



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ULTRASON İLE ÖN KOŞULLAMANIN RATLARDA
RANDOM PATTERN DERİ FLEP YAŞAMI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sercan YÜCEL

KAYSERİ-2016



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ULTRASON İLE ÖN KOŞULLAMANIN RATLARDA
RANDOM PATTERN DERİ FLEP YAŞAMI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sercan YÜCEL

Danışman

Prof. Dr. Galip Kemali GÜNAY

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2015-6151 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2016

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimim süresince aldığım eğitime büyük katkıları bulunan, kurduğu klinik ve oluşturduğu iç disiplin ile bizlere örnek olan, tez çalışma sürecim boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Galip Kemali Günay'a;

Klinik ve pratik tüm bilgilerini bizlere aktaran, insana ve insan hayatına verdikleri değerlerle bizlere örnek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Atilla Çoruh, Prof. Dr. İrfan Özyazgan, Doç. Dr. Teoman Eskitaşçıoğlu ve Yard. Doç. Dr. Cemal Alper Kemaloğlu'na;

Birlikte çalışmaktan ve zaman geçirmekten büyük mutluluk duyduğum asistanlık sürecim boyunca bana çok büyük katkıları bulunan değerli arkadaşlarıma, hemşire hanımlara, yardımcı sağlık personellerimize;

Bugünlere ulaşmamda büyük fedakârlıklara katlanan babam Mehmet Yücel, annem Behiye Yücel ve ağabeyim Gürcan Yücel'e;

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Gül'e, varlığıyla hayatıma renk katan aslan oğlum Mehmet Yağız'a;

Sonsuz sevgilerimle teşekkür ederim...

Dr. SERCAN YÜCEL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ	iv
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DERİNİN VASKÜLER ANATOMİSİ.....	4
2.2. FLEPLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER ve TARİHÇESİ	6
2.3. FLEPLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	8
2.3.1. Kanlanmalarına göre flepler.....	8
2.3.2. Hareketlerine göre	8
2.3.3. İçerdikleri dokuya göre	8
2.4. FLEP NEKROZ NEDENLERİ.....	9
2.5. TEDAVİ PROTOKOLLERİ.....	10
2.6. FLEP CANLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	12
2.7. YENİ DAMAR OLUŞUMU	13
2.8. FLEPLERDE GECİKTİRME YÖNTEMİ	15
2.9. GECİKTİRME YÖNTEMLERİ	17
2.9.1.Cerrahi Geciktirme.....	17
2.9.2. Kimyasal Geciktirme	18
2.9.3. Hipertermik Ön Koşullama	19
2.9.4. Hipotermik Ön Koşullama	20
2.9.5. Diğer Yöntemler.....	20
2.10. ULTRASONUN ETKİ MEKANİZMASI VE TARİHÇESİ.....	20
2.10.1. Ultrasonun Biyofizik Özellikleri.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1.FLEP MODELİ.....	26
3.2. DENEY PLANI	27

3.2.1. Kontrol Grubu	28
3.2.2. Cerrahi Geciktirme Grubu	28
3.2.3. Postop Us Tedavi Grubu	29
3.2.4. Postop Us Sham Grubu	30
3.2.5. Preop Us Tedavi Grubu.....	30
3.2.6. Preop Us Sham Grubu.....	31
3.2.7. Preop-Postop Us Tedavi Grubu	31
3.2.8. Preop-Postop Sham Grubu.....	33
3.3. DEĞERLENDİRMELER	33
3.3.1. Makroskopik Değerlendirme	33
3.3.2. Biyokimyasal Analiz.....	35
3.3.3 İmmünohistokimyasal Çalışma	35
3.3.4. Mikroanjiyografik İnceleme.....	36
3.3.5. İstatiksel Analizler	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. FLEP YAŞAM ORANLARI	39
4.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	49
4.3 MİKROANJİYOGRAFİ.....	51
4.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME.....	53
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR	65
ONAY.....	77

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1.	Flep Tarihçesi	7
Tablo 2.	Ultrason Frekansları	22
Tablo 3.	Kontrol grubundaki ratların demografik ve topografik verileri	40
Tablo 4.	Cerrahi geciktirme grubundaki ratların demografik ve topografik verileri	41
Tablo 5.	Postop Us tedavi grubundaki ratların demografik ve topografik verileri ...	42
Tablo 6.	Postop Us sham grubundaki ratların demografik ve topografik verileri	43
Tablo 7.	Preop Us tedavi grubundaki ratların demografik ve topografik verileri	44
Tablo 8.	Preop Us sham grubundaki ratların demografik ve topografik verileri	45
Tablo 9.	Preop-Postop Us tedavi grubundaki ratların demografik ve topografik verileri	46
Tablo 10.	Preop-Postop Us sham grubundaki ratların demografik ve topografik verileri	47
Tablo 11.	Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Flep Canlılık Oranları	48
Tablo 12.	Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Doku VEGF Düzeyleri(pg/ml/gr)	50
Tablo 13.	Flep Nekroz Sınırları Oluştuktan Sonra Alınan Biyopsilerdeki Damar Sayıları	54
Grafik 1.	Ultrason etki mekanizması	23
Grafik 2.	Flep Canlılık Oranları	49
Grafik 3.	Doku VEGF Oranları	51
Grafik 4.	Nekroz Oluştuktan Sonra Dokularda 1 mm ² ’ lik Alandaki Damar Sayıları	54

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 1.	Carl Manchot'un disseksiyonları	5
Şekil 2.	Michel Salmon'un tanımlamaları	6
Resim 1.	Ultrason cihazı ve kullanılan jel	26
Resim 2.	2x8 cm lik kaudal pediküllü flebin planlanması	27
Resim 3.	Cerrahi geciktirme işlemi uygulanışı ve flebin bipediküllü hale getirilmesi	29
Resim 4.	Cerrahi geciktirme grubundan 3. Gün biyokimyasal analiz için örnek alınması	29
Resim 5.	Postoperatif ultrason uygulaması	30
Resim 6.	Preop ultrason uygulanması	31
Resim 7.	Preop ultrason çalışır modda uygulanması	32
Resim 8.	Postop ultrason çalışır modda uygulanması	32
Resim 9.	Preop ultrason kapalı modda uygulanması	33
Resim 10.	Adobe reader programı aracılığıyla total cilt alanı hesaplanması	33
Resim 11.	Adobe reader yardımıyla yaşayabilir alanın hesaplanması	34
Resim 12.	Yaşayabilir alanın/ total flep alanına bölünmesiyle; yaşayabilir cilt alanlarının yüzde oranı hesaplandı.	34
Resim 13.	Mikro anjiyografi işlemlerinin uygulama aşamaları	37
Resim 14.	Kontrol grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü	40
Resim 15.	Cerrahi geciktirme grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü	41
Resim 16.	Postop US tedavi grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü	42
Resim 17.	Postop US sham grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü	43
Resim 18.	Preop US tedavi grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü	44
Resim 19.	Preop US sham grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü	45

Resim 20.	Preop-Postop US tedavi grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü	46
Resim 21.	Preop-Postop US shamgrubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü	47
Resim 22.	Gruplara göre mikro anjiyografide elde edilen görüntüler (Flepler kaudal pediküllüdür.)	53
Resim 23.	Mikroskopik Damar Sayılması	55

KISALTMALAR

EGF	: Epidermal Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
HSP-32	: Heat Shock Protein 32
IGF-1	: Insulin like Growth Factor – 1
k.V	: Kilovolt
M.Ö.	: Milattan Önce
ml	: Mililitre
NO	: Nitrik Oksid
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PGE₂	: Prostoglandin E ₂
PGF_{2α}	: Prostoglandin F _{2α}
Post-op	: Operasyon Sonrası
Pre-op	: Operasyon Öncesi
TGF-β	: Transforming Growth Factor β
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor α
Us	: Ultrason
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
y.y.	: Yüz Yıl

ULTRASON İLE ÖN KOŞULLAMANIN RATLARDA RANDOM PATTERN DERİ FLEP YAŞAMI ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Cerrahi geciktirme yöntemi tarihsel değeri olmasına rağmen günümüzde kas-deri flepleri, fasyokütan flepler ve serbest flepler gibi daha iyi yöntemlerin geliştirilmesi sonucunda daha az kullanılır hale gelmiştir. Bu nedenle kullanımı rastgele ve aksiyal paternli fleplerle sınırlı kalmıştır. Serbest fleplerde hasta seçimi, alıcı saha hazırlama, donör alan seçimi ve mikrocerrahi yöntemlerindeki yeniliklere rağmen iyi merkezlerde %4-13 oranında kayıplar görülmektedir. Son dönemde hızlanan anatomik çalışmalar sonucunda flep dizaynları ve anjiozomları tanımlanmış; ancak flep nekrozunun rekonstrüktif cerrahide problem olmasının önüne geçilememiştir. Bu deneysel çalışmada ultrason ile yapılan ön koşullama, cerrahi geciktirme ile kıyaslanmış ve ultrasonun flep yaşamı üzerine etkileri topografik, histolojik, biyokimyasal ve mikroanjiyografik olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 98 adet erkek, Sprague Dawley cinsi, ortalama 300-450 gram ağırlığında 4 aylık ratlar kullanıldı. Her grupta 11 adet rat olacak şekilde 8 grup oluşturuldu. Biyokimyasal olarak cerrahi geciktirme grubundaki ratların VEGF düzeyinin 3.gün alınan biopsilerden hesaplanabilmesi için fazladan 10 rat kullanıldı. Bu çalışmada 1. grup kontrol grubu, 2. grup cerrahi geciktirme grubu, 3.grup postop ultrason tedavi grubu, 4.grup postop ultrason sham grubu, 5.grup preop ultrason tedavi grubu, 6.grup preop ultrason sham grubu, 7. grup preop-postop ultrason tedavi grubu, 8.grup preop-postop ultrason sham grubu olarak belirlendi. Ratlarda 2x8 cm'lik McFarlane flep modeli kullanıldı. Flepler kaldırıldıktan 14 gün sonra flep canlılık oranları hesaplandı. Tüm gruplarda doku VEGF düzeyleri ölçüldü. Toplam damar sayıları ve flep canlılık oranları saptandı. Ayrıca her gruptan bir denekte mikroanjiyografi ile flep damarlanmasına ait görüntüler elde edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Flep canlılık oranları, kontrol grubunda 38.75 ± 3.8 , cerrahi geciktirme grubunda 76.6 ± 3.3 , postop Us tedavi grubunda 61.29 ± 3.6 , postop Us sham grubunda 42.05 ± 5.8 , preop Us tedavi grubunda 68.6 ± 2.9 , preop Us sham grubunda

%45.5±4.1 , preop-postop Us tedavi grubunda %79.7±2.7 , preop-postop Us sham grubunda %47.5±5.5 olarak bulundu, gruplar arasında istatiksel olarak fark saptandı.

Doku VEGF düzeyleri; kontrol grubunda 729,37 pg/ml/gr, cerrahi geciktirme grubunda 2214,06 pg/ml/gr, postop Us tedavi grubunda 3164.64 pg/ml/gr, postop Us sham grubunda 1383.13 pg/ml/gr, preop Us tedavi grubunda 2197.51 pg/ml/gr, preop Us sham grubunda 927.83 pg/ml/gr, preop-postop Us tedavi grubunda 2827.21 pg/ml/gr, preop-postop Us sham grubunda 1111.58 pg/ml/gr idi. Gruplar arasında istatiksel olarak fark saptandı.

Mikroanjiyografide cerrahi geciktirme grubu ve preop-postop Us tedavi grubunda flebin çok sayıda odaktan beslenmeye başladığı, damar sayısı ve çaplarının diğer gruplardan daha fazla olduğu dikkat çekti. Postop Us tedavi grubunda ve preop Us tedavi grubunda; kontrol grubu ve ultrason sham gruplarına göre mikroanjiyografik görüntüde anlamlı bir vaskülerite artışı mevcuttu. Vaskülerite açısından; cerrahi geciktirme grubu $\geq$ preop-postop Us tedavi grubu $>$ preop Us tedavi grubu $\geq$ postop Us tedavi grubu $>$ preop-postop Us sham grubu $>$ preop Us sham grubu $\geq$ postop Us sham grubu $>$ kontrol grubu şeklinde bir sıralama elde edildi.

Cerrahi işlem sonrasında alınan biyopsilerde 1 mm²' lik alandaki damar sayıları kontrol grubunda 24,2/mm², cerrahi geciktirme grubunda 26,9/mm², postop Us tedavi grubunda 25,2/mm², postop Us sham grubunda 24,5/mm², preop Us tedavi grubunda 26,1/mm², preop Us sham grubunda 24,9/mm², preop-postop Us tedavi grubunda 27,2/mm², preop-postop Us sham grubunda 25,1/mm² idi. Gruplar arasında istatiksel fark saptanmadı.

Sonuç: Ultrason ideal bir yöntem olarak flep canlılığını arttırmak amacıyla flep kaldırılmadan önce ve flep kaldırıldıktan sonra kullanılabilir. En etkili yöntem hem flep kaldırılmadan önce hem de flep kaldırıldıktan sonra kullanılmasıdır.

EFFECT OF PRECONDITIONING BY ULTRASOUND ON FLAP VIABILITY IN RAT RANDOM PATTERN FLAP MODEL

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Surgical delay is a historically important procedure but getting less popular after the evolution of better techniques for musculocutaneous, fasciocutaneous and free flaps. Therefore the usage of this technique became limited for random and axial pattern flaps. Free flap failure rate ranges between 4-13% in qualified centers, despite the selection of the patients, innovations of microsurgery, preparation of recipient site and donor area. Lately anatomical studies define the flap designs and angiosomes but it couldn't prevent the flap failure as a reconstructive surgery problem. In this experimental study, ultrasound assisted flap delay technique compared with surgical delay procedure and topographical, histological, biochemical and microangiographic evaluation performed of flap survival.

Materials and Methods: This study included 4 months old 98 male Sprague Dawley rats range between 300-450 grams. They divided into 8 groups consisting of 11 animals in each group. Remaining 10 animals used for biochemical analysis of VEGF rate with the biopsies of 3th day for surgical delay technique performed rats. In this study 1st group as control, 2nd group as surgical delay, 3th group as postoperative ultrasound treatment, 4th group as postoperative ultrasound sham, 5th group as preoperative ultrasound treatment, 6th group as preoperative ultrasound sham, 7th group as pre and postoperative ultrasound treatment, 8th group as pre and postoperative ultrasound sham has been selected. McFaleen flap model with the dimensions of 2x8 cm has been performed to the animals. Flap vitality rate has been evaluated after the 14th day of flap elevation. Tissue VEGF rate measured for all animals. Total vessel count and flap vitality rate determined. Additionally one animal choosed for each group for imaging of flap vascularity with microangiography. Statistical analysis has been performed and compared with the obtained datas.

Results: Flap vitality rate in control group was 38.75 ± 3.8 , in surgical delay group was 76.6 ± 3.3 , in postoperative ultrasound treatment group was 61.29 ± 3.6 , in postoperative ultrasound sham group was 42.05 ± 5.8 , in preoperative ultrasound

treatment group was 68.6 ± 2.9 , in preoperative ultrasound sham group was 45.5 ± 4.1 , in pre and postoperative ultrasound treatment group was 79.7 ± 2.7 , in pre and postoperative ultrasound sham group was 47.5 ± 5.5 . Tissue VEGF rate in control group was 729.37 pg/ml/gr, in surgical delay group was 2214.06 pg/ml/gr, in postoperative ultrasound treatment group was 3164.64 pg/ml/gr, in postoperative ultrasound sham group was 1383.13 pg/ml/gr, in preoperative ultrasound treatment group was 2197.51 pg/ml/gr, in preoperative ultrasound sham group was 927.83 pg/ml/gr, in pre and postoperative ultrasound treatment group was 2827.21 pg/ml/gr, in pre and postoperative ultrasound sham group was 1111.58 pg/ml/gr.

Microangiographic visualization showed that flaps nourished in multiple places with more and larger vessels in surgical delay and pre and postoperative ultrasound treatment groups compared to other groups. Increased vascularity rate in microangiographic evaluation in postoperative ultrasound treatment group and preoperative ultrasound treatment group compared to control group and other ultrasound sham groups detected in statistically significant fashion. Vascularity ranking for all groups obtained as; surgical delay $\geq$ pre and postoperative ultrasound treatment group $>$ preoperative ultrasound treatment group $\geq$ postoperative ultrasound treatment group $>$ pre and postoperative ultrasound sham group $>$ preoperative ultrasound sham group $\geq$ postoperative ultrasound sham group $>$ control group.

Vascular count in 1 mm^2 with the biopsies taken after the surgical procedure in control group was 24,2/ mm^2 , in surgical delay group was 26,9/ mm^2 , in postoperative ultrasound treatment group was 25,2/ mm^2 , in postoperative ultrasound sham group was 24,5/ mm^2 , in preoperative ultrasound treatment group was 26,1/ mm^2 , in preoperative ultrasound sham group was 24,9/ mm^2 , in pre and postoperative ultrasound treatment group was 27,2/ mm^2 , in pre and postoperative ultrasound sham group was 25,1/ mm^2 .

Conclusion: Ultrasound is an ideal method to increase flap vitality as performing before or after the flap elevation. Combining application of the ultrasound before and after the flap elevation is the most efficient method.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Rekonstrüktif cerrahlar doku kaybı olan, doku esnekliğinin kısıtlı olduğu ve çözülmesi imkânsız gibi görünen yaralarla sıkça karşılaşır. Onarım basamakları basit yöntemden komplike olana doğru yapılır. Bu sıra primer onarım, sekonder iyileşme, deri greftleri, lokal flep, uzak flep ve serbest fleple rekonstrüksiyon şeklindedir. Hayati önemi olan yapıların açıkta olduğu durumlarda, yaranın sekonder iyileşmeye bırakılması uygun yöntem değildir. Flep cerrahisindeki gelişmelerden elde edilen veriler, cerrahi evrim olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemlerin kullanılması sırasında anatomik bilgi ile başarılı flep planlaması arasındaki bağlantı çok önemlidir. Defekte en uygun flep seçimi ile defektin tamiri kolaylaşmakta ve flep donör alan problemlerinin azaltılması mümkün olmaktadır.

Rekonstrüktif cerrahinin tarihsel sürecinde “rastgele flepler” başlangıçta başarılı olsalar da sonraları yetersiz kalmışlardır. Esser 1918 yılında “aksiyel flepleri” tanımlamış, Daniel ve Kerrigan 1990'da flep fizyolojisine katkıda bulunmuşlardır (1,2). Böylece “Aksiye flepler” sayesinde sağkalan flep sayısı artmıştır.

Segmental damarların deri ile kemik arasında beslediği alana ya da dolaşımları tanımlanmış arter ve buna eşlik eden ven ile sağlanan doku bloklarına anjiozom denilmektedir. Anatomik incelemeler ile insanda yaklaşık 374 major perforatör belirtilmiştir. Taylor, vücudu anatomik olarak çeşitli kaynak arterlerden beslenen 40 kompozit doku alanına ayırmıştır. Bu sebeple anjiozomlar kompozit nakli mümkün olan dokular olarak tanımlanırlar (3-6).

Artan anatomik çalışmalar ile anjiozomlar belirlenmiş ve flep tasarlanmış olmasına rağmen, hala flep nekrozu rekonstrüktif cerrahi için problem teşkil etmektedir. Günüümüzde yaygın olarak kullanılan serbest doku uygulamalarının başarısı %90'ı geçmiş olsa da, pediküllü fleplerde kısmi ve tam kayıpların ve komplikasyonlarının, farklı serilerde %25'lere ulaşabildiği belirtilmiştir (7-11).

Flep kayıplarını önlemek için yapılan çalışmalara ve gelişmelere rağmen, flep kayıp oranları yeterli düzeyde azaltılamamıştır. Bu alışmalar geciktirme yönteminin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak geciktirme yönteminin önemini artırmıştır.

Flep canlılığını etkileyen; hasta yaşı, hastanın ek hastalıkları, flep fizyolojisi, flep dizaynı gibi birçok etken olmasına rağmen, vasküler anatomi bunların arasında başrolü oynar. Milton, Sasaki, Pang, Kerrigan ve Daniel gibi birçok araştırmacı, cerrahi flep elevasyonunun fizyolojik etkilerini ve fleplerin transferi hakkındaki bilgileri açıklığa kavuşturmuşlardır (12-22). Flep canlılığında önemli olan faktörlerin flep kanlanması ve flep en-boy oranı olduğu bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda vücudun her bölgesinden aynı oranda flep elde edilemeyeceği gösterilmiştir.

Cerrahi geciktirme işlemi ilk olarak Tagliacozzi tarafından 16.yy da kol flebinde yapılmış ve flebin sağkalımını arttırdığı belirtilmiştir (23). 1845 yılında ilk defa Hamilton geciktirme prensiplerini belirtmiştir (22). 1920 yılında Gillies tarafından tanımlanan tüp pedikül fleplerinde cerrahi geciktirmenin önemi belirtilmiştir (24). 1965 yılında Milton, domuzlarda ventral tabanlı flep kullanarak geciktirme yönteminin değişik metotlarını karşılaştırarak ilk deneysel incelemeyi yapmıştır (13). 1967 yılında Myers, tavşanlarda bipedikül deri flep modelinde geciktirme yöntemi uygulamış ve bu yöntem flep ile ömrünün arttığını, rastgele fleplerin en-boy oranının arttığını, aksiyel fleplerde daha fazla doku transferine imkan sağladığını belirtmiştir (25-27).

Bir flebin elevasyonu ve transferinden önce ayrı bir seansta kısmi olarak kan akımı kesilerek flebin yaşayabilir kısmının arttırılmasına “geciktirme prosedürü” denir (13,17). Geciktirme uygulaması sağ kalan flep uzunluğunu arttıran bir yöntemdir (28). Bu işlemden elde edilen kazanç “geciktirme fenomeni” olarak da bilinen vasküler geciktirme, yani transferden önce kanlanmayı arttırmak için dokuyu iskemik bırakma durumudur (13-17,26).

Bu çalışmada amacımız; ultrason ile yapılan ön koşullamanın cerrahi geciktirmeye alternatif olup olmayacağının ve ultrasonun flep yaşamı üzerindeki etkilerinin gösterilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DERİNİN VASKÜLER ANATOMİSİ

Doku defektlerinin onarımında asırlardır gösterilen çabalar flep cerrahisinde ilerlemelere neden olmuştur. Flep tekniklerinin geliştirilmesinde en önemli katkıyı, cildin vasküler yapısını ortaya koyan çalışmalar sağlamıştır.

İsa'dan asırlar önce Sushruta'nın ampute burnun onarımında alın flebine benzeyen flepler tanımından sonra, 1597'de Tagliacozzi'nin distal bazlı kol flebinin burnun onarımında kullanılması flep cerrahisindeki en önemli dönüm noktasıdır (22-30).

