



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**SODYUM HİDROJEN SÜLFİT (NAHS)
TEDAVİSİNİN SIÇANLARDA RASTGELE
(RANDOM) DERİ FLEBİNİN
MİKROSİRKÜLASYONU VE SAĞ KALIMI
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mustafa ÖNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ocak 2024

İSTANBUL



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**SODYUM HİDROJEN SÜLFİT (NAHS)
TEDAVİSİNİN SIÇANLARDA RASTGELE
(RANDOM) DERİ FLEBİNİN
MİKROSİRKÜLASYONU VE SAĞ KALIMI
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Mustafa ÖNAL
TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Merdan SERİN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ocak 2024
İSTANBUL**

ONAY

“Sodyum Hidrojen Sülfid (NaHS) Tedavisinin Sıçanlarda Rastgele Deri Flebinin Mikrosirkülasyonu ve Sağ Kalımı Üzerine Etkisi” Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Merdan SERİN

(imza)

(Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı)

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

Üyeler

.....

(imza)

Tarih: /1/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“SODYUM HİDROJEN SÜLFİT (NaHS) TEDAVİSİNİN SIÇANLARDA RASTGELE (RANDOM) DERİ FLEBİNİN MİKROSİRKÜLASYONU VE SAĞ KALIMI ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Mustafa Önal;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2024

BİLGİLENDİRME

“Sodyum Hidrojen Sülfid (NaHS) Tedavisinin Sıçanlarda Rastgele Deri Flebinin Mikrosirkülasyonu ve Sağ Kalımı Üzerine Etkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopyalanmadığını, bu tezin hazırlanmasında tez danışmanlarım Doç. Dr. Merdan SERİN’in, yardımcı araştırmacı Araş. Gör. Dr. Aysun Özbay Önal’ın, Vet. Hekim Necdet Altınır’in katkıda bulunduğunu, bu çalışmanın daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, bu tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgilere ve çıkarımlara kaynak gösterdiğimi, bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim olmadığını, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Dr. Mustafa ÖNAL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, mesleki ve manevi olarak desteğini sonsuz şekilde sunan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Merdan SERİN'e,

Eğitim sürecimde bana yol gösteren, bilgi ve tecrübeleri eşliğinde mesleki olarak yetişmemde pay sahibi olan Marmara Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı hocalarıma,

Birlikte çalıştığım tüm Marmara Üniversitesi ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı asistan hekim arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimimin başladığı günden itibaren eğitim sürecimde, güzel günlerimde, yaşadığım zorluklarda asistan ve uzman olarak hep yanımda olan desteğini hissettiren değerli kardeşim Op. Dr. Ulvi HASANOV'a,

Eğitim sürecim boyunca klinik, poliklinik ve ameliyathanede birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm yardımcı çalışanlarıma,

Bu günlere gelmemde asıl pay sahibi olan, sahip olduğum şeyleri bana sağlayan, her koşulda destekçim ve dayanağım olan annem Raziye ÖNAL'a, babam Bayram ÖNAL'a ve ablam Derya ERKAN'a,

Tıp eğitimimi alırken tanıştığımız günden beri her zaman yanımda olan geçirdiğimiz onca yılda beraber büyüdüğüm, asistanlık eğitimim boyunca yaşadığım her türlü zorlukta yanımda ve gerektiğinde arkamda duran, tez sürecimde akademik ve bilimsel tecrübesi ile yolumu aydınlatan, dünüm bugünüm ve yarınım her zaman tek aşkım olacak olan değerli eşim Dr. Aysun ÖZBAY ÖNAL'a,

Geliş haberini aldığım o mucizevi günden beri tüm hayatımı değiştiren, sürecinin her aşamasında bana farklı duygular yaşatan, bana başka bir insanın kendinden daha önemli olabileceğini gösteren, hayatımın en değerlisi biricik oğlum Serhan ÖNAL'a

Tüm kalbimle şükranlarımı sunarım.

Dr. Mustafa ÖNAL

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
GRAFİK LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Deri ve Deri Histolojisi	2
2.1.1. Epidermis	2
2.1.2. Dermis.....	3
2.1.3. Hipodermis.....	4
2.2. Yara İyileşmesi.....	4
2.3. Gazotransmitterler	7
2.4. Rekonstrüktif Cerrahide Flep Uygulamaları	8
2.5. McFarlane Flebi	9
2.6. Mikroanjiyografi.....	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	12
3.1. KULLANILAN HAYVANLAR ve DENEY GRUPLARI	12
3.2. CERRAHİ MÜDEHALE UYGULAMASI	12
3.3. MİKROANJİYOĞRAFİK GÖRÜNTÜLEME	13
3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	13

3.4.1.	Hematoksilen&Eosin Boyama Protokolü	14
3.4.2.	Masson Trikrom Boyama Protokolü	14
3.5.	TUNEL ANALİZİ.....	15
3.6.	İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	16
4.	BULGULAR.....	17
4.1.	MAKROSKOPİK BULGULAR.....	17
4.2.	MİKROANJİYOĞRAFİK BULGULAR.....	19
4.3.	HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	21
4.4.	TUNEL BULGULARI.....	25
5.	TARTIŞMA	28
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	33
7.	KAYNAKLAR	35
	EKLER.....	48
	EK 1: ETİK KURUL KARARINA İLİŞKİN BELGELER	48
	EK 2: İNTİHAL RAPORU.....	49

KISALTMALAR

3D:	Üç boyutlu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
BTM:	Bilgisayarlı tomografi mikroanjiyografisi
CO:	Karbon monoksit
CSE:	Sistasyonin gama-liyaz
DF:	Doku faktörü
H ₂ S:	Hidrojen sülfür
HIF-1:	Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MRM:	Manyetik rezonans mikroanjiyografisi
NO:	Nitrik oksit
NOS:	NO sentaz
OKT:	Optik koherens tomografi
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
NaHS:	Sodyum Hidrojen Sülfid

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. Histopatolojik skorlama kriterleri	15
--	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Epidermisin yapısı (23).	3
Şekil 2.2. Yara iyileşme fazları. (A) hemostaz fazı, (B) inflamatuvar faz, (C) proliferasyon fazı ve (D) yeniden modellenme fazı	7
Şekil 3.1. (A) Mikroanjyografik inceleme için flep elevasyonu. (B – C) SPY cihazında mikroanjyografik görüntüleme	13
Şekil 4.1. Kontrol grubu (A) 1. gün, (B) 2. gün, (C) 3. gün, (D) 4. gün (E) 5. gün ve (F) 6. günde deri fleplerinin görünümü.....	17
Şekil 4.2. SF grubu (A) 1. gün, (B) 2. gün, (C) 3. gün, (D) 4. gün (E) 5. gün ve (F) 6. günde deri fleplerinin görünümü.	18
Şekil 4.3. NaHS grubu (A) 1. gün, (B) 2. gün, (C) 3. gün, (D) 4. gün (E) 5. gün ve (F) 6. günde deri fleplerinin görünümü.....	19
Şekil 4.4. (A) Kontrol, (B) SF ve (C) NaHS gruplarının mikroanjyografi bulguları	20
Şekil 4.5. Gruplara ait deri fleplerinde hematoksilin-eozin boyama. Kontrol grubu (A-B). Vasküler konjesyon (siyah ok), inflamatuvar hücre (siyah ok başı), adiposit (sarı ok). Sham grubu (C-D). İnflamatuvar hücre (siyah ok başı), vasküler konjesyon (siyah ok). NaHS grubu (E-F). K: keratin, E: epidermis tabakası, D: dermis tabakası, yağ bezleri (siyah yıldız), kıl folikülü (sarı yıldız), kapiller (beyaz ok).	22
Şekil 4.6. Gruplara ait deri fleplerinde Masson Trikrom Boyaması. E: epidermis tabakası, D: dermis tabakası, kollajen (siyah yıldız). Adipositler (siyah ok).....	24
Şekil 4.7. Gruplara ait deri fleplerinde TUNEL boyama. (A-B) Kontrol grubu, siyah ok: apoptotik hücre. (C-D) Sham grubu, siyah ok: apoptotik hücre. (E-F) NaHS grubu.	26

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1. Gruplara ait histopatolojik skor grafiği. (A) İnflamasyon. (Kontrol grubu ve NaHS grubu karşılaştırıldığında $**p=0,0012$; Sham grubu ve NaHS grubu karşılaştırıldığında $**p=0,0042$). (B) Re-Epitelizasyon. (Kontrol grubu ve NaHS grubu karşılaştırıldığında $**p<0,0014$. Sham grubu ve NaHS grubu karşılaştırıldığında $**p=0,0044$). (C) Vaskülarizasyon. ($**p=0,0020$).	23
Grafik 4.2. Gruplara ait histopatolojik skor grafiği. $**p=0,0014$	25
Grafik 4.3. Gruplara ait deri fleplerindeki apoptotik indeks. $****p<0,0001$	27
Grafik 4.4. Gruplara ait deri fleplerindeki nekroz oranları. $****p<0,0001$	27

ÖZET

SODYUM HİDROJEN SÜLFİT (NaHS) TEDAVİSİNİN SIÇANLARDA RASTGELE DERİ FLEBİNİN MİKROSİRKÜLASYONU VE SAĞ KALIMI ÜZERİNE ETKİSİ

Planlanan random fleplerin distal ucunda dolaşım sorunu görülmesi ve flep sağkalımının azalması bu fleplerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bir gazotransmitter olan hidrojen sülfürün (H_2S) vazorelaksasyon, anjiogenezisi indüklemesi, şok durumunda doku perfüzyonunu artırması ve inflamasyonu baskılaması etkileri bulunmaktadır ve flep sağkalımını ve flepteki mikrosirkülasyonu artırabileceği düşünülmektedir. Amacımız, intraperitoneal NaHS uygulaması sonrası sıçanlarda artan H_2S 'nin planlanan random flebin sağ kalımını ve mikrosirkülasyonunu nasıl değiştireceğini incelemektir.

Toplam 21 adet erkek Sprague Dawley sıçan her grupta yedi hayvan olacak şekilde kontrol grubu (enjeksiyon işlemi yapılmayan ancak cerrahi müdahale uygulanan grup), NaHS grubu (H_2S donörü olan ve fizyolojik salin içinde çözülmüş NaHS (200 $\mu g/kg/gün$, 15 gün) enjeksiyonu yapıp, cerrahi müdahale uygulanan grup) ve sham grubu (fizyolojik salin enjeksiyonu yapıp (15 gün), cerrahi müdahale uygulanan grup) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Flep elevasyonundan sonra hayvanlar yedi gün boyunca takip edildi ve yedi gün sonra mikroanjiyografik görüntüleme gerçekleştirildi. Mikroanjiyografik görüntüleme sonrası hayvanlar kurban edildi ve histopatolojik incelemeler gerçekleştirildi.

NaHS uygulanan grupta flep oluşturulması sonucu oluşan nekrotik alanın boyutu gözle görülür şekilde düşük bulunmuştur. NaHS grubunda anjiyojenez, kontrol ve SF gruplarına kıyasla yüksek gözlenmiştir. NaHS uygulanan grupta epidermis tabakasının yeniden oluştuğu ve dermis tabakalarının normal morfolojik yapıda olduğu gözlemlendi. İnflamasyon skorları Kontrol ve Sham gruplarında NaHS grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,0001$) Epitelizasyon ve vaskülarizasyonun ise Kontrol ve Sham gruplarında daha düşük gözlemlendi ($p<0,0001$). NaHS uygulanan grupta apoptoz ve nekroz oranları Kontrol ve Sham grubuna kıyasla daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,0001$).

Çalışmamızın sonuçları, eksojen H₂S'nin rekonstrüktif cerrahide yaygın olarak kullanılan random paternli cilt fleplerinde yara iyileşmesinde yararlı bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Apoptoz, Hidrojen Sülfür, Rastgele deri flebi.



ABSTRACT

THE EFFECT OF SODIUM HYDROGEN SULFITE (NaHS) TREATMENT ON MICROCIRCULATION AND SURVIVAL OF RANDOM SKIN FLAP IN RATS

Circulation problems observed at the distal end of planned random flaps and the decreased survival of these flaps limit their use. Hydrogen sulfide (H₂S), a gasotransmitter, is known for its effects on vasorelaxation, inducing angiogenesis, increasing tissue perfusion in shock states, and suppressing inflammation, and it is thought that it may enhance flap survival and microcirculation within the flap. Our goal was to investigate how elevated H₂S levels in rats following intraperitoneal NaHS administration would alter the survival and microcirculation of a planned random flap.

A total of 21 male Sprague Dawley rats were divided into three groups with seven animals in each: a control group (underwent surgical procedure but no injection was administered), an NaHS group (received injections of NaHS dissolved in physiological saline, a donor of H₂S (200 µg/kg/day for 15 days), and underwent surgical procedure), and a sham group (received physiological saline injections (for 15 days), and underwent surgical procedure). After flap elevation, the animals were monitored for seven days, followed by microangiographic imaging on the seventh day. After microangiographic imaging, the animals were sacrificed and histopathological examinations were conducted.

In the NaHS-treated group, the size of the necrotic area resulting from flap creation was found to be noticeably smaller. Angiogenesis in the NaHS group was higher compared to the control and saline groups. In the NaHS-treated group, regeneration of the epidermal layer and the normal morphological structure of the dermal layers were observed. Inflammation scores were significantly higher in the Control and Sham groups compared to the NaHS group ($p=0.0001$). Epithelialization and vascularization were observed to be lower in the Control and Sham groups ($p<0.0001$). Apoptosis and necrosis rates in the NaHS-treated group were lower compared to the Control and Sham groups ($p<0.0001$).

The results of our study suggest that exogenous H₂S could be a beneficial agent in wound healing in random pattern skin flaps, which are commonly used in reconstructive surgery.

Key words: Apoptosis, Hydrogen Sulfide, Random Skin Flap.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Rekonstrüktif cerrahide planlanan damarlanması ve beslenmesi belirlenmiş bir arter üzerinden olan flepler aksiyel paternli flep olarak tanımlanmıştır (1). Cerrahi vakalarında uygun damar bulunamaması, operasyon alanında travma, tümör vb. durumlar nedeniyle defekt olması halinde aksiyel patern fleplerin kullanılmadığı durumlarda random flepler temel olarak kullanılmaktadır. Sıçan sırtından planlanan ve random flep olarak kaldırılan bir flep McFarlene tarafından tanımlanmış ve literatürde random flep çalışmalarında standart olarak kullanılmaktadır (2-4). Cerrahide planlanan random fleplerin tabanının uzunluğuna göre uç kısmında dolaşım sorunu görülmesi ve flep sağkalımının azalması bu fleplerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu sınırlamalar nedeniyle literatürde random fleplerin beslenmesini ve sağ kalımını artırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan çeşitli teknikler ve ilaçlar ile bu fleplerin sağ kalımının artırıldığı gösterilmiştir (5-8).

Hidrojen sülfür (H_2S), nitrik oksit (NO) ve karbon monoksit (CO) ile birlikte gazotransmitter olarak hücre yolaklarında görev almaktadır. H_2S in vücutta geniş bir etki yelpazesi bulunmaktadır. H_2S bir gazotransmitter olarak travma ve dolaşımsal şokta doku perfüzyonunu artırır (9), antifibrotik özelliği ile kardiyak hipertrofiyi geciktirir (10), vazorelaksasyonu sağlar (9), vasküler inflamasyonu baskılar (11), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve K duyarlı ATP kanallarını aktive ederek anjiogenezisi artırır (12, 13). Yapılan çalışmalarda H_2S konsantrasyonunu artırmak için H_2S donörü olarak bilinen NaHS kullanılmıştır (13, 14).

Planlanan random fleplerde distal bölgede dolaşımın yetersiz kaldığı ve bunu sonucunda flep distalinde parsiyel nekroz geliştiği bilinmektedir. H_2S in kanıtlanmış olan vazorelaksasyon, anjiogenezisi indüklemesi, şok durumunda doku perfüzyonunu artırması ve inflamasyonu baskılaması etkileri üzerinden flep sağkalımını ve flepteki mikrosirkülasyonu artırabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, bu tez çalışmasının amacı intraperitoneal NaHS uygulaması sonrası sıçanlarda artan H_2S 'nin planlanan random flebin sağ kalımını ve mikrosirkülasyonunu nasıl değiştireceğini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri ve Deri Histolojisi

Vücudun en büyük organı olarak kabul edilen deri, biyolojik olarak karmaşık ve işlevsel çeşitliliği bulunan bir organdır (15). Organizma ile dış çevresi arasındaki hayati arayüz olarak, koruma, duyuşsal algılama, ısı düzenleme ve sosyo-iletişimsel işlevler gibi çoklu roller üstlenir (15). Yapısal olarak deri, birkaç katmandan oluşur. Epidermis, mikrobiyal istilaya ve çevresel hasarlara karşı hayati bir bariyer görevi görür (16). Dermiş, zengin bağ dokusu içerir ve sinir ve kan damarları ağını barındırır (17). Hipodermis ise izolasyon katmanı ve enerji rezervi olarak işlev görür (18). Fiziksel bir bariyer işlevinin ötesinde, deri dinamik bir immünolojik manzara olarak vücudun savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynar (19). Ek olarak, derinin durumu genellikle bireyin genel sağlığını yansıtır ve iç fizyolojik durumlar ve süreçlere bir pencere işlevi görür (20).

2.1.1. Epidermis

Epidermis, cildin en dış katmanı olarak çevresel saldırganlara karşı kritik bir bariyer görevi görür; bu saldırganlar patojenler, kimyasallar ve fiziksel etkileri içerir. Stratifiye yassı epitel yapısında olan epidermis, esas olarak keratin üreten keratinositlerden oluşur (21). Keratin, cilde güç ve suya karşı direnç sağlayan bir proteindir (21).

