

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

**SIÇANLARDA PLANLANAN İSKEMİ REPERFÜZYON  
MODELİNDE DERİ FLEBİ YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE  
CURCUMİN İN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET KARTAL**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. İNCİ GÖKALAN KARA**

**DENİZLİ – 2012**

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

**SIÇANLARDA PLANLANAN İSKEMİ REPERFÜZYON  
MODELİNDE DERİ FLEBİ YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE  
CURCUMİN İN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET KARTAL**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. İNCİ GÖKALAN KARA**

**DENİZLİ – 2012**

**Prof.Dr.İnci Gökalan Kara danışmanlığında Dr.Mehmet Kartal tarafından yapılan “Sıçanlarda Planlanan İskemi Referfüzyon Modelinde Deri Flebi Yaşayabilirliği Üzerine Curcumin in Etkisi” başlıklı tez çalışması 15/05/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**BAŞKAN**

**ÜYE**

**ÜYE**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.  
gün.../ay..../yıl.**

**Prof.Dr. Mustafa KILIÇ  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı**

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
<b>YARA VE YARA ONARIM TEKNİKLERİ</b>	3
Yara Etyolojisi	3
Yara İyileşme Tipleri	5
Yara Onarım Teknikleri	6
<b>FLEPLER</b>	10
Deri Flepleri	10
Serbest Flepler	12
İskemi Reperfüzyon Hasarı	15
<b>CURCUMİN</b>	19
Curcumin' in Biyolojik Etkileri	20
Curcumin' in Güvenliği	22
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	23
Kullanılan Denekler	23
Kullanılan Malzemeler	23
Sıçan Sol İ inferior Epigastrik Flebin Hazırlanması	24
Deney Protokolü ve Deneklerin Gruplandırılması	29
Deneklerin Bakımı	30
Değerlendirmeler	30



<b>BULGULAR</b>	34
<b>Topografik Değerlendirme Sonuçları</b>	34
<b>Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları</b>	35
<b>İstatiksel Değerlendirme Sonuçları</b>	37
<b>TARTIŞMA</b>	42
<b>SONUÇLAR</b>	59
<b>KAYNAKLAR</b>	60

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AV : Arterio-venöz

b FGF : Fibroblast büyüme faktörü

GSH-Px : Glutasyon peroksidaz

HBO : Hiperbarik oksijen

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : Hidrojen peroksit

ICAM-1 : İntersellüler adezyon molekülü 1

i.m. : İntramuskuler

i.p. : İntraperitoneal

KAT : Katalaz

KHD : Ksantin dehidrogenaz

KO : Ksantin oksidaz

L-NAME : N-nitro-L-arginin-metil ester

MDA : Melondialdehid

MPG : Merkaptopropionilglisin

MPO : Miyeloperoksidaz

NAD<sup>+</sup> : Nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu

NO : Nitrik oksit

PMNL : Polimorf nüveli lökositler

SOD : Süperoksit dismutaz

SOR : Serbest oksijen radikalleri

VCAM-1 : Vasküler hücre adezyon molekülü 1

<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>		
		<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b>	Basit tek sütür	7
<b>Şekil 2</b>	Vertikal matris sütür	7
<b>Şekil 3</b>	Horizontal matris sütür	7
<b>Şekil 4</b>	Subkutiküler sütür	8
<b>Şekil 5</b>	Yarı gömülü sütür	8
<b>Şekil 6</b>	Devamlı sütür	8
<b>Şekil 7</b>	Cilt stapleri	8
<b>Şekil 8</b>	Cilt bandı	8
<b>Şekil 9</b>	Derinin mikrosirkülasyonu	10
<b>Şekil 10</b>	Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflandırılması	11
<b>Şekil 11</b>	İskemi reperfüzyon hasarının mekanizması	17
<b>Şekil 12</b>	Curcumin' in kimyasal yapısı	20
<b>Şekil 13</b>	Curcumin' in biyolojik etkileri	20
<b>Şekil 14</b>	Curcumin' in ticari formu	24
<b>Şekil 15</b>	Sıçandaki epigastrik flep ve pedikülünün Şematik görünümü	25
<b>Şekil 16</b>	Anatomik kriterlere uygun epigastrik ada flebinin Çizimi	26
<b>Şekil 17</b>	Flebin ada Şeklinde hazırlanması	26
<b>Şekil 18</b>	Flep kan akımının mikroklemp yardımıyla kesilmesi	27
<b>Şekil 19</b>	Operasyon sonrası flebin orijinal yerine sütüre edilmesi	27
<b>Şekil 20</b>	Post operatif 8. saatte flebin görünümü	28
<b>Şekil 21</b>	Mikroklemp alınmadan önce flep pedikülünün görünümü	28
<b>Şekil 22</b>	Mikroklemp alındıktan sonra flep pedikülünün görünümü	29
<b>Şekil 23</b>	Curcumin' in hazırlanmış solüsyonu	29

<b>Şekil 24</b>	Post operatif 8. günde deney grubu flep dokusunda nekroze alanın görünümü	31
<b>Şekil 25</b>	Post operatif 8. günde kontrol grubu flep dokusunda nekroze alanın görünümü	31
<b>Şekil 26</b>	Deney grubunun nekroz alanlarının adobe photoshop 7.0 ile gösterimi	32
<b>Şekil 27</b>	Kontrol grubunun nekroz alanlarının adobe photoshop 7.0 ile gösterimi	32
<b>Şekil 28</b>	Nekroz yüzdelerinin grafiksel gösterimi	37

<b>TABLolar DİZİNİ</b>		
		<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b>	Histopatolojik değerlendirme için skorlama tablosu	33
<b>Tablo 2</b>	Histopatolojik değerlendirmede nekroz yerleşimi için skorlama tablosu	33
<b>Tablo 3</b>	Deney grubunun topografik değerleri	34
<b>Tablo 4</b>	Kontrol grubunun topografik değerleri	35
<b>Tablo 5</b>	Deney grubunun histopatolojik inceleme sonuçlarını gösteren tablo	36
<b>Tablo 6</b>	Kontrol grubunun histopatolojik inceleme sonuçlarını gösteren tablo	36
<b>Tablo 7</b>	Topografik verilerin tablosal gösterimi	37
<b>Tablo 8</b>	PMNL yoğunluğunun tablosal gösterimi	38
<b>Tablo 9</b>	Lenfosit yoğunluğunun tablosal gösterimi	38
<b>Tablo 10</b>	Kapiller yoğunluğunun tablosal gösterimi	39
<b>Tablo 11</b>	Gruplar arasındaki ödemin tablosal gösterimi	39
<b>Tablo 12</b>	Fibroblast proliferasyonunun tablosal gösterimi	40
<b>Tablo 13</b>	Kollagen yoğunluğunun tablosal gösterimi	40
<b>Tablo 14</b>	Nekroz yoğunluğunun tablosal gösterimi	41
<b>Tablo 15</b>	Nekroz yerleşiminin tablosal gösterimi	41

## TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimine ilk başladığım günden itibaren güler yüzü ve samimi tavırları ile bana umut ışığı olan, cerrahi tecrübelerini bizlerden esirgemeyen sevgili danışman hocam ve anabilim dalı başkanım **Prof.Dr. İnci Gökalan Kara** ' ya teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bizlere yardımcı olan hocalarım **Yrd.Doç.Dr. Dilek Bağdath** ve **Yrd.Doç.Dr. Ramazan Hakan Özcan**' a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın deney aşamasında fedakarca yardımcı olan mesai arkadaşım **Dr.Özgür Dal**' a ve diğer mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın deney aşamasında yardımını esirgemeyen **Uzman Veteriner Hekim Barbaros Şahin**'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın histopatolojik incelemelerinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocamız **Doç.Dr.Metin Akbulut** ve ekibine teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocamız **Prof. Dr. Mehmet Zencir** ve ekibine teşekkür ederim.

## GİRİŞ

Deri flepleri ile yumuşak doku kayıplarının onarımı Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi servislerinde en sık uygulanan operasyonlardan biridir. Doku kayıplı yaralar en sık; travma, tümör cerrahisi sonrası, konjenital deformiteler ve yanık gibi nedenler ile oluşmaktadır. Doku eksiklikleri onarım merdiveni üzerinden basit yöntemden karmaşık olana doğru yapılır (1,2). Bu sıra primer onarım, defektin ikincil iyileşmeye bırakılması, deri greftleri, lokal, uzak ve serbest fleplerle onarım şeklindedir. Genellikle en basit seçenek ilk tercih olabilse de artan bilgi ve gelişen mikrocerrahi yöntemler ile teknolojideki ilerlemeler sayesinde uygun olgularda daha üst basamaklar ilk tedavi seçeneği olabilmektedir (3).

Günümüzde mikrocerrahi olanakların gelişmesi serbest flep uygulamalarının yaygınlık kazanmasına neden olmuştur. Serbest flep uygulamaları, fonksiyonel ve estetik sonuçlarının mükemmel olması ve enfekte yaralarda bile rekonstrüksiyona izin verebilmesi nedeniyle öncelikle tercih edilebilmektedir. Serbest flep kaybı nedenleri arasında; arteriyel yetmezlik, venöz yetmezlik, anastomoz hattında tromboz oluşumu ve iskemi reperfüzyon hasarı önemli bir yer tutmaktadır (3).

Reperfüzyon hasarı, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku yada organlarda meydana gelen hasardır. İskemik dokuya oksijen girişi SOR salınımı yolu ile bir seri biyokimyasal, inflamatuvar ve hücresel değişikliklere neden olmaktadır. Neticede reperfüzyon ile iskemi sonucunda oluşan doku hasarı daha da artmaktadır. Bu reperfüzyona bağlı hasarı azaltmak için çok çeşitli tedaviler denenmiştir (4).

Curcumin, tropikal bir bitki olan *Curcuma Longa*'nın sarı tozundan elde edilir. Curcumin ile ilgili yapılmış olan deneysel çalışmalarda curcumin'in bir çok biyolojik etkisi açıklanmaya çalışılmıştır. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan, yara iyileştirici, antimitojenik, antikarsinojenik, antimetastatik, nöro koruyucu, anjiogenezi düzenleyici etkileri bulunmaktadır (5).

Curcumin'in antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğinden dolayı iskemi reperfüzyon modelinde oksidan hasarı önleyerek deri flebi yaşamı üzerine olumlu etkisinin olacağı kanaatine vardık. Bu sebeplerden dolayı curcumin'in sıçanlarda

planlanan aksiyel paternli deri flebinde oluşturulan iskemi reperfüzyon modelinde reperfüzyon hasarından koruyucu etkilerini ve flep yaşamına olan olumlu etkilerini değerlendirmek için topografik ve histopatolojik değerlendirme yöntemleri kullanarak araştırmayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

### YARA VE YARA ONARIM TEKNİKLERİ

Yara, herhangi bir nedenle dokularda anatomik bütünlüğün bozulmasıdır. Deri ve mukoza örtüsü sağlam, derin dokularda anatomik bütünlük bozulmuş ise bu yaraya “**kapalı yara**” denir. Deri ve mukozayı içeren, anatomik bütünlüğün bozulduğu yaralar ise “**açık yara**” olarak tanımlanır (6).

Kapalı yaralar; kontüzyon, hematom ve abrazyon neticesinde meydana gelmektedir (6).

#### Yara Etyolojisi

Açık yaraların ana sebepleri aşağıda sıralanmıştır.

##### **1. Cerrahi İnsizyon Yaraları :**

Genellikle cerrahi hastalıkların tedavisi nedeniyle yapılan kesilerdir. İnsizyon hatları seçilmiş bölgelerdedir. Yara planlı bir şekilde ve antiseptik koşullarda olduğu için iyileşmesi ve sonuçları iyidir (6,7).

##### **2. Travma :**

Laserasyon , avülzyon tipi yaralanmalar, kesici-batıcı alet yaralanmaları, trafik kazaları ve ateşli silah yaralanmaları bu gruba dahildir. Ateşli silah yaralanmaları önem arz etmektedir. Ateşli silahların dokuda yaptıkları hasar kinetik enerji ile orantılıdır. Ateşli silah yaralanmasında hız ne kadar fazla ise doku harabiyeti de o kadar fazladır (6,7).

##### **3. Yanık :**

Yanıklar çok çeşitli nedenlerle meydana gelmektedir. Sıcak sıvı yanığı, sivil toplumda görülen yanığın en sık sebebidir. Sıvı yanığının derinliği; sıvının ısı derecesine, etkene maruz kalma süresine ve sıvının viskozitesine bağlıdır. Isı dışarıdan doğrudan alev yada katı cisimlerin teması ile kuru yanık şeklinde, sıvı ya da gazların etkisiyle haşlama tarzında, özel durumlarda bazı kimyasal maddeler ve doğrudan elektrik akımının geçişine bağlı oluşabilir. Termal yaralanma; epidermisi, dermisin bir kısmını veya tamamını, hatta subkutanöz dokuyu içeriyor olabilir. Yanık derinliğinin artması yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (6-8).

Yanık yarasının derinliğinin hesaplanması, yara tedavisi yönetimi ve cerrahi müdahale kararı vermesi açısından önemlidir (1,2,8). Yanık derinliği kategorileri aşağıda verilmiştir :

Yüzeysel yanıklar; sadece epidermin üst tabakalarını içerirler. Eritematöz ve ağrılıdır. Bu tür yanıklar 3-5 gün içerisinde kendiliğinden iyileşir. Oral analjezik ilaçlar hastanın anksiyetesini ve ağrısını azaltmak için verilebilir. Yüzeysel yanıkların karakteristiği güneş yanıklarıdır (1,2).

Kısmi kalınlıktaki yanıklar; epidermin tamamını ve dermin bir kısmını içerir. Kısmi kalınlıktaki yanıklar dermal yaralanmanın derinliğine göre yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılırlar. Yüzeysel yanıklar tipik olarak; pembe renkte ve nemli olup dokunma ile ağrılıdır. Bu grubun prototipi sıcak su yanıklarıdır. Bu tip yanıklar 2 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşirler. Bu yaralanmadaki en iyi tedavi, antibiyotikli yağlı pomadlı pansumanlardır (1,2).

Derin kısmi kalınlıklı yanıklar, epidermis ile beraber dermin retiküler tabakasını da içerir. Bu yanıklar tipik olarak; kuru, pembe-alacalı ve beyaz renkte olup, açıkta kalan sinir uçlarının irritasyonuna bağlı olarak aşırı ağrılıdır. Eğer enfeksiyondan korunursa 3 ile 8 hafta arasında kendiliğinden iyileşme şansına sahiptir. Bu özellik derin dermiste halen bulunan canlı yapıların varlığına bağlıdır. Ancak bu spontan iyileşme tipik olarak kontraksiyon, skar oluşumu ve kontraktür ile gerçekleşir. Bu yüzden 3 hafta içerisinde reepitelizasyonu tamamlanmayan yaralarda cerrahi eksizyon ve greftleme önerilmektedir (1,2,6).

Tam kat yanıklar; epidermis ve dermin tamamını içerir. Bu yaralar kahvesiyah renkte kösele gibi olup, sinir uçlarının tamamen yanmasına bağlı olarak hissizdirler. Tam kat kalınlıktaki yanıkların en iyi tedavisi, eğer çok küçük boyutlarda değilse eksizyon ve deri grefti ile onarımdır (1,2,6).

#### **4. Vasküler Orijinli Yaralar :**

Venöz ve arteriyel dolaşım bozukluğu ile seyreden hastalıklarda görülür. Venöz yetmezliğe bağlı yaralar, daha yüzeysel ülserler şeklinde iken, arteriyel yetmezliğe bağlı yaralarda ise derin dokulara kadar ulaşabilen ülserler görülür. Bu yaralar daha çok alt ekstremitelerde görülür. Varis ülserleri ve Buerger hastalığında görülen yaralar bu gruba örnek olarak verilebilir (1,6).

### **5. Tümör Eksizyonu Sonrası Görülen Yaralar :**

Bu yaralar cildin ve yumuşak dokuların tümöral dokularının geniş eksizyonu sonrasında oluşurlar. Bu nedenle genellikle primer onarım ile kapatılamamaktadır, onarım için deri grefti , lokal flepler, bölgesel flepler veya serbest flep uygulamaları gerekebilmektedir (1,2,6).

### **6. Radyasyon Yaraları :**

Radyasyon etkisinin 2 temel biçimi, ışınlanma ve kontaminasyondur. Kontaminasyon radyoaktif maddenin retansiyon yoluyla bedenle doğrudan temasını anlatan bir terimdir. Işınlama ise radyasyon dalgalarının insan bedenine doğrudan girişini anlatan bir terimdir. Deri ve diğer kanserlerin tedavisi nedeniyle radyoterapi uygularken doz aşımı olan durumlarda, araya giren enfeksiyon ile deri direncininde azalması ile radyasyon yarası görülmektedir. Radyoaktif ışınlar doku hücrelerine direkt destrüktif etki yaparak, hücre metabolizmasında mitoz bölünmeyi engelleyerek, vasküler endarterit ve trombozis ile bölgesel kanlanmayı bozarak radyonekroza neden olurlar. Bu yaraların diğer yaralardan en büyük farkı, radyonekroz sahasının etrafındaki yumuşak dokularında dolaşımlarının kötü olmasıdır (1,6).

Radyonekroz tedavisinde amaç; nekrotik bölgenin geniş debridmanı ve defektin iyi kanlanan dokularla onarılmasıdır (1,6).

### **Yara İyileşmesi Tipleri**

Yara iyileşmesinin 3 tipi bulunmaktadır (6).

#### **1. Primer İyileşme :**

Belirgin bakteriyel kontaminasyon ve doku kaybının olmadığı durumlarda yara kenarlarının direkt yaklaştırılarak kapanması sonucu meydana gelen iyileşmedir. Yara kapanması sütürasyon, stapler, strip tape gibi materyaller kullanılarak yapılır. Bu iyileşme tipinin geç primer kapanan formuda vardır. Burada hasara uğramış doku steril şartlarda günde 2 kez nemli pansumanlar ile enfeksiyon ve bakteriyel kontaminasyondan korunmak için kapatılır. Peroksid ve iyod bileşikleri kullanılmadan kaçınılmalıdır. Çünkü bu antiseptikler canlı dokularda en az bakteriler

kadar hasar yapıcıdır. Açık bırakılan yarada anjiogenez ile doku oksijenasyonu ve kanlanması artar. Olay yerine gelen lökositler, bakterileri kendilerine çekip tahrip ederek uzaklaştırırlar. Daha sonra yara dudakları yaklaştırılarak primer kapatılır (7,12).

### **2. Sekonder İyileşme :**

Yara alanında granülasyon dokusunun gelişerek yara alanını doldurması beklenerek, spontan rejenerasyon ve reepitelizasyonun gelişmesi ile meydana gelen iyileşmedir. Bu yaralarda cerrahın katkısı yara bakımı ile sınırlı kalmaktadır. Yanık yaraları gibi bazı yaralarda primer kapatma mümkün olmamaktadır ve sekonder iyileşme beklenmektedir. Bu yaklaşım ile yaranın uzun süre açık kalması yoğun ve uzamış enflamasyon ve buna bağlı aşırı kontraksiyon ile fibroplazi nedeniyle potansiyel problemler taşımaktadır. Sekonder kapama kötü skara ve eklemleri çaprazladığı durumlarda kontraktür nedeniyle eklem hareketlerinde kısıtlılığa neden olabilir (7,12).

### **3. Tersiyer İyileşme :**

Sekonder olarak iyileşebilecek yaraların herhangi bir yerden greft yada flep şeklinde doku getirilerek yaranın kapatılmasıdır.

## **Yara Onarım Teknikleri**

### **1. Primer Onarım :**

Yarayı kapatmada en sık tercih edilen metod sütür ile primer kapatmadır. Stapler, cilt bantları veya yara yapıştırıcıları belirli durumlarda etkilidirler. Kullanılan metoddan bağımsız olarak, yara dudaklarının gerginlik olmadan karşı karşıya getirilmesi minimal skarla primer iyileşmeyi sağlaması açısından önemlidir. Aşağıda sütür teknikleri özetlenmiştir (1,6).

#### **1.1. Basit Tek Sütür**

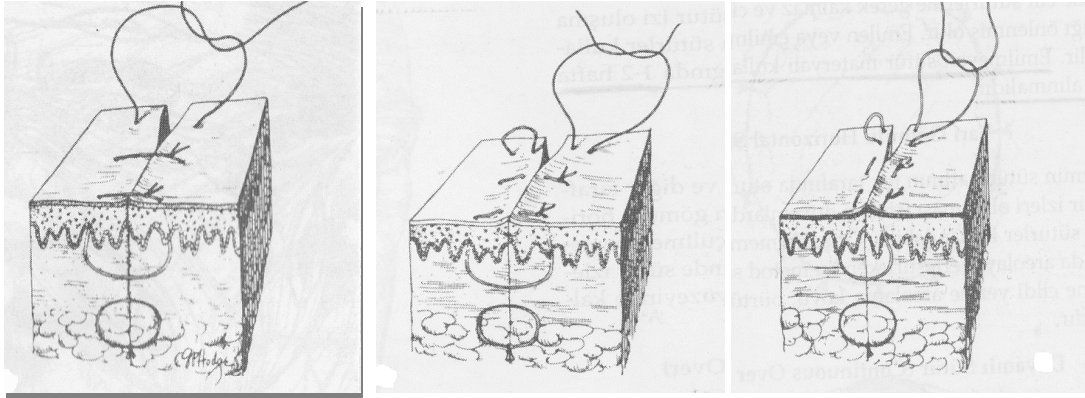
Basit tek sütür en sık kullanılan ve altın standart olan sütür tekniğidir. Sütür ciltten geçip iğnenin girdiği açıdan daha fazla dermisi içerecek şekilde geçer. Böylece yara dudakları evertte olmuş olur. Kullanılan sütür materyaline göre değişkenlik gösterebilse de dikişler yaklaşık 5-7 mm aralıkta ve yara dudağından 1-2 mm uzakta konulmalıdır (1,6), (Şekil 1).

