış
Kanın reolitik özelliğini değiştiren ajanlar**[38-40]**	Fluosol	Yok
	Ringer laktat	Yok
	Pentoksifilin	Artış
	Piracetam	Artış

Vücutta sentezlenen hormonlar, büyüme faktörleri-analogları,ve diğer maddeler **[41-53]**	Oksitosin	Artış
	Anjiotensin II	Artış
	Basik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF)	Artış
	Eritropoietin	Artış
	Salvianolik asit-B	Artış
	Trombosit kanaklı büyüme faktörü B (PDGF-B)	Artış
	L-arjinin	Artış
	Granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF)	Artış
	Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-ß)	Artış
	Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	Artış
	Oktreotid (Somatostatin analoğu)	
	Nitrik oksit (NO)	
İskemiye toleransı diğer artıran ajanlar **[54-60]**	Deksametazon	Artış
	Prednizolon	Artış
	Allopürinol	Artış
	Deferoxamin	Artış
	Mannitol	Artış
	Anisodamin	Artış
	Koenzim-Qo	Artış
	Fosfokreatin	Artış
	Botulinum toksin Tip A	Artış

Flep canlılığını değerlendirme yöntemleri [3]

Flep takibi subjektif ve objektif olmak üzere iki şekilde incelenebilir.

Subjektif testler:

Flep renginin gözlenerek canlılığının değerlendirilmesi sınırlı klinik kullanıma sahiptir. Flep dokusunda tespit edilen sıcaklık, kıl büyümesi subdermal ve dermal kanamanın gözlenmesi de flep canlılığı hakkında fikir verebilir.

Kapiller dolma ise dokuya bası uygulanıp kaldırılarak uygulanan bir test olup, kapiller dolum gözlenmesi deneyimli kişilerce yapıldığı takdirde perfüzyonu gösteren faydalı bir testtir.

Objektif testler:

Vital boya testleri, radyoizotop testleri, radyoaktif mikrosferler (sadece hayvan deneylerinde), elektromagnetik flowmetre (sadece hayvan deneylerinde), kapilleroskopi, immunohistokimyasal yöntemler, doku biyopsileri, mikroanjiografi, doku oksijeninin direkt ölçümü ve fotoelektrik testler gibi birçok objektif flep değerlendirme uygulaması mevcuttur. Lazer doppler akım ölçer de son yıllarda kullanımı artmakta olan, pratik ve noninvaziv bir uygulamadır [61-63].

Lazer doppler akımölçer (Laser doppler flowmeter-LDF); Tıpta ve diş hekimliğinde dokudaki kan akımının sürekli invaziv veya noninvaziv ölçümü amacıyla kullanılan problu/probsuz yeni bir tekniktir. Problu olanlar genellikle dokuya temas/implante ederek değerlendirme yaparken, probsuz olanlar dokuya hiç temas etmeden değerlendirme yapar ve Laser doppler scanner/imaging (LDS-LDI) diye adlandırılırlar [63]. Doppler etkisi ilk olarak Avusturyalı matematikçi ve fizikçi Johann Cristian Doppler tarafından tanımlanmıştır

(1842). LDF ile ilgili kayda değer gelişmeler, 1964 yılında Yeh ve Cummins'in çalışmaları ile başlamıştır. İlk kez 1972 yılında Riva tarafından tavşan retinasında kan akımını ölçmek için kullanılmıştır. Ticari olarak piyasaya sürülmeleri 25 yıl öncesine rastlar. Bu dönemden sonra sadece 1990 yılına kadar 600'ü aşkın makale yayınlanmıştır. 90'lı yıllara kadar, temel olarak tıbbi deneysel araştırmalarda kullanılmıştır [64].

Işık değişim sıklığını ölçer. Lazer ışığı sınırlı penetrasyona sahiptir ve yalnızca 1,5 mm derinliği değerlendirebilir. Kan akımı ölçümünde noninvaziv işlemlere, taşınabilir, kolay ve travmasız olan metotlara ihtiyaç vardır. En önemli ölçüm prensibi dolaşıma zarar vermeyen sistemdir. Buna en uygun noninvaziv kan akım ölçüm sistemi LDF'dir. LDF mikrodolaşımda kan akım ölçümleri için esas yöntem olarak geliştirilmişti [65, 66].

Optik probdan çıkan ışın demeti dokunun çeşitli yapılarına çarptığı gibi absorbe edilir. Absorbe edilen ışın aydınlanmış alandaki hareketli eritrositlerde ve çok az miktarda diğer kan hücrelerinde toplanır. Geri saçılan ışın iki kısımdan ibarettir. Bir kısım statik dokudan geri saçılmaktadır ve giden ışınla aynı frekanstadır. Diğer kısım farklı bir ışının doppler kaymasıdır. Kaymış ve kaymamış ışınların her ikisi de bir optik fiber yardımıyla elektrik akımı haline dönüştürülen ve işlenen bir detektöre nakledilmektedir. LDF cihazında bulunan detektöre tespit edilen çıkış sinyali kendi üzerindeki dijital ekranından okunabilir, bir yazıcıya veya özel bir programı olan bir bilgisayara aktarılabilir ve elde edilen değer LDF çıkış sinyali olarak değerlendirilir. [64]

Bu ölçüm değerleri LDF cihazı üzerinde ve bilgisayar ekranında hem dalgalanmalar şeklinde hem de rakamsal değerler şeklinde elde edilebilmektedir. LDF ölçümlerinde dört ayrı bulgu mevcuttur [64].

Bunlar;

1.Perfüzyon: Doku kan akım seviyesi, flux veya LDF değeri diye de bilinmektedir,

2. Totalbackscatter: Lazer ışınının dokuya gönderilmesinin ardından dokudan geri yansıyan ışın miktarıdır,

3. Cmbc: Lazer ışınının gönderildiği i dokudaki ışını absorbe etmiş hareketli kırmızı kan hücrelerinin sayısıdır,

4. Velocity: Lazer ışınının etkilediği kan hücrelerinin akış hızıdır.

Cmcb (hareketli hücre sayısı) ve hız (hücre akış hızı) çarpımı, perfüzyonu yani doku kan akımını vermektedir [64]

LDF'nin klinikte kullanım alanları oldukça geniştir. Bunlar;

1. Plastik ve rekonstrüktif cerrahide; serbest flep, replante edilen parmak ve iskemik flep takibinde kullanılmıştır[63, 67-69].

2. Anjiyoloji ve vasküler cerrahide; vasküler rekonstrüksiyon esnasında mikrovasküler kan akımının gözlenmesinde, bacak arterlerinde aterosklerozun lokalizasyon ve dereceleri hiperemi ve istirahat anında değerlendirilebilir [70].

3. Gastroenterolojide; endoskopik probla birlikte mide, kolon, duodenum ve rektumda kan akımı ölçümünde rol oynar. Çünkü periflux lazer ışınının dalga boyu görülebilir ve vücudun karanlık alanlarında bakılacak hedef dokularda aydınlanma sağladığı için ek olarak aydınlatma probu gerektirmez [71].

4. Farmakolojide, insan ve hayvanda doku perfüzyonunda ilaç etkisi LDF ile izlenebilmektedir. Örneğin vazoaktif ilaçlar kesin belirli olsa bile eleme testleri ile dışarı taşınabilir ve kan akımı ölçümü ile doz cevabı ölçülebilir [72].

5. İç hastalıklarında; fonksiyonel ve yapısal mikroanjiyopati tedavisinde, örneğin diyabette, derinin mikrodolaşımında vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon cevapların ölçümü de mümkündür [73].

6. Ortopedide; cerrahi öncesi ve sonrasında iskelet kas sisteminin tüm dokularında kan akımı izlenebilir. LDF karpal tünel sendromu, diz, kartilaj, ligamentler, sinoviya, kalça eklemleri ve aşil tendonlarının bozuklukları ve zararlarını incelemede kullanılabilmektedir. İğne probu sayesinde kas ve tendon gibi yumuşak dokuların incelenmesinde kullanılabilir [74, 75].

7. Dermatolojide; objektif patch testinde, skleroderma, psoriasis, derinin irritan kontakt dermatit tiplerinin belirlenmesinde ve deri reaksiyonlarında uygulanabilir [76, 77].

8. Nörolojide; periferal nöropatiye bağlı nörolojik bozuklukların tayininde teşhis aracı olarak kullanılmaktadır. Serebral korteks ve çeşitli tip sinirlerin perfüzyon ölçümlerinde kullanılmaktadır [75, 78] .

9.Romatolojide; Raynaud's hastalığında hiperemik cildin sıcaklığının değerlendirilmesinde kullanılabilir [79].

10. Anesteziyolojide; kan akımını farklı tip anestezik ve analjezik ajanlar gözlenebilir. Bunların etkilerine bağlı sempatik blokaj ve periferal kan akımındaki değişikler izlenebilir [80].

11.Diş hastalıkları; diş eti mikrosirkülasyonunu değerlendirmede kullanılır [81].

LDF'nin avantajları: Noninvaziv olması, kullanım kolaylığı ve devamlı ya da belirli aralıklarla kayıt sağlamalarıdır. Ayrıca, cihaz bilgisayara bağlanarak, veriler özel yazılımı vasıtasıyla grafikler halinde izlenebilir ve istatiksel olarak analiz edilebilir. Temel prensip, çeşitli tıbbi ve biyolojik uygulamalara teknik olarak adapte edilebilir [64].

Çalışılan dokuya bağlı olarak, teknik hem invaziv hem de noninvaziv uygulanabilmektedir. İnvaziv uygulamalar için özel probları vardır. Çok problu sistemler ile aynı anda birden fazla alanda perfüzyon ölçümleri yapılabilmektedir [64].

LDF'nin dezavantajları: Temel dezavantajları, elde edilen çıkış değerlerinin mutlak olmaması ve her zaman kan akımı ile doğrusal ilişkide olmamasıdır.

Tüm hareketleri kaydeder. Optik fiberler, hatalı sinyallere neden olabilecek şekilde harekete duyarlıdır. Lazer stabilitesindeki bozukluk ve çevreden gelen ışınlar ölçüm hatalarına neden olabilir [64, 82].

Negatif basınç yardımlı yara kapama (NBYYK) tekniği

Tarihçe:

Morykwas ve Argenta'nın 1990'lı yılların ikinci yarsında tanımladığı V.A.C. (Vacuum-Assisted Closure) tekniği kronik yaraların tedavisinde son yıllarda yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [83, 84]. Aslında vakum etkisinin lokal kan dolaşımına etkisi 1841 yılında Junoid tarafından bildirilmiştir. Vücudun çeşitli bölgelerine uygulanan vakum çanlarının lokalize hiperemiye yol açması, o yıllarda kan akımının hastalıklı iç organlardan uzaklaştırarak hastanın tedavi edilebileceği inancı ile uygulanmıştır. 1950'li yılların ikinci yarısında mekanik etkinin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalara karşın, bu esasa dayanan önemli klinik uygulamalar 1990'l ı yılların ikinci yarısına kadar karşımıza çıkmamaktadır. Morykwas ve Argenta'nın domuz yara modeli üzerinde yaptığı deneysel çalışmalar ile yaraya kontrollü bir kapalı ortam yaratmak suretiyle uygulanan 125 mmHg'lık subatmosferik basıncın yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [83].

İlk deneyimler ve çalışma mekanizması:

İlk deneyimlerinde negatif basınç sağlamak için duvardan merkezi aspiratör sistemleri ya da cerrahi aspiratör tüpleri kullanılmıştır ancak bunların handikapları ve detayları başka bir çalışmada Banwell tarafından geniş bir biçimde tartışılmıştır [85]. Hastanın mobilizasyonundaki kısıtlılık, enfeksiyon

olasılığının artması ve ayaktan tedavi zorluğu dile getirilen başlıca problemlerdir. Bu nedenle 1995'de ABD'de VAC® tescilli markası ile satışa sunulan aygıt kullanılmaya başlandı. VAC®, 25 ila 200 mmHg arasında kontrollü, devamlı ve aralıklı subatmosferik basınç sağlayan mikroişlemci içeren medikal bir araçtı. Sabit elektrik kaynağı olan 300 cc kolektör hacimli ve şarj pilli 50 cc kolektörlü seyyar modelleri, hastanın mobilizasyon durumuna göre tercih edilebilmektedir. Aygıt, 17 saat dayanabilen şarjlı pilleri ile kolektör dolduğunda, hava kaçağı olduğunda ya da kanül sıkıştığında alarm verebilen özellikleri ile hastaya ve çevresindekilere yardımcı olmaktadır [86] . NBYYK cihazı (Vacuum Assisted Closure®, VAC® Therapy, Kinetics Concepts Inc. San Antonio, Texas, US) steril sünger ve örtülerle çalışan bir sistemdir. Sünger uygun boyutta kesilerek yaraya kaplanır ve üzeri yapışkan hava geçirmeyen bir örtü ile sıkıca kapatılır. Yapışkan örtü üzerinden süngerin içine doğru yerleştirilen bir tüp ile Negatif basınç cihazı bağlanır. Böylece tüm yara yüzeyi ve sünger tüm alanlar eşit bir şekilde negatif basınç altında kalır [86].

İlk çalışmalar, vakum terapisinin klinik etkilerine neden olan fizyolojik temeller ve gerekli optimum basıncın ne olduğuna dair bilgiler içermemekteydi. Morkywas yaptığı hayvan deneyleri ile olayın bu yönünü araştırmıştır. Domuz modeli sırtlarına açtığı sirküler 2,5 cm derinliğindeki doku defektlerine 400-600 nanometrelik porları olan poliüretan süngerler yerleştirerek vakum terapisi uygulamıştır. Bir lazer doppler aracılığıyla subkutan dokuda ve çevredeki kaslardaki kan akımını, değişen derecelerde negatif basınçlarda devamlı ve aralıklı denemelerle ölçerek kayıtlar tutmuştur. Negatif basınç 125 mmHg olduğunda kan akımının normalin 4 katına ulaştığını, 400 mmHg negatif

basınçta ise kan akımının normalin altına indiğini kanıtlayan Morkywas, optimum basınç olarak -125 mmHg ‘ı kabul etmiştir [83] . Morkywas; ıslak gazlı pansuman ile yaptığı karşılaştırmalı çalışmalarda yara hacminde ıslak pansumanla elde edilen küçülmenin, devamlı negatif basınç uygulamasında %63,3 (±26,1), aralıklı negatif basınç uygulamasında % 103 (±35,3) daha fazla olduğunu ileri sürmüştür [83]. Aralıklı tedavinin neden daha etkin olduğunu kesin olarak açıklayan bir çalışma olmasa da iki olasılıktan bahsedilmektedir. Aralıklı vakum terapisinde kapiller otoregülasyon aktive olmamakta ve mitoz sayısı sınırlandırılmamaktaydı. Diğer bir yönden, hücre bölünmesinde istirahat, üretim ve ayrılma gibi kademeler olduğundan dolayı, aralıklı stimülasyonlar sırasında hücrelerin yeni bir mitoz periyoduna daha girmek için yeterli istirahat zamanına sahip olabileceği öne sürülmüştür. Bazı yazarlar, aralıklı tedavi öncesi 48 saatlik bir devamlı vakum terapisini hızlı bir temizlenme açısından tavsiye etmektedirler [86].