Epidermis temel olarak beş katmandan oluşur:

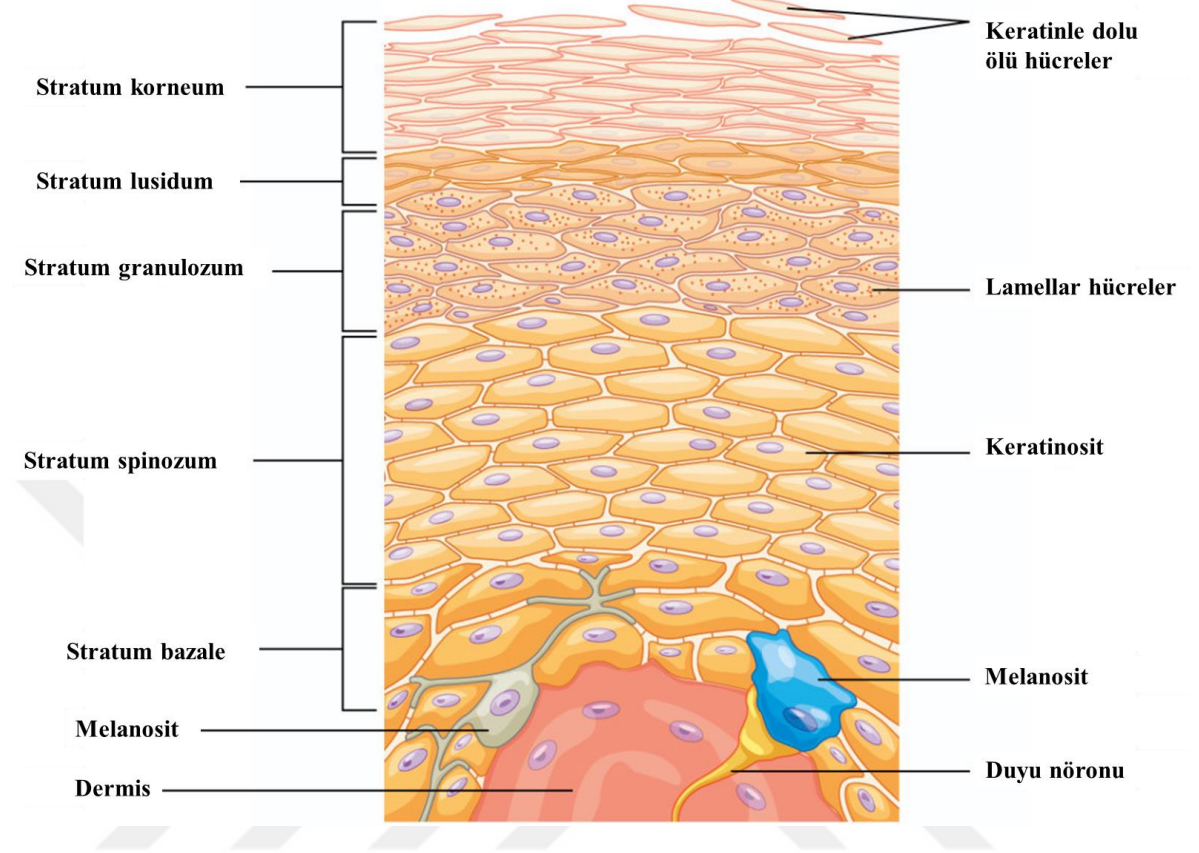
Stratum Korneum: En dış katman, çekirdeğini ve hücresel organellerini kaybetmiş ölü, düzleşmiş keratinositlerden (korneositler) oluşur (21). Bu katman su geçirmez bir bariyer görevi görür ve düzenli olarak dökülür (21).

Stratum Lusidum: Yalnızca el avuçları ve ayak tabanları gibi kalın deri alanlarında bulunur. Ölü ve düzleşmiş keratinositlerden oluşan ince, şeffaf bir katman olarak görünür (16).

Stratum Granulozum: Apoptoz (programlanmış hücre ölümü) sürecine girmiş 2-4 katman keratinosit içerir. Bu hücreler, su tutma rolü oynayan keratohiyalin granüller içerir (16).

Stratum Spinosum: Bu katman, desmozomların varlığı nedeniyle dikenli bir görünüme sahip keratinositlerle karakterizedir (22). Cilde güç ve esneklik sağlar.

Stratum Bazale: En derin katman, aktif olarak bölünen keratinositler de dahil olmak üzere tek sıra hücreden oluşur (16). Melanin pigmentini üreten melanositler ve duyuusal işlevle ilişkili Merkel hücreleri de bu katmanda bulunur (16).



Şekil 2.1. Epiderminin yapısı (23).

Stratum bazaledeki keratinositler mitoz geçirir ve yüzeye doğru göç ederken farklılaşır ve daha düzleşir. Bu sürece keratinizasyon denir ve stratum korneumun oluşumuyla sonuçlanır (24). Hücre doğumundan dökülmesine kadar olan süreç yaklaşık 4-6 hafta sürer.

2.1.2. Dermis

Epiderminin altında yer alan dermis, cildin yapısal destek sağlayan ve cildin genel işlevselliğinde önemli rol oynayan yoğun ve esnek bir katmandır. Dermis, epidermisten çok daha kalın olup, lifli ve elastik dokuların, kan damarlarının, sinir uçlarının ve saç folikülleri ve bezler gibi eklerin karmaşık bir ağından oluşur (17).

Dermis iki katmandan oluşur:

Papiller Katman: Dermisin üst katmanı, doğrudan epiderminin altında bulunur. Gevşek areolar bağ dokusundan oluşur ve küçük kapillerler, lenfatik damarlar ve duyuusal nöronlar içerir. Bu katman, epidermise girinti yapan dermal papillaları oluşturur, böylece iki katman arasındaki temas alanını artırır ve aralarındaki bağı güçlendirir (25).

Retiküler Katman: Dermisin daha derin, daha kalın bölümü, yoğun düzensiz bağ dokusundan oluşur. Bu katman, güç ve elastikiyet sağlayan kollajen lifleri ve cildin gerilip orijinal şekline dönmesini sağlayan elastin lifleri içerir (17).

Dermis, cildin yüzeyine kan akışını kontrol ederek termoregülasyonda yardımcı olan zengin kan damarlarıyla beslenir. Bu katmandaki sinir lifleri, dokunma, basınç, ağrı ve sıcaklık hislerini iletir (26). Dermis, saç folikülleri, sebace bezler, ter bezleri ve duyuşal reseptörler gibi çeşitli yapıları barındırır (17). Saç folikülleri, saç üretiminde rol alırken, sebace bezler cildi yağlı ve su geçirmez tutmaya yardımcı olan sebum adlı yağlı bir madde salgılar. Ter bezleri, sıcaklık düzenlemesine ve atık atımına yardımcı olmak için ter üretir. Ayrıca dermis, Meissner korpuskülleri gibi dokunma hissini ve Pacinian korpuskülleri gibi basınç ve titreşim algısını sağlayan duyuşal reseptörlere ev sahipliği yapar (17).

2.1.3. Hipodermis

Hipodermis, aynı zamanda alt deri tabakası olarak da bilinen, cildin en iç katmanıdır ve dermisin altında yer alır. Genel yapı ve işlev açısından cilde izolasyon, enerji depolama ve alttaki kaslar ve kemikler için koruyucu bir yastık görevi görerek önemli bir rol oynar (27). Hipodermis, dermise göre daha büyük kan damarlarına ve sinir liflerine sahiptir ve bu yapılar cilt ve diğer dokulara kan sağlamak üzere dallanır (28). Ayrıca, vasküler yapısı nedeniyle bazı deri altı enjeksiyonları bu bölgede uygulanır (28).

Hipodermisin işlevleri arasında enerji depolama, izolasyon ve termoregülasyon, koruma ve yastıklama ve cildi sabitleme bulunur. Hipodermisteki yağ dokusu, yağlar şeklinde enerji depolar ve bu yağlar, vücudun enerji ihtiyaçlarını karşılamak üzere metabolize edilebilir. Yağ tabakası, soğuk ortamlara karşı izolasyon sağlayarak vücut ısısını korumaya yardımcı olur. Ayrıca, hipodermis mekanik travmalara karşı alttaki dokuları ve organları koruyan bir şok emici işlevi görür (29). Dermisi, cildin altındaki kaslar ve kemiklerin fasyasına bağlayarak cildin bunlardan bağımsız hareket etmesini sağlar.

2.2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, vücudun doku hasarını onarmak için gerçekleştirdiği karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu süreç, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden modellenme aşamalarından oluşur ve birbirleriyle entegre olarak gerçekleşir.

Hemostaz Fazı: Bu faz, vücudun yaralanmaya verdiği ilk yanıttır (Şekil 2.2A). Yara oluştuğunda kan kaybının azalması için vazokonstriksiyon gerçekleşir (30). Vazokonstriksiyon, kan kaybını azaltmaya yardımcı olur ve kanama kontrolü için ilk adımdır ve yaralı alandaki kan damarlarının duvarlarında bulunan düz kasların kasılmasıyla

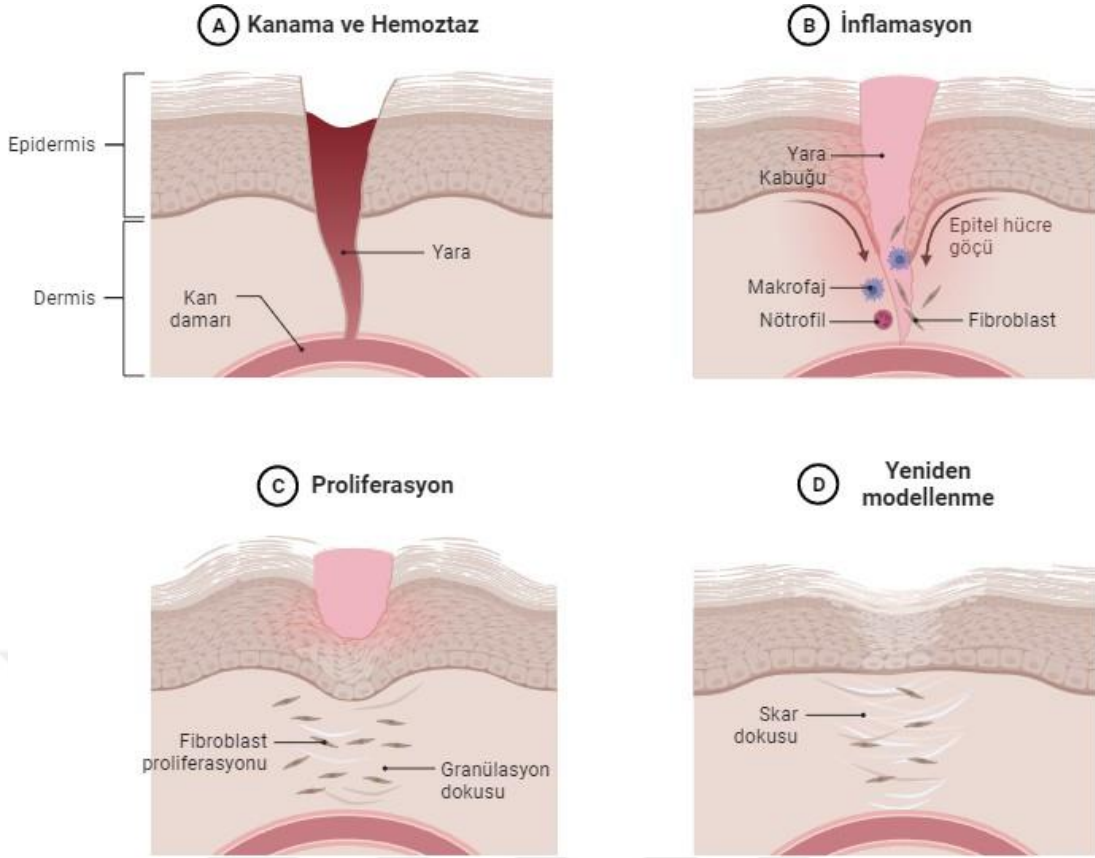
meydana gelir (31). Kan damarında meydana gelen hasarlanma sonrası trombositlerin hasar gören alana ve birbirlerine yapışmasını tetikler (31). Bu süreç, trombositlerin yüzeyinde bulunan reseptörlerin hasar gören damarın iç yüzeyindeki kolajen ve von Willebrand faktörü gibi maddelerle etkileşime girmesiyle başlar (32, 33). Trombositler, tromboksan A2 ve ADP gibi maddeler salgılayarak enfeksiyon ve daha fazla kan kaybına karşı geçici bir bariyer olan pıhtıyı oluşturmak üzere daha fazla trombositin yara yerine göçünü ve agregasyonunu teşvik ederek (30, 32, 33). Ardından koagülasyon süreci başlar. Bu süreç, kanın pıhtılaşma faktörleri olarak bilinen bir dizi proteini içerir. Faktör III ve tromboplastin olarak da bilinen doku faktörü (DF), membrana bağlı bir prokoagülandır. DF, trombin oluşturmak için pıhtılaşma kaskadının ana *in vivo* başlatıcısı olarak faktör VII ile birlikte etki eder. Trombin dolaşımdaki fibrinojene yapışır ve bir fibrin ağı oluşturarak çözünmeyen fibrine dönüşür. Bu fibrin ağı başlangıçtaki trombosit tıkaçını güçlendirir ve sonuçta fibrin adı verilen çözünmez bir protein ağının oluşmasını sağlar (34, 35). Fibrin ağı, trombosit tıkaçlarını güçlendirir ve yara yerindeki kanamayı daha etkin bir şekilde durdurur (30). Pıhtının oluşumundan sonra, fibrinoliz süreci devreye girer. Fibrinoliz, plazminojenin plazmine dönüştürülmesiyle başlar ve bu plazmin, fibrin ağını parçalayarak pıhtının erimesini sağlar (36, 37). Bu süreç, yaranın iyileşmesi sırasında kan dolaşımının normale dönmesine ve yara bölgesindeki aşırı pıhtı birikiminin önlenmesine yardımcı olur (37).

İnflamasyon Fazı: Hemostazdan sonra inflamatuvar aşama başlar ve bu aşama yara yerinde kızarıklık, ısı, şişlik ve ağrı ile karakterizedir (Şekil 2.2B) (30). Bu aşama, yaranın temizlenmesi, enfeksiyon riskinin azaltılması ve iyileşme sürecinin başlatılması için hayati öneme sahiptir. İlk olarak, yaralı bölgede vazodilatasyon meydana gelir, kan akışı artar ve daha fazla beyaz kan hücresinin yara bölgesine ulaşması sağlanır (38). Bu durum, yara bölgesindeki kızarıklık ve ısınma hissine neden olur. Ardından, özellikle nötrofiller olmak üzere beyaz kan hücreleri, yara alanına göç ederek debrisleri temizler ve enfeksiyonu önler (30). Makrofajlar ve diğer hücreler, inflamatuvar yanıtı düzenleyen ve hücre göçünü ve doku onarımını teşvik eden çeşitli sitokinler ve kemokinler salgılar. Bu sinyal molekülleri, iyileşme sürecini destekleyen diğer hücreleri yara bölgesine çeker (30). Vazodilatasyon ve artan damar geçirgenliği nedeniyle, plazma proteinleri ve beyaz kan hücreleri kan damarlarından yara dokusuna sızar (39). Bu durum da yara bölgesinde ödem oluşumuna yol açar (39). Yaralanan bölgedeki ağrı, genellikle hasar gören dokular tarafından salınan prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle ortaya çıkar (40). Ağrı, vücudu hasar gören alandan uzak tutarak koruma işlevi görür.

Proliferasyon Fazı: Proliferasyon aşaması, yara iyileşmesinin üçüncü aşamasıdır ve genellikle inflamasyon aşamasının ardından başlar (Şekil 2.2C). Bu faz süresince dermal ve

epidermal dokuların yeniden inşasını içermektedir ve fibroblastlar yaraya göç eder, çoğalır ve granülasyon dokusu oluşturmak için kollajen ve ekstraselüler matriks sentezler (30). Ek olarak, doku onarımı için gerekli besin ve oksijeni sağlamak üzere yeni anjiyogenez gerçekleşir (30). Bu süreç, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörlerin etkisiyle tetiklenir. Yaranın üst kısmında, yeni epidermal hücreler oluşur ve yara üzerinde bir bariyer oluşturarak dış etkenlere karşı koruma sağlar. Bu süreç, yaranın kenarlarındaki sağlıklı epidermal hücrelerin göçü ve çoğalmasıyla gerçekleşir (30). Yara iyileşmesinin kontraksiyon aşamasında, yara alanı küçülür (41). Bu, myofibroblast adı verilen özelleşmiş hücrelerin kasılmasıyla gerçekleşir ve yara boyutunun azaltılmasına yardımcı olur (41). Proliferasyon aşaması, yaranın hızlı ve etkili bir şekilde kapanmasını sağlar. Bu süreç, yara iyileşmesinin hem fonksiyonel hem de estetik açıdan başarılı olması için kritik öneme sahiptir (42). Ancak aşırı veya düzensiz proliferasyon, keloid veya hipertrofik yara izi gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilir (43).

Yeniden Modellenme Fazı: Yara iyileşmesinin son fazı, yeni oluşan dokunun olgunlaşması ve yeniden modellenmesini içerir ve ilk olarak oluşan Tip III kollajen, daha sağlam ve dayanıklı olan Tip I kollajene dönüştürülür (44). Bu dönüşüm, yara bölgesindeki dokunun mukavemetini ve elastikiyetini artırır (30). Yara kontraksiyonu evresinde myofibroblastların kasılması ve kollajen liflerinin yeniden düzenlenmesiyle yara alanı küçülerek daha az belirgin hale gelir (45). Sonrasında, yeni oluşan dokunun yapısal ve fonksiyonel özellikleri, orijinal sağlıklı dokuya mümkün olduğunca benzer hale getirilmeye çalışılır. Fibroblastlar, kollajen liflerini ve diğer ekstraselüler matriks bileşenlerini sürekli olarak yeniden düzenler (46). Son olarak, yara izi oluşumu gözlemlenir. Yara izinin boyutu ve görünümü, yara iyileşmesinin önceki aşamalarında gerçekleşen süreçlere ve bu aşamadaki yeniden modelleme sürecinin etkinliğine bağlıdır (47). Yara bakımı ve tedavi yöntemleri, yara izinin boyutunu ve görünümünü azaltmaya yardımcı olabilir. Bu aşama birkaç aydan yıllara kadar sürebilir ve iyileşmiş alanın gücünü ve görünümünü belirler (30).



Şekil 2.2. Yara iyileşme fazları. **(A)** hemostaz fazı, **(B)** inflamatuvar faz, **(C)** proliferasyon fazı ve **(D)** yeniden modellenme fazı.