### **1.2. Vertikal Matris Sütür**

Yara dudaklarını everte etmek gerekiyorsa ve sadece basit sütürler ile bunu gerçekleştirmek mümkün değil ise vertikal matris sütürler kullanılabilir (1,6), (Şekil 2).

### **1.3. Horizontal Matris Sütür**

Horizontal matris sütürler eversiyon ile birlikte yara dudaklarının yaklaştırılmasını sağlamaktadır. Kalın kılsız ciltlerde avantajlıdır (1), (Şekil 3).



Şekil 1: Basit tek sütür

Şekil 2: vertikal matris sütür

Şekil 3: Horizontal matris sütür

Şekil 1, 2 ve 3, Thorne ve ark. (2010)' dan alınmıştır.

### **1.4. Subkutiküler Sütür**

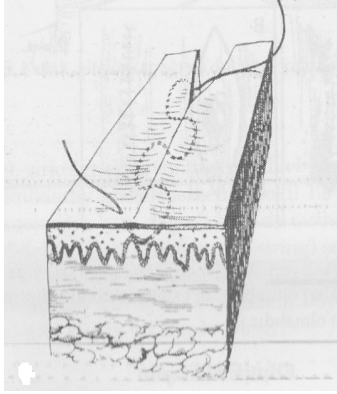
Subkutiküler sütürler tek tek veya devamlı olacak şekilde yerleştirilebilir. Devamlı subkutiküler onarımda, iğne horizontal olarak süperfisiyel dermisten cilde paralel şekilde geçirilerek yara dudaklarının tam kapanması sağlanır. Emilmeyen sütür materyali kullanıldığında sütür 2 hafta sonra alınır (1), (Şekil 4).

### **1.5. Yarı Gömülü Horizontal sütür**

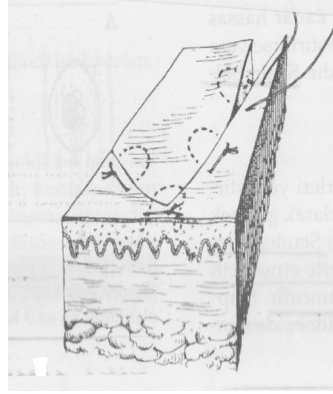
Düğümün sütür hattının tek tarafında oturması ve diğer tarafta sütür izleri olmaması istenen durumlarda kullanılabilir (1), (Şekil 5).

### **1.6. Devamlı Sütür (Continuous Over and Over)**

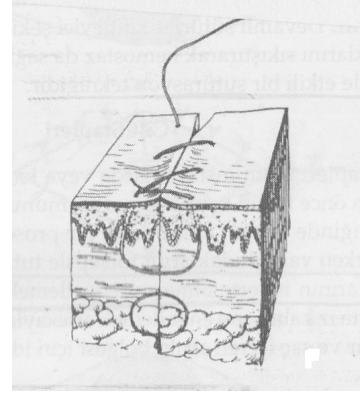
Devamlı sütürler, yara dudaklarının önceden bir miktar yaklaştırılmasının gerektiği hızlı bir tekniktir. Bu teknik, hızlı uygulanması ve aynı zamanda hemostaz etkisi ile özellikle skalp kesilerinde uygulanır. Dikişin kilitlenmesi ayrıca hemostaz sağlar (1), (Şekil 6).



Şekil 4: Subkutiküler suture.



Şekil 5: Yarı gömülü suture .



Şekil 6: Devamlı suture.

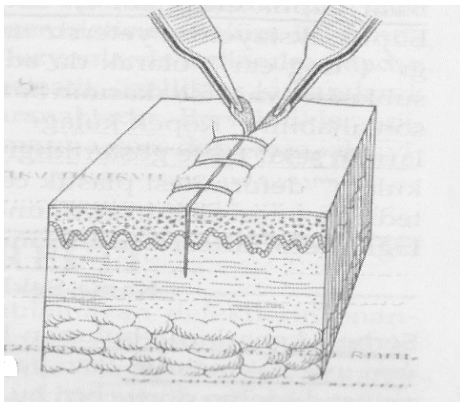
Şekil 4, 5 ve 6, Thorne ve ark. (2010)' dan alınmıştır.

### **1.7. Cilt Stapleri**

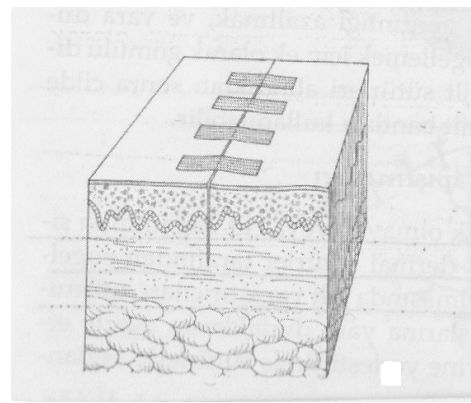
Uzun insizyonlarda veya kalıcı sutureleri yerleştirmeden önce flebin veya cildin durumunu geçici olarak görmek istediğinde zaman kazandıran bir prosedürdür. Stapleri yerleştirirken yara dudaklarını forsepsle tutarak evert etmek cilt kenarlarının invert olmasını engellemekte yardımcıdır (1,6), (Şekil 7).

### **1.8. Cilt Bandı**

Cilt bandları yara dudaklarını yaklaştırmada etkili olsa da derin tabakaları yaklaştırmak, gerginliği azaltmak ve yara dudaklarının inversiyonunu engellemek için ek olarak gömülü dikişler ile desteklenmelidir. Ayrıca sutureler alındıktan sonra destek amacı ile kullanılabilir (1,6), (Şekil 8).



Şekil 7: Cilt stapleri. Thorne ve ark. (2010)' dan alınmıştır.



Şekil 8: Cilt bandı. Thorne ve ark. (2010)' dan alınmıştır.

### **1.9. Cilt Yapıştırıcıları**

Gergin olmayan cilt kapatılmasında, cilt kapatılması sırasında gerginliğin dermal gömülü sütürler ile engellendiği yerlerde cilt yapıştırıcıları kullanılabilir (1).

### **2. Deri Grefti :**

Deri grefti, bir defektin kapatılması için başka bir bölgeden tüm ilişkisi kesilerek alınmış deri parçasıdır. Deri greftleri primer olarak kapatılmayan defektlerin onarımında standart bir seçenektir. Deri greftleri içerdiği dermisin miktarına bağlı olarak kısmi veya tam kalınlıkta olarak sınıflandırılırlar. Kısmi kalınlıkta deri greftleri dermisin bir kısmını, tam kalınlıktaki deri greftleri ise tüm dermisi içerirler. Herhangi bir greft yaşması için aktarıldığı bölgede tabandan vaskülarizasyona gereksinim duyar (1,2,6). Deri greftleri verici sahadan ayrıldığında ve adapte edildikleri alanda revaskülarize olduğunda kontrakte olur:

Primer kontraksiyon; verici sahadan henüz ayrılan dokuda hemen oluşan kontraksiyondur. Dermisteki elastine bağlıdır. Greft ne kadar fazla dermis içeriyorsa primer kontraksiyon o kadar olmaktadır (1,2).

Sekonder kontraksiyon; esas sorundur ve miyofibroblast aktivitesine bağlı iyileşmiş greftte görülen kontraksiyondur. Kısmi kalınlıkta deri greftleri ne kadar ince olursa sekonder kontraksiyon o kadar fazla olur (1,2).

### **3. Fleple Onarım :**

Flep, kan dolaşımını korunarak alıcı alandan verici alana aktarılabilen doku birimidir. Çok sayıda flep tipleri ve sınıflandırma yöntemleri mevcuttur. Flepler içerdikleri dokulara (deri, kas-deri, kemik-kas-deri), defekte olan özel ilişkisine göre (lokal, bölgesel, uzak), kan dolaşımına (random, aksiyel), ilişkili defektleri kapatmak için hareketine göre (ilerletme, döndürme, transpozisyon) sınıflandırılabilir (1,2).

Flepler zaman içerisinde yerleştirdikleri bölge vasküler bağlantı geliştirdikleri için belli bir süreden sonra artık pediküle ihtiyacı olmaz. Deri flepleri için bu süre genellikle 21 gündür. Bu süre dolduğunda fonksiyonel ve kozmetik nedenlerle gerekli görülürse pedikülü kesilebilir. Flepler, özellikle kas flepleri deri greftlerinden farklı olarak enfekte ve zor iyileşen yaraların kapatılmasında fonksiyonel olarak çok etkili olurlar. Ayrıca yarada bulunan enfeksiyonu kontrol ederler ve yara kan dolaşımını düzeltirler (1,2,6).

Bu özelliklerinden dolayı enfekte yaraların ve venöz ülserler gibi zor kapanan kompleks yaraların kapatılmasında flepleri üstün kılmaktadır (1,2).

## FLEPLER

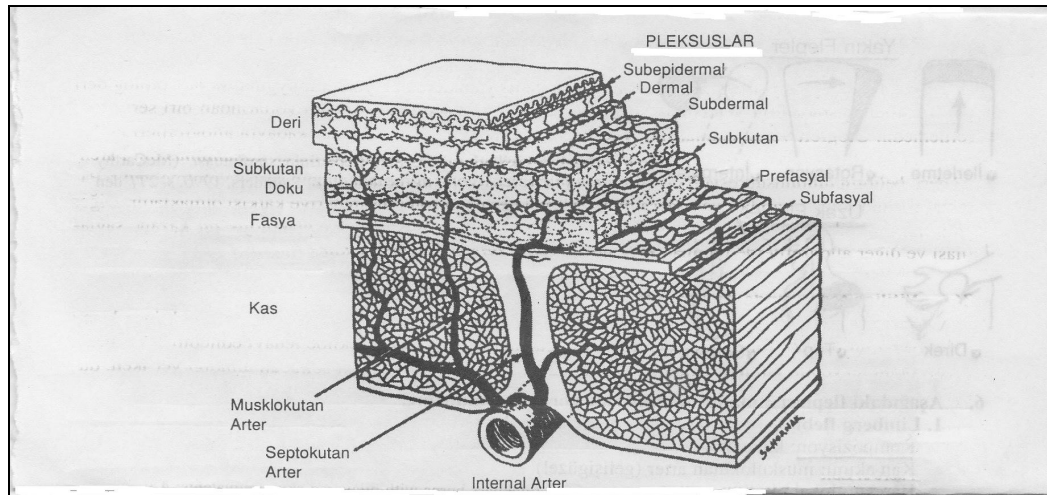
Flep, kan dolaşımı korunarak alıcı alandan verici alana aktarılabilen doku birimidir (1,2,6).

### Deri Flepleri

Deri flepleri, beslenmesini vasküler pedikülü ile sağlayan deri ve subkutan dokuyu içeren fleplerdir (2,9). Deri fleplerinde besleyici kaynak olarak dermal-subdermal pleksus mevcuttur (2,9). Cerrahi bir flebi besleyen arterler deri kısmına 2 temel yolla ulaşırlar:

1. Muskulokutan arterler; üstteki derinin dolaşımına altta yatan kas gövdelerinin içerisinde dik olarak ilerleyerek ulaşırlar. En sık olarak gövdenin geniş ve yassı kaslarını (latissimus dorsi, rektus abdominis) örten derinin beslenme şeklidir (2,9), (Şekil 9).

2. Septokutan arterler; segmental veya muskulokutan damarlardan orijin alıp, deriye direkt olarak intermuskuler septal fasyadan ulaşırlar. Bu dağılım en sık ekstremitenin uzun ve ince kasları arasında (radial ön kol flebi, dorsalis pedis flebi, lateral kol flebi) görülür (2,9), (Şekil 9).



Şekil 9: Derinin mikrosirkülasyonu. Weinzweig ve ark. (2007)' den alınmıştır.



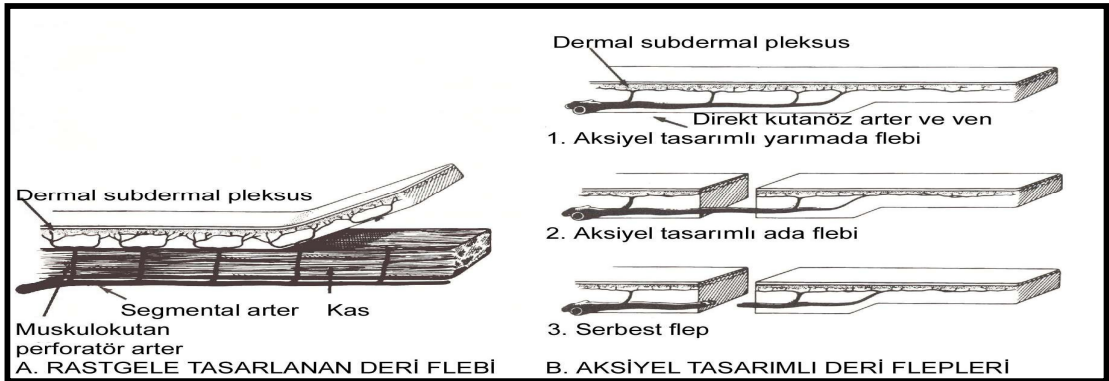
## ***Deri Fleplerinin Dolaşımına Göre Sınıflandırılması***

### ***1.Rastgele Tasarlanan (Random Paternli) Flepler :***

Random paternli fleplerin geliştirilmesi sırasında deriye kan temin eden kaynağın subdermal pleksus olduğu bilinir (1,2). Arteriyel ve venöz kanal ağı olan subdermal pleksus deriye paralel şekilde bulunur. Lokal kutanöz flepler olarak da bilinen random paternli deri flepleri bu subkutan pleksuslar ile beslenirler. Pedikülünden spesifik bir arter ve ven geçmez. Vücudun herhangi bir bölgesinden hazırlanabilir. Genellikle boyu eninin iki katını geçmez (1,2,9,12), ( Şekil 10 ).

### ***2.Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Flepler :***

Anatomik olarak özel bir arteriyel - venöz sistemi vardır. Pedikülünden spesifik arter ve ven girer (1,3). Direkt kutanöz arterler kas ile subkutanöz doku arasında ilerledikleri için flep proksimalinde subkutanöz dokunun tüm kalınlığını içerir. Boyları rastgele tasarımı fleplerden daha uzun boylu olarak planlanabilir. Bu flebin avantajı boyu eninin 5-6 katı kadar hazırlanabilir olmasıdır. Aksiyel paternli flepler ; yarım ada, ada ve serbest flepler olarak hazırlanabilir (1,2,9,12), ( Şekil 10 ).



Şekil 10 : Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflandırılması. Thorne ve ark. (2010)' dan alınmıştır.

Ayrıca 1985 yılına Fujino ve ark. pediküllü flepleri; kutanöz flep, fasiyokutanöz flep, septokutanöz flep, adipofasiyal flep ve muskulokutanöz flep olmak üzere 5 gruba ayırmışlardır (10).

## **Serbest Flepler**

İstenilen şekil ve boyutta hazırlanan dokuların, besleyici damarları ile birlikte verici alandan alınıp, uzaktaki alıcı alan damarlarına mikrocerrahi teknikle taşınması prensibine dayanır (1,3,11).

### ***Tarihçe***

İlk deneysel flep transferi 1963 yılında Goldwyn, Lamb ve White tarafından köpeğe yapılmıştır. Krizek ve ark. 1965 yılında köpeğe kasık flebi transferi ile ilk uzun süreli başarılı deneysel çalışmayı yapmışlar. Stauch ve Murray 1967 yılında yaklaşık 1 mm çaplı damarlara mikrovasküler anastomoz ile sıçan kasık flebini boyuna transfer etmişler. Bu transfer edilen 33 kasık flebinin % 61' i uzun dönem yaşamıştır. O'Brien ve Shanmugan 1973 yılında yaklaşık 1 mm çaplı femoral damarlara mikrovasküler anastomoz ile 27 kasık flebini % 100 başarı ile transfer ettiklerini rapor etmişler. Aynı zaman içinde aksiyel patternli flepler kavramı gelişmiş. Bu tarihteki bu flepler örnek olarak; Bakamjian 1965 yılında deltopektoral flebi, McGregor ve Jackson 1972 yılında kasık flebini tanımlamışlar. Smith ve ark. 1972 yılında deri fleplerinin mikrovasküler anastomoz ile transferini tanımlamışlar.

Antia ve Buch 1971 yılında abdominal deri ve yağ içeren süperfisiyal epigastrik pediküllü vaskülarize dermolipomatöz grefti yüz kontur deformitesini düzeltmek için transfer ettiklerini rapor etmişler. Kaplan, Buncke ve Murray 1973 yılında süperfisiyal sirkumfleks iliak arter pediküllü kasık flebini ağız tabanına transfer etmişler. McLean ve Buncke ise 1972 yılında omentumu mikrovasküler teknik ile skalp bölgesine transfer etmişler. Ancak mikrovasküler teknik ile tamamen başarılı deri flebi transferini 1973 yılında Daniel ve Taylor rapor etmiştir. Bu otörler süperfisiyal epigastrik pediküllü kasık flebini ayak bileğine ilk başarılı transferi gerçekleştirmişler (3).

May ve ark. 1978 yılında tavşanda yaptığı serbest epigastrik flep uygulamasında no-reflow fenomenini tanımlamıştır. Manson ve ark. 1986 yılında sıçanlarda uyguladığı epigastrik flep modelinde iskemi reperfüzyon hasarından koruyucu etki amaçlı serbest radikal süpürücüleri kullanarak flep yaşamını arttırdığını gözlemlemiştir. Bu çalışmalardan başka yakın zamanda islemi reperfüzyon hasarından korumak için çeşitli otorler tarafından çeşitli ajanlar denenmiştir (3).

### ***Serbest Flep Transferi Endikasyonları***

Serbest flep transferi rekonstrüktik merdivenin tepesinde yer almaktadır ve bölgesel dokular yetersiz kaldığında veya rekonstrüksiyon için optimum sonuç veremeyeceği düşünüldüğünde dikkate alınmalıdır. Serbest flep transferi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır (1-3,11).

1. Lokal ve bölgesel dokuların mevcut olmaması; enfeksiyon, enflamasyon, önceki radyoterapi öyküsü, yetersiz hacim ve yüzey alanı, yetersiz pedikül uzunluğu ve bölgesel donör saha morbiditesinin kabul edilemez olduğu durumlar.

2. Açıkta duran kemik ve/veya nörovasküler yapıların örtülmesi; kalvariyal, toraks ve alt ekstremitte defektlerinin rekonstrüksiyonunda.

3. Kompozit rekonstrüksiyonun gerektiği durumlar; kombine mandibula ve ağız tabanı rekonstrüksiyonları örnek olarak verilebilir.

4. Fonksiyonel kas rekonstrüksiyonu; fasiyal paralizi için reanimasyon güzel bir örnektir.

5. Hacim ve kontur rekonstrüksiyonu; meme rekonstrüksiyonu.

6. Ölü boşluğun daraltılması veya azaltılması; aşırı yumuşak doku rezeksiyonlarından sonra yapılan rekonstrüksiyonda endikedir.

### ***Serbest Flep Transferinin Avantajları***

1. Tek evreli rekonstrüksiyon imkanı sağlaması; abdominal flep, çapraz bacak flebi ve uzak pediküllü fleplerin aksine serbest flep transferi ile rekonstrüksiyon tek evrede başarılmaktadır (3).

2. Donör saha çeşitliliği; kompozit rekonstrüksiyon gerektiren durumlarda günümüzde boyut, yüzey, kalınlık, renk ve içerin bakımından (kas, kemik, tendon, saçlı deri) serbest flepler için çeşitli donör saha seçenekleri mevcuttur (3,11).

3. Kabul edilebilir donör saha morbiditesi.

4. Erken mobilizasyon; özellikle uzak flep uygulamaları ile yapılan immobilizasyon sonucunda oluşan eklem kontraktürleri gibi sorunlar serbest flep transferleri ile rekonstrüksiyonda görülmemektedir (3).

5. Vasküler dolaşımı yüksek doku aktarılması; özellikle enfekte ve radyonekroz ile oluşan yaraların rekonstrüksiyonunda etkili bir yöntemdir (3,11).

### ***Serbest Flep Transferinin Dezavantajları***

1. Uzun operasyon süresi; bu sorun donör saha ve alıcı saha diseksiyonların aynı anda yapılabildiği çift ekibin çalışma imkanı ile azalmıştır (3,11).

2. Alıcı bölge damarlarının anastomoz için uygun olmaması; ağır travma sonucu oluşan defektlerde ve önceden radyoterapi uygulanması gibi morbidite durumlarında defekt bölgesinin çevresindeki damarlarda da ağır hasar meydana gelmiştir. Bu sorun genellikle ven greftleri ile aşılabilmektedir (3,11).

3. Vasküler tromboz; çoğu vasküler komplikasyon yetersiz preoperatif planlanma ve itinasız yapılan mikrocerrahi tekniğe bağlıdır (2,3,11).

### ***Serbest Flep Transferinde Postoperatif Sorunlar***

Serbest flep transferi sonrasında postoperatif dönemde görülen sorunlar; genel sağlık problemleri ve lokal problemler olarak ele alınabilir. Genel sağlık problemleri bu operasyonun doğasına bağlı olarak oluşmaktadır. Örnek verilecek olursa ileri yaştaki bir hastadan geniş tümör rezeksiyonu sonucunda oluşan doku defektini onarmak için serbest flep transferi yapıldığında, hastanın genel sağlık durumunun komorbiditesi ve uzun operasyon sürecine bağlı olarak hastanın postoperatif dönemde pulmoner ve kardiyak komplikasyonlarına zemin hazırlamaktadır. Ayrıca postoperatif dönemde hastaya aşırı sıvı yüklemesi yapılması durumunda pulmoner ödem gibi komplikasyonlara rastlanabilmektedir (3).

