



T.C.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Alfa Lipoik Asit ve L-Carnitinin Sinerjistik Etkisinin Flep Yaşayabilirliğini
Arttıran Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması

Jehat Kızıllıkan

T.C.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Alfa Lipoik Asit ve L-Carnitinin Sinerjistik Etkisinin Flep Yaşayabilirliğini
Arttıran Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması

Hazırlayan:

Jehat Kızıllkan

Tez Danışmanı:

Öğr. Gör. Dr. Ali Gökkaya

ONAY SAYFASI



ÖZET

Plastik cerrahinin temel unsurlarından biri rekonstrüktif cerrahidir. Rekonstrüktif cerrahi kaybedilmiş bir dokunun bir benzeri ile tekrar yapılandırılma işlemini tanımlar. Bu noktada tüm plastik cerrahların ortak fikri kaybedilmiş dokunun fonksiyon ve doku özellikleri bakımından en yakın dokular kullanarak onarılmasıdır. Flep ile doku defektlerinin onarımında en büyük problemlerden biri, defekt olan bölgeyi kapatmak amacıyla hazırlanan fleplerin ön görülemeyen kayıplarıdır. Bu kayıpları engellemek ya da minimize etmek için çok çeşitli yöntemler öne sürülmüş ancak altın standart sayılabilecek ortak bir fikre ulaşılamamıştır.

Oksijen radikallerinin yarattığı hasarın engellenmesi adına antioksidan ajanların kullanımı özellikle nörolojide iskemi temelli hastalıkların yarattığı dejenerasyonun engellenmesi, genel cerrahide barsak damar tıkanıklıkları sonrası oluşan hasarın geri döndürülmesi, ürolojide ise infertile tedavisi için üstüne düşülmüş bir konudur. Ancak cilt fleplerinin kan akışında azalma sonrası ortaya çıkan kayıpların engellenmesi için antioksidanların kullanımı sıklıkla araştırılmış bir konu değildir.

Araştırmamızdaki amaç sıçan sırtlarında hazırlanacak Mcfarlane fleplerine oksijen radikal hasarını engellemek amacıyla güçlü antioksidan maddeler olan l-carnitin ve alfa lipoik asidin (ALA) lokal enjeksiyonu sonrası uygulamanın flep yaşayabilirliğine olası olumlu etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda 49 adet dişi, erişkin, 250 – 350 gr ağırlığında Wistar Albino sıçan kullanıldı. Denekler kontrol, flep delay-1, delay-2, antioksidan -1, antioksidan – s, prp – 1 ve prp – s olmak üzere 7 gruba bölündü, her grupta 7 denek olacak şekilde eşit bölüştürme yapıldı. Delay – 1 ve Delay – 2 gruplarının sırtında tasarlanan Mcfarlane flebinin her iki longitudinal kenarı boyunca panniculus karnosusu da içerecek şekilde tam kat kesiler yapıldı, flepler tabanlarından ayrıldı. 1 hafta beklendikten sonra diğer gruplarla beraber tüm grupların sırtlarında planlanmış Mcfarlane flepleri panniculus carnosusu da içerecek şekilde tam kat kaldırılıp yerlerine iade edildi. Ardından PRP – 1 ve PRP-S grupları fleplerine PRP enjeksiyonu, antioksidan – 1 ve antioksidan – s grubuna 200mg/kg l-karnitin ve 100mg/kg alfalipoik asit enjekte edildi. Delay – 1 ve delay – 2 gruplarına enjeksiyon yapılmadı. Ayrıca PRP – s, antioksidan – s ve delay – 2 grupları flep tabanlarına silikon tabaka yerleştirilerek tabandan kanlanma, vaskülarizasyon engellendi. Ratlar 1, 3 ve 7.

günlerde takip edildi, 7. günün sonunda sakrifiye edilerek makroskopik değerlendirme için fotoğraflama yapıldı, histopatolojik değerlendirme için fleplerin sağlıklı doku – nekroz geçiş alanlarından 1,5 cm çaplı tam kat cilt biopsileri alındı. Biopsilerde hematoxilen eosin ve masson 3'lü boyama ile inflamatuvar hücre, fibroblast ve kollajen yoğunlukları ölçüldü. Ayrıca yeni damar oluşumunu tespit etmek üzere vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) immün boyaması yapıldı. Çalışma sırasında prp – 1 ve prp – s gruplarından birer denek kaybedildi. Diğer denekler çalışmayı iyi tolere etti. Çekilen fotoğraflarda AutoCad ve Photoshop programları ile yaşayan flep alanının toplam flep alanına oranı yapıldı.

Tüm elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Delay uygulanan ve antioksidan enjeksiyonu yapılan gruplarda kontrol grubuna oranla yaşayan flep alanında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. PRP uygulanan gruplarda ise istatistiksel fark bulunmadı.

Cerrahi delay fenomeni halen en sık kullanılan ve en başarılı sonuç veren, flep yaşayabilirliğini arttırmakta kullanılan bir yöntemdir. Ancak iki aşamalı operasyon ihtiyacı, ilk operasyon sonrası takiplerde enfeksiyon, ağrı, rutin pansuman ihtiyacı, uzun takip süresi, akut durumlarda kullanılamaması dezavantajlarıdır. ALA ve L-karnitin'in uygulama kolaylığı, kolay temin edilebilir olması, ek cerrahi gereksinimi olmaması ve güvenilirliği nedeniyle geniş kullanım alanına sahip olabilir. Bu çalışmada ALA ve L-karnitin'in random kan akımına sahip flep modellerinde flep yaşayabilirliğinde artış yarattığı gösterilmiştir.

ABSTRACT

Reconstructive surgery is one of the basic elements of plastic surgery. Reconstructive surgery describes the process of reconstruction of a lost tissue with a similar tissue. At this point, the common idea of all plastic surgeons is to repair the lost tissue using the closest tissues in terms of function and tissue properties. One of the biggest problems in the repair of tissue defects with flaps is the unpredictable loss of flaps prepared to close the defect area. Various methods have been proposed to prevent or minimize these losses, but a common idea that could be considered as the gold standard has not been reached.

The use of antioxidant agents for the prevention of damage caused by oxygen radicals has been investigated for the prevention of degeneration caused by ischemia-based diseases in neurology, the recovery of intestinal vascular occlusions in general surgery, and infertility treatment in urology. However, the use of antioxidants to prevent loss of blood circulation in skin flaps is not a topic often investigated.

The aim of our study was to investigate the possible positive effects of flap viability after local injection of strong antioxidant agents l-carnitine and alpha lipoic acid (ALA) to prevent oxygen radical damage to Mcfarlane flaps.

In this study, 49 female, adult, 250 - 350 g Wistar Albino rats were used. The subjects were divided into 7 groups as control, delay-1, delay-2, antioxidant -1, antioxidant - s, prp - 1 and prp - s. In delay - 1 and delay - 2 groups flaps that were designed on the back of rats as Mcfarlane flaps but two longitudinal full-thickness incisions including of the panniculus carnosus were made and the flaps were not separated from their base. After waiting for 1 week, the Mcfarlane flaps on the backs of all groups with the other groups were lifted and returned to their places, including panniculus carnosus. Subsequently, PRP - 1 and PRP - S groups' flaps were injected, antioxidant - 1 and antioxidant - s groups' flaps were injected with 200 mg / kg l - carnitine and 100 mg / kg alphasipoic. Delay - 1 and delay - 2 groups were not injected. Additionally, in PRP - s, antioxidant - s and delay - 2 groups silicone sheets were placed on the flap bases and flaps were prevented from vascularization. Rats were followed up on days 1, 3 and 7, and sacrificed at the end of day 7, and photographed for macroscopic evaluation. For the histopathological evaluation, full - thickness skin biopsies with a diameter of 1.5 cm were taken from the healthy tissue - necrosis

transition areas of the flaps. In biopsies, inflammatory cell, fibroblast and collagen concentrations were measured by hematoxylin eosin and masson trichrome staining. In addition, vascular endothelial growth factor (VEGF) immunostaining was performed to detect neoangiogenesis. One subject per prp - 1 and prp - s groups was lost during the study. The other subjects tolerated the study well. The ratio of living flap area to total flap area was made with AutoCad and Photoshop programs.

All data were evaluated statistically. There was a statistically significant increase in the living flap area in delay treated and antioxidant injected groups compared to the control group. There was no statistical difference in PRP groups.

Surgical delay method is still the most frequently used and the most successful method to improve flap viability. However, the need for a two-stage operation, infection, pain, need for routine dressing after the first operation, long follow-up, and inability to use in acute situations are the disadvantages. ALA and L-carnitine may be widely used because of their ease of application, easy availability, no need for additional surgery and reliability. In this study, ALA and L-carnitine have been shown to increase flap viability in flap models with random patterned blood circulation.

TEŞEKKÜR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğimdeki görevim boyunca bize ‘iyi bir cerrah olmanın dışında iyi bir insan’ olmayı da öğreten hocam Prof. Dr. Metin Görgü’ye,

Bu süreçte kendimi geliştirmem adına her türlü desteği bizden bir gün bile esirgemeyen, günü geldiğinde bizi sırtımızdan iterek daha iyi cerrahlar olmamızı sağlayan, hem bir hoca hem de bir abi olan Dr. Öğr. Gör. Ali Gökkaya ve beraber çalıştığımız kısa sürede çalışkanlığı, bilgisi, verdiği emeği, tecrübeleri ile hocam, Doç. Dr. Furkan Erol Karabekmez’e,

Bu 5 yıllık serüven sırasında beraber çalıştığım, klinik ve klinik dışı tüm destekleri için Dr. Ertuğrul Karanfil, Dr. Ali Doğan ve bana abim olarak yol gösteren Opr. Dr. İstemihan Öztürk’e,

Tez çalışmam boyunca sanki kendi öğrencisiymişim gibi bana hiçbir yardımı esirgemeyen Dr. Öğr. Gör. Tülin Fırat ve ekibine,

Çalışmayı ailemdenmişçesine sahiplenip, elinden gelenin en iyisini ve daha fazlasını yapan Berk Tekarslan’a,

Her ne kadar uzaklarda da olsalar her türlü derdime ortak olan abilerim Felat ve Baran Kızıllıkan’a,

Tez yazım sürecinde bu yükü sırtlarken bana o koca yüreği ile destek olan sevgili eşim Betül Kızıllıkan’a,

Ailemizin çınarı, gölgesinde dinlendiğimiz, her derdimizin devası biricik babam Nurettin Kızıllıkan ve akademisyen olma yolunda bana kendi rüyaları ile yol gösteren, çalışmalarımın en yakın takipçisi, biricik annem Leman Kızıllıkan’a,

TEŞEKKÜR EDERİM.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Cilt.....	3
2.1.1 Cildin yapısı ve fonksiyonları	3
2.1.2 Cildin Embriyolojisi	3
2.1.3 Cildin Histolojisi	3
2.1.5 Dolaşımın sistemik kontrolü;.....	8
2.2 Rat Dorsum Cildi Vasküler Anatomisi ve Deri Flepleri;	8
2.2.1. Modifiye McFarlane Flebi	9
2.3 Flep	10
2.3.1 Flep Tanımı:.....	10
2.3.2 Flep Cerrahisi Tarihi	10
2.3.3 Fleplerin sınıflandırılması	11
2.3.4 Randomize kan akımına sahip fleplerde derinin yaşayabilirliğinin arttırılması.....	18
2.3.4 Flep Fizyoloji ve Patofizyolojisi	19
2.3.5 Flep Cerrahisinde İskemik Moleküler Değişiklikler	21
2.4 Trombositten Zengin Plazma (PRP)	25

2.5 Alfa Lipoik Asit (ALA)	26
2.6 L-Karnitin.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1 Kullanılan Hayvanlar ve Gereçler	29
3.2 Deney Hayvanlarının Gruplandırılması.....	29
3.3 Cerrahi Yöntem	32
3.4 Değerlendirme	36
3.4.1 Makroskopik İnceleme.....	36
3.4.2 Histopatolojik İnceleme.....	38
3.4.3 İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	39
4.1 Klinik Değerlendirme Sonuçları	39
4.2 Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları.....	43
4.2.1 VEGF Değerlendirilmesi	44
4.2.2 Hematoksilen Eozin ve Masson 3'lü Boyama Sonuçları	44
4.4 Flep Alan İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları	48
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	58

ŞEKİLLER

Şekil 1 - Cildin Vasküler Anatomisi (12).....	5
Şekil 2 – Anjiozomlar (12)	5
Şekil 1 - Rat sırt cildi arterleri(17).....	9
Şekil 2 - Arterlerine göre kutanöz flepler (12).....	12
Şekil 3 - Mathes - Nahai Kas Flebi Sınıflaması (12).....	13
Şekil 4 - Birden fazla doku içeren flepler (12)	14
Şekil 5 - İlerletme Flebi (45)	15
Şekil 6 - VY ilerletme flebi((45).....	15
Şekil 7 - Rhomboid flep (45)	16
Şekil 8 - Duformental Flep (45).....	16
Şekil 9 - Rotasyon Flebi (45).....	17
Şekil 10 - Bilobe Flep (45)	17
Şekil 11 - Kritik Kapanma Basıncı - Nekroz İlişkisi (54)	20

TABLÖLAR

Tablo 3. 1 – Histopatolojik İnceleme Skörlama Tablosu Örneği.....	38
Tablo 4. 1 - Kontrol Grubu Flep Alan İllüstrasyonları	39
Tablo 4. 2 - Delay Grupları Flep Alan İllüstrasyonları	40
Tablo 4. 3 - Antioksidan-1 Grubu Flep Alan İllüstrasyonları.....	40
Tablo 4. 4 Antioksidan-S Grubu Flep Alan İllüstrasyonları.....	41
Tablo 4. 5 PRP-1 Grubu Flep Alan İllüstrasyonları.....	41
Tablo 4. 6 PRP-S Grubu Flep Alan İllüstrasyonları.....	42
Tablo 4. 7 VEGF Ekspresyon Dağılımı	44
Tablo 4. 8 İnflamatuar Hücre Dağılımı.....	45
Tablo 4. 9 Fibroblast Yoğunluğu Dağılımı.....	46
Tablo 4. 10 Kollajen Yoğunluğu Dağılımı.....	46
Tablo 4. 11 Grupların Yaşayan Flep Alanlarına Göre Dağılımı	48
Tablo 4. 12 Silikon kullanılmayan grupların alan ilişkisi.....	49
Tablo 4. 13 Silikon ile İskemi Yaratılan Grupların Karşılaştırılması.....	50

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Figure 3.1 – Grup 2 ve 3'te Delay İşlemi.....	33
Figure 3.2 - Silikon Katman Yerleştirilmesi	33
Figure 3.3 -McFarlane Flebinin Kaldırılması.....	34
Figure 3.4 - Fleplerin kaldırıldıktan sonra geri iadesi.....	34
Figure 3.5 - Antioksidan solüsyonu enjeksiyonu	35
Figure 3.6 - PRP enjeksiyonu	35
Figure 3.7 - Flep Alanlarının AutoCad'e Aktarılması	37
Figure 3.8 - AutoCad Programı ile Alan Hesabı	37
Figure 4.1 - PRP – S Grubundan İllüstrasyon Öncesi Bir Örnek	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

Adenozin Trifosfat (ATP)
Adult Immuno Deficiency Syndrome (AIDS)
Alfa Lipoik Asit (ALA)
Asit Sitrat Dekstroz A (ACD-A)
Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (BFGF)
Dihidrolipoik Asite (DHLA)
Endotel-Kaynaklı Kasıcı Faktörler (EDCF)
Endotel-Kaynaklık Gevşetici Faktörler (EDRF)
Endotelin (ET-1)
Glutasyon (GSH)
Glutasyon Peroksidaz (GPX)
Hidrojen Peroksit (H₂O₂)
Hidroksil Radikalini (OH⁻)
Hipoklorik Aside (HOCL)
Intramusküler (IM)
Katalaz (KAT)
Lethal Doz 50 (Ld50)
Malondialdehit (MDA)
Myeloperoksidaz (MPO)
Nitrik Oksit (NO)
Norepinefrin (NE)
Prostasiklin (PGI₂)
Reaktif Oksijen Türevleri (ROT)
Serbest Oksijen Radikali (SOR)
Serotonin (5HT₂)
Superoksit Dismutaz (SOD)
Transforme Büyüme Faktörü-Beta (TGF-B)
Tromboksan A₂ (TXA₂)
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)



1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi Plastik ve Rekonstrüktif cerrahinin temelinde yer alan bir konudur. Bu dalın gelişmesi ile temel tıp tarihinden süregelen yara ve yara iyileşmesi konusunda farklı yöntem ve teknikler ortaya çıkmıştır. Yaranın en sade haliyle onarım şekli basitten komplekse doğru sıralanırsa primer onarım, greft ile onarım ve flep ile onarımdır.

Her ne kadar flep ile defekt onarımı en sık kullanılan doku onarım tekniklerinden olsa da bu operasyonların başarı yüzdesi lokal ve sistemik faktörlerden yüksek oranda etkilenir. Başarıyı etkileyen faktörler arasında lokal hipoksi, anemi, diyabet, immün baskılanma, romatizmal hastalıklar, malnütrisyon, radyasyon, sistemik hastalıklar gibi pek çok faktör mevcuttur. Bu faktörlerin yarattığı istenmeyen kayıpların azaltılması amacıyla farklı teknikler kullanılarak alıcı ve verici bölgenin durumu ideale yaklaştırılmaya çalışılır.

Flep operasyonları sonrası ortaya çıkan doku ölümünün iskemiye sekonder olduğu düşünülmüştür (1). İskemiye bağlı olarak oksijen radikalleri ortaya çıkar. Adenozin trifosfatın yıkımı, enerjinin tükenimi ve kalsiyumun hücre içine göçü iskemi sırasındaki hücre hasarına yol açar (2,3). İskemi ile ortaya çıkan düşük kan akımı nötrofil aktivasyonuna ve buna bağlı hücre aracılıklı yıkıma yol açar (2,4). Mevcut durumu daha iyi hale getirmek amacıyla pek çok farmakolojik ajan, yöntem ve büyüme faktörleri araştırılmıştır (1,2,5).