Açık yaralardan yapılan punch biyopsiler mikrobiyolojik olarak incelenmiş ve yaralarda mevcut bakteri koloni sayıları tespit edilmiştir. Vakum terapisinin dördüncü gününden sonra yaralarda bakteri sayısında belirgin bir azalmanın olduğu rapor edilmiştir. Morkywas’a göre intersitisyel sıvının emilmesi, lokalize ödemi azaltarak kan akımında artışa neden olmakta, bu da doku bakteri seviyelerinde azalmaya yol açmaktaydı. Anjiyogenetik anlamda yaradaki değişikliklerin nedeni ise, negatif basıncın yaptığı mekanik etkiye bağlı stresin yol açtığı protein v e matris molekül sentezindeki artışa bağlı olduğu ileri sürülmüştür [83].

Domuzlarda oluşturulan parsiyel kalınlıklı deneysel yanık alanlarında yapılan bir çalışmada, yanık alanlarının çevresinde staza bağlı gelişen progresif doku hasarını önlemede sadece 6 saatlik negatif basınç uygulaması erken dönemde yapılmış ve hemen sonraki 12 saatte ölçülebilir pozitif etkiler gözlenebilmiştir. Yazarlara göre; hücre debrislerini, aktif ozmotik molekülleri ve biyokimyasal mediyatörleri içeren ödem sıvısını yeni oluşmuş bir hasarlı alandan uzaklaştırmak, hasarlı alanın çevresinde oluşacak olan staz zonu diye adlandırılan kanlanması yetersiz bölgenin oluşmasına engel olmaktadır [87].

Negatif basınç endikasyonları: [88]

1. Kronik Yaralar- Bası yaraları
2. Travmatik Yaralar
3. Greft stabilizasyonu
4. Açık abdominal yaralar
5. Enfekte sternotomi yaraları
6. Yara zemini hazırlığı
7. Kompleks diyabetik ayaklar
8. Diğerleri

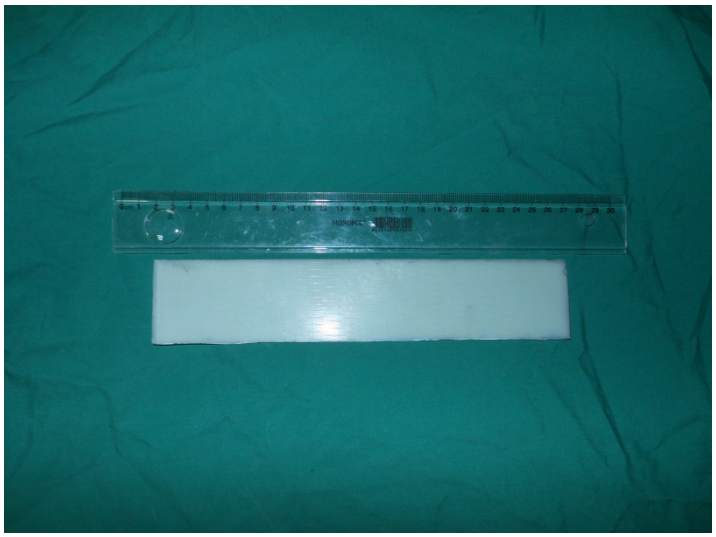
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun izni ile 05.11.2012 -25.12.2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Merkezi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Çalışmada, ağırlığı 2010-4700 gram olan 30 adet, cinsiyet ayrımı yapılmayan Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Tüm tavşanlar standart tavşan yemi ve su ile beslendi, ışık düzeni 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olan ve sıcaklığı 21±3 ºC olan oda sıcaklığında tutuldular.

Ön Çalışma

İlk olarak Dhar ve ark.nın [26], tavşanların proksimali (kranial) torakodorsal arterde ve distali (kaudal) derin sirkumfleks iliak arterde olacak şekilde uyguladıkları flep modeline (26x6 cm) yakın bir flep modeli (25x5 cm) tasarlandı ve 5 adet tavşana uygulandı. (Resim 4) Deneklerin 1 haftalık flep takibi sonucunda %50 ve üzerinde nekroz görülünce çalışmanın başlanmasına karar verildi.5 adet tavşanda proksimali (kranial) torakodorsal arterde ve distali (kaudal) derin sirkumfleks iliak arterde olacak şekilde 25x5 cm ebatlı random flep planlandı. Flepler kaldırılırken, cilt pedikülü kranial tarafta bırakıldı. Torakodorsal ve derin sirkumfleks iliak arterler kesilerek random flep modeli oluşturuldu. Flep çiziminde; tavşan cildi aşırı gevşek olduğu için, her denekte cetvel ile ayrı ayrı ölçümler farklı ebatlarda flep çizimi verebiliyordu. Bundan dolayı daha objektif ve pratik olacağını düşünerek, plastikten 25x5 cm ebadında bir kalıp hazırlandı.



Resim 4 Flep çizimide kullanılan 25x25 cm boyutlarındaki kalıp.

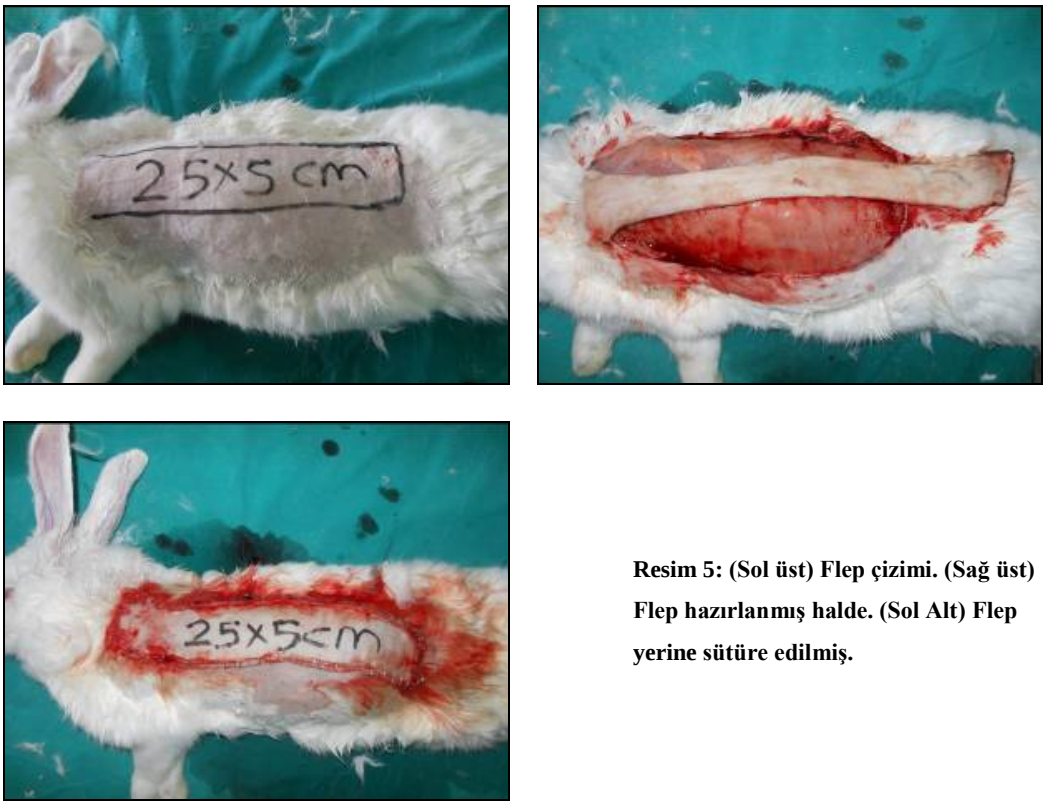
Deney Planı

Denekler her grupta 10 adet tavşan olacak şekilde; flep kontrol grubu (Grup A), cerrahi geciktirme grubu (Grup B) ve topikal negatif basınç (TNB) uygulanan grup (Grup C) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. (A,B ve C grubunkai bütün deneklerin işlem uygulanmayan sağ taraflarının hepsi grup K olarak isimlendirilmiştir). Bütün tavşanlara ketamin 35-50 mg/kg + ksilazin 3-5mg/kg (Ketalar flakon 10 ml Pfizer ilaç, Rompun flakon 25 ml Bayer ilaç) kombine anestezi intramuskuler (i.m.) olarak uygulandı. Flep kaldırıldıktan sonra bütün deneklere bir hafta boyunca sabah-akşam 12 saat aralıkla günlük povidon iyot (Batticon solüsyon, Adeka İlaç) ile pansuman ve 180 mg/kg dozunda Ampisilin+Sulbaktam (Duocid 500 mg flakon, Pfizer ilaç) antibiyotik i.m. yapıldı.

Grup A: Flep kontrol grubu

10 adet tavşan Dhar ve ark.nın flep modeli uygulanacak şekilde traş edildi. Hazırlanan flep kalıbı deneklerin sol torakodorsal arteri ile sol derin

sirkumfleks iliak arteri arasındaki düzlemin izdüşümüne uyacak şekilde yerleştirildi ve flep çizimi yapıldı. Flep, pedikülü kranialde olacak şekilde kaudalden kraniale doğru kaldırıldı. Sırasıyla önce derin sirkumfleks iliak arter daha sonra torakodorsal arter perforatörleri kesilerek ve random paternli flep haline getirildi. Flep eski yerine skin stapler yardımı ile sütüre edildi. (Resim 5)

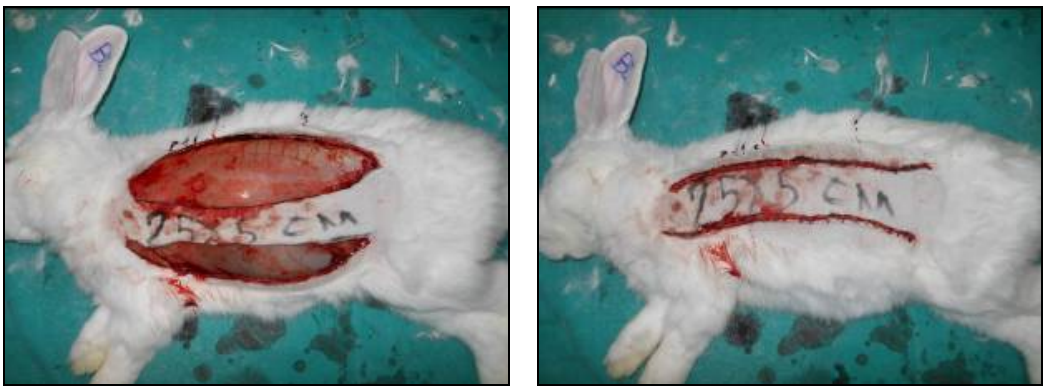


Resim 5: (Sol üst) Flep çizimi. (Sağ üst) Flep hazırlanmış halde. (Sol Alt) Flep yerine sütüre edilmiş.

Grup B: Cerrahi geciktirme grubu

10 adet tavşan Dhar ve ark.nın flep modeli uygulanacak şekilde traş edildi. Hazırlanan flep kalıbı deneklerin sol torakodorsal arteri ile sol derin sirkumfleks iliak arteri arasındaki düzlemin izdüşümüne uyacak şekilde yerleştirildi ve flep çizimi yapıldı. Flep, iki uzun kenarı kesilerek, iki kısa kenarı korunarak ve flebin altı iyice diseke edilerek kaldırıldı. Torakodorsal ile derin sirkumfleks arter perforatörleri korundu. Flep eski yerine skin stapler ile sütüre edildi. Bir hafta süre ile cerrahi geciktirme işlemi beklendi. Bir hafta sonra flep,

pedikülü kranialde olacak şekilde kaudalden kraniale doğru kaldırıldı. Sırasıyla önce derin sirkumfleks iliak arter daha sonra torakodorsal arter perforatörleri kesilerek ve random paternli flep haline getirildi. Flep eski yerine skin stapler yardımı ile sütüre edildi. (Resim 6)



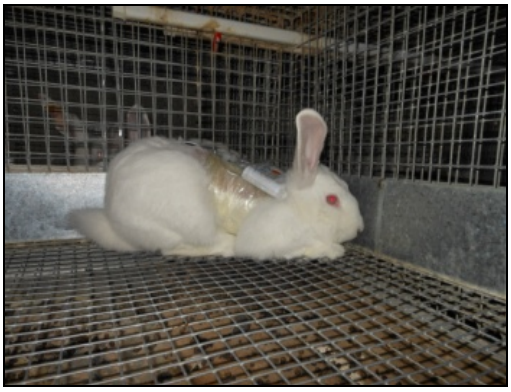
Resim 6: (Sol) Cerrahi geciktirme grubunda flep geciktirme. (Sağ) Geciktirme flebi sütüre edilmiş.

Grup C: TNB uygulanan grup

10 adet tavşan Dhar ve ark.nın flep modeli uygulanacak şekilde traş edildi. TNB cihazı (PICO, Smith&Nephew, Londra, İngiltere) flep kaldırılacak alanı ortalayacak şekilde deneklere uygulandı. TNB cihazının hava almadan çalışabilmesi için, denekler streç film ile sarıldı. TNB cihazı ile bir hafta boyunca flep sahasına devamlı 80 mmHg negatif basınç uygulandı. TNB cihazının basıncı, 80 mmHg'nın altına düştüğünde ya da TNB cihazında hava kaçağı olduğunda cihaz her yarım saatte bir kendi kendini çalıştırarak kontrol etme özelliğine sahipti. TNB cihazı ile bir hafta boyunca devamlı negatif basınç uygulandıktan sonra hazırlanan flep kalıbı deneklerin sol torakodorsal arteri ile sol derin sirkumfleks iliak arteri arasındaki düzlemin izdüşümüne uyacak şekilde yerleştirildi ve flep çizimi yapıldı. Flep, pedikülü kranialde olacak şekilde

kaudalden kraniale doğru kaldırıldı. Sırasıyla önce derin sirkumfleks iliak arter daha sonra torakodorsal arter perforatörleri kesilerek ve random paternli flep haline getirildi. Flep eski yerine skin stapler yardımı ile sütüre edildi. (Resim 7)







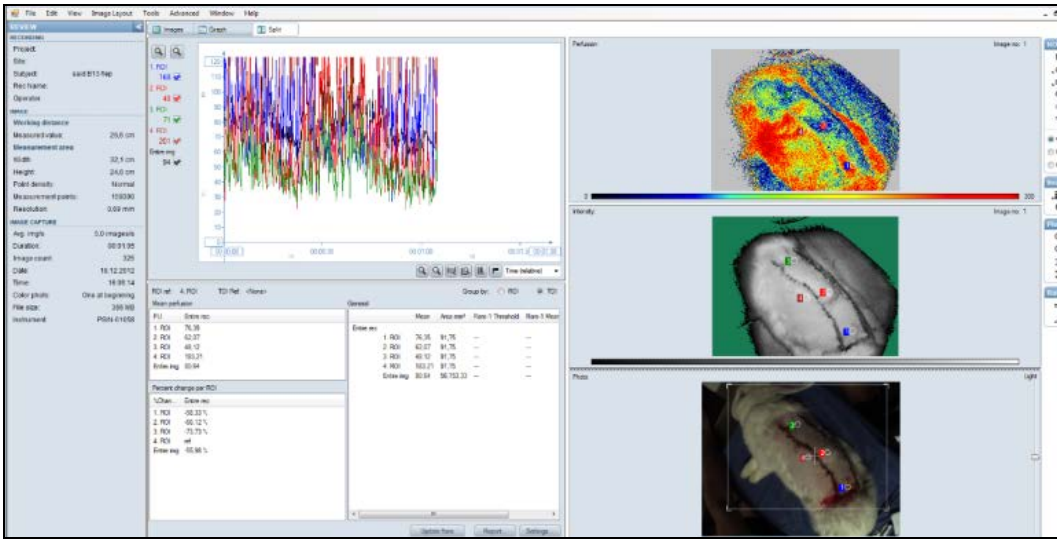
Resim 7: (Sol üst) PICO (Smith&Nephew, Londra, İngiltere) TNB uygulama cihazı. (Sağ üst) Tavşana TNB cihazının uygulanmış hali.