Serbest flep transferi sonrası görülen lokal sorunlar ise defektin doğasına, mikrocerrahi anastomozun itina ile yapılıp yapılmamasına, anastomoz için uygun damarların bulunabilirliğine ve bu damarların hasarlı olup olmamasına bağlı oluşur. Bu lokal problemler sonucunda kısmi veya tam flep kaybı gerçekleşebilmektedir. Postoperatif dönemde flep kaybına neden olabilecek sorunlar ele alındığında:

1. Arteriyel yetmezlik; flebe kan akımının azalması veya olmamasını tanımlar. Bu durumda flep soluk görümlü, kapiller dolumu azalmış, flep ısısı düşüktür. Arteriyel yetmezlik genellikle hipotansiyona, tromboza, vasküler spazma ve no-reflow fenomenine bağlı olabilir (2,3).

No-reflow fenomeni, iskemik bir organın kan desteğinin yeniden sağlanmasına rağmen kan dolaşımının yeniden başlayamaması durumuna denir. Mekanizmasında ;

endotelial yaralanma, trombüs oluşumu ve intravasküler sıvı yetersizliği suçlanmaktadır. Bu durumun şiddeti, iskemi zamanı ile doğru orantılıdır (2,3).

2. Venöz yetmezlik; flepten venöz drenajın azalması veya olmaması durumunu tanımlar. Genellikle flep konjesyone ve rengi maviye yakın koyu renklidir. Kapiller dolum hızlanmış ve flebin pedikülden uzak bir bölgesinin iğne ile delinmesi sonucu hızlı ve koyu kırmızı kanama meydana gelir (2,3).

3. Tromboz

4. İskemi reperfüzyon hasarı

### **İskemi Reperfüzyon Hasarı**

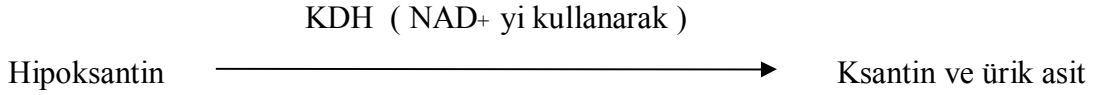
İskemi reperfüzyon hasarı, iskemi sonrası damarsal akımın yeniden sağlanması ile meydana gelen ve iskeminin neden olduğu hasardan daha fazla oluşan doku hasarını tanımlamaktadır (2,4,21). İskemik hasar ile reperfüzyon hasarı arasındaki fark, zayıflamaya bağlı olan hücrel ölümüne karşılık bombalama şeklindeki hücrel ölümler ile karakterizedir. İskemi; oksijen azalması, ATP azalması, kalsiyum azalması ve hücre membran disfonksiyonu gibi mekanizmalar ile zayıflamaya bağlı ölümlere neden olur. Reperfüzyon ise; serbest radikal oluşumuna bağlı nötrofil respiratuvar patlama, hücre adezyon moleküllerinde up-regulasyon sonucu nötrofil degranülasyonu ve diapedezi, lökosit, trombosit ve endotelial hücrelerden peptid ve lipid proinflatuvar mediatörlerin salınımı mekanizmaları ile bombalama şeklinde hücre ölümüne neden olur. Reperfüzyon hasarına en fazla duyarlı olan hücrel yapılar; zar lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleridir (15).

İskemik dönemde hücrede metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücrel oksidatif fosforilasyon azalır ve adenosin 5-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır (15). Hücrede enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na<sup>+</sup> K-ATP az pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içi Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> iyon konsantrasyonları artar. Hücre içinde Ca<sup>2+</sup> iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir. Aynı zamanda bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflatuvar

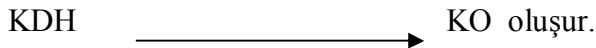
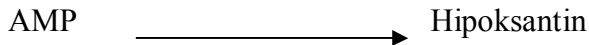
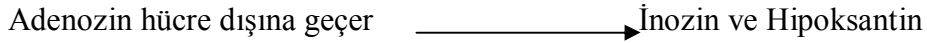
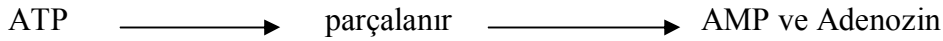
sitokinlerin, lökosit adezyon moleküllerinin yapımında artış olup, buna karşılık antioksidan enzimlerin oluşumunda azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı dayanıksız kılar (15).

İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde kullanımı devam ettiği için ATP den AMP ve adenozin oluşur. Adenozin hızla hücre dışına difüze olur ve inozin ve hipoksantin'e parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrogenazın (KDH) ksantin oksidaz (KO)' a dönüşümüne yol açar (15).

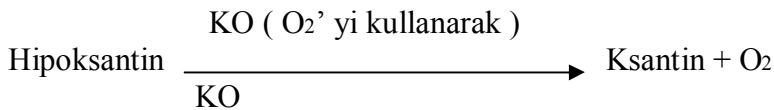
**Normal şartlarda** hipoksantin ürik aside metabolize olur ve bu reaksiyonda elektron alıcı nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu (NAD<sup>+</sup>)' dur (4).



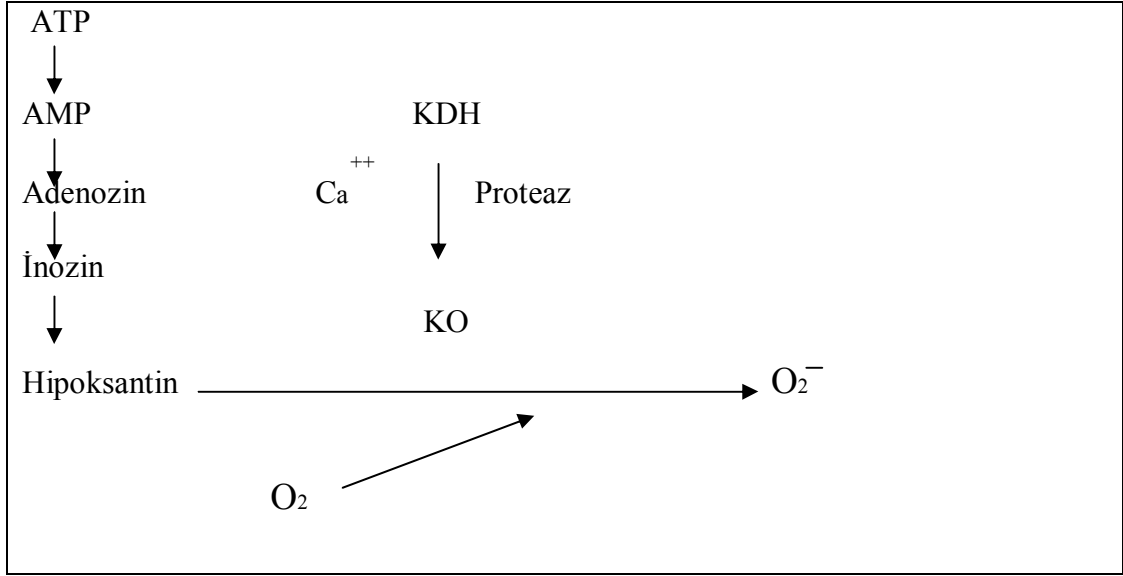
**Hipoksi ya da iskemi nedeniyle** KDH , KO' a dönüştüğünden hipoksantin ürik asite dönüşümü KO tarafından gerçekleşir ve bu reaksiyonda ise elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır (4).



**Reperfüzyon ile :**



İskemi reperfüzyon hasarının mekanizması ve meydana gelen kimyasal reaksiyonlar genel olarak aşağıdaki şekil 11’ da özetlenmiştir.



Şekil 11 : İskemi Reperfüzyon hasarının mekanizması

İskemi reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlar birbirleri ile ilişkileri karmaşık, hücrel ve humoral olaylar serisidir (13).

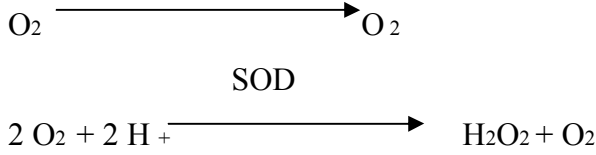
Özellikle :

- 1.Serbest oksijen radikalleri
- 2.Polimorf nüveli lökositler (PMNL)
- 3.Kompleman sistemi
- 4.Endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör, hasarın nedenleri arasında yer almaktadır (4,15).

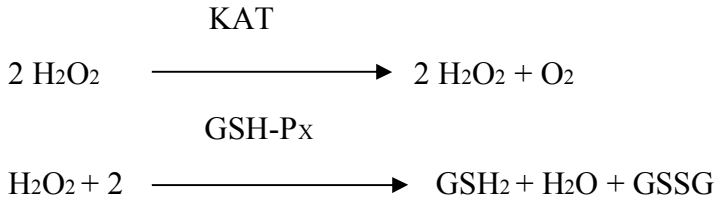
### ***1.Serbest Radikaller :***

Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, NO, uyarılmış nötrofil, mitekondrial elektrontransport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir (4,15).

**1.1.Süperoksit radikali**, oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur. Serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit ( H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> )' e indirgenir (4,15).



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, katalaz ( KAT ) veya glutatyon peroksidaz ( GSH-Px ) tarafından toksik olmayan ürünlere dönüştürülür (4,15).



**1.2.Hidroksil (OH) Radikali**, oldukça reaktif ve toksik bir radikaldir. OH radikali büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipidler gibi makromoleküller ile reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olur. Makromoleküller hücrelerde kısıtlı miktarda bulduklarından bu yapılarda oluşan hasar oldukça önemlidir (21).

## **2.PMNL' ler :**

İskemi reperfüzyon ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adezyonu meydana gelir. Diğer taraftan, PMNL yüksek miktarda SOR üretme kapasitesine de sahiptir. İskemi reperfüzyon hasarında PMNL'nin rolü ile ilgili bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür (4,15,21).

- Bunlar :
- 1.Mikrovasküler oklüzyon
  - 2.SOR salınması
  - 3.Sitotoksik enzim salınması
  - 4.Vasküler permeabilite artışı
  - 5.Sitokin salınımının artışıdır.



### **3.Kompleman Sistemi :**

İskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonunda proinflamatuvar komponentler oluşur. Bunlar; C3a, C5a, İC3b ve C5b-9'dur. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve lökositleri aktive ederler (4,15,21). Kompleman tarafından sentezi uyarılan lökosit adezyon molekülleri şunlardır:

- 1.Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1)
- 2.İnterselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1)
- 3.E-selektin
- 4.P-selektin

### **4.Endotel Hücreleri :**

İskemi reperfüzyon hasarında endotel hücreleri çok önemli role sahiptir. Endotel hücreler SOR için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır (4,15,21).

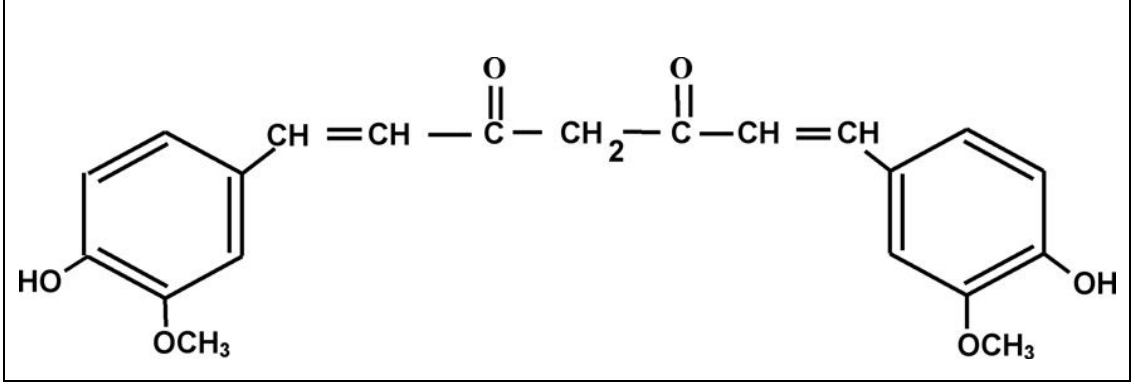
Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin ve NO' i üretir. NO arteriyel dolaşımında endotelin' in vazokonstrüktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde bunun tersi söz konusudur. İskemi reperfüzyon hasarında endotelin / NO oranı endotelin lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstrüksiyon, venlerde ise vazodilatasyon olur (4).

İskemi reperfüzyon hasarı miyokardiyal infarktüs, vasküler hastalık, organ transplantasyonu ve şok gibi bir çok önemli klinik hastalığın temelini oluşturmaktadır (4,15,21). İskemi reperfüzyon hasarının plastik cerrahi de serbest flep uygulamaları üzerine olan olumsuz etkileri sıklıkla karşılaşılan bir durumdur.

### **CURCUMİN**

Curcumin *Curcuma Longa* diye bilinen hint safranının kökünden elde edilen bitkisel kaynaklı bir bileşiktir. Günümüzde özellikle hint tıbbında antiinflamatuvar özelliğinden dolayı çeşitli enflamatuvar durumların ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkisel kaynaklı zararlı etkileri olmayan bir bileşiktir. Yapılan deneysel çalışmalarda sıçanlara oral olarak verildiğinde gastrointestinal sistemden zayıf emiliminin olduğu görülüp yaklaşık %75 i feçes ile atılmaktadır. Bu sebele biyoyararlanımını arttırmak için genelde yardımcı bir bileşikle verilmektedir.

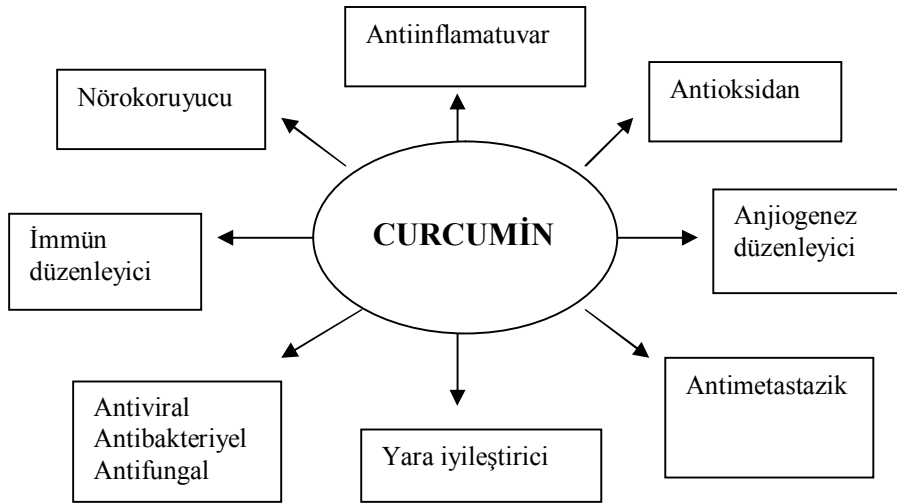
Tıbbi uygulamalarda ve gündelik hayatta kullanılan curcumin' in 3 ayrı kimyasal yapısı mevcuttur (5,22,23). Curcumin' in en aktif kimyasal formu aşağıda şekil 12' te gösterilmiştir.



Şekil 12 : Curcumin' in kimyasal yapısı. Kalpana ve ark. ( 2007)' dan alınmıştır.

### 1.Curcumin'in Biyolojik Etkileri

Curcumin üzerine yapılan deneysel çalışmalarda curcumin' in geniş ölçüde antiinflamatuvar, antioksidan, yara iyileştirici gibi çok geniş farmakolojik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (5). Aşağıda curcumin' in biyolojik etkileri şekil 13' te gösterilmektedir.



Şekil 13: Curcumin' in biyolojik etkileri

### ***1.1. Curcumin'in Antioksidan Etkisi :***

Oksidatif stres miyokard iskemisi, serebral iskemi-reperfüzyon hasarı, hemoraji ve şok, nöron hücre hasarı, hipoksi ve kanser gibi bir çok hastalığın patojenezinde önemli rol oynamaktadır. Curcumin vitamin C ve vitamin E ile kıyaslanabilecek kadar antioksidan etki sergilemektedir. Curcumin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini genellikle süperoksit radikali, OH radikali ve nitrojen dioksit radikali gibi SOR' ni süpürücü etkisi üzerinden göstermektedir (5,23). Ayrıca lipid peroksidasyonunu da inhibe ettiği çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (24). Oral verilen curcumin' in fokal serebral iskemi oluşturulan sıçanlarda endojen antioksidan defans enzimlerini arttırarak ve peroksinitrit oluşumunu azaltıcı etkileri ile lipid peroksidasyonunu önleyerek nörokoruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (78).

### ***1.2. Curcumin'in Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi :***

Doku onarımı ve yara iyileşmesi inflamasyon, granülasyon ve remodeling evrelerini içeren kompleks bir olaydır. Curcumin' in lokal yaraya uygulanması deri hastalıkları, böcek ısırılmaları ve suçiçeği gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde hintliler tarafından evde uygulanan ilaçlar içinde bulunmaktadır (5). Curcumin ayrıca radyasyon hasarında yara iyileşmesini arttırıcı etki göstermektedir. Bu etkisini yaradaki fibroblast aktivitesini arttırarak, kollajen depolanmasını ve DNA sentezini arttırarak etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sıçanlarda oluşturulan akut gastrik ülser modelinde lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu önleyerek ve glutatyon azalmasının önüne geçerek gastrik lümen reepitelizasyonunu sağlayarak akut ülsere karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (26).

### ***1.3. Curcumin'in Angiogenezi Düzenleyici Etkisi :***

Kontrolsüz angiogenezi, tümör oluşumu, romatoid artrit, diyabetik retinopati ve hemanjiom gibi birçok patolojik oluşumla birlikte bulunmaktadır. Sıçanların diyetine curcumin eklenmesinin anjiostatik etki göstererek korneal neovaskülarizasyonu engellediği saptanmıştır. Bu etkisini bFGF (fibroblast büyüme faktörü) ü inhibe ederek göstermektedir. Ayrıca curcumin ve analoglarının matrix metalloproteinaz aktivitesini baskılayarak angiogenezi azaltmaktadır (27).

#### ***1.4. Curcumin' in Antikanser Etkisi :***

Günümüzdeki deneysel hayvan çalışmaları ile curcumin' in kalın barsak, duodenum, mide, özefagus ve oral karsinogenezi doz bağımlı kimyasal koruyucu etki ile önlediği saptanmıştır. Curcumin' in bu antikarsinojenik ve kimyasal koruyucu etkisini transkripsiyon faktörlerini, büyüme düzenlenmesi, adezyon molekülleri, apoptotik genler ve hücre içi sinyal moleküllerini hedef alarak gösterdiği düşünülmektedir (5,18,28,32).

#### **2. Curcumin' in Güvenliği**

Curcumin minimal akut ve kronik toksik etki göstermektedir. Bu toksik etki genellikle kronik gastrointestinal rahatsızlıkla sınırlıdır (5,25).

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı ( PAUHDEK )'nın 01.12.2010 tarihli 2010/28 numaralı onayı alınarak yapıldı. Curcumin'in iskemi reperfüzyon modelinde flep yaşayabilirliğine etkisini araştırmayı planladığımız bu çalışmada farmakolojik çalışmalar ve flep çalışmalarında deneysel hayvan modeli olarak sıklıkla tercih edilen Wistar Albino türü sıçanlar kullanıldı.

Bu çalışmanın cerrahi bölümü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Biriminde yapıldı, histolojik araştırma bölümü ise Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

### **KULLANILAN DENEKLER**

Ortama ağırlıkları 250-300 gr olan Wistar Albino cinsi 30 adet sıçan çalışmaya dahil edilmiştir.

### **KULLANILAN ALET ve MALZEMELER**

Çalışmada kullanılan alet ve malzemeler aşağıda belirtilmiştir :

Ketamin HCl ( Ketalar 50 mg/ml Pfizer 10 ml flakon )

Xylazine HCl ( Alfazyne %2 50 ml flakon )

Povidon – iodin

İzotonik Sodyum Klorür 1000 ml

Enjektör 5 ml

İnsülin enjektörü 1 ml

Tek bıçaklı traş aleti

Çizim kalemi

Cetvet

Flaster ( Betaplas )

15 numara bistüri

11 numara bistüri

Non steril eldiven

Adson penset

Doku makası

Portegue

1 adet mikro makas ( martin)

1 adet mikro penset (martin)

1 adet mikro penset (bahadır)

8 adet mikro damar klemp (Micro VASCU-STAT, 1001-499,USA)

4/0 prolon

Steril gazlı bez

Turmeric Curcumin (GNC, Katalog no :PA 15222), ( Şekil 14 ).

Dijital fotoğraf makinesi (Nikon, Coolpix S 2500, 12.0 megapixels)

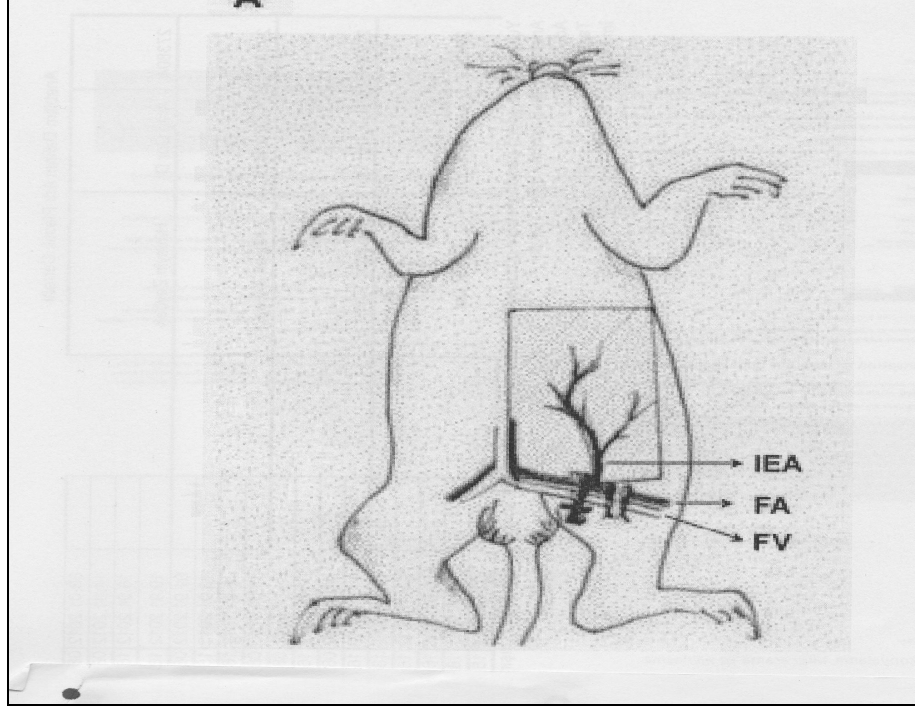


Şekil 14 : Curcumin'in ticari formu

## SIÇAN SOL İNFERİOR EPİGASTİK FLEBİNİN HAZIRLANMASI

### Anatomi

Siçanlarda sol inferior epigastrik ada flebinin sınırlarını ; üst sınırını ksifoid, alt sınırını pubis, medial sınırını orta hat, lateral sınırını ise arka aksiller çizgi oluşturmaktadır. Bu anatomik noktalara göre daha küçük siçanlarda daha küçük boyutlu flepler kullanılabilir. Biz bu çalışmamızda anatomik kriterlere uygun flep hazırladık ( Şekil 15 ), ( 55 ).