Alfa Lipoik Asit (ALA) vitamin E, vitamin C, ubikinon, glutatyon gibi içsel olarak mevcut antioksidanların yeniden oluşturulması, serbest radikallerin yakalanması, metal şelasyonu, tamir sistemlerinde rolü ile çok etkili bir antioksidandır (6,7). ALA vasıtasıyla antioksidan ilaçlar serbest radikallerin yarattığı patolojik süreçleri engelleyebilir, yavaşlatabilir hatta onarabilir. ALA'nın lipid peroksidasyonu, t helper lenfosit fonksiyonları ve endojen antioksidasyon seviyesinde artış açısından olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde astımda havayolu yangısını azalttığı, katarakt formasyonunu azalttığı, ciltte yangıyı düşürdüğü, sinirsel ileti hızında ve kan akımında artış yaptığı, etanol plazma düzeylerinde düşüşe yol

açtığı, hipokampal hasarı azalttığı, ortaya konmuştur (6,7). Bu etkileri sayesinde katarakt, radyasyon hasarı, felç, Parkinson, beyin iskemisi, deri yangısı, diyabetik nöropati, AIDS hastalarında, renal taş oluşumu ve etanol zehirlenmesinde prelinik ve klinik çalışmalarda kullanımını devam ettirmektedir (6,8,9).

L-Karnitin ATP sentezinde, organik asitlerin (pirüvik asit, benzoik asit) uzaklaştırılmasında ve mitokondri zarından açıl KoA geçirilerek uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizmasında iş gören bir moleküldür. Aynı zamanda fonksiyon itibariyle karbonhidrat ve yağ metabolizmalarında rolü vardır ve kalp ile kas çalışması sırasında ihtiyaç duyulur. Sperm motilitesini arttırmasından ötürü infertilitede kullanım alanı bulmaktadır. Diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarda ve immün sistemi güçlendirmek amacıyla destek tedavisi olarak kullanılır (10). L-karnitin membran dengelemesi, serbest oksijen radikallerine (SOR) karşı uzaklaştırma etkisi, mitokondrial hasar önleme ve bu sayede enerji üretim artışı etkilerinden dolayı antioksidan olarak görev görür. Ayrıca L-Karnitin kardiyak yetmezlik ve ritim bozukluklarında olumlu etkileri, lipil profilindeki yararları, efor kapasitesi artışı ve angina ataklarını azaltması sayesinde gıda takviyesi olarak önerilir.

Mevcut literature bakıldığında alfa lipoik asit ve l-karnitin flep yaşayabilirliği üzerine yapılmış çalışmaları mevcuttur (2,11). Ancak bu birbirini tamamlayıcı molekül beraber çalışılmamış ve olası sinerjizmi cilt flepleri üzerinde araştırılmamıştır. Her iki molekülün de antioksidan, yangı düşürücü ve yara iyileşmesi hızında arttırıcı etkileri nedeniyle Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahide sıklıkla kullanılan flep ile onarım operasyonları açısından olumlu etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle deneysel olarak sıçanlarda oluşturduğumuz modifiye McFarlene flebinde alfa lipoik asit ve l-karnitin olası sinerjistik olumlu etkisini flep yaşayabilirliğini arttığı kanıtlanmış mevcut yöntemlerle karşılaştırdık. Ortaya çıkan değişiklikleri makrosopik gözlem ve histopatolojik olarak değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Cilt

2.1.1 Cildin yapısı ve fonksiyonları

Cildin fonksiyonları genel olarak fiziksel koruma, UV ışınlarına karşı bariyer, mikrobiyal saldırılara karşı ilk savunma, sıvı kaybının engellenmesi, vücut ısısının düzenlenmesi, duyu olarak özetlenebilir.

Cildin iki ana katmanı bulunur. Bunlar epidermis ve dermistir.

2.1.2 Cildin Embriyolojisi

Epidermis ektodermden köken alırken, dermis mezodermden köken alır. Bu iki katmana göç eden farklı hücreler bulunur. Bunlar; nöral krest kökenli Merkel hücreleri ve melanositler, mezenşimal Langerhans hücreleridir.

2.1.3 Cildin Histolojisi

2.1.3.1 Epidermis

Bölgeden bölgeye değişmek ile beraber ortalama kalınlık yaklaşık olarak 100 mikrometredir. Tam kalınlıkta deri ise 1500 ila 4000 mikrometre arası değişir. En kalın bölgeler palmar ve plantar alanlardır, bunun sebebi ise bu bölgelerde stratum corneum'un varlığıdır.

Epidermis'in 5 ana katmanı vardır. Bunlar en yüzeyden en derine doğru sırası ile;

Stratum Korneum: Yaşamayan keratinositleri içerir, travmaya karşı koruyucudur. Sıvı kaybı ve bakteriyel saldırılara karşı koruma sağlar.

Stratum Lusidum: Şeffaf tabakadır, sadece el ayası ve ayak tabanında mevcuttur.

Stratum Granulozum: Olgun keratinositleri içeren tabakadır. İsmi bu hücrelerin içinde yerleşik keratohyalin granüllerinden gelir.

Stratum Spinozum: Keratin üreten iri keratinositleri içerir, bu tabakadaki hücreler birbirlerine tonofibriller ile bağlıdır.

Stratum Bazale (Germinativum): Bu tabakadaki hücreler altlarında yatan tabakaya sitoplazmik uzantılar vasıtasıyla sıkıca bağlıdır. Bu tabaka epiderminin aktif olarak üreyen tek tabakasıdır, aynı zamanda melanositleri de içerir.

2.1.3.2 Dermis

Cildin kalınlığının %95'ini oluşturur. İki ana katmana sahiptir. Bunlar papiller ve retiküler dermistir. Papiller dermis daha yüzeysel yerleşimlidir ve daha fazla hücre barındırır. Burada bulunan kollajen lifleri daha düzgün yerleşimlidir. Retiküler dermis ise daha derinde lokalizedir, daha az hücre içerir ve kollajen lifler daha düzensizdir. Bu iki katman birbiri ile ilişkili hücreleri, bağ dokusunu, nörovasküler ağı ve dermal ekleri içerir.

Dermisin kalınlığı değişkendir, skalp, avuç içi ve ayak tabanında en kalınken, göz kapaklarında en incedir.

Dermis içeriğine baktığımızda;

Kollajen fibriller: Fibroblastlar tarafından üretilir, cildin kuvvetinden sorumludur. Tip 1/Tip 3 oranı erişkinde 4:1'dir

Elastin Fibriller: Cildin elastikiyetini sağlarlar, fibroblastlarca salgılanırlar.

Temel Maddeler (Ground Substances): Dermatan sülfat, kondroitin sülfat, hyalüronik asit ve glikozaminoglikanlardan oluşur.

Vasküler Pleksus: Papiller - retiküler dermis ayırımında bulunur.

Deri ekleri: Kıl follikülleri, ekrin, apokrin ve sebasöz bezlerden oluşur.

2.1.4 Cildin Vasküler Anatomisi;

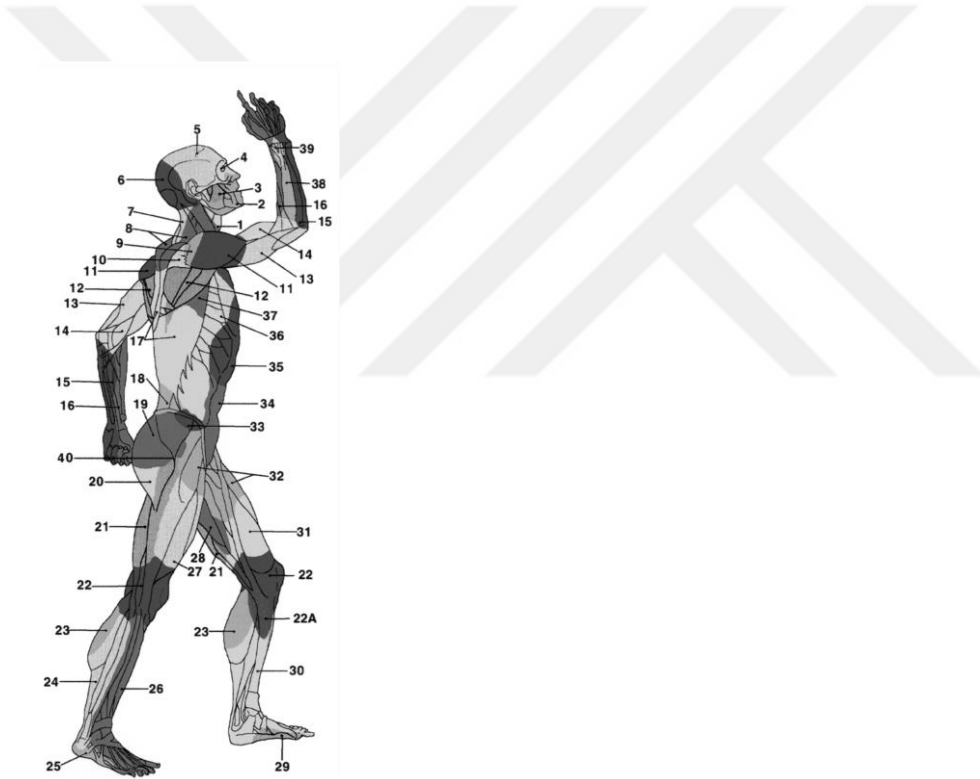
Epidermis, yüksek metabolik aktivitesi ile, dermal vasküler pleksustan besinleri difüzyon yoluyla alır (12).



Şekil 1 - Cildin Vasküler Anatomisi (12)

Cildin kan kaynağı ile ilgili iki teori mevcuttur:

Anjiozom; Taylor ve Palmer'ın sunduğu 40 farklı anjiozomun birbirlerine gerçek anastomozlar veya choke damarları ile bağlantıda olması durumudur.



Şekil 2 – Anjiozomlar (12)

Fasiokutanöz Pleksus; Birbiri ile ilişki halinde bulunan subfasyal, intrafasyal, suprafasyal, subkütan ve subdermal pleksusların içe akış yapan damarlar ile beslenmesidir.

Derinin iç vasküler sistemini arterioller, terminal arterioller, postkapiller venüller ve musküler venüllerden oluşur (13). Temel olarak cilt üç tip arterden kanlanır, bunlar direk kutanöz, muskulokutanöz ve septokutanöz arterlerdir. Muskulokutanöz arterler random fleplerin kan kaynağını sağlarken, septokutanöz arterler flap boyunca ilerleyerek flebin dolaşımını sağlayan aksiyel arterleri besler (13).

Bu yapılardan sırası ile şu pleksuslar kaynaklanır;

Fasyal pleksuslar: fasyanın flebe dahil edilmesi durumunda korunur, flebin kanlanmasının korunmasında yardımcı olur.

Prefasial pleksus: uzuvlarda belirgindir, temel olarak fasyokütan damarlardan kanlanır.

Subkütan pleksus: gövdede belirgindir, yüzeysel fasya seviyesinde seyrederek, temel olarak muskulokütan damarlardan beslenir.

Subdermal pleksus: cilde kanı sağlayan ana pleksustur, deri eklerinin kanlanmasını sağlar, insizyon sırasında dermal kanama ile kendini gösterir.

Mid-dermal (retiküler) pleksus: temel olarak venöz dolaşımdan ve termoregülasyondan sorumludur.

Subepidermal (subpapiller) pleksus: Duvarlarında kas bulunmayan küçük damarları içerir, temel olarak besleme ve termoregülasyon fonksiyonlarına sahiptir.

Bu pleksusların köken aldığı üç farklı damar tipi mevcuttur;

Septokutan: deriye ulaşmadan önce iki kas arasında bulunan septumdan geçerler

Muskulokutan: deriye ulaşmadan önce kas içerisinde seyrettikleri bir segment mevcuttur.

Direk kutanöz: deriye ulaşmadan önce herhangi bir kas veya septumla ilişkileri mevcut değildir.

Derinin mikrodolaşımı lokal ve sistemik kontrol birimlerinden etkilenen damar ağından oluşur. Deride normal kan akımı 20 ml/100 gr/dk'dır. Kan akımının artışı ortam veya vücut sıcaklığının artması sonrası deri eklerinden salgılanan bradikinin ve diğer vazodilatör metabolitler sonrası sempatik vazokonstriktör tonusta azalma sonucu olur (14).

Ortam sıcaklığı ile derideki vazokonstrüksiyon 15 derecenin üzerinde pozitif korelasyon gösterir. 15 C derecenin altına inildiğinde ise bu sefer de sıcaklık düşmesi özellikle uç noktalarda vazodilatasyon ile sonuçlanır. Bu ters korelasyon ile uç noktalardaki dokular soğuk yaralanmasından korunmuş olur.

Bu vazodilatasyon sonucu artmış kan akımı arteriyovenöz anastomozlar vasıtasıyla deriye ulaşır.

Mikrodolaşım sırasıyla küçük arteriyol, terminal arteriyol, prekapiller sfinkter, kapiller, postkapiller venül, toplayıcı venül, musküler venülü geçerek deriye girer ve çıkar (13).

Mikrodolaşımın ana ağ sistemi üç pleksus vasıtasıyla sağlanır. Bunlar yüzeysel, orta ve derin pleksuslardır. Yüzeysel ve derin pleksuslar arter ve venlere ev sahipliği ederken, orta pleksus sadece venleri içerir. Yüzeysel pleksus termoregülasyon ve nütrisyon, orta pleksus termoregülasyon, derin pleksus ısının korunması ve şant fonksiyonlarına sahiptir (13).

Arteriyoller kaynak damarlardan çıktıktan sonra subkutan dokuda ilerleyerek çapları 300 mikrometreden 30 mikrometre boyuta kadar inerler. Bu noktadan sonra ortaya terminal arteriyoller ve subdermal pleksus çıkar. Ardından gelen prekapiller sfinkter ile kan akımının kontrolünün son noktasına gelmiş olur, bu bölgede yukarıda anlatılan faktörler ile vazodilatasyon/konstriksiyon dengesini kuran düz kaslar bulunur. Daha ileri düzeyde ise 3-7 mikrometre çaplı kapillerler mevcuttur ve sadece endotel - bazal lamina - perisit üçlüsünden oluşurlar. Kapillerlerin ardından venöz sistem başlar ve sırasıyla postkapiller venüller ve toplayıcı venüller olarak dolaşım devam eder (13,14).

Sempatik innervasyon arteriyoller, prekapiller sfinkterler ve arteriyovenöz anastomozları etkiler. Arteriovenöz anastomozlar kimyasal ve nöral uyarılara cevap veren sinir ağı tarafından sarılmıştır (13).

Deri ve derialtı dokular venöz dönüşe iki sistem ile bağlanırlar, bunlar yüzeysel subdermal venöz sistem ve vena komitantes'tir. Vena komitantes kutanöz arterlere eşlik ederler (15).

Venöz drenaj kominikan ve komitan venler vasıtasıyla derin venlere iletilir. Kominikan venler yüzeysel venöz pleksus ile derin venöz pleksus arasında köprü görevi

görür. Komitan venler ise subkutanöz dokunun venöz dönüşüne katkı sağlarlar ve bu dönüşü derin venlere iletirler (16).

2.1.5 Dolaşımın sistemik kontrolü;

2.1.5.1 Sinir sistemi:

Kontrolde baskın komponent sinir sistemidir. Damar duvarındaki reseptör çeşidine göre cevap sağlanır. Vazokonstriksiyon alfa-adrenerjik ve serotoninerjik reseptörler ile sağlanırken, vazodilatasyondan beta-adrenerjik reseptörler sorumludur. Sempatik tonüs artışı vazokonstriksiyon ile sonuçlanırken, azalışı vazodilatasyona sebep olur.

2.1.5.2 Mediatörler:

Humoral etki ise dolaşım üzerinde ikincil etkiye sahiptir. Vazokonstriksiyon alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden adrenalin ve noradrenalin vasıtasıyla, serotoninerjik reseptörler üzerinden ise seratonin vasıtasıyla gerçekleşir. Vazodilatasyon ise histamin ve bradikinin ile olur.

2.1.5.3 Lokal etki:

Hipoksi, hiperkapni, asidoz vazodilatasyon ile sonuçlanır. Ayrıca hipotermi de vazodilatasyon yapar.

2.2 Rat Dorsum Cildi Vasküler Anatomisi ve Deri Flepleri;

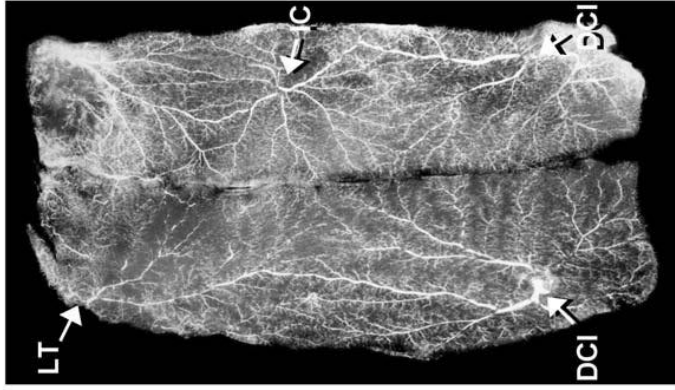
Yapılan deneyler ve çalışmalarda model belirlemek deneyin en önemli basamağını oluşturur. Ratlar ortopedi, plastik cerrahi, genel cerrahi gibi cerrahi işlem uygulayan branşlar tarafından sıklıkla kullanılan deneklerdir. Diğer deneklere oranla az mali yük oluşturması, isogenetik olması, güçlü immünite ve dirence sahip olması, temin kolaylığı modelin artı yönleridir. Cilt yapısı itibariyle diğer bir avantajı özellikle flep çalışmalarında ortaya çıkar (17). Kullanımlarındaki en büyük olumsuzluk ise pratik hayattaki kullanılabilirliğinin düşük olmasıdır (17).

Deneklerde gözlenen iki ana cilt yapısı mevcuttur; gevşek ve sıkı cilt. Gevşek ciltli denekler kanlanmayı perforan arterlerle, sıkı ciltli denekler ise muskulokütan arterlerle sağlar. İnsanda ise bu iki cilt tipi de operasyon bölgesine göre değişkenlik gösterir (18).

Rat cildi ve insan cildi arasındaki majör farklılık rat cildinde mevcut olan pannikulus karnozus tabakasıdır. Bu kas tabakası cilde kuvvetli, alttaki diğer kaslara ise gevşek olarak bağlanır. İnsanda ise bunun analogu sayılabilecek yüzeysel fasya bulunur. Her iki canlıda da bu iki katmanın tasarlanacak flebin içinde bulunması vaskülaritede artışa neden olur (18).

Önceden yapılan çalışmalarda rat dorsal cildinin 3 damar vasıtasıyla beslendiği gösterilmiştir(19), bunlar;

1. Kranial tarafta aksiller damardan köken alan lateral torasik
2. 4 – 12. kosta arasından çıkan posterior interkostaller
3. Kuyruk tarafında derin sirkümfleks iliak arterdir (19).