2.3. Gazotransmitterler

Gasotransmitterler, gaz olan sinyal molekülleri olup klasik nörotransmitterlerin aksine, gasotransmitterler küçük, serbestçe yayılabilir ve belirli taşıyıcılar veya reseptörler olmadan hücre zarlarından geçebilir (48). Vücuttaki çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde önemli roller oynarlar (48). En yaygın olarak tanınan gasotransmitterler arasında nitrik oksit (NO), karbon monoksit (CO) ve hidrojen sülfür (H_2S) bulunur (49).

NO: Güçlü bir vazodilatör olarak keşfedilen NO, kan damarı tonusu ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar (50). NO sentaz (NOS) enzimleri tarafından sentezlenir ve nörotransmisyon, apoptoz düzenlenmesi, bağışıklık yanıtı ve saç döngüsünün modülasyonu gibi çeşitli işlevlere sahiptir (50).

CO: Bir zamanlar yalnızca zehirli bir gaz olarak bilinen CO, önemli fizyolojik işlevlere sahip bir biyolojik haberci olarak tanınmaktadır (51). Vücutta heme oksijenaz enzimleri tarafından heme'nin parçalanmasıyla üretilir. CO'nun anti-inflamatuvar etkileri olduğu, vasküler tonusu düzenlediği ve nöral sinyalizasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (51).

H₂S: H₂S, vücuttaki çeşitli enzimler tarafından üretilen ve çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan önemli bir gasotransmitterdir (52). H₂S, vazodilatasyon katkıda bulunarak kan basıncını düzenler ve kardiyovasküler sağlığı destekler (53) ve sinir sistemi üzerinde koruyucu etkiler gösterir ve nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilir (54). Bunun yanında H₂S sahip olduğu anti-inflamatuar ve analjezik özellikler sayesinde inflamasyonun ve ağrının kontrolünde rol oynar (55). Yapılan çeşitli çalışmalarda H₂S'nin oksidatif stresle mücadele ederek hücreleri koruduğu gösterilmiş olup ve bu durumun yaşlanma ve kronik hastalıklarla ilişkili süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir (56-58). Bunlara ek olarak H₂S, hücre içi sinyal yollarını etkileyerek enerji metabolizmasını düzenler ve hücre sağkalımını destekler (59, 60).

H₂S yara iyileşme sürecinde de önemli role sahip bir gasotransmitterdir. H₂S'in sahip olduğu anti-inflamatuar özellikler, inflamasyon aşamasının düzenlenmesinde ve aşırı inflamasyonun önlenmesinde rol oynar ve bu durum yara bölgesindeki şişliği azaltmaya ve iyileşme sürecini hızlandırmaya yardımcı olur (61). Ek olarak H₂S, yara iyileşmesinin proliferasyon aşamasında kritik öneme sahip olan anjiyogenezi teşvik ederek yara bölgesine oksijen ve besin maddelerinin taşınmasını artırır (62, 63). H₂S kolajen sentezini ve fibroblast aktivitesini etkileyerek doku onarımını ve yeniden modellenme aşamasını destekler (64). Bu durum, yaranın sağlam ve işlevsel bir şekilde kapanmasına yardımcı olur (64). Ek olarak, H₂S'nin bazı durumlarda antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir, bu da yara enfeksiyonlarının önlenmesinde potansiyel bir rol oynayabilir (65).

2.4. Rekonstrüktif Cerrahide Flep Uygulamaları

Rekonstrüktif cerrahide, deri ve altındaki dokuların defektlerinin onarılması için flepler önemli yer tutmaktadır. Flepler, kendi kan akışlarıyla birlikte vücudun bir bölümünden alınıp defekt veya yaralanmanın onarılması için başka bir bölgeye taşınan canlı doku bölümleridir ve greftlerden farklı olarak, fleplerin kendine ait bir kan akışı vardır ve vaskülarizasyon için alıcı bölgeye bağlı değildir (66, 67). Rekonstrüktif cerrahide kullanılan birkaç farklı türde flep bulunmaktadır ve her birinin özel özellikleri ve kullanım şekli bulunmaktadır.

Lokal Flepler: Bu flepler, defektin yanındaki deri ve dokudan oluşturulur (67). Görece daha küçük defektler için sıklıkla kullanılır ve defekt bölgesiyle renk ve doku açısından eşleşen doku sağlama avantajına sahiptir (67). Lokal flepler arasında rotasyon flepleri, ilerleme flepleri ve transpozisyon flepleri bulunmaktadır (67).

Bölgesel Flepler: Bu flepler defekte yakın ancak hemen bitişik olmayan dokulardan oluşur, daha büyük defektler için kullanılır ve ayrı bir kan akışı gerektirebilir (68). Örnekler

arasında orijinal kan akışlarına hala bağlı olan pediküllü flepler ve defekte ulaşmak için bütün dokuların üzerinden veya altından geçirilen enterpole flepler bulunur (69, 70).

Uzak Flepler: Bu tarz flepler yerel ve bölgesel flepler yetersiz olduğunda kullanılır. Bu flepler, uzak bir bölgeden alınır ve başlangıçta orijinal kan akışlarını koruyabilen pediküllü uzak flepler veya tamamen ayrılarak defektin yakınındaki yeni kan damarlarına bağlanabilen serbest fleplerden oluşurlar (69).

Serbest Flepler: Uzak bir flep türü olan serbest flepler, kan akışlarıyla birlikte orijinal yerlerinden tamamen ayrılır ve defekt bölgesinde yeniden bağlanır (67). Serbest flepler, lokal dokunun mevcut olmadığı veya yetersiz olduğu karmaşık ve büyük defektler için kullanılır (67).

Kompozit Flepler: Bu tip flepler birden fazla doku türünü, örneğin deri, kas, kemik veya sinir içerir ve birden fazla doku türünün değiştirilmesini gerektiren karmaşık rekonstrüksiyonlar için kullanılır (67).

2.5. McFarlane Flebi

McFarlane flebi, cilt flep sağ kalımı, yara iyileşmesi ve iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine yapılan araştırmalarda, özellikle de rastgele desenli cilt flebi olarak bilinen bir sıçan modeli, yaygın olarak kullanılan deneysel bir prosedürdür (71). McFarlane ve meslektaşları tarafından 1965 yılında geliştirilen bu yöntem, genellikle 9 x 3 cm boyutlarında bir dorsal cilt flebinin ratlarda oluşturulmasını içerir (71). Bu model, cilt flebinin sağ kalımı ve nekrozuna ilişkin fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır. Sıçanlar ve insanlar arasında anatomik ve fizyolojik farklılıklar olmasına rağmen, McFarlane flep modelinden elde edilen bilgiler, insan cilt flebinin fizyolojisi ve patofizyolojisi hakkında önemli katkılarda bulunur. Bu, özellikle cilt fleplerini içeren rekonstrüktif cerrahi prosedürleri için önem arz etmektedir (72).

2.6. Mikroanjyografi

Mikroanjyografi, dokular içindeki mikrovasküler ağları görselleştirmek için kullanılan bir görüntüleme tekniği olup çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerin anlaşılması için kritik öneme sahiptir (73, 74). Bu teknik, özellikle vasküler hastalıklar, tümör ilerlemesi ve yara iyileşmesi çalışmalarında büyük önem taşır (75-77). Uygulama yöntemine göre çeşitli mikroanjyografi teknikleri bulunmaktadır.

X-Işını Mikroanjyografisi: Bu geleneksel yöntem, X-ışını görüntülemesi ile bir kontrast ajanını birleştirerek kan damarlarını görselleştirmek için kullanılır (78). X-ışını

mikroanjiyografisi, vasküler yapıların yüksek çözünürlüklü görüntülerini sağlayarak vasküler anormalliklerin ve zaman içindeki değişikliklerin incelenmesine olanak tanır (79).

Manyetik Rezonans Mikroanjiyografisi (MRM): MRM, iyonlaştırıcı radyasyon kullanmadan kan damarlarının detaylı görüntülerini oluşturmak için manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) kullanır (80). Daha iyi görselleştirme için genellikle kontrast ajanlarla birlikte kullanılarak vasküler morfoloji ve işlevin non-invaziv incelemesine izin verir (81, 82).

Bilgisayarlı Tomografi Mikroanjiyografisi (BTM): BTM, yüksek çözünürlüklü üç boyutlu (3D) vasküler görüntüler üretmek için bilgisayarlı tomografi (BT) ile bir kontrast ortamı birleştirir (83). Tümör vaskülatürü ve serebral mikrovasküler yapılar dahil olmak üzere vasküler mimari ve patolojinin değerlendirilmesinde özellikle yararlıdır (84, 85).

Optik Koherens Tomografi (OKT): OKT, ışık dalgalarını kullanarak mikrometre çözünürlüğünde görüntüler yakalayan non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir (86, 87). OKT anjiyografisi, kontrast ajanlara gerek duymadan gerçek zamanlı kan akışını görselleştirebilir, bu da onu retinal ve koroidal mikrovasküler çalışmalar için değerli kılar (88).

Floresan Mikroanjiyografi: Bu teknik, belirli dalga boylarına maruz kaldığında vasküler sistemi aydınlatan floresan boya kullanıldığını içerir (89). Kan akışının ve vasküler geçirgenliğin gerçek zamanlı görselleştirilmesinde oldukça kullanışlı bir tekniktir (90, 91). Floresan mikroanjiyografide, floresan boyalar intravenöz olarak enjekte edilir (92). Bu boyalar, belirli bir dalga boyundaki ışıkla heyecanlandığında özgül dalga boylarında ışık yayarlar, bu da kan damarlarını floresan mikroskop altında görünür kılar (92). En sık kullanılan arasında fluoresein ve indosiyanin yeşil olup kullanılan her boya farklı görüntüleme gereksinimleri için uygun benzersiz özelliklere sahiptir (93, 94). Floresan mikroanjiyografinin en önemli avantajlarından biri kan akışını ve vasküler değişiklikleri gerçek zamanlı olarak gözlemlenebilmesi olanağıdır (95). Bu durum kan damarı işlevselliği, anjiyogenez ve vasküler sistemin çeşitli uyaranlara veya yaralanmalara anlık cevabını değerlendirmeye olanak tanır.

Florasın mikroanjiyografinin yara iyileşmesindeki kullanımı, bu sürecin daha iyi anlaşılmasına ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlar. Yara iyileşmesi sırasında mikrovasküler değişikliklerin incelenmesi, bu teknikle detaylı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Yara iyileşmesinin kritik bir parçası olan anjiyogenez, yani yeni kan damarlarının oluşumu, floresan mikroanjiyografi ile gözlemlenebilir. Bu teknik, yara bölgesine kan akışını ve oksijenasyonunu sağlayan yeni damarların oluşumunu ve dağılımını net bir şekilde gösterir (96, 97). Floresan mikroanjiyografi, yara tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir (98). Örneğin, çeşitli topikal ajanlar veya sistemik

tedavilerin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri, kan damarlarının görselleştirilmesi yoluyla değerlendirilebilir (98, 99). Bunun yanında diyabetik ülserler ve basınç yaraları gibi kronik yaraların mikrovasküler yapıları, florasın mikroanjiyografi ile incelenebilir (98, 100, 101). Bu, kronik yaraların tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olur.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. KULLANILAN HAYVANLAR ve DENEY GRUPLARI

Bu çalışma İstanbul Maltepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 30.01.2023; Protokol no: 2022.12.02). İstanbul Maltepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş olan altı haftalık, 250-300 gram ağırlığında toplam 21 adet erkek Sprague Dawley sıçan kullanılmış olup hayvanlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde (07:00 aydınlık dönem başlangıcı) 22-24°C oda ısısında standart koşullarda tutulmuş, yem ve suya serbest erişim sağlanmıştır. Hayvanlar her grupta yedi hayvan olacak şekilde belirtildiği gibi üç gruba ayrılmıştır:

1. Kontrol grubu: Enjeksiyon işlemi yapılmayan ancak cerrahi müdahale uygulanan grup.
2. NaHS grubu: H₂S donörü olan ve fizyolojik salin içinde çözölmüş NaHS (200 µg/kg/gün, 15 gün) enjeksiyonu yapıp, cerrahi müdahale uygulanan grup
3. Sham grubu: Fizyolojik salin enjeksiyonu yapıp (15 gün), cerrahi müdahale uygulanan grup.

NaHS daha önceki sıçan çalışmalarından yola çıkılarak günlük kg başına 200 µg olarak hazırlanarak ip olarak 15 gün boyunca günlük olarak enjekte edilmiştir (102, 103). Sham grubuna ise 15 gün boyunca deney grubunda olan stres durumunu gerçekleştirmek için günlük olarak fizyolojik salin intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir.

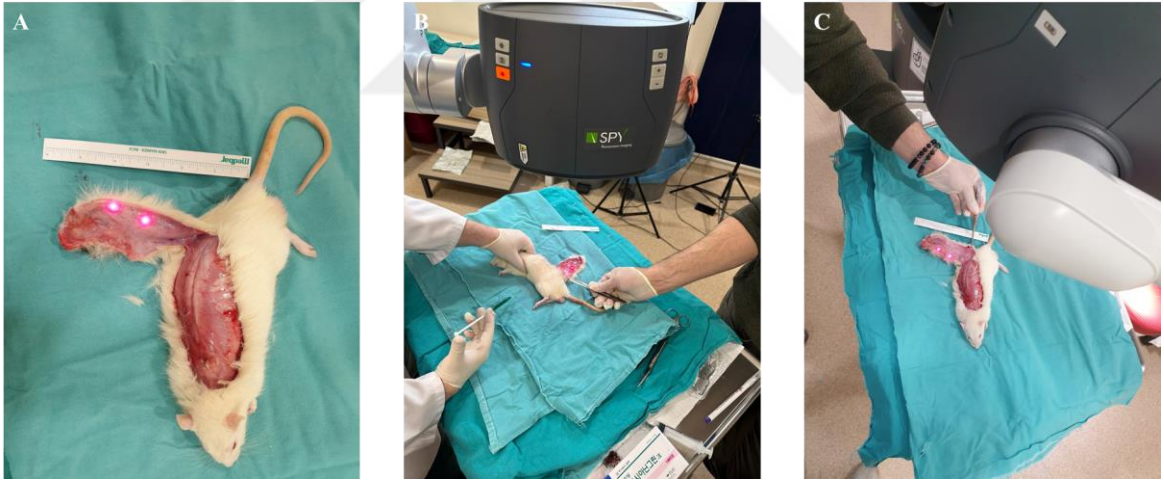
3.2. CERRAHİ MÜDEHALE UYGULAMASI

Enjeksiyonların bitimini takiben her üç grupta bulunan sıçanların sırt cildinden random flep planlanmıştır. Hayvanlar intraperitoneal ketamin (90 mg/kg)(Ketalar, Pfizer,USA) ve ksilazin (10 mg/kg)(Rompun. Bayer, Almanya) enjeksiyonu ile anestezi altına alındıktan sonra, cerrahi uygulanacak bölge jilet yardımıyla traş edilip povidon iyodin ile sterilizasyon sağlandı. Sonrasında tabanı kaudalde olacak şekilde 9 x 3 cm'lik cilt flebi eleve edilmiştir. Eleve edilen flep geri yerine iade edilerek cilt 4-0 polypropylen sütür ile

sütüre edilmiştir. Oluşturulan cerrahi teknik ve cilt flebabin büyüklüğü daha önce yapılmış ve flebin standardize edildiği çalışmalar doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (7, 102-105).

3.3. MİKROANJİYOĞRAFİK GÖRÜNTÜLEME

Flep elevasyonundan yedi gün sonra (deney sonlandırılacağı gün) mikroanjiyografi için sıçanlar intraperitoneal ketamin (90 mg/kg)(Ketalar, Pfizer,USA) ve ksilazin (10 mg/kg) (Rompun. Bayer, Almanya) enjeksiyonu ile anestezi altına alındı. Ardından yedi gün önce eleve edilen flepler aynı insizyon alanından tekrar eleve edildi (Şekil 3.1A). İndasiyanin yeşili (ICG) 10 mL serum fizyolojik ile sulandırıldı. Elde edilen solüsyondan 1 mL çekilip 4 mL SF ile dilüe edildi. Fleplerin elevasyonu sonrası hazırlanan 0,1 mL ICG intrakardiyak enjeksiyonla uygulandı. Enjekte edilme anından eş zamanlı olarak SPY cihazı eleve edilen fleplerin mikroanjiyografisini haritalandırmak amacıyla kayıt durumuna geçildi (Şekil 3.1B ve C). Fleplerin mikroanjiyografik görüntülemesi damarların flebe girişinden flebin en distaline kadar uzanmasını haritalandıracak şekilde kayıt altına alındı. Alınan kayıtlar SPY cihazından dış ortama video kaydı olarak aktarıldı. Alınan video kayıtlarında fleplerdeki mikro damarlanmanın en net olduğu görüntüler kullanıldı.



Şekil 3.1. (A) Mikroanjniyografik inceleme için flep elevasyonu. (B – C) SPY cihazında mikroanjniyografik görüntüleme.

3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Sıçanlardan alınan doku örnekleri %10'luk nötral tamponlu formalin içerisine alınarak 48 saat boyunca tespit edildi. Fiksasyon sonrası doku örnekleri rutin doku takibine alındı. Parafin blok haline getirilen doku bloklarından 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere Hematoksilen&Eosin ve Masson Trikrom boyamaları yapıldı.

3.4.1. Hematoksilen&Eosin Boyama Protokolü

Tüm kesitler 60°C'lik etüvde 40 dakika bekletilerek deparafinize edildi. Ardından parafinin tamamen uzaklaştırılması için ksilen içerisinde 2x20 dakika bekletildi. Deparafinizasyon sonrası kesitler alkol serilerinden (%100, %96, %90, %80 ve %70) geçirildi. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra 2 dakika hematoksilen (Gill's hematoxylin No.3, Bio-Optica, 05-06015/L) ile boyandı. Hematoksilen ile boyama sonrası kesitler akan musluk suyunda yıkayıp, 1 dakikada eosin (Eosin Y Alcoholic Solution, Bio-Optica, 05-10003/L) ile boyandı. Distile su ile 2 dakika yıkama yapıp, artan alkol serilerinde dehidrate edildi. Ksilende 40 dakika bekletildikten sonra ksilen bazlı montaj ortamı (Bio Mount HM, Bio-Optica, 05-BMHM500) kullanılarak lamel ile kapatıldı.