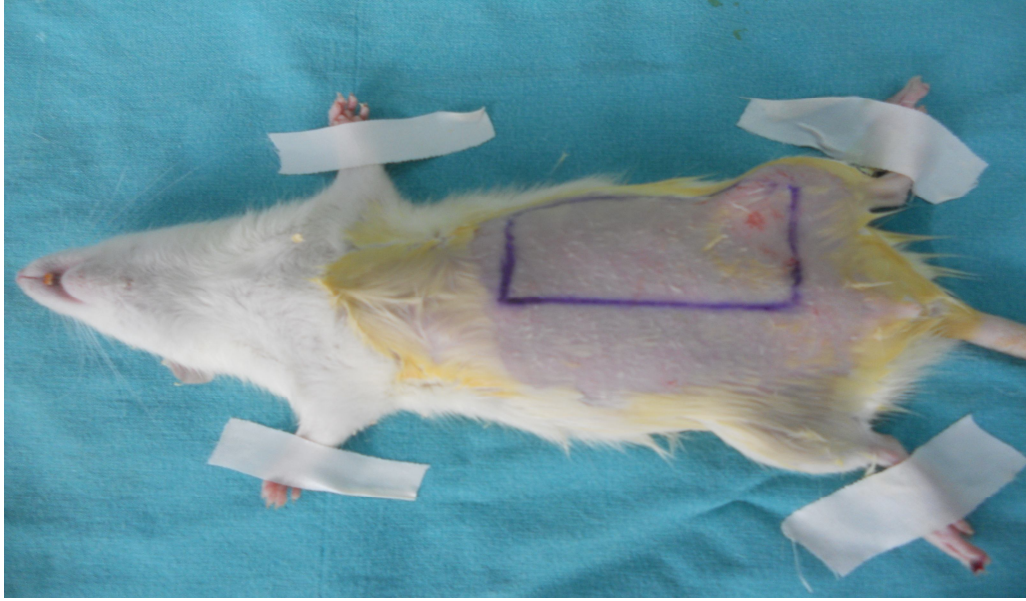


Şekil 15 : Sıçandaki epigastrik flep ve pedikülünün şematik görünümü. Kuo ve ark. (2004)' den alınmıştır.

Flep dolaşımını sol femoral arter ve venden ayrılan sol inferior epigastrik arter ve ven sağlamaktadır. Sol inferior epigastrik arterin lateral dalları nekroz alanı hesaplamasında değişkenliği azaltmak için flebe dahil edilmemektedir.

### **Cerrahi Yöntem**

Anestezi 90 mg/kg intraperitoneal (i.p.) Ketamine Hidrochloride ve 10 mg/kg i.p. Xylazine ile sağlandı. Anestezi derinliği ekstremitelere çekme yanıtı ile değerlendirildi. Sıçanlar uyutulduktan sonra karın bölgeleri traş edilip cerrahi masasına sırt üstü yatırılarak dört ekstremitelerinden flaster ile zemine tespit edildi. Sıçan karın bölgesi povidon iodin emdirilmiş steril gazlı bez ile temizlendi. Deneklerin tümünde 6x3 cm boyutlarında sol inferior epigastik arter pediküllü epigastrik flep planlandı ve uygun çizimler yapıldı (Şekil 16).



Şekil 16 : Anatomik kriterlere uygun epigastrik ada flebinin çizimi

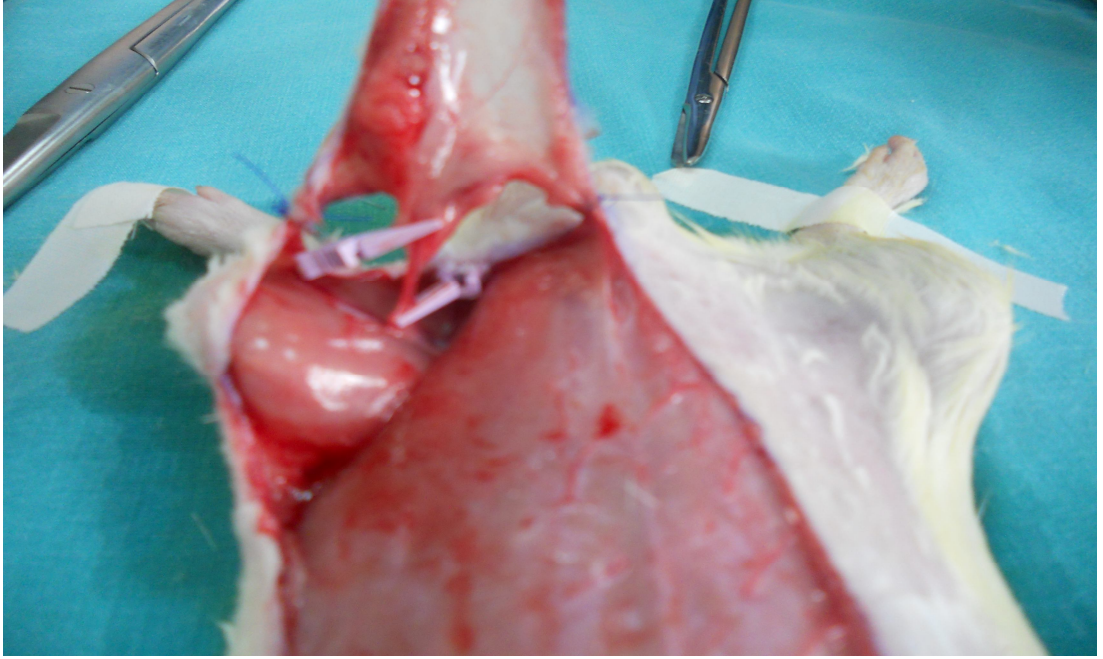
Anestezi ve çizim sonrasında flebin üst sınırı olan ksifoidden geçen yatay hat üzerinden insizyon yapıldı. İnsizyon medial ve lateral sınırlar üzerinden kranio kaudal inferiora karın duvarı kasları üzerindeki gevşek planda incek şekilde ilerletildi. Flep diseksiyonu esnasında oluşan kanamalar nemli gazlı bez uygulaması ve kısa süreli klempleme ile kontrol edildi. Flep kranio kaudalde doğru mikro makas ve mikro penset yardımıyla karın duvarı kaslarının üzerinden diseke edilip kaldırıldı. Sol inferior epigastrik pedikül kasık yağ yastığından ve çevre yumuşak dokulardan diseke edildikten sonra inferior sınır insize edilerek ‘ada flebi’ haline getirildi (Şekil 17).



Şekil 17 : Flebin ada şeklinde hazırlanması

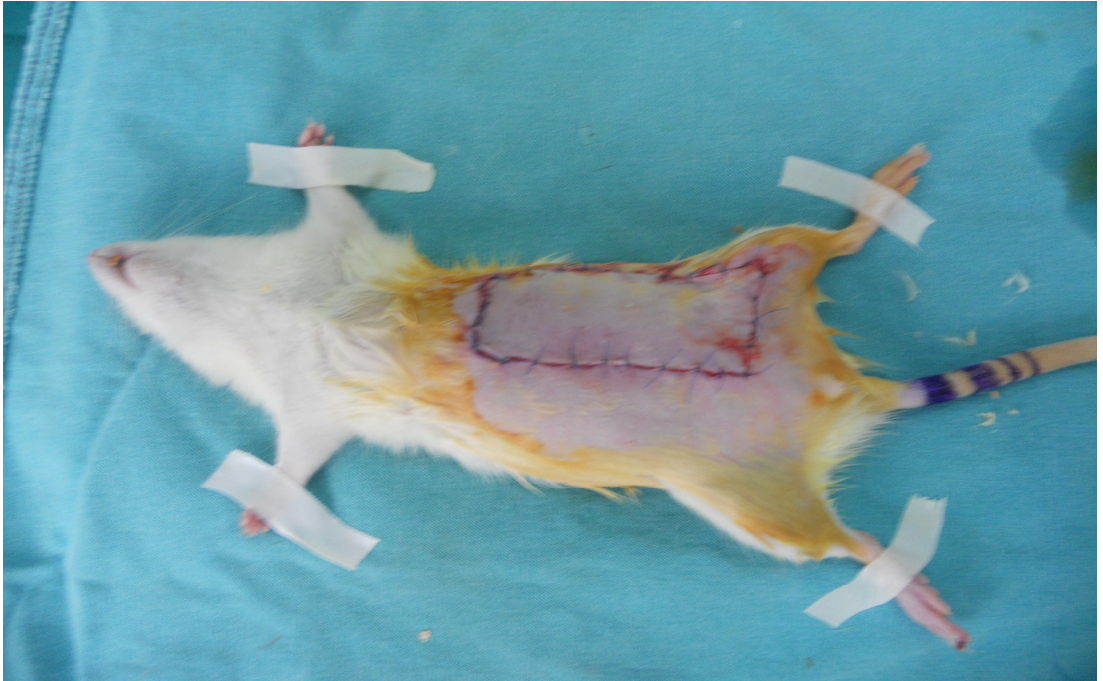


Tüm deneklerin sol inferior epigastrik pedikülü serbestlendikten sonra arteriyel ve venöz kan akımları mikroklemple yardımıyla 8 saat süreyle kesildi (Şekil 18).



Şekil 18 : Flep kan akımının mikroklemple yardımıyla kesilmesi

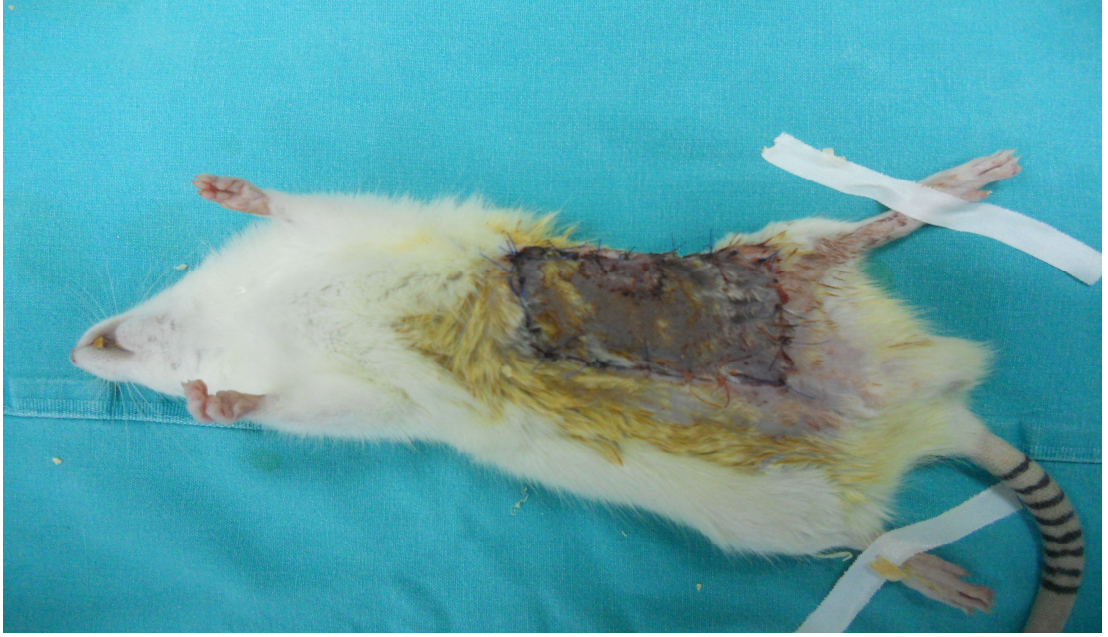
Operasyon sonunda flepler yerine 4/0 prolene iğle ile primer suture edildi (Şekil 19).



Şekil 19 : Operasyon sonrası flebin orijinal yerine suture edilmesi

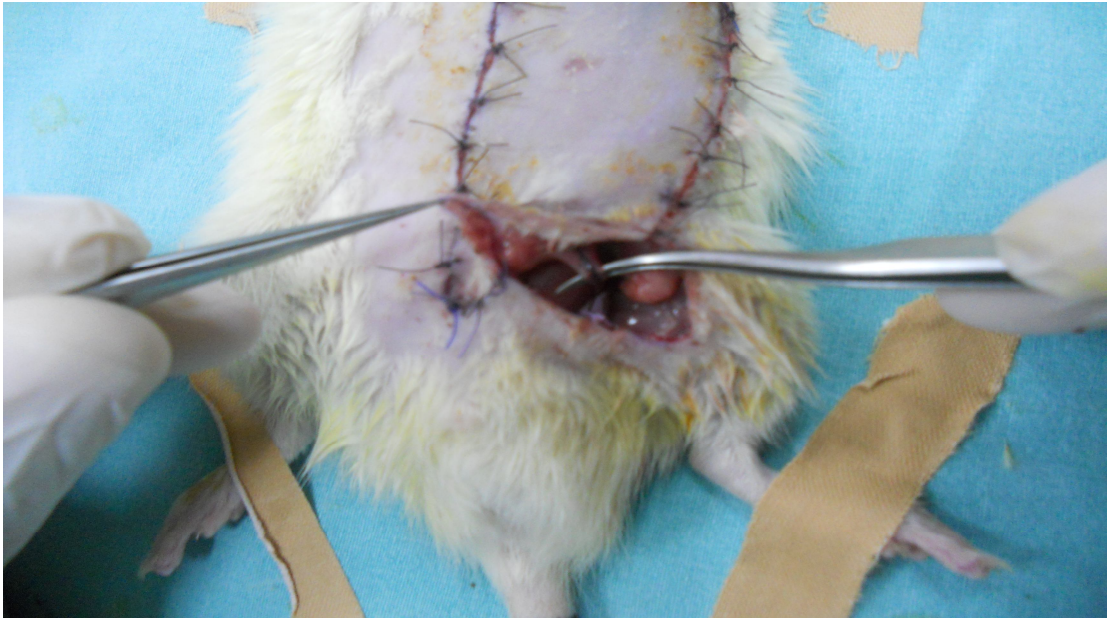


Post operatif 8. saatte denekler 90 mg/kg i.p. Ketamine Hidrochloride ve 10 mg/kg i.p. Xylazine ile tekrardan uyutulup alt sınıra atılan sütürleri alındı (Şekil 20).



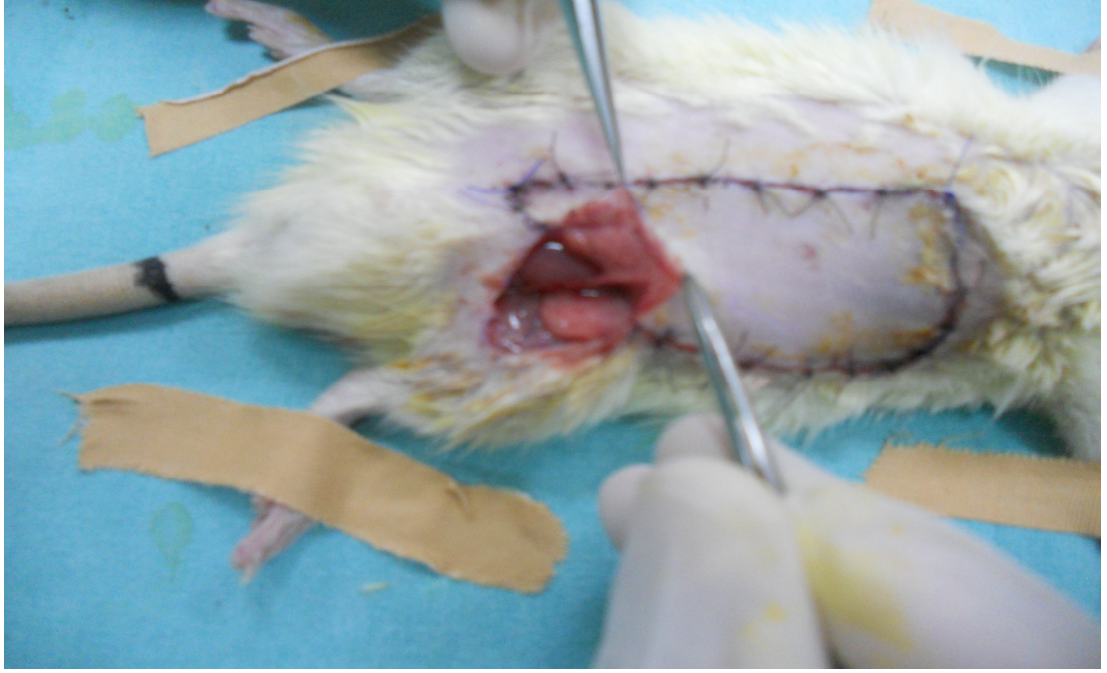
Şekil 20 : Post operatif 8. saatte flebin görünümü

Alt sınırdan açılan pencereden girilip mikroklempler alındı (Şekil 21).



Şekil 21 : Mikroklemp alınmadan önce flep pedikülün görünümü

Flep pedikülü eksplere edilip distale kan akımının geçişi kontrol edildi (Şekil 22).



Şekil 22 : Mikroklemp alındıktan sonra flep pedikülünün görünümü

İnferior sınır yara dudakları 4/0 prolen ile basit primer suture edildi. Tüm deneklerde bu flep standardize edildi.

#### **DENEY PROTOKOLÜ ve DENEKLERİN GRUPLANDIRILMASI**

Çalışmaya 30 adet sıçan dahil edilmiştir. Sıçanlar 15 tanesi deney grubunu (grup 1) ve 15 tanesi kontrol grubunu (grup 2) oluşturacak şekilde rastgele seçilerek 2 gruba ayrıldı.

Deney grubunda kullanılacak olan curcumin solusyonu: 40 cc % 0.5 lik Karboksimetilsellüloz çözeltisi içerisinde 1 gr. Curcumin katılarak hazırlanmıştır (Şekil 23).



Şekil 23 : Curcumin' in hazırlanmış solusyonu

### **Grup 1. Deney Grubu ( n 15 ) :**

Flep kaldırıldıktan sonra sol inferior epigastrik pediküle mikro klemp uygulamasıyla arteriyel ve venöz kan akımı kesildi. Mikro klemp açılmadan 1 saat önce hazırlanan curcumin solusyonundan 100 mg/kg x 2 /gün dozunda olacak şekilde intramuskuler (i.m.) olarak uygulandı. Curcumin uygulamasına, mikro klemp açılmadan 1 saat önce başlandı ve hazırlanan solusyon 100 mg/kg x2 /gün dozunda olacak şekilde 7 gün süre ile uygulandı ( 54,60,79).

### **Grup 2. Kontrol Grubu ( n 15 ) :**

Flep kaldırıldıktan sonra sol inferior epigastrik pediküle mikro klemp uygulamasıyla arteriyel ve venöz kan akımı kesildi. Mikro klemp açılmadan 1 saat önce başlamak üzere 1 cc x 2 /gün dozunda serum fizyolojik i.m. olarak 7 gün süre ile uygulandı.

## **DENEKLERİN BAKIMI**

Tüm deneklere cerrahi sonrası povidon iodin ile pansuman uygulandı. Sıçanlar sabit oda sıcaklığında su ve standart laboratuvar yemine istedikleri zaman ulaşabildikleri kafesler içinde, her kafeste üç adet sıçan olacak şekilde barınmaları sağlandı.

## **DEĞERLENDİRMELER**

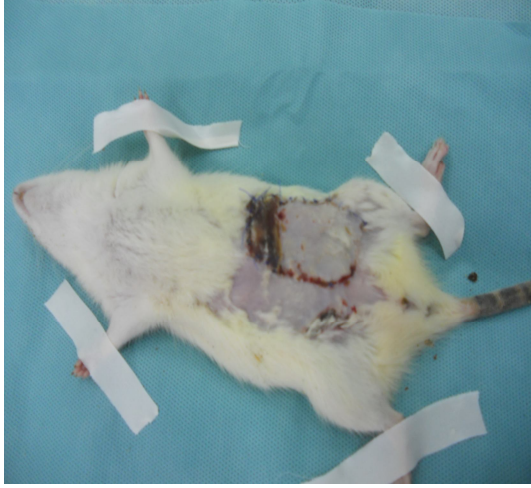
Deneklerin değerlendirmesi; klinik ve yüzey alanı (topografik) değerlendirmesi, histopatolojik değerlendirme ve istatistiksel değerlendirme olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilmiştir.