Şekil 1 - Rat sırt cildi arterleri(17)

2.2.1. Modifiye McFarlane Flebi

Birden fazla flep tasarımı deneylerde kullanılmak üzere tanımlanmıştır. Ancak bu fleplerin birçoğu uygulama, takip güçlüğü ve güvenilirliğin düşük olması nedeniyle yaygın kullanıma ulaşmamıştır. McFarlane flebi rat cildinde yapılan flep çalışmalarında en sık kullanılan, iyi tanımlanmış, güvenilir, uygulama kolaylığına sahip flep modeli olması nedeniyle çalışmamızda tercih edilmiştir. Mcfarlane ve ark. tarafından 1965'te tanımlanan ve sonrasında 1986'da Khouri ve ark. tarafından modifiye edilerek tariflenen flep, rat sırt cildinde pannikulus karnosus'un da dahil olacağı şekilde kaldırılır (18,20). Flebin çalışmamızda kullanılma sebebi çelişkili sonuçlar vermemesi ve uluslararası alanda yaygın kullanılmasıdır.

Dorsal ciltte tasarlanan fleplerin bir diğer olumlu noktası ise ratın kendi yaralarını kemirme eğilimi ile çıkan öz-yamyamlık durumunu en aza indirmesidir (21).

2.3 Flep

2.3.1 Flep Tanımı:

Bir cilt flebi, cilt ve cilt altı dokulardan oluşur ve kendi dolaşımını koruyarak yaşamını sürdürür. Cilt flepleri kan dolaşımını sağlayan kaynağa ve patterne göre sınıflandırılır. En temel cilt flepleri subdermal pleksustaki nonspesifik veya random kan kaynaklarından dolaşımını sağlar (22).

2.3.2 Flep Cerrahisi Tarihi

Rekonstrüktif cerrahide fleplerin kullanımı milattan önce 600'lü yıllara dayanır. Bunlar arasında en erken kayıt altına alınmış olan burun rekonstrüksiyonu için kullanılmış olan pediküllü fleplerdir (23).

Erken dönemdeki flepler daha çok baş ve boyun bölgesinde ve alt ekstremitede yoğunlaşmıştır. Bunun sebebi bu bölgelerde 'sekonder intensiyon' ile iyileşme sağlanamamış olmasıdır. Bu kullanılmış flepler random-pattern'li flepler olarak kabul edilirler, bunun sebebi bu fleplerin herhangi bir spesifik kan kaynağına sahip olmadan ve nasıl yaşadıklarına dair bir fikir edinilmeden kullanılmalarıdır.

Sonraki dönemlerde Tagliacozzi distal - tabanlı önkol flebini iki aşamalı bir prosedürde kullanmıştır, çalışması Venedikte 1597'de yayınlanmıştır (24). Bu çalışmaların çoğu 19. yüzyılda Carpué iki hastanın burnunu alın flepleri ile rekonstrükte edene kadar karanlıkta kalmıştır (25). Devamında Von Graefe tarafından 1818'de yayınlanan 'Rhinoplastik' ile bu tekniklerin kullanımı ilerlemiştir. İlerleyen dönemlerde Carl Manchot istikrarlı damarlar tarafından beslenen anatomik cilt bölgelerini göstermiş ve 1889'ta yayımlanmıştır (26). Tansini 1906'da cilt adalı latissimus dorsi flebini mastektomi sonrası hastalarda kullanmıştır (27). Sonrasında sırasıyla Davis 1919'da kompozit, aksial ve pediküllü kas ve fasyal flepleri (28), Gilles 1920'de 'tubed' pediküllü flebi (29), Stark 1946'da alt ekstremitede osteomyelit tedavisi için kas fleplerini (30), Owens 1955'de sternokleidomastoid kas ve üzerindeki ciltten oluşan kompozit flebi baş ve boyun rekonstrüksiyon için (31), McGregor 1963'da orta ve alt yüz örtümü sağlayan temporalis flebini (32), Bakamjian 1965'te deltopektoral flebi (33), Ger 1971'de alt ekstremitte musküklokutanöz flebini (34), McGregor ve Jackson 1972'de kasık flebini (35), aynı yılda Orticochea musküklokutanöz flepleri (36) literatüre kazandırmıştır.

1970'te Milton flep yaşayabilirliğinin boy-en oranına bağlı olmadığını, flep içine dahil edilmiş kan kaynağına bağlı olduğunu göstermiştir (37). 1973'te Daniel kan kaynağının ya muskulokutanöz ya da direk kutanöz damarlar olduğunu tanımlamıştır.

Bu gelişmeleri takiben muskulokutanöz bölgeler McGraw ve ark tarafından (38), kas fleplerinin vasküler anatomi temelli klasifikasyonu Mathes ve Nahai tarafından (39), septokutanöz perforatör damarların üstünü örten cilt ile ilişkisi Ponten tarafından, anjiozomlar Taylor tarafından (40) tanımlanmıştır.

Fleplerin artan kan kaynağı algısı ile delay tekniği daha az kullanılır hale gelmiştir (12). Kas flepleri ve fasyokutanöz flepler de dahil olmak üzere pek çok flepler tanımlanmıştır. Bazı flepler önceden random flep olarak tanımlansa da sonradan direk kutanöz damarlardan dolaşım aldığı ortaya çıkmıştır, bunlara verilebilecek güzel örnekler arasında Gilles'in abdominal tüp pedikül flebi (süperfisyal epigastrik arter kaynaklı) ve 1440'larda tanımlanmış nazal rekonstrüksiyonda kullanılan alın flebi (supratroklear arter kaynaklı) sayılabilir. Cerrahi mikroskobun kullanıma girmesiyle beraber flepler lokasyon bağımsız hale gelmiş ve vücudun herhangi bir bölümünden mikrovasküler teknikler kullanılarak aktarılabilir olmuştur.

2.3.3 Fleplerin sınıflandırılması

Çeşitli dokulardan oluşan ve verici alandan alıcı alana taşındığında kendi dolaşım kaynağına sahip doku ünitesine flep denir. Flepler 5 farklı özelliğe göre sınıflandırılabilir, bunlar dolaşım (circulation), doku içeriği (composition), yakınlık - mesafe (contiguity), hareket şekli (contour), koşullandırma (conditioning)'dir.

2.3.3.1 Dolaşımına Göre Flepler

McGregor ve Morgan kutanöz flepleri Random, Aksiyel, Ters akımlı ve Island flepler olarak kategorize etmiştir (41).

Random flep: spesifik bir kan kaynağı mevcut değildir, subkutan pleksus vasiteleriyle beslenir. Anatomik lokalizasyonuna göre belirli bir boy-en oranına sahiptir (42).

Aksiyel flep: aksisi boyunca uzanan isimli bir artere sahiptir, bu arter vasiteleriyle isimlendirilirler. Random fleplerden farklı olarak büyük boy-en oranlarına sahiptirler. Pedikülden giriş yapan arter flep proksimalini beslerken, flep distali subdermal pleksus vasiteleriyle kanlanır. Örnek olarak kasık flebinin süperfisyal

eksternal iliak arter üzerinden kaldırılması veya deltopektoral flebin internal mammarian arterin perforatörlerinin üzerinden kaldırılması örnek gösterilebilir (42,43).

Ters akımlı flepler: kan akımının flep ayrımının proksimal hizadan yapılması nedeniyle distal bir kaynaktan ters yönde proksimale doğru gerçekleşmesi durumunu ifade eder.

Island flepler: aksiyel bir flep türü olup uzak transferi sağlayan üzerinde cilt bulunmayan bir damara sahip fleplerdir (12).

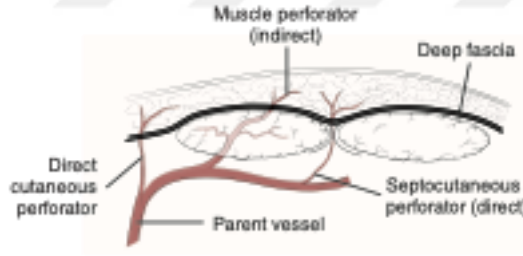
2.3.3.2 İçerdiği dokuya göre Flepler

Fasiokutanöz flepler: bu tip flepler cilt ve altında yatan derin fasyanın kaldırılması ile oluşturulurlar.

Mathes fasiokutanöz flepleri beslendikleri damarlara göre;

1. Direk kutanöz pediküllü
2. Septokutanöz pediküllü
3. Miyokutanöz pediküllü

Olarak üçe ayırmıştır.(44)



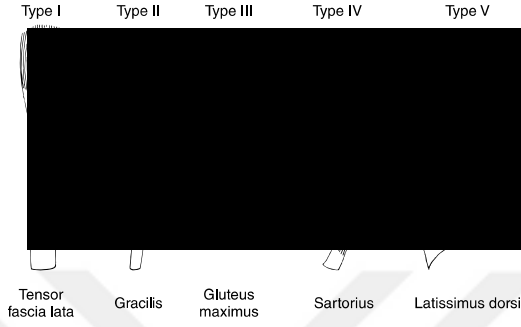
Şekil 2 - Arterlerine göre kutanöz flepler (12)

Fasial ve adipofasyal flepler: derin fasya ile beraber altındaki yağın dahil edilmesi/edilmemesi ile oluşturulurlar.

Kas ve myokutanöz flepler: Kas flepleri pediküllü olarak veya serbest doku transveri vasıtasıyla baskın damarı üzerinden taşınabilirler. Myokutanöz flepler cilt ve altında yatan kasların baskın bir damar pedikülü ile beslendiği fleplere denir. Bu flepler başlıca meme, baş, boyun, bası yarası rekonstrüksiyonunda kullanılır.

Mathes ve Nahai kasların dolaşımıyla ilişkisine dayanarak bir klasifikasyon yöntemi geliştirmişlerdir (39);

1. Tip 1: Tek vasküler pediküllü
2. Tip 2: Dominant pedikül(ler) ve minor pedikül(ler)
3. Tip 3: İki dominant pedikül
4. Tip 4: Segmental Pediküller
5. Tek dominant pedikül ve ikincil segmental pediküller



Şekil 3 - Mathes - Nahai Kas Flebi Sınıflaması (12)

Vaskülarize Kemik Flepler: bu tip flepler pediküllü veya serbest flep olarak besleyici damarları üzerinden kaldırılabilirler.

En sık kullanılan vaskülarize kemik flepleri:

1. Fibula – Peroneal arter
2. Skapula – Sirkümfleks scapular arterin transvers dalı
3. Radius – Radial arter
4. İliak krest – Derin sirkümfleks iliak arter olarak sayılabilir.

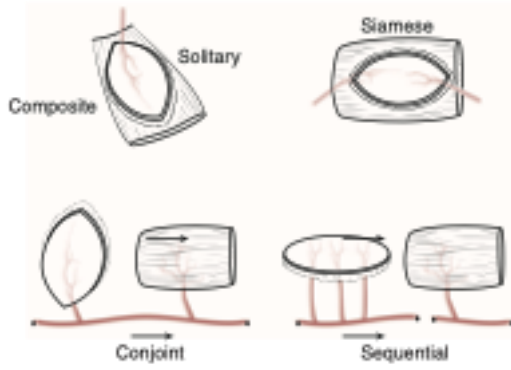
Viseral Flepler: Omentum, kolon ve jejunum visceral flep olarak dominant pedikülleri üzerinden veya arkları vasıtasıyla kaldırılabilir.

İnnerve flepler: fonksiyonel kas flepleri ve duysal flepler uygun motor veya duysal sinirlerin alıcı alana koaptasyonu sonrası yaratılabilir. Latissimus dorsi, serratus ve gracilis kasları bu tip transferlerde sıklıkla kullanılır.

Compound ve composite flepler: bu tip flepler kemik, cilt, fasya ve kas gibi birbirinden farklı dokuların tek bir ünite şeklinde kaldırılması prensibine dayanır. Bu şekilde kompleks defektlerin tek basamaklı rekonstrüksiyonu yapılabilir.

Bu flepler vaskülarizasyonuna göre ikiye ayrılır;

1. Tek vasküler kaynağa sahip compound flepler
2. Karışık vasküler kaynağa sahip compound flepler, bu tip flepler Siamese, Conjoint ve Sequential olarak alt gruplara ayrılır.



Şekil 4 - Birden fazla doku içeren flepler (12)

Prefabrike flepler: iki aşamalı olarak flep doku içeriğinin değiştirilmesi ve bu özelleşmiş kompozit flebin defekt onarımı için kullanılması fikrine dayanır. Bu tip fleplerin özel bir formu ise prelaminasyon adını alır ve kaldırılacak olan flebin içine komşu arter veya venin dahil edilmesini anlatır.

2.3.3.3 Defekte olan Mesafeye göre flepler

Lokal flepler: defekti kapayacak olan dokunun, defekt komşuluğunda olması durumunda bu ismi alır.

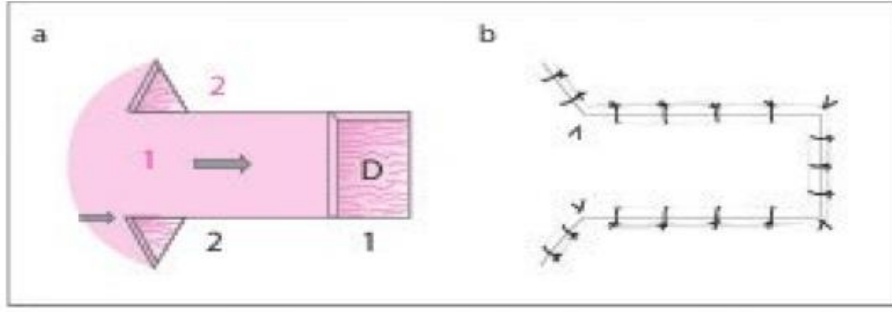
Bölgesel (Rejyonel) flepler: defekti kapatmak üzere alınan doku defekt ile aynı bölgede bulunur.

Uzak Pediküllü Flep: Doku vücudun uzak bir parçasından alınır fakat verici alana bir pedikülle bağlantısını sürdürür.

Uzak Serbest (Free) Flep: Doku vücuttan tamamen ayrılır ve alıcı alana anastomoz edilir.

2.3.3.4. Hareket şekline göre flepler

İlerletme: Bu tip flepler ileri doğrultuda hareket ederek defekti kapatan, rotasyon veya lateral harekete sahip olmayan, cildin elastikiyetine dayanan fleplerdir.



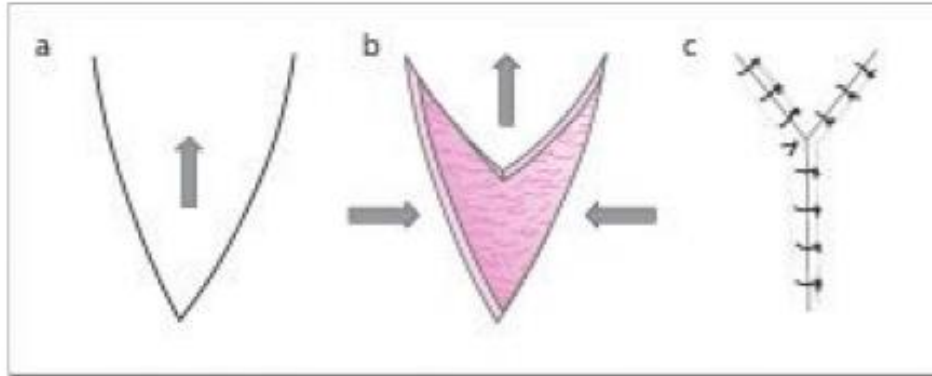
Şekil 5 - İlerletme Flebi (45)

Tek Pediküllü: Defektin tek yanından ilerletilerek defekti kapatır, ilerletmeyi arttırmak amacıyla flep tabanının her iki yanından iki adet üçgen eksize edilebilir (Burrow'un Üçgenleri), arka-kesi (cut-back) veya bir z-plasti ile beraber uygulanabilir.

Bipediküllü: Defektin her iki yanından flep eleve edilerek defekt merkezine doğru ilerletilir.

VY: İlerletme yapılacak flebin altındaki subkutanöz dokunun laksisitesine dayanır, ilerletme sonrası donör alanda bir kuyruk kalır.

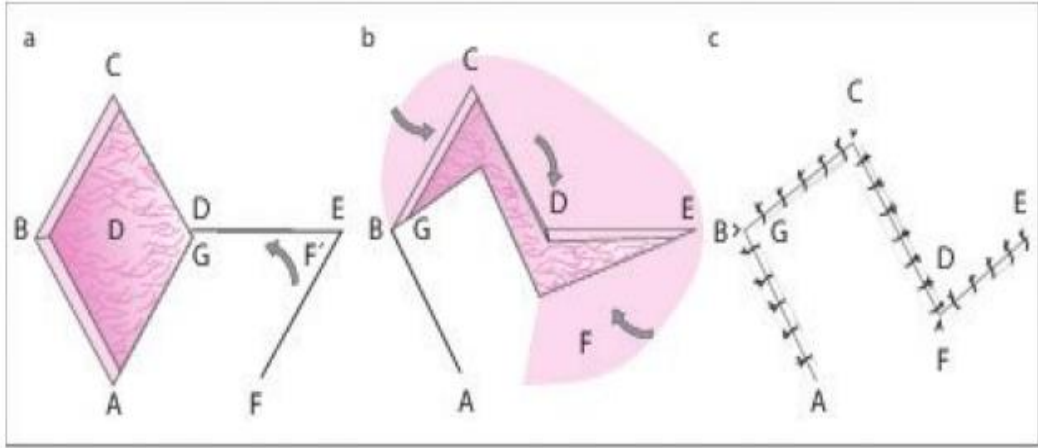
YV: Yanık skarı sonrası oluşan kontraktürleri açmakta kullanılır.



Şekil 6 - VY ilerletme flebi(45)

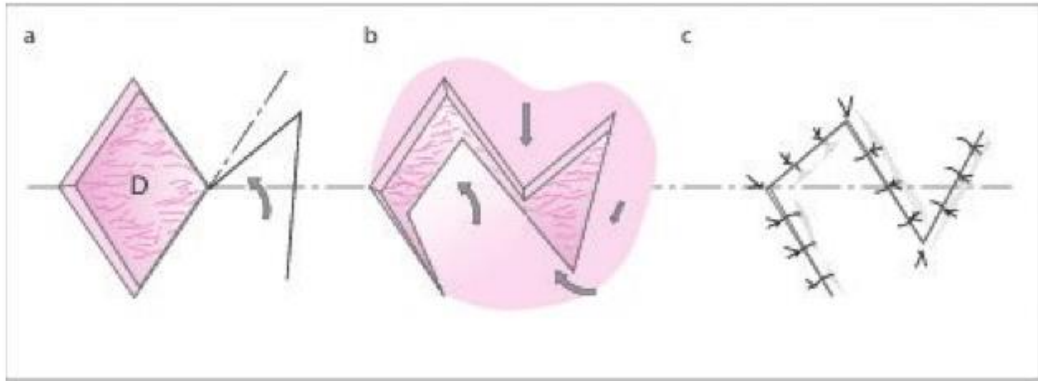
Transpozisyon: genellikle dikdörtgen veya kare şekle sahiptir, bir pivot nokta üzerinde lateral olarak hareket ederek defekti kapatır. Transpozisyon flepleri tasarlanırken pivot noktasından flebin apeksine olan uzaklık, pivot noktasının defektin en uzak noktasına eşit veya daha fazla olmalıdır.