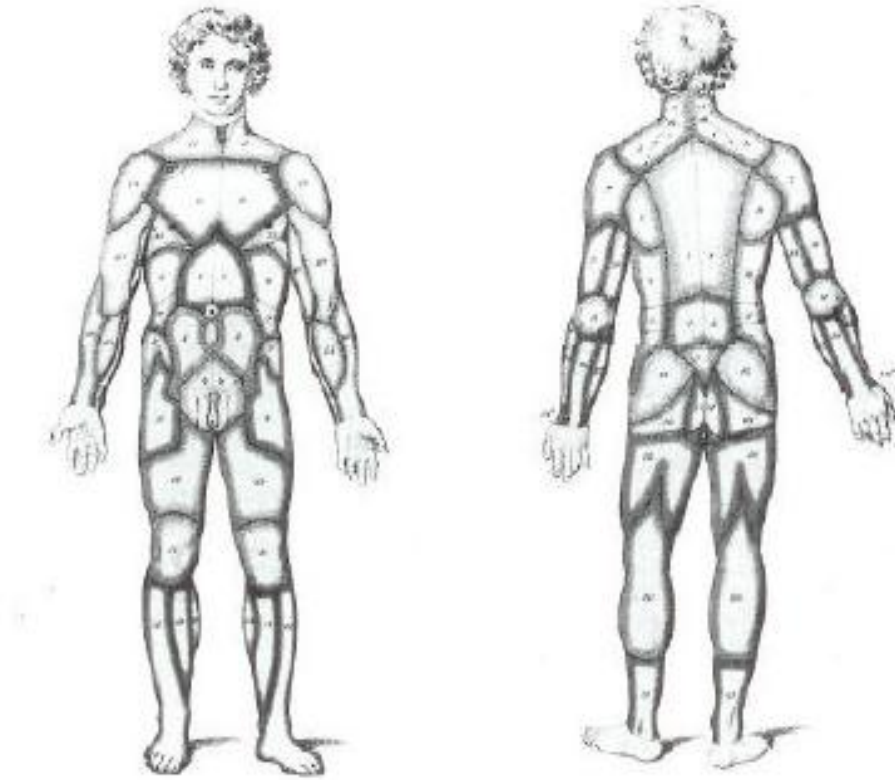
II. Dünya savaşında defektleri kapatmak için yöntem arayışlarının artması, lokal fleplerin gelişmesi ve kullanılmasında ilerlemeye neden olmuştur. Vasküler yapı hakkında yeterli bilgi olmaması nedeni ile bu flepler rastgele paternli fleplerdir. 1960'larda Bakamjian baş ve boyun onarımında aksiyal paternli flep kullanmıştır (31-33). 1917'de Esser ada fleplerinin vasküler pedikül üzerinden hazırlandığı takdirde besleyen ve drene eden damarların korunduğu uzunluğa kadar kaldırılabilceğini göstermiştir (34). Flep canlılığında, flep en-boy oranı ve flep kanlanması önemli olduğu, fakat vücudun farklı yerlerinden farklı boyutlarda flep elde edileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14). 1948'de Hynes; flep pediküllerini tüp haline getirmiş ve atropin enjekte ederek fleplerin vaskülaritesini araştırmıştır (35).

Vasküler anatomi, cerrahların aksiyel damarları flebin içine katmaları sonucu elde ettikleri yararı fark etmeleri ile çok daha önemli hale gelmiştir. McGregor ve Morgan rastgele ve aksiyel paternli flepler arasındaki farkı belirlemişlerdir (36). İlk tanımlanan

aksiyel paternli flepler; deltopektoral, hipogastrik ve kasık flepleridir (33,37,38). Derin fasyayı perfore eden damarların, kasları geçerek cildi beslemesinin bulunmasından sonra birçok muskulokutan flep McCraw, Mathes, Nahai ve diğer cerrahlar tarafından tanımlanmıştır (39-43). 1906 yılında Tanzini tarafından latissimus dorsi flebi tanımlanmıştır (44).

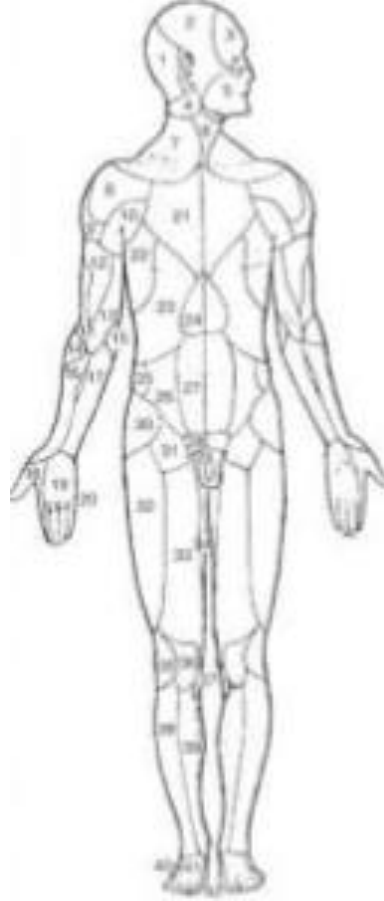
William Harvey; 1628’de yaptığı ve flep tasarımı dönüm noktası olarak kabul edilen yayınında, cildin vasküler yapısını tanımlamıştır (45). 1873’de Wladimir Tomsa subdermal ve dermal pleksuslara enjeksiyon çalışmaları yapmıştır (46). 1893’de Spalthoz; Tomsa’nın yayınına ek olarak, pigment ve jelatin enjeksiyonu ile cildin direkt ve indirekt perforatörleri ile ilgili çalışmalar yapmıştır (47).

1895’de röntgen ve X ışını keşfedilmeden önce, Carl Manchot cildin vasküler anatomisinin detaylı tanımını radyolojik tetkikler kullanmadan yapan ilk cerrahdır(48). 1889’da yayınladığı kitapta tek bir kaynak arterden beslenen farklı cilt adalarını tespit ettiğini belirtmiştir (49). (Şekil-1.)



Şekil 1. Carl Manchot’un disseksiyonları

Michel Salmon 1930’larda çok sayıda diseksiyon yaparak, damarlara kurşun oksit enjeksiyonu sonrası cildin damarlanmasını radyolojik çalışmalarla tekrar değerlendirmiştir. Bu çalışma Manchot’ un tanımladığı vasküler anatominin detaylanmasını sağlamıştır. Salmon kitabında Manchot’un tanımladığının iki katı kadar damar yapısı tarif etmiştir (50-52). (Şekil-2.)



Şekil 2. Michel Salmon’un tanımlamaları

2.2. FLEPLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER ve TARİHÇESİ

Defektlerin onarımı için vücudun belirli bölgelerinden hazırlanan, bir pedikül aracılığı ile beslenen doku kısımlarına flep denir.

Fleplerin kullanılması, milattan önceki çağlara kadar uzanır. M.Ö. 5. ve 6. yy’da, Hintli cerrahların burun ve kulak memesindeki doku kayıplarını alın flepleri ile onardıkları anlaşılmıştır (53). Hintli plastik cerrahların teknikleri Avrupa’ya ulaşmış, XV. yüzyıl Avrupasında geniş uygulama alanları bulmuştur (53). Plastik cerrahide asıl gelişme,

XX. yy'da İkinci Dünya Savaşı sonrası onarım cerrahisinde olmuştur (53). Böylece flep tarihindeki ilk dönem tamamlanmıştır.

İkinci dönem 1950 ve 1960 yılları arasındaki bölgesel aksiyel patern fleplerin özellikle baş-boyun onarımında kullanıldığı dönemdir. Bu dönemin ortalarında kas-deri flepleri, sonlarına doğru kemik-kas-deri flepleri tanımlanmıştır.

Üçüncü dönem 1970'li dönemleri içerir; rastgele ile aksiyel patern fleplerin kıyaslandığı, kas ve kas-deri fleplerinin geliştirildiği ve serbest fleplerin uygulandığı dönemdir.

Son dönem 1980'lerden sonrasını kapsar. Osteofasyakütanöz fleplerin geliştirildiği, fasyakütanöz sistem perforatörlerinin tanımlandığı dönemdir.

Tablo 1. Flep Tarihçesi

1837 Horner Z-plasti prensibi
1848 Stein İki taraflı pediküllü üst dudak vasküler flepleri ile alt dudak onarımı
1872 Estlander Labial arter pediküllü ile ağız köşesi ve üst dudak laterali kullanılarak alt dudak lateral defektlerinin onarımı
1889 Manchot Diseksiyon ile deri dolaşımının damarsal ağının tanımlanması
1898 Halsted Waltzing flaps
1898 Abbe karşı dudak flebi ile iki taraflı yarık dudak onarımı
1906 Tansini Latissimus dorsi musküler flebi ile meme onarımı
1912 Blair Osteokütanöz flep
1916 Filatov Tüp pediküllü boyun flebi ile alt göz kapağı onarımı
1917 Gilles Tüp pediküllü boyun flepleri
1917 Ayman Tüp pediküllü göğüs flebi ile burun onarımı
1917 Ganzer Yanak, omuz ve sırttan hazırlanan tüp pediküllü flepler ile burun onarımı
1919 Davis Mandibula onarımına birleşik fleplerin tanımlanması, Manchot" ın damarsal ağ çalışmasının gözden geçirilmesi ve pediküllü flep ilkelerinin ilk kez yayınlanması
1921 Blair Pedikülsüz fleplerde geciktirme kavramı
1937 Webster Torakoepigastrik tüp pediküllü flep
1942 Convers & Medyan alın flebi
1946 Kazanjian
1946 Shaw & Paryne Hipogastrik tüp pediküllü flepler
1955 Owens Birleşik sternokleydomastoid kas-deri flebi
1960 Littler Nörovasküler flep
1965 Bakamjian Deltopektoral flep
1968 Ger Kas flebi
1972 McGregor & Jackson Kasık flebi
1973 Daniel, Taylor, O'Brien Harii, Mikrovasküler serbest flep nakli
1975 McCraw & Furlow Dorsalis pedis flebi
1976 Radovan Meme onarımına doku genişletici uygulamaları
1977 McCraw Birçok musküler flep tanımlanması
1977 Mathes Rektus abdominis flebi
1981 Nakayama Arterli venöz flepler
1981 Ponten Fasiyokütanöz flepler
1987 Taylor & Palmer Anjiozomlar

2.3. FLEPLERİN SINIFLANDIRILMASI

Flepler değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Mc Gregor ve Morgan, fleplerin kanlanmasını esas alarak iki gruba ayırmıştır (54). Daniel ve William ise kütanöz, arteriyel ve ada olarak üç grupta toplamışlardır (54).

Plastik cerrahide kullanılan flepleri farklı özellikleri ile dört gruba ayırmak mümkündür (55):

2.3.1. Kanlanmalarına göre flepler

Muskulokutenöz arterler

- a- Rastgele flepler
- b- Aksiyel flepler

Septokutenöz arterler

- a- Rastgele flepler
- b- Aksiyel flepler

2.3.2. Hareketlerine göre

Lokal flepler:

- a- Döndürme (rotasyon)
- b- Çevirme (transpozisyon)
- c- İlerletme flepler

Uzak flepler:

- a- Direkt flepler
- b- Tüp flepler
- c- Mikrovasküler flepler

2.3.3. İçerdikleri dokuya göre

- 1- Kutanöz
- 2- Fasyokutanöz

- 3- Myokutanöz
- 4- Osteokutanöz
- 5- Kas-deri
- 6- Nörovasküler

2.4. FLEP NEKROZ NEDENLERİ

Flebin nekroza gitmesi tedavi planının aksamamasının yanında, hekim özgüveninde azalma ve hastanın moralinin bozulmasınada neden olur. Bu sebepten hekim bütün teknik ilkelere uymaya ve bilgi, birikim ve cerrahi yeteneğini birleştirerek uygulamaya özen gösterir. Yine de sürpriz flep kayıplarıyla karşılaşacağı korkusunu yaşamaktan kurtulamaz.

Fleplerdeki gerginlik nekroz nedeni olabilir. Dolaşımı iyi olan fleplerin gergin olsa bile canlı kaldıkları deneysel olarak gösterilmişse de plastik cerrahide flep gerginliğinden kaçınılır (56).

Flep nekrozlarının önemli bir sebebi de anaerop mikroorganizma enfeksiyonlarının neden olduğu damar tıkaçlarıdır. Bu bakterilerden birisinin Bakterioides melaninogenicus olduğu belirlenmiştir (57).

Hematom oluşmasının önemli bir nekroz nedeni olduğu çok eskilerden beri bilinmektedir. Hematom-flep nekrozu ilişkisinde, dermal dolaşımın basıya uğraması önemli rol oynamaktadır (58). Ancak Mulliken ve Healey 'e göre nekroz sebebi, yalnızca hematoma bağlı iç basınç artması değil kan yıkım ürünlerinin oluşturduğu bir toksik fenomendir (56).

Doku perfüzyonunun tehlikeli sınır altına inmemesi için sistemik kan basıncının yeterli seviyede olması gerekmektedir. Ameliyat sonrası dönemde hipotansiyon ataklarının flep nekrozlarına neden olduğu belirtilmektedir (58). Berry ve arkadaşları fleplerde sistolik kan basıncının 50-90 mmHg arasında olduğunu saptamışlardır. Bu basınçtan fazla olan gerginlik, sargı, flaster, katlanma gibi nedenler flep nekrozuna neden olmaktadır (58).

Epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonunun yüksek olduğu lokal anesteziklerin flep beslenmelerini kötü yönde etkiledikleri bildirilmektedir (59).

Radyoterapi derin vasküler ağda oluşturduğu hasarla deri dolaşımını bozmaktadır. Radyoterapi uygulanmış sahalardan hazırlanacak fleplerin nekroz riski artmıştır. Radyoterapinin damarlarda oluşturduğu patoloji, ilerleyici vasküler endarterittir. Patterson ve arkadaşları, ameliyat öncesi radyoterapi uygulanacak vakalarda flep nekrozu gelişmemesi için radyoterapi uygulandıktan sonraki 4-6 hafta içinde girişimin tamamlanması gerektiğini belirtmektedirler (60).

Yaşlı hastalarda flep nekrozuna daha sık rastlanmaktadır. Tsuchida ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada flepteki kan akımının yaş arttıkça zayıfladığını belirtmişlerdir (61).

Ödemin flep nekrozundaki etkisi tam olarak bilinmemesine rağmen damar tıkanmalarına neden olduğu düşünülmektedir (58).

2.5. TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Flep sağkalımındaki en önemli etkenler doğru flep seçimi, tasarımı, flep yatağının hazırlanması, defektin uygun debritlemesi, flebin özenle kaldırılması, yerleştirilmesi ve postoperatif yakın takiptir. Hiçbir araç, ilaç, monitör veya manevra kötü planlama ve kötü teknik uygulamanın üstesinden gelemmez. Flep yerleştirilmesi ve pansumanına dikkat edilmesi gerekir. Postoperatif erken dönemde yapılan müdahale ile hematoma, katlanma, bası, anastomozda tromboz gibi mekanik nedenlerle iskemiye uğrayan flepler kurtarılabilir (20,62).

Flep beslenmesi açısından en kritik zaman ilk 48 saattir. Bu dönem içinde flep dolaşımı yeterli düzeyde tutulabilirse nekroz olmaz (25).

Ameliyat öncesinde flep fizyolojisini etkileyecek sistemik hastalıklar, metabolik bozukluklar, sigara ve ilaç kullanımı değerlendirilmelidir. Sigara, vazospazm ve sistemik vazokonstriksiyondan dolayı flebin tamamının nekrozuna neden olabilecek tromboza yol açar (20).

Hipotermi durumunda, mikrodolaşımda vazokonstriksiyon ve doku perfüzyonunda azalma olur. Buna ek olarak hipotermiye iskemi-reperfüzyon hasarından koruyucu etkisi de bulunmaktadır. İskemik dokunun soğutulması ile metabolizma hızı belirgin olarak düşer ve daha uzun süre iskemide reperfüzyon sağlanır. Hipotermiye koruyucu

etkisi reperfüzyon esnasında daha fazla olmakla birlikte, nötrofil birikiminin ve nötrofil aracılı doku hasarının azalmasıyla ilişkilidir. Bu durum reperfüze edilen iskemik fleplere sıklıkla yapılan sıcak uygulamasının hatalı olduğunu göstermektedir (63,64).

Steroidler flep cerrahisinde hem klinik hem de deneysel olarak kullanılmaktadır. Anti-inflamatuar ajan ve membran stabilizatörü olarak etkilidirler. Klinik kullanımda flep ödemi azalttığı düşünülmektedir. Sistemik steroid uygulamasının içerdiği birçok risk, olası faydalarından daha ağır basmaktadır (65-67).

Dekstran hacim genişletici olarak geliştirilmiş olsa da, kan viskozitesini azalttığı ve trombositin adezyon ve agregasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Aşırı hacim artışı özellikle yaşlı hastalarda akciğer ödeme yol açmaktadır. Anafilaksiye yol açan allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle uygulamadan önce test dozu uygulanmalıdır ve yaşlı hastalarda kısmen kontrendikedir. Dekstranın flep ve mikro-cerrahide kullanılması desteklense de etkinliğini ispatlayan randomize çalışmalar bulunmamaktadır (68).

Aspirin, flep cerrahisinde trombosit kümelenmesini ve tromboz oluşumunu bloke etmesinden dolayı sık kullanılmaktadır. Tromboksan inhibisyonu sağlayan, prostasiklin inhibisyonu yapmayan ideal aspirin dozu 50-100 mg dır. Tek doz bebe aspirini (81 mg) tedavi için yeterlidir (67,69,70).

Cerrahide en sık kullanılan antitrombotik ajan heparindir. Antitrombine bağlanarak etki gösterir. Anastomoz hattına lokal veya sistemik uygulanabilir. Aşırı hematoma oluşturma riski sebebiyle sistemik heparin ameliyat esnasında tromboz ile karşılaşıldığında uygulanabilir (71-74).

Sülükler, eskiden beri tedavide kullanılmaktadır. Flep komplikasyonları ve replantasyon başta olmak üzere venöz konjesyonu azaltmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Sülük tedavisindeki en önemli riskler aşırı kanama ve tedavi boyunca profilaktik antibiyotik kullanımı gerektiren Aeromonas hidrofili infeksiyonudur (67,75).

Perrins, Kernehan ve arkadaşları siyanotik fleplerde hiperbarik oksijen tedavisi uygulayarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (33). Gruber ve arkadaşları ise, yüksek basınçlı oksijenin doku oksijen basıncında sağladığı artışın uygulama bırakıldığında en kısa sürede düştüğünü ve geçici etkiye sahip olduğunu bu nedenle de anlamlı bir fayda

sağlayamayacağını öne sürmüşlerdir (25). Reinish ise, hiperbarik oksijenin iskemik bir flepte tek başına düzeltici etki sağlamasının imkânsız olduğunu, düzelmenin oksijene bağlı vazokonstriktif etki ile A-V şantların kapanmasına bağlanabileceğini öne sürmektedir (76).

Takayanagi vazodilatasyon etkisi yanında kan viskozitesinide önemli ölçüde düşüren pentoxifylline ile nekroza eğilimli flepleri kurtardıklarını bildirmişlerdir (77).

Düşük seviye lazer uygulamasının flep nekroz oranını azalttığı gösterilmiştir (79). TENS (transkutanöz elektrik nerve stimülasyonu) (80-84) elektroakupunktur (85), şok dalga tedavisi (86) ve tedavi edici ultrason (US) (87) flep nekroz oranını azaltmak için denenmiştir.

2.6. FLEP CANLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Subjektif Testler

Flep renginin gözlenerek canlılığının değerlendirilmesi sınırlı klinik kullanıma sahiptir. Mavi renkli olması iskeminin geçici belirtisi ya da venöz yetmezliğin göstergesidir. Flepte tespit edilen sıcaklık, kıl büyümesi, dermal kanama flep canlılığı hakkında bilgi verebilir (18).

Kapiller dolum zamanı dokuya bası uygulanıp kaldırılarak yapılan ve perfüzyonu gösteren faydalı bir testtir.

Objektif Testler

Vital boya testleri: Boyalar sistemik olarak verildiğinde dokuda yeterli kanlanma var ise deriyi boyarlar. Kullanılan boyalar fluorescein, disulphine mavisi ve vital yeşildir. Klinikte yalnızca fluorescein kullanılır. İntravenöz 20-30 mg/kg dozda verildikten 20 dk. sonra dokuda en üst seviyeye ulaşır ve Wood lambası ile değerlendirilir. Flep kaldırıldıktan sonra ve ilk 12 saat içerisinde kan akımında azalma olacağından erken postoperatif dönemde doku beklenenden daha az boyanacaktır.

Radyoizotop testleri: Dokudan radyoaktif maddenin temizlenmesi esasına dayanır. Xe¹³³, Na²², Kr²², Tc⁹⁹ sık kullanılan radyoaktif maddelerdir.

Kapilleroskopi: Vasküler yatakta dinamik değişiklikleri belirlemek için mikroskop ve video kamera kullanılarak kapillerlerin incelenmesi yapılır. Bu tekniğin kullanılması için kremaster kası gibi bir dokunun özel olarak hazırlanması gereklidir. Özel bir donanım ve deneyim gerektirir (88).

Doku Biyopsileri: Glukoz, oksijen ve fosforlu bileşiklerin dokular tarafından kullanılmasının tespiti yanı sıra hidrojen ve laktat gibi atılım ürünlerinin tespiti de yapılır.

Mikroanjyografi: %5–10 jelâtin içeren radyoopak mikrosferlerin flep dolaşımına verildikten sonra X ışını ile grafiklerinin alınmasıdır (88).

Doku oksijeninin direkt ölçümü: Doku içine gömülen prob ile yapılır. Mikrosirkülasyonu bozduğundan ve ölçüm için uzun bir bekleme süresi gerektiğinden pratik değildir ve hatalı sonuçlar alınabilir (88).

Histopatolojik inceleme: Ameliyat sonrası dönemde doku canlılığını, vasküler yapıların durumunu ve yatak ile flep revaskülarizasyonunu değerlendirmek için kullanılır (88).

Flep canlılığı hakkında deneysel araştırmalar sıklıkla histopatolojik çalışmalar üzerine yoğunlaşarak oluşturulmakta böylece daha kesin veriler ve mikro düzeyde olan değişimleri değerlendirebilme olanağı sağlanmış olmaktadır. Son yıllarda immunohistokimyasal yöntemin de gelişmesiyle tek bir endotel hücresi dahi boyanmakta ve zamanla oluşan vasküler ağ daha net bir şekilde değerlendirilmektedir.

2.7. YENİ DAMAR OLUŞUMU

Yeni damar oluşumu vaskulogenez ve anjiogenez olarak iki mekanizma ile gerçekleşir. Anjiogenez mevcut olan venüllerden endotel hücrelerinin aktivasyonu, göçü ve proliferasyonunu içeren yeni kapiller oluşumudur (89).