3.FLEP YAŞAMI DEĞERLENDİRME:

- **Laser doppler imager(LDI) :** Bütün deneklerdeki flepler 0. gün ve 7.gün LDI (Perimed, PeriCam PSI System; The PeriCam PSI System is a blood perfusion imager based on the Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) technology - Blood Perfusion Imager, İsveç) cihazının altında; 5 image/s formatında oda sıcaklığında 1 dakika süre boyunca değerlendirildi. Flep proksimalinden, flep ortasından, flep distalinden ve normal ciltten eşit büyüklükte yuvarlak ROI (Region of Interest) değerleri ölçüldü. (Resim 8)



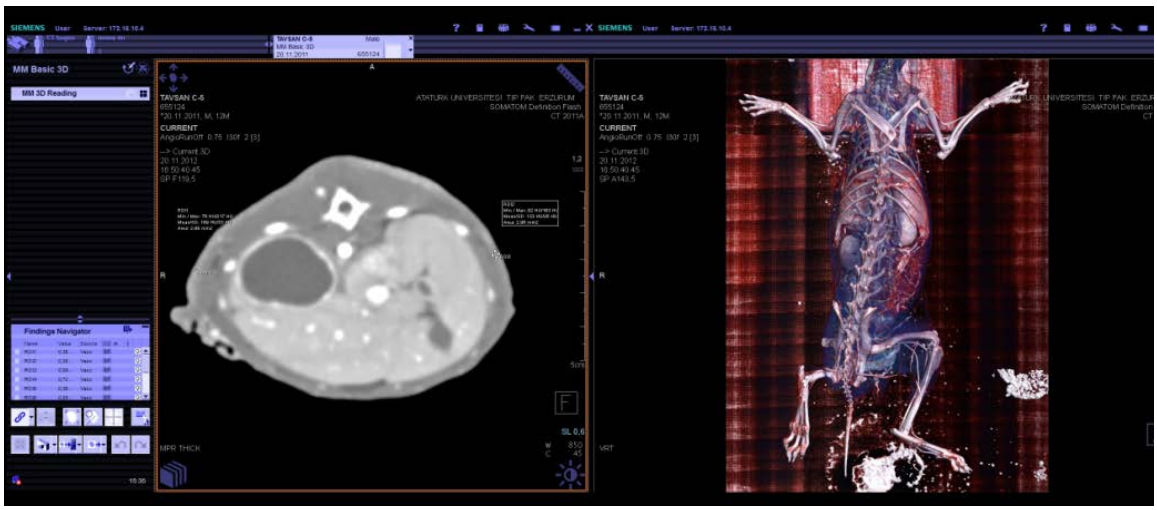
Resim 8: Perimed, (PeriCam PSI System; The PeriCam PSI System) ve altta PIMsoft ile ölçüm ve değerlendirme kayıtları, ROİ ölçümleri



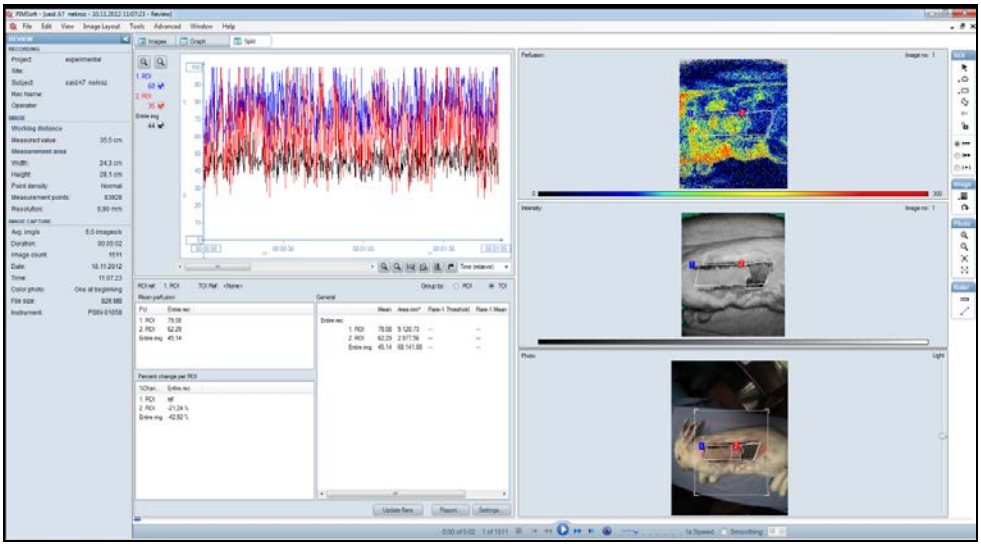
- **Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Grup B ve Grup C'deki bütün deneklere prone (yüzüstü) pozisyonunda kontrastlı BT çekildi. Tüm tomografi incelemeleri dual source BT tarayıcısı kullanılarak yapılmıştır (Siemens Somatom Definition, Siemens, Almanya). Tetkik parametreleri şu şekilde uygulanmıştır; temporal rezolüsyon: 84 ms, voltaj 100–120 kV, akım: 350 mAs, dedektör dönüş zamanı 0.33 sn, kollimasyon: 32x0.6 ve pitch: 0.2–0.35. Tüm deneklere kontrastlı inceleme yapılmış olup kontrast ajan olarak 400 mgI/ml yüksek iyot içerikli solüsyonlar kullanılmıştır (Iomeron 400, Bracco,İtalya). Kontrast otomatik enjektör yardımı ile 2 mL/sn hızda verilmiştir.

Aksiyel görüntüler iş istasyonuna gönderilerek bilgisayar ortamında orjinal software kullanılarak rekonstrükte edilmiştir (Leonardo, Siemens, Almanya). Elde edilen veriler kullanılarak koronal ve sagittal planda reformat görüntüler elde edilmiş olup ayrıca 3 boyutlu volume rendering imajlar oluşturulmuştur. BT anjiyografi konusunda deneyimli bir radyolog tarafından görüntüler değerlendirilmiştir. Flebin kaldırıldığı (sol torakodorsal) alandan ve bu alanın simetriği olan karşı alandan (sağ torakodorsal) ROI kullanılarak dansite değerleri elde edilmiştir. Dansite değeri elde edilirken ROI alanlarının eşit olmasına ve cilt altı dokuyu aşmamasına özen gösterilmiştir. Elde edilen değerler HU (Hounsfield Unit) cinsinden her denek işlem yapılan taraf ve kontrol tarafı olarak ayrı ayrı kaydedilmiştir. (Resim 9)

- **Nekroz alanı değerlendirme:** Bütün gruplardaki deneklerin 1.hafta sonunda flep nekroz alanı ve flep alanı LDI'in programı olan ''PIMSoft software'' programı ile mm^2 cinsinden ölçüldü. Bütün deneklerdeki fleplerin nekroz yüzdeleri (Microsoft Excel, 2010,ABD) hesaplandı. (Resim 10)



Resim 9: Kontrast madde tutulumunun olarak hesaplanması (ROİ)



Resim 10:Flep nekrozu ve Toplam flep alanının ölçülmesi

Histolojik değerlendirme:

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Tüm gruplardaki tavşanlardan alınan dokular kod numaraları verilerek içinde % 4'luk formaldehit içeren şişelere bırakıldı. Standart işlemlerden sonra dokular parafin bloklara gömüldü. Elde edilen her bir parafin blok stereolojik örnekleme uygun olarak sistematik rastgele metoduna göre mikrotom (Leica RM2125RT) ile 5 µm'lik kesitler alındı. Hematoksilen&Eozin (H&E) ile boyanan kesitler stereolojik incelemeler için gruplara ayrıldı.

Stereolojik İşlemler:

Parçalama ile tarafsız sayım çerçevesi (TSÇ) metodu doku veya organların hücre, çekirdek gibi sayı değerleri hesaplamak için kullanılan sterolojik bir metottur. Bu çalışmada, parçalama metodu ile sayım hesaplaması yapılan tarafsız sayım çerçeveler içeren özel bir yazılım içeren Stereo-Investigator (sürüm 6.0, Microbrightfield, Colchester, VT) kullanıldı Bu cihaz

kameralı bir mikroskop, mikroskop tablasını hareket ettiren motorize sistem ve bunların kullanımı kontrol eden yazılımı barındıran bir bilgisayardan oluşmaktadır.

P*arçalama* ile *tarafsız sayım çerçevesi (TSÇ)* kombinasyonu kullanarak mikroskobik kesitler üzerinde damar sayısal yoğunluk değeri hesaplandı. Stereolojik olarak tanecik sayım yöntemi kurallarına uygun olarak aşağıda anlatılacağı gibi belirli stratejiler belirlendi. Bu çalışmada, H&E ile boyanan kesitler (bir deneğe ait) mikroskop tablasına yerleştirdikten sonra kesit üzerinde ölçüm yapacağımız alanın (dermis) dış hatlarını program yardımıyla çizildi. Son olarak sözü edilen uygulama sırasıyla diğer tüm kesitlere de uygulandı. Ölçüm yapılacak alanlar belirlendikten sonra, parçalama kurallarına göre x ve y ekseninde adım aralıkları belirlendi ve birbirinden belli adım aralıkları ayrılmış tarafsız sayım çerçeveleri rastgele bir açıyla bilgisayarda (kullanılan yazılım bu imkanı sağlamaktadır) kesit üzerine yerleştirildi.

Sonraki aşamalarda, tarafsız sayım çerçevesinin içine düşen damarlar işaretlendi Tarafsız sayım çerçevelerin içine düşen damarlar işaretlendikten sonra, aşağıda ifade edilen formül yardımıyla kesitlerin sayısal yoğunluk parametreleri yazılım tarafından otomatik olarak hesaplandı.

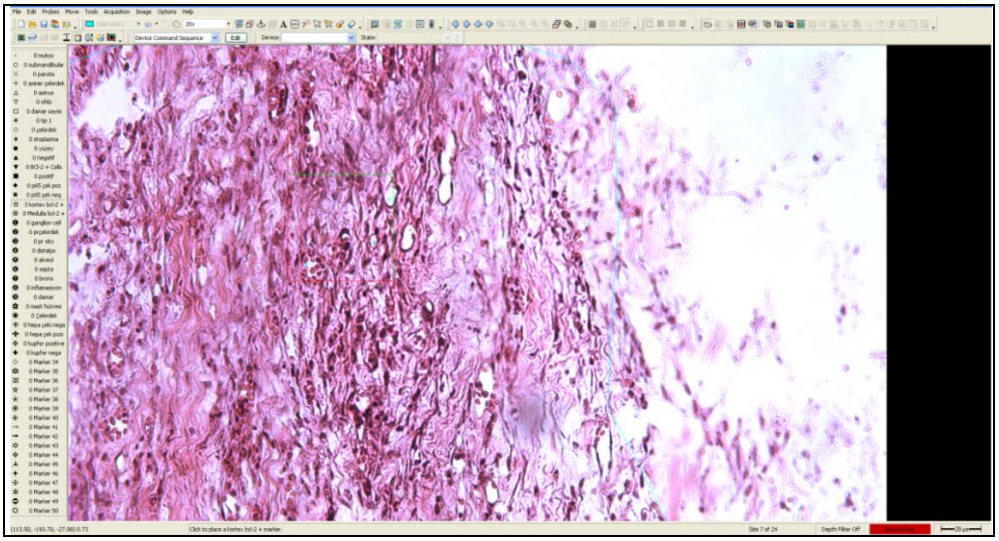
$$NA = \frac{\sum Q^{-}}{\sum A_{TSÇ}}$$

Formüldeki;

N_A: Sayısal yoğunluk,

$\sum Q^-$: TSÇ içinde işaretlenen toplam damar sayısı,

: Toplam TSÇ hacmi.



Resim 11:Sterio investigator cihazi ile damar sayımı

İstatiksel değerlendirme:

Çalışma sonunda elde edilen bütün veriler SPSS (**S**tatistical **P**ackage for the **S**ocial **S**ciences) programı ile analiz edildi. Örneklem verilerinin tanımlanmış bir anakitle normal olasılık dağılımına uyumluluk gösterip göstermemesini sınamak için, bütün istatiksel analizlerden önce Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Bütün değerler ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi, üçlü karşılaştırmalar için de Kruskal-Wallis testi yapıldı. Elde edilen değerler grafikler ile gösterildi.

BULGULAR

LDI bulguları: Flepler kaldırıldıktan hemen sonraki ROI-1 (flep distali), ROI-2 (flep ortası), ROI-3 (flep proksimali) ve ROI-4 (normal cilt) değerleri ve ROI-4 referans alınarak hesaplanan ROI-1, ROI-2 ve ROI-3 yüzdeleri aşağıda Tablo 4-4'de gösterilmektedir.

BT bulguları: Grup B'ye geciktirme işlemi ve Grup C'ye TNB işlemi uygulandıktan 1 hafta sonra çekilen BT'de, flep kaldırılacak taraf (sol) ve normal taraf (sağ) kontrast madde tutulum ortalama değerleri aşağıda Tablo 5'de gösterilmektedir.

Nekroz bulguları:

İlk hafta sonunda bütün fleplerin toplam alanı, toplam nekroz alanı ve nekroz yüzdeleri aşağıda Tablo 6' da gösterilmektedir.