Limberg flep/rhomboid flep: açıları 120 - 60 olan bir eşkenar dörtgenin defekt kenarında tasarlanması sonrası pivot nokta üzerinde döndürülerek defektin kapatılması ve donör alanın primer suture edilmesi prensibine dayanır.



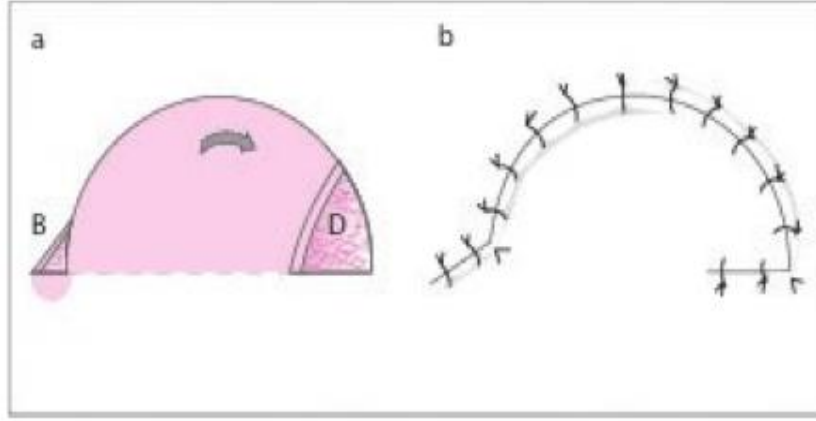
Şekil 7 - Rhomboid flep (45)

Duformental flep: bu flep rhomboid flebe prensip açısından benzer ancak iç açıları 120 - 60 yerine 150 - 30 olacak şekilde tasarlanır.



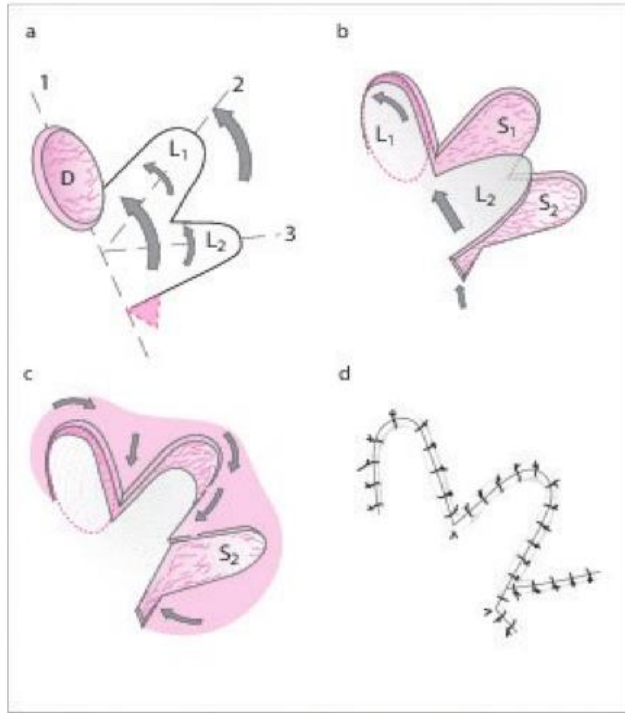
Şekil 8 - Duformental Flep (45)

Rotasyon: Semisirküler bir flep tasarımı ile bir pivot noktası çevresinde dönerek defekt kapatma tekniğidir. Flebin çevresi defektin genişliğinin 5 ila 8 katı olmalıdır. Doku redistribüsyonu verici sahanın direkt kapatılmasına izin verir. Pivot noktasında yapılan bir arka-kesi veya Burrow üçgeni çıkarılması gerginliği azaltmak üzere kullanılabilir.



Şekil 9 - Rotasyon Flebi (45)

Bilobe: İki transpozisyon ile oluşturulur. İlk transpozisyon flebi defekti örtmek için kullanılır, ikinci flep ise birinci flep tarafından sekonder olarak oluşturulan defekti örter.



Şekil 10 - Bilobe Flep (45)

İnterpolasyon: Bir pivot nokta üzerinde dönen ancak defekt ile donör alan arasında kalan sağlam cildin üzerinden veya altından geçen bir pediküle sahip fleplerdir. Donör alan ile defektin komşu olmadığı durumlarda kullanılır.

‘Crane’ presibi: Greftlenemeyecek bir alanın bir flep yardımı ile vaskülerize edildikten sonra flebin yüzeysel parçasının donör alana geri iadesinden sonra geride kalan subkutanöz parçanın üzerinin greftlenme durumudur.

2.3.4 Randomize kan akımına sahip fleplerde derinin yaşayabilirliğinin artırılması

Randomize kan akımına sahip flepler plastik cerrahide sıklıkla kullanılır. Kolay tasarlanma, kısa ameliyat süresi avantajları olsa da kısmi kayıplara bağlı hastanede kalış süresinde uzama, tekrarlayan operasyonlar, enfeksiyon, yetersiz fonksiyon gibi dezavantajları da mevcuttur (46). Günümüz tıbbi literatüründe pek çok ajan veya yöntemle bu fleplerin yaşayabilirliği arttırılmaya çalışılsa da cerrahi geciktirme (delay) halen en sık kullanılan yöntemdir (47).

2.3.4.1 Cerrahi Geciktirme

Delay fenomeni diğer ismi olan bu işlem sağkalımı klinik olarak arttırdığı konsensusa ulaşmış yegane yöntemdir. Yöntemin esası flep olarak kullanılacak dokunun vasküler kaynağının kısmi olarak sekteye uğratılması ve ardından belirli bir süre beklenerek dokunun içerisinde mevcut ‘zorlu iskemik duruma’ yönelik modifikasyonların oluşmasıdır. Delay uygulanmış doku tek seferde kaldırılması halinde oluşacak iskemi ve nekroza karşı dirençli hale gelir (48-51).

Geciktirme fenomeninde iki ana görüş kabul görür. İlki geciktirmenin dokuyu aniden ortaya çıkacak iskemik duruma hazırladığı bu sayede iskemi ortaya çıkınca azalmış kan akımına rağmen yaşayabilirliğin sürdüğü şeklindedir. İkinci görüş ise geciktirme sonrası oluşan iskeminin damarlanmada artış ile sonuçlandığıdır. İki görüşünde iç içe olduğu ve birbirinden ayıramayacağı belirtilen üçüncü bir görüş de mevcuttur.

Hoopes ve arkadaşlarına göre geciktirme birden fazla mekanizmayla etkili olur. Bunlar dokudaki az oksijen miktarına uyum, spesifik olmayan yangı reaksiyonu, tepkisel kan akımında artış, damarsal yeniden düzenlenme ve flep dokusu üzerindeki damar tonüsünü arttıran sinirsel uyarının kesimidir (52).

Mekanizmadan bağımsız şekilde delay fenomeni flep kan akışında, metabolizmasında ve yapısında değişikliğe yol açarak tek seferde kaldırılan fleplere göre iskemiye daha dirençli flepler oluşturmaktadır (53).

Anatomik değişiklikler özetlenecek olursa;

1. Arterlerin kalibrasyonlarında artış
2. Kalibrasyon artışı 'choke' damar tipinde en yüksek miktardadır, 2 – 4 kat oranda artış saptanır.
3. 2 – 3 gün içerisinde bu 'choke' damarlarda hücre sayı ve boyutunu içeren histolojik değişiklikler meydana gelir.
4. Mevcut genişlemenin kalıcı hale gelmesi 7 günü bulur (48).

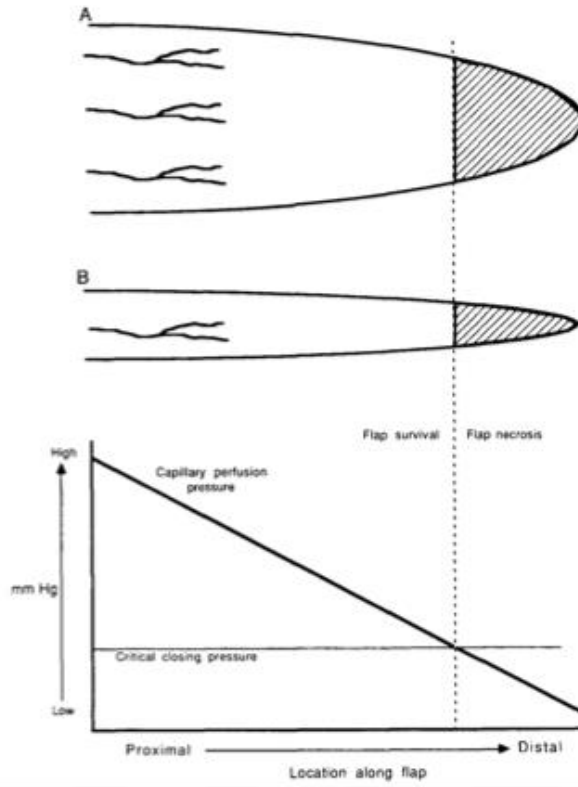
Kan akımında geciktirme ile belirgin bir artış meydana gelir. Bu artış arteriyovenöz şantların kapanması, sempatektomi ve katekolaminlere karşı duyarlılığın artışı ile meydana gelir. Bu şekilde flep dokusu ileride ortaya çıkabilecek kan akımında azalmalara karşı direnç geliştirmiş olur.

2.3.4 Flep Fizyoloji ve Patofizyolojisi

2.3.4.1 Flep Fizyolojisi

Random fleplerin pediküllü olarak düzenlenmesinden ötürü yaşamaları için bölgeye göre belirli en boy oranlarına bağımlı olmaları kaçınılmazdır. Bölgesel olarak en iyi vasküler kaynağa sahip baş - boyunda bu oran 5 - 1'e kadar çıkabilirken, en zayıf vasküler kaynağa sahip alt ekstremitede bu oran 1 - 1' e kadar iner. Bölgeler arası bağlantıların olması kaldırılan flebin yaşamasında büyük öneme sahiptir. Bu bağlantılar sayesinde kapiller perfüzyon basıncı kritik seviyenin altına inmez.

Eğer random flep dizaynında belirtilen oranın üstüne çıkılacak olursa kapiller perfüzyon basıncının derin pleksusta bulunan arteriyollerin kritik kapanma basıncının altına inmesi sonucu bölgeden itibaren flep distali nekroza gidecektir (54).



Şekil 11 - Kritik Kapanma Basıncı - Nekroz İlişkisi (54)

Bu vasküler bölgeler 1987 yılında Taylor ve Palmer tarafından Anjiozom olarak adlandırılmışlardır (16). Anjiozomlar arası bağlantılar iki çeşit anastomoz ile bağlantı kurar. Bunlardan ilki 'gerçek anastomoz'lardır ve çapları sabittir. Bir diğer anastomoz tipi ise 'choke anastomoz'lardır, bu tip anastomozlar normal fizyolojide gerçek anastomozlardan ince olup flebe 'delay' işlemi uygulandığında çapları genişleyerek gerçek anastomozların boyutuna ulaşır.

2.3.4.2 Flep Patofizyolojisi

Flep kaybındaki genel konsensus cerrahi travma kaynaklı vazospazm ile tromboz ve yetersiz distal vaskülarite olduğu yönündedir (14). Patojenik mekanizma açısından bilgi sınırlı olsa da vazoaaktif nörohümorale maddelerin normal ve hastalıklı durumda periferik vasküler tonüs üzerine olan rolü konusundaki çalışmalar bize flep cerrahisindeki vazospazm ve tromboz açısından içgörü sağlar (55-60).

Nitrik Oksit (NO) ve Prostasiklin (PGI₂) gibi Endotel-kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) damar düz kaslarında gevşeme yapar ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Diğer yandan Tromboksan A₂ (TXA₂) ve Endotelin (ET-1) gibi endotel-

kaynaklı kasıcı faktörler (EDCF) vasküler tonüsü artırır. Fizyolojik koşullar altında bu faktörler arasında doku perfüzyonunu yeterli tutmak amacıyla bir denge mevcuttur. Ancak cerrahi travmaya bağlı olarak bir dengesizlik ortaya çıkabilir. Travmatize olmuş sinir uçlarından Norepinefrin (NE) salgılanır, vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonu ortaya çıkar. Trombositler tarafından lökotrienler, serotonin (5HT2) ve TXA2 salgılanır, travmatize olmuş vasküler endotelial hücreler tarafından salgılanan ET-1 vasokonstrüksiyon ve intravasküler trombosit agregasyonuna yol açar. Bu durum özellikle flebin distal bölgesinde perfüzyon basıncının düşük, azalmış kan akımına bağlı vazokonstriktör maddelerin konsantrasyonunun yüksek olduğu küçük arterlerde meydana gelir. Hemolize olmuş kırmızı kan hücrelerinden salgılanan hemoglobin de güçlü bir vazokonstriktördür. Mast hücrelerinden salgılanan histamin membran geçirgenliğini değiştirerek ödem oluşumuna sebep olur. Travmatize olmuş vasküler endotelden EDRF'lerin sentezi azalır. Endotel fonksiyonunun azaldığı durumlarda NE ve 5HT2'nin katekol-o-metil transferaz ve monoamin oksidaz tarafından parçalanması azalır. Sonuç olarak cerrahi travmada lokal olarak yüksek düzeyde vazokonstriktif ve protrombotik nörohümorale maddeler mevcuttur ve bu maddeler flep cerrahisinde vazospazmı artırır ve tromboza ön ayaklık yapar.

İskemik damarların reperfüzyonu sırasında trombositlerden, nötrofillerden ve endotelial hücrelerden superoksit radikalleri üretilir ve bu serbest radikaller reperfüzyon sırasında vasküler duvarı hasarlar.

2.3.5 Flep Cerrahisinde İskemik Moleküler Değişiklikler

2.3.5.1 Ksantin Dehidrogenaz/Ksantin Oksidaz Enzim Sisteminin İskemi - Reperfüzyon Hasarındaki Etkileri

İnsan cilt ve kası sırasıyla 6-8 ve 2-2.5 saat sıcak iskemiyeye dayanabilirler (61-65). Bunu aşan iskemik durum enerji tükenmesine ve oksijen-türevli serbest radikal kaynaklı iskemik - reperfüzyon hasarına yol açar. Özellikle, uzamış iskemik sırasında, cilt ve kastaki adenosin trifosfat (ATP), hücre içi kalsiyum artışı ile beraber, hipoksantine katabolize edilir (66). Aynı zamanda, hücre içi kalsiyum artışı sonucu sitozolik proteazlar aktive olarak ksantin dehidrogenaz'ı ksantin oksidaza dönüştürür (67,68). Reperfüzyon sırasında, hipoksantin varlığında ksantin oksidaz moleküler oksijenin redüksiyonu sonrası süperoksiti üretir (69). Anstabil süperoksit dismutasyon sonucu kendiliğinden hidrojen peroksit'e dönüşür. Aynı zamanda anstabil süperoksit

bir geçiş metali varlığında hidrojen peroksit (H₂O₂) ile etkileşime geçerek en kuvvetli sitotoksik oksijen radikali olan hidroksil radikalini (OH⁻) Haber-Weiss (Fenton) reaksiyonu vasıtasıyla üretir (70). Hipoksantin/Ksantin oksidaz sisteminin iskemik rat kas ve cildindeki oksiradikallerin temel kaynağı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (71,72).

2.3.5.2 İskemi Reperfüzyon hasarında Nötrofilik nikotinamid adenin difosfat (NADPH) ve myeloperoksidaz (MPO) enzim sistemi

Aktive nötrofiller NADPH oksidaz ile yüksek miktarda süperoksit üretirler ve bu süperoksit, dismutasyon sonucu hidrojen peroksit ve hidroksil iyonu oluşturarak doku hasarına yol açar (10). Ayrıca nötrofillerde bolca bulunan ve onlara özgü olan MPO, H₂O₂'nin hipoklorik aside (HOCl) dönüşümünü katalizler (73,74). Nötrofillerin iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda kimyasal ajan vasıtasıyla nötrofil tüketiminin ve nötrofil hücrelerine karşı geliştirilen monoklonal antikörlerin kullanımı ile tedavinin iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını gösterilmiştir (75-79).

2.3.5.3 İskemi Reperfüzyon Hasarında Hücre içi Kalsiyum Birikimi

DeneySEL alışmalar hücre içi kalsiyum birikiminin myokardial reperfüzyon sırasında ortaya çıkan hücre ölümünde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (80). Uzun süren iskemi sonrası ATP sentezi durur ve glikoliz başlar. Bunun sonucunda ATP'nin yıkımı, laktat ve hidrojen'in hücre içi birikimi asidoza yol açar (81). Bu biriken H⁺ iyonu Na/H kanalını aktive ederek H⁺ iyonunun atılımı ve Na⁺ iyonunun hücre içi depolanması ile pH dengesini korumaya çalışır. Hücre içi Na⁺ birikimindeki artıştan diğER bir sorumlu öge ise enerji bağımlı Na-K-ATPaz pompasının inaktive olmasıdır (82,83). Sodyumdaki bu aşırı artış, Na/Ca kanalının açılarak, hücre içindeki Na'un hücre dışındaki Ca ile takasına sebep olur (84-87). Hücre içinde biriken Ca sitozolden mitokondriye alınır, mitokondrinin depolarizasyonuna yol açarak ATP sentezini bozar, ve hücre ölümü ile sonuçlanır (88,89).

2.3.5.4 Serbest oksijen radikallerinin etkileri

Yağ molekülleri, protein, enzim, karbonhidrat ve DNA gibi önemli hücreSEL bileşenler serbest oksijen radikalleri tarafından etkilenir.