Anjiogenez; NO (nitrik oksit), VEGF (vascular endothelial growth factor) gibi sitokinler aracılığı ile damar geçirgenliğinde artış ile başlar. Anjiogenezin geç fazları da PDGF (platelet derived growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) ve VEGF gibi çok sayıda büyüme faktörü ve sitokinler tarafından düzenlenir (89-92).

VEGF mitojenik, anjiojenik ve vasküler geçirgenliği artıran proteindir. Endotel hücrelerinde nitrik oksit sentazı uyararak vazodilatasyona neden olduğu ve aynı anda hücre göçünü uyarıp, apoptozisi inhibe ettiği belirtilmiştir (93).

Anjiojenik büyüme faktörleri lokal olarak sekrete edilen proteinlerdir. Tümör büyümesi, embriyogenez, yara iyileşmesi ve damar büyümesinin düzenlenmesinde kilit rol oynarlar. PDGF, bFGF, VEGF ve TGF- β (transforming growth factor-beta) gibi büyüme faktörleri anjiogenezi aktive edebilir ve iskemik hasara uğramış olan deri fleplerinde fonksiyonel mikro dolaşımı yönlendirebilirler (89,92,94,95).

Vaskülogenez endotel öncü hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Bölgesel damar hasarı, myokard enfarktüsü, iskemi ve yanık yaralanması endotel öncü (progenitör) hücrelerinin hareketlenmesinde ve damar içi sayılarının artmasında güçlü uyaranlardır. Bu durumda hücre artışına VEGF seviyelerindeki artış eşlik etmektedir (96). VEGF; hem büyüme sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemli ve gereklidir. Bu büyüme faktörünün, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynadığı ve endotel hücrelerinin birçok fonksiyonunda gerekli olduğu görülmüştür. Bunlar embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokardiak iskemi, oküler neovasküler hastalıklar ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardır. Bu nedenle de son yıllarda ilgi odağı haline gelmekte ve birçok araştırmaya konu olmaktadır.

VEGF ailesi ilk keşfedildiğinde, kobay derisinde bir vasküler sızıntı başlattığı için Vasküler Permeabilite Faktörü olarak isimlendirilmişti. 1980'lerin sonunda ise, bu aileden ilk özel anjiojenik büyüme faktörü ayrıştırıldı ve buna vaskülotropin veya vasküler endotelial büyüme faktörü adı verildi.

Birçok büyüme faktörünün tanımlanması, flebin damarlanması ve canlılığını iyileştiren potansiyel başka yöntemler bulunmasına olanak sağlamıştır. Deneysel çalışmalarda temel fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktör cDNA sınıfı flep distalinde perfüzyonu iyileştirdiği ve nekrozu önlediği gösterilmiştir (92,97-102).

2.8. FLEPLERDE GECİKTİRME YÖNTEMİ

Yaşayabilen flep uzunluğunu arttırmada kullanılan bir yöntemdir. Geciktirme prosedürü; flebin elevasyonu ve transferinden önce ayrı bir seansta parsiyel olarak kan akımı kesilerek flep yaşayabilirliğinin artırılmasıdır. Bu işlemde elde edilen kazanç “geciktirme fenomeni” olarak adlandırılır (15). Bu yöntemle, flebin damarsal pedikülü uzunlamasını artırılarak distalde daha fazla yaşayabilen cilt adası elde edilir.

Flep kaldırıldığında dokuda değişiklikler olmakta ve flep vasküler dengesizlikler içine girmektedir(13). Bu basamakta mühim olan iskeminin başlaması ve sempatik innervasyon kaybıdır.(1). Deri humoral, fiziksel ve metabolik mekanizmaların yardımıyla denge kurup yaşamını devam ettirmeye çalışır ve artık termoregülatör bir organ değildir. Nekroz oluşmaması için iskemik hasar en aza indirilmeli ve uygun besleyici dolaşım sağlanmalıdır. Bütün bunlar 8-12 saatte gerçekleştirilmezse oluşacak hasar geri dönülmez hal alacaktır(1). Kritik süre flep içeriklerine göre değişmektedir. Örneğin kas fleplerinde bu süre 6 saattir. Hoopes “geciktirme” fenomenin mekanizmasını beş grupta listelemiştir(103):

1. Sempatektomi
2. Vasküler reorganizasyon
3. Reaktif hiperemi
4. Hipoksiye dayanıklılık
5. Nonspesifik inflamatuvar reaksiyon

Rastgele paternli fleplerin vaskülaritesi sınırlı olduğundan, fleplerin potansiyel bölgesini genişletmek için araştırmalar yapılmıştır; lakin geciktirme prosedürünün kullanımı son yüzyılda gerçekleşmiş ve 1900’lü yılların başına kadar bu yöntem tanınmamıştır. 1921’de Blair bu girişime “geciktirme transferi” demiştir (104). Flep geciktirmesi ilk olarak 15. yy da Viano ailesi tarafından yapılmıştır. Burun rekonstrüksiyonu için ön koldan kaldırılan flep, 1 ay süreyle geciktirilmiştir. 16.yüzyılda Tagliacozzi; ön kolda birbirine paralel cilt insizyonları yapmış ve biceps kasının üzerinden cilt ve cilt altı dokuyu içeren bipediküllü flep hazırlayarak geciktirme uygulamıştır (30). 1965’de

Milton; 4 farklı geciktirme yönteminin karşılaştırmalı çalışmasını yapmış ve en etkili yöntemin cilt insizyonları arasında “underminig“ yapılarak uygulanan geciktirme olduğunu belirlemiştir(13).

Anjiozomların anatomik olarak bilinmesi, geciktirme yönteminin başarıya ulaşmasında önemli bir faktördür (6). Anjiozom; aynı kaynak arterden beslenen birleşik bir doku bütünüdür. Kaynak arter (segmental veya dağıtıcı), tanımlanan bir üç boyutlu doku bloğu içerisinde deri ve altındaki yapıları besler. Vücudun deri yüzeyi birçok anjiozom ünitesi tarafından beslenir. Komşu anjiozomlar birbirine “choke damar” adı verilen, küçük çaplı damarlarla bağlıdır. Bir flep temel olarak, rastgele şekilde beslenen bir anjiozomu destekleyebilir. Aksiyel flep pedikülünün distali de choke damarlar tarafından rastgele beslenebilirler (6).

“Geciktirme yöntemi” uygulanan flepte zamana göre dolaşım değişiklikleri şu şekildedir (105):

- İlk 24 saat: Arteriyel kan akımında azalma, kapiller ve arteriyellerde belirgin dilatasyon
- 1-3 gün: Longitudinal anastomozların sayısı ve genişliğinde artma ile birlikte pedikül içindeki küçük damarların artması
- 3-7 gün: Fonksiyon gören damarların sayısı ve çapında artış. Flebin uzun eksen boyunca damarların reoryantasyonu
- 7-14 gün: Yatak ile flep arasındaki dolaşımın sağlanması, vaskülerite artışının durması
- 14-21 gün: Vasküler sistemde ilerleyici regresyon. Yatak ve flep arasındaki anastomozların olgunlaşması
- 21 gün sonrası: Flep dolaşımı olması gerekenin %90’nına ulaşmıştır.

Flebe “geciktirme” yapılmasının en etkili sonucu; flep dolaşımının artması ve flebin defekte transferi sonrası yaşayabilirliğinin sağlanmasıdır. Geciktirme uygulamalarında

birçok yöntem tanımlanmasına rağmen halen en etkili yöntemlerden biri cerrahi olarak uygulanan geciktirme yöntemidir.

“Geciktirme fenomeni”nin nekrozu önlemesinde iki potansiyel mekanizma tanımlanmıştır.

1.İskemiye toleransı arttırmak: Flebin normalden daha az kan akımıyla yaşayabilme yeteneğini kazanmasıdır. Doku içindeki hücrel ve metabolik değişikliklerle bu adaptasyon sağlanır (106).

2.Vaskülaritenin artırılması: Flep vaskülaritesi daha iskemik alanlardaki kan akımı reorganize edilerek ve mevcut damarlardaki kan akışı artırılarak düzenlenir.

Mc Dowel ve Brown geciktirmenin dokuları iskemiye alıştırdığı görüşünü ilk ortaya atan yazarlardır (107).

Tsuchida, Tsuya ve Guba Xe 133 ile işaretlenmiş mikrosiferlerle yaptıkları araştırmalarda geciktirilmiş fleplerde kan akımının arttığını saptamışlardır (108-110).

Cerrahi geciktirmenin yararlı etkilerinde, direkt ya da indirekt olarak bu mekanizmaların görüldüğü deneysel olarak gösterilmiştir ayrıca cerrahi geciktirmenin mikrosirküler düzeyde değişikliklere neden olduğu deneysel çalışmaların çoğunda saptanmıştır.

2.9. GECİKTİRME YÖNTEMLERİ

2.9.1.Cerrahi Geciktirme

Cerrahi geciktirme uygulamasında iki yol vardır (26):

1.“Standart geciktirme”: Flebin parsiyel elevasyonu veya cilt adasının periferinden evreli insizyon yapılarak uygulanır. İnsizyon tekrar kapatılır ve flep 10-14 gün sonra eleve edilir. “Standart geciktirme” in dolaşımı arttırdığı açıkça bilinmektedir.

2.“Stratejik geciktirme”: Flebi besleyen pediküllerin ayrılması ve mevcut pedikül veya pediküllerle perfüzyonu arttırmak için uygulanan bir yöntemdir. Planlanan cilt adasının sınırından insizyon yapılır. Kas ya da fasya derinindeki plandan diseksiyon yapılır ve

flep adasına giren pediküllere ulaşılır. Bu pediküller ayrılır ve cilt kapatılır. 2 hafta sonra flep eleve edilir. “Stratejik geciktirme”nin temel etkisi grasilis kas-deri flep modelinde Convers tarafından kanıtlanmıştır (53). Bu geciktirme yönteminin flep iskemisi için risk faktörü bulunduran (sigara kullanımı, radyoterapi, abdominal skar) hastalarda uygulanması savunulmaktadır. TRAM fleple meme rekonstrüksiyonu uygulanması düşünülen hastalarda bu yöntem uygulanabilir.

1992’deki Callegari’nin çalışma sonuçlarına göre cerrahi geciktirme esasları belirtilmiştir (111):

- a) Flebin yaşayabilen uzunluğu perforatörler arasındaki uzunluğa bağlıdır.
- b) Nekroz kısmı genellikle “choke damar”ların komşu bölge ile yaptıkları anastomoz hattındadır.
- c) “Choke damar”ların bulunduğu bölgede mevcut damarlarda dilatasyon maksimumdur.
- d) En etkili geciktirme işlemi flebin basamaklar halinde elevasyonu ile elde edilir.
- e) Doku genişletme bir tür cerrahi geciktirmedir. Özellikle vasküler hipertrofi için geçerlidir.
- f) Benzer değişiklikler kas geciktirme işleminde de görülür.

“Geciktirme fenomenin” de damarların sempatik innervasyonunun kesilmesiyle sonuçlanan sempatolitik etkiye bağlı vazodilatasyon gerçekleşir (111).

2.9.2. Kimyasal Geciktirme

Son 40 yılda cerrahi geciktirme yöntemini taklit eder şekilde farmakolojik uygulamalarla deri kan akımı ve flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda, geciktirme fenomenine ait hipotezleri test etmek ve intrensek nedenlere bağlı flep kaybındaki başarısızlığı önlemek amaçlanmıştır (16,17). Bu araştırmalar iki açıdan önem arz eder;

1. Flep damarlanması üzerinde vazoaktif ilaçların etkilerini gözlemleyerek, flepte iskemik nekroza yol açan nedenleri ve deri dolaşımının düzenleyici mekanizmalarını anlamak.
2. Cerrahi geciktirme mekanizmasını taklit ederek flep yaşayabilirliğini arttırmak ve flep kan akımını arttıracak ilaç tedavi teknikleri geliştirmek.

Flep kaldırılırken cerrahi travmaya bağlı sinir uçlarından norepinefrin salınır, reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak vazokonstriksiyon ve metabolizma artışı olur. Vazokonstriksiyona bağlı flepte iskemi başlar ve flep metabolizması anaerobik duruma gelir. Glikoz, laktat yapımı ve glikojen tüketimi artar. Süperoksit radikaller anaerobik ortamda artar. Bu metabolik değişiklikler kanın fiziksel özelliklerini değiştirerek, kan viskozitesinde artış ve pıhtılaşmaya eğilime neden olur. Norepinefrin salınımına bağlı oluşan vazokonstriksiyonu önlemek amacıyla kullanılan bir takım sempatolitik ilaçlarla flep yaşayabilirliğinin artacağı bazı çalışmacılar tarafından düşünülmüştür. Ancak literatürlerde birbirleriyle uyuşmayan sonuçlar çıkmıştır (1,17,112).

Kullanılan Ajanlar

Akson blokerleri: Dopamin, guanitidin

1. Sempatomitetik İlaçlar: Fenoksibenzamin, fentolamin, epinefrin, terbutalin, propranolol vb.
2. Direkt düz kas gevşetici ilaçlar: Nitrik oksit, kalsiyum kanal blokerleri, hidralazin vb. (59-61).
3. Kan reolojisini değiştiren ilaçlar: Dekstran, pentoksifilin, heparin, NSAİ (113).
4. İskemiye toleransı arttıran ilaçlar: Glukokortikoidler, süperoksit radikal blokerleri, hiperbarik oksijen.

2.9.3. Hipertermik Ön Koşullama

Dokunun yaklaşık 42 santigrat dereceye kadar ısıtılarak heat shock proteinlerinin açığa çıkması esasına dayanır. Heat shock proteinleri hücreyi unspezifik faktörlere karşı koruyarak hücrenin ölümünü engeller. Heat shock proteinlerinin yapılan çalışmalarda

kalp, beyin, karaciğer ve böbrekte iskemik hasarı engelleyip dokuları koruduğu gösterilmiştir (114-117). Hipertermik ön koşullama lokal olarak veya sistemik olarak uygulanabilmektedir. Her iki uygulama ile de fleplerdeki canlılık oranlarının normale göre daha yüksek olduğu görülmüştür (118-119).

2.9.4. Hipotermik Ön Koşullama

Hücre metabolizmasının yavaşlatılmasının yanı sıra HSP-32 olarak da bilinen Hem oksijenaz enziminin aktivasyonu sonucu ortama antioksidan etki gösteren bir madde olan biliverdin salınır. Biliverdin antioksidan ve antienflamatuar özelliklere sahiptir. Biliverdinin sahip olduğu bu özellikler sayesinde ortama salınan serbest radikallerin toksik etkilerini engellemiş olup sonuç olarak da fleplerin canlılık oranlarında artışa neden olmuştur. Heat Shock Proteinlerinin düzeyi hipotermik ön koşullama yapıldıktan 24 saat sonra en yüksek düzeylere ulaşmaktadır (119). Bu nedenle cerrahi esnasında yapılan hipotermik ön koşullama ile istenilen başarı elde edilemeyebilir. Bu durumun önüne geçmek için hipotermik ön koşullama cerrahiden en az 24 saat önce uygulanmalıdır.

2.9.5. Diğer Yöntemler

Akupunktur

Elektroakupunktur

Düşük dozda uygulanan lazer

Flep kenarlarının klemplenmesi

Elektrik uygulaması

Büyüme faktörleri

Botulinim toksini

2.10. ULTRASONUN ETKİ MEKANİZMASI VE TARİHÇESİ

Ultrason insan kulağını duyamayacağı kadar yüksek tizlikteki ses dalgalarına verilen isimdir.

Doğada bilinen ilk ultrases üreticilerinin yarasalar olduğunu biliniyor. Yarasalar bu sayede görmedikleri halde, ürettikleri ses dalgalarının engellerden dönmesiyle kendilerine bir yol haritası çizer ve havada rahatça hareket edebilirler.

Bir diğer canlı ise yunuslardır. Bu hayvanlar da ürettikleri ses dalgalarını bir sonar gibi kullanıp etraflarındaki canlı ve cansız varlıkların farkına varabilirler.

İnsanlık tarihinde ise kayda geçen ilk ses dalgası deneyini ilkel yollarla da olsa Leonardo da Vinci yapmıştır. Denizin altına yerleştirdiği bir tüp sayesinde, suyun içinde iletilen sesteki neler duyabildiğini gözlemlemiştir. Vinci'nin bu deneyi ultrases konusunda bir öncü olarak kabul edilebilir.

Ultrases alanındaki en temel keşif ise 1880 yılında Pierre Curie tarafından yapılan şüphesiz piezo-elektrik kristalleridir.

Reginald Fessenden Piezo elektrik etkisini kullanarak 1914'te ABD'nin ilk sonarını geliştirdi. Bu cihazın asıl amacı deniz dibini taramak ve tehlikeli bir durum varsa bildirmektir.

Bir nörolog ve psikiyatrist olarak Karl Theodore Dussik 1930'ların sonunda deneylerine başladı. Dussik ultrasesi tıbbi tanı için kullanan ilk hekim olarak kabul edilmektedir.

Modern ultrason (ultrases) teknolojisi Dr. George Ludwig'in çalışmalarıyla gelişmiştir. Ludwig'in çalışmalarında da temel prensip (puls-echo) ses dalgalarının gönderilip, hedeften yansıdıktan sonra toplanıp, bir ekranda gösterilmesi şeklindeydi.

Medikal ultrasonografi, kardiyolog Inge Edler ve nükleer fizikçi Carl Hertz tarafından 1953 yılında Lund Üniversitesi'nde kullanıldı. Kalp faaliyetinin ilk başarılı ölçümü Kockums adlı bir firmadan alınan cihazla 29 Ekim 1953'te Edler ve Hertz tarafından yapıldı

Yapılan çalışmalarda elde edilen görüntülerin hepsi tek boyutta bir yansımadan ibaretti. İki boyutlu görüntüler ise 1957 yılında Dr. Douglass Howry ve Dr. Joseph Holmes tarafından icat edilen ultrason cihazlarıyla birlikte geldi. Bu araçların kullanılması için hasta su dolu bir tanka giriyor ve araç hasta etrafında dönerek görüntü oluştuyordu.

Martin H. Wilcox 1973 yılında gerçek zamanlı tarayıcı cihazını geliştirdi. 1975 yılında ise ilk başarılı hareketli ultrasonu yaptı.

1984 yılında Kazunori Baba tarafından ilk başarılı 3 boyutlu görüntüler oluşturuldu.

İnsanlar üzerinde ultrasonla tedavi ilk olarak 1938'de Polhman tarafından bir lumbosiyatik vakasında kullanılmıştır.

Amerika, Kanada, Hollanda, İngiltere gibi pek çok ülkede fizik tedavi ve rehabilitasyon alanında çalışanlar ile yapılan anket sonucunda bu alanda ultrason tedavisi en sık kullanılan ajan olarak belirtilmiştir.

Fonoforez (sonoforez): Ultrason enerjisinden yararlanarak bir –ilaç madde-nin doku tarafından emilebilirliğinin artırılmasıdır.

Tablo 2. Ultrason Frekansları

Frekans	Sınıflandırma	Uygulama
1-20 Hz	Infrason	Vibroterapi-perküsyon
20 Hz-18 KHz	Duyulabilir ses	İnsan iletişimi
20 KHz	Ultrason	Fonoforez
20-60 KHz	Ultrason	Diş temizlemesi
8 KHz- 3MHz	Ultrason	Terapatik ısı-mekanik etkileri
4-16 MHz	Ultrason	Fonoforez
16 MHz-üstü	Ultrason	Tanısal görüntüleme

2.10.1. Ultrasonun Biyofizik Özellikleri

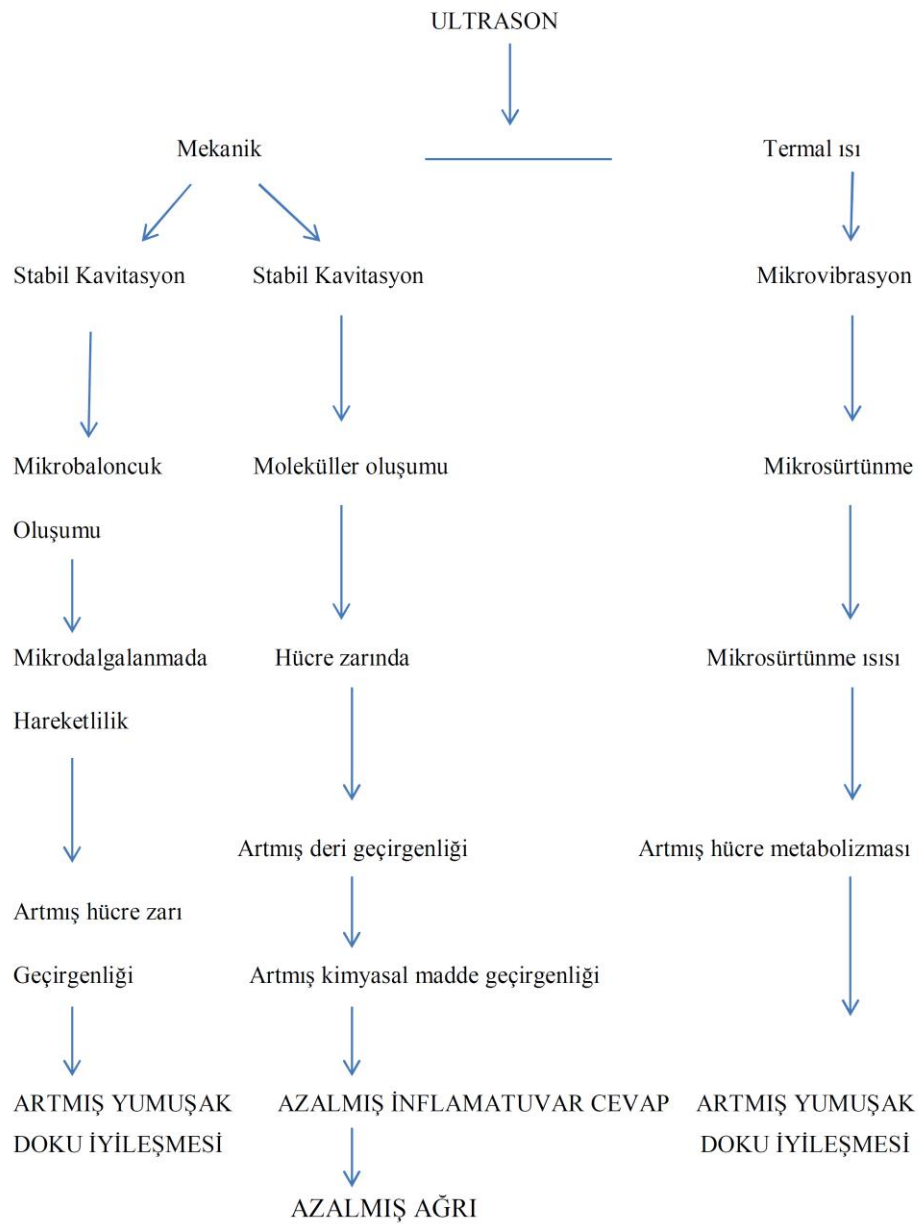
Ultrason, 85KHz ile 3MHz arasındaki frekanslara sahip ses dalgaları tarafından üretilen mekanik enerjinin, 0 ile 3W/cm² yoğunlukta uygulanması esasına dayanan bir fiziksel ajandır.