Histolojik bulgular:

Bütün gruplarda Sterolojik olarak ölçülen kesitlerin toplam damar sayısı ve μm^2 başına düşen damar sayıları aşağıda

Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 4:LDI ile elde edilen ROİ değerleri ve normal cilde(ROİ-4) göre referans yüzdeleri

Grup	ROİ-1	ROİ-2	ROİ-3	ROİ-4	ROİ-1%	ROİ-2%	ROİ-3%	ROİ-4
A1	45.91	75.95	34.66	230.28	-80.06	-67.02	-84.95	ref
A2	52.64	167.46	116.84	303.46	-82.65	-44.82	-61.5	ref
A3	27.66	101.06	38.3	121.22	-77.18	-16.63	-68.41	ref
A4	37.89	63.56	52.62	241.96	-84.34	-73.73	-78.25	ref
A5	47.81	70.12	38.31	231.94	-79.39	-69.77	-83.48	ref
A6	53.02	170.67	118.34	298.74	-82.25	-42.87	-60.39	ref
A7	28.34	107.86	38.19	113.4	-75.01	-4.88	-66.32	ref
A8	36.66	66.38	54.85	241.35	-84.81	-72.49	-77.28	ref
Ortalama	**41.24125**	**102.8825**	**61.51375**	**222.7938**	**-80.7113**	**-49.0263**	**-72.5725**	**ref**
B1	61.28	88.82	53.48	85.43	-28.27	3.97	-37.39	ref
B2	60.9	36.59	38.49	108.7	-43.98	-66.34	-64.59	ref
B3	76.35	62.07	48.12	183.21	-58.33	-66.12	-73.73	ref
B4	57.95	56.33	73.72	93.76	-38.19	-39.92	-21.37	ref
B5	56.9	35.75	40.55	107.97	-47.3	-66.89	-62.45	ref
B6	49.12	98.91	51.47	83.83	-41.41	17.99	-38.6	ref
B7	63.17	62.77	48.34	192.83	-67.24	-67.45	-74.93	ref
B8	59.94	59.92	71.97	98.99	-39.45	-39.47	-27.3	ref
Ortalama	**60.70125**	**62.645**	**53.2675**	**119.34**	**-45.5213**	**-40.5288**	**-50.045**	**ref**
C1	52.27	99.51	126.92	165.07	-68.34	-39.72	-23.11	ref
C2	134.64	250.14	197.79	247.49	-45.6	1.07	-20.08	ref
C3	96.09	121.18	77.21	149.22	-35.6	-18.79	-48.26	ref
C4	137.19	151.35	76.62	201.95	-32.07	-25.06	-62.06	ref
C5	56.86	115.31	92.11	86.95	-34.6	32.61	5.93	ref
C6	94.48	121.67	46.55	125.03	-24.43	-2.69	-62.77	ref
C7	26.93	51.33	51.8	79.36	-66.07	-35.32	-34.73	ref
C8	44.1	42.73	37.34	93.99	-53.08	-54.54	-60.27	ref
Ortalama	**80.32**	**119.1525**	**88.2925**	**143.6325**	**-44.9738**	**-17.805**	**-38.1688**	**ref**

Tablo 5:Cerrahi delay ve TNB delay gruplarında işlem ve normal taraf

Grup	**Cerrahi delay Ortalama ROİ**	**Normal taraf Ortalama ROİ**
B1	101.2	88.2
B2	116.4	71.2
B3	91.4	58.8
B4	94.2	92.8
B5	99.8	53
B6	104.2	49.4
B7	106.2	49.4
B8	98	117.2
B9	117.4	86.6
B10	99.6	77.2
Ortalama	**102.84**	**74.38**
Grup	**TPNB delay ortalama ROİ**	**Normal taraf ortalama ROİ**
C1	153.2	98
C2	203.2	108.2
C3	195.8	134
C4	158	93.2
C5	215.2	181.4
C6	121.2	90.4
C7	131.6	106
C8	174.4	116.4
Ortalama	**169.075**	**115.95**

Tablo 6:Bütün grupların toplam flep alanı, flep nekroz alanı ve nekroz yüzdeleri

Grup	Toplam flep alanı mm^2	Flep nekroz alanı mm^2	Nekroz yüzdesi
A1	7981.15	6170.79	77.32
A2	10713.92	9343.75	87.21
A3	8498.16	4060.26	47.78
A4	11043.99	9338.87	84.56
A5	11014.37	8239.58	74.81
A6	7091.81	5453.24	76.89
A7	9123.4	2977.56	32.64
A8	7396.16	4772.85	64.53
A9	8966.19	5608.59	62.55
A10	9501.56	4506.89	47.43
Ortalama	**9133.071**	**6047.238**	**65.572**
B1	8215.39	404.07	4.92
B2	8668.71	466.62	5.38
B3	8610.56	6860.43	79.67
B4	10018.47	2685.54	26.81
B5	7652.85	3275.66	42.8
B6	9516.31	3385.18	35.57
B7	8091.42	6660.23	82.31
B8	7971	1404.37	17.62
B9	8322.15	564.71	6.79
B10	8537.7	6093.18	71.37
Ortalama	**8560.456**	**3179.999**	**37.324**
C1	9731.58	7429.87	76.35
C2	8342.84	456.97	5.48
C3	9803.51	138.08	1.41
C4	9256.95	592.38	6.4
C5	8546.46	1131.95	13.24
C6	9392.66	96.44	1.03
C7	9891.89	6429.89	65
C8	8165.09	562.75	6.89
C9	8832.53	594.28	6.73
C10	7771.93	1040.61	13.39
Ortalama	**8973.544**	**1847.322**	**19.592**

Tablo 7:Stereo-Invesgator cihazı ile sayılan damar sayıları ve yoğunluğu

Grup	Damar sayısı	µm2 'de damar oranı
A1	5	0,00001000
A2	10	0,00002000
A3	9	0,00002000
A4	13	0,00002900
A5	5	0,00001000
B1	67	0,00011900
B2	17	0,00003800
B3	36	0,00007600
B4	18	0,00004400
B5	18	0,00004000
C1	188	0,00046400
C2	90	0,00016700
C3	19	0,00004000
C4	58	0,00011700
C5	31	0,00007700
K1	6	0,00001200
K2	5	0,00001100
K3	6	0,00001200
K4	11	0,00002000
K5	4	0,00000800

İstatiksel bulgular:

LDI ile yapılan aynı zondaki (proksimal, median ve distal) flep ROI ölçümleri, ayrı ayrı kendi aralarında Kruskal-Wallis üçlü tarama testi ile karşılaştırıldı. Buna göre; her üç grupta flep distallerinde (ROI-1) ve proksimallerinde (ROI-3) anlamlı fark saptanırken ($p< 0,001$), fleplerin median zonlarında (ROI-2) fark saptanmadı ($p=0,64$).

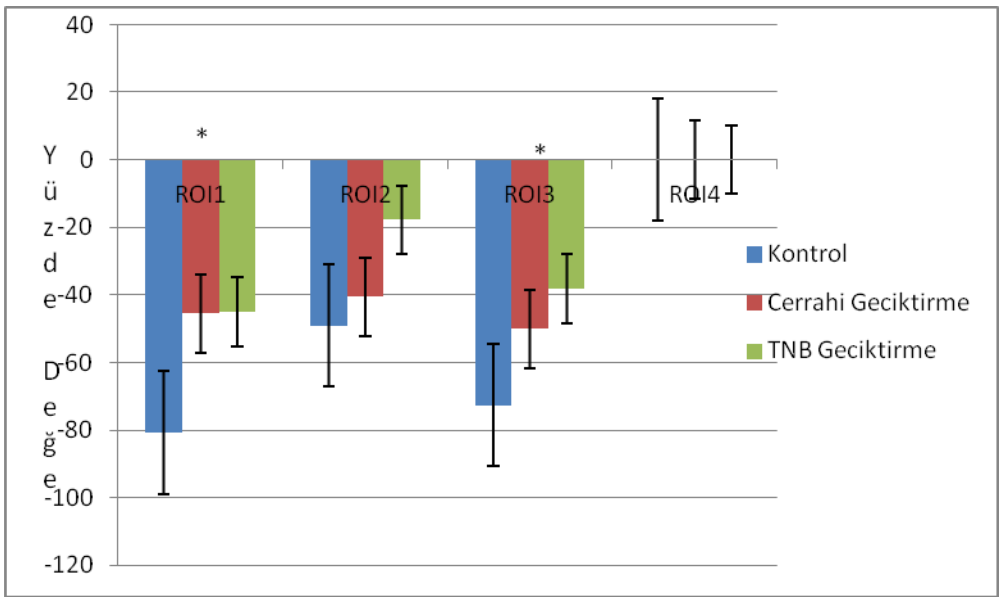
İkili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testinde; A ile B, A ile C arasında ROI-1 ve ROI-3 değerleri açısından anlamlı fark saptanırken (p< 0,01), B ile C arasında herhangi bir fark saptanmadı (p=0,94). (Tablo 8)(Grafik-1)

Tablo 8:LDI ile ölçülen ROİ değerlerinin istatiksel karşılaştırmaları

Grup	N	ROİ-1 %	ROİ-2 %	ROİ-3 %
A	8	-80.71±3.45	-49.03±26.63	-72.57±9.67
B	8	-45.52±12.23*	-40.53±34.12	-50.05±21.31*
C	8	-44.97±16.22*	-17.81±27.56	-38.17±24.72*

***Kontrol grubu ile arasında fark saptananlar (p< 0,01)**

Grafik 1:LDI ile ölçülen ROI değerlerinin ROI-4'egöre referans yüzdelerinin istatiksel verilerinin grafik ile karşılaştırılması



***Kontrol grubu ile arasında fark saptananlar (p< 0.01)**

BT ile yapılan kontrastlı değerlendirmede; B grubunun geciktirme uygulanan tarafı, C grubunun TNB uygulanan tarafı ve bu her iki grubun (A,B)

normal tarafları (hiçbir işlem uygulanmayan Grup K) Kruskal-Wallis üçlü tarama testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark saptandı (p< 0,01). (Grafik-2)

İkili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testinde; B grubu ile normal taraf, C grubu ile normal taraf ve C grubu ile B grubu arasında kontrast madde tutulumu açısından anlamlı fark saptandı (p<0,05).

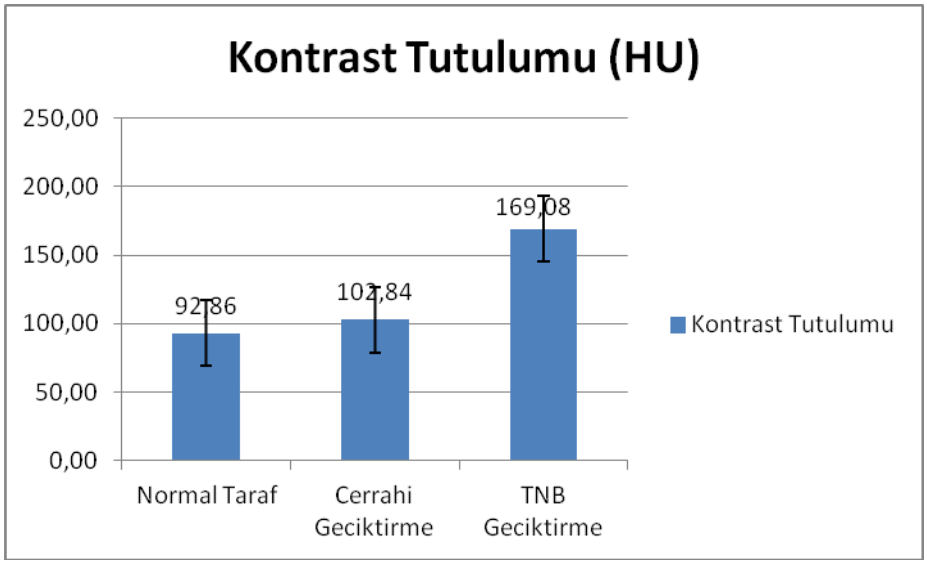
Tablo 9:BT'de kontrast madde tutulum değerlerinin istatiksel karşılatırmaları

Grup	n	Kontrast tutulumu
B	10	102.84±8.57*
Normal taraf	18	74.38±22.31
C	8	169.08±34.03**

***Normal taraftan anlamlı derecede farklı tutulum (p<0,05)**

****cerrahi delay grubundan anlamlı derecede farklı tutulum (p<0,01)**

Grafik 2:BT'de kontrast madde tutulum istatiksel verilerinin grafik ile gösterilmesi. (p< 0,05)



"PIMSoft software" programı ile yapılan alan değerlendirmelerinde; Kruskal-Wallis üçlü tarama testi ile toplam flep alanları, toplam nekroz alanı ve nekroz yüzdeleri karşılaştırıldı. Buna göre; toplam flep alanlarında anlamlı fark saptanmazken (p> 0,05), toplam nekroz alanı (p= 0,011) ve nekroz yüzdelerinde (p= 0,006) anlamlı fark saptandı. (**Tablo 10**) (Grafik-3)

İkili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testinde; A grubu ile B grubu, A grubu ile C grubu ve B grubu ile C grubu sırasıyla karşılaştırıldı. Her üç karşılaştırmada da toplam flep alanında anlamlı fark saptanmadı. A grubu ile B grubu karşılaştırılmasında toplam nekroz alanında (p=0,016) ve nekroz yüzdelerinde (p=0,022) anlamlı fark saptandı. A grubu ile C grubu karşılaştırmasında toplam nekroz alanında (p=0,001) ve nekroz yüzdelerinde (p<0,001) anlamlı fark saptandı. B grubu ile C grubu karşılaştırılmasında ise toplam nekroz alanında (p>0,05) ve nekroz yüzdelerinde (p>0,05) anlamlı fark saptanmadı. (**Tablo 10**) (Grafik-3)

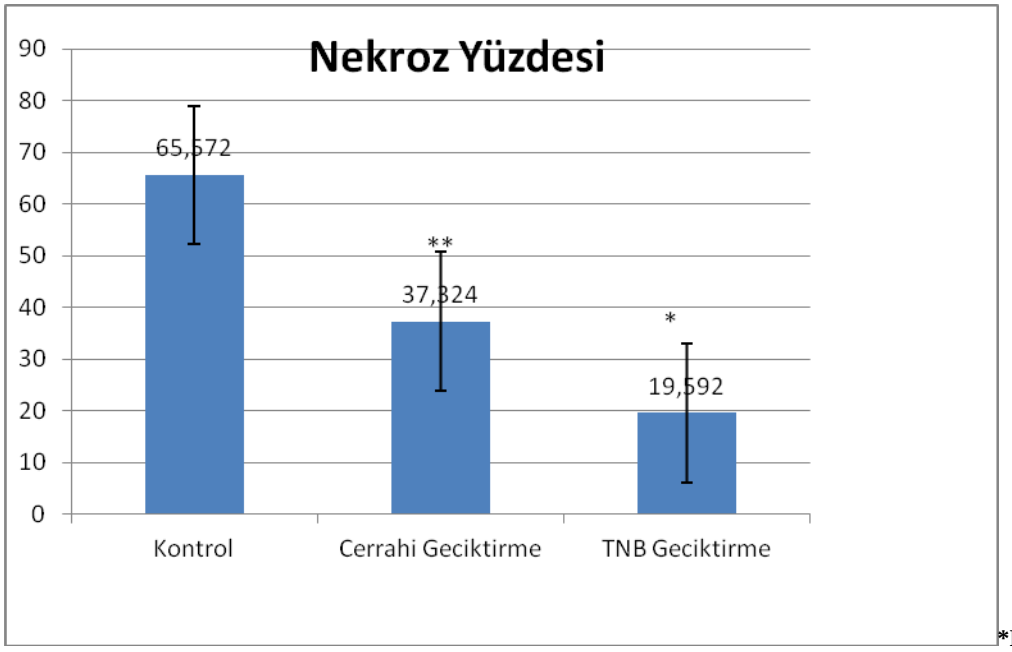
Tablo 10:Toplam flep alanı, toplam nekroz alanı ve nekroz yüzdelerinin istatiksel karşılaştırmaları.