3.4.2. Masson Trikrom Boyama Protokolü

Alınan kesitler 60°C'lik etüvde 40 dakika bekletilerek deparafinize edildi. Ardından 2x5 dakika ksilen içerisinde bekletilerek parafinden tamamen uzaklaştırıldı. Kesitler %100, %96, %90, %80 ve %70 'lik alkol serilerinden geçirildi. 1 dakika distile su ile yıkandıktan sonra 40 dakika Bouin's solüsyonunda etüv içerisinde bekletildi. Çeşme suyu ile yıkama yapıldıktan sonra Weigert A ve Weigert B solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Ardından 5 dakika asit fuksin solüsyonunda ve 5 dakika da fosfomolibdik asit solüsyonunda bekletildi. Ardından 5 dakika Anilin Blue solüsyonunda bekletildi. Distile su ile yıkama yapıp, artan alkol serilerinde dehidrate edildi. Ksilende 40 dakika bekletildikten sonra ksilen bazlı montaj ortamı kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Tüm boyalı kesitler ışık mikroskobu (Leica, CTR 6000) kullanılarak incelendi. Histopatolojik olarak inflamasyon, re-epitelizasyon, vaskülarizasyon ve kollajen birikimi parametrelerine bakıldı. Bulgular Tablo 3.1'de verilen kriterlere göre değerlendirildi.

Tablo 3.1. Histopatolojik skorlama kriterleri

SKOR	Re-Epitelizasyon	İnflamasyon	Vaskülarizasyon	Kollajen birikimi
0	Dokunun %70'inde epitel proliferasyonunun olmaması	Alan başına 1-4 inflamatuvar hücre	Konjesyon, hemoraji, ödem varlığı, damar olmaması	Dokunun %70'inde kollajen sentezinin olmaması
1	Dokunun %60'ında kötü epidermal organizasyon	Alan başına 4-7 inflamatuvar hücre	Alan başına 1-2 damar, konjesyon, hemoraji ve ödem	Dokunun %40'ında kollajen sentezi
2	Dokunun %60'ında orta derecede epitel organizasyonu	Alan başına 7-10 inflamatuvar hücre	Alan başına 5-6 damar, hafif konjesyon ve hemoraji	Dokunun %60'ında kollajen sentezi
3	Dokunun %80'inde re-epitelizasyonun tamamlanması	Alan başına 13-15 inflamatuvar hücre	Epitel yüzeyine dikey olarak yerleşmiş 7'den fazla damar	Dokunun %80'inde kollajen sentezi

3.5. TUNEL ANALİZİ

Apoptotik hücrelerin tayini için MyBiosouce TUNEL Assay (MyBiosouce, kat. no: MBS2557027) kiti kullanıldı. Poly-L-Lizin kaplı lamlara alınan kesitler 60°C'lik etüvde 1 saat bekletildikten sonra 2 kez 5'şer dakika ksilende bekletilerek deparafinize edildi. %100, %96, %90, %80 ve %70'lik alkol serilerinde 2'şer dakika bekletilip, 3 kez 5'şer dakika PBS ile yıkandı. Ardından kesitler Proteinaz K'da 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. 3 kez 5'şer dakika PBS ile yıkama yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 10 dakika bloklama solüsyonunda (%3'lük hidrojen peroksit) inkübe edildi. PBS ile tekrar yıkama yapıldı. Kesitler Tdt enzimi ile 37 °C'lik etüvde 1 saat inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitler DAB ile 1 dakika muamele edilip, tekrar PBS ile yıkandı. Ardından kesitlere Gill's hematoksileni ile zıt boyama yapıldı. Çeşme suyu ile yıkanan kesitler %70, %80, %90 ve %100'lük alkol serilerinden geçirilip, kesilende bekletildi. Kesitler ksilen bazlı montaj ortamı kullanılarak lamel ile kapatıldı. TUNEL (+) hücrelerin toplam hücre sayısına oranı apoptotik indeks olarak belirlendi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

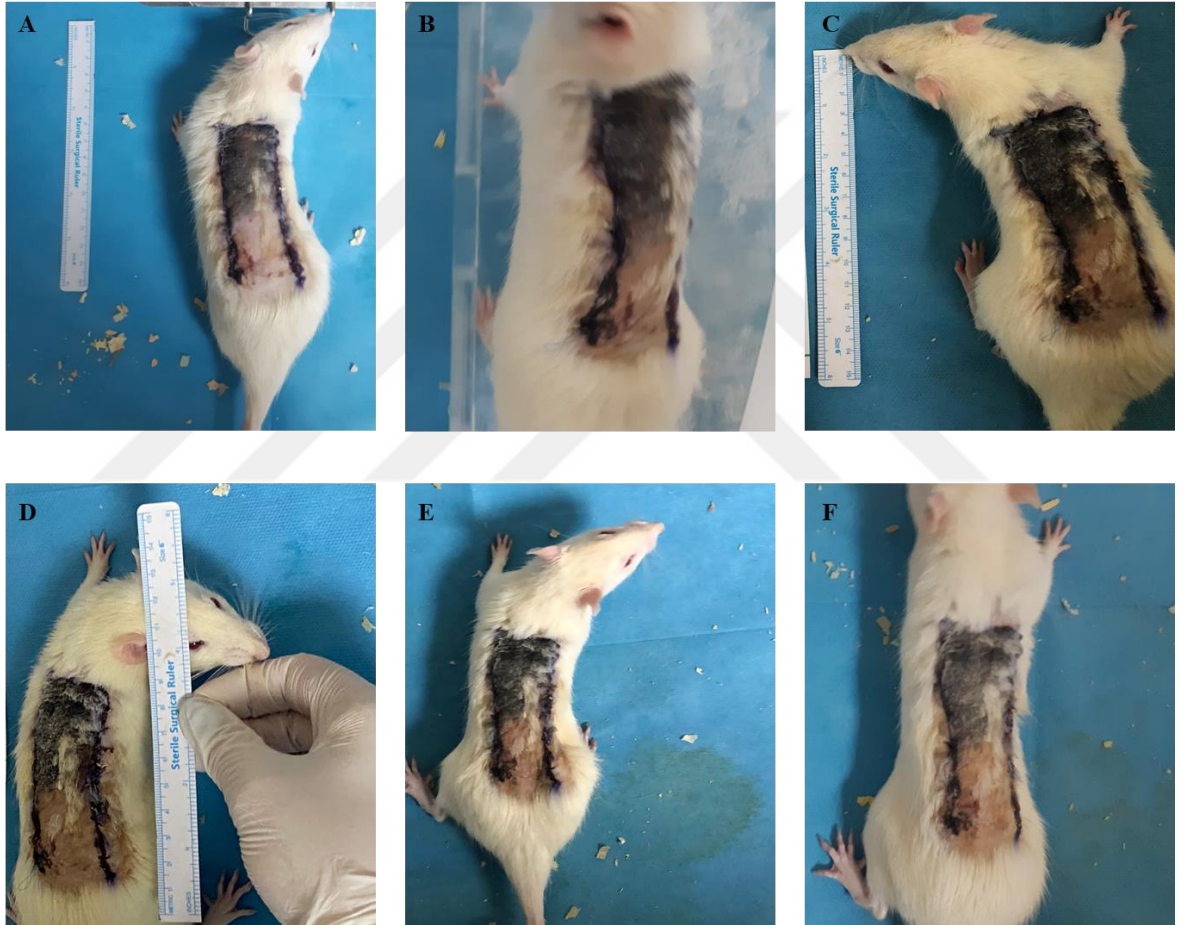
Bu tezde istatistiksel analizler için Prism version 10.0.2 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normalite testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler tek yönlü varyans analizini takiben Tukey'in çoklu karşılaştırma testi ile, uymayan veriler ise Kruskal Wallis testini takiben Dunn'ın çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

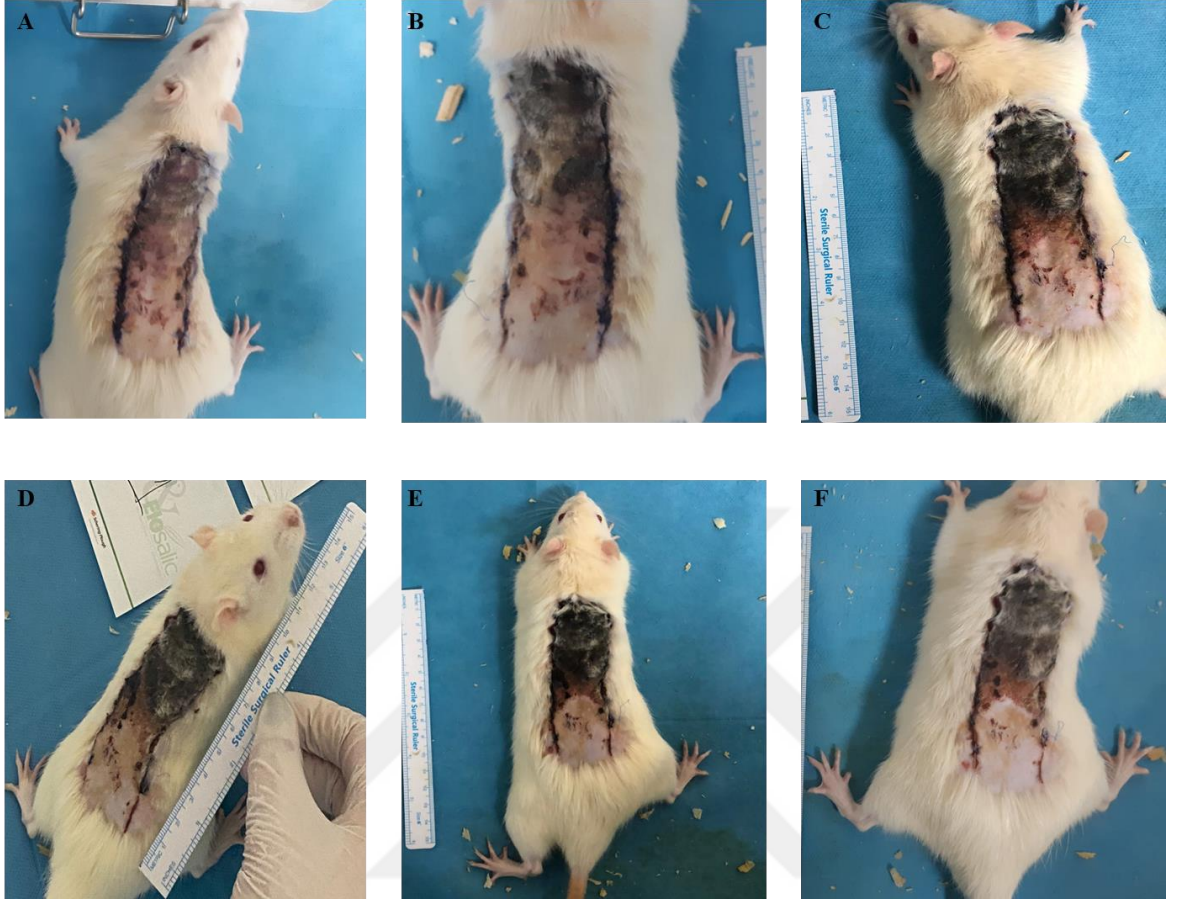
4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR

Grupların makroskobik bulguları incelendiğinde kontrol grubunda flep sonrası oluşan çıkan nekrotik alanın boyutu altı gün boyunca benzer seyretmiştir (Şekil 4.1).



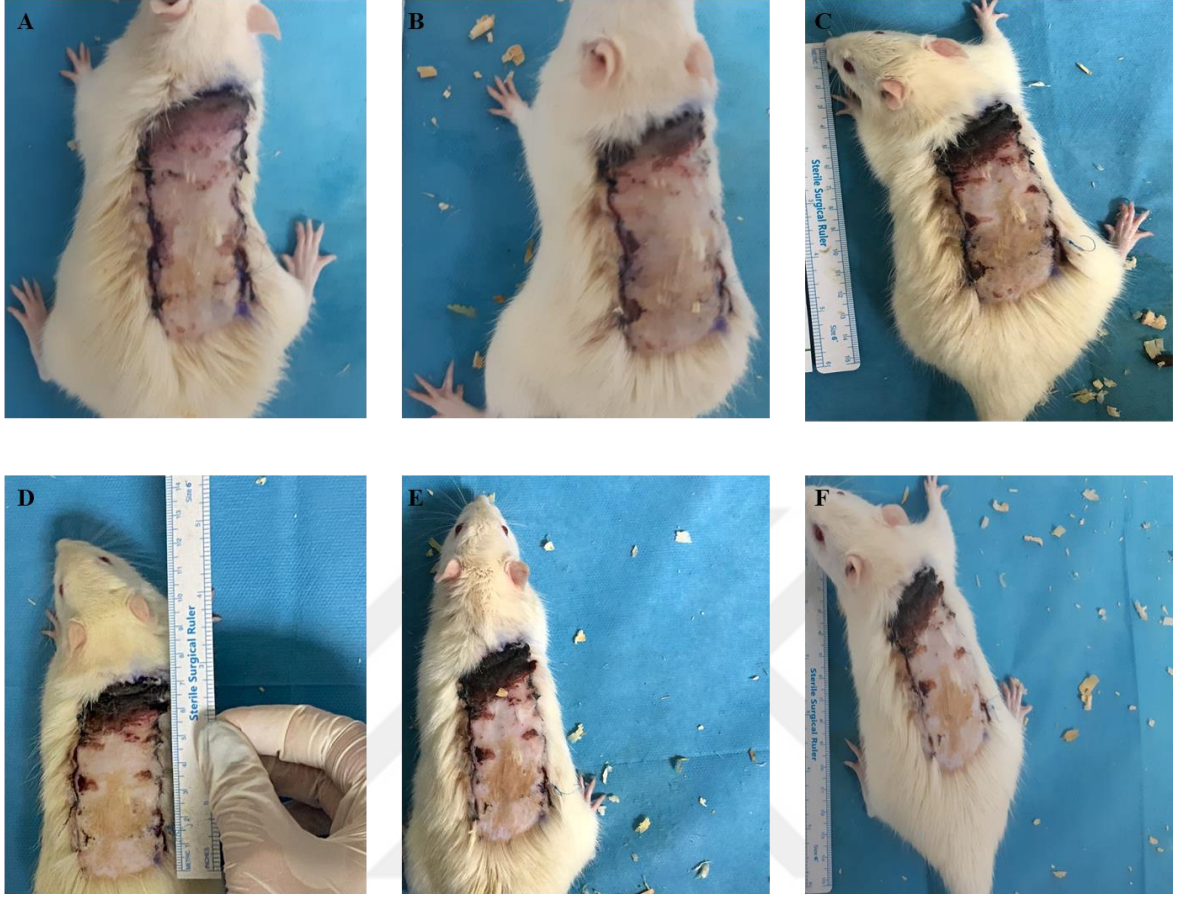
Şekil 4.1. Kontrol grubu (A) 1. gün, (B) 2. gün, (C) 3. gün, (D) 4. gün (E) 5. gün ve (F) 6. günde deri fleplerinin görünümü.

SF grubunda da kontrol grubuna benzer şekilde flep oluşturulması sonucu oluşan nekrotik alanın boyutu hayvanların takibi boyunca benzer seyretmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. SF grubu (A) 1. gün, (B) 2. gün, (C) 3. gün, (D) 4. gün (E) 5. gün ve (F) 6. günde deri fleplerinin görünümü.

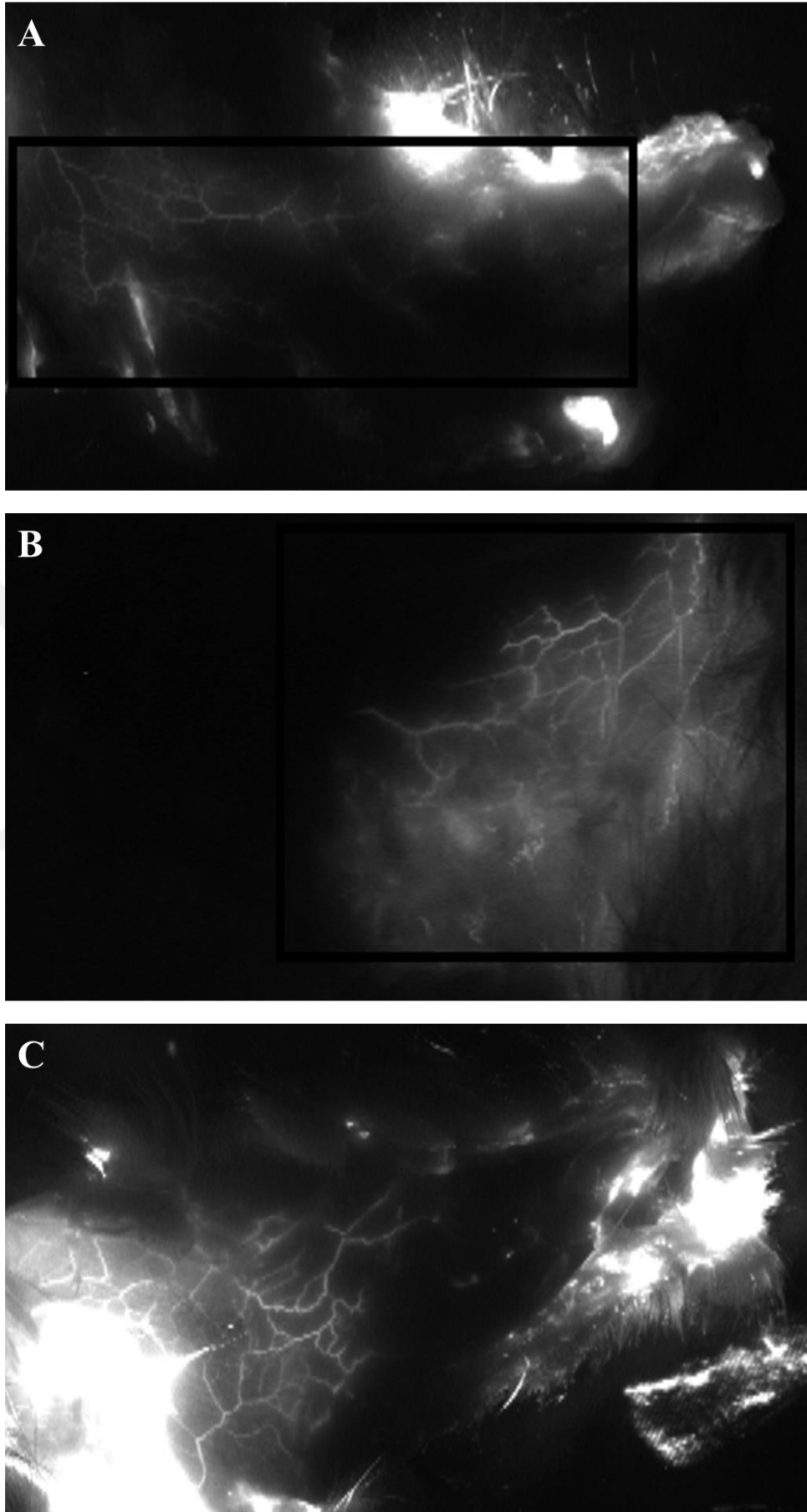
NaHS uygulanan grupta flep oluşturulması sonucu oluşan nekrotik alanın boyutu hayvanların takibi boyunca gözle görülür şekilde düşük bulunmuştur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. NaHS grubu (A) 1. gün, (B) 2. gün, (C) 3. gün, (D) 4. gün (E) 5. gün ve (F) 6. günde deri fleplerinin görünümü.