Ultrason başlığının içinde yer alan piezoelektrik ve transdusere uygulanan yüksek frekanslı alternatif akım, transduserin daralıp genişlemesine neden olur, bu hareket

sonucunda biyolojik dalgalara iletilecek düzeyde bir ses dalgası üretilmiş olur. Böylece ultrasonik dalga ortaya çıkar.

Bir ultrason dalgasının transdusere en yakın bölgesine yakın bölge (fresnel bölge) ;bu bölgenin hemen ardından gelen bölgeye de uzak bölge (fraunhofer bölgesi) denir.

Yakın bölge, doku içinde ultrason dalgalarını tedaviye yönelik etkilerinin olduğu bölge olarak bilinmektedir.



Grafik 1. Ultrason etki mekanizması

Terapötik Us rehabilitasyon programlarında, preoperatif estetik prosedürlerinde; düşük çalışma sistemi, kolaylığı, kullanılabilirliği, maliyeti ve doku tamiri üzerine etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılır (120-123).

Terapötik Us; kalsiyumun mast hücrelerine, nötrofillere ve makrofajlara girişini aktive eder, inflamasyonu azaltır, fibroblast ve endotel hücre aktivitesini artırır, proliferatif fazı stimüle eder (123-125) ve angiogenezi artırır (122,126).

Ultrason hücre zarının geçirgenliğini artırarak kalsiyum geçişini sağlar (124-128). Kalsiyum iyonları gen ekspresyonunun regülasyonunu ve hücre metabolizmasını düzenleyen hücre içi haberci olarak hareket eder (122,128).

Ultrason endotel hücrelerine kalsiyum girişini sağlayarak angiogeneze neden olmaktadır. Bu şekilde NO sentaz daha fazla NO oluşumunu katalize eder. Bu durum da sitokin ve VEGF gibi angiogenik faktörlerin daha fazla üretimi ile sonuçlanır.

1995'te Robinson ve Buone tarafından yapılan çalışmada 5 dakikalık Us tedavisinin cilt ve ön kol kasının kan akımında belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir (129).

1996'da Fabrizio ve ark.'nın çalışmalarında 15 dakikalık Us tedavisinin insanların popliteal arterindeki kan akım hızı üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Bu araştırmada kontrol grubu ile araştırma grubu arasında ve kontrol grubu ile sham grubu arasında belirgin farklılık bulunmuştur. Her 2 çalışmada da sham grubunda gözlenen kan akımındaki artışın, ana transduserin hareketi ile oluşan masaj bağlantılı termal etkiye bağlı olabileceği savunulmuştur (130).

2007'de Noble ve ark. 3MHz Us 'da devamlı ve darbeli modlar kullanarak yaptıkları 6 dakikalık tedavinin, insan ön kol cildinde kan akımı üzerine olan etkisini araştırmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubu ve çalışma grubundaki kan akımında belirgin artış raporlamışlardır. Fakat sham grubu ve çalışma grubu arasında belirgin farklılık raporlamamıştır. Sham grubunda kan akımındaki artışın transduserin hareketi sonucu ile oluşan masaj etkisine bağlı olduğunu savunmuşlardır (131).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Hakan ÇETİNSAYA Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde, Aralık 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmada, ağırlığı 300–450 gram olan 98 adet erkek Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Tüm ratlar standart rat yemi ve su ile beslendi, ışık düzeni 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olan ortamlarda 21 ± 3 °C sıcaklıkta tutuldular. Çalışma sırasında gruplar içinde çalışması bitmeden ölen deneklerin yerine, tekrar yeni denekler eklendi. Bu nedenle çalışmada toplam 104 adet denek kullanılmış oldu.

Ketamin (100 mg/ml) ve xylazine (20 mg/ml) karışımı 0,2 ml/100 gr olarak intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı. Sırt tüyleri tıraş edildikten sonra deri povidon-iodin ile silindi.

Flepler kaldırıldıktan sonra tekrar yerlerine 4.0 prolene ve cilt stapleri yardımıyla tutturuldu.

Ultrason probunun başlığı 1cm^2 alan, çalışma frekansı $3\text{MHz} \pm \%5$, modülasyon frekansı $100\text{Hz} \pm \%5$, minimum-maksimum yoğunluk pulse operasyonu $0,1-3\text{ W/cm}^2 \pm \%30$, duty faktör $\%25$ olarak belirlendi (pulse uzunluğu 2,5 ms, pause uzunluğu 7,5 ms) (Resim 1.). Ultrason 7 gün boyunca günde 5 dakika olmak kaydıyla preop, postop, preop-postop grubuna çalışır modda flep üzerine jel uygulaması yapılmasının ardından ultrason probunun kendi ağırlığıyla dairesel şekilde uygulandı. Ultrasonun masaj etkisini karşılaştırmak için; preop, postop, preop-postop grubuna kapalı modda yine flep üzerine

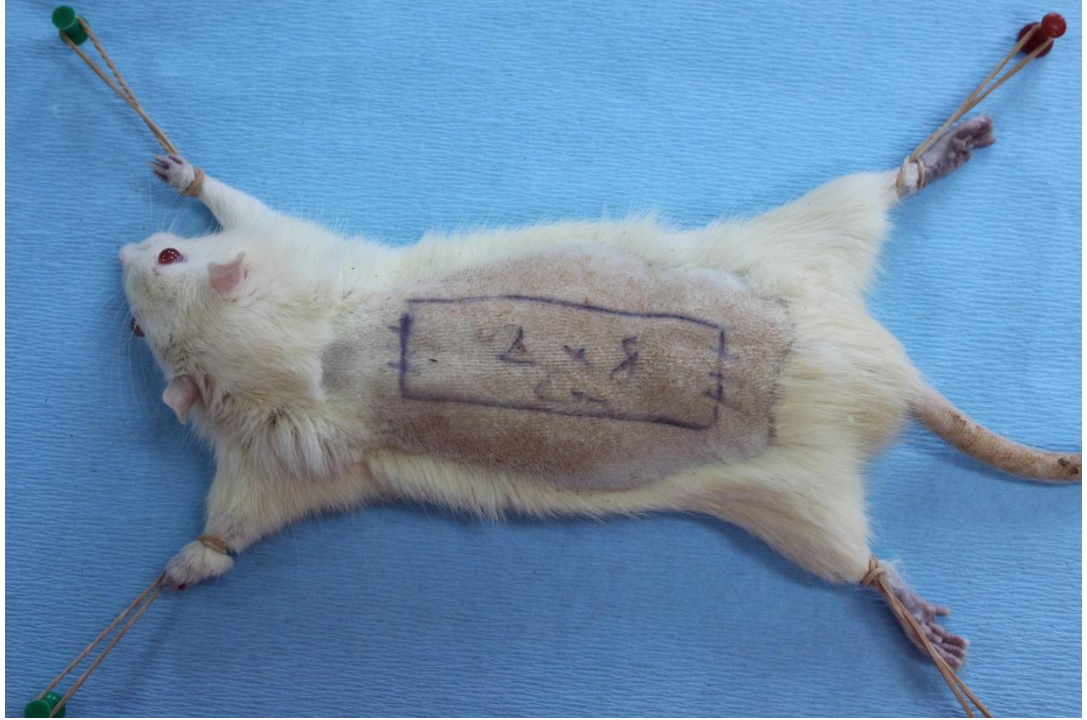
jel sürölerek ultrason probunun kendi ağırlığıyla 5 dakika olacak şekilde dairesel uygulama yapıldı.



Resim 1. Ultrason cihazı ve kullanılan jel

3.1.FLEP MODELİ

Çalışmada Mc Farlane ve arkadaşlarının tarif ettikleri rat sırtında yerlesik, pedikülü 4 cm, uzunluğu 10 cm olan kaudal tabanlı flep modeli modifiye edilerek kullanıldı (87). Bu haliyle hazırlanan flepler her hayvanda benzer damarsal yapıları içermesi için kemik çıkıntılar arasından kaldırılmaktadır. Flep her iki posteriyor iliak çıkıntılar tabanı olacak şekilde üç kenardan kesilerek pannikulus karnosus ile birlikte tam kat kaldırılır. Ardından flep yerine dikilir. Bu flebe uygulanan geciktirmede ise flebin her iki kenarı kesilip tanımlanan seviyeden bipediküllü olarak kaldırılır ve ardından yerine dikilir. 14 gün sonra flebin distali de kesilerek tekrar yerine dikilir. Takip eden günlerde nekroz değerlendirilir. Çalışmamızda orijinali 10x4 cm olan flep yerine boyutları 8x2 cm olan flepler planlanmış ve farklı işlemler uygulanmıştır (Resim 2.).



Resim 2. 2x8 cm lik kaudal pediküllü flebin planlanması

3.2. DENEY PLANI

Çalışmada denekler 8 gruba ayrıldı.

I: ‘Kontrol’ grubu

II: ‘Cerrahi geciktirme’ grubu

III: Postop Us Tedavi Grubu

IV: Postop Us Sham grubu

V: Preop Us Tedavi Grubu

VI: Preop Us Sham Grubu

VII: Preop-Postop Us Tedavi Grubu

VIII: Preop-Postop Us Sham Grubu

Preoperatif ve postoperatif Us sham gruplar ultrason cihazı kapalı iken probun olası temas etkisini irdelemek için kuruldu. Ultrason uygulamasında tüm gruplarda probun kendi ağırlığıyla işlem yapıldı.

3.2.1. Kontrol Grubu

Anestezik madde enjekte edildikten sonra, skapulalar ve koksafemoral eklemler arası mesafe tıraşlandı. Steril şartlar hazırlandıktan sonra standart 2x9 cm'lik şablon ile flep kaldırılacak bölge işaretlendi, 15 no bistüri kullanılarak kaudal pediküllü olarak flep pannikulus karnosusu da içerecek şekilde kaldırıldı. Flep proksimali ve lateralinden giren bütün vasküler yapılar kesildi. Flebin distalindeki 1cm lik kısım eksize edilerek flep 2x8 cm boyutlarına getirildi. Eksize edilen kısım serum fizyolojik içeren kaba alınarak biyokimyasal analiz için saklandı. Daha sonra flep aynı bölgeye 4.0 prolene kullanılarak kontinue olarak dikildi. Hayvanlar her kafeste bir tane olacak şekilde takibe alındı. Yaklaşık 2 hafta sonra nekroz hattının oturmasının ardından nekroz profesyonel fotoğraf makinesiyle fotoğraflandı. Nekroz hattının proksimalinden 1x1 cm lik örnekler alınarak immünohistokimyasal değerlendirme için formolde saklandı.

3.2.2. Cerrahi Geciktirme Grubu

Anestezik madde enjekte edildikten sonra, skapulalar ve koksafemoral eklemler arası mesafe tıraşlandı. Steril şartlar hazırlandıktan sonra standart 2x8 cm olarak planlanan flebin iki kenarından tam kat insizyon yapıldı ve flep panniculus karnosus kası da flebe dâhil edilerek zeminden ayrılarak bi-pediküllü flep haline getirildi. Flep proksimali ve lateralinden giren bütün vasküler yapılar kesildi. Bu grupta toplamda 21 adet rat kullanıldı. On adet rattan 3. gün bipediküllü flebin orta kısmından insizyonel biopsi alındı (Resim-3.) ve biyokimyasal analiz için serum fizyolojik içinde bekletildi (Resim-4.). Yapılan çalışmalarda cerrahi gecikt

irme grubunda VEGF düzeyinin 3.gün arttığı tespit edildiği için, standart cerrahi geciktirme flebi modifikasyonu yapılmaktansa ekstra olarak 10 adet rat kullanılarak standartlara uyuldu. Cerrahi geciktirme yapılan 11 ratta 14. gün fleplerin distal pedikülü kesilerek tekrar yerlerine suture edildi. Yaklaşık 2 hafta sonra nekroz hattı oturduktan sonra profesyonel fotoğraf makinesiyle fotoğraflandı. Nekroz hattının proksimalinden 1x1 cm lik örnekler alınarak immünohistokimyasal değerlendirme için formolde bekletildi



Resim 3. Cerrahi geciktirme işlemi uygulanışı ve flebin bipediküllü hale getirilmesi



Resim 4. Cerrahi geciktirme grubundan 3. Gün biyokimyasal analiz için örnek alınması

3.2.3. Postop Us Tedavi Grubu

Anestezik madde enjekte edildikten sonra, skapulalar ve koksafemoral eklemler arası mesafe tıraşlandı. Steril şartlar hazırlandıktan sonra standart 2x8 cm'lik şablona uygun ile flep kaldırılacak bölge işaretlendi, 15 no bistüri kullanılarak flep, kaudal pediküllü olarak pannikulus karnosusu da içerecek şekilde kaldırıldı. Flep proksimali ve laterallerden giren bütün vasküler yapılar kesildi. Daha sonra flep aynı bölgeye 4.0 prolene kullanılarak continue olarak dikildi. Sütürasyon sonrası ve takip eden 7 gün olmak üzere flebe; ultrason çalışır modda 5 dakika uygulandı (Resim-5). Uygulama

sonrası yaklaşık 7 gün beklenerek nekroz oturduktan sonra nekroz hattının proksimalinden 1x1 cm lik örnekler alınarak immünohistokimyasal değerlendirme için formolde, biyokimyasal analiz için serum fizyolojik içinde bekletildi.

3.2.4. Postop Us Sham Grubu

Ultrason kapalı modda (masaj etkisini değerlendirmek amaçlı) uygulama yapıldı. Uygulama sonrası yaklaşık 7 gün beklenerek nekroz oturduktan sonra nekroz hattının proksimalinden 1x1 cm lik örnekler alınarak immünohistokimyasal değerlendirme için formolde, biyokimyasal analiz için serum fizyolojik içinde bekletildi.



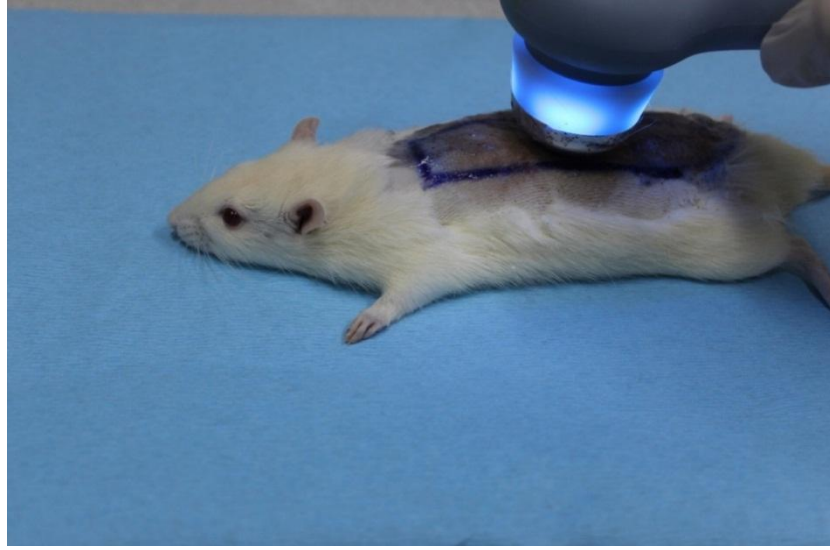
Resim 5. Postoperatif ultrason uygulaması

3.2.5. Preop Us Tedavi Grubu

Preop Us tedavi grubuna 7 gün boyunca günde 5 dakika olmak üzere ultrason cihazı çalışır modda uygulandı (Resim-6.). 7.gün sonunda anestezi madde enjekte edildikten sonra, skapular ve koksafemoral eklemler arası mesafe tıraşlandı. Steril şartlar hazırlandıktan sonra standart 2x8 cm'lik şablona uygun ile flep kaldırılacak bölge işaretlendi, 15 no bistüri kullanılarak kaudal pediküllü olarak flep pannikulus karnosusu da içerecek şekilde kaldırıldı. Flep proksimali ve lateralinden giren bütün vasküler yapılar kesildi. Biyokimyasal analiz için flep kaldırılırken distalinden 0,5x0,5 cm lik örnekler alındı serum fizyolojik içinde bekletildi. Daha sonra flep aynı bölgeye 4.0 prolene kullanılarak continue olarak dikildi. Cerrahi sonrası yaklaşık 14 gün beklenerek nekroz oturduktan sonra nekroz hattının proksimalinden 1x1 cm lik örnekler alınarak immünohistokimyasal değerlendirme için formolde bekletildi.

3.2.6. Preop Us Sham Grubu

Preop Us sham grubuna 7 gün boyunca günde 5 dakika olmak üzere ultrason cihazı kapalı modda (masaj etkisini değerlendirmek amaçlı) uygulandı. 7.gün sonunda anestezi madde enjekte edildikten sonra, skapular ve koksafemoral eklemler arası mesafe tıraşlandı. Steril şartlar hazırlandıktan sonra standart 2x8 cm'lik şablona uygun ile flep kaldırılacak bölge işaretlendi, 15 no bistüri kullanılarak kaudal pediküllü olarak flep pannikulus karnosusu da içerecek şekilde kaldırıldı. Flep proksimali ve lateralinden giren bütün vasküler yapılar kesildi. Biyokimyasal analiz için flep kaldırılırken distalinden 0,5x0,5 cm lik örnekler alındı serum fizyolojik içinde bekletildi. Daha sonra flep aynı bölgeye 4.0 prolene kullanılarak kontinue olarak dikildi. Cerrahi sonrası yaklaşık 14 gün beklenerek nekroz oturduktan sonra nekroz hattının proksimalinden 1x1 cm lik örnekler alınarak immünohistokimyasal değerlendirme için formolde bekletildi.



Resim 6. Preop ultrason uygulanması

3.2.7. Preop-Postop Us Tedavi Grubu

Preop-postop Us tedavi grubuna 7 gün boyunca günde 5 dakika olmak üzere ultrason cihazı çalışır modda işlem uygulandı (Resim-7.). 7.gün sonunda anestezi madde enjekte edildikten sonra, skapulalar ve koksafemoral eklemler arası mesafe tıraşlandı. Steril şartlar hazırlandıktan sonra standart 2x8 cm'lik şablona uygun ile flep kaldırılacak bölge işaretlendi, 15 no bistüri kullanılarak kaudal pediküllü olarak flep pannikulus karnosusu da içerecek şekilde kaldırıldı. Flep proksimali ve lateralinden giren bütün

vasküler yapılar kesildi Daha sonra flep aynı bölgeye 4.0 prolene kullanılarak kontinue olarak dikildi. Süturasyon sonrası ve takip eden 7 gün olmak üzere flebe; ultrason çalışır modda 5 dakika uygulandı. Uygulama sonrası yaklaşık 7 gün beklenerek nekroz oturduktan sonra nekroz hattının proksimalinden 1x1 cm lik örnekler alınarak immünohistokimyasal değerlendirme için formolde, biyokimyasal analiz için serum fizyolojik içinde bekletildi.



Resim 7. Preop ultrason çalışır modda uygulanması



Resim 8. Postop ultrason çalışır modda uygulaması

3.2.8. Preop-Postop Sham Grubu

Preop-postop Us sham grubuna 7 gün boyunca günde 5 dakika olmak üzere ultrason cihazı kapalı modda (masaj etkisini değerlendirmek amaçlı) işlem uygulandı (Resim-9.). 7.gün sonunda anestezi madde enjekte edildikten sonra, skapulalar ve koksafemoral eklemler arası mesafe tıraşlandı. Steril şartlar hazırlandıktan sonra standart 2x8 cm'lik şablona uygun ile flep kaldırılacak bölge işaretlendi, 15 no bistüri kullanılarak kaudal pediküllü olarak flep pannikulus karnosusu da içerecek şekilde kaldırıldı. Flep proksimali ve lateralinden giren bütün vasküler yapılar kesildi Daha sonra flep aynı bölgeye 4.0 prolene kullanılarak continue olarak dikildi. Sütürasyon sonrası ve takip eden 7 gün olmak üzere flebe; ultrason kapalı modda (masaj etkisini değerlendirmek amaçlı) uygulandı (Resim-8.). Uygulama sonrası yaklaşık 7 gün beklenerek nekroz oturduktan sonra nekroz hattının proksimalinden 1x1 cm lik örnekler alınarak immünohistokimyasal değerlendirme için formolde, biyokimyasal analiz için serum fizyolojik içinde bekletildi.