Grup	N	Toplam flep alanı	Toplam nekroz alanı	Toplam nekroz yüzdesi
A	10	9133,07±1444,04	6047,24±2222,01	65,56±18,02
B	10	8560,46±716,56	3180,00±2571,21	37,31±30,74*
C	10	8973,53±749,84	1847,31±2708,89	19,58±27,35**

***Kontrol grubundan anlamlı derece farklı nekroz yüzdesi (p<0,05)**

****Kontrol grubundan anlamlı derece farklı nekroz yüzdesi (p<0,01)**

Grafik 3:Toplam flep alanı,toplam nekroz alanı ve nekroz yüzdeleri istatiksel verilerinin grafik ile gösterilmesi



***Kontrol grubundan anlamlı derece farklı nekroz yüzdesi (p<0,05)**

****Kontrol grubundan anlamlı derece farklı nekroz yüzdesi (p<0,01)**

"Stereo investigator" ile yapılan histolojik değerlendirmelerde; bütün gruplarda birim kare başına düşen damar sayısı hesaplandı. Kruskal-Wallis ile yapılan dörtlü tarama testi karşılaştırmasında anlamlı fark saptandı (p=0,002).

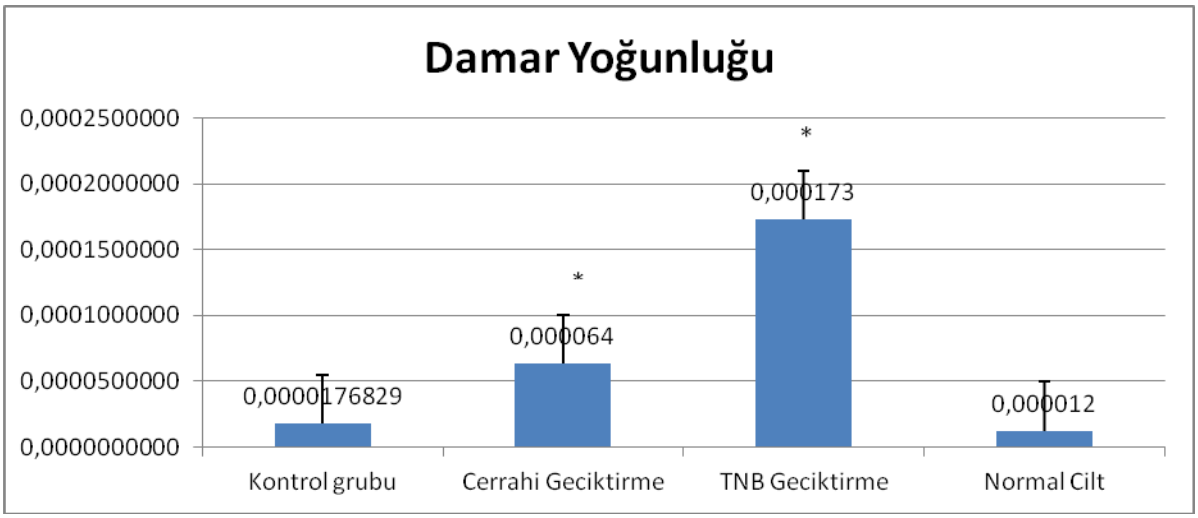
İkili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testinde; Grup A ve hiçbir işlem uygulanmayan (Grup K) arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Grup A ile grup B (p=0,009) ve grup A ile grup C (p=0,009) arasında anlamlı fark saptanırken grup B ile grup C arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,142)

Tablo 11:Damar yoğunluğunun istatiksel olarak karşılaştırılması

Grup	Damar Yoğunluğu
Kontrol grubu	0.0000176829±7.29x10-6
Cerrahi Geciktirme	0.000064±3.11x10-5*
TNB Geciktirme	0.000173±1.52x10-4*
Normal Cilt	0.000012±3.84x10-6

***Kontrol grubundan anlamlı derecede farklı damar yoğunluğu (p< 0,01)**

Grafik 4: Damar yoğunluğunun istatiksel verilerinin grafik ile gösterilmesi



***Kontrol grubundan anlamlı derecede farklı damar yoğunluğu (p=0,009)**

TARTIŞMA

Plastik cerrahi pratiğinde, fleplerin yaşayabilir alanlarını artırmak veya karşılaşılan flep nekrozlarını azaltmak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu amaçla değişik cerrahi ve farmakolojik yöntemler denenmiştir. Ancak flep yaşamı tek etkene bağlı, basit bir olay değildir. Flep yaşamı birçok etkenin rol aldığı çok karmaşık mekanizmalar içeren bir süreçtir. Bu nedenle flep yaşamını düzeltmek için bu mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir [5, 11, 12, 89-91].

Flep kaybının altında yatan vasküler kollapsı açıklamak için iskemi, inflamasyon ve sempatektomi kombinasyonları ileri sürülmüştür. Ayrıca yeterli besin sirkülasyonu sağlanamazsa flep hasarının geri dönüşümsüz hale geldiği ifade edilmiştir [16].

Flep nekrozu oluştuğu zaman sekonder iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla zaman alan ve tekrarlayan pansumanlar ve hatta ikinci bir operasyon gerekebilmektedir. Bu durum hastanede yatış süresini, morbiditeyi ve maliyeti artırmaktadır [92]. Bu sorunları giderebilmek için kan akımını artıran sempatolitik ajanlar ve antikoagülanlar, kanın reolojik özelliğini değiştiren ajanlar kullanılmış ayrıca iskemik hücrelerde hücre zarı stabilizasyonu sağlanmaya çalışılmıştır [16, 55, 87]

Flep cerrahisinde flep yaşamını arttırdığı konusunda üzerinde uzlaşılan tek ve altın standart yöntem cerrahi geciktirme tekniği olarak kalmıştır [3, 26].

Cerrahi flep geciktirmesindeki temel düşünce flebin tamamını kaldırmadan önce flebin distal kısmının kaldırarak oluşan iskemik ortam aracılığıyla flebin kalan kısmının kanlanmasını arttırmak veya iskemiye toleransı arttırmaktır. Bu durum doğal olarak asıl flep cerrahisi öncesi yapılan ek bir operasyon anlamına gelmektedir [9]. Bu nedenle cerrahi geciktirme tekniğinin yerini alabilecek daha basit ve cerrahi gerektirmeyen veya minimal cerrahi gerektiren bir yöntem geliştirmek yönünde birçok araştırma yapılmıştır.

Flep geciktirme deneyleri

Yapılan araştırmalarda expander kullanımı, vasküler pedikülün ligasyonu veya embolizasyonu, flep çevresine sütür atma, klemp kullanımı, infrared ışın veya lazer uygulama, sistemik ve topikal kimyasal ajanlar gibi çeşitli yöntemler denenmiştir [40, 93, 94].Yöntemler çok çeşitli olsa da flep geciktirmesini başarabilmek için üç temel yaklaşım vardır. Çalışmaların bir kısmında flep sahasında fiziksel etki ile bir kısmında fiziksel ve kimyasal etki ile kalan kısmında ise kimyasal etki ile geciktirme işlemi denenmiştir. Bu çalışmalar kendi aralarında da invaziv, minimal invaziv ve noninvaziv olarak da sınıflandırılabilir. (Tablo-1)

Fiziksel etki ile yapılmaya çalışılan geciktirme yöntemlerinde amaç flep kaldırılacak sahada invaziv veya minimal invaziv girişimlerle kanlanmayı azaltıp iskemi yaratmaktır. Macionis tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada geciktirme amacıyla sıçanların derisi sırttan kaudale doğru özel dizayn edilmiş bir klemple sıkıştırılarak iskemi yaratılmıştır. Sekiz gün süren klempleme sonrasında klemplenen deriden kaldırılan flep, işlem yapılmadan kaldırılan

kontrol grubu ve klasik paralel insizyonlarla yapılan cerrahi geciktirme tekniği ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda yapılan değerlendirmede flebin yaşayan alanının uzunluğu ölçülmüş. Klemple geciktirmede yaşayan flep uzunluğu ortalama 40.5 mm, cerrahi geciktirmede 41.3 mm, kontrol grubunda ise 26.3 mm saptanmıştır. Sonuçta klempleme tekniği ile kontrol grubu arasında anlamlı, cerrahi geciktirme grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız fark tespit edilmiştir. Çalışmacı klempin gevşek deri dokusu olan sahalara uygulanabileceğini ve bunun cerrahi geciktirmeye göre tek dezavantaj olduğunu belirtmiştir [93].

Cohen ve ark. tarafından 1999 yılında sıçanların sırt derisinde flashlamp pulsed dye lazer ile yapılan çalışmada, flep kaldırılacak alan çevresine 585 nanometre dalga boyunda 6 Joule/cm² oranında ışın uygulamış. Böylece uygulama sahasında selektif olarak subdermal ve subpapiller kan damarlarına termokoagülasyon yapılarak iskemik ortam yaratılmıştır. İki hafta sonra kaldırılan flepler aynı yerlerine dikilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubuna göre %15,5 daha az nekroz gözlenmiştir. Çalışmacılar cerrahi geciktirmede gözlenen ağrı, kanama, enfeksiyon, skar gibi komplikasyonların kendi yöntemlerinde olmamasının bir avantaj olarak bildirilmişlerdir [31].

Açıkel ve ark.nın 2005 yılında Nd: YAG lazer ile ratlarda yaptıkları çalışmada; flep kaldırılmadan önce dokunun etrafına yapılan lazer uygulamasının flep yaşamını artırdığı tespit edilmiş, ancak bunun cerrahi delay kadar etkili olmadığı görülmüştür [95].

Demirtaş ve ark. 2007 yılında radyofrekans ile tavşanlarda yaptıkları çalışmada; flep yaşayabilirliği ve anjiyozomların artışını göstermişlerdir. Bu işlem ile cerrahi delay arasında istatiksel olarak da anlamlı fark görülmediğini belirtmişlerdir [32].

Barker ve ark. tarafından 1999 yılında kulaklarında damar ve sinir yapısı direk gözlenebilen homozigot tüysüz fareler üzerinde ligasyonla geciktirme yöntemi denenmiştir. Geniş kapsamlı çalışmada farekulağı distalinde iskemi yaratarak geciktirme yöntemi uygulanmış ve sonrasında kulak aksiyel flep olacak şekilde kesilmiştir. Çalışmada farekulağı distaline giden 3 damar sinir paketinden ortada olanına arter ligasyonu, ven ligasyonu ve süperior servikal gangliondan sempatektomi yapılmıştır. Çalışma grupları sadece arter ligasyonu, ven ligasyonu, arter-ven ligasyonu olarak belirlenmiş ve bu gruplar sempatektomi yapılan ve yapılmayan olarak alt gruplara ayrılmıştır. Alt gruplar da geciktirme işlemi süresi 0 (kontrol), 2, 4, 6, 8, 10, 20, 40, 80 gün olacak şekilde daha alt gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda tüm gruplarda direk yapılan gözlemde 6. gün ve sonraki gruplarda yeni damar oluşumunda net artma ve kontrol grubuna göre istatistiksel Olarak flep nekroz oranında da anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Ana gruplarda nekroz oranı düşürmedeki başarı her iki damar ligasyonu yapılan grup, arteriyel grup ve ven grubu olarak sıralanmıştır. Ayrıca sempatektomi de beraberinde içeren gruplardaki nekroz oranını düşürmedeki başarı içermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [12]

Fisher ve ark. 1987 yılında radyoterapi ile ratlarda yaptıkları çalışmada; radyasyon verilen deneklerin random fleplerinin yaşam oranının artığını belirtmişlerdir [96].

Bazı çalışmalarda fiziksel etki ile kimyasal etki birlikte kullanılarak cerrahi geciktirme yönteminin süresini azaltmak ve etkinliğini arttırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmalarda amaç hem iskemi yaratmak hem de flepteki dolaşımın erken düzelmesini sağlamaktır. Hoşnuter ve ark.nın 2003 yılında sıçanlar da bipediküler deri flebinde klemp ve lokal deksametazon injeksiyonu içeren kısa süreli bir geciktirme yöntemini araştırmışlardır. Bu çalışmada klemple gerçekleştirilen iskemi ve deksametazonun ödemi ve nötrofil birikimini engellemesi, nitrik oksit sentaz indüklemesi, dokudan salınan serbest oksijen radikallerini azaltması özellikleri kombine edilmiştir. Çalışma kontrol, klemp, deksametazon ve her ikisini de içeren grup olmak üzere 4 grupta yapılmıştır. Her iki yöntemi içeren grupta 2.5 mg/kg deksametazonun lokal injeksiyonu sonrasında kraniyal taraftaki pedikül 20 dakika klemplenmiş ve 40 dakikalık reperfüzyon sonrasında kraniyel taraftan flep kaldırılmış ve aynı yerine sütüre edilmiştir. Sonuçta flepte yaşayan alanın oranı kontrol grubunda % 58.85 deksametazon grubunda % 73.63 klemp grubunda % 69.63 ve her iki yöntemi içeren grupta % 83 olarak saptanmıştır [56]

Güncel bazı çalışmalarda ise sadece kimyasal etki ile dokuda cerrahi geciktirmenin sonuçlarını taklit eden hem fiziksel hem de kimyasal değişiklikler sağlanmaya çalışılmıştır.

Seify ve ark.nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada vasküler endotelyal büyüme faktörünün anjiyogenetik etkisini cerrahi geciktirme yöntemine etkisini incelemişlerdir. Çalışma sıçanlarda TRAM (transvers rektus abdominis muskulokutan) flebi kullanılarak yapılmıştır. Kontrol grubu, cerrahi geciktirme grubu, cerrahi geciktirmeyle birlikte intramusküler infiltrasyonla verilen VEGF, cerrahi geciktirmeyle birlikte arter içine verilen VEGF, sadece intramusküler VEGF ve sadece arter içine verilen VEGF şeklinde 6 grup kullanılmıştır. Çalışmada deneklere

100 µg VEGF verilmiştir. On gün sonra flep kaldırılarak aynı yere sütüre edilmiştir. Sonuçta kontrol grubunda %50, cerrahi geciktirme grubunda %83, cerrahi geciktirme ile intramusküler VEGF grubunda %96,6, cerrahi geciktirme ve arter içine verilen VEGF grubunda %90,6, sadece intramusküler VEGF grubunda %90,6, sadece arter içine verilen VEGF %87 flep yaşayan alan oranı saptanmıştır [41].

Yıldırım ve ark. 2008 yılında ‘’Botulinum toksin tip A’’ ile ratlarda yaptıkları çalışmada; flep distaline sekiz ayrı noktadan verilen toksinin flep yaşamını artırdığını tespit etmişlerdir. Kontrol grubunda flep yaşam oranı %62 iken işlem grubunda bu oran %95 olarak belirtilmiştir. Ancak bu işlem cerrahi delay ile karşılaştırılmamıştır [60].