### **1.Klinik ve Yüzey Alanı (Topografik) Değerlendirilmesi**

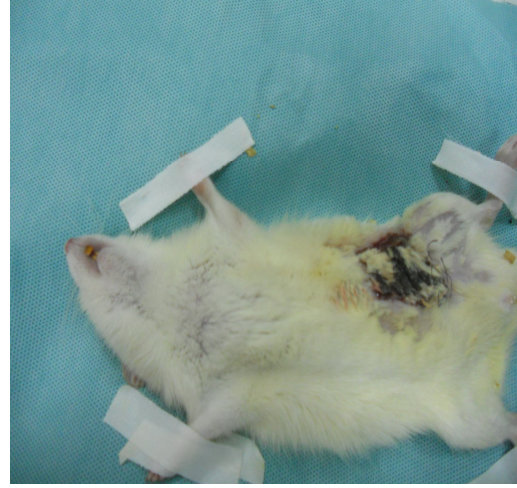
Fleplerin durumları günlük olarak takip edildi. Her iki gruptaki deneklerde yara yeri enfeksiyonu saptanmadı. Gruplarda sıçan kaybı gerçekleşmedi. Her iki grupta postoperatif 3. günde flep distalinde renk değişikliği ve solukluk saptandı.



Postoperatif 6. günde beslenme sıkıntısı olan flep bölgelerinde nekroz gelişimi oluştu ve demarkasyon hatları belirginleşmeye başladı. Post operatif 8. günde fleplerde oturmuş olan nekroz alanları şeffaf asetat kağıdı üzerine renkli asetat kalem ile çizim yapılarak flep boyutları ve nekroz hattı kopyalanıp değerlendirildi (Şekil 24, Şekil 25).



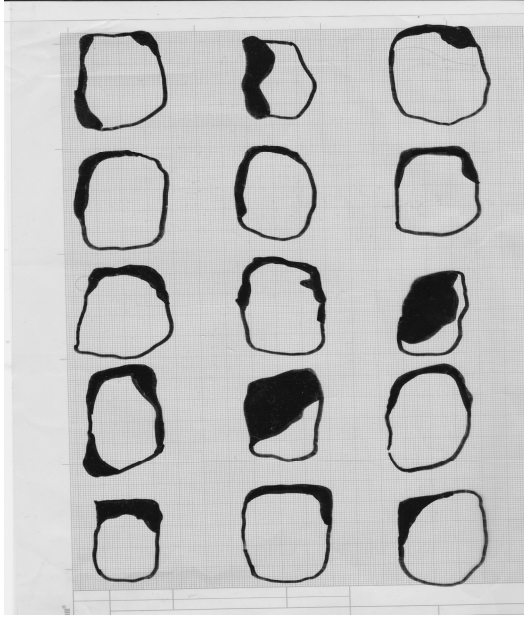
Şekil 24 : Postoperatif 8. günde deney grubu flep dokusunda nekroze alanın görünümü.



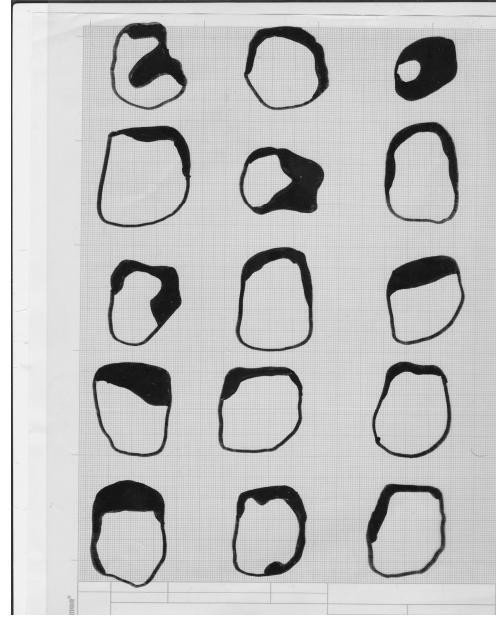
Şekil 25 : Postoperatif 8. günde kontrol grubu flep dokusunda nekroze alanın görünümü.

Canlılığı şüpheli flep bölgeleri nekroz olarak değerlendirildi. Elde edilen şekiller milimetrik kağıt üzerinde hesaplandı. Önce flebin total alanı, sonra nekroz alanı hesaplanıp bulunan değerler birbirleriyle oranlandı. Bu elde edilen verilerden fleplerdeki nekroz alanı yüzde olarak verildi.

Topografik çalışmada yüzey alanlarının asetat kağıdı üzerindeki 1/1 çizimleri arkalarına milimetrik kağıt konup, tarayıcıdan geçirilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. Bilgisayar ortamına aktarılan bu şekiller Adobe Photoshop 7.0 programında canlandırıldı ve grafikleştirildi (Şekil 26, Şekil 27).



Şekil 26: Deney grubunun nekroz alanlarının adobe photoshop 7.0 ile gösterimi



Şekil 27 : Kontrol grubunun nekroz alanlarının adobe photoshop 7.0 ile gösterimi

## 2.Histopatolojik Değerlendirme

Gruplardan post operatif 8. günde flep nekroz alanlarından ve nekrotik doku ile sağlam doku arasındaki geçiş zonundan olmak üzere ikişer tane biyopsi örnekleri alınıp %10' luk formaldehit solusyonuna kondu. Formaldehit ile fikse edilen doku örnekleri rutin doku takip işlemlerinin ardından parafine gömülerek 4 mikron luk kesitler alındı. Kesitler hematoxilen eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Örnekler; PMNL, lenfosit, kapiller yoğunluk, ödem, fibroblast proliferasyonu, kollagen yoğunluğu, nekroz yaygınlığı ve yerleşimi olmak üzere sekiz adet parametre göz önüne alınarak değerlendirilmeye alındı.

Patolojik değerlendirmeler yapılırken skorlama uygulandı ( Tablo 1 ).

Tablo 1 : Histopatolojik değerlendirme için skorlama tablosu

	<b>Yok</b>	<b>Az</b>	<b>Orta</b>	<b>Yoğun</b>
<b>PMNL yoğunluğu</b>	0	1+	2+	3+
<b>Lenfosit yoğunluğu</b>	0	1+	2+	3+
<b>Kapiller yoğunluk</b>	0	1+	2+	3+
<b>Ödem</b>	0	1+	2+	3+
<b>Fibroblast proliferasyonu</b>	0	1+	2+	3+
<b>Kollagen yoğunluğu</b>	0	1+	2+	3+
<b>Nekroz derecesi</b>	0	1+	2+	3+

Nekroz yerleşiminin değerlendirmesi 7 parametre için uygulanan 4 skorlama sistemi yerine 2 skorlama sistemi uygulandı ( Tablo 2 ).

Tablo 2 : Histopatolojik değerlendirme için nekroz yerleşiminin skorlama tablosu

	<b>Yüzeyel</b>	<b>Derin</b>
<b>Nekroz yerleşimi</b>	1+	2+

### 3. İstatiksel Değerlendirme

Bu çalışmada topografik ve histopatolojik verilerin istatiksel analizleri istatistik paket programı SPSS 11.0 programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde istatiksel olarak kategorik değişkenler ( PMNL, lenfosit, kapiller yoğunluk, ödem, fibroblast proliferasyonu, kollagen yoğunluğu, nekroz ve nekroz yerleşimi ) “ ki- kare” analizi ile değerlendirilmiştir. Ölçümsel parametrelerin karşılaştırılmasında bu parametrelerin normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle “ Mann – Whitney U ” testi kullanılmıştır. Sonuçlar her iki grup içinde  $p < 0,05$  değerleri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Postoperatif erken dönemde ilk sekiz saat içinde 4 adet denek kaybedildi. Çalışma dışı bırakılan bu deneklerin 3' ü kontrol, 1 tanesi deney grubuna aittir. Ölümün anestezi nedeniyle olabileceği kabul edilerek çalışmaya yeni denekler kabul edildi.

### TOPOGRAFİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Fleplerde saptanan nekroz oranlarının ortalama değerleri; deney grubunda %18,61 saptanırken, kontrol grubunda ise %23,99 olarak bulundu. Bu ortalama oranlara bakıldığında curcumin uygulanan deney grubunda saptanan nekroz oranı ile kontrol grubu arasında belirgin farklılık olduğu görüldü.

Tüm deneklerin postoperatif 8. günde değerlendirilen toplam flep yüzey alanı, sağlam yüzey alanı, nekroz yüzey alanı, nekroz yüzdesi ve ortalama nekroz yüzdesi aşağıdaki tablolarda gruplara göre sıra ile belirtilmektedir ( Tablo 3, Tablo 4 ).

Tablo 3 : Deney grubunun topografik değerleri

Deney no	Toplam yüzey alanı ( cm2)	Sağlam yüzey alanı (cm2)	Nekroz yüzey alanı ( cm2 )	Nekroz yüzdesi ( % )
1	11,86	10,92	0,94	7,9
2	7,57	5,18	2,39	31,57
3	12,52	11,28	1,24	9,9
4	12,81	11,85	0,96	7,49
5	9,64	9,09	0,55	5,7
6	10,65	9,85	0,80	7,51
7	11,61	10,57	1,04	8,95
8	12,01	11,19	0,82	6,8
9	7,55	2,61	4,94	65,4
10	10,96	8,82	2,14	19,52
11	8,76	3,1	5,66	64,4
12	11,86	11,29	0,57	4,8
13	8,33	6,36	1,97	23,6
14	13,38	12,33	1,05	7,84
15	11,76	10,84	0,92	7,8
<b>Ortalama nekroz yüzdesi</b>				<b>18,61</b>



Tablo 4 : Kontrol grubunun topografik değerleri

Kontrol no	Toplam yüzey alanı (cm <sup>2</sup> )	Sağlam yüzey alanı ( cm <sup>2</sup> )	Nekroz yüzey alanı (cm <sup>2</sup> )	Nekroz yüzdesi ( % )
1	7,7	4,79	2,91	37,79
2	9,06	7,79	1,27	14,01
3	4,88	0,72	4,16	85,24
4	13,93	12,93	1,00	7,17
5	6,49	3,26	3,23	49,7
6	10,27	9,56	0,71	6,91
7	7,48	5,18	2,3	30,74
8	11,02	9,98	1,04	9,43
9	8,92	6,76	2,16	24,2
10	10,75	7,30	3,45	32
11	10,77	10,04	0,73	6,77
12	10,81	10,40	0,41	3,79
13	11,52	8,47	3,05	26,47
14	9,59	7,92	1,67	17,4
15	10,71	9,82	0,89	8,3
<b>Ortalama nekroz yüzdesi</b>				<b>23,99</b>

### HİSTOPATOLOJİK DEğERLENDİRME SONUÇLARI

Postoperatif 8. günde alınan doku örneklerinde deney ve kontrol gruplarında PMNL, lenfosit, kapiller proliferasyonu, fibroblast, kollagende yoğunluğu açısından değerlendirildi ( Tablo 5, Tablo 6 ). Curcumin uygulanan deney grubunda kontrol grubuna göre PMNL ve lenfosit yoğunluğu düşük, kapiller proliferasyon, fibroblast ve kollagen yoğunluğu yüksek olarak bulundu. Ödem ve nekroz yerleşimi skorları deney grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Nekroz skorları her iki grup içinde birbirine yakın olarak bulundu.

Tablo 5 : Deney grubunun histopatolojik inceleme sonuçlarını gösteren tablo

Deney no	PMNL	Lenfosit	Kapiller yoğunluk	Ödem	Fibroblast	Kollagen	Nekroz	Nekroz yerleşimi
1	2	2	2	1	2	2	1	1
2	2	1	2	2	1	1	3	1
3	2	1	2	3	1	1	3	2
4	3	1	2	2	2	2	2	1
5	3	1	2	2	2	2	2	1
6	2	1	2	1	2	2	2	1
7	2	1	2	1	2	2	2	1
8	1	2	2	2	2	2	2	1
9	2	2	3	2	2	2	3	2
10	2	2	2	2	2	2	2	2
11	3	1	2	2	2	2	2	2
12	3	1	2	1	2	2	2	1
13	2	2	3	3	2	2	2	2
14	1	2	2	2	1	1	2	1
15	2	2	3	2	2	2	2	1

Tablo 6 : Kontrol grubunun histopatolojik inceleme sonuçlarını gösteren tablo

Deney no	PMNL	Lenfosit	Kapiller yoğunluk	Ödem	Fibroblast	Kollagen	Nekroz	Nekroz yerleşimi
1	3	1	2	2	1	1	3	1
2	3	2	2	1	2	2	3	1
3	3	3	1	1	2	2	2	1
4	2	1	1	1	1	1	1	1
5	3	1	2	3	1	1	3	2
6	2	1	1	1	1	1	1	1
7	3	2	2	1	2	2	2	1
8	3	2	2	2	1	1	2	1
9	3	2	2	2	2	2	3	1
10	3	2	1	1	1	1	3	2
11	3	2	2	2	2	2	2	1
12	3	3	1	3	1	1	3	1
13	2	2	1	1	1	1	1	1
14	3	2	1	1	2	2	2	1
15	3	1	1	1	1	1	1	1

## İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

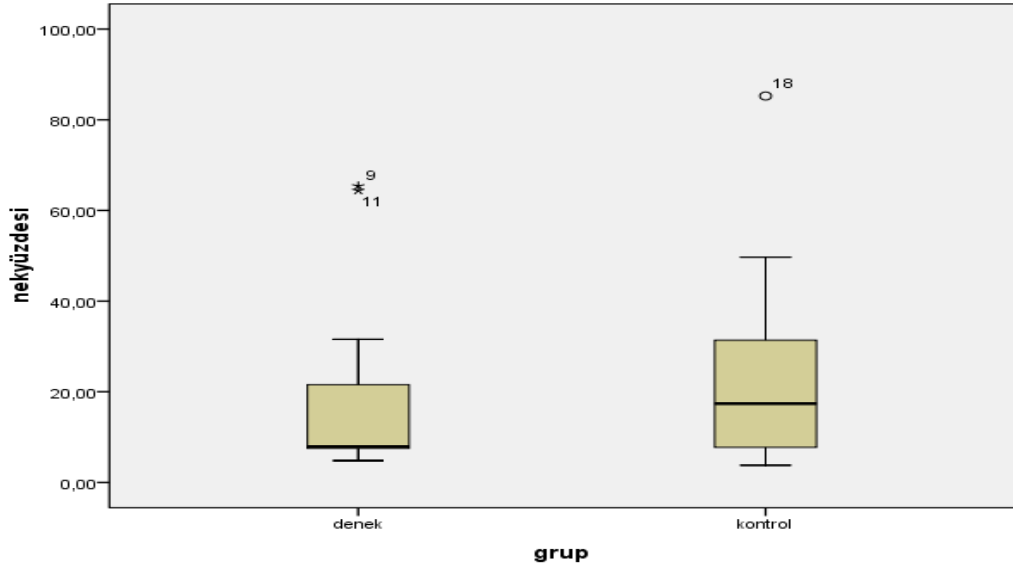
### 1. Topografik Verilerin Değerlendirilmesi

Topografik verilerin değerlendirilmesinde, ölçümsel parametrelerin normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle “ Mann – Whitney U ” testi kullanılmıştır.

Fleplerde saptanan nekroz oranlarının ortalama değerleri; deney grubunda % 18,61, kontrol grubunda ise % 23,99 olarak bulunmuştur. Buna göre curcumin uygulanan deney grubunda saptanan nekroz oranı kontrol grubunda saptanan nekroz oranından düşük olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı ( $p>0.05$ ) olmadığı saptanmıştır (Tablo 7, Şekil 29).

Tablo 7 : Topografik verilerin tablosal gösterimi

	Toplam yüzey alanı ( cm2 )	Sağlam yüzey alanı (cm2 )	Nekroz yüzey alanı ( cm2 )	Nekroz yüzdesi %
<b>Deney grubu</b>	10,7513	9,0187	1,7327	18,61
<b>Kontrol grubu</b>	9,5933	7,6613	1,9320	23,99
<b>P değeri</b>	0,093	0,115	0,431	0,351



Şekil 29 : Nekroz yüzdelерinin grafiksel gösterimi. Dağılımdaki genişlik dikkat çekmektedir.

## 2. Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Kontrol ve deney grupları arasındaki PMNL, lenfosit, kapiller yoğunluk, ödem, fibroblast proliferasyonu, kollagen yoğunluğu, nekroz yaygınlığı ve yerleşimi parametrelerinin istatistiksel değerlendirilmesinde “ ki-kare ” analizi kullanılmıştır. Değerlendirmede  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

PMNL yoğunluğu deney grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ) bulundu ( Tablo 8 ).

Tablo 8 : PMNL yoğunluğunun tablosal gösterimi

			PMNL			Total
			az	orta	yoğun	
Grup	Deney	Sayı	2	9	4	15
		Grup içindeki %	13,3%	60,0%	26,7%	100,0%
	Kontrol	Sayı	0	3	12	15
		Grup içindeki %	,0%	20,0%	80,0%	100,0%
Total		Sayı	2	12	16	30
		Grup içindeki %	6,7%	40,0%	53,3%	100,0%
P değeri						0.011

Lenfosit yoğunluğu deney grubunda kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ( $p > 0.05$ ) bulunmadı ( Tablo 9 ).

Tablo 9 : Lenfosit yoğunluğunun tablosal gösterimi

			Lenfosit			Total
			az	orta	yoğun	
Grup	Deney	Sayı	8	7	0	15
		Grup içindeki %	53,3%	46,7%	,0%	100,0%
	Kontrol	Sayı	5	8	2	15
		Grup içindeki %	33,3%	53,3%	13,3%	100,0%
Total		Sayı	13	15	2	30
		Grup içindeki %	43,3%	50,0%	6,7%	100,0%
P değeri						0.252

Kapiller yoğunluğunun deney grubunda kontrol grubuna göre belirgin artmış olduğu görüldü. İstatiksel olarak anlamlı (  $p<0.05$  ) bulundu ( Tablo 10).

Tablo 10 : Kapiller yoğunluğunun tablosal gösterimi

			Kapiller yoğunluğu			Total
			az	orta	yoğun	
Grup	Deney	Sayı	0	12	3	15
		Grup içindeki %	,0%	80,0%	20,0%	100,0%
	Kontrol	Sayı	8	7	0	15
		Grup içindeki %	53,3%	46,7%	,0%	100,0%
Total		Sayı	8	19	3	30
		Grup içindeki %	26,7%	63,3%	10,0%	100,0%
P değeri						0.002

Ödem deney grubunda kontrol grubuna göre artmış olarak görünse de istatiksel olarak anlamlı (  $p>0.05$  ) bulunmadı ( Tablo 11 ).

Tablo 11 : Gruplar arasındaki ödemin tablosal gösterimi

			Ödem			Total
			az	orta	yoğun	
Grup	Deney	Sayı	4	9	2	15
		Grup içindeki %	26,7%	60,0%	13,3%	100,0%
	Kontrol	Sayı	9	4	2	15
		Grup içindeki %	60,0%	26,7%	13,3%	100,0%
Total		Sayı	13	13	4	30
		Grup içindeki %	43,3%	43,3%	13,3%	100,0%
P değeri						0.146

Fibroblast proliferasyonunun istatiksel değerlendirilmesi yoğun kategorisine rastlanılmadığı için iki skorlama üzerinden yapıldı. Deney grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptandı ve istatiksel olarak anlamlı (  $p<0.05$  ) bulundu (Tablo 12).

Tablo 12 : Fibroblast proliferasyonunun tablosal gösterimi

			Fibroblast proliferasyonu		Total
			az	orta	
Grup	Deney	Sayı	3	12	15
		Grup içindeki %	20,0%	80,0%	100,0%
	Kontrol	Sayı	9	6	15
		Grup içindeki %	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Sayı	12	18	30
		Grup içindeki %	40,0%	60,0%	100,0%
P değeri					0.025

Kollagen yoğunluğunun istatistiksel değerlendirilmesi yoğun kategorisine rastlanılmadığı için iki skorlama üzerinden yapıldı. Deney grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı (  $p < 0.05$  ) bulundu (Tablo 13).

Tablo 13 : Kollagen yoğunluğunun tablosal gösterimi

			Kollagen		Total
			az	orta	
Grup	Deney	Sayı	3	12	15
		Grup içindeki %	20,0%	80,0%	100,0%
	Kontrol	Sayı	9	6	15
		Grup içindeki %	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Sayı	12	18	30
		Grup içindeki %	40,0%	60,0%	100,0%
P değeri					0.025

Nekroz yaygınlığı deney grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı (  $p > 0.05$  ) kabul edilmedi ( Tablo 14 ).

Tablo 14 : Nekroz yaygınlığının tablosal gösterimi

			Nekroz yaygınlığı			Total
			az	orta	yoğun	
Grup	Deney	Sayı	1	11	3	15
		Grup içindeki %	6,7%	73,3%	20,0%	100,0%
	Kontrol	Sayı	4	5	6	15
		Grup içindeki %	26,7%	33,3%	40,0%	100,0%
Total		Sayı	5	16	9	30
		Grup içindeki %	16,7%	53,3%	30,0%	100,0%
P değeri						0.080

Nekroz deney grubunda kontrol grubuna göre daha derin yerleşimli olarak görünse de istatistiksel olarak anlamlı (  $p>0.05$  ) kabul edilmedi ( Tablo 15 ).

Tablo 15 : Nekroz yerleşiminin tablosal gösterimi

			Nekroz yerleşimi		Total	
			yüzeyel	derin		
Grup	Deney	Sayı	10	5	15	
		Grup içindeki %	66,7%	33,3%	100,0%	
	Kontrol	Sayı	13	2	15	
		Grup içindeki %	86,7%	13,3%	100,0%	
Total		Sayı	23	7	30	
		Grup içindeki %	76,7%	23,3%	100,0%	
P değeri						0.195

## TARTIŞMA

Rekonstrüktif cerrahi de flepler uzun zamandır kullanılmasına rağmen, temel flep fizyolojisine ait çözümü bilinmeyen pek çok sorun bulunmaktadır. Flep nekrozu anatomi, fizyoloji ve cerrahi teknik üzerinde artan bilgiye rağmen halen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde gittikçe yaygınlaşan serbest doku aktarımlarında başarı oranları %90' in üzerinde olsa da, pediküllü fleplerde kısmi veya tam flep kayıplarının %25' e kadar ulaştığı bildirilmiştir (3,11). Bu komplikasyonlar nedeni ile hastanın geçireceği ameliyat sayısı, hastanede kalış süresi, maruz kaldığı ekonomik, fizyolojik, psikolojik stres artmaktadır. Bunun sonucu olarak doku kaybı ve ölüm gerçekleşebilmektedir. Genellikle flep cerrahisi başarılı olmasına rağmen, bazı hastalarda iskemi reperfüzyon hasarı bulguları görülmektedir (1-3).