Resim 9. Preop ultrason kapalı modda uygulaması

3.3. DEĞERLENDİRMELER

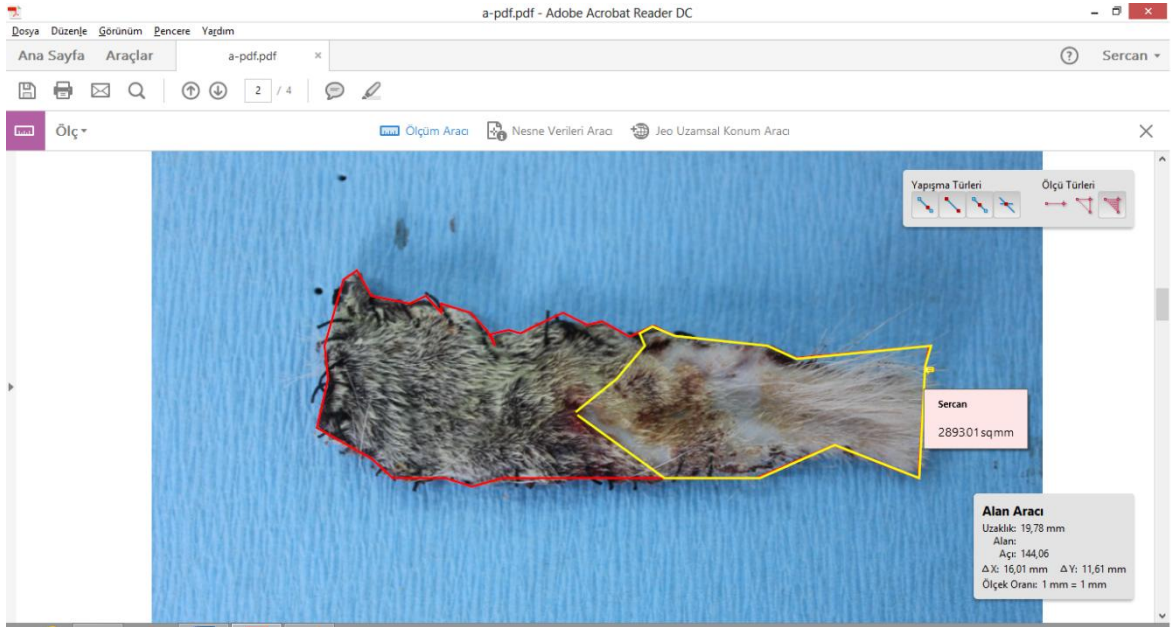
3.3.1. Makroskopik Değerlendirme

Flep cilt adasının yaşayabilir miktarının ölçülmesi: tüm gruplarda cerrahi müdahaleden 2 hafta sonra nekroz oturduktan sonra ratlar sakrifiye edilerek profesyonel fotoğraf makinesiyle örnekler fotoğraflandı. Fotoğraflar Adobe Acrobat Reader DC programı

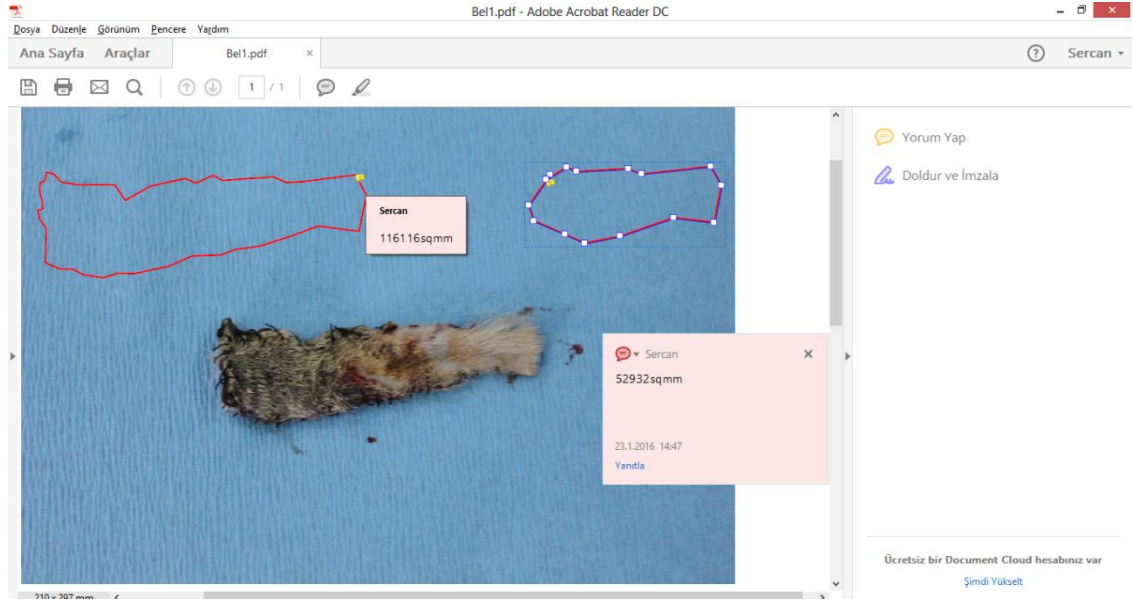
kullanılarak dijital ortama aktarıldı. Dijital ortamda yardımıyla yaşayabilir cilt alanı miktarı, total cilt alanına bölünerek yaşayabilir cilt alanlarının yüzde oranı hesaplandı (Resim-10,11,12.).



Resim 10. Adobe reader programı aracılığıyla total cilt alanı hesaplanması



Resim 11. Adobe reader yardımıyla yaşayabilir alanın hesaplanması



Resim 12. Yaşayabilir alanın/ total flep alanına bölünmesiyle; yaşayabilir cilt alanlarının yüzde oranı hesaplandı.

3.3.2. Biyokimyasal Analiz

Tüm gruptaki fleplerin tamamı eksize edildi. Nekroz alanın proksimalindeki canlı alandan 1x1 cm lik örnekler alındı. Alınan örnekler serum fizyolojik içeren tüplere konularak -80° C derecede muhafaza edildi. Dokular eritildikten sonra alınan doku örnekleri tartıldı. Dokular homojenize edilerek supernatant elde edildi. Erciyes Üniversitesi Biyokimya Anabilimdalında VEGF RAT Elisa Kitiyle değerlendirildi. Veriler pg/ml ölçülerinde dokuların ağırlıklarına göre hesaplandı.

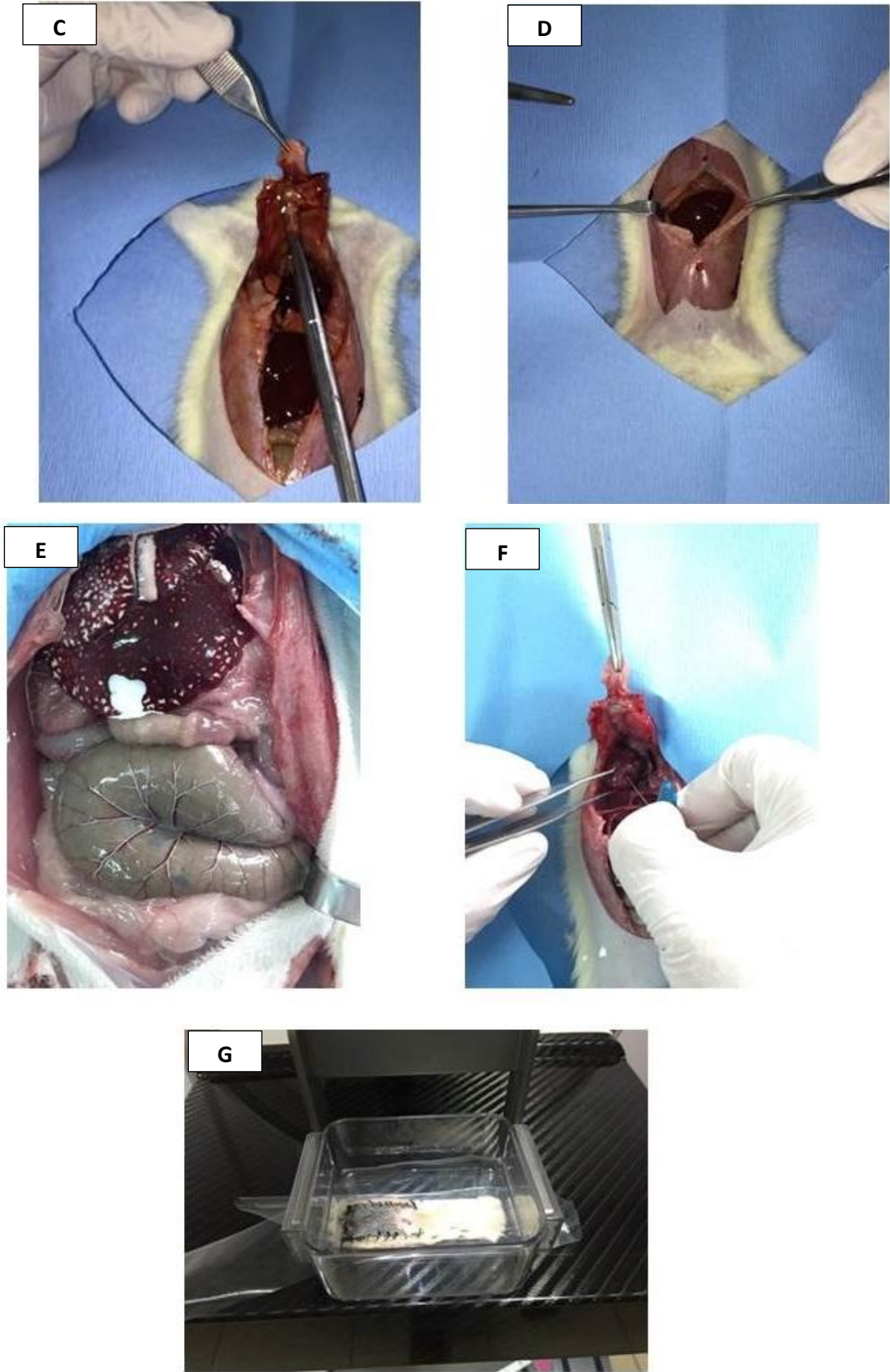
3.3.3 İmmünohistokimyasal Çalışma

Tüm gruptaki fleplerin tamamı eksize edildi. Nekroz alanın proksimalindeki canlı alandan 1x1 cm lik örnekler alındı %10 luk formol içinde saklanan deri biyopsi materyalleri histopatolojik incelemeye alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu altında 1 mm² lik alandaki damarlar sayılarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmeyi yapan patolog bakılan preparatın hangi gruba ait olduğunu bilmemekteydi.

3.3.4. Mikroanjiyografik İnceleme

Her gruptan bir fare seçilerek yapıldı. Tüm gruplarda cerrahiden yaklaşık 2 hafta sonra yani nekroz oturunca bu işlem yapıldı. Deneklerde femoral arter kesilerek işleme başlandı (resim-13 b.). Orta hat insizyonuna ek olarak torakotimi yapılarak toraks duvarı açıldı (resim-13 c-d.). Sol ventriküle 22 “gauge”lik katater yerleştirilerek kanülizasyon yapıldı(resim-13 e.). Kataterden %1 lik heparin sülfat solüsyonu verilerek tüm damarlar yıkandı. Femoral arterden bu solüyonun geldiği görülene kadar yıkamaya devam edildiğinden, bu amaçla 50 cc solüsyon kullanıldı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra 50 cc, %25’lik baryum sülfat solüsyonu RADYOBARİT® 240 ML SÜSPANSİYON (YENİİLAÇ, TÜRKİYE) kataterden yavaş bir şekilde ve düşük basınçta verilerek kardiyak pompalama yapıldı. Uygulamaya femoral arterden baryum solüsyonu geldiği görülene kadar devam edildi. Yeterli baryum verildiğinin ve dorsal flep damarlarının yeterince dolduğunun en iyi göstergesi; diyafram damarlarında baryum solüsyonun görülmesidir (resim-13 f.). Baryum uygulaması sonrası tüm deneklerden dorsal flepler eksize edildi. Elde edilen yumuşak doku görüntüleme cihazı “ Soft X-ray Machine Mammografi” (SİEMENS, ALMANYA) ile 22 kV ve 10 mAs ayarlarıyla görüntülendi (resim-13 g.). Tüm grupların flep vasküleritesi değerlendirildi.





Resim 13. Mikro anjiyografi işlemlerinin uygulama aşamaları

3.3.5. İstatiksel Analizler

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı(*n*), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) değerleri olarak verildi. Grupların homojenliğine Levene testi ile bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis varyans analizi, çoklu karşılaştırmalar ise Student-Newman-Keuls testi ile yapıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler arasında korelasyon değerlendirmesi basit regresyon analizi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Deneklerin sırt bölgelerinde yapılan cerrahi işlem sonrasında yara yeri enfeksiyonu, hematom, seroma, abse veya dikiş hattında ayrışma olmadı. Kaldırılan fleplerin hiçbirinde %100 flep canlılığı olmadığı gibi hiçbirinde %100 nekroz görülmedi. Cerrahi işlem sonrasında 7. gün nekroz hattı oluşmaya başlarken 14. günde nekroz hattının iyice belirginleştiği gözlemlendi. Tüm fleplerin distal bölgelerinde nekroz oluştuğu gözlemlendi.

4.1. FLEP YAŞAM ORANLARI

Tüm gruplarda fleplerin takiplerinde direkt gözlem yapılarak profesyonel fotoğraf makinesiyle görüntüler kaydedildi. Tüm gruplarda fleplere cerrahi işlem uygulandıktan iki hafta sonra fleplerin makroskopik görünimleri görüntülendi (Resim-14,15,16,17,18,19,20,21,21.).

Çalışma gruplarında elde edilen flep canlılık oranları, kontrol grubunda 38.75 ± 3.8 , cerrahi geciktirme grubunda 76.6 ± 3.3 , postop Us tedavi grubunda 61.29 ± 3.6 , postop Us sham grubunda 42.05 ± 5.8 , preop Us tedavi grubunda 68.6 ± 2.9 , preop Us sham grubunda 45.5 ± 4.1 , preop-postop Us tedavi grubunda 79.7 ± 2.7 , preop-postop Us sham grubunda 47.5 ± 5.5 idi.

Tablo 3. Kontrol grubundaki ratların demografik ve topografik verileri

	Ağırlık (gr)	Flep uzunluğu(cm)	Flep genişliği(cm)	Flep yüzey alanı(cm ²)	Canlılık alanı miktarı(cm ²)	Canlılık oranı(%)
1	312	8.2	2	16.4	6.23	38
2	305	8	2.1	16.8	7.39	44
3	326	8.3	2	16.6	6.80	41
4	374	8	2.2	17.6	5.98	34
5	354	8.2	2	16.4	6.39	39
6	368	8.1	2	16.2	6.15	38
7	335	8	2	16	5.92	37
8	374	8.3	2.1	17.43	6.62	38
9	381	8.2	2	16.4	5.08	30
10	326	8.1	2,2	17.82	7.30	41
Ortalama	345,5	8.14	2.06	16.7	6.38	38.75



Resim 14. Kontrol grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü

Tablo 4. Cerrahi geciktirme grubundaki ratların demografik ve topografik verileri

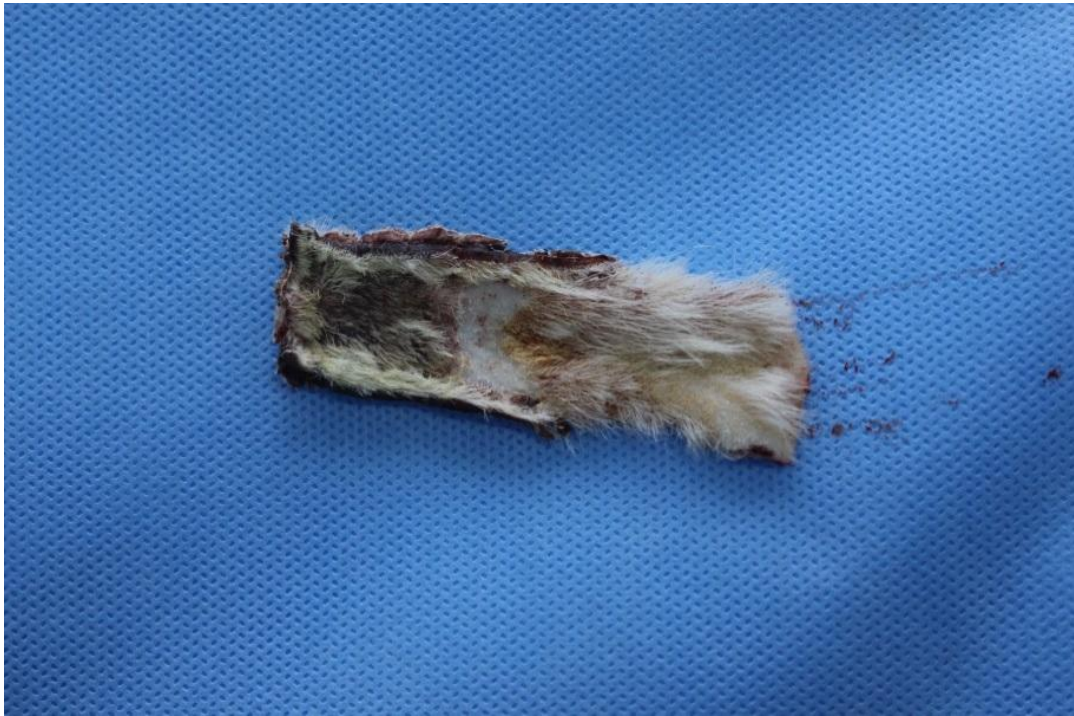
	Ağırlık (gr)	Flep uzunluğu(cm)	Flep genişliği(cm)	Flep yüzey alanı(cm ²)	Canlılık alanı miktarı(cm ²)	Canlılık oranı(%)
1	410	8.2	2	16.4	12.3	75
2	378	8.1	2	16.2	12.18	75.2
3	365	8.3	2	16.6	12.18	73.4
4	398	8	2.1	16.8	12.31	73.3
5	407	8	2	16	11.92	74.5
6	356	8.1	2.1	17	13.42	78.9
7	335	8.1	2	16.2	13.25	81.8
8	401	8.2	2	16.4	12.2	74.4
9	316	8	2.1	16.8	13.03	77.6
10	379	8	2	16	13.16	82.3
Ortalama	374.5	8.1	2.03	16.4	12.5	76.6



Resim 15. Cerrahi geciktirme grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü

Tablo 5. Postop Us tedavi grubundaki ratların demografik ve topografik verileri

	Ağırlık (gr)	Flep uzunluğu(cm)	Flep genişliği(cm)	Flep yüzey alanı(cm ²)	Canlılık alanı miktarı(cm ²)	Canlılık oranı(%)
1	398	8	2.1	16.8	10.1	60.2
2	407	8	2	16	9.1	57.2
3	356	8.1	2	16.2	10.2	63
4	335	8	2.2	17.6	10	57.1
5	450	8	2	16	9.8	61.3
6	426	8	2	16	10.6	66.6
7	365	8	2.1	16.8	10.6	63.6
8	387	8.2	2	16.4	10.7	65.4
9	394	8.1	2	16.2	9	55.7
10	334	8	2	16	10	62.8
Ortalama	386.6	8.04	2.04	16.4	10.01	61.29



Resim 16. Postop US tedavi grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü

Tablo 6. Postop Us sham grubundaki ratların demografik ve topografik verileri

	Ağırlık (gr)	Flep uzunluğu(cm)	Flep genişliği(cm)	Flep yüzey alanı(cm ²)	Canlılık alanı miktarı(cm ²)	Canlılık oranı(%)
1	312	8.2	2	16.4	7.69	46.9
2	387	8.1	2	16.2	4.61	28.5
3	396	8.3	2	16.6	7.66	46.2
4	415	8	2.2	17.6	8.67	49.3
5	440	8	2	16	6.75	42.2
6	426	8.2	2	16.4	6.31	38.5
7	335	8.1	2	16.2	6.41	39.6
8	401	8	2	16	6.46	40.4
9	316	8.1	2	16.4	7.13	43.5
10	379	8	2	16	7.26	45.4
Ortalama	380.7	8.1	2.02	16.38	6.89	42.05



Resim 17. Postop US sham grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü

Tablo 7. Preop Us tedavi grubundaki ratların demografik ve topografik verileri

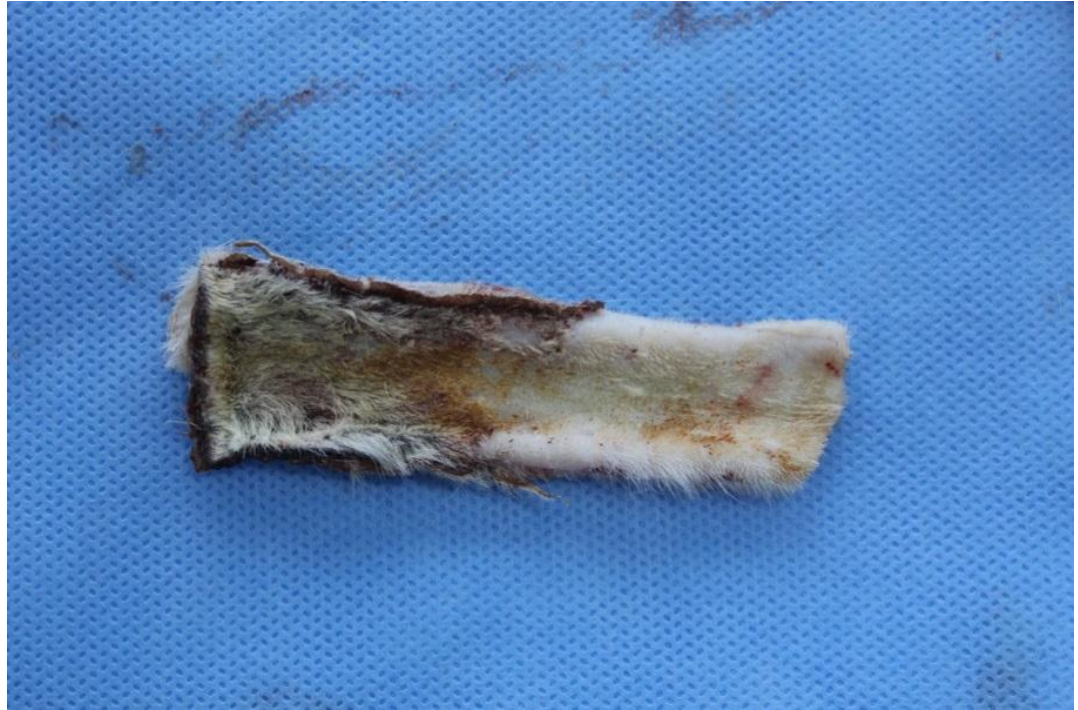
	Ağırlık (gr)	Flep uzunluğu(cm)	Flep genişliği(cm)	Flep yüzey alanı(cm ²)	Canlılık alanı miktarı(cm ²)	Canlılık oranı(%)
1	335	8	2	16	10.2	64.2
2	374	8.3	2.1	17.43	12.53	71.9
3	381	8.2	2	16.4	11.82	72.1
4	401	8.2	2	16.4	11.38	69.4
5	316	8	2.1	16.8	10.85	64.6
6	379	8	2	16	10.8	67.5
7	335	8.1	2	16.2	10.8	66.7
8	387	8.2	2	16.4	11.52	70.3
9	394	8.1	2	16.2	11.59	71.6
10	334	8	2	16	10.94	68.4
Ortalama	363.6	8.1	2.02	16.38	11.21	68.6



Resim 18. Preop US tedavi grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü

Tablo 8. Preop Us sham grubundaki ratların demografik ve topografik verileri

	Ağırlık (gr)	Flep uzunluğu(cm)	Flep genişliği(cm)	Flep yüzey alanı(cm ²)	Canlılık alanı miktarı(cm ²)	Canlılık oranı(%)
1	401	8	2	16	5.84	36.5
2	316	8.2	2	16.4	7.8	47.6
3	379	8	2	16	8.01	50.1
4	426	8	2	16	8.12	50.8
5	365	8	2.1	16.8	8.04	47.9
6	387	8.2	2	16.4	7.15	43.6
7	335	8.1	2	16.2	7.22	44.6
8	354	8.2	2	16.4	7.62	46.5
9	368	8.1	2	16.2	6.91	42.7
10	335	8	2	16	7.28	45.5
Ortalama	366.6	8.08	2.01	16.2	7.39	45.5



Resim 19. Preop US sham grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü

Tablo 9. Preop-Postop Us tedavi grubundaki ratların demografik ve topografik verileri

	Ağırlık (gr)	Flep uzunluğu(cm)	Flep genişliği(cm)	Flep yüzey alanı(cm ²)	Canlılık alanı miktarı(cm ²)	Canlılık oranı(%)
1	425	8	2	16	13.3	83.7
2	367	8.1	2	16.2	12.6	78.1
3	381	8	2	16	12.6	79.2
4	414	8	2	16	13	81.3
5	394	8	2.1	16.8	12.5	74.8
6	347	8.1	2	16.2	12.4	76.8
7	312	8.1	2	16.2	13.2	82
8	378	8.2	2	16.4	12.9	78.8
9	382	8.1	2	16.2	13	80.3
10	323	8	2.1	16.8	13.8	82.4
Ortalama	372.3	8.06	2.02	16.2	12.9	79.7



Resim 20. Preop-Postop US tedavi grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü

Tablo 10. Preop-Postop Us sham grubundaki ratların demografik ve topografik verileri

	Ağırlık (gr)	Flep uzunluğu(cm)	Flep genişliği(cm)	Flep yüzey alanı(cm ²)	Canlılık alanı miktarı(cm ²)	Canlılık oranı(%)
1	389	8.1	2	16.2	7.8	48.6
2	421	8	2	16	8.8	55.4
3	374	8.1	2	16.2	7.5	46.6
4	447	8	2	16	6.4	40.3
5	368	8	2.1	16.8	9.7	58
6	322	8	2	16	7	44.3
7	389	8.1	2	16.2	7.5	46.7
8	366	8	2	16	7.8	49.2
9	371	8.1	2	16.2	6.9	42.7
10	386	8	2.1	16.8	7.2	43.3
Ortalama	413	8.04	2.02	16.2	7.6	47.5



Resim 21. Preop-Postop US sham grubunda flebin cerrahi tamamlandıktan iki hafta sonra görünümü

Gruplar arasında flep canlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,000$) fark olduğu saptandı. Ultrason tedavi uygulaması (çalışır modda) yapılan tüm gruplarda canlılık oranlarının, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p < 0.001$) arttığı saptandı.