Gözü ve ark.nın 2010 yılında sentetik bir somatostatin analoğu olan ‘’oktreotid’’ ile ratlarda yaptıkları çalışmada; flep altına verilen etken maddenin

flep yaşamını artırdığı görülmüş, ancak bunun cerrahi geciktirme kadar etkili olmadığı belirtilmiştir [52]

Reichenberger ve ark.nın 2011 yılında "extracorporal shock wave (ESW)" ile ratlarda yaptıkları çalışmada; cerrahi delay, ESW, cerrahi delay-ESW ve kontrol olmak üzere 4 grup oluşturmuşlardır. Flep yaşayabilirliği açısından sıralama cerrahi delay>cerrahi delay-ESW>ESW>kontrol şeklinde tespit edilmiştir. İstatiksel olarak bütün gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuş, ancak işlem uygulanan diğer gruplar arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunamamıştır [97].

Bu çalışmalarda görüldüğü gibi dokulara yapılan fiziksel etki klemp, termokoagülasyon veya ligasyon gibi çok farklı olsa da hedef; dokuda iskemi yaratarak cerrahi geciktirmede görülen fiziksel ve kimyasal değişiklikler sağlanmaya çalışmaktır.

Bu çalışmada elde edilen nekroz verileri vakum yardımlı flep geciktirme yönteminin nekroz yüzdeleri cerrahi flep geciktirme yöntemine eşit bulunmuştur.

Flep geciktirme yöntemlerinde temel etkinin dokuyu ileride maruz kalacağı iskemiye önceden hazırlamak ve doku hipoksisinine önceden sokarak direncini arttırmak olduğu gösterilmiştir[26]. Her ne kadar bu çalışmada temel etki mekanizmaları incelenmemiş olsa da, literatür taramalarında elde edilen sonucu açıklayabilecek alt yapı elde edilmiştir.

Vakum yardımlı flep geciktirmesinin mekanizmaları henüz açıklığa kavuşmamıştır. TNB'nin konvansiyonel yara uygulamalarında ödem ve eksudanın uzaklaştırılması önemli bir etkiye sahipken, bizim uygulamamızda, bunun bir önemi olduğu düşünülmemektedir.. Bunun yanında, TNB' nin yara uygulamalarında etkisi olan microdeformasyon ve makrodeformasyon [88, 98] burada da kilit role sahip gibi görünmektedir.

Scherer ve ark., vakum yardımlı yara tedavi sistemlerinnin etki mekanizmalarında merkezi öneme sahip olan mikrodeformasyon olayının hücresel proliferasyonu arttırdığını göstermiştir [12[99]. Lu ve ark. da, TNB'ye bağlı mikrodeformasyonun fibroblast büyüme faktörü ve transforme edici büyüme faktröü düzeylerinin arttırdığını göstermiştir [100].

Saxena, ve ark., mekanik streslerin dokuda hipoksi cevabını kontrol eden genlerin ifadelenmesini sağlayan faktörleri arttırdığını göstermiştir. Yazarlara göre, mikrodeformasyon ve buna bağlı mekanik uyarımların sonucunda elde edilen proliferatif etkiler doğrudan veya dolaylı olarak hipoksi ve bununla ilişkili effektör mekanizmalar ile ilişkilidir [101].

Mc Nulty ve ark., negatif basınca maruz bırakılan fibroblastların sitokrom c oksidaz (CcO) miktarlarında artış göstermiştir. Ayrıca ATP/ADP oranları artmış hücrenin enerji üretim kapasitesi ve enerji depolayabilme yeteneği artmış bulunmuştur [102]. CcO mitokondrial oksidatif reaksiyonlar için kritik bir enzim olup etkinliğinin azaldığı durumlarda serbest oksijen radikallerinin (ROS) miktarlarının ve doku hasarının arttığı gösterilmiştir [103].

CcO'nun buna zıt olarak ROS üretimine doğrudan katıldığını düşünen bazı araştırmacılar olsa da, bu güne kadar literatürde CcO'nun ROS üretiminde doğrudan rolü olduğunu gösteren hiçbir yayın yoktur [103].

Diğer bir çalışmada da Castello ve ark. da CcO miktarlarının hipoksik ortamda nitrik oksid (NO) üretimi katalize ettiğini göstermiştir [104]. NO ise hipoksi ile indüklenen faktör 1 α (Hif1 α) düzeylerinin stabilize ettiği gösterilmiştir. Hif1 α ise hipoksiye karşı verilen anjiyogenez cevabı, anaerobik glikoliz enzimlerinin arttırılması ve proliferasyon genlerinin uyarılmasından sorumlu transkripsiyon faktörüdür [105].

Vaskülarite artışı ve histolojik sonuçlar

Yapılan pek çok çalışmada yara bakımında lokal vakum uygulamalarının yararlı etkileri ve mekanizmaları araştırılmış ve bildirilmiştir [84, 85]. Bunlara göre vakum uygulamaları bölgesel kan akımında artışa neden olmaktadır [84, 85]. Ancak sağlam deride hangi etkileri gösterdiğine ait veriler kısıtlıdır. Mathews ve Skagen tarafından uzun zaman önce yapılan çalışmalarda negatif basıncın doku perfüzyonunu arttırdığı ve neoanjiyogenezi arttırdığı gösterilmiştir [106, 107]. Ancak Argenta'nın çalışmalarına kadar bu konuda ciddi bir atılım olmamıştır [84].

Jacob ve ark., sıçan modelinde VEGF ve b-FGF miktarlarında artışlar gözlemlemiştlerdir [108]. Başka bir çalışmada, mekanik stresslerin, yeni damar gelişmesi için kritik öneme sahip bir transkripsiyon faktörü olan sisteinden zengin anjiyogenik indükleyici 61 (cysteine-rich angiogenic inducer 61-(CYR61) ifadelenmesini tetiklediği gösterilmiştir[109]. Bunun yanı sıra, damar

reorganizasyonu düzenleyen genlerin aktivite artışları da gösterilmiştir [110]. VEGFR-2 vasküler endotel büyüme faktörü reseptörüdür ve endotel canlılığının devamı için kritik önemi vardır. Mekanik streslerin VEGFR-2 miktarlarını arttırdığı da gösterilmiştir [111].

Yakın zamanda Timmers ve ark. 10 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada; TNB cihazı ile gönüllülerin önkollarına 100 mm Hg ve üzeri negatif basınç uygulanmışlar. Kontrol grubu olarak karşı ön kola dokunun kan akımını değiştirmeyen eşik değer olarak kabul ettikleri 25 mm Hg negatif basınç uygulamışlarıdır. Dokunun kan akımını problu LDF cihazı ile iki günde bir değerlendiren çalışmacılar, 100 mm Hg ve üzeri yüksek negatif basınç uyguladıkları işlem tarafı ve kontrol tarafı arasında anlamlı fark bulmuşlardır [13].

Bu çalışmada elde edilen veriler, literatürde daha önce pek çok çalışmacı tarafından elde edilen veriler ile uyumluluk göstermektedir.

Uygun denek seçimi

Seçilecek hayvanın kolay erişilebilir, bakımının kolay, TNB cihazını kemirmeyen, TNB cihazını taşıyabilen, TNB cihazının uygulanabilmesi için yeterli büyüklükte olan ve BT-LDI değerlendirmeleri için aşırı büyük olmayan bir denek düşünüldü. Vakum yardımlı yara kapama deneylerinden daha önce kullanılmış sıçan ve fare gibi hayvanlar olsa da tavşan modelinin en uygun olduğu düşünüldü. Bunun içinde en ideal hayvanın tavşan olacağı kanısına varıldı. Ayrıca tavşanlarda uygun cerrahi flep geciktirme modelinde TNB

uygulama cihazının kolaylıkla kullanılabilecek olması ek avantaj olarak ortaya çıkmıştır.

TNB cihazının seçimi

Negatif basınç uygulanacak cihaz seçilirken deneklerin taşıma kapasiteleri, cihazın kolay uygulanabilirliği ve cihazın maliyeti göz önüne alınarak seçildi (PICO, Smith&Nephew, Londra, İngiltere). Seçilen ürüne en yakın cihaz ebat, ağırlık ve maliyet açısından yaklaşık 2-3 kat olduğundan tercih edilmedi (Prevena™ Incision Management System, KCI, San Antonio, ABD).Vakum uygulamalarında kullanılan dolgu maddesinin özellikleri çalışılmıştır. Timmers ve ark., poliüretan ve poliv vinil alkol süngerlerin farklı basınç düzeylerinde cilt perfüzyonuna etkilerini incelemiştir. Bu çalışmada Başlangıç perfüzyon değerleri baz alındığında, poliüretan süngerin 5 kat, poli vinil alkol süngerin 3 kat perfüzyon artışı sağladıkları gösterilmiştir. Ancak Borgquist is domuz yara modelinde, sünger ve gazlı bez arasında micro ve makrodeformasyon açısından fark saptamamıştır. Bu sonuç iki dolgu maddesi arasında mekanik uyarıları iletme açısından fark olmadığını göstermektedir. Bu çalışmada, farklı dolgu malzemeleri kullanılmamış ve karşılaştırılmamıştır.

TNB cihazının uygulanma süresi

Literatürde geciktirme işlemi için önerilen süre 1-2 hafta arasında değişmektedir. [26, 28] TNB için uygun süre seçilirken; TNB cihazlarının kullanım ömrünün bir hafta olması (tek kullanımlık), deneklerin TNB cihazı ile uyumu (hareket sırasında hava kaçağı olma olasılığı) ve deneklerdeki fizyolojik değişiklikler (tavşan tüylerinin uzayarak cihaza hava kaçırtması) dikkate alınarak TNB cihazının 1 hafta süre ile uygulanmasına karar verildi.

TNB cihazı ile uygulanacak basınç

Tartışılması gereken diğer bir konu da, basınç seviyeleridir. Lİteratürde, gazlı bez ve sünger için öneriler basınç düzeyleri sırasıyla, -40 ve – 80 arası ve -80 ve -125 mmHg arasıdır.

Bu çalışmada kullanılan TNB cihazında (PİCO) sadece 80 mm Hg negatif basınç uygulama seçeneği mevcuttu. Gönüllü denekler üzerinde yapılan bir araştırma neticesinde dokunun dolaşımını değiştirmeyen bazal basınç değeri 25 mm Hg olarak tespit edilmiş olup, bu değerin üzerindeki basınç uygulamalarında doku dolaşımının arttığı gözlemlenmiştir [13]. İnsan ve hayvanlardaki cilt altı yağ dokusu farklılıklarından dolayı daha düşük basınç değerlerinde yeterli etkinin elde edilebileceği düşünüldü. Ancak insanlarda benzer çalışmanın yapılması durumunda gerekli ve yeterli basınç değerlerinin belirlenmesi için ek çalışmalar gerekli olabilir. Mevcut cihazın bazal değerden daha yüksek negatif basınç uygulaması deneyin gerçekleşebilirliğini ortaya koymaktaydı.

İşlem görecek flebin özellikleri

Flebin deneklerin neresinden kaldırılacağı düşünülürken; TNB cihazının kolay uygulanması için düzlemsel, cihazın kolay kontrol edilmesi için görülebilir ve deneklerin cihazı kemirmemesi için ağızla ulaşılamayacak bir alan olmasına karar verildi. Bunun içinde en uygun yerin torakodorsal arter ve derin sirkumfleks iliak arterlerin arasındaki yerin olacağına karar verildi.

Tavşanlarda torakodorsal arter ve derin sirkumfleks iliak arterler kranialden kaudale doğru uzunlamasına, sırta paralel anastomozlar

oluşturmaktadırlar. Bu arterlerden birinin sağlam bırakılması halinde flebin rahatlıkla beslenebileceği kanaatine varıldı. Bundan dolayı kaldırılacak olan flebin aksiyel paternli değil de random paternli olmasına karar verildi. Bu amaçla torakodorsal ve derin sirkumfleks iliak arterler kesilerek flepler random dolaşım paternine getirildi.

Flep izlem süresi

Kaldırılan fleplerin ne kadar sürede takip edileceğine karar verilirken flepte canlı-nekroze dokunun inspeksiyon ve palpasyonla kesin olarak ayrımının yapılabileceği ortak izlem süresi düşünüldü. Bir haftadan daha kısa sürede bu ayrımın net olarak yapılamayacağına, bir haftadan daha uzun sürede ise nekroz dokusunun enfekte olma riskini ve buna bağlı olarak da fleplerin LDI-BT ile değerlendirmesinin bozulacağı göz önüne alınarak flep izlem süresinin bir hafta olmasına karar verildi.

LDI ile flep izlemi

LDI son yıllarda kliniklerde giderek yaygınlaşan, flep/canlı doku perfüzyon izleminde kullanılan, taşınabilir ve ek ekipman gerektirmeyen bir monitörizasyon yöntemidir. LDI'nın problu LDF'lerden en önemli farkı; flebi sadece belli bir noktadan değil de, global olarak değerlendirmesidir. Bu sayede heterojen olarak beslenen fleplerde problu LDF'nin verebileceği noktasal hataları azaltır ve flebin tamamını değerlendirir [63].

Ancak LDF/LDI'nın kan akış hızına ve eritrosit sayısına bağlı olarak çalışması olası hemodinamik olaylardan etkilenmesine, böylece yöntemin sensitivite ve spesifitesinin azalmasına neden olur. Bundan dolayı LDF/LDI'lar

hiçbir zaman tek başlarına flep izlemi için altın standart yöntem olarak kabul edilmemektedir. Ancak diğer flep/canlı doku izlem-görüntüleme yöntemlerine ek ve destekleyici olarak kullanılmaktadırlar [63].

Timmers ve ark. yaptıkları çalışmada da vakum uygulamasının sağlıklı önkol derisinde yarattığı perfüzyon artışını LDF cihazı ile göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise LDI'in avantajı grlobal flep değerlendirmesi avantajının değerlendilrmesi gerektiği düşünülmüştür. Bununla beraber LDI'da mevcut bir olan dezavantaj gram doku başına perfüzyon sonucu verememesidir. LDI in verdiği sonuç, "PU-Perfüzyon ünitesi" sayısal olsa da gram doku perfüzyonu göstermez ancak standardize edilmiş şartlarda karşılaştırılabilecek bir veri sunabilmektdir.

BT ile flep geciktirme değerlendirmesi

Perforatör flep kaldırılmadan önce flebin anjiyozomların belirlemede ameliyat öncesi hazırlık aşamasında klinikte kullanılan en yeni yöntemlerden biri olan kontrastlı BT'nin kullanımı giderek artmaktadır [112]. Kontrastlı BT sayesinde ameliyat süresinin ve komplikasyonlarının azaldığı belirtilmektedir [113]. Ayrıca noninvaziv olması bu işlemin diğer bir avantajı iken radyasyona maruz kalınması ve ek ekipman gerektirmesi dezavantajlarıdır.

Bu çalışmada da Grup B ve Grup C'ye geciktirme işlemi uygulandıktan sonra dokuda meydana gelen perfüzyon artışını değerlendirmek amacıyla flepler kaldırılmadan önce kontrastlı BT çekildi. Böylece cerrahi ve TNB geciktirme işlemlerinin doku üzerine olan etkileri flepler kaldırılmadan önce değerlendirildi.

Kontrastlı BT anjiyografi verileri kıyaslandığında; C grubu B grubunda daha yüksek kontrast tutulumu göstermiştir. Bu da C grubunun diğer gruplardan daha iyi perfüze olduğunu göstermektedir.