Reperfüzyon hasarı inflamatuvar kaskadın tüm basamaklarının rol oynadığı kompleks bir olaydır (21). Plastik cerrahi de, serbest flep uygulamaları ve replantasyon cerrahisinde bu konu oldukça önemli yer tutmaktadır. Flep cerrahisinde kısmi ve tam flep kaybını azaltma amacı ile literatürde bir çok deneysel çalışma bulunmaktadır. Flep yaşamını arttırmak için yapılan cerrahi geciktirme işlemi “delay fenomeni” uygulaması bir örnek olarak verilebilir (18). Deneysel iskemi reperfüzyon hasarı için yapılan çalışmalara bakıldığında en sık kullanılan hayvanın sıçan olduğu görülmektedir. Ayrıca iskemi reperfüzyon hasarını önlemek için yapılan deneysel çalışmalarda çeşitli farmakolojik ajanlar denemiştir; antikaogulanlar (35), trombolitik ajanlar (33), anti-inflamatuvar ilaçlar (36), serbest radikal temizleyicileri (37,38) ve vazodilatörler (39-41) gibi çok sayıda ajan, reperfüzyon hasarını düzeltmek amacı ile önerilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda reperfüzyon hasarına karşı farmakolojik ajanların olumlu etkilerinin olduğu saptanmasına rağmen henüz klinik uygulamalarda etkinliği kesinlik kazanılan bir ajan bulunmamaktadır.

Reperfüzyon döneminde gözlenen hasarda, hücre içine moleküler oksijen girişi ile hızla oluşan SOR türevleri başta olmak üzere bir çok mekanizma rol oynamaktadır. Post iskemik endotelium süperoksit radikallerinin ana kaynağını oluşturmaktadır. SOD, süperoksit radikalini hidrojen perokside dönüştürerek, süperoksit radikalinin zararlı etkileri önlenmektedir (4,15).



İskemi reperfüzyon hasarı çalışmalarında en sık kullanılan flep modeli olan sıçan inferior epigastrik ada flebi ilk kez 1967 yılında Strauch ve Murray tarafından tarif edilmiştir (3). Mikrocerrahi eğitiminde ve bir çok deneysel çalışmada en sık kullanılan flep modelidir. Kolay diseksiyon sonrası mikrocerrahiye uygun damarlara ulaşılabilmesi, inferior epigastrik sinirden dallanan bir duyuşal sinir ağına sahip olması, bu büyük deri adasının güvenle beslenmesinin bilinmesi nedeniyle sık tercih edilmektedir. Flep boyutu sıçanın büyüklüğüne, cerrahın tercihinine ve çalışmanın özelliklerine göre tasarlanabileceğı için standart bir ölçü verilememektedir. Zaman içerisinde çeşitli otörler tarafından 4x3 cm (50), 5x3 cm (40), 6x2 cm (47), 6x3 cm (56), 6x4 cm (35) ve 7x4 cm (39,55,57) boyutlarında sağ veya sol inferior epigastrik arter ve ven pediküllü olmak üzere tek taraflı planlanabileceğı gibi her iki pedikülide içeren geniş ada flebi şeklinde de farklı tasarımlar geliştirilmiştir (48).

Tanımlanan bu modifikasyonların tümünde flep içeriğini; deri, cilt altı doku, *panniculus carnosus*, fasya ve inferior epigastrik arter ve ven oluşturmaktadır. Biz bu deneysel çalışmamızda cilt, cilt altı doku, pannikulus karnosus, fasya ve epigastrik arter ve veni içeren 6x3 cm boyutunda sol epigastrik ada flebini kaldırdık.

İskemi reperfüzyon hasarının mekanizmasında, iskemik dokuya oksijenin girişi ile SOR oluşmaktadır. Akut iskemiye maruz kalan dokuya reperfüzyon sağlandığında, serbest oksijen yağ asidi radikalleri ile birleşerek serbest radikaller oluşturup, lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır.

Lipid peroksidasyonu hücre membran geçirgenliğini arttırmakta ve lökositler üzerine kemotaksis etkisi oluşturmaktadır. Lökositler aktive olduklarında SOR ve proteolitik enzimler salgılamaktadır. Bu nedenle SOR oluşumunu engelleyen veya detoksifiye eden ajanlar ile bu hasarın önüne geçilebilir. Bu amaçla uzun zamandır bu konu üzerine çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır (33,51). Moura ve ark. (33) 2009 yılında yaptıkları deneysel çalışmada streptokinaz ve allopurinolün sıçan iskemi reperfüzyon modelinde ada flebi üzerine etkileri araştırılmış. Allopurinol *ksantin oksidaz* inhibitörüdür. İskemide *ksantin dehidrogenaz* ile *ksantin oksidaz* üretilir, bu da SOR oluşumunu tetikler Allopurinol ile doku iskemisine bağılı kısır döngü engellenmiş olur. Streptokinaz da bir plazma proteini olan plazminojeni plazmine

çevirerek fibrinin yıkılarak erimesine neden olur. Yapılan çalışmada deneklerden sağ epigastrik ada flebi kaldırılıp dolaşımı süperfisiyal epigastrik arter ve ven'e 8 saat süreyle mikroklempt yerleştirilmesi ile kesilmiş. Sol femoral vene ilaç verilmek üzere kateter yerleştirilmiş. Denekler 4 gruba ayrılmış; 1. gruba 1 ml serum fizyolojik ,2. gruba 1 ml allopurinol, 3. gruba 10.000 U streptokinaz, 4. gruba ise hem allopurinol hemde streptokinaz verilmiş. Postoperatif 7. gün deneklerin flebi değerlendirilmiş. Yapılan değerlendirmede kontrol grubunun nekroze flep alan yüzdesi; %79.88, allopurinol alan grubun nekroze alan yüzdesi; % 64.05, streptokinaz alan grubun nekroze alan yüzdesi; % 55.52, her iki ilacıda alan grubun nekroze alan yüzdesi; % 54.30 olarak bulunmuş. Kontrol grubuna göre deney gruplarındaki nekroze alan yüzdeleri anlamlı olarak düşük bulunmuş, ayrıca streptokinaz ve allopurinolu beraber alan grubun nekroze flep alanı en düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre streptokinaz ve allopurinol birlikte uygulandığında sinerjik etki göstererek flep yaşayabilirliğine daha olumlu etki göstermektedir, ancak flep nekroz yüzdelerinin yüksekliği çelişki oluşturmaktadır.

Flep cerrahisine ve yara iyileşmesine olumsuz etkileri olan nedenlerden biri de sigara kullanımıdır. Sigara ve nikotin damarlardaki makro ve mikroanjiopati ile birlikte trombositlerin agregasyonunun arttırarak trombozise neden olmaktadır. Deneysel çalışmalarda sigara kullanımının kan akımını azaltarak ve yara iyileşmesini bozarak deri flep yaşamını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bu olumsuz etkileri bertaraf etmek için bazı deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Pentoksifilin eritrositlerin deforme olma özelliğini düzenleyerek kan akım özelliğini düzelteren bir ajandır. Pentoksifilin kan viskozitesinde azalma ile sonuçlanan fibrinojen seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda oral verilen pentoksifilin flep canlılığını arttırdığı görülmüştür. Heparin ise cerrahide en sık kullanılan antitrombotiktir. Antitrombine bağlanarak etki gösterir. Sistemik yada anastomoz hattına lokal olarak uygulanabilir. Freitas ve ark. (35) 2008 yılında yapmış oldukları deneysel çalışmada pentoksifilin ve heparinin sigara dumanına maruz bırakılan sıçanlarda reperfüzyon hasarına karşı ada deri flebi üzerine etkisi araştırılmış. Yapılan çalışmada deneklerin sol epigastrik ada flepleri kaldırılıp

femoral arter ve vene 3 saat süreyle mikrovasküler klemp uygulanarak flep dolaşımı kesilmiştir. Denekler 2 ana gruba ayrılmış; 1. gruba operasyondan 4 hafta önce günde 2 kez 10 dakika periyodlar ile özel kafeslerde sigara dumanına maruz bırakılmış. 2. gruptaki denekler sigara dumanına maruz bırakılmamış. Bu gruplar 3 alt gruba ayrılmış; bu alt gruptaki deneklere pentoksifilin i.p., heparin i.p. ve serum fizyolojik i.p. uygulanmış. Yapılan değerlendirmelerde sigara dumanına maruz bırakılan grupta yaşayan flep oranı (%25.36), sigara dumanına maruz bırakılmayan gruba göre (%97.88) anlamlı olarak düşük bulunmuş. Alt grupların değerlendirilmesinde ise en düşük yaşayan flep oranına sahip olan grup kontrol grubu iken, en yüksek yaşayan flep oranına sahip olan grup ise heparin uygulanan grup bulunmuş. Heparin ve pentoksifilin uygulanan subgruplarda kontrol grubuna göre yaşayan flep oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Melondialdehid (MDA) seviyeleri incelendiğinde, sigara dumanına maruz bırakılan grupta MDA seviyeleri maruz bırakılmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, subgruplar içinde ise kontrol grubunda en yüksek, heparin gruba en düşük bulunmuş. MPO seviyeleri incelendiğinde, sigaraya maruz bırakılan grup ile maruz bırakılmayan grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmış. Bu sonuçlar ışığında sigara kullanımının flep yaşamına olan zararlı etkisi aşikar olarak görülmektedir. Serbest flep uygulamalarında ve replantasyon cerrahisindeki hasta seçiminde hastanın sigara kullanımı mutlaka değerlendirilmeli, elektif cerrahi uygulanacak olan hastaya en az 2 hafta öncesinde hastanın sigarayı bırakması mutlak istenmelidir.

Pentoksifilin ve heparin kullanılan subgruplarda MDA seviyelerindeki düşüklük bu iki ilacın lipid peroksidasyonunu önleyici etkisinin de olduğunu göstermektedir. Flep yaşamına olan olumlu etkileri nedeniyle sigara kullanan hastalarda özellikle acil cerrahilerden sonra kullanımı uygun olabilir. Ancak heparinin sistemik kullanımında hematoma oluşturma riski nedeniyle sadece anastomoz hattına lokal uygulanması daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

İskemi Reperfüzyon hasarını önleyici veya azaltıcı tedavi yöntemleri uzun zamandır araştırılmaktadır. İskemik ön koşullanma dokuya letal olmayan kısa süreli iskemik periyod uygulanması işlemidir. Bu işlem dokunun daha sonra karşılaşacağı

uzun iskemiye bağlı hasara karşı direncini arttırmaktadır. İlk kez 1986 yılında Murray ve ark. tarafından, ilk başta kısa süreli uygulanan iskemi reperfüzyon dönemlerinin, miyokardiyumu sonraki asıl iskemi reperfüzyon hasarına karşı daha dirençli hale getirdiği ve miyokardiyuma korucuyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu fenomen indüklenebilen güçlü bir mekanizma olup “ iskemin ön koşullanma ” olarak isimlendirilmiştir (17,42). Son yıllarda, benzer bir rejimle; maruz kalınan iskemiden önce yerine, sonra kısa süreli tekrarlayan iskemi–reperfüzyon epizodlarını ilk kez 2003 yılında Vinten – Johansen grubu tarafından uygulanmıştır. Güçlü bir endojen mekanizma olan bu fenomen de “ sonradan koşullanma ” olarak adlandırılmıştır. Bu iki fenomen için Potasyum – ATP kanal aktivasyonunun gerekliliği gösterilmiştir. Hücre içi ATP konsatrasyonu düştüğünde, Potasyum – ATP kanalları açılarak hücre dışına potasyum çıkışına izin vermekte, bu ise aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak hücre içine (Ca<sup>2+</sup>) girişini azaltmaktadır. Bu olay enerji korumasını sağlamakta ve iskemi sonucunda oluşan osmotik şişmeyi azaltmaktadır (43). Moon ve ark. (43) yaptığı deneysel çalışmada sıçan sol epigastrik ada flebine sonradan koşullanma uygulamasının flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmada denekler gözlem grubu, kontrol grubu ve deney grubu olarak 3 gruba ayrılmış. Gözlem grubundaki deneklere flep kaldırıldıktan sonra ek işlem uygulanmamış, kontrol ve deney grubundaki deneklere sol yüzeysel epigastrik pediküle yerleştirilen mikroklem ile 4 saat flep iskemisi uygulanmış. Daha sonra deney grubundaki deneklere 15 saniye reperfüzyon, 15 saniye iskemi periyodları 6 siklus uygulanmış. Post operatif 5. gün yapılan değerlendirmelerde nekroze flep alanının sonradan koşullanma uygulanan grupta (%22), kontrol grubuna göre (%79) anlamlı olarak düşük olduğu saptanmış. Ayrıca deneklerin post operatif 1. ve 3. gün Miyeloperoksidaz ( MPO ) değerleri ölçülmüş, post operatif 3. gün değerlerinde deney grubunun değerleri (20,4 U/g), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (36,2 U/g) deney grubunda kontrol grubuna göre MPO değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir. Bu bilgiler işığında iskemik ön koşullanma’ nın ve iskemik sonradan koşullanma’ nın iskemi reperfüzyon hasarına karşı flep yaşayabilirliğini arttırıcı etki gösterdiği anlaşılmaktadır.

Flep yaşamına etki eden çevresel faktörler de araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Hipotermi durumunda mikrodolaşımda vazokonstriksiyon ve doku perfüzyonunda azalma meydana gelir. Bununla birlikte hipoterminin iskemi-reperfüzyon hasarında koruyucu etkiside bulunmaktadır. İskemik dokunun soğutulması ile metabolizma hızı belirgin olarak düşer ve daha uzun süre iskemide reperfüzyon sağlanabilir. Hipoterminin koruyucu etkisi iskemiden çok reperfüzyon esnasındaki hasarı azaltıcı yöndedir. Bu etki nötrofil birikimini ve nötrofil aracılı doku hasarının azaltılmasıyla ilişkilidir. Hipoterminin iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı deneysel çalışmalarda genellikle kas flepleri üzerine odaklanılmıştır (44,62). Ege ve ark. (44) yaptıkları deneysel çalışmada sıçan garsilis kasına hipotermi uygulamasının iskemi reperfüzyon hasarının farklı evrelerdeki etkileri incelenmiş ve denekler 4 gruba ayrılmış. Femoral arterin klemplenmesi ile 6 saat süreyle grasilis kasında iskemi oluşturulmuş. 1. gruba iskemik dönemde, 2. gruba reperfüzyon döneminde, 3. gruba hem iskemi hemde reperfüzyon dönemde grasilis kasına 10 derece ısı ile hipotermi uygulanmış. Kontrol grubuna ise lokal hipotermi uygulaması yapılmamış. 24 saat lik reperfüzyon döneminin sonunda deneklerin yaşamı sonlandırılıp grasilis kası çıkarılıp incelenmiş. Çıkarılan örneklerde kas ödemi, PMNL sayısı ve nekroz yüzdeleri incelenmiş. Sonuçlara bakıldığında PMNL sayısı hipotermi uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu, ayrıca iskemi ve reperfüzyon döneminin her ikisinde hipotermi uygulanan 3. grupta ise en düşük bulunmuş. Doku nekroz oranları ve kas ödemi değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre hipotermi uygulanan gruplarda hem doku nekrozunda, hem de kas ödeminde anlamlı olarak azalmanın olduğu saptanmış. Bu bulgular iskemi ve reperfüzyon süreçlerinde uygulanan lokal hipoterminin iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada belirgin yararının olduğunu göstermektedir. Özellikle hem iskemi, hem de reperfüzyon olmak üzere her iki süreçte hipoterminin uygulanması reperfüzyon hasarını önlemede daha etkili olduğu görünmektedir.

Flep yaşamına olumlu etki eden faktörlerden biri de hiperbarik oksijen (HBO) tedavisidir. Klinik araştırmalarda özellikle cerrahiden hemen sonra uygulanan bu tedavinin deri canlılığını arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur.

HBO tedavisi yararlı etkilerini SOD enzimini arttırarak oluşturur. HBO zor yaralar ve flepler dahil olmak üzere iskemik dokularda uzunca bir süre tedavi amaçlı kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda HBO' nin postkapiller venüllerde nötrofil adezyonunu azalttığı tespit edilmiştir (13, 45). Zamboni ve ark. (45) yaptığı deneysel çalışmada sıçanlara HBO uygulamasının grasilis kas flebinde uygulanan iskemi reperfüzyon modelinde flep pedikülündeki ve akciğer dokusundaki nötrofil yoğunluğu ve histopatolojik inceleme de akciğer MPO aktivitesi incelenmiştir. Çalışmada denekler 3 gruba ayrılmış. Birinci grupta grasilis kası flebi kaldırıldıktan sonra 4 saat boyunca gözlem yapılmış, iskemi ve HBO uygulanmamış, ikinci gruba flep kaldırıldıktan sonra 4 saat iskemi uygulanıp, HBO uygulanmamış. Üçüncü gruba 4 saat iskemi ve iskemi süresinin bitimine 90 dakika kala HBO uygulanmış. HBO terapisi özel bir düzenek ile %100 oksijen, 2.5 atmosferik basınçta uygulanmış. Reperfüzyonun 5. ve 90. dakikalarında pedikül arterinden kan örnekleri alınıp total lökosit ve nötrofil yoğunluğu açısından incelenmiş. Sonuçların değerlendirilmesinde 90. dakika da alınan örneklerde HBO uygulanan grupta, kontrol grubuna göre total lökosit ve nötrofil yoğunluğu açısından anlamlı düşüş olduğu görülmüş, ancak 5. dakika da alınan örneklerde anlamlı fark saptanamamış. Ayrıca total akciğer dokusunda ve intraalveoler lökosit ve nötrofil yoğunluk çalışmalarında HBO uygulanan grup ile diğer kontrol ve gözlem grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmış. Bununla beraber akciğer MPO aktivite incelemesinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmış.

Bu çalışmadaki bulgular ışığında HBO terapisinin iskemi reperfüzyon hasarından iskemik dokuda nötrofillerin adezyonunu ve mobilizasyonuna engel olarak koruyucu etki gösterdiği söylenebilir. Ancak akciğer dokusundaki nötrofil yoğunluğu ve MPO aktivitesi üzerine olan etkisi açık değildir, ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Öter ve ark. (46) 1999 yılında yapmış olduğu deneysel çalışmada ise sıçan epigastrik ada flep modeline HBO, vitamin C ve vitamin E' nin iskemi reperfüzyon hasarından koruyucu etkileri karşılaştırılmış. Yapılan çalışmada tüm deneklere 6x3.5 cm lik epigastrik ada flebi planlanmış ve flepler 8 saatlik iskemiye maruz bırakılmış.

Denekler 4 eşit gruba ayrılmış; kontrol grubuna iskemi ve reperfüzyon haricinde ek uygulama yapılmamış, HBO grubuna 7 gün boyunca günde 1 kez 1 saat süreyle HBO uygulanmış, vitamin (E+C) grubuna 4 doz ( 40 + 200 mg/ kg) vitamin kombinasyonu uygulanmış, HBO+ vitamin ( E+C ) grubuna da yukarıdaki gibi HBO ve vitamin kombinasyonu beraber uygulanmış. Post operatif 7. gün yaşayan flep oranları değerlendirilmiş. Yaşayan flep yüzdeleri kontrol grubunda (% 28,6), HBO grubunda (% 59,2), vitamin (E+C) grubunda (% 82), HBO + vitamin (E+C) grubunda ise (% 66,3) olarak bulunmuş. Veriler incelendiğinde her 3 deney grubunda da yaşayan flep oranları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış olduğu görülmektedir. Ancak vitamin E ve vitamin C flep yaşayabilirliğine son derece olumlu etki göstermesine karşın, HBO' nun flep yaşayabilirliği üzerine olan olumlu etkisi zayıf kalmış gözükmemektedir. Bu bilgiler ışığında denebilir ki tek başına uygulanan HBO sıçan epigastrik ada flebinde flep yaşayabilirliğine olumlu etkisi olmakla beraber, daha olumlu etkileri olan vitamin E ve vitamin C ile beraber uygulandığında arttırması muhtemel olan SOR üretimi nedeniyle bu vitaminlerin serbest radikal süpürücü etkisini relatif olarak azaltmaktadır diye yorumlanabilir.

İskemi reperfüzyon hasarında ana rolü lökositler, özellikle de PMNL' ler başlıca rolü üstlenmektedirler. Reperfüzyon hasarı ve inflamatuvar süreç başlangıcında PMNL'ler ile endotelial hücreler arası etkileşim sonucunda inflamatuvar kaskad işleme girmekte ve olaylar kısır bir döngüye dönüşmektedir. Bu sebepten dolayı zaman içerisinde araştırmacılar bu nötrofil ile endotelium arasındaki etkileşime engel olunursa bu oluşacak reperfüzyon hasarının önüne geçilebilir düşüncesiyle araştırmalar yapılmıştır (42,47,50).