Tablo 11. Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Flep Canlılık Oranları

Denek	Kontrol Grubu	Cerrahi Geciktirme Grubu	Postop US Tedavi Grubu	Postop US Sham Grubu	Preop US Tedavi Grubu	Preop US Sham Grubu	Preop-Postop US Tedavi Grubu	Preop-Postop US Sham Grubu
1	38	75	60,2	46,9	64,2	36,5	83,7	48,6
2	44	75,2	57,2	28,5	71,9	47,6	78,1	55,4
3	41	73,4	63	46,2	72,1	50,1	79,2	46,6
4	34	73,3	57,1	49,3	69,4	50,8	81,3	40,3
5	39	74,5	61,3	42,2	64,6	47,9	74,8	58
6	38	78,9	66,6	38,5	67,5	43,6	76,8	44,3
7	37	81,8	63,6	39,6	66,7	44,6	82	46,7
8	38	74,4	65,4	40,4	70,3	46,5	78,8	49,2
9	30	77,6	55,7	43,5	71,6	42,7	80,3	42,7
10	41	82,3	62,8	45,4	68,4	45,5	82,4	43,3
ortalama	38	76,6	61,29	42,05	68,6	45,5	79,7	47,5
± STD	3,8	3,3	3,6	5,8	2,9	4,1	2,7	5,5

X^2 : 71.511 $p < 0,000$

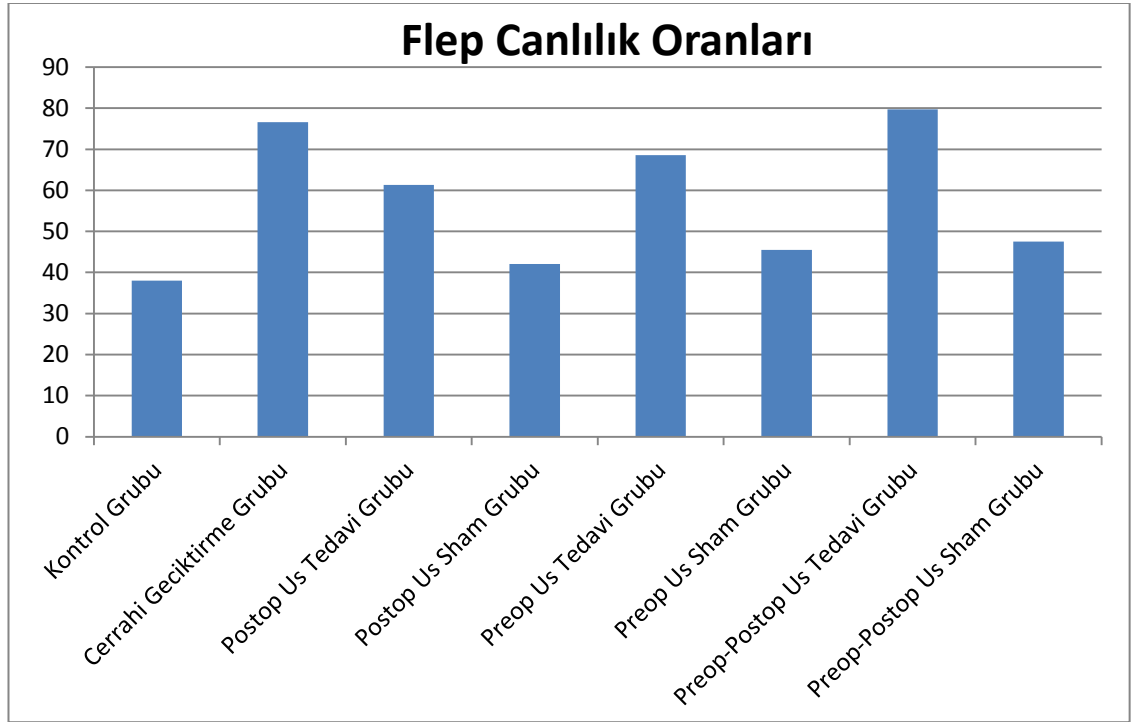
Canlılık oranları kıyaslandığında cerrahi geciktirme grubu ve preop-postop Us tedavi grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,000$). Ancak cerrahi geciktirme grubu ve preop-postop Us tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Postop Us tedavi ve preop Us tedavi grupları ile kontrol grubu ve ultrasonun sham grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Ancak postop Us tedavi grubu ve preop Us tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Kontrol grubu ve ultrasonun sham grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Canlılık oranlarıyla; doku VEGF düzeyleri arasında korelasyon un mevcut olduğu basit regresyon analiziyle gösterildi ($p<0,000$).

Canlılık oranları ve doku VEGF düzeyinin; damar sayısı ile karşılaştırılmasında basit regresyon analizine göre korelasyon saptanmadı. ($p>0,05$).



Grafik 2. Flep Canlılık Oranları

4.2. BİYOKİMYSA ANALİZ

Çalışma gruplarında elde edilen doku VEGF düzeyi kontrol grubunda 729,37 pg/ml/gr, cerrahi geciktirme grubunda 2214,06 pg/ml/gr, postop Us tedavi grubunda 3164,64 pg/ml/gr, postop Us sham grubunda 1383,13 pg/ml/gr, preop Us tedavi grubunda 2197,51 pg/ml/gr, preop Us sham grubunda 927,83 pg/ml/gr, preop-postop Us tedavi grubunda 2827,21 pg/ml/gr, preop-postop Us sham grubunda 1111,58 pg/ml/gr idi. Gruplar arasında plazma VEGF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,000$) saptandı.

Tablo 12. Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Doku VEGF Düzeyleri(pg/ml/gr)

Denek	Kontrol Grubu	Cerrahi Geciktirme Grubu	Postop US Tedavi Grubu	Postop US Sham Grubu	Preop US Tedavi Grubu	Preop US Sham Grubu	Preop-Postop US Tedavi Grubu	Preop-Postop US Sham Grubu
1	928.97	2526.86	8279.64	1237.14	3304.88	1164.17	2938.41	1020.40
2	700.43	3831.03	3722.54	1794.49	1588.29	613.71	3272.28	1090.26
3	750.54	1793.95	1604.93	1170.77	2459.71	789.97	2870.34	616.94
4	437.98	1659.59	2836.86	1673.36	2860.09	1048.65	3998.25	726.64
5	908.18	2060.89	2011.37	1693.02	2456.94	743.94	2556.81	1016.19
6	677.41	2407.07	3786.64	1224.14	2013.56	561.10	2526.91	1446.51
7	546.98	2697.01	1817.89	1051.35	2275.01	1325.44	2267.14	2206.94
8	856.09	2647.95	1404.67	1088.43	3090.98	862.99	2558.82	810.27
9	665.09	4399.16	4350.52	1572.49	3003.70	1060.95	2891.72	1013.33
10	729.37	2214.06	1831.33	1326.16	2921.96	1107.44	2391.42	1168.33
Ortalama	720,10	2623,75	3164,64	1383,13	2197,51	927,83	2827,21	1111,58
± STD	153	867	2077	274	725	251	508	450

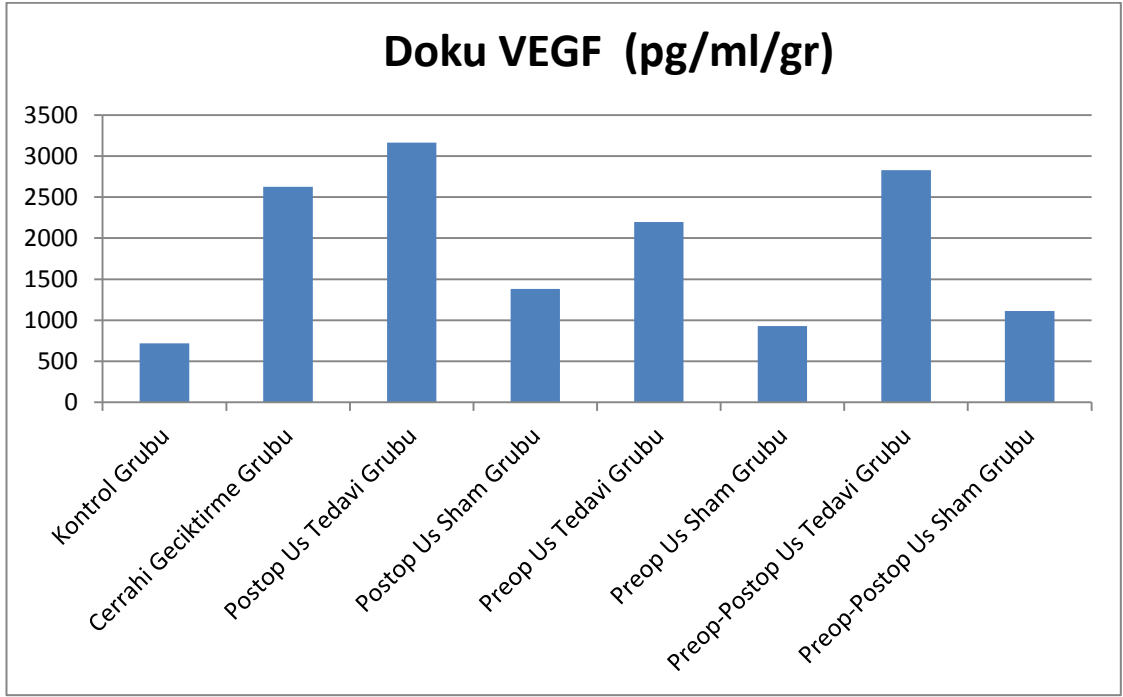
X^2 : 31,289 $p < 0,000$

Cerrahi geciktirme grubu ve ultrason tedavi grupları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,000$).

Cerrahi geciktirme grubu ve ultrason tedavi gruplarının birbirleri ile kıyaslandıklarında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Kontrol grubu ve ultrason sham gruplarının birbirleri ile kıyaslandıklarında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

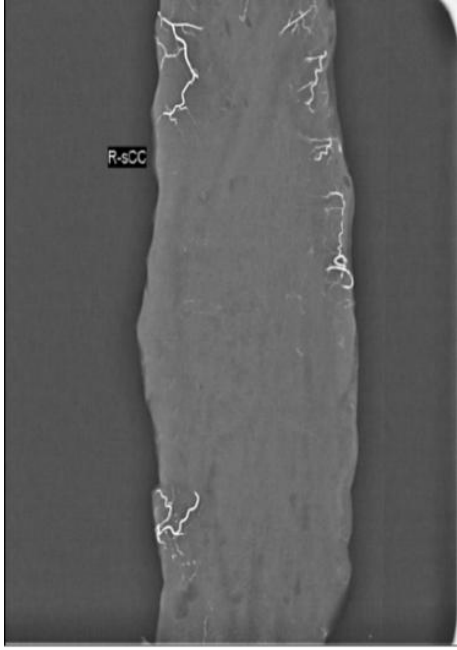
Cerrahi geciktirme ve ultrason tedavi gruplarının; ultrason sham gruplarına göre anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).



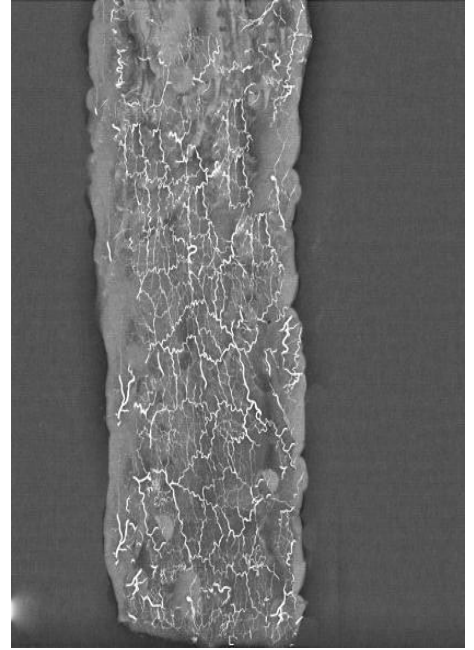
Grafik 3. Doku VEGF Oranları

4.3 MİKROANJİYOĞRAFI

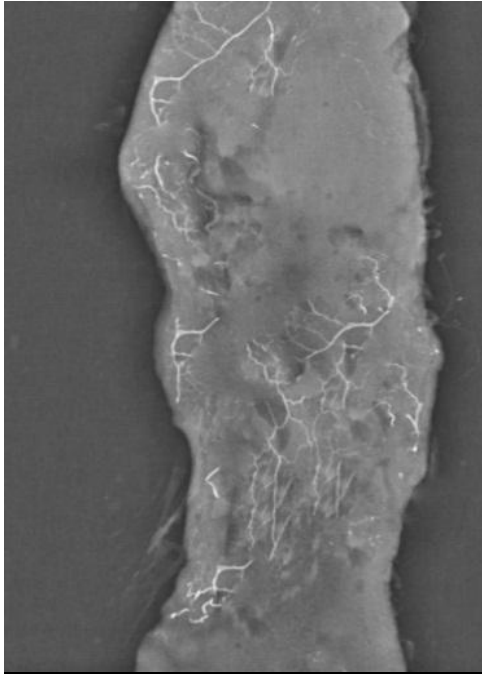
Deneklere yapılan doku mikroanjyografisinde elde edilen görüntüler subjektif olarak değerlendirildi. Kontrol grubu ve ultrasonun kapalı modda çalıştığı gruplar arasında mikroanjyografik görüntü arasında anlamlı bir fark görünmese de, damar yoğunluğu açısından bakıldığında; preop-postop Us sham grubu > preop Us sham grubu $\geq$ postop Us sham grubu > kontrol grubu şeklinde bir sıralama saptandı. Cerrahi geciktirme grubu ve preop-postop Us tedavi grubu arasında anlamlı bir fark olmasa da, bu iki grup ile ultrasonun açık modda çalıştığı gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Postop Us tedavi grubu ve preop Us tedavi grubunda; kontrol grubu ve diğer ultrasonun kapalı modda çalıştığı gruplara (Sham grupları) göre mikroanjyografik görüntü açısından subjektif olarak bir vaskülarite artışı saptandı. Kabaca bir sıralamak yapılacak olursa; cerrahi geciktirme grubu $\geq$ preop-postop Us tedavi grubu > preop Us tedavi grubu $\geq$ postop Us tedavi grubu > preop-postop Us sham grubu > preop Us sham grubu $\geq$ postop Us sham grubu > kontrol grubu şeklinde olabilir (resim-22).



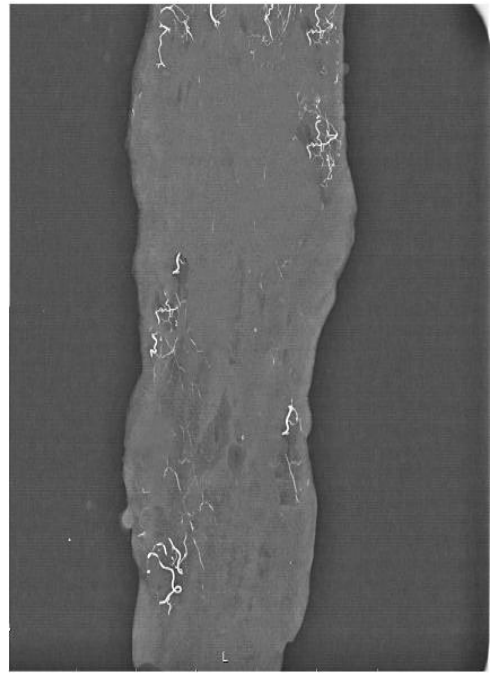
Kontrol Grubu



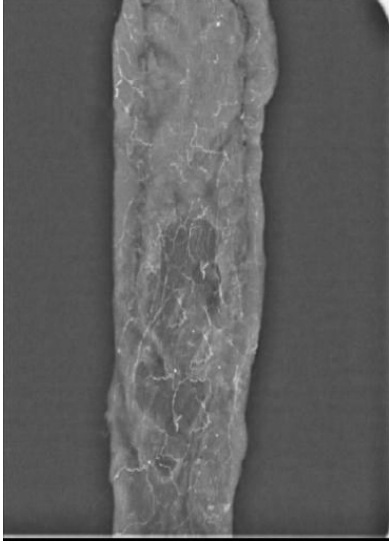
Cerrahi Geciktirme Grubu



Postop US Tedavi Grubu



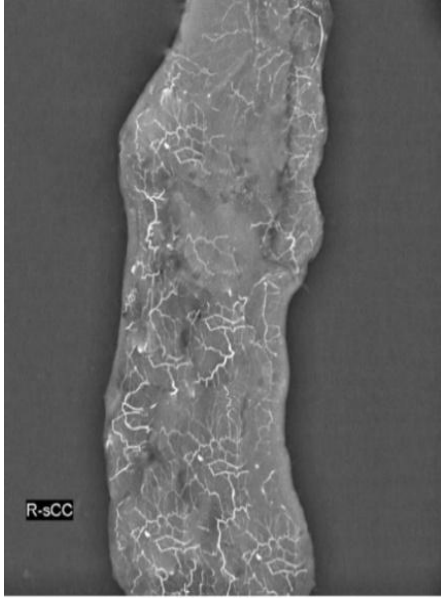
Postop US Sham Grubu



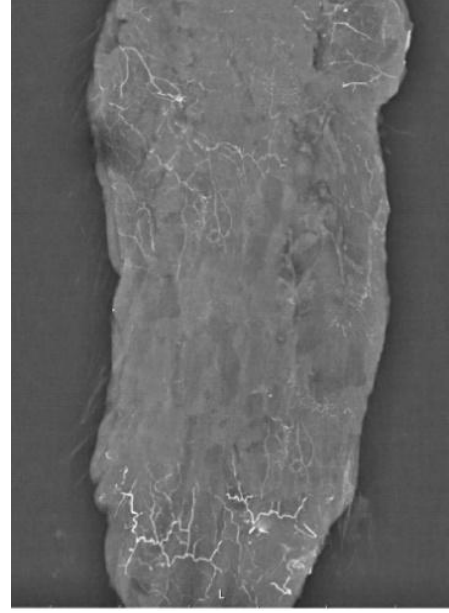
Preop US Tedavi Grubu



Preop US Sham Grubu



Preop – Poptop US Tedavi Grubu



Preop-Postop US Sham Grubu

Resim 22. Gruplara göre mikro anjiyografide elde edilen görüntüler (Flepler kaudal pediküllüdür.)

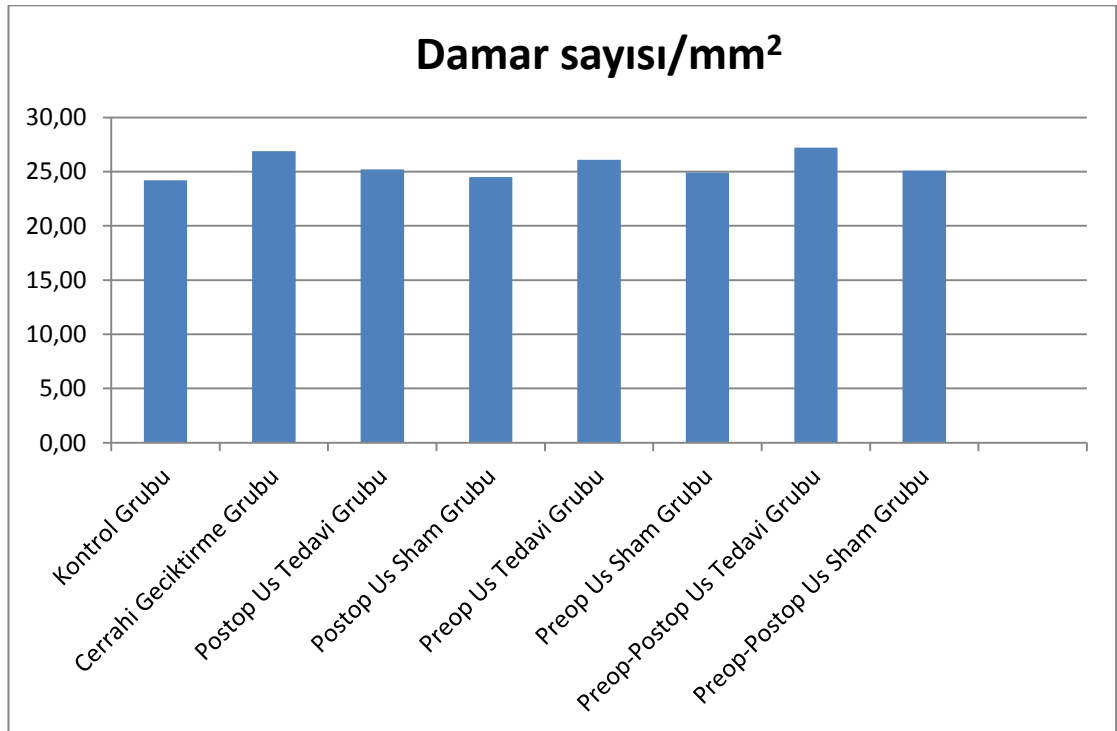
4.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

Parafin bloklara gömülen örneklerden 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu altında 1 mm² lik alandaki damarlar sayılarak değerlendirildi.