4.2. MİKROANJİYOGRAFİK BULGULAR

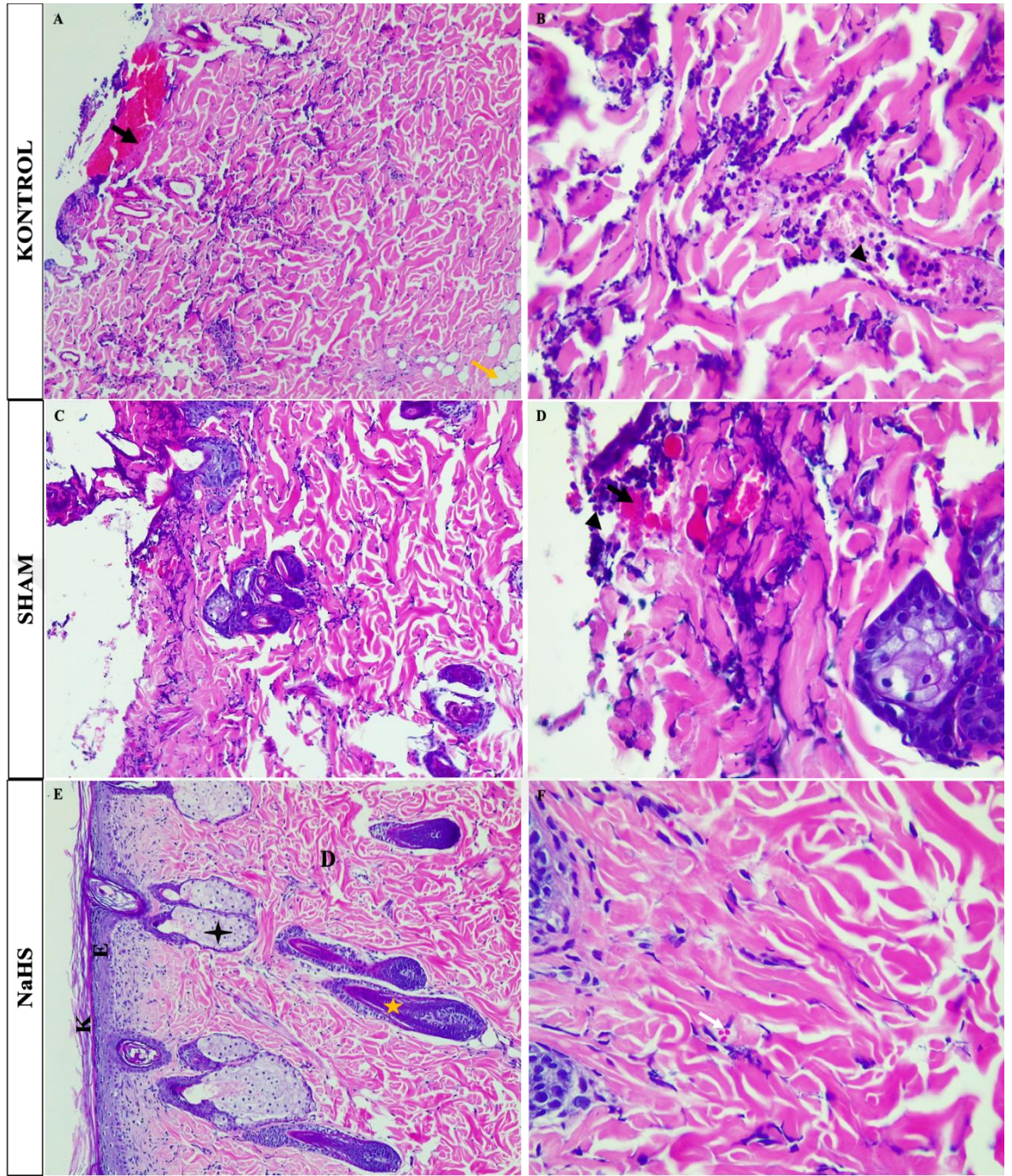
Grupların mikroanjyografi görüntüleri 3 farklı plastik cerrah tarafından incelendiğinde, kontrol ve SF gruplarında anjiyojenez benzer bulunurken (Şekil 4.4A ve B), NaHS grubunda anjiyojenez kontrol ve SF gruplarına kıyasla göreceli olarak yüksek gözlenmiştir (Şekil 4.4C).



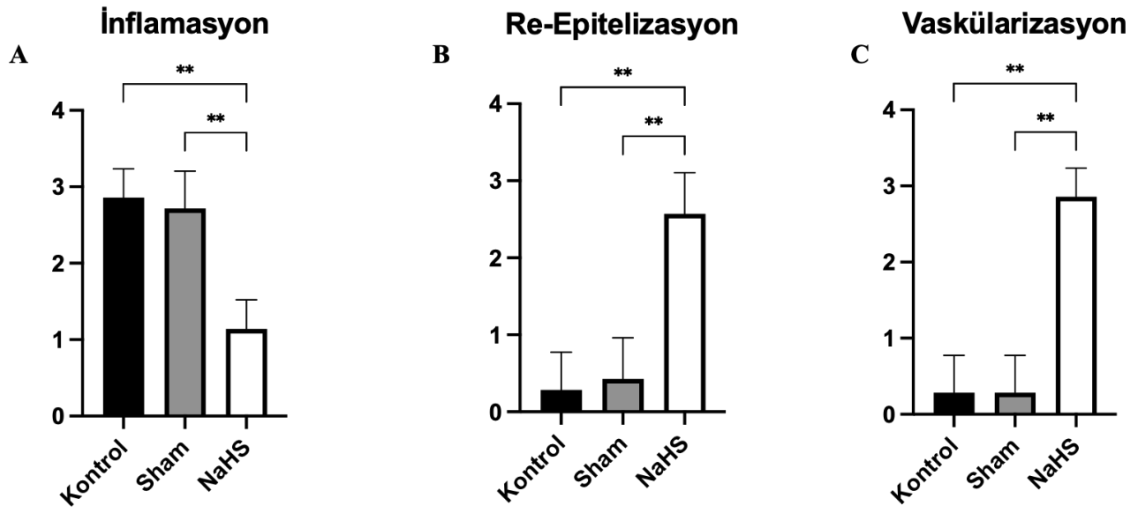
Şekil 4.4. (A) Kontrol, (B) SF ve (C) NaHS gruplarının mikroanjiyografi bulguları.

4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

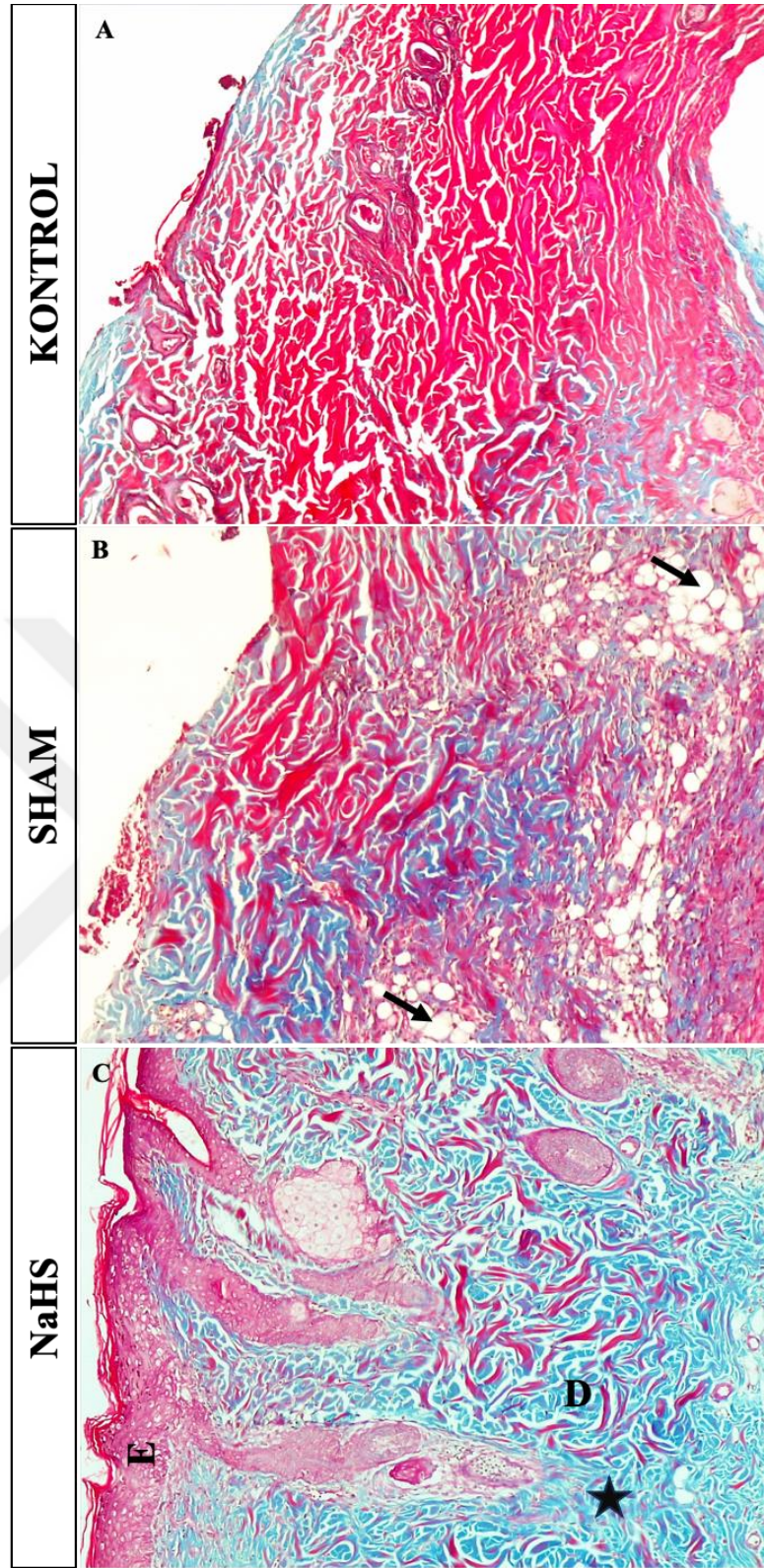
Gruplara ait kesitlerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucunda kontrol ve tedavi grupları arasında önemli farklılıkların olduğu gözlemlendi (Şekil 4.5). Kontrol ve Sham gruplarında epidermis tabakasının olmadığı belirlendi. Granülasyon dokusu içerisinde polimorfonükleer hücreler ve lenfosit infiltrasyonu dikkat çekmekteydi. Dermis tabakasında immatürasyonun bir göstergesi olarak adiposit varlığı mevcuttu. Ayrıca damar dışına çıkan eritrositler, vasküler konjesyon, ödem ve interstisyel fibrin birikiminin olması kötü şekillenmiş yara matriksi ile korelasyon göstermektedir. NaHS uygulanan grupta epidermis tabakasının yeniden oluştuğu ve dermis tabakalarının normal morfolojik yapıda olduğu gözlemlendi. Bu anlamda histopatolojik skorlamaların gruplar arasında karşılaştırılması sonucu inflamasyonun Kontrol ve Sham gruplarında NaHS grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p=0,0001$; Grafik 4.1). Epitelizasyon ve vaskülarizasyonun ise Kontrol ve Sham gruplarında istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,0001$; **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**). Kollajen birikiminde ise NaHS verilen grupta Kontrol ve Sham grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artış olduğu saptandı ($p<0,0001$; Grafik 4.2) (Şekil 4.2).



Şekil 4.5. Gruplara ait deri fleplerinde hematoksilen-eozin boyama. Kontrol grubu (A-B). Vasküler konjesyon (siyah ok), inflamatuvar hücre (siyah ok başı), adiposit (sarı ok). Sham grubu (C-D). İnflamatuvar hücre (siyah ok başı), vasküler konjesyon (siyah ok). NaHS grubu (E-F). K: keratin, E: epidermis tabakası, D: dermis tabakası, yağ bezleri (siyah yıldız), kıl folikülü (sarı yıldız), kapiller (beyaz ok).10X büyütme.

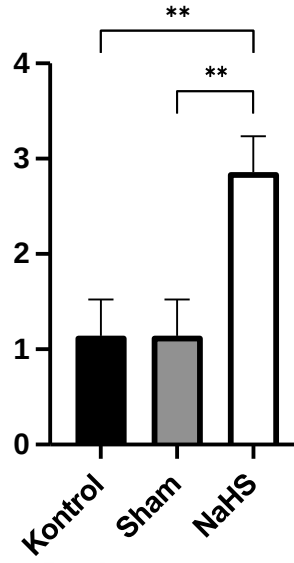


Grafik 4.1. Gruplara ait histopatolojik skor grafiği. **(A)** İnflamasyon. (Kontrol grubu ve NaHS grubu karşılaştırıldığında $**p=0,0012$; Sham grubu ve NaHS grubu karşılaştırıldığında $**p=0,0042$). **(B)** Re-Epitelizasyon. (Kontrol grubu ve NaHS grubu karşılaştırıldığında $**p<0,0014$. Sham grubu ve NaHS grubu karşılaştırıldığında $**p=0,0044$). **(C)** Vaskülarizasyon. ($**p=0,0020$).



Şekil 4.6. Gruplara ait deri fleplerinde Masson Trikrom Boyaması. E: epidermis tabakası, D: dermis tabakası, kollajen (siyah yıldız). Adipositler (siyah ok). 10X büyütme.

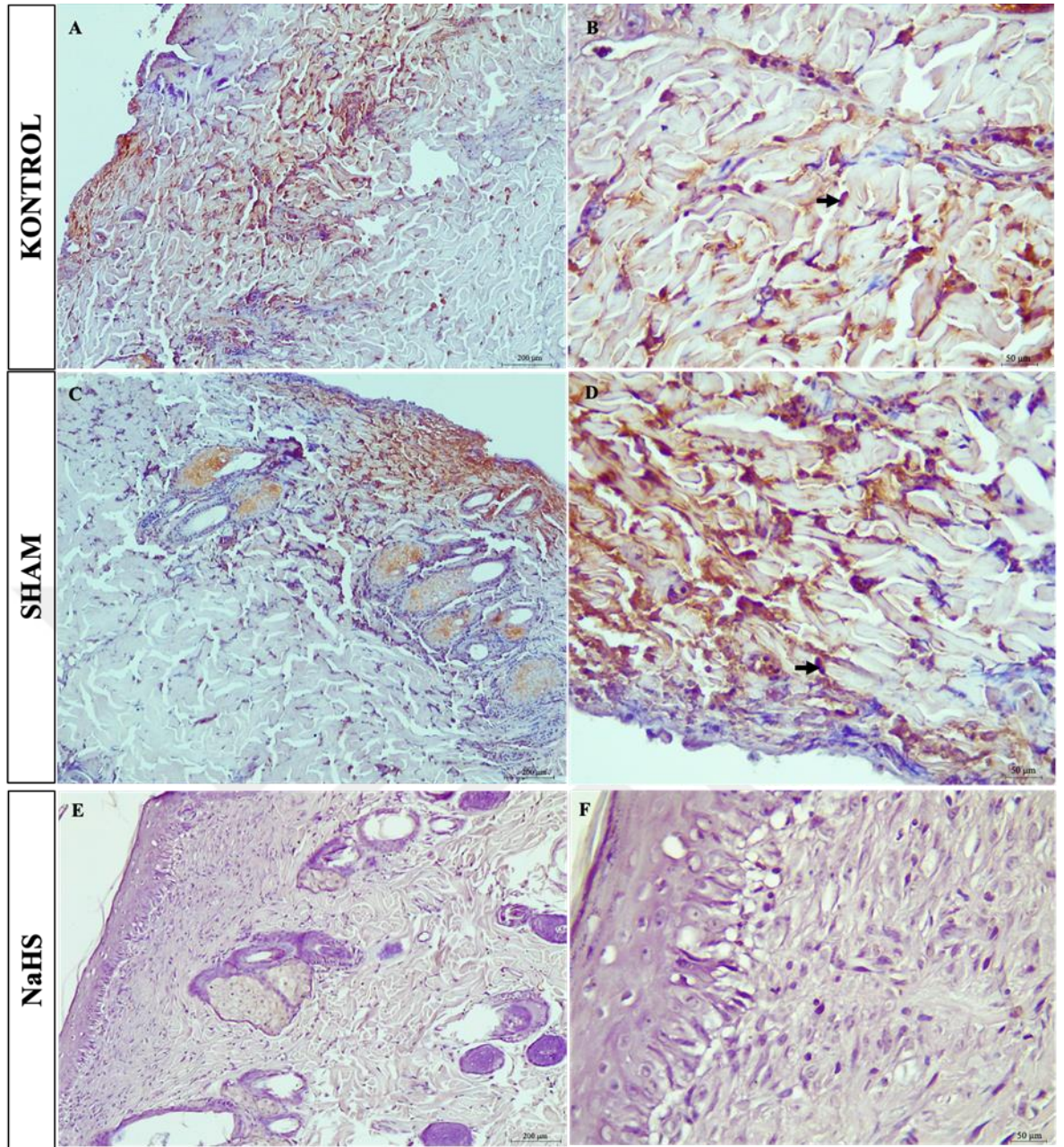
Kollajen sentezi



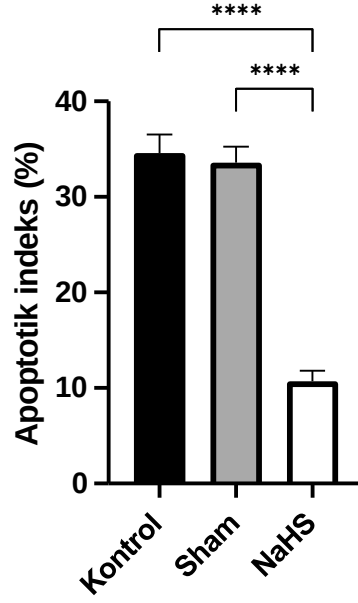
Grafik 4.2. Gruplara ait histopatolojik skor grafiği. **p=0,0014.