Hücre zarında lokalize yağ moleküllerine etkileri (yağ peroksidasyonu):

Yağ molekülleri oksijen radikallerinin hasarından en çok etkilenen moleküllerdir. Zarda lokalize yağ asitleri ve kolesterolün satüre olmayan bağları oksijen radikalleri ile tepkimeye girerek peroksidasyon bileşiklerini üretirler. Bu tepkimenin sonrasında bu moleküllerin hasarlanması lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Mevcut hasar geri dönüşümsüzdür. Tepkimenin iki aşaması vardır; 1- Metil grubunun oksijen radikali ile tepkimesi sonucu lipid molekülünde lokalize alkilik hidrojenin koparılması ve aynı anda alkil radikal üretimi. Alkil radikali oksijen ile tepkimeye girer ve hidroksil radikalini üretir. Hidroksil radikali lipid peroksidasyonunu başlatabilen moleküldür. 2- Zar yağları oksijen radikalleri ile tepkimeye girer ve yağ peroksit radikalleri üretilir. Yağ peroksit radikalleri hücre zarında lokalize çoklu ansatüre yağ asitlerine etki eder ve yeni yağ radikalleri ortaya çıkar. Bu döngü yağ radikallerinin aldehit ve benzer bileşiklere dönüşmesi ile son bulur. Bu tepkimede ortaya çıkan malondialdehit (MDA) fosfolipidlere, nükleik asitlere veya protein amino gruplarına toksiktir. Bu şekilde tepkime durur ve radikal özellik göstermeyen ürün ortaya çıkmaktadır (90). MDA bu reaksiyonlara spesifik veya miktar gösteren bir belirteci değildir fakat tepkimenin derecesiyle uyumludur (91).

Proteinlerle Tepkime: Serbest radikallerin sistein, fenilalanin, triptofan, histidin, tirozin, metionin gibi tiyol ve çift bağ içeren aminoasitlerle tepkimesi yüksektir. Eğer bu aminoasitleri içeren veya katalizör olarak kullanan enzimler ortamda mevcutsa bunlar da inhibe olur. Bunun dışında zar proteinleri ile tepkime sonrası çapraz bağ oluşumu ve agregasyon da ortaya çıkar. Yapı itibariyle dirençli aminoasitler olan prolin, lizin ve benzeri aminoasitler, serbest radikallerce enzimatik olmayan hidroksilasyona uğrayabilirler (92).

Karbonhidratlarla Tepkime: Okzoaldehitler hidrojen peroksit ile monosakkaritlerin tepkimesi sonucu ortaya çıkar. Bu moleküller proteinler ve genetik materyaller ile çapraz bağ oluşturabilirler. Aynı zamanda temel maddeler arasında en sık bulunan hyalüronik asit mevcut radikaller ile tepkimeye girerek yumuşak doku yapı kaybına ve sıvı akışımın aksamasına neden olur (92).

Genetik Materyaller ile Tepkime: DNA'nın iyonizan radikallerden etkilenmesi mutasyon ve hücresel düzeyde ölüm ile sonuçlanır. Hücresel düzeyde

ölüm iki yoldan ilerler, bunlar; DNA'nın sarmal yapısında bozulma ve nükleobaz modifikasyonudur (92).

2.3.5.5 Antioksidan savunma mekanizmaları

Superoksit dismutaz (SOD), küçük miktarlarda, sürekli olarak oksijen metabolizması ile üretilen bir metabolittir. Bu metabolitin hem enfeksiyöz ajanlara direnç hem de sinyal sisteminde görev alma gibi yararlı fonksiyonları olduğu gibi, oksidatif stres artışı sonucu yağlara, DNA ve protein yapılarına hasar gibi zararlı etkiler de vardır (93). SOR vücutta enfeksiyon, doku oksijen oranında düşme, travma gibi pek çok nedenle oluşabilir ve oksidatif streste artışa neden olur (94). Bu radikaller ile etkileşime giren ve potansiyel hasarı engelleyen maddelere antioksidan denir. Bu maddeler etkilerini radikaller hedef molekülleri etkilemeden önce, oksijenin daha agresif radikallere dönüşmesini veya oluşturabilecekleri zincirleme tepkimelerini engelleyerek ortaya çıkartır (95).

Vücudumuzda ortaya çıkabilecek oksijen radikallerini engelleyecek bir dizi savunma sistemi vardır (96). Bu sistem, fiziksel bariyerlerden, önleyici mekanizmalardan, tamir mekanizmalarından ve antioksidan savunmasından oluşur. Antioksidanlar vücudumuzda iki şekilde bulunur; 1- Enzimatikler; katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz, 2- Enzimatik olmayanlar; flavonoidler, glutatyon (GSH), askorbik asit (vitamin C), alfa – tokoferol (vitamin E), karotenoidler ile diğer antioksidanlar (93).

2.3.5.6 Süperoksit dismutaz (SOD)

Radikal hasarına karşı savunma SOD enzimi ile başlar. SOD, oksijen radikali ile tepkimeye girerek toksisitesi daha yüksek olan hidroksil radikalinin üretimini engeller. Oksijen radikali ise oksijen ve hidrojen peroksite dönüşür. Tepkimenin sonunda ortaya çıkan hidrojen peroksit ise SOD'u inhibe eder (93).

SOD metalloprotein yapıda bir enzimdir. Dört farklı forma sahiptir. Oksijen radikali, sulu ortamda kendiliğinden dismutasyona uğrayarak hidrojen peroksit ve oksijen açığa çıkartır. Ortamda SOD olması durumunda ise dismutasyon 10^4 kat daha hızlı ortaya çıkar. Aynı zamanda SOD, oksijen radikalinin başka moleküllerle tepkimeye girmesini engelleyerek hidroksil iyonu gibi daha toksik radikallerin ortaya

çıkışını durdurur. Oksidatif yük ve oksijen basıncının arttığı olaylarda SOD aktivitesi de artar.

SOD varlığında oluşan hidrojen peroksit, Haber-Weiss veya Fenton reaksiyonu ile reaktivitesi çok daha yüksek olan hidroksil iyonu oluşturabilir. Bu duruma karşı ikinci savunma hattı katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) dan oluşur (97).

2.3.5.7 Katalaz (KAT)

Katalaz, hücrelerimizde doğal olarak varolan ve hemoprotein yapıya sahip bir enzimdir. Vücutta bulunan total miktarın %20'lik kısmı sitoplazma, %80'lik kısmı peroksizomlarda lokalizedir. Tetramerik formu vardır ve her aktif formun merkezinde bir hem grubu lokalizedir. Bulunduğu ortamda hidrojen peroksitin artması katalitik bir reaksiyonu başlatır ve iki adet hidrojen peroksit molekülünü suya dönüştürerek zararsız hale getirir (91). Bu tepkimede katalaz bir hidrojen peroksit molekülünden elektron alırken diğer hidrojen peroksit molekülüne de elektron verir. Hidrojen peroksitin oluşma hızındaki artışlar KAT aktivisinde de yükselme ile sonuçlanır ve glutatyon depleasyonu önlenir. Oksijen radikali katalazı inhibe eder (98).

2.3.5.8 Glutatyon peroksidaz (GPx)

Endojen mekanizmalar arasında en önde gelen sistem glutatyon sistemidir, bu sistem hücre içi detoksifikasyonu sağlar ve yağ peroksidasyonunu önler. GPx selenyum bağımlı bir enzimdir. Hidrojen peroksiti detoksifiye edip ortama okside glutatyon ve su çıkarır. Glutatyon redüktaz ve nikotinamid adenindinükleotid'in ortamdaki varlığı GPx'in antioksidan olarak çalışmasında hayattır (99).

2.4 Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforme büyüme faktörü-beta (TGF- β) dahil olmak üzere neovaskülarizasyonda ortaya çıkan bazı büyüme faktörleri, mikrosirkülasyonu ve böylece deri flepinin canlılığını artırır (100,101). Büyüme faktörlerinin birleşik kullanımının, yara iyileşmesini iyileştirmek için tek bir büyüme faktörünün kullanılmasından daha etkili olabileceği öne sürülmüştür (102,103).

Trombosit α -granülleri, doku hasarına yanıt olarak ve trombosit toplanmasından sonra salınan yukarıda belirtilen büyüme faktörlerinin çoğunu içerir.

Trombosit bakımından zengin plazma (PRP) yüksek konsantrasyonda trombosit içerir ve bu nedenle büyüme faktörleri bakımından zengindir (104-107). PRP uygulamaları bugüne kadar ortopedik cerrahi (kemik, tendon veya ligament travma), plastik ve maksillofasiyal cerrahi, yumuşak doku cerrahisi (diyabetik ülserler gibi kronik yaralar) ve diş hekimliğinde hem deneysel hem de klinik çalışmalarda bildirilmiştir (106-109). Trombosit bakımından zengin plazma, iskemik rastgele deri fleplerinin sıçanlarda hayatta kalmasını da arttırdığı gösterilmiştir (110,111).

2.5 Alfa Lipoik Asit (ALA)

Alfa lipoik asit (ALA) iki molekül sülfüre sahip doğal bir kısa zincirli yağ asididir (6). Benzersiz redüksiyon özellikleri ve redoks potansiyelinin düşük olması vasıtasıyla serbest radikallerin nötrlenmesinde ve diğer antioksidanların redüksiyonunda iş görür. Bu özelliklerinden ötürü ALA ‘antioksidanların antioksidanı’ adını alır (112).

ALA vasıtasıyla antioksidan ilaçlar serbest radikallerin yarattığı patolojik süreçleri engelleyebilir, yavaşlatabilir hatta onarılmasında iş görür. ALA vitamin E, vitamin C, ubikinon, glutatyon gibi içsel olarak mevcut antioksidanların yeniden oluşturulması, serbest radikallerin yakalanması, metal şelasyonu, tamir sistemlerinde etkisi ile çok etkili bir antioksidandır (6,7). ALA’nın hayvansal ve bitkisel hücre membranında ve sitozolünde çözülmesi, suda ve yağda çözülebilme özelliğine dayanır (113). Bu molekül bütün ökaryotik ve prokaryotik hücrelerde bulunur, alfa-ketoglutarat dehidrogenaz ile piruvat dehidrogenazın temel kofaktörü olarak enerji sentezinde rol oynar (6). Açıl gruplarının bağlanması ve enzim kompleksleri arasında transferini sağlar. Bu görevi sırasında dihidrolipoik asite (DHHLA) indirgenir, sonrasında NAD⁺’dan NADH sentezleyerek tekrar yükseltgenir (6).

Pek çok çalışma ALA ile DHHLA’nın oksidatif yüke maruz kalmış dokudaki antioksidan kapasiteyi arttırdığını gösterir (6). ALA, reaktif oksijen türevleri (ROT) ile reaksiyona giren 6,8-ditiyo-oktanik asit molekülü ile, DHHLA ise endojen antioksidanlarla etkileşim ve glutatyonun intraselüler miktarını artırarak etki eder (114).

ALA’yı yüksek miktarda içeren dokular yüksek metabolik aktiviteye sahip olanlardır (6). Karaciğer, kalp ve böbrek gibi organlarda, patates, brokoli ve ıspanak gibi bitkilerde bol miktarda bulunur (9). ALA’nın hem oral hem de intravenöz yoldan

uygulanan destek ürünleri mevcuttur, oral yoldan alınması durumunda metbolize edilir ve %20-38 biyoyararlanıma sahiptir. Bu düşük miktar nedeniyle lethal doz %50 değeri ratlarda oral alımda 1130mg/kg, periton içi 200mg/kg, subkutaneal 230 mg/kg ve intravenöz 180 mg/kg olarak tespit edilmiştir (6). Böbrek yoluyla ekskresyon vasıtasıyla %80'i atılmaktadır (114).

İnvivo insan çalışmalarında ALA'nın lipid peroksidasyonu, t helper lenfosit fonksiyonları ve endojen antioksidasyon seviyesinde artış açısından olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise astımda havayolu yangısını azalttığı, katarakt formasyonunu azalttığı, ciltte yangıyı düşürdüğü, sinirsel ileti hızında ve kan akımında artış yaptığı, etanol plazma düzeylerinde düşüşe yol açtığı, hipokampal hasarı azalttığı ortaya konmuştur (6,7). Bu etkileri sayesinde katarakt, radyasyon hasarı, felç, Parkinson, beyin iskemisi, deri yangısı, diabetik nöropati, AIDS hastalarında, renal taş oluşumu ve etanol zehirlenmesinde prelinik ve klinik çalışmalarda kullanımı devam etmektedir (6,8,9). ALA'nın oral alımı sonrası eliminasyonu kolay ve biyoyararlanımı yeterlidir (7,114).

2.6 L-Karnitin

L – Karnitin (3 hidroksil 4 N Trimetil ammonio bütaonat) insan ve sıçan karaciğer ve böbreklerinde sentezlenip, iskelet kasında biriktirilen, sitoplazmadaki uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranından taşınması sırasında işlev yapan aminoasit benzeri moleküldür.

Bu molekülün ortalama olarak %98'i kalp ve iskelet kasında lokalizedir. Ancak sadece bu depo alanları vasıtasıyla değil, beslenme yoluyla dışarıdan da alınabilir. Bu yüzden vücutta kullanılan l-karnitin iki kaynağın (sentez ve dışarıdan alım) karışımı olarak vücutta bulunur. l-karnitin postnatal 6. aydan itibaren yetişkin düzeylerine ulaşır. Üretim düzeyi ise ortalama 20mg/gün'dür.

Sentezi sırasında vitamin B3 ve B6, vitamin C, demir, metionin ve lizin aminoasitleri kritiktir. Bu kritik ihtiyaçlardan ötürü L-Karnitin 'vitamin benzeri molekül' olarak da adlandırılır.

Fonksiyon itibariyle karbonhidrat ve yağ metabolizmalarında rolü vardır ve kalp ile kas fonksiyonu sırasında l-karnitine ihtiyaç duyulur. İnfertilitede kullanım alanı bulması sperm motilitesini arttırmasından ötürüdür. Diyabet, hipertansiyon gibi

sistemik hastalıklarda ve immün sistemi güçlendirmek amacıyla destek tedavisi olarak kullanılır.

Yapılan çalışmalarda oksijen radikallerinin yarattığı hasarda hücre membranını koruma ile hücre hasarını engellediği, mitokondriyal hasarı engelleyerek enerji sentezinde artışı sağladığı gösterilmiştir.

İskemik durumlar sırasında karnitin seviyesi azalır. Eğer bu durumda karnitin beslenmeye eklenirse vücuttaki oksijen tüketimi, enerji sentezi ve yükseltgenme tepkimeleri artar. Yağ asidi metabolizmasında l-karnitin açıl KoA'nın mitokondriyal matrikse taşınması görevine sahiptir. Başka çalışmalarda ise l-karnitinin yara iyileşmesindeki olumlu etkileri üzerinde durulmuştur(2).

Karnitin'in varlığı uzun zincirli açıl KoA esterlerinin sitoplazma – mitokondri geçişi için hayatidir. Bu yapı karnitin mekiği olarak adlandırılır ve karnitin açıl transferaz enzimi ile fonksiyon görür. Karnitin açıl transferaz'ın iki formu mevcuttur (transferaz I ve II). Transferaz I, karnitin'in asetil KoA ile birleşme reaksiyonunun katalizörlüğünü üstlenir, bu reaksiyon sonrası açıl karnitin ortaya çıkar. Mitokondri membranı geçilip mitokondri sitoplazmasına ulaşıldığında transferaz II devreye girer ve açıl karnitin, karnitinve asetil KoA'ya bölünür. Mitokondri sitoplazmasına ulaştırılan asetil KoA enerji sentezinde kullanılır.

Lipid peroksidasyonunu engellenmesi ile l-karnitin güçlü antioksidan vasıf gösteren bir moleküldür. Bu özellikleri sayesinde kronik hastalıklarda oksidatif strese karşı kullanılır (115). Lipid birikiminin engellenmesi ve malonildialdehit (MDA) ortaya çıkışını engellemesi ile kalp kasında ATP sentezini olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (116). Fe⁺⁺ ile kompleks ortaya çıkarması sayesinde radikal oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu yavaşlatır, bu sayede yağ peroksidasyon seviyesi düşer (117). Yaşlı ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada artmış lipid peroksidasyonu, azalmış vitamin C, vitamin E, katalaz, SOD ve glutatyon seviyelerinde rağmen l-karnitin supplementasyonunun oksijen hasarını düşürdüğü gözlenmiştir (118,119).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kontrollü randomize hayvan deneyi olarak planlanmıştır. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı sonrası işlemlere başlanmıştır (EK.1). İşlemler Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapılmıştır.

3.1 Kullanılan Hayvanlar ve Gereçler

Çalışmamızda 49 adet 250-350 gram ağırlığında 2-4 aylık dişi Wistar-Albino cinsi rat kullanılmıştır. Çalışma süresince tüm hayvanların 22-24⁰C ısı ve %45-50 nemli odalarda, 12 saatlik zaman dilimlerinde aydınlık-karanlık döngüsünde tutularak, suya ve yiyeceğe serbestçe ulaşabilmeleri sağlanmıştır. Gruplar randomize edilmiş ve ratlar buldukları gruba ve deneğe özel küpelerle numaralandırılmıştır.

İntra Muskuler (İM) olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar; Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul -Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun; Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul - Türkiye) verilerek genel anestezi sağlanmıştır. Solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut ısıları sürekli monitörize edilmiştir.

3.2 Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Her bir grupta 7 adet rat olacak şekilde; Kontrol, Delay, Delay + Silikon, Antioksidan, Antioksidan + Silikon, PRP, PRP + Silikon olarak 7 grup organize edilmiştir.

Delay+Silikon, Antioksidan+Silikon ve PRP+Silikon grupları deneklerinde Mcfarlane flebine ek modifikasyon olarak flep tabanına silikon tabaka yerleştirilmiştir. Bu durum flebin iki şekilde daha iskemik bir dokuya dönüşmesini sağladığı öngörülmüştür; birincisi flep yerine iade edildikten kısa bir süre sonra bir greft gibi davranarak akut dönemde yara tabanından plazmatik imbibisyon ile beslenmeye başlar, ikincisi subakut dönemde yara tabanından ortaya çıkacak revaskülarizasyon ile dolaşımı güçlenir. Yara tabanına silikon tabaka yerleştirmek bu iki durumu engeller. Bu şekilde oluşacak nekrotik alanlar daha geniş olacak ve nekrotik alanlardaki boyut

farklılıklarını ve kullanılan yöntemlerin ileri derece iskemik dokulara etkisini karşılaştırmak kolaylaşacaktır.

Kontrol Grubu (Kontrol): Flep tabanından ayrıldıktan sonra yerine iade edilmiştir. 3. ve 7. günlerde fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinası ve aynı parametreler ile fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı gözlenmiş, 7. günde denekler sakrifiye edilerek flebin aksiyel orta hattı üzerinde sağlıklı cilt nekroz hattı üzerinden 1,5 cm çaplı biopsi örneği alınmıştır. Bu örnekler histopatolojik olarak hemotoksilen boyama, masson 3'lü boyama ve VEGF immünohistokimyasal boyama ile incelenmiştir.