Tablo 13. Flep Nekroz Sınırları Oluştuktan Sonra Alınan Biyopsilerdeki Damar Sayıları

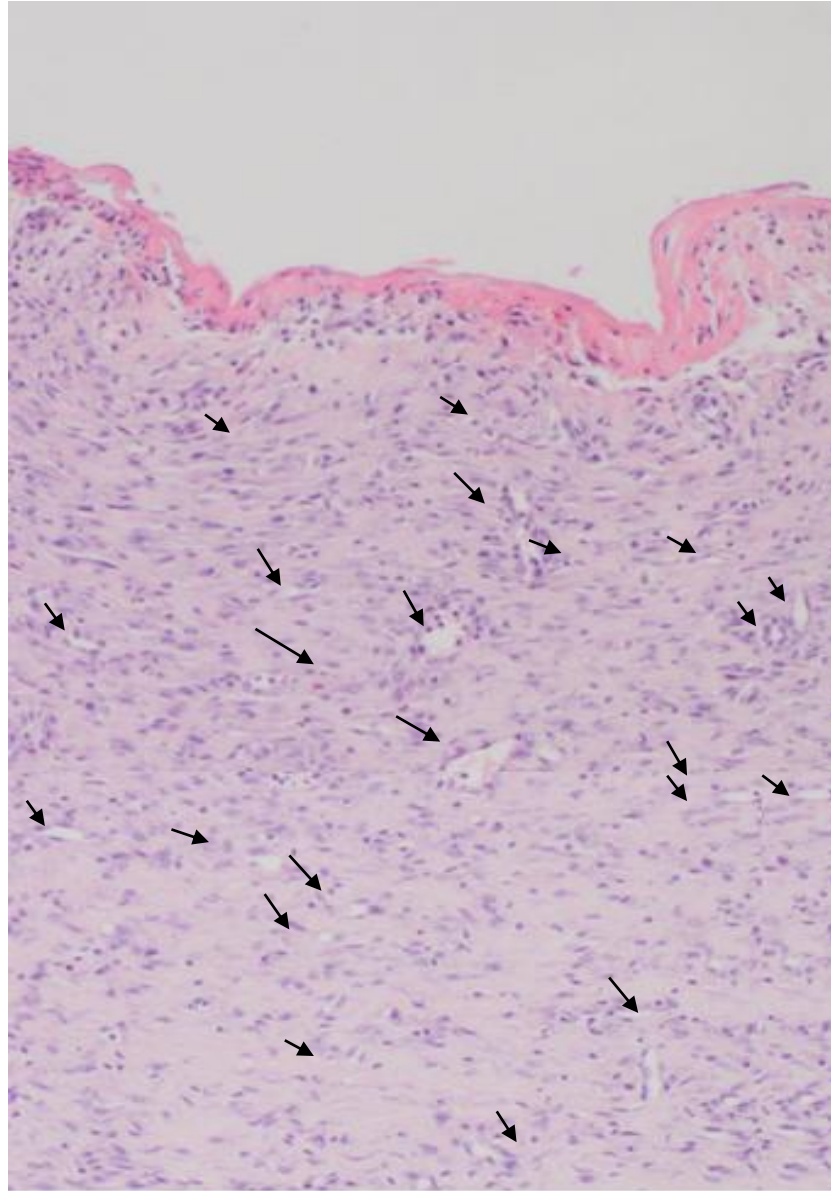
Denek	Kontrol Grubu	Cerrahi Geciktirme Grubu	Postop US Tedavi Grubu	Postop US Sham Grubu	Preop US Tedavi Grubu	Preop US Sham Grubu	Preop-Postop US Tedavi Grubu	Preop-Postop US Sham Grubu
1	26	25	22	23	28	23	28	24
2	22	30	26	26	27	27	31	26
3	21	27	27	22	24	24	27	27
4	25	26	29	24	23	26	28	22
5	26	29	21	27	26	24	26	23
6	25	29	26	23	27	27	28	24
7	26	26	24	24	24	23	25	27
8	22	28	25	25	29	24	26	25
9	24	24	26	26	24	25	28	27
10	24	25	26	25	29	26	25	26
Ortalama	24.2	26.9	25.2	24.5	26.1	24.9	27.2	25.1
± STD	1.8	2.02	2.34	1.58	2.23	1.52	1.81	1.79

p>0,05



Grafik 4. Nekroz Oluştuktan Sonra Dokularda 1 mm², lik Alandaki Damar Sayıları

Damar sayıları düzeyi kontrol grubunda 24.2/mm², cerrahi geciktirme grubunda 26.9/mm², postop Us tedavi grubunda 25.2/mm², postop Us sham grubunda 24.5/mm², preop Us tedavi grubunda 26.1/mm², preop Us sham grubunda 24.9/mm², preop-postop Us tedavi grubunda 27.2/mm², preop-postop Us sham grubunda 25.1/mm² idi (resim-23). Elde edilen veriler sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p>0,05) saptandı.



Resim 23. Mikroskopik Damar Sayılması

5. TARTIŞMA

Doku defektlerinin tamirinde flepler büyük öneme sahiptir. Gelişen tekniklere rağmen günümüzde flep kayıpları meydana gelebilmektedir. Flep kaybını önlemeye yönelik çalışmaların sayısındaki artış bu konunun hala tamamen çözüme kavuşturulamadığını ve üzerinde durulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Flep kaybı nedenleri arasında en sık gözlenenler yetersiz kan akımı, flebin yanlış planlanması, enfeksiyon, hematoma, seroma, vasküler problemler olarak sıralanabilir. En önemli etken yetersiz kan akımı olarak dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmaların büyük kısmında yetersiz kan akımı ve kan akımını arttırabilecek metot veya ajanlar üzerinde durulmaktadır (132-134).

Cerrahi işlem öncesinde flebi strese maruz bırakarak canlılığını arttırmaya yönelik yapılan işlemlere ön koşullama denir. Ön koşullama flebin iskemik bırakılması, farmakolojik ajanların uygulanması, çevresel faktörlerin değiştirilmesi şeklinde uygulanabilmektedir. Bu metotlar arasında en sık uygulanan ve klinikte en başarılı sonuçların elde edildiği metot flebin iskemik bırakılması sonucu yeni damar oluşumunu arttırma temeline dayanan cerrahi flep geciktirmesidir.

Geciktirme fenomeni olarak da bilinen “vasküler geciktirme” flebin alıcı alana transferinden önce kan akımının bir kısmının cerrahi olarak kesilmesi ve flepte vaskülariteyi arttırmak için dokuyu iskemide bırakma durumudur (13,15). Geciktirme fenomeninde amaç flebin yaşayabilirliğini arttırmaktır. Geciktirme fenomeni, rastgele

fleplerinin en-boy oranını arttırırken, aksiyel paternli fleplerde daha geniş doku transferine olanak sağlar (25-27).

Hamilton 1845’de geciktirme prensiplerini tanımlamıştır (22). 1920’de Gillies’in tanımladığı tüp pedikül fleplerinde cerrahi geciktirmenin önemi gösterilmiştir (24). 1965’de Milton; domuzlarda ventral tabanlı flep kullanarak geciktirme yönteminin değişik metotlarını karşılaştırarak ilk deneysel incelemeyi yapmış ve bunun sonucunda en uygun doku transferi zamanının geciktirme işleminden iki hafta sonra olması gerektiğini bildirmiştir (13).

Cerrahi flep geciktirmenin erken ve geç dönem etkileri bulunmaktadır. Erken dönemde sempatik denervasyon oluşturarak hiperadrenerjik tablonun oluşmasını engeller, komşu anjiozomlar arasındaki choke damarların açılmasını sağlar ve dokularda iskemiye toleransı artırır (105,135,136). Geç dönemde ise vazokonstriksiyona neden olan Thromboxane A₂ ve PGF_{2α} salınımını azaltıp yerine vazodilatasyona neden olan PGE₂ salınmasını sağlar ve yeni damar oluşumunu uyarır (96,137).

Cerrahi geciktirme bazı dezavantajlarından dolayı ideal bir yöntem değildir. Birden fazla ameliyat gerektirmesi, pedikülün kazara yaralanabilmesi, tekrarlayan ameliyatlar nedeni ile uzun hastanede kalma süresi, invaziv olması, pahalı olması, morbiditesinin fazla olması ve ilk ameliyattan sonra oluşan ödem, kontraksiyon nedeni ile oluşabilecek problemler cerrahi geciktirmenin önemli dezavantajlarıdır. Bu istenmeyen durumlar nedeni ile cerrahi geciktirmenin mekanizması anlaşılmaya çalışılıp bu yöntemi taklit edecek daha uygun yollar araştırılmıştır. Araştırmacılar cerrahi geciktirme yöntemini taklit edebilecek farmakolojik uygulamalarla deri kan akımı ve flep yaşayabilirliğini artırmaya çalışmışlardır. Bu çalışmaların iki önemi vardır. İlki bu çalışmalarla flep damarlanması üzerindeki vazoaktif ilaçların etkilerini gözlemleyerek deri dolaşımının düzenleyici mekanizmalarını ve flepte iskemik nekroza yol açan nedenleri anlamak ve ikincisi cerrahi geciktirme mekanizmasını taklit ederek flep kan akımını artıracak ilaç tedavi yöntemlerinin gelişimi ve flep yaşayabilirliğini arttırmaktır.

Bizim çalışmamız, cerrahi geciktirmenin etkilerini taklit edebilecek etkili, kolay, ucuz, noninvaziv, morbiditesi az olan bir yöntem olarak ultrason kullanılabileceği fikri ile planlanmıştır.

Çalışmamızda flep geciktirme yöntemlerini kıyaslamak için cerrahi geciktirme grubu, kontrol grubu ve ultrason grupları oluşturuldu. Cerrahi geciktirmeye kıyaslamak için preop ultrason grubu oluşturuldu. Hangi tip ultrason uygulamasının etkin olduğunu anlamak amacıyla bu grupları preop, postop, preop-postop şeklinde 3 gruba ayırdık. Ultrason uygulamasının masaj etkisini kıyaslamak için preop, postop, preop-postop ultrasonun kapalı modda çalıştırıldığı üç adet sham grubu oluşturuldu.

Ultrason uygulaması sonucunda uygulamanın yapıldığı bölgede inflamasyonun azaldığı, kan akımının arttığı, VEGF düzeylerinin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (122-128).

Terapötik Us; kalsiyumun mast hücrelerine, nötrofillere ve makrofajlara girişini aktive eder, inflamasyonu azaltır, fibroblast ve endotel hücre aktivitesini artırır, proliferatif fazı stimüle eder (123-125) ve angiogenezi artırır (122,126).

Ultrason hücre zarının geçirgenliğini artırarak kalsiyum geçişini sağlar (124-128) kalsiyum iyonları; gen ekspresyonunun regülasyonunu ve hücre metabolizmasını düzenleyen hücre içi haberci olarak görev alır (122,128). Ultrasonun endotel hücrelerine kalsiyum girişini sağlayarak angiogeneze neden olduğu gösterilmiştir. Bu şekilde NO sentaz daha fazla NO oluşumunu katalize eder, bu durum da sitokin ve VEGF gibi angiogenik faktörlerin daha fazla üretimi ile sonuçlanır.

Yukarıda sıralanan tüm bu çalışmalar ultrasonun, ister damarlanmayı artırarak ister dokuların inflamasyonu azaltarak olsun, flep yaşamını artırtabileceği sonucunu göstermektedir.

Çalışmamızda iskemik flep modeli olarak random yapılı Mc Farlane flebi modifiye edilerek uygulandı. Orijinal modelde geciktirme yapılan grupta flep yaşam oranının çok yüksek olması ve ratların bir kısmında flepte nekroz olmaması (87) nedeni ile modeldeki 2.5/1 olan flep pedikül oranı çalışmamızda 4/1 olarak modifiye edildi. Böylece geciktirme gruplarında flep yaşam oranındaki artış miktarı sınırlandırılarak tam yaşam olasılığının önüne geçilmesi amaçlandı.

Cerrahi flep geciktirmesinde flep sınırlarından bir kısmı insize edilir ve/veya flep zeminden ayrılarak iskemik bırakılmaya çalışılır. İskemik dokulardan salınan VEGF ile

anjyogenezis uyarılır. Yeni damarların oluşmasına yeterli zaman tanındığı takdirde fleplerde meydana gelebilecek kayıpların önüne geçilebilecek düzeyde yeni damarlar oluşabilmektedir. Taylor ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; cerrahi geciktirme sonucunda flepte longitudinal anastomoz sayısında artma ve flebin uzun eksen boyunca damarlarda reoryantasyon ve damar çaplarında artma olduğunu saptamışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada mikroanjiyografik sonuçlara bakıldığında en fazla damarlanma artışı cerrahi geciktirme ve preop-postop Us tedavi grubunda tespit edilmiştir. Taylor' ın çalışmasıyla benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Fleplerde yetersiz kan akımına bağlı kayıplar iskeminin en çok olduğu bölge olan flebin en distalinde meydana gelmektedir. İskemik kalan dokularda anaerob metabolizma devreye girer ve pH düşmeye başlar. Bunun sonucu olarak da hem vazodilatasyon oluşturan hem de yeni damar oluşumunu arttıran VEGF salınmaya başlar. VEGF' nin erken dönemdeki etkileri damar çapının artmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Holzbach ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada cerrahi geciktirme yapılan fleplerde en yüksek kan akım düzeyleri, VEGF düzeyinin en yüksek saptandığı günden 48 saat sonra ölçülmüştür. Fleplerin distal kısmında ölçülen kan akımının proksimal bölgeden daha yüksek olması VEGF' nin özellikle dolaşımın kritik olduğu distal alanda daha etkin olduğunu ortaya koymuştur (133). Artan VEGF düzeyine bağlı olarak anjyogenezis de meydana gelmektedir. Yeni oluşan damarların en erken 14. günde aktif hale gelebildikleri saptanmıştır (96). Aradaki zaman diliminde dokuların canlılıklarını devam ettirebilecek düzeyde yeterli kan akımına sahip olmamaları nedeniyle fleplerde nekroz meydana gelmektedir.

Bu çalışmada doku VEGF düzeyleri ölçüldüğünde gruplar arasında anlamlı fark olduğu ($p < 0,000$) saptandı. Cerrahi geciktirme, preop Us tedavi, postop Us tedavi ve preop-postop Us tedavi gruplarının diğer gruplara karşılaştırılmasında anlamlı fark olduğu görüldü. Cerrahi geciktirme, preop Us tedavi, postop Us tedavi ve preop-postop Us tedavi gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$)

Doku VEGF düzeyleri açısından; kontrol grubu, preop Us sham, postop Us sham, preop-postop Us sham gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$)

Ultrasonun VEGF üretimini arttırdığı bilinmektedir. Cerrahi öncesi ultrason uygulamasına bağlı VEGF düzeylerinin tespit işleminin; ultrason uygulaması sonrası flepler kaldırılırken alınan örneklerle yapılmasının daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Holzbach ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi geciktirme yapılan gruplarda bakılan VEGF düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırmasında; 3 günlük cerrahi geciktirme yapılan grupta VEGF düzeyinin kontrol grubundan istatistiksel olarak farklılık gösteren düzeyde arttığı saptanmakla birlikte; 5 ve 7 günlük cerrahi geciktirme yapılan gruplarda ölçülen VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (138). Bizim bu çalışmada kontrol grubuyla cerrahi geciktirme grubu arasında doku VEGF düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,000$). Holzbach'ın çalışmasında biopsilerin nerden alındığı belirtilmemiş, bizim bu çalışmada doku VEGF düzeyini 3. gün almak için fazladan 10 adet rat kullanılmış ve cerrahi geciktirme grubunda fleplerinin en distali olan flebin tam ortasından alınmıştır. Bu yapılan işlemten dolayı sonuçlarımızın Holzbach ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu çıktığını düşünmekteyiz.

Deneyisel çalışmalarda iskemik bırakılan fleplerde VEGF düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bu artış iskeminin en yoğun olduğu bölgede daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır. İskeminin en yoğun olduğu bölge nekroz-canlı bölge arasındaki geçiş zonudur. Bu çalışmada tüm örnekler iskeminin en yoğun olduğu flep pedikülüne en uzak bölgeden alınmıştır. Preop Ultrason gruplarının VEGF düzeylerinin cerrahiye bağlı iskemiden etkilenmemesi için ultrason uygulaması bittikten sonra cerrahi sırasında örnekler alınmıştır.

Deneyisel çalışmalarda doku biyopsilerinin nereden alınacağı ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır. Cerrahi işlem öncesinde flep canlılık oranları hakkında net bir veri olamayacağından ve bu bölgelerin kritik zona olan uzaklık veya yakınlıkları bilinemeyeceğinden biyopsilerin pediküle belirli bir uzaklıkta bulunacak bir alandan alınması fikri uygun olmamaktadır. Biyopsilerin sadece nekroz hattı oluştuktan sonra, kritik zondan alınması ise özellikle kontrol grubunda artmış damar sayılarının görülmesine neden olacağından çalışma sonuçlarının doğru değerlendirilmesine engel olabileceği düşünülmektedir.

Tacani ve ark.'nın yaptıkları çalışmada doku biyopsilerini flebin en proksimalinden başlayarak 20 mm aralıkla olmak kaydıyla 4 adet örnek almışlardır ve bu örneklerin ortalaması hesaplanmıştır. Tacani ve ark.'nın çalışmasında ultrason grubunda ki damar sayısı kontrol grubundan fazla bulunmuştur ve istatistiksel açıdan anlamlı çıkmıştır (139). Bizim yaptığımız çalışmada doku örnekleri flep nekroz hattı oluştuktan sonra flebin canlı kalan kısmının en distalinden alınmıştır. Bu çalışmada tüm gruplar arasında damar sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Gürünlüoğlu tarafından yapılan çalışmada da geçiş zonunun bulunduğu alandan alınan biyopsilerin histolojik incelemesinde damar yoğunluğunda artış görülmesine rağmen kontrol grubuyla çalışma grubu arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (78). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar Gürünlüoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Fleplerde nekroz hattı oluştuktan sonra alınan örneklerin histopatolojik incelenmesi sonucu elde edilen değerlere bakıldığında cerrahi geciktirme ve preop-postop Us tedavi grubunda damar sayılarının en çok olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında ise istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Cerrahi işlem öncesinde artan damar sayıları nedeniyle çalışma gruplarında canlılık oranları, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Cerrahi işlem sonrasında alınan biyopsilerde; kontrol grubunda damar sayıları diğer gruplarla benzerlik göstermesine rağmen damarların iskemi anında fonksiyonel olmaması nedeniyle flep canlılığının diğer gruplara göre daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Angiogenez; inflamasyonun erken fazında başlasa bile doku tamiri olan proliferasyon fazında gerçekleşir. Doku onarımı yapılan proliferatif faz geç postop dönemde yani nekrozun zaten oturmuş olduğu dönemde gerçekleşir. Bu nedenle mikrosirkülasyonun yeni oluşan damar kaynaklı olması mümkün olmaz. Bu durum gruplar arasında damar sayısı açısından fark olmamasını fakat flep canlılık oranları açısından fark olmasını açıklayabilir.

Flep canlılık oranlarına bakıldığında, ultrason tedavisi uygulanan tüm gruplarda nekroz oranlarının azaldığı ve diğer gruplara göre anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Ultrason uygulama süresi en uzun olan preop-postop grubunda flep canlılık oranı

cerrahi geciktirmeyle beraber en yüksek olduğu ($p < 0,000$) ve bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. ($p > 0,05$)

Tacani ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ultrason, postop 60.saniye, 1. gün ve 2. gün olmak üzere 24' er dakika flebin pedikül kısmına uygulanmıştır. Flep canlılık oranı açısından ultrasonun etkisi ve probun masaj etkisi arasında anlamlı fark bulunamamıştır (139). Emsen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 15 gün boyunca günde en az 5 dakika ultrason tedavisi uygulanmış. Flep canlılık oranları açısından ultrason tedavisi ve probun masaj etkisi arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ultrason postop 60. saniyede başlanmış ve 7 gün boyunca günde en az 5 dakika uygulanmıştır. Bizim bu çalışmada; Emsen ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi ultrason etkisi ve probun masaj etkisi arasında anlamlı fark bulunmuştur (140).

Flep canlılık oranı açısından preop Us tedavi ve postop Us tedavi uygulamasının kontrol grubu ve ultrasonun kapalı modda uygulandığı gruplara göre anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Tacani ve ark. yaptıkları çalışmadan farklı olma nedeni ultrasonu uygulama süremizin daha kısa olması ve ultrason probunu kendi ağırlığıyla uygulamamız olabilir. Preop Us tedavi ve postop Us tedavi grupları arasında ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Subjektif olarak değerlendirilen anjiyografik sonuçlara bakıldığında; cerrahi geciktirme grubu ve preop-postop Us tedavi grubu arasında fark olmasa da, bu iki grup ile ultrasonun açık modda çalıştığı postop Us tedavi ve preop Us tedavi grupları arasında fark görülmektedir. Preop Us ve postop Us tedavi grubunda; kontrol grubu ve ultrason sham gruplarına göre mikroanjiyografik görüntü açısından anlamlı bir vaskülarite artışı mevcuttur.

İmmünohistokimyasal olarak tespit edilen damar sayılarının arasında fark olmayıp, mikroanjiyografide damarlanma açısından belirgin fark tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak damar sayılması nekroz hattına yakın bölgeden yapılıp, tromboze damarların da hesaba katılması olarak açıklanabilir.

Bu çalışmada ultrason uygulama süreleri standart olduğu için uygulama süreleri açısından anlamlı fark olup olmadığı sonraki çalışmalarda sürelerin kıyaslanmasıyla

elde edilecek olup çıkan sonuçlarla, bu çalışmada ulaşılan sonuçların değerlendirilmesi daha anlamlı olacaktır.