4.4. TUNEL BULGULARI

Gruplara ait deri fleplerinde apoptotik hücrelerin varlığı TUNEL boyaması ile tespit edildi. Kontrol grubu ve Sham grubunda fibroblastlarda, adipositlerde, damar lümenini döşeyen endotel hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerde pozitif boyanma olduğu tespit edildi (Şekil 4.7). Gruplar arasında apoptotik indeks karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu belirlendi. Kontrol grubu ve Sham grubuna ait deri fleplerinde apoptotik indekste anlamlı düzeyde artış saptandı ($p<0,0001$). NaHS uygulanan deri fleplerine ait apoptotik oranın Kontrol ve Sham grubuna kıyasla daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,0001$; Grafik 4.3). Kontrol ve Sham grubuna ait apoptotik oranlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Grafik 4.3).

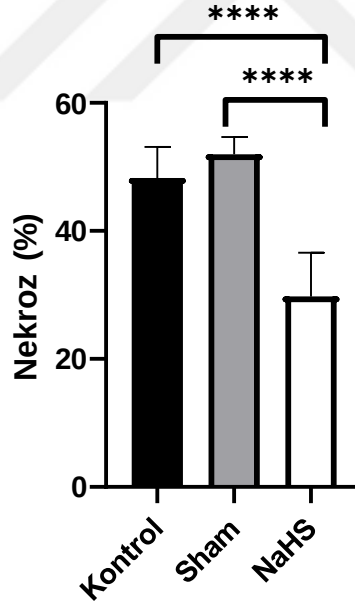


Şekil 4.7. Gruplara ait deri fleplerinde TUNEL boyama. **(A-B)** Kontrol grubu, siyah ok: apoptotik hücre. **(C-D)** Sham grubu, siyah ok: apoptotik hücre. **(E-F)** NaHS grubu. 10X büyütme.



Grafik 4.3. Gruplara ait deri fleplerindeki apoptotik indeks. **** $p < 0,0001$.

Fleplerdeki nekroz oranları incelendiğinde, NaHS grubunda, sham ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük nekroz gözlemlendi (Grafik 4.4)



Grafik 4.4. Gruplara ait deri fleplerindeki nekroz oranları. **** $p < 0,0001$.

5. TARTIŞMA

Rekonstrüktif cerrahide, önceden belirlenmiş arteriyel beslenmeye bağlı aksiyel paternli flepler uygun damar bulunamaması veya cerrahi alanda travma gibi faktörler nedeniyle sınırlı bir şekilde kullanılmakta olup, bu durum random fleplerin tercih edilmesine sebep olmaktadır (106). Random fleplerin sağkalımı ve beslenmesi, özellikle distal dolaşımın sınırlı olması nedeniyle endişe kaynağıdır (3). Vazorelaksasyon özellikleri ve anjiyogenik aktiviteleri ile bilinen H_2S gazotransmitterinin bu bağlamda rolü önem kazanmaktadır (9, 59, 107). H_2S donörü olarak sodyum hidrojen sülfür (NaHS) kullanımı, mikrosirkülasyonu iyileştirerek ve inflamasyonu azaltarak flep sağkalımını artırabileceğini öne süren çalışmalarla desteklenmektedir (53, 108-110). Bu çalışmada, NaHS uygulaması ile artan H_2S seviyelerinin sıçanlarda planlanan random fleplerin sağkalımı ve mikrosirkülasyonu üzerindeki etkisini inceleyerek, cerrahi uygulamalarda doku sağkalımı üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlanmıştır.

Mikrosirkülasyon sistemi arterioller, kapillerler ve venüllerden oluşur ve kan ve dokular arasında oksijen, besin maddeleri ve atık ürünlerin değişiminin gerçekleştiği bölgedir (111). Mikrosirkülasyon otoregülasyon (112, 113), sempatik sinir sistemi (113), nörotransmitterler (114), endotel hücre aktivitesi ve bütünlüğü (115, 116), hormonlar (117, 118), miyojenik yanıtlar (119), lokal metabolik değişiklikler (120), metabolitler (121) ve düşük oksijen seviyeleri (122) tarafından düzenlenmektedir. Yara iyileşmesinde mikrosirkülasyonu düzenleyen faktörlerin başında endotel hücrelerin aktivitesi gelmektedir. Endotel hücreleri yara iyileşmesinin erken evrelerinde inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hücre-hücre etkileşim bölgelerinin gevşemesi ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu, endotel hücrelerinin, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesindeki dokuya hareketini kolaylaştırmasına olanak tanır. VEGF ciltte, güçlü bir damar geçirgenliği indükleyicisi olup (123, 124), VEGF ekspresyon paternleri ile hasarlı derideki geçirgen kan damarları arasındaki korelasyon (125), VEGF'nin iyileşmenin erken aşamalarında damar geçirgenliğine katkıda bulunduğunu göstermektedir. VEGF ayrıca endotel hücreleri ile dolaşımdaki inflamatuvar hücreler arasındaki etkileşimleri de etkiler. Gerçekleştirilen bir çalışmada VEGF'nin, endotel hücreleri üzerindeki selektinlerin ve hücreler arası yapışma moleküllerinin ekspresyonunu etkileyerek lökosit yuvarlanmasını

ve endotel üzerindeki yapışmayı artırdığını göstermiştir (126). Bu, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin kan dolaşımından dokuya geçme yeteneği açısından kritik öneme sahiptir; bu, inflamatuvar yanıtın ayırt edici özelliğidir. VEGF ayrıca yara iyileşmesinin birçok aşamasında yer alan bir hücre türü olan dermal mast hücrelerinin sayısını da artırır (126, 127). Ek olarak, epidermiste VEGF'yi aşırı eksprese eden transgenik farelerde oluşturulan yaralarda makrofaj yoğunluğunda bir artış gözlemlenmiştir ve bu durum VEGF'nin, makrofajların ciltteki hasarlı bölgede toplanmasında rol oynadığını düşündürmektedir (128).

Anjiyogenez yara iyileşmesi ve doku onarımı için temel süreçtir (129). Yırtıkların, cerrahi insizyonların, yanıkların veya iskemik hasarın iyileşmesi, anjiyogenezi de içeren başarılı, koordineli bir olaylar zincirine bağlıdır (130). Deri grefti alımı, serumun emilmesi ve ardından greftin pembeye dönüştüğü aşılama sürecini içerir (131, 132). Bu süreçte, kırmızı kan hücreleri, altta yatan damar yatağındaki kılcal damarların, greftin alt yüzeyindekilerle yeniden hizalanmasıyla greft damarlarına girer (132). 24-48 saat sonra, boşluk boyunca yeni kılcal tomurcuklar büyümeye başlar ve 72 saate kadar, greftin hayatta kalmasını sağlamak için dolaşım sağlanır (130).

Flep rekonstrüksiyon işlemleri plastik ve rekonstrüktif cerrahide sıklıkla uygulanan işlemlerdir (133). Serbest flepler ve perforatör flepler gibi defekti kapatmak için çeşitli prosedürler olmasına rağmen (134-136), random deri flepleri uzun süredir kullanılmaktadır ve kullanımı kolay ve güvenilirdir (137). Bununla birlikte, bu fleplerin ana dezavantajı distal kısım ve distal flepte öngörülemeyen nekroz oluşumudur (138). Distal flep nekrozu meydana gelirse ek prosedürler ve uzun iyileşme süreleri gerekir. Random deri fleplerinin sağkalımı ve yara iyileşmesi ile ilgili birçok araştırma, büyüme faktörü de dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar tarafından anjiyogenezin artırılması üzerine yoğunlaşmaktadır (139-143).

Doku hipoksisi anjiyogenez için önemli bir uyarıcı olup hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1) VEGF'nin transkripsiyonunu direkt olarak aktive eder (144). Benzer şekilde, anjiyopoietin 1 ve 2, stromal hücre türevli faktör-1, plasenta büyüme faktörü ve trombosit türevli büyüme faktörü B dahil olmak üzere bilinen diğer pro-anjiyogenik faktörlerin ekspresyonlarının da HIF-1 tarafından artma yönünde düzenlendiği bilinmektedir (145, 146). Gazotransmitterler (NO, CO ve H₂S) vücutta çeşitli rollere sahip olup anjiyogenezin düzenlenmesinde farklı mekanizmalar üzerinden etki etmektedir (147). VEGF yolağı, NO'nun proanjiyogenik etkilerinin ortaya çıkmasında ana yollaklardan biridir (148). Bunun yanında NO ve CO çözünür guanilil siklaz üzerinden de anjiyogenez regüle eder (149-151). H₂S ise anjiyogenez Akt, STAT3, ERK ve p38 gibi proteinleri aktive ederek (152) ve VEGF üzerinden gösterir (62, 152).

H₂S, 3 piridoksal 5' fosfat (B6 vitamini) bağımlı enzimler olan sistatinyonin β-sentaz, sistatinyonin gama-liyaz (CSE) ve 3-merkaptopiruvat kükürt transferaz ve sistein aminotransferazın birleşik etkisi yoluyla endojen olarak sentezlenmektedir (153). CSE türevli endojen H₂S'nin önemi *in vivo* olarak gösterilmiş olup, hem VEGF'ye yanıt olarak mikrodamar oluşumu hem de yara iyileşmesi CSE^{-/-} farelerde yabancı tip yavrulara kıyasla bozulmuş olarak gözlenmiştir (154).

Çalışmamızda, makroskobik ve mikroanjiyografik incelemelerde H₂S donörü olan NaHS uygulamasının nekrotik doku oluşumunu azalttığı ve anyiogenezi artırdığını gözlemledik. Yapılan bir *in vitro* kutanöz doku nakli modelinde, H₂S ön tedavisinin, fare kökenli fibroblastlarda hipoksi-reoksijenasyondan sonra apoptozu hafiflettiğini göstermişlerdir (155). Bu durum da iskemi öncesi H₂S uygulamasının reperfüzyon hasarına karşı anlamlı ölçüde koruduğunu ve H₂S'nin cilt transplantasyonunda potansiyel olarak uygulanabilir olabileceğini göstermektedir. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, tüysüz fareler üzerinde gerçekleştirilen aksiyel paternli kulak flebi modelinde H₂S'nin doku nekrozu ve cilt mikrosirkülasyonu üzerindeki etkilerini stereofloresan mikroskopi ve intravital floresan mikroskopi ile araştırıldı (156). Bu çalışmada bir H₂S donörü GYY4137'nin kapiller dilatasyonunu artırdığı, fonksiyonel kapiller yoğunluğunu artırdığı, kulak çevresi dokusu nekrozunu azalttığı ve mikrosirkülasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (156). Goren ve diğerleri ekzojen GYY4137 uygulanması ile yara dokusunun uyarılmasının, hastalıklı farelerde yara kapanma oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir (157). H₂S'nin mide ülseri iyileşmesini (158) ve ciltteki yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı (12, 154) Buna ek olarak, H₂S'nin diyabetik farelerde VEGF, hipoksi ile indüklenebilir faktörü alfa (HIF-1α) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) transkripsiyonunu artırarak granülasyon dokusu oluşumunu teşvik ederek anjiyogenezi ve yara iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir (61, 159). Bu çalışmalar ve çalışmalarımızın bulguları H₂S'nin anjiyogenezi artırarak yara iyileşmesi sürecini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Uzun süreli inflamasyon, yara iyileşmesinde problemlere sebep olur ve kronik yaraların gelişiminde önemli rol oynar (160). İnflamasyon, yarayı hücre kalıntılarından ve potansiyel patojenlerden temizlemeyi amaçlayan yara iyileşmesinin fizyolojik aşamalarının ayrılmaz bir parçasıdır (161). Kemotaksis yoluyla çekilen nötrofiller ve makrofajlar yarayı bakterilerden temizler (162). Yara patojenlerden ve hücre döküntülerinden arındırıldığında, nötrofiller daha fazla doku hasarına neden olmadan veya inflamasyonu şiddetlendirmeden apoptoz yoluyla yok edilir. Geriye kalan makrofajlar çevredeki keratinositleri, fibroblastları ve endotel hücrelerini aktive eden çeşitli büyüme faktörlerini salgırlar (161, 163, 164). Lökositlerin yaraya sızması veya yarayı temizlemesi engellenirse veya apoptoz yoluyla

ortadan kaldırılamazsa, yara iyileşmesinde proliferasyon fazına girme süreci gecikir veya engellenir. Bunun sonucunda da pro-inflamatuar uyarılar yoluyla yara, kırılması zor bir inflamasyon döngüsü içinde tutulur (161).

H₂S'nin anti-inflamatuar etkileri çeşitli araştırmalar tarafından sıkça araştırılmıştır. Çalışmamızda, NaHS uygulamasının doku inflamasyonunu anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir. H₂S'nin arasında lökositlerin vasküler endotelyuma yapışmasını engelleyerek lökositlerin ekstrasvazasyonunu engellemesi bulunmaktadır (165). Ek olarak H₂S, plazma eksüdasyonunu azaltabilirken, H₂S inhibitörleri ise inflammatuar ajanlar tarafından tetiklenen ödem oluşumunu artırır (166). H₂S'nin yakın zamanda fosfodiesteraz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiş olup ve bu durum, bazı durumlarda (hücre içi siklik AMP ve/veya siklik GMP'nin yükselmesi yoluyla) anti-inflamatuar etkilere katkıda bulunabilir (167). H₂S, oksidanların ve peroksinitritin temizlenmesini artırarak anti-inflamatuar aktiviteye katkıda bulunabilir (168, 169). Ayrıca H₂S'nin antioksidan aktivitesine, bağırsak iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan sıçanlarda gösterildiğine benzer şekilde süperoksit dismutaz, glutatyon peroksaz dismutaz ve tioredoksin gibi enzimlerin artma yönünde düzenlenmesi aracılık edebilir (170, 171).

Çalışmamızın histopatolojik incelemelerinde, NaHS uygulanan gruptaki hayvanlarda re-epitelizasyonunun ve vaskülarizasyonun diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu gözlemledik. Bir kutanöz yanık hasarı ve yara iyileşmesi modelinde, H₂S ile doyurulmuş salin solüsyonunun topikal uygulamasının yaranın kapanmasını önemli ölçüde artırdığını gözlemlenmiştir (154). Yara iyileşmelerinden mide ülserlerinin iyileşmesi, anjiyogenezin önemli bir rol oynadığı başka bir süreçtir (172, 173). Wallace ve diğerleri sıçanlarda oluşturdukları mide ülseri modelinde, iki farklı kimyasal sınıftan H₂S donörlerinin (H₂S öncüsü L-sistein de olmak üzere) ülserlerin iyileşmesini indüklediğini göstermiştir (174). Terapötik anjiyogenez, organ iskemisi veya önceden iskemik olan organların reperfüzyonu bağlamında da büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda H₂S uygulamasının etkilerini inceleyen çok çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Femoral arterin tek taraflı bağlanmasıyla indüklenen kronik arka bacak iskemisi oluşturulan sıçan modelinde, H₂S donörü NaHS (28 gün boyunca 10–200 µmol·kg⁻¹·gün⁻¹'de) intraperitoneal olarak uygulanarak terapötik etkileri incelendi (175). Sonuçlar, kullanılan daha düşük dozlarda H₂S tedavisinin kılcal damar yoğunluğunu ve anjiyografik skorları önemli ölçüde iyileştirdiğini ve bu etkilerin arka bacak kan akışındaki iyileşmeyle korele olduğunu göstermiştir (175). Çalışmamızın sonuçları da daha önce bulunan sonuçları destekler niteliktedir.