Cerrahi Geciktirme Grubu (Delay-1): Mevcut McFarlane Flebi modifiye edilerek flebin kaudal bazına ek olarak kranial baz da korunarak flep kenarları insize edilmiş ve sonra birbirine sütüre edilmiştir. 1 hafta sonra kranial baz kesilip sütüre kenarlar ayrılmış, flep tabandan kaldırılmış ve yerine iade edilerek 3 kenar sütüre edilmiştir. Sadece kaudal baz üzerinden flep yaşayabilirliği takip edilmiştir. 3 ve 7. günlerde fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinası ve aynı parametreler ile fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı gözlenmiş, 7. günde denekler sakrifiye edilerek flebin aksiyel orta hattı üzerinde sağlıklı cilt nekroz hattı üzerinden 1,5 cm çaplı biopsi örneği alınmıştır. Bu örnekler histopatolojik olarak hemotoksilen eozin boyama, masson 3'lü boyama ve VEGF immünohistokimyasal boyama ile incelenmiştir.

Cerrahi Geciktirme + Silikon Grubu (Delay-2): Mevcut McFarlane Flebi modifiye edilerek flebin caudal bazına ek olarak kranial baz da korunarak flep kenarları insize edilmiş ve sonra birbirine sütüre edilmiştir. 1 hafta sonra kranial baz kesilip sütüre kenarlar ayrılmış, flep tabandan kaldırılmış altına silikon tabaka yerleştirilerek yerine iade edilerek 3 kenar sütüre edilmiştir. Sadece kaudal baz üzerinden flep yaşayabilirliği takip edilmiştir. 3 ve 7. günlerde fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinası ve aynı parametreler ile fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı gözlenmiş, 7. günde denekler sakrifiye edilerek flebin aksiyel orta hattı üzerinde sağlıklı cilt nekroz hattı üzerinden 1,5 cm çaplı biopsi örneği alınmıştır. Bu örnekler histopatolojik olarak hemotoksilen eozin boyama, masson 3'lü boyama ve VEGF immünohistokimyasal boyama ile incelenmiştir.

Antioksidan Grubu(AO-1): Flep kaudal bazlı olarak tabandan eleve edildikten sonra yerine iade edilmiş ve 1 cmlik aralıklarla, iki sütun şeklinde, 20 adet noktaya toplam 1,2 cc hacime sahip serum fizyolojikte çözünmüş L-karnitin 200mg/kg ve Alfa Lipoik Asit 100mg/kg solüsyonu enjekte edilmiştir. 3.ve 7. günlerde fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinası ve aynı parametreler ile fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı gözlenmiş, 7. günde denekler sakrifiye edilerek flebin aksiyel orta hattı üzerinde sağlıklı cilt nekroz hattı üzerinden 1,5 cm çaplı biopsi örneği alınmıştır. Bu örnekler histopatolojik olarak hemotoksilen eozin boyama, masson 3'lü boyama ve VEGF immünohistokimyasal boyama ile incelenmiştir.

Antioksidan + Silikon Grubu (AO-S): Flep kaudal bazlı olarak tabandan eleve edildikten sonra altına silikon tabaka yerleştirilerek yerine tekrar suture edilmiş ve ve 1 cmlik aralıklarla, iki sütun şeklinde, 20 adet noktaya toplam 1,2 cc hacime sahip serum fizyolojikte çözünmüş L-karnitin 200mg/kg ve Alfa Lipoik Asit 100mg/kg solüsyonu enjekte edilmiştir. 3. ve 7. günlerde fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinası ve aynı parametreler ile fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı gözlenmiş, 7. günde denekler sakrifiye edilerek flebin aksiyel orta hattı üzerinde sağlıklı cilt nekroz hattı üzerinden 1,5 cm çaplı biopsi örneği alınmıştır. Bu örnekler histopatolojik olarak hemotoksilen eozin boyama, masson 3'lü boyama ve VEGF immünohistokimyasal boyama ile incelenmiştir.

PRP Grubu (PRP-1): Flep kaudal bazlı olarak tabandan eleve edildikten sonra yerine iade edilmiş ve ve 1 cmlik aralıklarla, iki sütun şeklinde, 20 adet noktaya toplam 1,2 cc PRP enjekte edilmiştir. 3 ve 7. günlerde fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinası ve aynı parametreler ile fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı gözlenmiş, 7. günde denekler sakrifiye edilerek flebin aksiyel orta hattı üzerinde sağlıklı cilt nekroz hattı üzerinden 1,5 cm çaplı biopsi örneği alınmıştır. Bu örnekler histopatolojik olarak hemotoksilen eozin boyama, masson 3'lü boyama ve VEGF immünohistokimyasal boyama ile incelenmiştir.

PRP + Silikon Grubu (PRP-S): Flep kaudal bazlı olarak tabandan eleve edildikten sonra altına silikon tabaka yerleştirilerek yerine tekrar suture edilmiş ve 1 cmlik aralıklarla, iki sütun şeklinde, 20 adet noktaya toplam 1,2 cc PRP enjekte edilmiştir. 3 ve 7. günlerde fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinası ve aynı parametreler ile fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı gözlenmiş, 7. günde

denekler sakrifiye edilerek flebin aksiyel orta hattı üzerinde sağlıklı cilt nekroz hattı üzerinden 1,5 cm çaplı biopsi örneği alınmıştır. Bu örnekler histopatolojik olarak hemotoksilen eozin boyama, masson 3'lü boyama ve VEGF immünohistokimyasal boyama ile incelenmiştir.

Oral yoldan alınan ALA biyoyararlanımının %20-38 arasında olduğu gösterilmiştir. Bu düşük biyoyararlanımdan dolayı çalışmamızda intradermal yoldan uygulama yapılmasına karar verilmiştir. ALA dozuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. ALA'nın etkilerini incelemek amacıyla genellikle 100-800 mg arasındaki dozlar tercih edilmiştir (120). ALA'nın LD50 dozunun ratlarda intravenöz 400-500 mg/kg, köpeklerde oral 400-500 mg/kg olduğu tespit edilmiştir. Köpeklerde karaciğer enzim düzeylerine göre en düşük yan etki dozunun 121 mg/kg/gün olduğu saptanmıştır (121). Yapılan bir çalışmada 100mg/kg ALA ve 100mg/kg L-Karnitin uygulanarak 60 dk iskemi ve 30 dk reperfüzyon yapılan karaciğer hasarında oksidatif stres üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (122). L-karnitin çalışıldığı bir diğer deneyde ise karnitinin 200mg/kg IV uygulanması sonrası barsakta oluşan reperfüzyon hasarına karşı anlamlı olumlu sonuç elde edilmiştir (123).

3.3 Cerrahi Yöntem

Intramusküler 90mg/kg ketamin ve 5mg/kg ksilazin enjeksiyonu sonrası anestezi oturana kadar beklendi. Anestezi derinliği kas tonüsü, solunum ve dolaşım takibi ile kontrol edildi. Sıçanlar sırası ile cerrahi işlem alanına yüzüstü yatırıldı. Sırt bölgesindeki tüyler traş makinesi ile uzaklaştırıldıktan sonra marker ve cetvel yardımı ile 3x10 boyutlarında kaudal bazlı McFarlane flebi planlandı. Ardından alan %10'luk povidon iyodür çözeltisi ile temizlenerek cerrahi müdahaleye hazır hale getirildi.

Takiben işaretlemelere sadık kalınarak Mc Farlane flebi delay 1 ve 2 gruplarında kaudal ve kranial bazlı olarak flepler geciktirme işlemine tabi tutuldu. Bunun için tasarlanan fleplerin her iki longitudinal sınırına tam kat, panniculus carnosus da dahil edecek şekilde, insizyonlar yapıldı, flebin tabanı intakt bırakıldı. Sonrasında mevcut insizyonlar cerrahi staplerler ile kapatıldı.

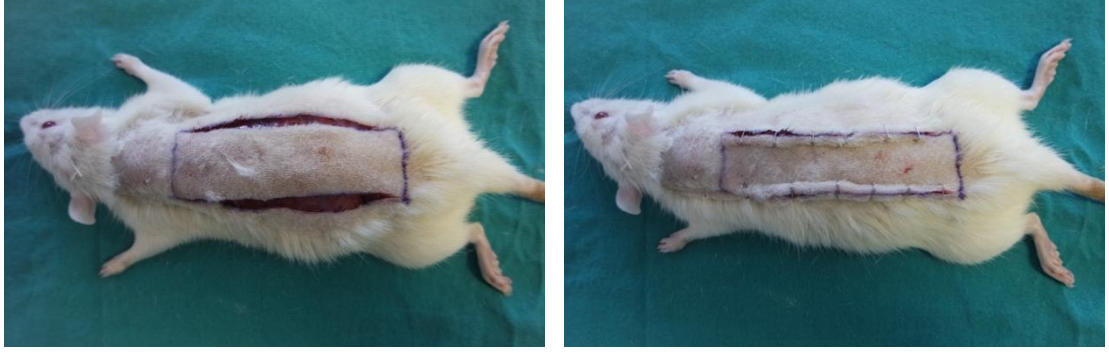


Figure 3.1 – Grup 2 ve 3'te Delay İşlemi

Geciktirme işleminden 1 hafta sonra tüm gruplara anestezi uygulanarak tüm gruplar kaudal bazlı olacak şekilde eleve edildi, elevasyon işlemi yapılırken cildin tüm katlarının geçilmesine ve pannikulus karnozus'un flebe dahil edilmesine özen gösterildi. Ardından delay-2, PRP-S ve Antioksidan-S gruplarında flep tabanına silikon tabaka yerleştirilerek anatomik lokalizasyonlarına iade edildi.

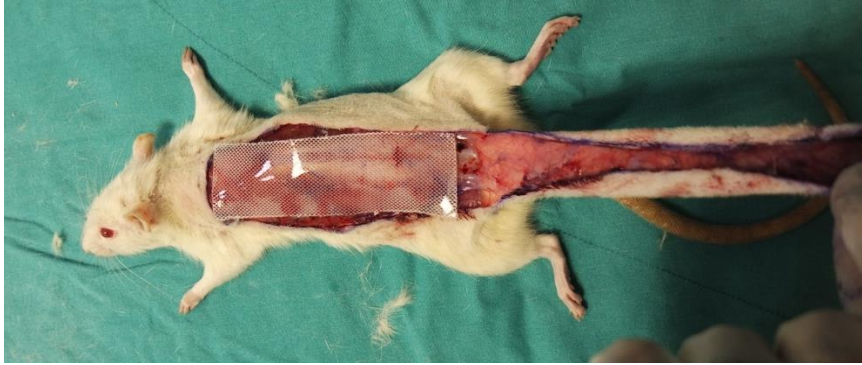


Figure 3.2 - Silikon Katman Yerleştirilmesi

Kontrol, Delay-1, PRP-1 ve Antioksidan-1 gruplarında ise flep tabanından kaldırıldıktan sonra anatomik lokalizasyonlarına iade edildi. İnsizyon hatları cerrahi stapler ile onarıldı.



Figure 3.3 -McFarlane Flebinin Kaldırılması



Figure 3.4 - Fleplerin kaldırıldıktan sonra geri iadesi

Takiben preoperatif işaretlemelere sadık kalınarak gruplara göre enjeksiyonlar yapıldı. Antioksidan karışımı olarak 200mg/kg l-karnitin ile 100mg/kg ALA, 1,2 cc serum fizyolojik içerisinde çözülerek, intrakutiküler olarak enjekte edildi.



Figure 3.5 - Antioksidan solüsyonu enjeksiyonu

PRP enjeksiyonu için önceden sakrifiye edilmek üzere ayrılmış 12 rattan intrakardiak ponksiyon vasıtasıyla yeterli miktarda kan elde edildi. Elde edilen kanlar içerisinde Asit Sitrata Dekstroz – A (ACD-A) solüsyonu bulunan tüplere aktarıldı, homojenize edildikten sonra 300 G kuvvetinde, 12 dakika santrifüj edildi. Ardından tüplerde bulunan ayrışmaya uğramış kandan insülin enjektörleri vasıtasıyla PRP katmanı ayrıştırıldı. Elde edilen PRP deneklerin fleplerinde önceden belirlenmiş 20 noktaya eşit hacimlerde, toplamda 1,2 cc olacak şekilde intrakutikuler olarak enjekte edildi.

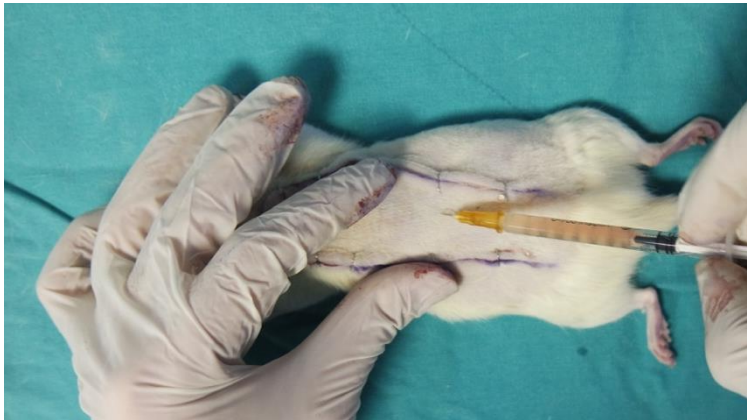


Figure 3.6 - PRP enjeksiyonu

Postoperatif dönemde tüm hayvanlara oral analjezik ajan verildi.

İşlemlerin ardından takiplerde PRP-1 ve PRP – S gruplarında 1'er denek kaybedildi. İstatistiki anlamda sayının halen yeterli olması nedeniyle kaybedilen deneklerin yerine yeni denekler yerleştirilmeden çalışmaya devam edildi.

3.4 Değerlendirme

Fleplerin takibi sonunda 7. günde ortaya çıkan nekrotik alanların nihai olduğuna karar kılındı. Alınan biopsilerden mikroskopik bulgular, VEGF immün boyama ile neoanjiogenez ve makroskopik olarak çekilen fotoğraflardan elde edilen alan ölçüm verileri istatistiksel olarak birbiri ile karşılaştırıldı. Klinik ve makroskopik değerlendirme için nekrotik, eskarlı ve kanamayan alan dışında kalan alanın tüm flep alanına oranı yapıldı. Mikroskopik değerlendirme için canlı flep ile nekroz hattı sınırından 1,5 cm çaplı biopsiler tam kat olacak şekilde alındı. Alınan biopsiler formaldehit solüsyonu içinde muhafaza edilerek histolojik incelemeye alındı. Hemotoksilen eozin ve masson 3'lü boyama yapıldı. VEGF immünohistokimya boyama sonrası neoanjiogenezis temel alındı.

Alınan biopsilerin histolojik değerlendirmesinde Hematoksilen Eozin ile boyama yapılarak;

1. İnflamatuar Hücre Yoğunluğu
2. Kollajen Yoğunluğu
3. Fibroblast Yoğunluğu değerlendirildi.

3.4.1 Makroskopik İnceleme

Flepler ilk iki gün %10'luk povidon iodür çözeltisi ile pansumana tabi tutuldu. 1, 3, ve 7. günlerde flep yaşabilirlikleri takip edildi. 7. Günün sonunda artık nekrotik alanın nihai halini aldığı düşünülerek tripod vasıtasıyla aynı uzaklık ve açıdan, aynı fotoğraf makinası ve parametreleri kullanılarak tüm flepler görsel olarak kayıt altında alındı. Sonrasında mevcut fotoğraflar Autocad ve Adobe Photoshop programı kullanılarak piksel sayma yöntemi ile yaşayan alanlar toplam flep alanlarına oranlandı.

Elde edilen veriler ışığında nekrotik alanlara sahip deneklerin fotoğrafları profesyonel 3. parti tarafından illüstre edildi. Her gruptaki deneklerin bir arada olduğu ve tüm deneklerin bir arada olduğu tablolar yapıldı.

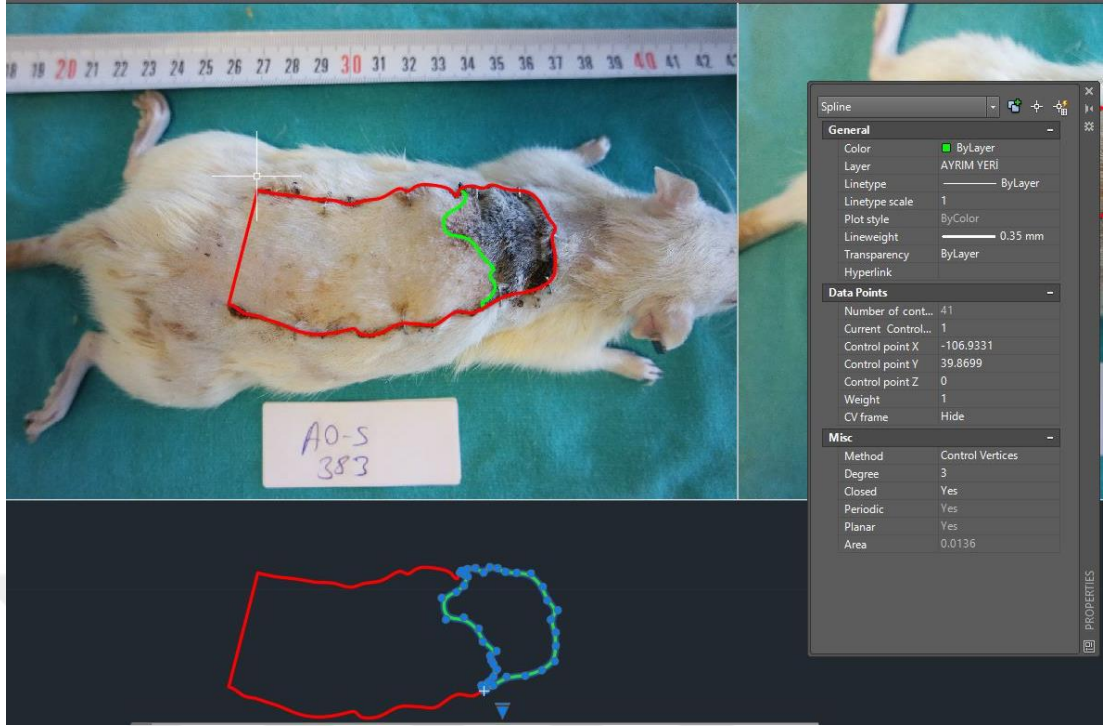


Figure 3.7 - Flep Alanlarının AutoCad'e Aktarılması

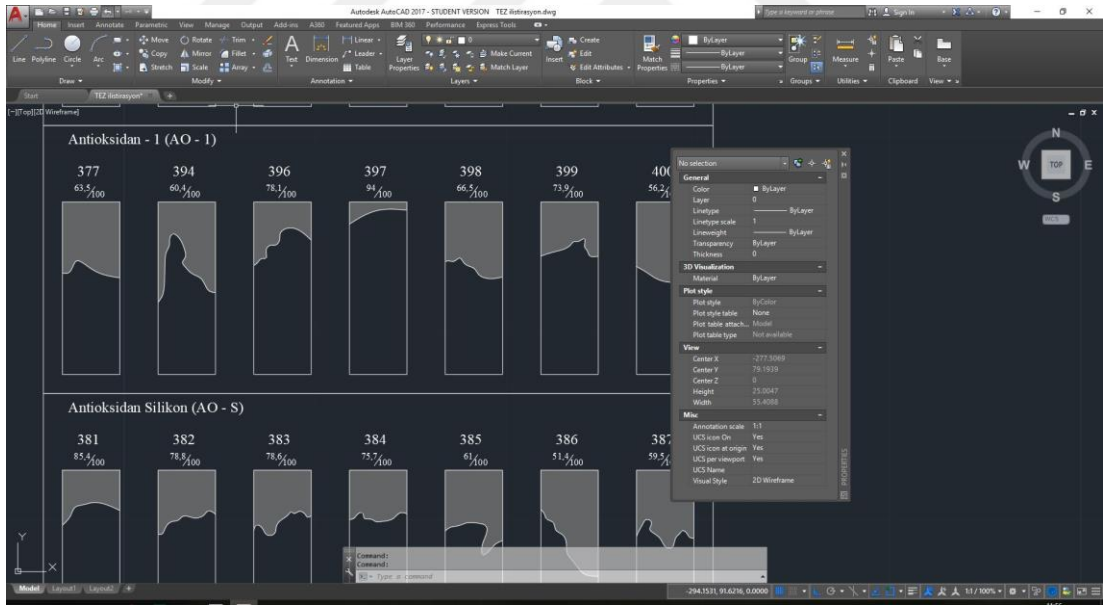


Figure 3.8 - AutoCad Programı ile Alan Hesabı

7. günün sonunda denekler sakrifiye edildi. Sonrasında flebin aksiyal uzunumu boyunca sağlıklı alan - nekrotik alan geçişinden 1 adet 1,5 cm çaplı tam kat cilt biopsisi alındı.