Bu çalışmada doku canlılık oranlarının, doku VEGF düzeyleri ile korele olduğu basit regresyon analiziyle gösterilmiş ($p < 0,000$) ancak damar sayılarıyla korelasyon olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

6. SONUÇLAR

- ✓ Flep kaldırılacak bölgeye flep kaldırılmadan önce ultrason ile ön koşullama yapılması nekroz oranlarını azaltmıştır.
- ✓ Flep kaldırıldıktan sonra flebe ultrason uygulaması nekroz oranını azaltmıştır.
- ✓ Flep kaldırılmadan önce ve kaldırıldıktan sonra ultrason uygulaması cerrahi geciktirmeye alternatif olarak kullanılabilecek düzeyde etkin bir yöntem olup flep canlılık oranını belirgin arttırmaktadır.
- ✓ Ultrason uygulandığı alanda mikroanjiyografi ile gösterilen mikrovasküler yapılar arttırmıştır.
- ✓ Cerrahi sonrası ultrason uygulamasına bağlı olarak doku VEGF düzeyi artmaktadır.
- ✓ Ultrason uygulaması ideal bir yöntem olarak flep canlılığını arttırmak amacıyla flep kaldırılmadan önce ve flep kaldırıldıktan sonra uygulanabilir. En etkili yöntem ise hem flep kaldırılmadan önce, hem de flep kaldırıldıktan sonra uygulanmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. In McCarthy JG,ed. Plastic surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1990; 275-328.
2. Esser JFS. Schwerer Verschluss einer Brustwand perforation. Berl Klin Wochenschr 1955;1197-1918.
3. Hauserman N.D. Taylor G.I., Pan W.R.: The angiosomes of the head and neck: anatomic study and clinical applications. Plast Reconstr Surg, 2000;105:2287-2313.
4. Inoue Y. Taylor G.I.: The angiosomes of the forearm: anatomic study and clinical implications. Plast Reconstr Surg, 1996;98:195-210.
5. Taylor G.I. Minabe T.: The angiosomes of the mammals and other vertebrates. Plast Reconstr Surg, 1992; 89:181-215.
6. Taylor G.I., Palmer J.H.: The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. Br J Plast Surg, 1987;40:113-141.
7. Atterson P.A., Bostwick J., Taylor G.I.: TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. Plast Reconstr Surg, 1995;95:1185-1194.
8. Banic A., Greulich M.: Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps: a prospective multicentric study. Plast Reconstr Surg, 1995;95:1195-1203.
9. Geddes C.R., Morris S.F., Neligan P.C. ve ark: Perforator flaps: evolution, classification, and applications. Ann Plast Surg, Jan;2003;50(1):90-99.
10. Schusterman M.A, Kroll S.S., Eber R.S. ve ark.: Intraoral soft tissue reconstruction after cancer ablation: a comparison of the pectoralis major flap and free radial forearm flap. Am J Surg, 1991;162: 397-405.
11. Schusterman M.A, Kroll S.S., Eldon M.E.: Immediate breast reconstruction: why the free TRAM over the conventional TRAM flap? Plast Reconstr Surg, 1992;90:255-269.
12. Milton SH. The tubed pedicle flap. Br J Plast surg 1996;22:53-59.

13. Milton SH. The effects of “delay” on the survival of experimental pedicled skin flaps. *Br J Plast Surg*. 1965; 22:244-252.
14. Milton SH. Pedicled skin flaps: The fallacy of the length:width ratio. *Br J Plast surg* 1970;57:502-508.
15. Pang CY, Forrest CR, Neligan PC, et al. Augmentation of blood flow in delayed random skin flaps in the pig: effect of length of delay period and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:68-74.
16. Pang CY, Neligan PC, Nakatsuka T, et al. Pharmacologic manipulation of the microcirculation in cutaneous and myocutaneous flaps in pigs. *Clin Plast Surg* 1985;12:173-184.
17. Pang CY, Morris SF, Forrest CR, . Pharmacologic augmentation of skin viability in pedicled skin flaps: A working hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon. *Ann Plast Surg* 1989;22:293-304.
18. Sasaki GH, Pang CY, hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg*.1980; 65:152-158.
19. Kerrigan CL, Daniel RK, Pharmacologic treatment of the failing skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1982;70:541-548.
20. Kerrigan CL, Daniel RK, Skin flap failure: Pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:766-777.
21. Kerrigan CL, Daniel RK, Critical ischemia time and the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:986-989.
22. Prince, D. A new classification and brief exposition of plastic surgery. In *Grabb’s Encyclopedia of flaps*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;6.
23. Cormack GC, Lamberty BGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh Churchill Livingstone, 1986
24. Gillies, H. D. The tubed pedicle in plastic surgery. *N. Y. J. Med* 1920;111:1.
25. Myers, M. B., and Cherry, G. Augmentation of tissue survival by delay: An experimental study in rabbits. *Plast Reconstr. Surg*. 1967;23:397.

26. Myers, M. B., and Cherry, G. Mechanism of the delay phenomenon. *Plast Reconstr. Surg.* 1971;47:73.
27. Myers, M. B., and Cherry, G. Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat and pig *Plast Reconstr. Surg.* 1971;47:73.
28. Sushruta S. *Sushruta samhita*. Calcutta: Bose, 1916
29. Nehru J. *The Discovery of India*. Calcutta : Signet Pres. 1946.
30. Tagliacozzi G. *De Curtorum Chirurgia per Instionem Venetiis*: G Bindonus, 1597
31. Bakamjian VY, A technique for primary reconstruction of the palate after radical maxillectomy for cancer. *Plast. Reconstr. Surg.* 1963;31:103-107.
32. Bakamjian VY, Littlewood M. Cervical skin flaps for intraoral and pharyngeal repair following cancer surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 1964;17:191-210,.
33. Bakamjian VY, A to stage method of pharyngo-oesophageal reconstruction with primary pectoral skin flap *Plast. Reconstr. Surg.* 1965;36:173-184.
34. Esser JFS. General rules used in simple plastic work on Austrian war-wounded soldiers *Surg. Gynecol Obstet* 1917;34:737.
35. Hynes W. A simple method of estimating blood flow with special reference to the circulation in pedicled skin flaps and tubes. *Br J Plast. Surg.* 1946;1:159.
36. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg* 1973;26:202.
37. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. *Br J Plast Surg* 1972;25:3-16.
38. Shaw DT. Open abdominal flap for repair of surface defects of upper extremity *Surg. Clin. North Am.* 1944;24:293-308.
39. McCraw JB. The recent history of myocutaneous flaps. *Clin. Plast. Surg.* 1980;7:3-7.
40. McCraw JB, Arnold PG. *McCraw and Arnold's atlas of muscle and musculocutaneous flaps*. Norfolk, Va: Hampton Pres, 1986

41. Mathes SJ. Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: Experimental and clinical correlation. *Plast. Reconstr. Surg* 1991;67:1177-1187.
42. Mathes SJ. Nahai F. Clinical Atlas of Muscle and Musculocutaneous Flaps. St Louis: Mosby, 1979
43. Mathes SJ. Nahai F. Clinical Applications for Muscle and Musculocutaneous Flaps St Louis: Mosby, 1982
44. Tanzini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella (Coverage of the anterior chest Wall following mastectomy) *Gazz Med Ital* 1906;57:141.
45. Harvey W. An anatomical disputation concerning the movement of the heart and blood in living creatures. Oxford: Blackwell scientific, 1976
46. Tomsa W. Beitrage zur Anatomie und Physiologie der menschlichen Haut. *Arch Dermatol Syphilis* 1873; 5:1.
47. Spalteholz W. Die Vertheilung der Blutgefasse in der Haut. *Arch Anat Entwcklungs-Gesch (Leipz)* 1893; 1:54.
48. Manchot C, ed. Die Hautarterien des menschlichen Korperes. Leipzig: FCW Vogel. 1889
49. Manchot C. The Cutaneous Arteries of the Human Body. New York: Springer-Verlag 1982
50. Salmon M. Arteres de la Peau, Paris: Masson et Cie, 1936
51. Salmon M. Arteres des Muscles des Membres et du Tronc. Paris: Masson et Cie, 1936
52. Salmon M, Taylor GI, Tempest MN, eds Arteries of the Skin. London: Churchill Livingstone, 1988
53. Converse, M.J: Introduction to plastic surgery. In: Reconstructive Plastic Surgery. Editor: Converse, M.J., W.B. Saunders Company, Philadelphia 1977, Vol.: I, P: 3-69.

54. Converse, M.J.: Transplantation of skin: Grafts and flaps. In: Reconstructive Plastic Surgery. Editor: Converse, M.J., W.B. Saunders Company, Philadelphia 1977, Vol.: I, P: 152-183.
55. Grabb, W.C.: Classification of skin flaps. In: Skin Flaps, Editors: Grabb, W.C., Myers, M.B., Little Brown Comp., Boston 1975, P: 145-153.
56. Myers, M.B.: Wound tension and vascularity in the etiology and prevention of skin sloughs. Surgery, 1964, 56: 540.
57. Folkow, B., Neil, F.: Circulation. Oxford University Press, Newyork 1971, P:14-19.
58. Myers, M.B.: Investigation of skin flap necrosis. In: Skin Flap, Editors: Grabb, W.C., Myers, M.B., Little Brown Comp., Boston 1975, P: 3-10.
59. Wu, G., Calamel, M.P., Shedd, P.D.: The hazards of injecting local anesthetic solutions with epinephrine into flaps. Plast. Reconstr. Surg., 1978, 62: 396.
60. Patterson, S.J.T., Berry, J.W., Wiernic, G.: The effect of radiation on the survival of experimental skin flaps. In: Skin Flaps. Editors: Grabb, W.C., Myers, M.B., Little Brown Comp., Boston 1975, P: 39-47.
61. Tsuchida, Y., Tsuya, A.: Measurment of skin blood flow in delayed deltopectoral flaps, using local clarence of ¹³³Xe. Plast. Reconstr. Surg., 1978, 62: 763.
62. Vedder N.B.:Flap physiology. Mathes Plastic Surgery, 2nd edition Philadelphia: Saunders Elsevier Inc, 2006; vol:1;483-506.
63. Mowlavi A., Neumeister M.W., Wilhelmi B.J., Song Y.H. ve ark.: Local hypothermia during early reperfusion protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion injury. Plast Reconstr Surg, Jan; 2003;111(1):242-50.
64. Shaw W.W., Ko C.Y., Ahn C.Y., Markowitz B.L.: Safe ischemia time in free-flap surgery: a clinical study of contact-surface cooling. J Reconstr Microsurg, 1996;Oct;12(7):421-4.
65. Hoşnüter M., Babuççu O., Kargı E., Altınyazar C.: Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. Ann Plast Surg, Apr; 2003;50(4):398-402.

66. Nakatsuka T., Pang C.Y., Neligan P. ve ark.: Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg*, 1985;76:374-385.
67. Vedder N.B.: Flap physiology. *Mathes Plastic Surgery*, 2nd edition Philadelphia: Saunders Elsevier Inc, 2006; vol:1;483-506.
68. Rothkopf D.M., Chu B., May J.W.: The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. *Plast Reconstr Surg*, 1993;92:511-515.
69. Gurke L., Marx A., Sutter P.M. ve ark.: Ischemic preconditioning improves post-ischemic skeletal muscle function. *Am Surg*, 1996; May;62(5):391-4.
70. Hong J.P., Chung Y.K., Chung S.H.: The effect of prostoglandin E1 versus ischemiareperfusion injury of musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg*, 2001; Sept;47(3):316-321.
71. Akan M., Çakır B., Aköz T. ve ark.: Effects of clopidogrel and high dose aspirine on survival of skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2005;39:7-10.
72. Bakhach J.: 1984-1994: Ten years of skin flaps. Recent advances in experimental surgery. *Ann Chir Plast Esthet*, 1995;Oct;40(5):583-95.
73. Hashimoto I., Nakanishi H., Shono Y. ve ark.: The features of thrombus in a microvessel injury model and the antithrombotic efficacy of heparin, urokinase, and prostaglandin E1. *Plast Reconstr Surg*, 2003;Jun 111(7):2307-2313.
74. Maeda M., Fukui A., Tamai S.: Combined therapy with antithrombotic agents and radical scavengers for reperfusion injury of flaps. *J Reconstr Microsurg*, 1991; 7:233-243.
75. Batchelor A., Davison P., Sully L.: The salvage of congested skin flaps by the application of leeches. *Br J Plast Surg*, 1984; 37:358-60.
76. Perrins, D.J.D.: Hyperbaric oxygenation of skin fleps. *Brit. J. Plast. Surg.*, 1966,14: 110.

77. Stark, R.R., De Haan, R.C.: Vascular augmentation of pedicled tissues demonstrable by arteriography and injection mass. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1959, 24: 19.
78. Gurunluoglu R, Meirer R, Shafighi M, Huemer GM, Yilmaz B, Piza-Katzer H. Gene therapy with adenovirus-mediated VEGF enhances skin flap prefabrication. *Microsurgery* 2005;25(5): 433–441.
79. Pinfieldi CE, Liebano RE, Hochman BS, Ferreira LM. Helium-Neon laser in viability of random skin flap in rats. *Lasers Surg Med* 2005;37:74–77.
80. Doğan F, Özyazgan İ. Flap Preconditioning by Electrical Stimulation as an Alternative to Surgical Delay
81. Atalay C, Yilmaz KB. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on postmastectomy skin flap necrosis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:611–614.
82. Liebano RE, Ablá LEF, Ferreira LM. Effects of high frequency transcutaneous nerve stimulation on viability of random skin flap in rats. *Acta Cir Bras* 2006;21:133–138.
83. Liebano RE, Ablá LEF, Ferreira LM. Effect of low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on the viability of ischemic skin flaps in the rat: An amplitude study. *Wound Rep Reg* 2008;16:65–69.
84. Russo CRA, Leite MT, Gomes HFC, Ferreira LM. Transcutaneous electrical nerve stimulation in viability of a random skin flap in nicotinetreated rats. *Ann Plast Surg* 2006;57:670–672.
85. Niina Y, Ikeda K, Iwa M, Shakita M. Effects of electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation on survival of musculocutaneous flap in rats. *Am J Chin Med* 1997;25:273–280.
86. Kuo YR, Wu WS, Hsieh YL, Wang FS, Wang CT, Chiang YC, Wang CJ. Extracorporeal Shock Wave enhanced extended skin flap tissue survival via increase of topical blood perfusion and associated with suppression of tissue pro-inflammation. *J Surg Res* 2007;143: 385–392.

87. Mc Farlane RM., De Young G, Hehry RA, et al. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965;35:177-182.
88. Vibeke E.H. Microcirculatory profile in myocutaneous island flaps. Scandinavian University Press, Oslo-Stockholm. Supplementum, 1992; 24.
89. Colwell A.S., Beaness S.R., Soo C. ve ark.: Increased angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor during scarless repair. *Plast Reconstr Surg*, 2005; Jan,115(1):204- 212.
90. Wong M.S., Erdman D., Sweis R. ve ark: Basic fibroblast growth factor expression following surgical delay of rat transverse rectus abdominis myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg*, 2004; Jun,113(7):2030-2036.
91. Zhang F., Waller W., Lineaweaver W.C.: Growth factor and flap survival. *Microsurgery*, 2004;Apr;162-167.
92. Zhang F., Yang F., Hu E.C. ve ark: Vascular endothelial growth factor gene therapy in improvement of skin paddle survival in a rat TRAM flap model. *J Reconstr Microsurg*, 2005;Aug;21(6):391-396.
93. Kryger Z., Zhang F., Dogan T. ve ark:The effects of VEGF on survival of a random flap in the rat: examination of various routes of administration. *Br J Plast Surg*, 2000;53;234-239.
94. Machens H.G., Morgan J.R., Bertiaume F. ve ark: Platelet-derived growth factor-AA mediated functional angiogenesis in the rat epigastric island flap after genetic modification of fibroblasts is ischemic dependent. *Surg*, 2002;Apr;131:393-400.
95. Zhang F., Oswald T., Lineaweaver W.C. ve ark.: Regulation of inducible nitric oxide synthase in ischemic preconditioning of muscle flap in a rat model. *Ann Plast Surg*, 2004;52:609- 613.
96. Park S., Teper O.M., Galiano R.D. ve ark: Selective recruitment of endothelial progenitor cells to ischemic tissue with increased neovascularization. *Plast Reconstr Surg*, 2004;Jan;113(1):284-293.

97. Asim K., Ashrafpour H., Huang N. ve ark: Acute local subcutaneous VEGF165 injection for augmentation of skin flap viability: efficacy and mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004;Nov;287;219-229.
98. Huang N., Khan A., Ashrafpour H. ve ark: Efficacy and mechanism of adenovirusmediated VEGF-165 gene therapy for augmentation of skin flap viability. *Am J Physiol* 2006; Jul;291:127-147.
99. Neumeister m.W., Song Y.H., Mowlavi A. ve ark: Effects of liposome mediated gene transfer of vegf in ischemic rat gracilis muscle. *Microsurgery*, 2001;21:58-62.
100. Taub P.J., Marmur J.D., Zhang W.X. ve ark: Locally administered vascular endothelial growth factor cDNA increases survival of ischaemic experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg*, 1998;Nov;102(6):2033-2039.
101. Zhang F.Z., Fischer K., Timek E.K. ve ark: Improvement of skin paddle survival by application of vascular endothelial growth factor in a rat TRAM flap model. *Ann Plast Surg*, 2001;46(3):314-319.
102. Zhang F., Oswald T., Lin S. ve ark: Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the effect of exogenous VEGF on survival of a random flap in the rat. *Br J Plast Surg*, 2003;56(7):653-659.
103. Hoopes J, Su CT, Im MJ. Enzymatic responses to skin flap elevation following a delay procedure. *Plast. Reconstr. Surg* 1980;66:369-372
104. Stelnicki EJ, Young VL, Francel T, Randall P, Vilray P, Blair, his surgical descendants, and their role in plastic surgical development. *Plast reconstr. Surg*. 1999;103
105. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomena: to story unfolds. *Plast. Reconst. Surg*. 1999;104:2079-91
106. Braithwaite F: some observation on the vascular channels in tubed pedicles, II. *Br J Plast. Surg* 1951;4:28
107. Myers, M.B: Attempts to augment survival in skin flaps-Mechanism of the delay phenomenon. In *Skin flaps*. Editors: Grabb, W.C, Myers, Little Brown Comp. 1975;P63-69.

108. Hynes, W.: "The bule flep" a method of treatment. *Brit. J. Plast. Surg.*, 1969, 22:53.
109. Tsuchida, Y., Tsuya, A.: Measurment of skin blood flow in delayed deltopectoral fleps, using local clerance of ¹³³Xe. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1978, 62: 763.
110. Guba, M.A, Callahan, J.: Nutrient blood flow in delayed axial pattern skin fleps in pigs. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1979, 63: 372.
111. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, et al. An anatomic review of delay phenomenin. I. Experimental studies. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992;89:397-407.
112. Vanhoutte P. Endothelial control of vasomotor function: From health to coronary disease. *Circ J* 2003;572-575.
113. Miyawaki T, Jackson IT, Elmazar H, et al. The effect of lowmolecular- weight heparin in the survival of a rabbit congested skin flap. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:1994-9.
114. Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, et al. Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:643-51.
115. Parfenova H, Carratu P, Tcheranova D, et al. Epileptic seizurescause extended postictal cerebral vascular dysfunction that is prevented by HO-1 overexpression. *Am J Physiol HeartCirc Physiol* 2005;288:2843-50.
116. Yang ZF, Tsui TY, Ho DW, et al. Heme oxygenase-1 potentiates the survival of small-for-size liver graft. *Liver Transpl* 2004;10:784-93.
117. Martins PN, Reuzel-Selke A, Jurisch A, et al. Induction of carbonmonoxide in the donor reduces graft immunogenicity and chronic graft deterioration. *Transplant Proc* 2005;37:379-81.
118. Harder Y, Contaldo C, Klenk J, et al. Improved skin flap survival after local heat preconditioning in pigs. *J Surg Res* 2004;119:100-5.
119. Kubulus D, Amon M, Roesken F, et al. Experimental coolinginduced preconditioning attenuates skin flap failure. *Br JSurg* 2005;92:1432-8.

120. Ebenbichler G. Evidence-based medicine and therapeutic ultrasound of the musculoskeletal system. *Z Rheumatol* 2009;68:543–548.
121. Roustaei N, Masoumi SJ, Chalian M, Chalian H, Bakhshandeh H. Safety of ultrasound-assisted liposuction: A survey of 660 operations. *Aesth Plast Surg* 2009;33:213–218.
122. Doan N, Rehem P, Meghji S, Harris M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:409–419.
123. Dyson M. Mechanisms involved in therapeutic ultrasound. *Physiotherapy* 1987;73:116–120.
124. Young SR, Dyson M. Effect of therapeutic ultrasound on the healing of full-thickness excised skin lesions. *Ultrasonics* 1990a;28:175–180.
125. Young SR, Dyson M. Macrophage responsiveness to therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1990b;16:809–816.
126. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 1990c;16:261–269.
127. Dinno MA, Dyson M, Young SR, Mortimer AJ, Hart J, Crum LA. The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound. *Phys Med Biol* 1989;34: 1543–1552.
128. Mortimer AJ, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts. *Ultrasound Med Biol* 1988;14:499–506.
129. Robinson SE, Buono MJ. Effect of continuous-wave ultrasound on blood flow in skeletal muscle. *Phys Ther* 1995;75:145–150.
130. Fabrizio PA, Schmidt JA, Clemente FR, Lankiewicz LA, Levine ZA. Acute effects of therapeutic ultrasound delivered at varying parameters on the blood flow velocity in a muscular distribution artery. *J Orthop Sports Phys Ther* 1996;24:294–302.
131. Noble JG, Lee V, Griffith-Noble F. Therapeutic ultrasound: The effects upon cutaneous blood flow in humans. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33:279–285.

132. Emerson DJM, Sykæ PJ. The effect of prostacyclin on experimental random pattern flaps in the rat. *Br J Plast Surg* 1981;34, 264-266.
133. Zacchigna S, Papa G, Antonini A, et al. Improved survival of ischemic cutaneous and musculocutaneous flaps after vascular endothelial growth factor gene transfer using adeno-associated virus vectors. *Am J Pathol* 2005;167:981–991.
134. O’Toole G, MacKenzie D, Lindeman R, et al. Vascular endothelial growth factor gene therapy in ischaemic rat skin flaps. *Br J Plast Surg* 2002;55:55–58.
135. Pearl, R. M. A unifying theory of the delay phenomenon: Recovery from the hyperadrenergic state. *Ann. Plast. Surg* 1981;7:102-12
136. Morris, S. F., and Taylor, G. I. The time sequence of the delay phenomenon: When is a surgical delay effective? An experimental study. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995;95: 526-33.
137. Murphy, R. C., Lawrence, W. T., Robson, M. C., and Heggers, J. P. Surgical delay and arachidonic acid metabolites: Evidence for an inflammatory mechanism. An experimental study in rats. *Br. J. Plast. Surg.* 1985;38: 272-7.
138. 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. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2009;62:1534-1542.
139. Tacani PM, Liebano RE, Pinfildi CE, Gomes HC, Arias VE, Ferreira LM. Mechanical stimulation improves survival in random-pattern skin flaps in rats. *Ultrasound Med. Biol.* 2010
140. Emsen IM. The effect of ultrasound on flap survival: An experimental study in rats. *Burns* 2007;33:369–371.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sercan Yücel'e ait "Ultrason ile Ön Koşullamanın Ratlarda Random Patern Deri Flep Yaşamı Üzerine Etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:../../2016

JÜRİ

İmza

Başkan :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....