H₂S hem fizyolojik hem de patolojik bağlamlarda hayati önem taşıyan programlanmış hücre ölümü yolağı olan apoptozda iki yönlü bir rol oynar (176). Apoptoz, normal yara iyileşmesi için, özellikle de inflamatuvar hücrelerin uzaklaştırılmasında ve skar oluşumunda hayati öneme sahiptir (177). Doku rekonstrüksiyonu sırasında hücre popülasyonları hızla çoğaldığından apoptoz hücre büyümesini dengede tutar (177). Yara iyileşmesinin bir sonraki aşamasının başlaması için inflamatuvar hücrelerin ortamdan temizlenmesi gerekir, aksi takdirde kalıcı iltihaplanma, iyileşmeyen yaralara yol açabilir (177). Benzer şekilde, granülasyon dokusunun bir yara izine dönüşmesi için hücreliliğinin azalması gerekir (178). Bunun yanında, endotel hücrelere NaHS (50 mol/L) uygulamasının süperoksit dismütaz aktivitesini düzenleyerek, ROS oluşumunu ve malondialdehit seviyelerini azaltarak ve pro-apoptotik Bax/anti-apoptotik Bcl-2 oranında azalmayı sağlayarak yüksek glikoz kaynaklı apoptozu azalttığı gösterilmiştir (179). Bir başka çalışmada ise H₂S'nin retinal iskemi-reperfüzyon hasarı modeli sıçanlarda apoptozu ve inflamasyonu azaltarak ve sağkalım yollarını aktive ederek nöronal sağkalımı sağladığı bildirilmiştir (180). Bir *in vitro* kutanöz doku nakli modeli çalışmasında da H₂S'nin anti-apoptotik etkileri gösterilmiştir (155). Çalışmamızda gözlemlediğimiz apoptotik indeks ve nekrotik alandaki azalma H₂S'nin protektif etkilerini göstermektedir. Bunun yanında histopatolojik sonuçlarda gözlenen inflamasyondaki azalma, inflamatuvar hücre apoptozunun iyileşmenin erken fazında gerçekleştirdiğini, ancak diğer iki grupta inflamatuvar sürecin ve hücrelerin apoptoz sürecinin devam ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmamızda H₂S'nin hangi apoptotik ve nekrotik süreçleri etkileyerek bu deri fleplerindeki görülen artan iyileşmeyi gerçekleştirdiği incelenmemiştir. İkinci olarak, çalışmamızda NaHS flep oluşturulmadan önce verilmiş olup H₂S'nin protektif etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. H₂S'nin tedavi edici olarak uygulaması sonrası meydana gelebilecek olası artan anjiyogenik ve iyileşme aktivitesi incelenmemiştir. Ek olarak, VEGF gibi anjiyogeneze rol alan faktörler ve oksidatif stres parametrelerin çalışmamızda incelenmemiş olması bir diğer kısıtlılıktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları eksojen H₂S'nin rekonstrüktif cerrahide yaygın olarak kullanılan random paternli cilt fleplerinde yara iyileşmesindeki olumlu etkilerini göstermektedir.

Pratikte çok sayıda deney yapılmasına karşın H₂S'in toksik etkileri, fizyolojik dozları, etki etme süreleri, yarılanma ömrü ve uygulanma şekli önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. H₂S'in anti-inflamatuar, anti-apoptotik, sitoprotektif, immunomodülatör, nöromodülatör ve proanjiyojenik olmak üzere pek çok etkileri bulunmaktadır. Ancak literatüde H₂S'in cilt flepleri üzerine etkisine dair çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu açıdan çalışmamızın yol gösterici nitelikte olduğu düşüncesindeyiz.

Bu çalışmada H₂S donörü olan NaHS'nin nekrotik doku oluşumunu azalttığı ve anyiogenezi arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca yara iyileşme sürecinde epitel hasarını onardığı, vaskülarizasyonu arttırdığıda belirlenmiştir. Çalışmamızda, eksojen H₂S donörü NaHS'nin, inflamasyonu azaltarak anti-inflamatuar etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur. Bununla birlikte anti-inflamatuar etkilerine paralel olarak H₂S'nin apoptotik indeks ve nekrotik alandaki azaltıcı etkisine bağlı olarak bu çalışmada anti-apoptotik etki gösterdiğide tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatürlerle uyum göstermektedir. Ancak çalışmamızda H₂S'in apoptotik ve nekrotik süreçlerde fonksiyon gösteren sinyal yollarından hangileri üzerinden etki ederek protektif etkiler sağladığı incelenmemiştir. Çalışmamızda H₂S donörü NaHS, cilt flebi oluşturulduktan sonra uygulanmış olup, protektif etkisi olup olmadığı yönünden değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz verilere dayanarak H₂S'in bu çalışmada sitoprotektif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkiler gösterdiğini söylemek mümkün. İleri çalışmalar planlanarak ELISA analizi ile anti-oksidan enzimler (SOD, CAT), pro-inflamatuar/anti-inflamatuar sitokinler (Tnf- α , IL-6, IL-8, IL-10), immunohistokimyasal boyama ile anjiyogenik belirteçler (VEGF), PCR analizleri ile apoptotik ve anti-apoptotik genlerin (Bcl-2, Bax) çalışılması H₂S'nin cilt fleplerindeki protektif etkilerini göstermek açısından faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Yapılacak çalışmalarla H₂S'nin cilt fleplerinde etki ettiği sinyal yollarına dair mekanizmanın aydınlatıldıktan sonra plastik, rekonstrüktif

ve estetik cerrahide anti-inflamatuar, anti-apoptotik, pro-anjiyogenik, sitoprotektif ve nöromodölatör etkilerinden kaynaklı güncel pratikte kullanımının mümkün olacağı düşüncesindeyiz.

.



7. KAYNAKLAR

1. Mankin KT. Axial Pattern Flaps. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017 Nov;47(6):1237-47.
2. Briggs PC. The McFarlane flap. *Plast Reconstr Surg.* 1987 Sep;80(3):472-3.
3. Üstün GG, Öztürk S, Koçer U. Standardization of the Rat Dorsal Random Pattern (McFarlane) Flap Model and Evaluation of the Pharmacological Agents Aiming to Salvage Partial Flap Necrosis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Ann Plast Surg.* 2021 Dec 1;87(6):e145-e52.
4. Ohara H, Kishi K, Nakajima T. Rat dorsal paired island skin flaps: a precise model for flap survival evaluation. *Keio J Med.* 2008 Dec;57(4):211-6.
5. Gates GA, Garner E. Effects of pentoxifylline on experimental skin flap survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988 Jun;114(6):681.
6. Vourtsis SA, Spyriounis PK, Agrogiannis GD, Ionac M, Papalois AE. VEGF application on rat skin flap survival. *J Invest Surg.* 2012 Feb;25(1):14-9.
7. Erçöçen AR, Apaydin I, Emiroğlu M, Gültan SM, Ergün H, Yormuk E. The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1998 Mar;32(1):19-25.
8. Esclamado RM, Larrabee WF, Jr., Zel GE. Efficacy of steroids and hyperbaric oxygen on survival of dorsal skin flaps in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Jan;102(1):41-4.
9. Szabó C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Nov;6(11):917-35.
10. Givvimani S, Munjal C, Gargoum R, Sen U, Tyagi N, Vacek JC, et al. Hydrogen sulfide mitigates transition from compensatory hypertrophy to heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2011 Apr;110(4):1093-100.
11. Jin HF, Sun Y, Liang JM, Tang CS, Du JB. [Hypotensive effects of hydrogen sulfide via attenuating vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2008 Jun;36(6):541-5.
12. Cai WJ, Wang MJ, Moore PK, Jin HM, Yao T, Zhu YC. The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation. *Cardiovasc Res.* 2007 Oct 1;76(1):29-40.
13. Mustafa AK, Sikka G, Gazi SK, Steppan J, Jung SM, Bhunia AK, et al. Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels. *Circ Res.* 2011 Nov 11;109(11):1259-68.
14. Xu M, Hua Y, Qi Y, Meng G, Yang S. Exogenous hydrogen sulphide supplement accelerates skin wound healing via oxidative stress inhibition and vascular endothelial growth factor enhancement. *Exp Dermatol.* 2019 Jul;28(7):776-85.

15. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41.
16. Yousef H, Alhaji M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

17. Brown TM, Krishnamurthy K. Histology, Dermis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

18. Sheipouri D, Braidy N, Guillemin GJ. Kynurenine Pathway in Skin Cells: Implications for UV-Induced Skin Damage. *Int J Tryptophan Res*. 2012;5:15-25.
19. Abdallah F, Mijouin L, Pichon C. Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5095293.
20. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the Aging Skin. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013 Feb;2(1):5-10.
21. Lefèvre-Utile A, Braun C, Haftek M, Aubin F. Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 28;22(21).
22. Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology, Skin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

23. Structure and Function of Skin. [cited 2023 15 Kasım]; Available from: <https://courses.lumenlearning.com/suny-wmopen-biology2/chapter/structure-and-function-of-skin/>.
24. Simpson CL, Patel DM, Green KJ. Deconstructing the skin: cytoarchitectural determinants of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011 Aug 23;12(9):565-80.
25. Kolarsick PA, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2011;3(4):203-13.
26. Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhaji M, Oakley AM. Anatomy, Skin (Integument). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

27. Hofmann E, Schwarz A, Fink J, Kamolz LP, Kotzbeck P. Modelling the Complexity of Human Skin In Vitro. *Biomedicines*. 2023 Mar 6;11(3).
28. Papania MJ, Zehrung D, Jarrahan C. 68 - Technologies to Improve Immunization. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*; Elsevier; 2018. p. 1320-53.e17.
29. Kim JY, Dao H. Physiology, Integument. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

30. Fitridge R, Thompson M. Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists: University of Adelaide Press; 2011.
31. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):938-49.
32. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007 Jun 22;100(12):1673-85.
33. Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis. *Interv Cardiol Clin*. 2017 Jan;6(1):1-12.
34. Abbas AK, Fausto N, Robbins SL. Robbins and Cotran pathologic basis of disease: Elsevier Saunders; 2005.
35. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017 Oct 1;11(4):319-27.
36. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015 Jan;29(1):17-24.
37. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem*. 2017;82:405-56.
38. Balasubramanian GV, Chockalingam N, Naemi R. The Role of Cutaneous Microcirculatory Responses in Tissue Injury, Inflammation and Repair at the Foot in Diabetes. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:732753.
39. Ansar W, Ghosh S, Ansar W, Ghosh S. Inflammation and inflammatory diseases, markers, and mediators: Role of CRP in some inflammatory diseases. *Biology of C reactive protein in health and disease*. 2016:67-107.
40. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-s15.
41. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:301-11.
42. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Oct;73(20):3861-85.
43. Betarbet U, Blalock TW. Keloids: A Review of Etiology, Prevention, and Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Feb;13(2):33-43.
44. Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med*. 2023;7(1):5-16.
45. Li B, Wang JH. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement. *J Tissue Viability*. 2011 Nov;20(4):108-20.

46. Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016 Mar 1;5(3):119-36.
47. Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014 Aug;69(8):565-73.
48. Yang G, Sener A, Ji Y, Pei Y, Pluth MD. Gasotransmitters in Biology and Medicine: Molecular Mechanisms and Drug Targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4627308.
49. Wang Z, Fang M, Guo J, Yang Y, Tian F. The analysis on the expression of gasotransmitters in early trauma patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017 Nov;63(11):988-93.
50. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):S193-201.
51. Ryter SW, Choi AM. Carbon monoxide: present and future indications for a medical gas. *Korean J Intern Med*. 2013 Mar;28(2):123-40.
52. Mancardi D, Penna C, Merlino A, Del Soldato P, Wink DA, Pagliaro P. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1787(7):864-72.
53. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev*. 2012 Apr;92(2):791-896.
54. Zhou L, Wang Q. Advances of H₂S in Regulating Neurodegenerative Diseases by Preserving Mitochondria Function. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 6;12(3).
55. Porta A, Rodríguez L, Bai X, Batallé G, Roch G, Pouso-Vázquez E, et al. Hydrogen Sulfide Inhibits Inflammatory Pain and Enhances the Analgesic Properties of Delta Opioid Receptors. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Dec 11;10(12).
56. Tabassum R, Jeong NY, Jung J. Therapeutic importance of hydrogen sulfide in age-associated neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2020 Apr;15(4):653-62.
57. Perridon BW, Leuvenink HG, Hillebrands JL, van Goor H, Bos EM. The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies. *Aging (Albany NY)*. 2016 Sep 27;8(10):2264-89.
58. Paul BD, Snyder SH. Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease. *Biochem Pharmacol*. 2018 Mar;149:101-9.
59. Sen N. Functional and Molecular Insights of Hydrogen Sulfide Signaling and Protein Sulfhydration. *J Mol Biol*. 2017 Feb 17;429(4):543-61.
60. Cornwell A, Badiei A. From Gasotransmitter to Immunomodulator: The Emerging Role of Hydrogen Sulfide in Macrophage Biology. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Apr 15;12(4).
61. Wang G, Li W, Chen Q, Jiang Y, Lu X, Zhao X. Hydrogen sulfide accelerates wound healing in diabetic rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):5097-104.

62. Zhang YX, Jing MR, Cai CB, Zhu SG, Zhang CJ, Wang QM, et al. Role of hydrogen sulphide in physiological and pathological angiogenesis. *Cell Prolif.* 2023 Mar;56(3):e13374.
63. Szabó C, Papapetropoulos A. Hydrogen sulphide and angiogenesis: mechanisms and applications. *Br J Pharmacol.* 2011 Oct;164(3):853-65.
64. Shi X, Li H, Guo F, Li D, Xu F. Novel ray of hope for diabetic wound healing: Hydrogen sulfide and its releasing agents. *J Adv Res.* 2023 May 27.
65. Toliver-Kinsky T, Cui W, Törö G, Lee SJ, Shatalin K, Nudler E, et al. H₂S, a Bacterial Defense Mechanism against the Host Immune Response. *Infect Immun.* 2019 Jan;87(1).
66. Haumer A, Ismail T, Lunger A, Osinga R, Scherberich A, Schaefer DJ, et al. From Autologous Flaps to Engineered Vascularized Grafts for Bone Regeneration. In: Holnthoner W, Banfi A, Kirkpatrick J, Redl H, editors. *Vascularization for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1-34.
67. Colazo JM, Evans BC, Farinas AF, Al-Kassis S, Duvall CL, Thayer WP. Applied Bioengineering in Tissue Reconstruction, Replacement, and Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019 Aug;25(4):259-90.
68. Colletti G, Tewfik K, Bardazzi A, Allevi F, Chiapasco M, Mandalà M, et al. Regional Flaps in Head and Neck Reconstruction: A Reappraisal. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2015 2015/03/01;73(3):571.e1-e10.
69. Weinzwieg J. Chapter 128 - Soft Tissue Coverage of the Hand. In: Weinzwieg J, editor. *Plastic Surgery Secrets Plus (Second Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2010. p. 838-44.
70. Ramsey ML, Ellison CA, Al Aboud AM. Interpolated Flaps. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

71. McFarlane R, Deyoung G, Henry R, McFarlane R. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plastic and reconstructive surgery.* 1965;35(2):177-82.
72. Lee JH, You HJ, Lee TY, Kang HJ. Current Status of Experimental Animal Skin Flap Models: Ischemic Preconditioning and Molecular Factors. *Int J Mol Sci.* 2022 May 7;23(9).
73. Baran U, Choi WJ, Wang RK. Potential use of OCT-based microangiography in clinical dermatology. *Skin Res Technol.* 2016 May;22(2):238-46.
74. Deegan AJ, Wang RK. Microvascular imaging of the skin. *Phys Med Biol.* 2019 Mar 21;64(7):07tr1.
75. Fasoula NA, Xie Y, Katsouli N, Reidl M, Kallmayer MA, Eckstein HH, et al. Clinical and Translational Imaging and Sensing of Diabetic Microangiopathy: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 Sep 6;10(9).

76. Yousefi S, Qin J, Dziennis S, Wang RK. Assessment of microcirculation dynamics during cutaneous wound healing phases in vivo using optical microangiography. *J Biomed Opt.* 2014;19(7):76015.
77. Nishimura Y, Hiraoka M, Jo S, Akuta K, Yukawa Y, Shibamoto Y, et al. Microangiographic and histologic analysis of the effects of hyperthermia on murine tumor vasculature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Aug;15(2):411-20.
78. Kamezawa C, Hyodo K, Tokunaga C, Tsukada T, Matushita S. Large-view x-ray imaging for medical applications using the world's only vertically polarized synchrotron radiation beam and a single asymmetric Si crystal. *Phys Med Biol.* 2023 Sep 22;68(19).
79. Jing XL, Farberg AS, Monson LA, Donneys A, Tchanque-Fossuo CN, Buchman SR. Radiomorphometric quantitative analysis of vasculature utilizing micro-computed tomography and vessel perfusion in the murine mandible. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2012 Dec;5(4):223-30.
80. Lin JB, Phillips EH, Riggins TE, Sangha GS, Chakraborty S, Lee JY, et al. Imaging of small animal peripheral artery disease models: recent advancements and translational potential. *Int J Mol Sci.* 2015 May 18;16(5):11131-77.
81. Starosolski Z, Villamizar CA, Rendon D, Paldino MJ, Milewicz DM, Ghaghada KB, et al. Ultra High-Resolution In vivo Computed Tomography Imaging of Mouse Cerebrovasculature Using a Long Circulating Blood Pool Contrast Agent. *Sci Rep.* 2015 May 18;5:10178.
82. de Bortoli T, Boehm-Sturm P, Koch SP, Nieminen-Kelhä M, Wessels L, Mueller S, et al. Three-Dimensional Iron Oxide Nanoparticle-Based Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Characterization of Cerebral Arteriogenesis in the Mouse Neocortex. *Front Neurosci.* 2021;15:756577.
83. Liu Y, Liu Q, Yang Z, Lin J, Wu X, Huang Z, et al. Comparison of Three-Dimensional Micro-CT Angiography of Cervical Spinal Cord between Two Contrast Agents. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019;2019:5215923.
84. Hlushchuk R, Haberthür D, Soukup P, Barré SF, Khoma OZ, Schittny J, et al. Innovative high-resolution microCT imaging of animal brain vasculature. *Brain Struct Funct.* 2020 Dec;225(9):2885-95.
85. Klohs J, Rudin M, Shimshek DR, Beckmann N. Imaging of cerebrovascular pathology in animal models of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:32.
86. Chen CL, Wang RK. Optical coherence tomography based angiography [Invited]. *Biomed Opt Express.* 2017 Feb 1;8(2):1056-82.
87. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.* 2015;1:5.
88. Zeppieri M, Marsili S, Enaholo ES, Shuaibu AO, Uwagboe N, Salati C, et al. Optical Coherence Tomography (OCT): A Brief Look at the Uses and Technological Evolution of Ophthalmology. *Medicina.* 2023;59(12):2114.
89. Ricard C, Lamasse L, Jaouen A, Rougon G, Debarbieux F. Combination of an optical parametric oscillator and quantum-dots 655 to improve imaging depth of vasculature by

- intravital multicolor two-photon microscopy. *Biomed Opt Express*. 2016 Jun 1;7(6):2362-72.
90. Maringer K, Sims-Lucas S. The multifaceted role of the renal microvasculature during acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2016 Aug;31(8):1231-40.
 91. Scholz S, Rinehardt H, Kalsi RS, Jacobson JC, Pandya S. Use of Fluorescence Guidance in Pediatric Surgery. *The SAGES Manual of Fluorescence-Guided Surgery*: Springer; 2023. p. 337-83.
 92. Ichikawa T, Suzuki K, Watanabe Y. Intra-arterial fluorescence angiography with injection of fluorescein sodium from the superficial temporal artery during aneurysm surgery: technical notes. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014 Jun 17;54(6):490-6.
 93. Herbort CP. Fluorescein and indocyanine green angiography for uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009 Oct;16(4):168-87.
 94. Dutly AE, Kugathasan L, Trogadis JE, Keshavjee SH, Stewart DJ, Courtman DW. Fluorescent microangiography (FMA): an improved tool to visualize the pulmonary microvasculature. *Lab Invest*. 2006 Apr;86(4):409-16.
 95. Raleigh SM, Samson M, Nygaard R, Endorf F, Walter J, Masters T. Bedside Fluorescence Microangiography for Frostbite Diagnosis in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. 2022 Oct 23;23(6):872-7.
 96. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):370-8.
 97. Cao WJ, Rosenblat JD, Roth NC, Kuliszewski MA, Matkar PN, Rudenko D, et al. Therapeutic Angiogenesis by Ultrasound-Mediated MicroRNA-126-3p Delivery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Nov;35(11):2401-11.
 98. Ryu JC, Davidson BP, Xie A, Qi Y, Zha D, Belcik JT, et al. Molecular imaging of the paracrine proangiogenic effects of progenitor cell therapy in limb ischemia. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):710-9.
 99. Karim AS, Shaum K, Gibson ALF. Indeterminate-Depth Burn Injury-Exploring the Uncertainty. *J Surg Res*. 2020 Jan;245:183-97.
 100. Dworak M, Andraska EA, Gharacholou SM, Myers M, Chapman SC. Fluorescent angiography used as a tool to guide angiosome-directed endovascular therapy for diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2021 Mar;7(1):159-63.
 101. Guthrie SD, Guthrie BR. Detecting abnormal angiogenesis in nonhealing wounds with ICG microangiography. *Today's Wound Clinic*. 2015;9(9).
 102. Monteiro DT, Santamore WP, Nemir P, Jr. The influence of pentoxifylline on skin-flap survival. *Plast Reconstr Surg*. 1986 Feb;77(2):277-81.
 103. Myers MB, Cherry G. Enhancement of survival in devascularized pedicle flaps by the use of phenoxybenzamine. *Plast Reconstr Surg*. 1968 Mar;41(3):254-60.
 104. Emerson DJ, Sykes PJ. The effect of prostacyclin on experimental random pattern flaps in the rat. *Br J Plast Surg*. 1981 Jul;34(3):264-6.