Nekroz alanı ölçümleri

Nekroz alanı ölçümü flep geciktirme yöntemlerinde en önemli kriter olarak kabul görmüştür. Genellikle herhangi bir flep geciktirme yönteminin başarılı olup olmadığını göstermek için nekroz oranı/miktarına bakılmaktadır. Bu ölçüm pratikte ya kağıt cetvel ya da bilgisayar programları ile yapılmaktadır. Kağıt cetvel ile yapılan ölçümde nekrozun en-boy uzunluklarının çarpımı ile nekroz alanı elde edilmektedir. Halbuki nekroz dokusu çoğu zaman düz sınırlar çizmemekte, aksine çoğu zaman düzensiz sınırlar ile seyretmektedir. Bundan dolayı kağıt cetvel ile olan ölçümler pratik olmamakla birlikte bilgisayar programları ile olan ölçümlere göre hataya daha yatkın olarak görülmektedir.

Yapılacak ölçümün hem daha pratik hem de daha objektif olacağı düşüncesiyle, bu çalışmada da ‘’PIMSoft’’ bilgisayar programı ile ölçüm tercih edildi.

TNB ile flep geciktirmenin avantajları

Bu çalışmanın en büyük avantajı sadece TNB cihazı ile işlem gören deneklerin cerrahi delay ile işlem gören deneklerden perfüzyon açısından anlamlı derecede farklı ve nekroz oranı açısından fark olmamasıydı. Ayrıca invaziv olmayan bir işlem olması ve cihazın kolay taşınabilir olmasından dolayı flep uygulanacak sahada ağrı, kanama, enfeksiyon, skar yaratma gibi komplikasyonlarının olmaması yönünden diğer yöntemlere göre avantajlıdır.

Klinikte uygulandığı takdirde hastanede yatış süresi olmayacağı gibi hastanın cihazı cebinde/üzerinde taşımasından dolayı da hastanın sosyal yaşantısı kısıtlanmayacağı kanısına varıldı.

TNB ile flep geciktirmenin dezavantajları

TNB'nin en önemli dezavantajı cihazı maliyetidir. Bununla beraber klinikte uygulaması söz konusu olduğunda hasta uyumu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkacaktır. Bu çalışmada tavşanların vakum sistemini kemirme gibi sorunlar olmasa da, su geçirmez pansumanın sıyrılması gibi sorunlar nedeniyle uygulama güçleri ile karşılaşılmıştır.

Cerrahi ve Diğer Geciktirme Yöntemlerinin Dezavantajları

Cerrahi geciktirme yöntemi günümüzde altın standart geciktirme yöntemi olarak kabul edilmesine rağmen; invaziv olması, ek operasyon gerektirmesi ve hastanede yatış süresini uzatması hem hekim hem de hastanın isteksizliğine yol açabilir. Nihayetinde hekim tek seanslı serbest doku nakline yönelebilirken, hasta da operasyondan vazgeçebilmektedir.

Fiziksel etki kullanılan yöntemleri içeren çalışmalara baktığımızda cerrahi insizyonun yerine klempleme, ligasyon, sütür, termokoagülasyon ve benzeri yöntemler denenmiştir. Ligasyon ve sütür atma gibi yöntemler her ne kadar kendini minimal invaziv olarak adlandırsa da sonuçta hastaya bir girişim yapılmaktadır. Doğal olarak kanama, enfeksiyon, ağrı gibi cerrahi komplikasyonları içerirler. Bu nedenle cerrahi geciktirme yöntemiyle anlamlı bir farklılıkları yoktur. Klempleme yöntemi ve lazerle termokoagülasyon yönteminde cerrahi işlem yoktur. Bu nedenle cerrahi riskleri barındırmazlar.

Fakat klempleme yönteminin klinik kullanımı büyük olasılıkla çok ağrılı olacaktır. Ayrıca sadece gevşek derilere uygulanabilen bir yöntemdir ve klempin kendisinin nekroz geliştirme riski vardır. Lazerle gerçekleştirilen yöntemde en büyük sorun özel cihazların gerekliliğidir. Bu nedenle pratikte yaygın kullanımı olası değildir. Radyoterapinin flep yaşamını artırdığı deneysel olarak kanıtlanmışsa da karar/zarar oranını hesaplanması gerekmektedir. Klinikte rutin kullanılması ve hem hekimin hem de hastanın buna istekle yanaşması düşünülemez. Radyofrekans ile geciktirme yöntemi iyi sonuçlar verse de minimal invaziv olması, özel cihaz gerektirmesi ve ek operasyon açısından cerrahi geciktirmeye avantaj sağlamamaktadır. HBO tedavisinin flep yaşamı için faydalı olduğu kanıtlanmış invaziv olmayan bir yöntem olsa da cerrahi delay kadar etkili olmaması ve sadece bazı merkezlerde uygulanabilir olması bu yöntemin tercih edilmemesine neden olmaktadır. ESW tedavisi de flep yaşamını artıran invaziv olmayan tekniklerdendir. Ancak özel cihaz gerektirmesi ve cerrahi delay kadar etkili olmaması yöntemin dezavantajlarıdır.

Cerrahları cerrahi geciktirme yönteminden uzaklaştıran en büyük neden bu yöntemin asıl cerrahi öncesinde ek bir cerrahi manipülasyon olmasıdır. Bu nedenle hem cerrahi geciktirme hem de kimyasal geciktirmenin kombine kullanıldığı çalışmalara da cerrahların istekle yaklaşması beklenemez. Hem fiziksel hem de kimyasal geciktirmenin kombine kullanıldığı çalışmalar ise cerrahi geciktirme kadar etki etmediklerinden tercih edilmeleri beklenemez. Cerrahi ile kombine olan çalışmalar cerrahi geciktirmenin yerini alacak çalışmalar değil cerrahi geciktirme tekniğini geliştiren çalışmalardır.

Cerrahi geciktirme yöntemi uygulamadan yapılan VEGF'nin arter içine veya intramusküler verilmesini içeren geciktirme yöntemi çalışması, flep nekrozunu azaltan pratik ve başarılı bir yöntemdir. Fakat yöntemin dezavantajı VEGF'nin klinikte kullanılan ve kolay bulunur bir madde olmamasıdır. Ayrıca farmakolojik/kimyasal ajanların sadece belli dozlarda kullanılması gerekmektedir, aksi takdirde toksik durumlar, yan etkiler ve diğer başka komplikasyonların görülmemesi kaçınılmazdır.

TNB ile flep geciktirmenin dezavantajları

TNB cihazını özellikle deneysel hayvan modellerinde uygulanması çok zor ve sıkı kontrol edilmesi gereken bir işlemdir. Hayvanlar cihazın bağlantı hortumlarını ve streç filmlerini kemirip sistemi tamamen çalışamaz ve atıl duruma getirebilir. Bu nedenle deneklerin günde en az 5 defa kontrolü önerilir. TNB cihazı klinikte uygulandığı takdirde dezavantajları arasında maliyet ve hasta uyumu gösterilebilir. Ancak hastanede yatış süresini ve ek operasyonu ortadan kaldırdığı için maliyetin de dezavantaj olmayacağı kanısına varıldı.

SONUÇ

Asıl cerrahi operasyon öncesi ek bir manipülasyon olan cerrahi geciktirme yönteminin yerine geçebilecek altın standart bir yöntem henüz bulunamamıştır. Cerrahi geciktirme yerine geçecek olan yöntem kolay uygulanabilir, az maliyetli, komplikasyon yaratmayan ve kısa süren bir yöntem olmalıdır.

Bu çalışmada TNB ile flep geciktirilmesi uygulaması flep yaşamını kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) artırırken, cerrahi geciktirme grubu ile fark saptanmamıştır ($p>0.05$). TNB cihazı ile flep geciktirilmesi yöntemi uygulaması kolay, taşınabilir, ek operasyon gerektirmeyen, ekipman gerektirmeyen, az tecrübe ile uygulanabilen ve hastane dışında evde de uygulanabilen bir yöntemdir. Bu çalışmada 7 gün TNB kullanılarak başarılı sonuç alınmıştır. Fakat başarılı bir sonuç için minimum kaç gün kullanılması gerektiği bilinmemektedir.

Bu çalışma klinikte uygulandığı takdirde cerrahi geciktirmeye iyi bir rakip olacağı kanaatine varıldı. Aynı zamanda daha çok kronik ve açık yaralarda kullanılan TNB tedavisine ‘’TNB ile flep geciktirme’’ endikasyonunun eklenebileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Demirtaş, Y., et al., Serbest flep kaybının ardından vakum yardımlı yara kapama. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk Plast Surg), 2010. 17(3): p. 139-144 1308-8475.
2. Smith JD, Pribaz JJ., *Flaps. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, VanderKam VM (editors), Plastic surgery indications operations and outcomes. St. Louis, Missouri. Mosby. 2000; Vol. 1:261-288.*
3. Vedder, N.B., *Flap Physiology*, in *Plastic Surgery*, V.R.H. Stephen J. Mathes, Editor 2006, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 483-506.
4. Chang, D.W., et al., *Effect of Obesity on Flap and Donor-Site Complications in Free Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap Breast Reconstruction.* Plastic and Reconstructive Surgery, 2000. 105(5): p. 1640-1648.
5. Kerrigan CL, *Skin flap failure: pathophysiology. Plast Reconstr Surg 1983; 72:766-777.*
6. Walford, G. and J. Loscalzo, *Nitric oxide in vascular biology.* J Thromb Haemost, 2003. 1(10): p. 2112-8.
7. Ortega Mateo, A. and A. Amaya Aleixandre de, *Nitric oxide reactivity and mechanisms involved in its biological effects.* Pharmacol Res, 2000. 42(5): p. 421-7.
8. Myers, B.M. and G. Cherry, *Causes of necrosis in pedicle flaps.* Plastic and reconstructive surgery, 1968. 42(1): p. 43, 0032-1052.
9. Taylor, G.I., et al., *An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications.* Plastic and reconstructive surgery, 1992. 89(3): p. 408 , 0032-1052.
10. Pearl, R.M., *A unifying theory of the delay phenomenon--recovery from the hyperadrenergic state.* Annals of plastic surgery, 1981. 7(2): p. 102 , 0148-7043.
11. Murphy, R.C., et al., *Surgical delay and arachidonic acid metabolites: evidence for an inflammatory mechanism: an experimental study in rats.* British journal of plastic surgery, 1985. 38(2): p. 272-277 , 0007-1226.
12. Barker, J.H., et al., *An animal model to study microcirculatory changes associated with vascular delay.* British journal of plastic surgery, 1999. 52(2): p. 133-142 %@ 0007-1226.
13. Timmers, M.S., et al., *The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion.* Annals of plastic surgery, 2005. 55(6): p. 665-671.
14. Saxena, V., et al., *Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation.* Plastic and Reconstructive Surgery, 2004. 114(5): p. 1086-1096,0032-1052.
15. Taylor, G.I., et al., *The anatomical (angiosome) and clinical territories of cutaneous perforating arteries: development of the concept and designing safe flaps.* Plast Reconstr Surg, 2011. 127(4): p. 1447-59.
16. Kayser, M.D., *Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery.*, 1999.
17. Miller, T.A. and B. Cannon, *The Tagliacozzi flap as a method of nasal and palatal reconstruction.* Plastic and reconstructive surgery, 1985. 76(6): p. 875.
18. McFarlane, R., et al., *The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention.* Plastic and reconstructive surgery, 1965. 35(2): p. 177.
19. McGregor, I.A. and G. Morgan, *Axial and random pattern flaps.* British journal of plastic surgery, 1973. 26(3): p. 202-213.

20. **JULIUS H JACOBSON, I.,** ***14 Microsurgical Technic in Repair of the Traumatized Extremity.*** **Clinical Orthopaedics and Related Research, 1963. 29: p. 132-148.**
21. **Ger, R.,** ***The closure of defects in the lower extremity by muscle flaps.*** **Reconstructive Plastic Surgery: Principles and Procedures in Correction, Reconstruction and Transplantation, 1977. 7: p. 3549-3560.**
22. **Pontén, B.,** ***The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg.*** **British journal of plastic surgery, 1981. 34(2): p. 215-220.**
23. **Taylor, G.I. and J. Palmer,** ***The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications.*** **British journal of plastic surgery, 1987. 40(2): p. 113-141.**
24. **Bruce M. Achauer, M., Elof E, MD: ,** ***Flap classification,Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes, 2000, Volume One, 271-272.***
25. **Kerrigan, C.L., et al.,** ***Global flap ischemia: a comparison of arterial versus venous etiology.*** **Plastic and Reconstructive Surgery, 1994. 93(7): p. 1485-95; discussion 1496-7.**
26. **Dhar S. C., T.G.I.,** ***The delay phenomenon: the story unfolds. Plast Reconstr Surg.104; 2079-2091.*** **1999.**
27. **Sasaki A., F.O., Soeda S.,** ***Attempts to increase the surviving length in skin flaps by a moist environment. Plast Reconstr Surg. 64; 526-531, 1979.***
28. **Holzbach, T., et al.,** ***Searching for the right timing of surgical delay: angiogenesis, vascular endothelial growth factor and perfusion changes in a skin-flap model.*** **J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. 62(11): p. 1534-42.**
29. **Mounsey R. A., P.C.Y., Forrest C.,** ***Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. Otolaryngol Head Neck Surg. 107(4); 549, 1992.***
30. **Zahir K. S., S.S.A., Zink J. R., et al.,** ***Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flaps in a rat model. Plast Reconstr Surg. 102; 140-150, discussion 151-152, 1998.***
31. **Cohen, M., et al.,** ***Comparison of flash lamp pulsed-dye laser (585 nm) and conventional surgery in the delay of random dorsal rat flaps.*** **Lasers in surgery and medicine, 1999. 25(2): p. 178-186.**
32. **Demirtas, Y., et al.,** ***Selective percutaneous desiccation of the perforators with radiofrequency for strategic transfer of angiosomes in a sequential four-territory cutaneous island flap model.*** **Plastic and reconstructive surgery, 2007. 119(6): p. 1695-1706.**
33. **Ghavami, A., M.P. Nutt, and S.P. Hardy,** ***Heat shock protein and high-dose aspirin: effects on random skin flap survival in a rat model.*** **Annals of plastic surgery, 2002. 48(1): p. 60-67.**
34. **Mycek M. J., H.R.A., Champe P. C.,** ***Adrenergic antagonists. Mycek M. J., Champe P. C. (Eds.) Lippincott s Illustrated Reviews: Pharmacology, Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 7; 71-80, 2000.***
35. **Forrest, C.R., C.Y. Pang, and W.K. Lindsay,** ***Dose and time effects of nicotine treatment on the capillary blood flow and viability of random pattern skin flaps in the rat.*** **British journal of plastic surgery, 1987. 40(3): p. 295-299.**
36. **Gerdin, B.,** ***Modulatory effects of topically administered lidocaine and pentobarbital on traumatic vasospasm in the rabbit ear artery.*** **British journal of plastic surgery, 1991. 44(5): p. 341-347.**
37. **Galla, T.J., et al.,** ***Increase in skin-flap survival by the vasoactive drug buflomedil.*** **Plastic and reconstructive surgery, 1991. 87(1): p. 130.**
38. **Rossillon, D., et al.,** ***The action of piracetam in ischaemic flaps.*** **British journal of plastic surgery, 1987. 40(5): p. 459-466.**