3.4.2 Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik incelemede neoangiogenezi tespit etmek üzere VEGF immün boyama, inflamatuvar hücre, kollajen ve fibroblast tespit etmek içinse Hematoksilin – Eozin ile Masson 3'lü boyama yapıldı.

3.4.2.1 Histopatolojik İnceleme Skoruması

Biopsilerde oluşan inflamasyon reaksiyonunu ve oluşan nekrozun düzeyini belirlemek üzere 3 parametreye bakıldı. Bunlar inflamatuvar hücre yoğunluğu, kollajen yoğunluğu ve fibroblast proliferasyonuydu. Ayrım olmaması durumunda 0, az olması durumunda 1, orta miktarda olması durumunda 2, yoğun olması durumunda 3 puan ile ifade edildi.

Tablo 3. 1 – Histopatolojik İnceleme Skoruması Tablosu Örneği

H&O ve Masson 3'lü Boyama	Yok - 0	Az - 1	Orta - 2	Çok - 3
İnflamatuvar Hücre Miktarı				
Kollajen Miktarı				
Fibroblast Miktarı				

3.4.3 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler SPSS programına yüklenerek çalışıldı. Yaşayan flep alan verileri Anova (Post Hoc – Tukey) testi ile, histopatolojik boyama sonuçları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

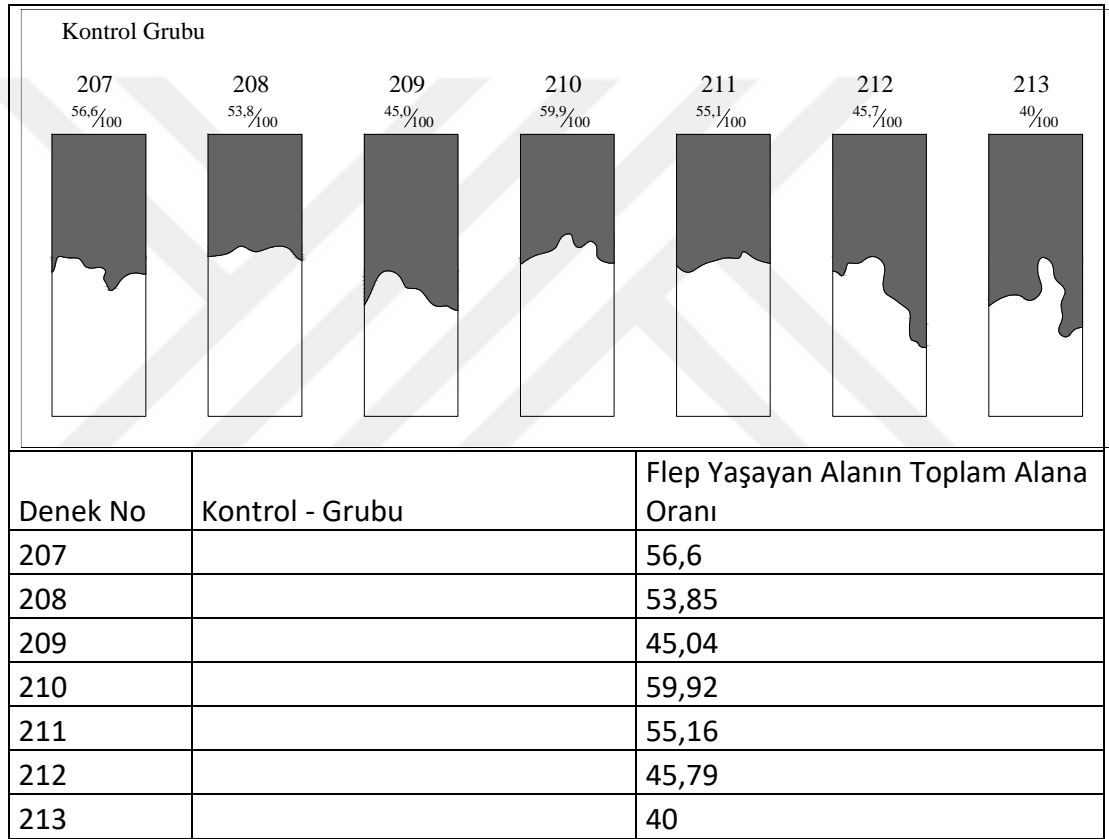
4. BULGULAR

4.1 Klinik Değerlendirme Sonuçları

Yapılan illüstrasyonlarda koyu renkli alan nekrotik bölgeyi, beyaz renkli alan ise yaşayan flep bölgesini ifade edecek şekilde illüstre edildi.

Kontrol grubunun flep yaşayabilirlik durumu aşağıdaki gibiydi;

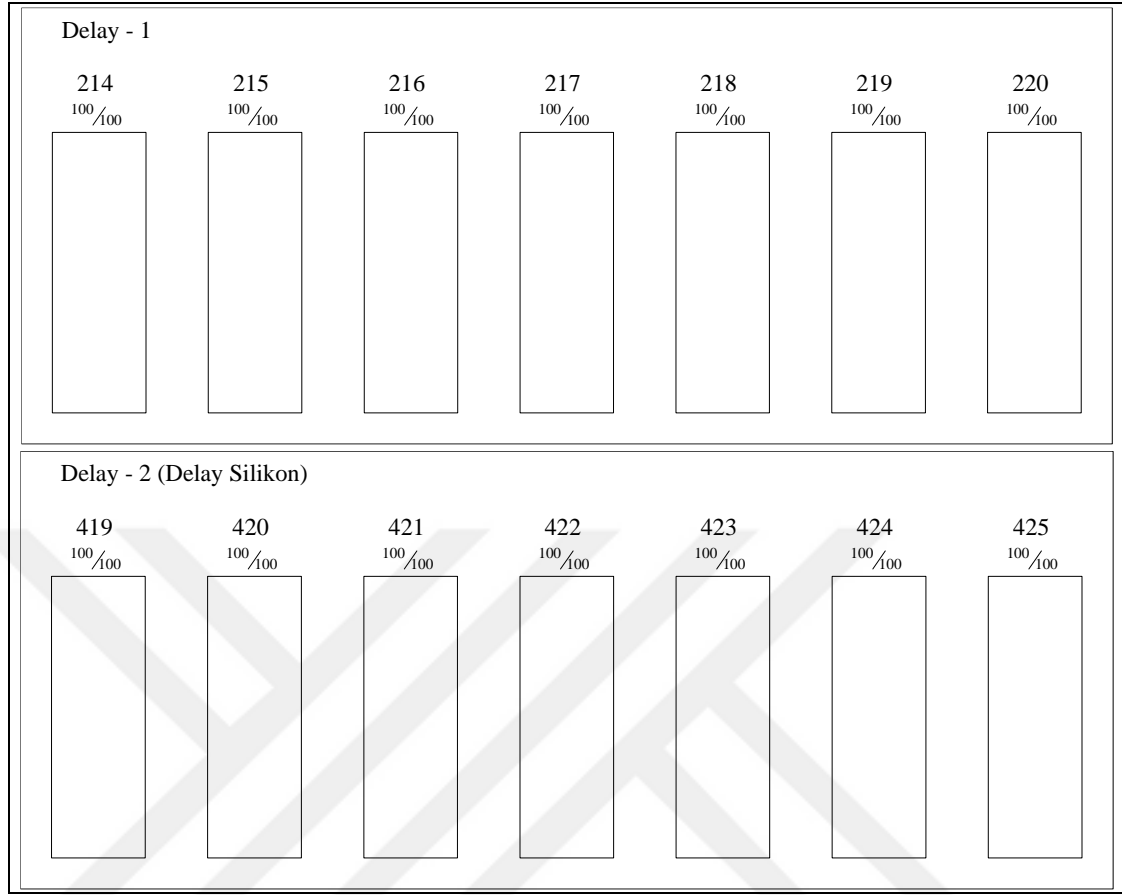
Tablo 4. 1 - Kontrol Grubu Flep Alan İllüstrasyonları



Kontrol grubunun yaşayan flep alanı ortalaması $50,90 \pm 7,30$ olarak tespit edildi.

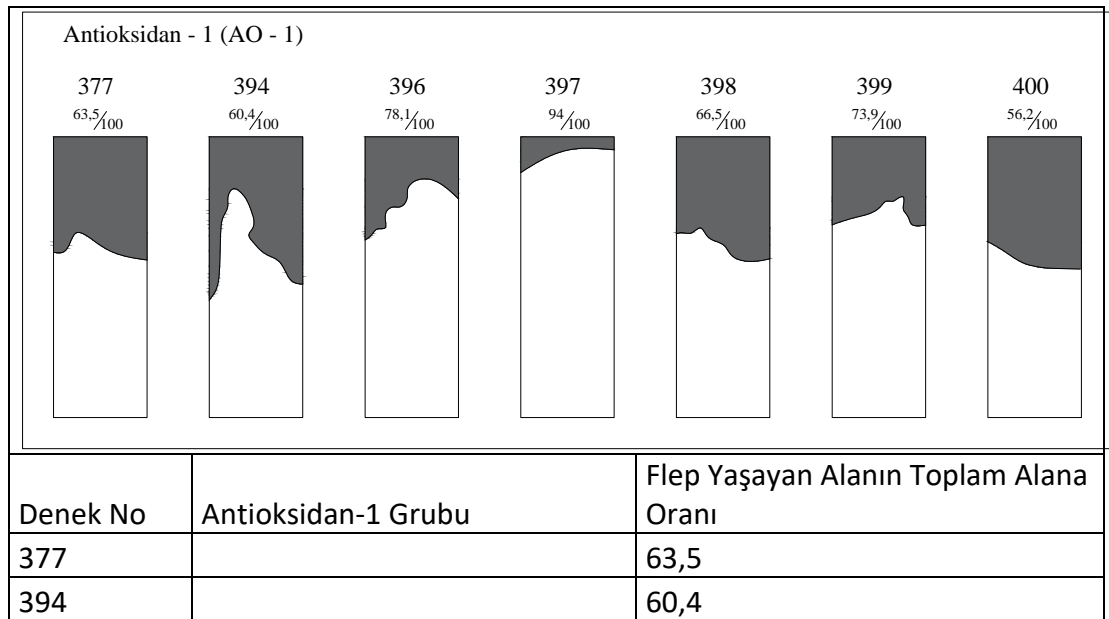
Her iki delay grubunda 7. Günün sonunda flep yaşayan alanı % 100 olarak tespit edildi. Bu durum cerrahi geciktirmenin birden fazla yolak ile flep yaşayabilirliğini arttırmasına atfedildi.

Tablo 4. 2 - Delay Grupları Flep Alan İllüstrasyonları



Antioksidan – 1 grubunun flep yaşayabilirlik durumu aşağıdaki gibiydi;

Tablo 4. 3 - Antioksidan-1 Grubu Flep Alan İllüstrasyonları

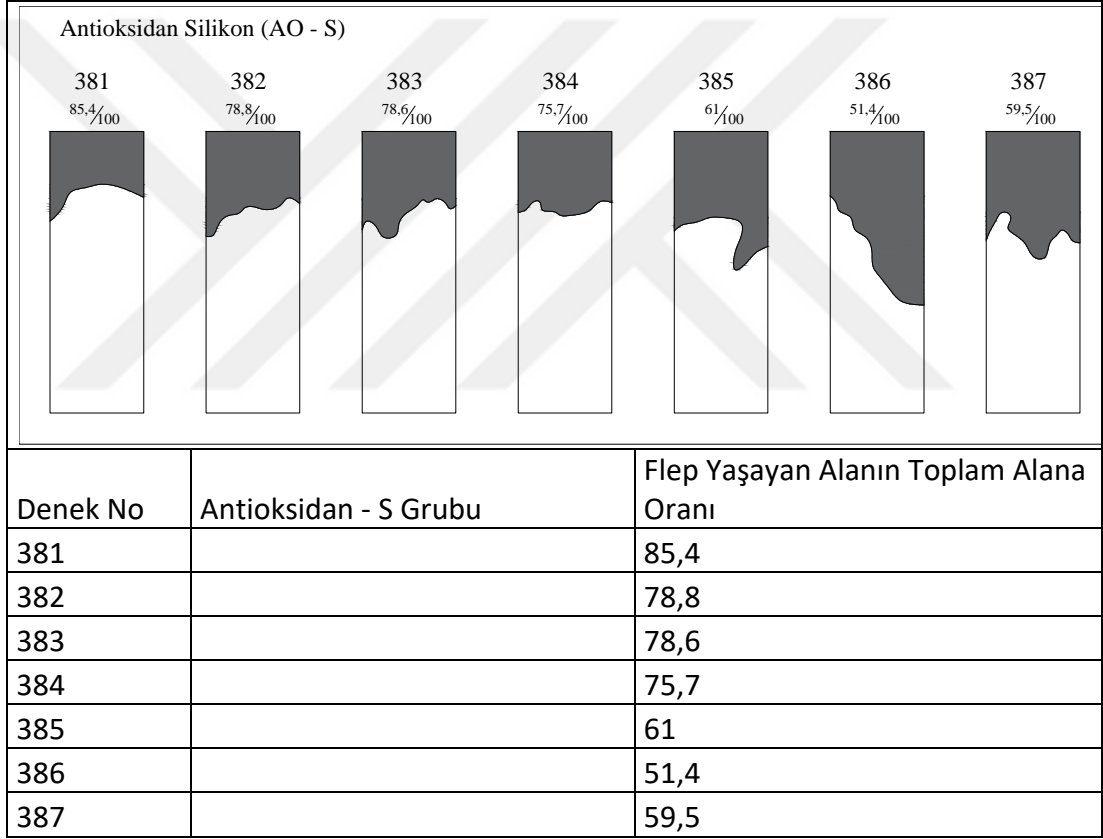


396		78,1
397		94
398		66,5
399		73,9
400		56,2

Antioksidan-1 grubunun yaşayan flep alanı ortalaması $70,40 \pm 12,89$ olarak tespit edildi.

Antioksidan – S grubunun flep yaşabilirlik durumu aşağıdaki gibiydi;

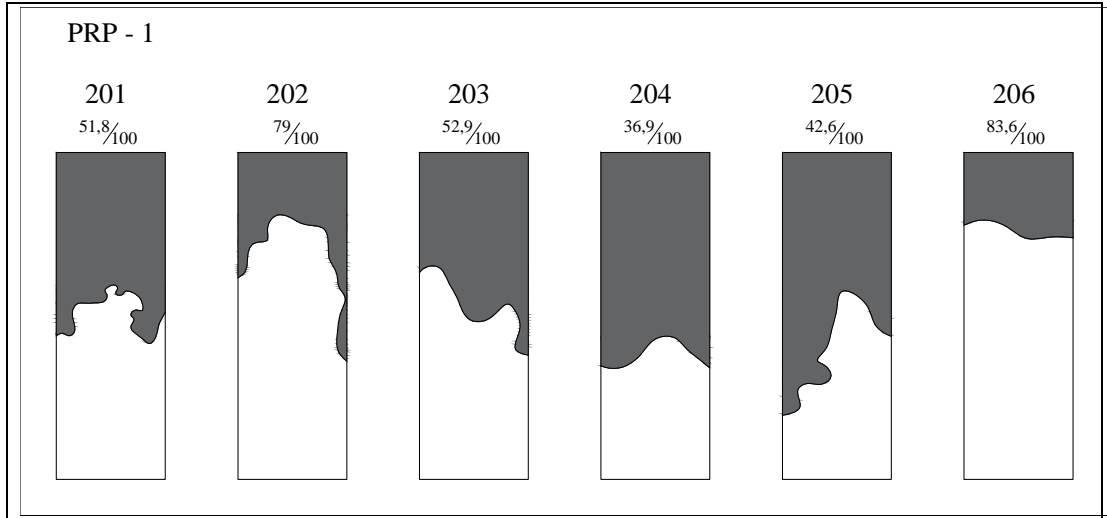
Tablo 4. 4 Antioksidan-S Grubu Flep Alan İllüstrasyonları



Antioksidan-s grubunun yaşayan flep alanı ortalaması $70,07 \pm 12,64$ olarak tespit edildi.