105. Patel C, Marsili A, Sykes PJ. Augmentation of flap survival by thymoxamine. *Br J Plast Surg.* 1982 Jan;35(1):88-91.
106. Jordan DJ, Malahias M, Hindocha S, Juma A. Flap decisions and options in soft tissue coverage of the lower limb. *Open Orthop J.* 2014;8:423-32.
107. Coletta C, Papapetropoulos A, Erdelyi K, Olah G, Módis K, Panopoulos P, et al. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jun 5;109(23):9161-6.
108. Chen Z, Zhang Z, Zhang D, Li H, Sun Z. Hydrogen sulfide protects against TNF- α induced neuronal cell apoptosis through miR-485-5p/TRADD signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Sep 23;478(3):1304-9.
109. Dyson RM, Palliser HK, Latter JL, Chwatko G, Glowacki R, Wright IM. A role for H₂S in the microcirculation of newborns: the major metabolite of H₂S (thiosulphate) is increased in preterm infants. *PLoS One.* 2014;9(8):e105085.
110. Morales-Loredo H, Barrera A, Garcia JM, Pace CE, Naik JS, Gonzalez Bosc LV, et al. Hydrogen sulfide regulation of renal and mesenteric blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019 Nov 1;317(5):H1157-h65.
111. Jackson WF. Chapter 89 - Microcirculation. In: Hill JA, Olson EN, editors. *Muscle.* Boston/Waltham: Academic Press; 2012. p. 1197-206.
112. Carey RM. Chapter 18 - Pathophysiology of Primary Hypertension. In: Tuma RF, Durán WN, Ley K, editors. *Microcirculation (Second Edition).* San Diego: Academic Press; 2008. p. 794-895.
113. Burke M, Pabbidi MR, Farley J, Roman RJ. Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(6):845-58.
114. Palmer GC. Neurochemical coupled actions of transmitters in the microvasculature of the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 1986 Summer;10(2):79-101.
115. Cusack R, Leone M, Rodriguez AH, Martin-Loeches I. Endothelial Damage and the Microcirculation in Critical Illness. *Biomedicines.* 2022 Dec 6;10(12).
116. Jackson WF. Endothelial Ion Channels and Cell-Cell Communication in the Microcirculation. *Front Physiol.* 2022;13:805149.
117. Bussard RL, Busse LW. Angiotensin II: a new therapeutic option for vasodilatory shock. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1287-98.
118. Schor N, Ichikawa I, Brenner BM. Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int.* 1981 Oct;20(4):442-51.
119. Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev.* 1999 Apr;79(2):387-423.

120. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res*. 2016 Jan 8;118(1):157-72.
121. Kingston WP, Greaves MW. Actions of prostaglandin E2 metabolites on skin microcirculation. *Agents Actions*. 1985 Mar;16(1-2):13-4.
122. Rivers RJ, Meininger CJ. The Tissue Response to Hypoxia: How Therapeutic Carbon Dioxide Moves the Response toward Homeostasis and Away from Instability. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 8;24(6).
123. Larcher F, Murillas R, Bolontrade M, Conti CJ, Jorcano JL. VEGF/VPF overexpression in skin of transgenic mice induces angiogenesis, vascular hyperpermeability and accelerated tumor development. *Oncogene*. 1998 Jul 23;17(3):303-11.
124. Collins PD, Connolly DT, Williams TJ. Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *Br J Pharmacol*. 1993 May;109(1):195-9.
125. Brown LF, Yeo KT, Berse B, Yeo TK, Senger DR, Dvorak HF, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med*. 1992 Nov 1;176(5):1375-9.
126. Detmar M, Brown LF, Schön MP, Elicker BM, Velasco P, Richard L, et al. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol*. 1998 Jul;111(1):1-6.
127. Wulff BC, Wilgus TA. Mast cell activity in the healing wound: more than meets the eye? *Exp Dermatol*. 2013 Aug;22(8):507-10.
128. Hong YK, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Hirakawa S, Kunstfeld R, Brown LF, et al. VEGF-A promotes tissue repair-associated lymphatic vessel formation via VEGFR-2 and the alpha1beta1 and alpha2beta1 integrins. *Faseb j*. 2004 Jul;18(10):1111-3.
129. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*. 2003 Jan 1;60(1):107-14.
130. le Noble F, Hacking W, Slaaf D, Struijker-Boudier H. Vascular Development: Design Principles and Morphometric Analysis of a Branched Vascular Tree. In: Fleury V, Gouyet J-F, Léonetti M, editors. *Branching in Nature*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 257-80.
131. Braza ME, Fahrenkopf MP. Split-Thickness Skin Grafts. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

132. Morrison WA, Mitchell GM, Barker JE, Konopka T, Stewart AG. Angiogenesis in Wound Healing and Surgery. In: Fan T-PD, Kohn EC, editors. *The New Angiotherapy*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002. p. 105-13.
133. Dolan RT, Butler JS, Murphy SM, Cronin KJ. Health-related quality of life, surgical and aesthetic outcomes following microvascular free flap reconstructions: an 8-year institutional review. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012 Jan;94(1):43-51.

134. Yasir M, Wani AH, Zargar HR. Perforator Flaps for Reconstruction of Lower Limb Defects. *World J Plast Surg.* 2017 Jan;6(1):74-81.
135. Bigdeli AK, Didzun O, Thomas B, Harhaus L, Gazyakan E, Horch RE, et al. Combined versus Single Perforator Propeller Flaps for Reconstruction of Large Soft Tissue Defects: A Retrospective Clinical Study. *J Pers Med.* 2022 Jan 4;12(1).
136. Qing L, Wu P, Bing Z, Yu F, Pang X, Ding P, et al. The concept of the special form perforator flap and its role in the evolution of reconstruction. *Journal of Xiangya Medicine.* 2019;4.
137. Sharma M, Kumar N, Jha M, Umesh N. Flap from Flap: A Simple Answer to Difficult Situations: A Case Series. *Reconstr Surg Anaplastol.* 2018;7(1):1000169.
138. Li Y, Jiang QL, Van der Merwe L, Lou DH, Lin C. Preclinical efficacy of stem cell therapy for skin flap: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Jan 7;12(1):28.
139. Karimipour M, Farjah GH, Hassanzadeh M, Zirak Javanmard M. Post-treatment with metformin improves random skin flap survival through promoting angiogenesis in rats. *Vet Res Forum.* 2022 Jun;13(2):233-9.
140. Chehelcheraghi F, Eimani H, Sadraie SH, Torkaman G, Amini A, Shemshadi H, et al. Improved viability of random pattern skin flaps with the use of bone marrow mesenchymal-derived stem cells and chicken embryo extract. *Iran J Basic Med Sci.* 2015 Aug;18(8):764-72.
141. Zhang T, Huang Q, Gan K, Zhou K, Hu K, Ding W, et al. Effects of limonin treatment on the survival of random skin flaps in mice. *Front Surg.* 2022;9:1043239.
142. Çiçek Ç, Filinte D, Gönüllü ME, Güvercin E, Filinte G. The Effect of Capsaicin on the Viability and Angiogenesis of Random-Pattern Skin Flaps. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia.* 2020;31(4):314-8.
143. Akbari H, Ahmadi M, Fatemi MJ, Foroutan A, Akbari P, Bagheri H, et al. The Role of Recombinant Fibroblast Growth Factor 1 in Enhancing the Angiogenesis in Random Cutaneous Flaps in Animal Model of Rat. *World J Plast Surg.* 2021 May;10(2):76-81.
144. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol.* 1996 Sep;16(9):4604-13.
145. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med.* 2004 Aug;10(8):858-64.
146. Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, Oshima Y, Cai Z, Berg-Dixon S, et al. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. *Circ Res.* 2003 Nov 28;93(11):1074-81.
147. Robert B, Subramaniam S. Gasotransmitter-Induced Therapeutic Angiogenesis: A Biomaterial Prospective. *ACS Omega.* 2022 Dec 20;7(50):45849-66.

148. Zheng Y, Wang J, Zhao T, Wang L, Wang J. Modulation of the VEGF/AKT/eNOS signaling pathway to regulate liver angiogenesis to explore the anti-hepatic fibrosis mechanism of curcumin. *J Ethnopharmacol.* 2021 Nov 15;280:114480.
149. Krishnan SM, Kraehling JR, Eitner F, Bénardeau A, Sandner P. The Impact of the Nitric Oxide (NO)/Soluble Guanylyl Cyclase (sGC) Signaling Cascade on Kidney Health and Disease: A Preclinical Perspective. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 9;19(6).
150. Gomes de Almeida Schirmer B, Crucet M, Stivala S, Vucicevic G, da Silva Barcelos L, Vanhoutte PM, et al. The NO-donor MPC-1011 stimulates angiogenesis and arteriogenesis and improves hindlimb ischemia via a cGMP-dependent pathway involving VEGF and SDF-1 α . *Atherosclerosis.* 2020 Jul;304:30-8.
151. Choi YK, Kim YM. Regulation of Endothelial and Vascular Functions by Carbon Monoxide via Crosstalk With Nitric Oxide. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:649630.
152. Corvino A, Frecentese F, Magli E, Perissutti E, Santagada V, Scognamiglio A, et al. Trends in H(2)S-Donors Chemistry and Their Effects in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021 Mar 11;10(3).
153. Kolluru GK, Shen X, Bir SC, Kevil CG. Hydrogen sulfide chemical biology: pathophysiological roles and detection. *Nitric Oxide.* 2013 Nov 30;35:5-20.
154. Papapetropoulos A, Pyriochou A, Altaany Z, Yang G, Marazioti A, Zhou Z, et al. Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Dec 22;106(51):21972-7.
155. Henderson PW, Singh SP, Belkin D, Nagineni V, Weinstein AL, Weissich J, et al. Hydrogen sulfide protects against ischemia-reperfusion injury in an in vitro model of cutaneous tissue transplantation. *J Surg Res.* 2010 Mar;159(1):451-5.
156. Grambow E, Augustin VA, Strüder D, Kundt G, Klar E, Vollmar B. The effects of hydrogen sulfide on microvascular circulation in the axial pattern flap ear model in hairless mice. *Microvasc Res.* 2018 Nov;120:74-83.
157. Goren I, Köhler Y, Aglan A, Pfeilschifter J, Beck KF, Frank S. Increase of cystathionine- γ -lyase (CSE) during late wound repair: Hydrogen sulfide triggers cytokeratin 10 expression in keratinocytes. *Nitric Oxide.* 2019 Jun 1;87:31-42.
158. Wallace JL, Dicay M, McKnight W, Martin GR. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. *Faseb j.* 2007 Dec;21(14):4070-6.
159. Wang GG, Li W. Hydrogen sulfide improves vessel formation of the ischemic adductor muscle and wound healing in diabetic db/db mice. *Iran J Basic Med Sci.* 2019 Oct;22(10):1192-7.
160. Qian LW, Fourcaudot AB, Yamane K, You T, Chan RK, Leung KP. Exacerbated and prolonged inflammation impairs wound healing and increases scarring. *Wound Repair Regen.* 2016 Jan-Feb;24(1):26-34.
161. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009 Sep-Oct;37(5):1528-42.

162. de Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat Rev Immunol*. 2016 May 27;16(6):378-91.
163. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care*. 2000 May-Jun;13(2 Suppl):6-11.
164. Ramasastry SS. Acute wounds. *Clin Plast Surg*. 2005 Apr;32(2):195-208.
165. Zanardo RC, Brancialeone V, Distrutti E, Fiorucci S, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *Faseb j*. 2006 Oct;20(12):2118-20.
166. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G, Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):261-71.
167. Bucci M, Papapetropoulos A, Vellecco V, Zhou Z, Pyriochou A, Roussos C, et al. Hydrogen sulfide is an endogenous inhibitor of phosphodiesterase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Oct;30(10):1998-2004.
168. Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, Jia-Ling S, Wong BS, Cheung NS, et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'? *J Neurochem*. 2004 Aug;90(3):765-8.
169. Whiteman M, Cheung NS, Zhu YZ, Chu SH, Siau JL, Wong BS, et al. Hydrogen sulphide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain? *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jan 28;326(4):794-8.
170. Liu H, Bai XB, Shi S, Cao YX. Hydrogen sulfide protects from intestinal ischaemia-reperfusion injury in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Feb;61(2):207-12.
171. Cui N, Luo H, Zhao Y. Protective effect of GYY4137, a water-soluble hydrogen sulfide-releasing molecule, on intestinal ischemia-reperfusion. *Mol Med Rep*. 2020 Mar;21(3):1633-9.
172. Szabo S, Gombos Z, Sandor Z. Growth factors in gastrointestinal diseases. *BioDrugs*. 1999 Jul;12(1):27-41.
173. Tarnawski AS. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50 Suppl 1:S24-33.
174. Wallace JL, Vong L, McKnight W, Dickey M, Martin GR. Endogenous and exogenous hydrogen sulfide promotes resolution of colitis in rats. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):569-78, 78.e1.
175. Wang MJ, Cai WJ, Li N, Ding YJ, Chen Y, Zhu YC. The hydrogen sulfide donor NaHS promotes angiogenesis in a rat model of hind limb ischemia. *Antioxid Redox Signal*. 2010 May 1;12(9):1065-77.
176. Wang Y, Zhang C, Xu C, Feng L, Li A, Jin X, et al. H₂S mediates apoptosis in response to inflammation through PI3K/Akt/NFκB signaling pathway. *Biotechnol Lett*. 2020 Mar;42(3):375-87.

177. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007 Jun;35(4):495-516.
178. Desmoulière A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol.* 1995 Jan;146(1):56-66.
179. Guan Q, Zhang Y, Yu C, Liu Y, Gao L, Zhao J. Hydrogen sulfide protects against high-glucose-induced apoptosis in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012 Feb;59(2):188-93.
180. Scheid S, Goeller M, Baar W, Wollborn J, Buerkle H, Schlunck G, et al. Hydrogen Sulfide Reduces Ischemia and Reperfusion Injury in Neuronal Cells in a Dose- and Time-Dependent Manner. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 18;22(18).



EKLER

EK 1: ETİK KURUL KARARINA İLİŞKİN BELGELER



T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(MÜ-HADYEK)

PROJE ONAY FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	2022.12.02	ÇALIŞMA: Proje
	PROJE ADI	Sodyum Hidrojen Sülfid (NAHS) Tedavisinin Sıçanlarda Rastgele Deri Flebinin Mikrosirkülasyonu ve Sağ Kalım Üzerine Etkileri	
	YÜRÜTÜCÜ	Arş. Gör. Dr. Mustafa ÖNAL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	MÜDEHAM	
	DESTEKLEYİCİ	-	
KARAR BİLGİLERİ	TOPLANTI TARİHİ: 30.01.2023 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma amaçlı başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesi UYGUN olarak karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurulu'na bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.		
ETİK KURULU BİLGİLERİ:			
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.		
ETİK KURUL ÜYELERİ			
AD SOYAD		TOPLANTIYA KATILIM DURUMU	İMZA
Prof. Dr. Hüseyin Refik BURGUT			
Doç. Dr. David Terence THOMAS			
Prof. Dr. Barış ÇAKIR			
Doç. Dr. Mustafa Erinc SİTAR			
Doç. Dr. Pınar Buket THOMAS			
Doç. Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL			
Doç. Dr. Çağrı Öner		+	
Dr. Öğr. Üyesi Yaprak DÖNMEZ ÇAKIL			
Dr. Öğr. Üyesi Esra Münire AYDOĞMUŞ			
Veteriner Hekim Necdet ALTINER		+	
Av. Zarife Figen SAMURAY			
Prof. DR. Mustafa KAPLAN			

EK 2: İNTİHAL RAPORU

Mustafa Tez rev1

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 9	% 4	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	openaccess.acibadem.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Istanbul Medeniyet Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	dernek.plastikcerrahi.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to KTO Karatay Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
9	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1