39. **Ramasastry, S.S., et al., *Effect of Fluosol-DA (20%) on skin flap survival in rats.* Ann Plast Surg, 1985. 15(5): p. 436-442.**
40. **Karacaoglan, N. and H. Akbas, *Deri Flep Yaşayabilirliği Üzerine Nitrodem Ve Parenteral Pentoksifilin'in Etkisinin Karşılaştırılması.* Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2010. 14(1).**
41. **Seify, H., U. Bilkay, and G. Jones, *Improvement of TRAM flap viability using human VEGF-induced angiogenesis: A comparative study of delay techniques.* Plastic and reconstructive surgery, 2003. 112(4): p. 1032-1039.**
42. **Petersson, M., et al., *Oxytocin increases the survival of musculocutaneous flaps.* Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 1998. 357(6): p. 701-704.**
43. **Okuyama, N., et al., *Angiotensin II improves random-flap viability in a rat model.* Annals of plastic surgery, 1999. 42: p. 313-319.**
44. **Lu, W., et al., *Biomechanical properties of thin skin flap after basic fibroblast growth factor (bFGF) administration.* British journal of plastic surgery, 2000. 53(3): p. 225-229.**
45. **Lay, I.S., et al., *Salvianolic acid b enhances< i> in vitro</i> angiogenesis and improves skin flap survival in sprague-dawley rats< sup> 1</sup>.* Journal of Surgical Research, 2003. 115(2): p. 279-285.**
46. **Kuru, B., et al., *Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the survival of ischaemic skin flaps in rats.* Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery/Nordisk plastikkirurgisk forening [and] Nordisk klubb for handkirurgi, 2005. 39(4): p. 193.**
47. **Kryger, Z., et al., *The effects of VEGF on survival of a random flap in the rat: examination of various routes of administration.* British journal of plastic surgery, 2000. 53(3): p. 234.**
48. **Komorowska-Timek, E., et al., *The effect of single administration of vascular endothelial growth factor or L-arginine on necrosis and vasculature of the epigastric flap in the rat model.* British journal of plastic surgery, 2004. 57(4): p. 317-325.**
49. **Huemer, G.M., et al., *Comparison of the effectiveness of gene therapy with transforming growth factor-β or extracorporal shock wave therapy to reduce ischemic necrosis in an epigastric skin flap model in rats.* Wound repair and regeneration, 2005. 13(3): p. 262-268.**
50. **Hijjawi, J., et al., *Platelet-derived growth factor B, but not fibroblast growth factor 2, plasmid DNA improves survival of ischemic myocutaneous flaps.* Archives of Surgery, 2004. 139(2): p. 142.**
51. **Buemi, M., et al., *Recombinant human erythropoietin influences revascularization and healing in a rat model of random ischaemic flaps.* Acta dermato-venereologica, 2002. 82(6): p. 411-417.**
52. **Gozu, A., et al., *Pretreatment with octreotide modulates iNOS gene expression, mimics surgical delay, and improves flap survival.* Ann Plast Surg, 2010. 65(2): p. 245-9.**
53. **Um, S.C., et al., *Involvement of nitric oxide in survival of random pattern skin flap.* Plast Reconstr Surg, 1998. 101(3): p. 785-92.**
54. **Yokoyama, H., et al., *Coenzyme Q< sub> 10</sub> protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect.* Surgery, 1996. 120(2): p. 189-196.**
55. **Mendelson, B.C. and J.E. Woods, *Effect of corticosteroids on the surviving length of skin flaps in pigs.* British Journal of Plastic Surgery, 1978. 31(4): p. 293-294.**

56. **Hosnuter, M., et al., *Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival.* Annals of plastic surgery, 2003. 50(4): p. 398-402.**

57. **Fu, W. and X. Jiao, *The effect of mannitol and anisodamin on the prevention of free radical injury to post-ischaemia flaps: an experimental study.* British journal of plastic surgery, 1995. 48(4): p. 218-221.**

58. **Cuono, C.B., et al., *Critical role of phosphagens in the energy cascade of cutaneous ischemia and protective action of phosphocreatine analogues in skin flap survival.* Plastic and reconstructive surgery, 1998. 101(6): p. 1597-1603.**

59. **Angel, M.F., et al., *Deferoxamine increases skin flap survival: additional evidence of free radical involvement in ischaemic flap surgery.* British journal of plastic surgery, 1986. 39(4): p. 469-472.**

60. **Yildirim, A.M., et al., *Nonsurgical delay of dorsal rat cutaneous flap using botulinum toxin type A.* Plastic and Reconstructive Surgery, 2008. 122(1): p. 53e.**

61. **Yuen, J.C. and Z. Feng, *Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: five-year experience.* Plast Reconstr Surg, 2000. 105(1): p. 55-61.**

62. **Yoshino, K., et al., *Intraoral free flap monitoring with a laser Doppler flowmeter.* Microsurgery, 1996. 17(6): p. 337-40.**

63. **Choi, C.M. and R.G. Bennett, *Laser Dopplers to determine cutaneous blood flow.* Dermatol Surg, 2003. 29(3): p. 272-80.**

64. **Oberg, P.A., *Laser-Doppler flowmetry.* Critical reviews in biomedical engineering, 1990. 18(2): p. 125.**

65. **Jones, B.M. and B.J. Mayou, *The laser Doppler flowmeter for microvascular monitoring: a preliminary report.* British journal of plastic surgery, 1982. 35(2): p. 147-149.**

66. **Nilsson, G.E., T. Tenland, and P.A. Oberg, *Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow.* Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 1980(10): p. 597-604.**

67. **Hedén, P.G., et al., *Laser Doppler surveillance of the circulation of free flaps and replanted digits.* Microsurgery, 1985. 6(1): p. 11-19.**

68. **Hickerson, W.L., S.L. Colgin, and K.G. Proctor, *Regional variations of laser Doppler blood flow in ischemic skin flaps.* Plastic and reconstructive surgery, 1990. 86(2): p. 319.**

69. **Hölzle, F., et al., *Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry.* Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2006. 34(1): p. 25-33.**

70. **Hoffmann, U., E. Schneider, and A. Bollinger, *Flow motion waves with high and low frequency in severe ischaemia before and after percutaneous transluminal angioplasty.* Cardiovascular research, 1990. 24(9): p. 711-718.**

71. **Ahn, H., et al., *Assessment of gastric blood flow with laser Doppler flowmetry.* Scandinavian journal of gastroenterology, 1988. 23(10): p. 1203-1210.**

72. **Fazekas, A., et al., *Effects of angiotensin II on blood flow in rat submandibular gland.* Acta physiologica scandinavica, 1991. 142(4): p. 503-507.**

73. **Tooke, J., et al., *Skin microvascular blood flow control in long duration diabetics with and without complications.* Diabetes research (Edinburgh, Scotland), 1987. 5(4): p. 189.**

74. **LIMBIRD, T.J., *Application of laser Doppler technology to meniscal injuries.* Clinical orthopaedics and related research, 1990. 252: p. 88-91.**

75. **Seiler, J.G., et al.,** ***Intraoperative assessment of median nerve blood flow during carpal tunnel release with laser Doppler flowmetry.*** **The Journal of hand surgery, 1989. 14(6): p. 986-991.**
76. **KHAN, A., et al.,** ***Blood flow in psoriatic skin lesions: the effect of treatment.*** **British Journal of Dermatology, 2006. 117(2): p. 193-201.**
77. **Agner, T. and J. Serup,** ***Skin reactions to irritants assessed by non-invasive bioengineering methods.*** **Contact dermatitis, 2006. 20(5): p. 352-359.**
78. **Arbit, E. and G. DiResta,** ***Application of laser Doppler flowmetry in neurosurgery.*** **Neurosurgery clinics of North America, 1996. 7(4): p. 741.**
79. **Walmsley, D. and M. Goodfield,** ***Evidence for an abnormal peripherally mediated vascular response to temperature in Raynaud's phenomenon.*** **Rheumatology, 1990. 29(3): p. 181-184.**
80. **Johansson, K., et al.,** ***Effect of epidural anaesthesia on intestinal blood flow.*** **British journal of surgery, 2005. 75(1): p. 73-76.**
81. **Boutault, F., H. Cadenat, and P.J. Hibert,** ***Evaluation of gingival microcirculation by a laser-doppler flowmeter: Preliminary results.*** **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 1989. 17(3): p. 105-109.**
82. **Baab, D.A. and P.Å. Öberg,** ***The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans.*** **Journal of Clinical Periodontology, 2005. 14(7): p. 418-424.**
83. **Morykwas, M.J., et al.,** ***Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation.*** **Annals of plastic surgery, 1997. 38(6): p. 553.**
84. **Argenta, L.C. and M.J. Morykwas,** ***Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience.*** **Annals of plastic surgery, 1997. 38(6): p. 563.**
85. **Banwell, P., S. Withey, and I. Holten,** ***The use of negative pressure to promote healing.*** **British journal of plastic surgery, 1998. 51(1): p. 79.**
86. **Etoz, A.,** ***Diyabetik ayak tedavisinde negatif basınçli pansuman uygulamasi*****, in** ***Plastik rekonstruktif ve estetik cerrahi*****2006, Uludag universitesi tip fakultesi. p. 4-25.**
87. **Miller, Q., et al.,** ***Effect of subatmospheric pressure on the acute healing wound.*** **Current surgery, 2004. 61(2): p. 205-208.**
88. **Banwell, P.E. and M. Musgrave,** ***Topical negative pressure therapy: mechanisms and indications.*** **International Wound Journal, 2004. 1(2): p. 95-106.**
89. **Mulliken JB, H.N.,** ***Pathogenesis of skin flap necrosis from an underlying hematoma. Plast Reconstr Surg 1979;63:540.***
90. **MB., M.,** ***Investigation of skin flap necrosis. In: Skin Flap, Editors: Grabb WC, Myers MB. Little Brown Comp, Boston 1975; pp:3.***
91. **Myers MB, C.G.,** ***Augmentation of tissue survival by delay: an experimental study in rabbits. Plast Reconstr Surg. 1967;39:397.***
92. **Meirer, R., et al.,** ***Extracorporal shock wave may enhance skin flap survival in an animal model.*** **British journal of plastic surgery, 2005. 58(1): p. 53-57.**
93. **Macionis, V.,** ***Clamp delay: An effective new method of nonsurgical delay.*** **Plastic and reconstructive surgery, 2000. 106(6): p. 1321-1325.**
94. **Karacaoglu, E., et al.,** ***Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study.*** **Ann Plast Surg, 2002. 49(1): p. 73-80; discussion 82-1.**
95. **Acikel, C., et al.,** ***Nonsurgical delay of dorsal rat cutaneous flap using a long-pulsed 1064-nm Nd: YAG laser with a contact cooling device.*** **Plastic and reconstructive surgery, 2005. 116(5): p. 1411-1420.**
96. **Fisher, J.C., et al.,** ***The effect of delay on flap survival in an irradiated field.*** **Plast Reconstr Surg, 1984. 73(1): p. 99-104.**

97. **Reichenberger, M.A., et al., *Comparison of extracorporal shock wave pretreatment to classic surgical delay in a random pattern skin flap model.* Plast Reconstr Surg, 2011. 127(5): p. 1830-7.**

98. **Orgill, D.P., et al., *The mechanisms of action of vacuum assisted closure: More to learn.* Surgery, 2009. 146(1): p. 40-51.**

99. **Scherer, S.S., et al., *The mechanism of action of the vacuum-assisted closure device.* Plastic and reconstructive surgery, 2008. 122(3): p. 786-797.**

100. **Lu, F., et al., *Microdeformation of three-dimensional cultured fibroblasts induces gene expression and morphological changes.* Annals of plastic surgery, 2011. 66(3): p. 296.**

101. **Saxena, V., D. Orgill, and I. Kohane, *A set of genes previously implicated in the hypoxia response might be an important modulator in the rat ear tissue response to mechanical stretch.* BMC genomics, 2007. 8(1): p. 430.**

102. **McNulty, A.K., et al., *Effects of negative pressure wound therapy on cellular energetics in fibroblasts grown in a provisional wound (fibrin) matrix.* Wound Repair and Regeneration, 2009. 17(2): p. 192-199.**

103. **Srinivasan, S. and N.G. Avadhani, *Cytochrome c oxidase dysfunction in oxidative stress.* Free Radical Biology and Medicine, 2012. 53(6): p. 1252-1263.**

104. **Castello, P.R., et al., *Mitochondrial cytochrome oxidase produces nitric oxide under hypoxic conditions: Implications for oxygen sensing and hypoxic signaling in eukaryotes.* Cell Metabolism, 2006. 3(4): p. 277-287.**

105. **Benizri, E., A. Ginouvès, and E. Berra, *The magic of the hypoxia-signaling cascade.* Cellular and Molecular Life Sciences, 2008. 65(7-8): p. 1133-1149.**

106. **Fentem, P.H. and J.A. Matthews, *The duration of the increase in arterial inflow during exposure of the forearm to subatmospheric pressure.* J Physiol, 1970. 210(1): p. 65P-66P.**

107. **Skagen, K. and O. Henriksen, *Changes in subcutaneous blood flow during locally applied negative pressure to the skin.* Acta physiologica Scandinavica, 1983. 117(3): p. 411-414.**

108. **Jacobs, S., et al., *Efficacy and mechanisms of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in promoting wound healing: a rodent model.* Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery, 2009. 62(10): p. 1331-1338.**

109. **Chaqour, B. and M. Goppelt-Struebe, *Mechanical regulation of the Cyr61/CCN1 and CTGF/CCN2 proteins.* FEBS Journal, 2006. 273(16): p. 3639-3649.**

110. **Morawietz, H., et al., *Rapid Induction and Translocation of Egr-1 in Response to Mechanical Strain in Vascular Smooth Muscle Cells.* Circulation Research, 1999. 84(6): p. 678-687.**

111. **Urbich, C., et al., *Fluid shear stress-induced transcriptional activation of the vascular endothelial growth factor receptor-2 gene requires Sp1-dependent DNA binding.* Febs Letters, 2003. 535(1-3): p. 87-93.**

112. **Rozen, W.M., et al., *The perforator angiosome: A new concept in the design of deep inferior epigastric artery perforator flaps for breast reconstruction.* Microsurgery, 2010. 30(1): p. 1-7.**

113. **Smit, J.M., et al., *Preoperative CT angiography reduces surgery time in perforator flap reconstruction.* Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2009. 62(9): p. 1112-1117.**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

PLASTİK REKONSTÜRİKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

TOPİKAL NEGATİF BASINÇ UYGULAMASI (TNP) İLE FİZİKSEL FLEP GECİKTİRME YÖNTEMİ: TAVŞANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Said ALĞAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 25.12.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 13.03.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 13.03.2013
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Osman Enver AYDIN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Önder TAN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Orhan KARSAN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Nazım DOĞAN
Jüri üyesi : Doç. Dr. Bülent AYDINLI
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr Osman Enver AYDIN

Prof. Dr. Önder TAN
Plastik Rekonstüriktif
ve Estetik Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı

MART-2013
ERZURUM