Ueda ve ark. (50) 1999 yılında yaptıkları deneysel çalışmada sıçan iskemi reperfüzyon modelinde sulfatid ve monoklonal antikorların deri flebi yaşayabilirliği üzerindeki etkilerini araştırılmış. Deneysel araştırmada kullanılan sulfatid, PMNL nin endoteliuma bağlandığı P-selektine bağlanarak PMNL'nin endoteliuma bağlanmasına engel olmaktadır. Anti-rat ICAM -1 ve LFA – 1 ise, PMNL' ler üzerindeki lökosit B<sub>2</sub> integrinler ( CD11a/ CD18 ve CD11b/ CD18)' e bağlanarak

endotelium ile etkileşmesine engel olarak lökosit adezyonu ve agregasyonunu engellemektedir. Çalışmada kullanılan tüm deneklere sağ süperfişiyal epigastrik ada flebi kaldırılmış ve 11 saat süreyle pediküle yerleştiren mikroklemple ile flep iskemisi oluşturulmuştur. Denekler 3 gruba ayrılmıştır; 1. grup kontrol grubu olarak iskemiyi reperfüzyon haricinde işlem uygulanmamıştır, 2. Gruptaki deneklere klemple açılmadan 30 dakika önce sol süperfişiyal epigastrik venden 0.2 mg/ kg dozunda anti-rat ICAM-1 ve 0.2 mg/kg dozunda anti-rat LFA-1 antikörleri intravenöz verilmiştir, 3. gruba ise flep kaldırılmadan önce 1 mg sulfatid ve klemple açılmadan 30 dakika önce de anti-rat ICAM-1 ve anti-rat LFA-1 grup 2 deki dozlarda intravenöz verilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde post operatif 5. gün yaşayan flep oranları değerlendirilmiştir. Sulfatid ve antikör verilen grupların yaşayan flep oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır, özellikle sulfatid ve antikörlerin beraber verildiği 3. grupta en yüksek bulunmuştur. Histopatolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında flep dokusundaki PMNL yoğunluğunun kontrol grubunda yoğun, diğer deney gruplarında anlamlı olarak düşük olduğu, özellikle 3. grupta oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Bu bilgilere dayanarak daha ileri deneysel çalışmalar ile nötrofiller ile endotelium arasındaki etkileşimi bozan antikörlerin kullanımı, reperfüzyon hasarının başlangıcında etkileşime engel olarak flep yaşayabilirliğine olumlu etkileri olabilir.

Vitamin E ve vitamin C antioksidatif özelliği olan vitaminlerdir. Vitamin E yağda eriyen çok güçlü bir antioksidandır, hücre zarı fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak ilk savunma hattını oluşturmaktadır. Süperoksit, OH, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonu, vitamin E' nin zincir kırıcı etkisi ile sonlandırılabilir. Vitamin C ise suda çözünen en güçlü antioksidan moleküldür. Süperoksit radikali, OH ve singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek etkisizleştirir. Bu vitaminlerin antioksidan özelliği olduğu için araştırmacılar tarafından iskemiyi reperfüzyon hasarında flep yaşamına koruyucu etkileri araştırılmıştır (46,49). Yoshida ve ark. (49) 2005 yılında yapmış oldukları deneysel çalışmada mannitol ve vitamin C nin sıçanlarda iskemiyi reperfüzyon



modelinde flep yaşamına olan etkileri araştırılmış. Tüm deneklerden 6x3 cm boyutunda sol epigastrik ada flebi kaldırılmış. Denekler 4 gruba ayrılmış ; 1. gruba iskemi oluşturulmadan ringer laktat verilmiş, 2. gruba iskemi oluşturulmadan antioksidan solusyonu verilmiş, 3. ve 4. gruba süperfisiyal epigastrik arter ve ven' e mikroklempler yerleştirilip 8 saat süreyle flep dolaşımı kesilerek iskemi oluşturulmuş. 3. gruba ringer laktat, 4. gruba ise antioksidan solusyonu klempler açılmadan 15 dakika önce başlanarak verilmiş. Post operatif 7. gün flepler nekroz açısından değerlendirilmiş. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında iskemi reperfüzyon uygulanan gruplarda ringer laktat alan grup ile antioksidan solusyon alan grup arasında yaşayan flep yüzeyi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular yorumlandığında ise vitamin C' nin ve mannitol'ün teorik olarak antioksidan etkisinin olmasına rağmen, klinik uygulamalarda etkisinin gösterilebilmesi için daha ileri deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vitamin C antioksidan etkisinin yanında oksidan etki de göstermektedir. Vitamin C proteine bağlı ferik demiri uzaklaştırarak ya da doğrudan indirgeyerek "fenton reaksiyonu" nda hidrojen peroksit ile etkileşmeye ve sonunda OH oluşturmaya uygun ferröz demire dönüştürmektedir. Vitamin C' nin bu etkisinin düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda antioksidan özellik gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle belki bu çalışmada vitamin C' nin konsantrasyonu yüksek tutulseydi flep yaşamına anlamlı olumlu etkisi olabilirdi.

İskemi reperfüzyon hasarında endotel hücreleri önemli role sahiptir. Endotel hücreleri SOR için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin ve NO' i üretir. NO arteriyel dolaşımında endotelin' in vazokonstrüktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. NO' in mikrodolaşım üzerinde; endotelium aracılı vazodilatasyon, SOR temizleyici, trombosit agregasyonunu önleyici ve lökosit-endotelial etkileşimini azaltıcı etkisi gibi çok önemli biyolojik etkileri mevcuttur (40). NO' in bu etkilerinin flep yaşamına olumlu etkileri bir çok çalışma ile gösterilmiştir (39,40,55). Kuo ve ark. (55) yaptıkları deneysel çalışmada nitrosoglutatyonun sıçan iskemi reperfüzyon flep modelinde trombositler ve nitrik oksit sentaz üzerinden

düzenleyici rolü ile flep yaşayabilirliği üzerine etkisi araştırılmış. Nitrosoglutayon ekzojen NO donörü olarak kullanılmış. Denekler 4 gruba ayrılmış; 1. gruba gözlem grubu adı verilmiş ve sadece flep kaldırılıp 1 ml serum fizyolojik verilmiş. 2. gruba 12 saatlik iskeminin ardından reperfüzyondan 30 dakika önce 1 ml serum fizyolojik verilmiş. 3. gruba ise 3 subgruba ayrılmış ve 12 saatlik iskeminin ardından reperfüzyondan 30 dakika önce 0.2 mg, 0.6 mg ve 3 mg/ kg olmak üzere nitrosoglutayon verilmiş. 4. gruba ise 12 saatli iskeminin ardından reperfüzyondan 30 dakika önce 450mg/ kg dozunda N-nitro-L-arginin-metil ester (L-NAME) verilmiş. Flep yaşayabilirliği postoperatif 7. gün değerlendirilmiş. Yapılan değerlendirmede nitrosoglutayon uygulanan grupta flep yaşayabilirliği gözlem grubu hariç diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin yüksek bulunmuş, özellikle 0.6 mg/ kg dozunda uygulanan subgrupta diğer dozlarda nitrosoglutayon uygulanan subgruplara göre daha etkili olduğu görülmüş. Özellikle 3 mg/ kg dozunda nitrosoglutayon uygulanan subgrupta yaşayan flep oranı en düşük saptanmış. Bununla birlikte immünohistokimyasal incelemede flep pedikül duvarından alınan doku örneğinin incelenmesinde trombosit depolanması açısından gözlem grubu hariç 0.6 mg/kg dozunda nitrosoglutayon uygulanan grupta en az depolanma görülürken, 450 mg/ mg dozunda L-NAME uygulanan grupta en yüksek depolanma saptanmış.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar yorumlandığında dışarıdan verilen NO donörü olan nitrosoglutayonun dozunun önemi dikkat çekmektedir. Örneğin çok düşük dozlarda verildiğinde etkisinin az olduğu görülmekte, çok yüksek dozlarda verildiğinde ise antioksidan özelliğinden çıkıp zararlı etkilerinin ortaya çıktığı görülmektedir. Fizyolojik derişimlerdeki NO esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata oksitlenerek aktivitesi sonlandırılmaktadır. Ancak NO konsantrasyonunun artması ile oksidasyonu da hızlanarak çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşmaktadır. Bu reaktif türler NO' in dolaylı etkilerinden sorumludur ve hücrel moleküllerin nitrolizasyonuna, nitrasyonuna, nitrozasyonuna yol açarak proteinlerin ve enzimlerin aktivitelerin sonlanmasına neden olabilirler. Bu nedenle yüksek doz verilmiş olan nitrosoglutayonun bu olumsuz etkilerden sorumlu olduğu söylenebilir.

İskemi reperfüzyon hasarının etkilerini araştırmak için çeşitli hayvan modelleri kullanılmıştır. Mortazavi ve ark. (58) iskemi reperfüzyon hasarını araştırdıkları çalışmasında hayvan modeli olarak 6 adet domuz kullanmışlardır. Her bir domuzun kalçasından femoral kutanöz sinirinde dahil edildiği, süperfisyal sirkumfleks arter ve ven pediküllü 10 x 18 cm boyutunda bilateral kalça flebi kaldırılmış. Flepler iskemi reperfüzyon modeli ve kontrol grubu diye 2 gruba ayrılmış. İskemi reperfüzyon uygulanan flebin kan akımı 1 saat süreyle süperfisyal sirkumfleks arter' e Acland V<sub>2</sub> mikrovasküler klemp konularak kesilmiş, kontrol amacı ile kaldırılan flebe ise ek bir cerrahi işlem uygulanmamıştır. Böylece deneye dahil edilen 6 adet domuzdan 12 adet kalça flebi kaldırılmıştır. Biz alışmamızda kolay elde edilebilir olması, maliyetinin düşük olması, takibi ve saklanma koşullarınının kolaylığı ve flep anatomisinin diğer hayvan modellerine göre daha iyi bilinmesinden dolayı hayvan modeli olarak sıçan kullandık. Ayrıca iskemi reperfüzyon hasarının araştırıldığı çeşitli flep ve doku modelleri zaman içerisinde çeşitli otörler tarafından kullanılmıştır (13,32,36,44,45,54,59,60-63). Diederich ve ark. (62) bölgesel soğutma işleminin iskemi reperfüzyon hasarını önleyici etkisinin araştırdığı çalışmasında doku modeli olarak sıçan rektus femoris kası kullanılmıştır. Anestezinin ardından sağ uyluk insizyonu ile girilip uyluk kasları ve femoral damarlar ekspoze edilip, rektus femoris kasının dominant pedikülü diseke edilerek pediküle mikrovasküler klemp uygulayarak iskemi oluşturmuşlar.

Biz alışmamızda flep pedikülünün sabit anatomisi, kolay ve hızlı uygulanabilir olması, makroskopik olarak günlük takip ve incelemeye olanak tanınması nedeniyle sıçan sol inferior epigastrik arter ve ven pediküllü epigastrik ada flebini kullanmayı uygun bulduk.

Sıçanlarda planlanan iskemi reperfüzyon modelinde flep yaşayabilirliğine etkisi olan diğer bir tartışmalı konu da, flep pedikülüne yerleştirilen mikrovasküler klempin konumudur.

Fontana ve ark. (63) yaptıkları çalışmada merkaptopropionilglisin (MPG)'in sıçanlarda epigastrik ada flebinde, iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi araştırılmış. MPG uygulanan denekler 3 gruba ayrılmış; ilk gruba sadece arteriyel

okluzyon uygulamış, ikinci gruba sadece venöz okluzyon uygulanmış ve üçüncü gruba da hem ven hem de arteriyel okluzyon uygulanmış ve her bir grup bir biri ile kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında MPG uygulanan gruplardan sadece arteriyel okluzyon uygulanan grupta diğer iki gruba göre daha iyi koruyucu etki saptanmış. Bu etkinin olası sebebi venöz okluzyon uygulanan grupta arteriyel pedikül ile flep dokusuna gelen devamlı kan akışı ile dokudaki oksijen ekstrezye olmakta ve metal iyonları iletkileşerek “fenton reaksiyonuna” katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle dokuda toksik OH radikalleri oluşmaktadır. Venöz okluzyonun bir diğer etkisi de SOR’ nin artışı ile açıklanmaktadır. Biz iskemi reperfüzyon modeli çalışmamızda flebe gelen kan akımını arteriyel ve venöz kan akımını keserek sağladık. Ayrıca mikroklempin yerleştirildiği pedikülde bazı araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir. Çoğu araştırmacı mikroklemi süperfisiyal inferior epigastrik arter ve venin, femoral arter ve venden ayrıldığı bölgenin hemen distaline yerleştirmeyi uygun görseler de, bazı araştırmacılar mikroklemi proksimal femoral arter ve ven üzerine yerleştirmeyi uygun görmüşlerdir. Kuo ve ark. (39,55) nitrosoglutasyonun sıçan iskemi reperfüzyon modelinde flep yaşamını arttırıcı etkisinin araştırıldığı deneysel çalışmada, flep iskemisi oluşturmak için mikrovasküler klempin proksimal femoral arter ve ven üzerine yerleştirmiştir. Yaptığımız deneysel çalışmada, çoğu araştırmacı gibi flep iskemisi oluşturmak için süperfisiyal epigastrik arter ve venin femoral arter ve venden ayrıldığı bölgenin hemen distaline yerleştirmeyi uygun bulduk.

Günümüzde bitkisel kaynaklı ürünlerin kullanımı çok yaygın ve popülerdir. Bu ürünlerin halk tarafından tercih edilmesinin ana nedenleri doğal olması ve diyetle alınabilmesi gibi cazip yönlerinin olmasındandır. Bu sebeple bitkisel ürünlerin iskemi reperfüzyon hasarına olan yaralı etkileri çok sayıda araştırmacının ilgisini çekmiş ve bunun üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır ( 14,37,56,64,65).

Curcumin tropikal bir bitki olan *Curcuma longa* (Zingiberaceae) nın sarı tozundan elde edilmektedir. Curcumin, doğu toplumlarında özellikle hint tıbbında antienflamatuvar özelliğinden dolayı çeşitli enflamatuvar durumların ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Curcumin’ in lokal yaraya uygulanan

formu deri hastalıkları, böcek ısırılmaları ve suçiçeği gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde hintliler tarafından evde uygulanan ilaçlar içinde bulunmaktadır. Bu nedenle geleneksel uzak doğu tıbbında yaygın bir kullanımı mevcuttur. Curcumin' in; antimikrobial (30,31,34), antioksidan (23,24,54,69), antiinflamatuvar (5,66-68), yara iyileştirici (5,25,26,), antimutajenik (32,70), antikarsinojenik (18,28,32,61), antimetaztatik (65,69,70), angiogenezisi düzenleyici (71,72), nöro koruyucu (53,73-78) gibi birçok özelliği ispatlanılmış olup yüksek dozlarda bile toksik özellik göstermeyen bitkisel kaynaklı bileşiktir.

Curcuminin yara iyileşmesi üzerine etkisi 2004 yılında Jagetia' nın yapmış olduğu çalışma ile araştırılmıştır (79). Bu yapılan çalışmada farelerde ciltte oluşturulan yara bölgesine gamma-radyasyon uygulamış ve uygulama öncesinde tek doz oral curcumin verilip curcumin' in yara iyileşmesi üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Curcumin tedavisi uygulanan grupta belirgin yara kontraksiyonu ve yara iyileşme zamanında belirgin bir kısalma olduğu saptanmış. Radyasyon öncesi curcumin verilen gruptaki yarada kollagen, heksozamin, DNA, nitrat, nitrit sentezlerinin artmış olduğu görülmüş. Ayrıca yara biyopsilerinde kollagen birikimleri, fibroblast ve vasküler yoğunluklarda da artış saptanmıştır.

Çalışmamızda curcumin çözeltisi Jagetia'nın hazırlamış olduğuna benzer şekilde %0.5' lik karboksimetilsellüloz içerisinde ve 100mg/kg dozunda olarak verildi (79). Uygulama parenteral olarak günde 2 kez ve operasyon öncesi 1 kez olarak planlandı. Oral kullanımda absorpsiyonunun düşük olmasından dolayı uygulama i.m. olarak planlandı. Serum curcumin konsantrasyonları alımdan 1-2 saat sonra en yüksek değerlere ulaşıldığı ve 12 saat içinde de kademeli olarak azaldığı gösterildiği için, reperfüzyondan 1 saat önce başlanacak şekilde günde 2 kez ve operasyondan sonraki 7 gün boyunca i.m. uygulama yapıldı.

Curcumin' in vitamin C ve E ile karşılaştırılabilecek kadar etkin antioksidan oluşu nedeni ile iskemik hasarını azaltıp koruyucu etki yapar. Ayrıca nikotinin indüklediği iskemi reperfüzyon hasarında lipid peroksidasyonunu önleyici-antioksidan özelliğinden dolayı koruyucu özelliği bulunmaktadır (22,80). Chandran ve ark. (80) yaptığı deneysel çalışmada subkutanöz nikotin enjekte edilen sıçanlarda curcuminin akciğer, karaciğer ve böbrek üzerine koruyucu etkisi araştırılmış.

Denekler 4 gruba ayrılmış. 1. grup kontrol grubu olarak adlandırılıp işlem uygulanmamış. 2. grup nikotin alan grup; 22 hafta boyunca haftada 5 gün 2.5 mg/ kg dozunda nikotin subkutanöz enjekte edilmiş. 3. grup nikotin+ curcumin grubu; 2. gruptaki gibi nikotin verilmiş ve 22 hafta boyunca intragastrik tüp vasıtası ile 80 mg/kg curcumin verilmiş. 4. grup curcumin grubu; 3. gruptaki denekler gibi sadece curcumin verilmiş. Yapılan doku örneklemesinde nikotin enjekte edilen grupta diğer gruplar ile karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunun göstergeleri olan tiyobarbitürik asit substratlarının ve hidroperoksid seviyelerinin anlamlı olarak artmış olduğu ve vitamin C, Vitamin E, glutatyon, GSH-Px, SOD ve KAT seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmış. Ayrıca curcumin alan grupta, nikotin alan grubuna göre lipid peroksidasyon ürünlerinde anlamlı bir azalma ve antioksidan enzim ve vitamin seviyelerinde ise anlamlı bir yükselik saptanmış. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler yorumlandığında curcumin özellikle lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan enzimlerin seviyelerini arttırarak korucu etki göstermektedir. Özellikle sigara içen bireylerde ve pasif sigara içicilerde diyetle curcumin ilavesi ile nikotinin indüklediği oksidatif strese karşı koruruyucu bir etki sağlanabilir.

Klinik ve topografik değerlendirme sonuçlarına göre; fleplerde saptanan nekroz oranlarının ortalama değerleri; deney grubunda % 18,61, kontrol grubunda ise % 23,99 olarak bulunmuştur. Buna göre curcumin uygulanan deney grubunda saptanan nekroz oranı kontrol grubunda saptanan nekroz oranından düşük olduğu görüldü. Ancak denek sayısının az olmasından ve nekroz oranlarının dağılımının geniş olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu sebeple deneysel çalışmalardaki geniş dağılım aralığını azaltmak ve istatistiksel anlamlı bir sonuç elde etmek için araştırmaların daha geniş denek sayısı ile yapılması uygun olacaktır. Yoshida ve ark. yaptığı deneysel çalışmadaki topografik verilerin değerlendirmesinde bizim çalışmamızdaki verilere benzer sonuçlar elde edilmiş. Yoshida ve ark. yaptığı çalışmada hem kontrol grupları arasında , hem de antioksidan solusyon verilen gruplar arasında nekroze ve yaşayan flep oranları açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmadaki sonuçların

anlamsız çıkmasının muhtemel nedeni; gruplar içindeki denek sayısının az olması ve nekroz oranlarının dağılımının genişliğinden kaynaklanmaktadır.

Histopatolojik değerlendirmeye göre curcumin alan grupta gözlenen PMNL, lenfosit düzeylerindeki düşüklük antiinflamatuvar etkinliğe bağlanılmıştır. Çalışmada saptanılan fibroblast proliferasyon artışı ile kollagen yoğunluk artışı curcuminin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkinliği ile açıklanmakta ve Jagetia' nın 2004 yılında yapmış olduğu deneysel çalışma ile paralellik göstermektedir (79). Jagetia'nın yapmış olduğu yara modelinde kollagen yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir. Deneysel grubunda saptanılan damar yoğunluğundaki artış yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisine bağlanmıştır. Curcumin kontrolsüz anjiogenez, tümör oluşumu, romatoid artrit, diyabetik retinopati ve hemanjiom gibi birçok patolojik oluşum üzerine angiostatik etki göstermektedir. Bu çalışmamızda damar yoğunluğundaki artışın diğer araştırmalardaki anjiogenezin baskılanması bulguları ile bağdaşmamaktadır. Bu nedenle curcumin' in anjiogenez üzerine olan etkisinde fikir birliği olmadığı için bu etkisi daha çok araştırma gerektirmektedir.

Curcumin' in yara iyileşmesi üzerine olan yararlı etkileri sadece antioksidan özelliğinden kaynaklanmamaktadır. Kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkilerini retinoik asit benzeri etki ile geri çevirmektedir. Bhagavathula ve ark. (81) yaptığı deneysel çalışmada kılız sıçan sırt derisinde oluşturulan dermabrazyon yarasında kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkilerini, lokal olarak uygulanan curcumin ve ginger ekstratı ile geri çevrilmesi araştırılmıştır. Deneklere 21 gün boyunca %10 curcumin, %3 ginger ekstratı veya her ikisi birden uygulanmış. Takip eden 15 gün süre ile de temovate (kortikosteroid) topikal olarak uygulanmış. Denekler 5 gruba ayrılmış. 1. gruba (kontrol) sadece dermabrazyon işlemi uygulanmış, 2. gruba (temovate) dermabrazyon+kortikosteroid uygulanmış, 3. gruba (temovate+curcumin) dermabrazyon ve curcumin ile temovate uygulanmış, 4. gruba (temovate+ginger) dermabrazyon ve ginger ile temovate uygulanmış, 5. gruba (temovate+curcumin+ginger) dermabrazyon ve curcumin- ginger-temovate uygulanmış. Deneklerden alınan biyopsi örnekleri incelendiğinde; 5. gruptaki deneklerdeki kollagen yoğunluğu özellikle 2. gruptaki deneklerdeki

kollagen yoğunluğundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ayrıca metalloproteinaz değerleri incelendiğinde 2. grup deneklerdeki metalloproteinaz değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında, özellikle 5. gruptaki deneklerin değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Yine benzer şekilde yara iyileşme yüzdeleri incelendiğinde curcumin ve ginger ektrati uygulanan gruplarda temovate grubuna göre anlamlı olarak yüksek yara iyileşme yüzdeleri elde edilmiş. Bu çalışmadaki sonuçlar yorumlandığında curcumin' in yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinin kortikosteroidler üzerine olan antagonistik etki ile açıklanabilir. Kortikosteroidler yara iyileşme süresinde metalloproteazları aktive ederek kollagen sentezini azaltmaktadır. Bu nedenle yarada, özellikle de deride atrofik değişiklikler oluşmaktadır. Curcumin bu etkilere karşı zıt etki göstererek yara iyileşmesine olumlu etki yapmaktadır. Ayrıca bu deneysel çalışmadan elde edilen sonuçlara bizim yaptığımız deneysel çalışmadaki veriler ile uyumluluk göstermektedir. Bizde yaptığımız çalışmada yaradaki kollagen yoğunluğu ve fibroblast aktivitesini kontrol grubuna göre artmış olarak saptadık.

Flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik seçilecek ilaç ve uygulamaların etki mekanizması tam olarak bilinmeli, nekrozu önlemede etkin olması ve güvenilir olması baş şarttır. Bunun yanında kolay elde edilmesi, uygulanabilmesi ve ucuz olması önemlidir. Bu yönlerden değerlendirildiğinde bu çalışmada kullanılan curcumin' in bu özellikleri taşıyan bir ajan olduğu söylenebilir.



## SONUÇLAR

Sıçanlarda planlanan iskemi reperfüzyon modelinde curcumin' in deri flebi yaşayabilirliği üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen veriler aşağıda sıralanmıştır.

Çalışmanın topografik değerlendirme sonuçlarına bakıldığında curcumin uygulanan deney grubunda kontrol grubuna göre nekroz oranının düşük saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu bulguya dayanarak yapılacak olan deneysel çalışmalarda denek sayısı arttırılarak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmanın histopatolojik değerlendirme sonuçlarına bakıldığında curcumin uygulanan deney grubunda kontrol grubuna göre PMNL yoğunluğu, lenfosit yoğunluğu ve nekroz yaygınlığı düşük saptanmış, kapiller yoğunluk, fibroblast proliferasyonu, kollagen yoğunluğu, ödem ve daha derin nekroz yerleşimi yüksek saptanmıştır. Ayrıca deney grubunda PMNL yoğunluğunun azalmış olması ve kapiller yoğunluğun, fibroblast proliferasyonunun ve kollagen yoğunluğunun artmış olması istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre curcumin' in iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etki gösterdiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak iskemi reperfüzyon hasarında curcumin' in deri flebi yaşayabilirliğini arttırdığı tespit edilmiştir. Bitkisel kaynaklı olan ve saptanabilmiş önemli yan etkileri olmayan curcumin' in plastik cerrahi servislerinde uygulanabilmesi için ileri kliniksel çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Thorne CH. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Gültan SM, Çev.Ed, 6.Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2010:9-42
2. Weinzweig J. Plastik Cerrahinin Sırları. Arıncı A, Çev.Ed, 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2007:382-439
3. O'Brien BM, Morrison WA, Gumley GJ. Principles and Techniques of Mikrovaskular Surgery. McCarty JG, May JW eds. Plastic Surgery, Vol 1 General Principles. New York: W.B Saunders Company 1990:412-73
4. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi Reperfüzyon Hasarı. Klinik Fizyopatoloji 2009;22(3);5-13. URL : <http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/html>. 22 Ekim 2011 tarihinde ulaşılmıştır.
5. Radha K Maheshwari, Anoop K Singh, Jaya Gaddipati, Rikhap C. Srimal. Multiple Biological Activities of Curcumin. Life Sci. 2006;78(18):2081-7
6. Arıncı A, Aydın H, Çizmeci O, Erer M, Ermiş İ, Görgün B, eds. Plastik Cerrahi. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2000:1-100
7. Öcal K. Yara İyileşmesi ve Yara Bakımı. URL: <http://www.sem.mersin.edu.tr/.../html>. 13 Mart 2012 tarihinde erişilmiştir.
8. Ekizoğlu O, Arıcan N. Yaralar. Klinik Gelişim 2009;22;33-43. URL : <http://www.klinikgelisim.org.tr./eskisayi/html>. 11 Mart 2012 tarihinde erişilmiştir.
9. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and Physiology of Skin Flap Surgery. McCarty JG, May JW eds. Plastic Surgery, Vol 1 General Principles. New York: W.B Saunders Company 1990:275-95
10. Fujino T, Nakajima H, Kiyozumi T. Classification of the Pedicled Flaps. Keio Journal of Medicine 1985;34:87-9
11. Soutar DS. Free Flaps in Reconstructive Surgery. Annals of the Royal Collage of Surgeon of England 1989;71:169-74
12. Semer NB. Practical Plastic Surgery for Nonsurgeons. Philadelphia: Hanley&Belfus 2001;8-114. URL :<http://www.global-help.org/publications/html>. 14 Aralık 2011 tarihinde erişilmiştir.
13. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, Kucan JO. Morphologic Analysis of the Microcirculation During Reperfusion of İskemic Skeletal Muscle and the Effect of Hyperbaric Oxygen. American Society of Plastic Surgeons 1993;91(6):1110-23

14. Kart A, Cigremis Y, Ozen H, Dogan O. Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents Ovary Ischemia/Reperfusion Injury in Rabbits. *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47:1980-4
15. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia – Reperfusion Injury. *Anesthesiology* 2001;94:1113–8
16. Im MJ, Manson PN, Bulkley KB, Hoopes JE. Effects of Superoxide Dismutase and Allopurinol on the Survival of Acute Island Skin Flaps. *Ann. Surg.* 1985;201(3): 357–9
17. Şengül İ, Şengül D. İskemin Ön Koşullanma ve Sonradan Koşullanma Mekanizmalarından Biri: Potasyum – ATP Kanalları ( Mitokondriyal ve Sarkolemmal ). *Yeni Tıp Dergisi* 2012;29(1):7–11
18. Fang J, Lu J, Holmgren A. Thioredoxin Reductase Is Irreversibly Modified by Curcumin: A Novel Molecular Mechanism for its Anticancer Activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2005;280(26):25284–90
19. Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular Endothelium Growth Factor, Surgical Delay, and Skin Flap Survival. *Ann Surg.* 2004;239:866-75
20. Mandal NA, Patlolla JMR, Zheng L, Agbaga MP, Wicker L, Kasus- Jacobi A, et al. Curcumin Protects Retinal Cells from Light and Oxidant Stress Induced Cell Death. *Free Radical Biology & Medicine* 2009;46:672–9
21. Akkoç H. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi.* 2008;35(3):211-5
22. Kaplana C, Sudheer AR, Rajasekharan KN, Menon VP. Comparative Effects of Curcumin and its Synthetic Analogue on Tissue Lipid Peroxidation and Antioxidant Status During Nicotine-Induced Toxicity. *Singapore Med J* 2007;48(2),124-130
23. Durgaprasad S, Ganesh Pai C, Vasanthkumar, Alvres JF, Sanjeeva&Namitha. A Pilot Study Antioxidant Effect of Curcumin in Tropical Pancreatitis. *Indian J Med Res* 2005;122:315-8
24. Chen A, Zheng S. Curcumin Inhibits Connective Tissue Growth Factor Gene Expression in Activated Hepatic Stellate Cells in vitro by Blocking NF-κB and ERK signaling. *British Journal of Pharmacology* 2008;153:557-67
25. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary Curcumin Significantly Improves Obesity-Associated Inflammation and Diabetes in Mouse Models of Diabetes. *Endocrinology* 2008;149(7):3549-58

26. Kim DC, Kim SH, Choi BH, Baek NI, Kim MJ, Kim KT. *Curcuma longa* Extract Protects against Gastric Ulcers by Blocking H<sub>2</sub> Histamine Receptors. *Biol. Pharm. Bull.* 2005;28(12):2220–4
27. Farhangkhoei H, Khan ZA, Chen S, Chakrabarti S. Differential Effect of Curcumin on Vasoactive Factors in the Diabetic Rat Heart. *Nutrition&Metabolism* 2006;3(27):1-8
28. Schaaf C, Shan B, Buchfelder M, Losa M, Kreutzer J, Rachinger W, Stalla GK, et al. Curcumin Acts as Anti-tumorigenic and Hormone-suppressive Agent in Murine and Human Pituitary Tumour Cells in vitro and in vivo. *Endocrine – Related Cancer* 2009;16:1339–50
29. Moon KH, Hood BL, Mukhopadhyay P, Rajest M, Abdelmegeed MA, Kwon YI, et al. Oxidative Inactivation of Key Mitochondrial Proteins Leads to Dysfunction and Injury in Hepatic Ischemia Reperfusion. *Laboratory of Membrane Biochemistry and Biophysics.* 2008;135(4):1344-57
30. Saleheen D, Ali SA, Ashfaq K, Siddiqui AA, Agha A, Yasinzai MM. Latent Activity of Curcumin Against Leishmaniasis in Vitro. *Biol. Pharm. Bull.* 2002;25(3):386-9
31. Jordan WC, Drew CR. Curcumin – A Natural Herb with Anti- HIV Activity. *Journal of the National Medical Association* 1996;88(6):333
32. Ilbey YO, Ozbek E, Cemken M, Simsek A, Otunctemur A, Somay A. Protective Effect of Curcumin in Cisplatin–Induced Oxidative Injury in Rat Testis: Mitogen – Activated Protein Kinase and Nuclear Factor – kappa B Signaling Pathways. *Human Reproduction* 2009;24(7):1717–25
33. Moura T, Marques AA, Bernal SO, Gagliocca GD, Gemperli R, Ferreira MC. Study of the Effect of Streptokinase and Allopurinol on Island Skin Flaps Submitted to Prolonged Ischemia – Experimental Study In Rats. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(5):601–5
34. De R, Kundu P, Swarnakar S, Ramamurthy T, Chowdhury A, Nair GB, Mukhopadhyay K. Antimicrobial Activity of Curcumin Against *Helicobacter Pylori* Isolates from India and during Infections in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;59(4):1592-7
35. Freitas FAS, Piccinato CE, Cherri J, Marchesan WG. Effects of Pentoxifylline and Heparin on Reperfusion Injury Island Skin Flaps in Rats Exposed to Tobacco. *Journal of Surgical Research* 2010;164:139–45
36. Wang N, Guo QL, Ye Z, Xia PP. Preconditioning of Intravenous Parecoxib Attenuates Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Chin Med J* 2011; 124(13):2004–8

37. Barzegar A, Moosavi-Movahadi AA. Intracellular ROS protection Efficiency and Free Radical-Scavenging Activity of Curcumin. URL : <http://www.plosone.org/html>. 22 Ocak 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
38. Kara IG, Kara CO, Ozden A, Ocsel H. The Effect of Trimetazidine on the Survival of Rat Island Skin Flaps Subjected to İschemia-Reperfusion İnjury. *Ann Plast Surg*. 2001;47:168-76
39. Kuo YR, Wang FS, Jeng SF, Lutz BS, Huang HC, Yang KD. Nitrosogluthione İmproves Blood Reperfusion and Flap Survival by Suppressing i NOS but Protecting e NOS Expression in the Flap Vessels after İschemia/ Reperfusion İnjury. *Surgery* 2004;135:437-46
40. Mittermayr R, Valentini D, Fitzal F, Hallström S, Gasser H, Redl H. Protective Effect of a Novel NO – donor on İschemia /Reperfusion İnjury in a Rat Epigastric Flap Model. *Wound Repair and Regeneration* 2003;11:3-10
41. Bittencourt RC, Biondo-Simoes MLP, Bruginski de Paula J, Martynetz J, Groth A. Influence of minoxidil on ischemic cutaneous flaps in rats. 2005 Nov – Dec. URL: <http://www.scielo.br/acb>. 03 Haziran 2011 tarihinde ulaşılmıştır.
42. Huang SS, Wei FC, Hung LM. Ischemic Preconditioning Attenuates Postischemic Leukocyte – Endothelial Cell Interactions – Role of Nitric Oxide and Protein Kinase C--. *Circulation Journal* 2006;70:1070-5
43. Moon JG, Lim HC, Gye MR, Oh JS, Park JW. Postconditioning Attenuates İschemia-Reperfusion İnjury in Rat Skin Flap. *Microsurgery* 2008;28(7):531-7
44. Ege A, Turhan E, Bektas S, Pamuk K, Bayar A, Keser S. İn Which Period of Skeletal Muscle İschemia Reperfusion İnjury is Lokal Hypothermia More Effective?. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42(3):193-200
45. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL. Effect of Hyperbaric Oxygen on Neutrophil Concentration and Pulmonary Sequestration in Reperfusion İnjury. *Arch Surg* 1996;131:756-60
46. Öter Ş, Korkmaz A. Deneysel Epigastrik Ada Flep Modeli Yaşayabilirliğinde Hiperbarik Oksijen ve/veya Antioksidan Vitamin Kombinasyonunun Etkinliği. *T Klin J Med Sci* 1999;19:73-7
47. Maxhimer JB, Shih HB, Isenberg JS, Miller TW, Roberts DD. Trombospondin-1-CD47 Blockade Following Ischemia Reperfusion Injury is Tissue Protective. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(6):1880-9

- 48.** Zaccihinga S, Papa G, Antonini A, Novati F, Moimas S, Carrer a, et al. Improved Survival of Ischemic Cutaneous and Musculocutaneous Flaps after Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transfer Using Adeno – Associated Virus Vektors. *American Journal of Phatology* 2005;167(4):981–91
- 49.** Yoshida WB, Pires de Campos EB. İschemia and Reperfusion in Skin Flaps: Effects of Mannitol and Vitamin C in Reducing Necrosis Area in a Rat Experimental Model. 2005;20(5). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/html>. 12 Mayıs 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
- 50.** Ueda K, Nozawa M, Nakao M, Miyasaka M, Byun SI, Tajima S. Sulfatide and Monoclonal Antibodies Prevent Reperfusion İnjury in Skin Flaps. *Journal of Surgical Research* 2000;88:125–9
- 51.** Moon KH, Hood BL, Mukhopadhyay P, Mohanraj R, Abdelmegeed MA, Kwoon YI, et al. Oxidative Inactivation of Key Mitochondrial Proteins Leads to Dysfunction an İnjury in Hepatic İschemia Reperfusion. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1344-57
- 52.** Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The Rol of Oxigen-free Radicals in İschemic Tissue İnjury in Island Skin Flaps. *Ann.Surg.* 1983;198(1):87–90
- 53.** Wang MS, Boddapati S, Emadi S, Sierks MR. Curcumin Reduces alpha-Synuclein İnduced Cytotoxicity in Parkinson’s Disease Cell Model. *BMC Neuroscience* 2010;11(57):1-10
- 54.** Yucel AF, Kanter M, Pergel A, Erboga M, Guzel A. The rol of Curcumin on İntestinal Oxidative Stress, Cell Proliferation and Apoptosis after İschemia/Reperfusion İnjury in Rats. *J Mol Hist* 2011;42:579–87
- 55.** Kuo YR, Wang FS, Jeng SF, Huang HC, Wei FC, Yang KD. Nitrosoglutathion Modulation of Platelet Activation and Nitric Oxide Synthase Expression in Promotion of Flap Survival after İschemia/Reperfusion İnjury. *Journal of Research* 2004;119:92-99
- 56.** Karaaslan O, Ulusoy MG, Kankaya Y, Tiftikcioglu YO, Kocer U, Kankaya D. Protective Effect of Greep Speed Extract Against İschemia/Reperfusion İnjury in a Rat Epigastric Flap Model. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2010;63:705–10

57. Menger MD, Laschke MW, Amon M, Schramm R, Thorlacijs H, Rucker M. Experimental Models to Study Microcirculatory Dysfunction in Muscfe Ischemia-Reperfusion and Osteomyocutaneous Flap Transfer. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388:281–90
58. Mortazavi-Haghighat R, Taghipour-Khiabani K, David S, Kerrigan CL, Philip A. Rapid and Dinamic Regulation of TGF-beta Receptors on Blood Vessels and Fibroblasts During Ischemia-Reperfusion Injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282:1161–9
59. Cowled PA, Khanna A, Laws PE, Field JBF, Varelias A, Fitridge RA, et al. Statins Inhibith Neutrophil Infiltration in Skelatal Muscle Reperusion Injury. *Journal of Surcigal Research* 2007;141:267-76
60. Avcı G, Kadioglu H, Sehirli AO, Bozkurt S, Guclu O, Arslan E, et al. Curcumin Protects Againts Ischemia/Referfusion Injury in Rat Skelatal Muscle. *Journal of Surcigal Research* 2012;172:39-46
61. Carroll CE, Benakanakere I, Besch - Williford C, Ellersieck MR, Hyder SM. Curcumin Delays Development of MPA – Accelerated DMBA – İnduced Mammary Tumors. *Menopause* 2010;17(1):178-84
62. Diederich RS, Mowlavi A, Meldrum G, Medling B, Bueno RA, Neumeister MW. Local Cooling Provides Muscle Flaps Protection from Ischemia-Reperfusion İnjury in the Event of Veneous Occlusion During the Early Reperfusion Period. *American Association for Hand Surgery* 2009;4:19–23
63. Fontana C, Komatsu CA, Pigozzi E, Gemberli R, Ferreira MC. The use of MPG in Preventing the Post- Reperfusion İnjury of an Epigastric İsland Flap: An Experimental Study in Rats. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1992;47:264–8
64. Hosseinzadeh H, Modaghegh MH, Safari Z. Crocus Sativatus L. ( Saffron ) Extract and its Active Constituents (Crocın and Safranal) on Ischemia–Reperfusion in Rat Skelatal Muscle. 2007 October 6 (3). URL :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/html>. 09 Aralık 2011 tarihinde ulaşılmıştır.
65. Menon LG, Kuttan R, Kuttan G. Anti-metastatic Activity of Curcumin and Catechin. *Cancer Letters* 1999;141:159–65
66. Han YK, Lee SH, Jeong HJ, Kim MS, Yoon MH, Kim WM. Analgesic Effects of Intrathecal Curcumin in the Rat Formalin Test. *Korean J Pain* 2012;25:1-6
67. Choi Y-H, Yan G-H, Chai OH, Song CH. Inhibitory Effects of Curcumin on Passive Cutaneous Anaphylactoid Response and Compound 48/80 – İnduced Mast Cell Activation. *Anatomy&Cell Biology* 2010;43:36–43

- 68.** Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary Curcumin Significantly Improves Obesity–Associated Inflammation and Diabetes in Mouse Models of Diabetes. *Endocrinology* 2008;149(7):3549-58
- 69.** Yan D, Geusz ME, Jamasbi RJ. Properties of Lewis Lung Carcinoma Cells Surviving Curcumin Toxicity. *Journal of Cancer* 2012;3:32–41
- 70.** Rangunathan I, Panneerselvam N. Antimutagenic Potential of Curcumin on Chromosomal Aberrations in *Allium Cepa*. Rangunathan et al./*J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8(7):470–5
- 71.** Wang L, Li C, Guo H, Kern TS, Huang K, Zheng L. Curcumin Inhibits Neuronal and Vascular Degeneration in Retina after Ischemia and Reperfusion Injury. 2011 August 6(8). URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/html>. 18 Kasım 2011 tarihinde ulaşılmıştır.
- 72.** Yadav VR, Suresh S, Devi K, Yadav S. Effect of Cyclodextrin Complexation of Curcumin on its Solubility and Antiangiogenic and Anti-inflammatory Activity in Rat Colitis Model. *AAPS PharmSciTech* 2009;10(3):752–62
- 73.** Sharma S, Zhuang Y, Ying Z, Wu A, Gomez- Pinilla F. Dietary Curcumin Supplementation Counteracts Reduction in Levels of Molecules Involved in Energy Homeostasis after Brain Trauma. *Neuroscience* 2009;161:1037–44
- 74.** Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frauthschy SA, Cole GM. The Curry Spice Curcumin Reduces Oxidative Damage and Amyloid Pathology in an Alzheimer Transgenic Mouse. *The Journal of Neuroscience* 2001;21(21):8370-77
- 75.** Ringman JM, Frauthschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A Potential Pol of the Curry Spice Curcumin in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2(2):131-6
- 76.** Sharma S, Ying Z, Gomez – Pinilla F. A Pyrazole Curcumin Derivate Restores Membrane Homeostasis Disrupted after Brain Trauma. *Experimental Neurology* 2010;226:191-9
- 77.** Wu A, Ying Z, Schubert D, Gomez – Pinilla F. Brain and Spinal Cord Interaction: A Dietary Curcumin Derivate Counteracts Locomotor and Cognitive Deficits After Brain Trauma. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25(4):332-42



**78.** . Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective Effect of Curcumin in Middle Cerebral Artery Occlusion İnduced Fokal Cerebral İschemia in Rats. Life Sciences 2004;74:969–85

**79.** Jagetia GC, Rajanikant GK. Curcumin Treatment Enhances the Repair and Regenartion of Wounds in Mice Exposed to Hemibody gamma-İrradiation. 2005 February 115 ( 2 ). [URL:http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/html](http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/html). 12 Ocak 2012 tarihinde ulaşılmıştır.

**80.** Chandran C, Venugopal P, Menon V. Modulatory Effects of Curcumin on Lipid Peroxidation and Antioxidant Status During Nicotine-İnduced Toxicity. Polish Journal of Pharmacalogy. 2004.56.581-6

**81.** Bhagavathula N, Warner RL, DaSilva M, McClintock SD, Barron A, Aslam MN, et al. A Combination of Curcumin and Ginger Extract İmproves Abrasion Wound Healing in Corticosteroid-Damaged Hairless Rat Skin. Wound Repair Regen. 2009;17(3):1–9