PRP – 1 grubunun flep yaşabilirlik durumu aşağıdaki gibiydi;

Tablo 4. 5 PRP-1 Grubu Flep Alan İllüstrasyonları

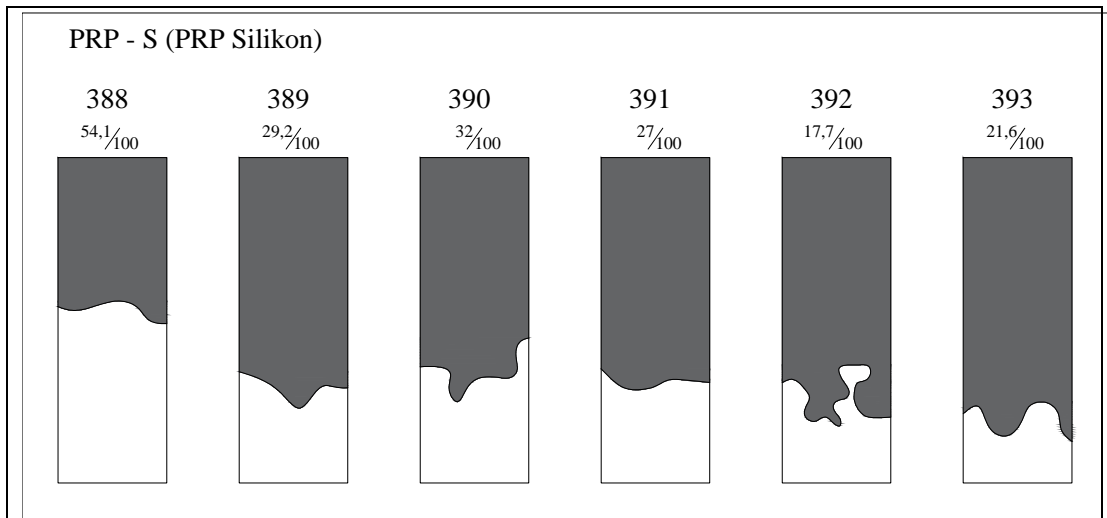


Denek No	PRP - 1 Grubu	Flep Yaşayan Alanın Toplam Alana Oranı
201		51,8
202		79
203		52,9
204		36,9
205		42,6
206		83,6

PRP-1 grubunun yaşayan flep alanı ortalaması $\%57,80 \pm 19,19$ olarak tespit edildi.

PRP –S grubunun flep yaşabilirlik durumu aşağıdaki gibiydi;

Tablo 4. 6 PRP-S Grubu Flep Alan İllüstrasyonları



Denek No	PRP - S Grubu	Flep Yaşayan Alanın Toplam Alana Oranı
388		54,1
389		29,2
390		32
391		27
392		17,7
393		21,6

PRP-S grubunun yaşayan flep alanı ortalaması $30,26 \pm 12,77$ olarak tespit edildi.



Figure 4.1 - PRP – S Grubundan İllüstrasyon Öncesi Bir Örnek

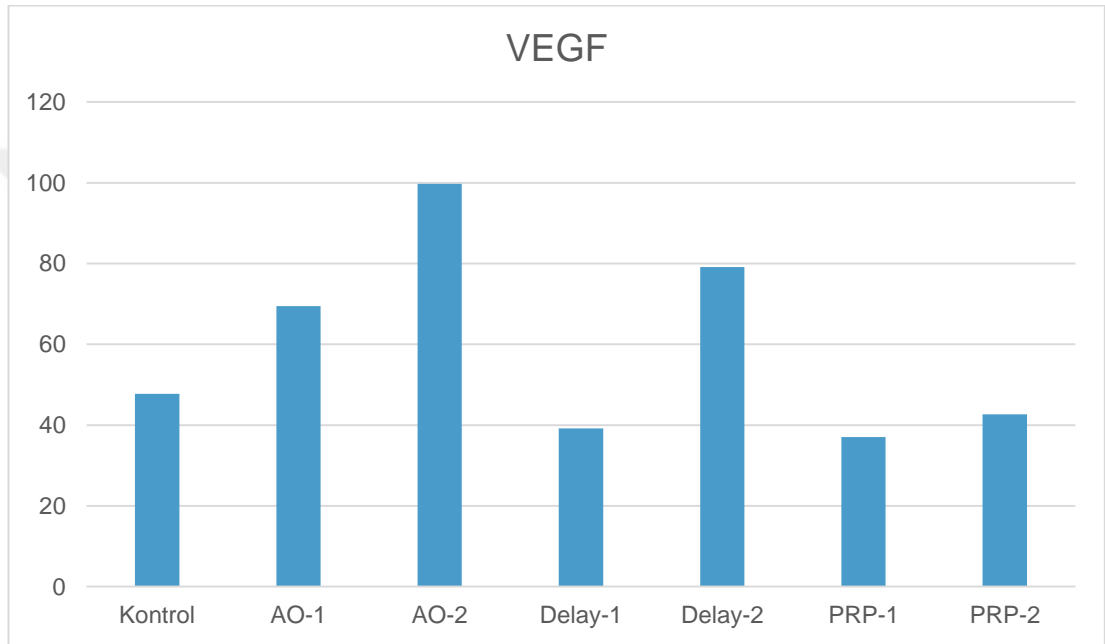
4.2 Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

%10'luk formaldehit ile saklanan dokular histopatoloji laboratuvarında işleminden geçirilerek paraffin bloklar halinde tespit edildi. Leica® RM 2125 RT mikrotom aleti ve Leica® mikrotom bıçakları kullanılarak 3 µm kalınlığındaki paraffin kesitler alındı. Bu kesitlere genel dokuyu, hasar alanlarını değerlendirmek için hematoksilin-eozin, kollajeni değerlendirmek için Masson Trikrom boyaması ve anjiogenezi değerlendirmek için VEGF immunhistokimyasal boyamaları yapıldı.

4.2.1 VEGF Değerlendirilmesi

Yeni oluşan damarlar, endotelial hücrelerin VEGF ekspresyonu sayesinde VEGF immünohistokimyasal boyama ile boyandı. İşlem görmüş dokularda 100'lük büyütme ile 10 farklı bölgede damarlar sayılarak anjiogenez değerlendirildi. Kontrol grubunda bu 47.71 ± 6.47 iken AO-1'de 69.42 ± 10.30 , AO-2'de 99.71 ± 39.33 , Delay-1'de 39.14 ± 10.38 , Delay-2'de 79.14 ± 15.39 , PRP-1'de 37.00 ± 11.08 , PRP-S'de 42.66 ± 24.29 olarak tespit edildi.

Tablo 4. 7 VEGF Ekspresyon Dağılımı



İstatistiksel verilerin analizi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerlendirmede p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmekteydi.

AO-1 (p= 0,001), AO-S (p=0,004), Delay-2 (p=0,001) gruplarında kontrol grubuna karşı anlamlı artış saptanırken, PRP-1 grubunda (p=0,035) kontrol grubuna karşı anlamlı azalma mevcuttu.

4.2.2 Hematoksilen Eozin ve Masson 3'lü Boyama Sonuçları

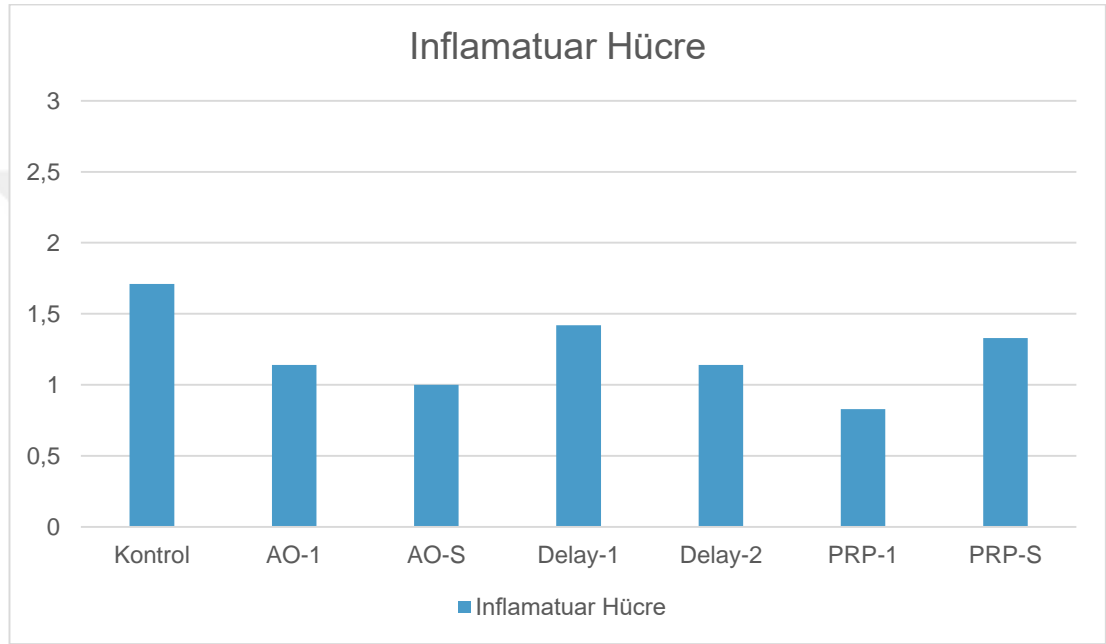
Biopsilerde oluşan inflamasyon reaksiyonunu ve oluşan nekrozun düzeyini belirlemek üzere 3 parametreye bakıldı. Bunlar inflamatuvar hücre yoğunluğu, kollajen yoğunluğu ve fibroblast proliferasyonuydu. Ayrım olmaması durumunda 0, az olması durumunda 1, orta miktarda olması durumunda 2, yoğun olması durumunda 3 puan ile

ifade edildi. İstatistiksel inceleme Kruskal Wallis testi ile yapıldı, p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.2.2.1 İnflamatuar Hücre Yoğunluğu Değerlendirmesi

Kontrol grubunda 1.71 ± 0.75 , AO-1 grubunda 1.14 ± 0.37 , AO-S grubunda 1.00 , Delay-1 grubunda 1.42 ± 0.53 , Delay-2 grubunda 1.14 ± 0.37 , PRP-1 grubunda 0.83 ± 0.40 , PRP-S grubunda 1.33 ± 0.81 puan ortalaması tespit edildi.

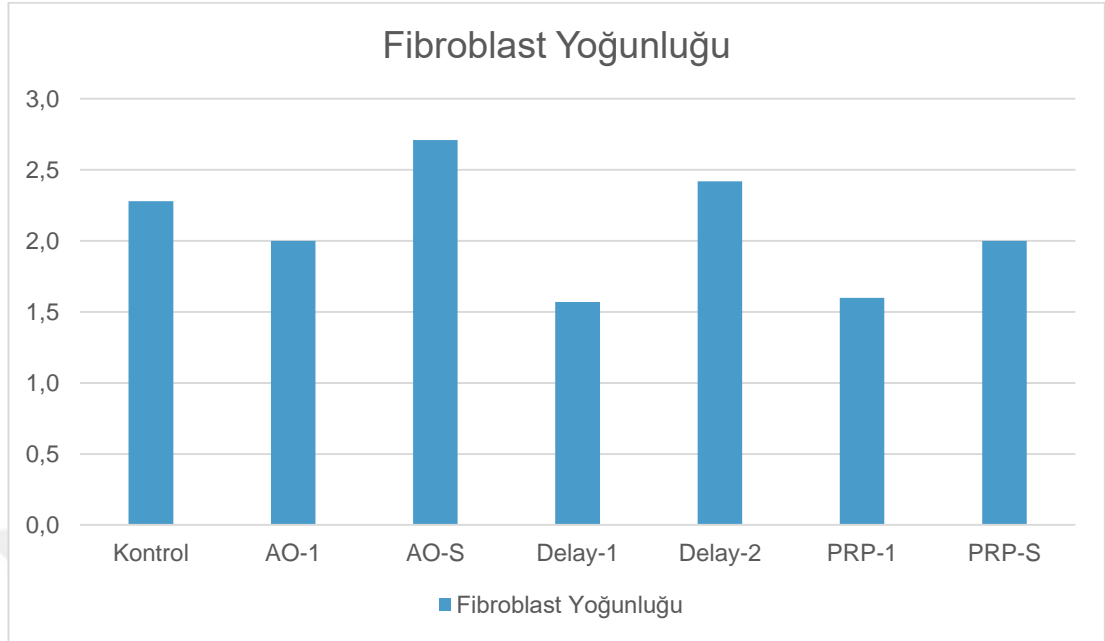
Tablo 4. 8 İnflamatuar Hücre Dağılımı



Tüm gruplarda kontrol grubuna göre inflamatuar hücre sayısında azalma mevcuttu ancak gruplar arasında istatistiksel farklılık tespit edilemedi.

4.2.2.2 Fibroblast Yoğunluğu Değerlendirmesi

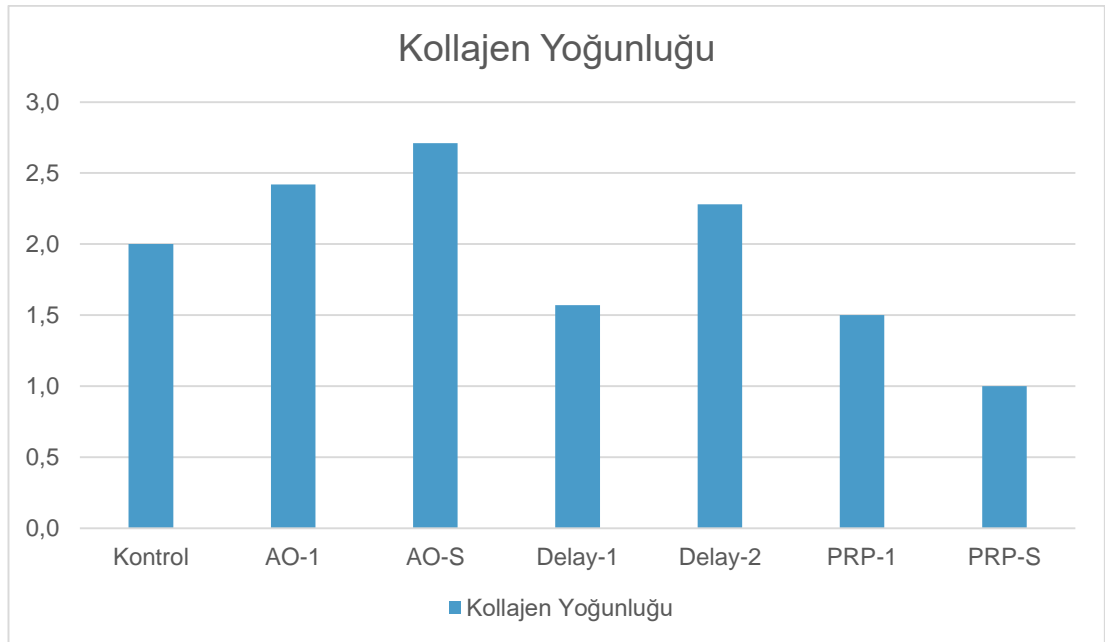
Tablo 4. 9 Fibroblast Yoğunluğu Dağılımı



İstatistiksel analizde PRP-1 ve AO-S grubu arasında anlamlı fark çıktı. Ayrıca Delay-1 ve AO-S grupları arasında da anlamlı fark tespit edildi. Ancak kontrol grubu ile anlamlı farklılık tespit edilemedi.

4.2.2.3 Kollajen Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Tablo 4. 10 Kollajen Yoğunluğu Dağılımı



İstatistiksel analizde PRP-S ve AO-1, Delay-1 ile AO-S, PRP-1 ile AO-S, PRP-S ile AO-S ve PRP-S ile Delay-2 grupları arasında anlamlı fark tespit edildi.

Ancak Kontrol grubu ile gruplar arası anlamlı sonuç elde edilemedi.

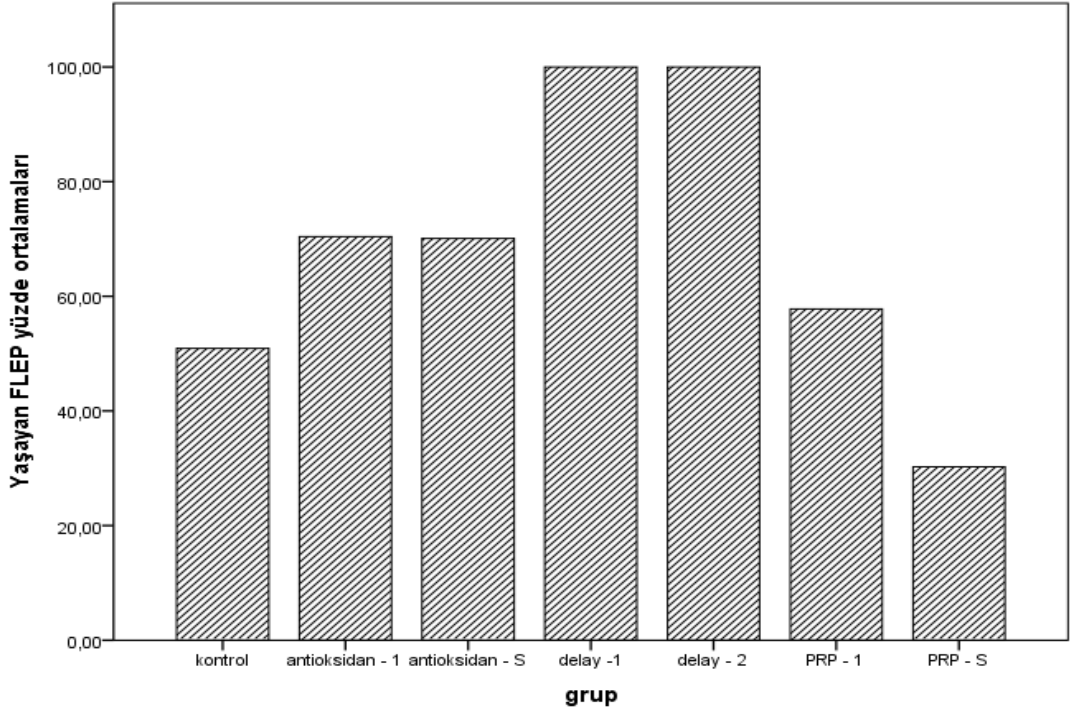


4.4 Flep Alan İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

Fleplerin yaşayan alan ortalama değerleri, AutoCad ve Photoshop ile alan hesabı yapıldıktan sonra yaşayan alanların toplam flep alanına oranlanması ile tespit edildi. Elde edilen veriler Anova (Post- Hoc Tukey) testi ile değerlendirildi. İstatistiksel farklılık ($p < 0.05$) tespit edilen gruplar işaretlendi.

Çalışmamızda kontrol grubu ile antioksidan-1, antioksidan-s, delay-1,delay-2 ve prp-s grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca antioksidan-1 grubu ile prp-s grubu arasında, antioksidan-s grubu ile prp-s grubu arasında, prp-1 grubu ile prp-s grubu arasında anlamlı fark tespit edildi. Bunların dışında delay gruplarının yaşayan flep bölgelerinin diğer tüm gruplara anlamlı üstünlüğü tespit edildi.

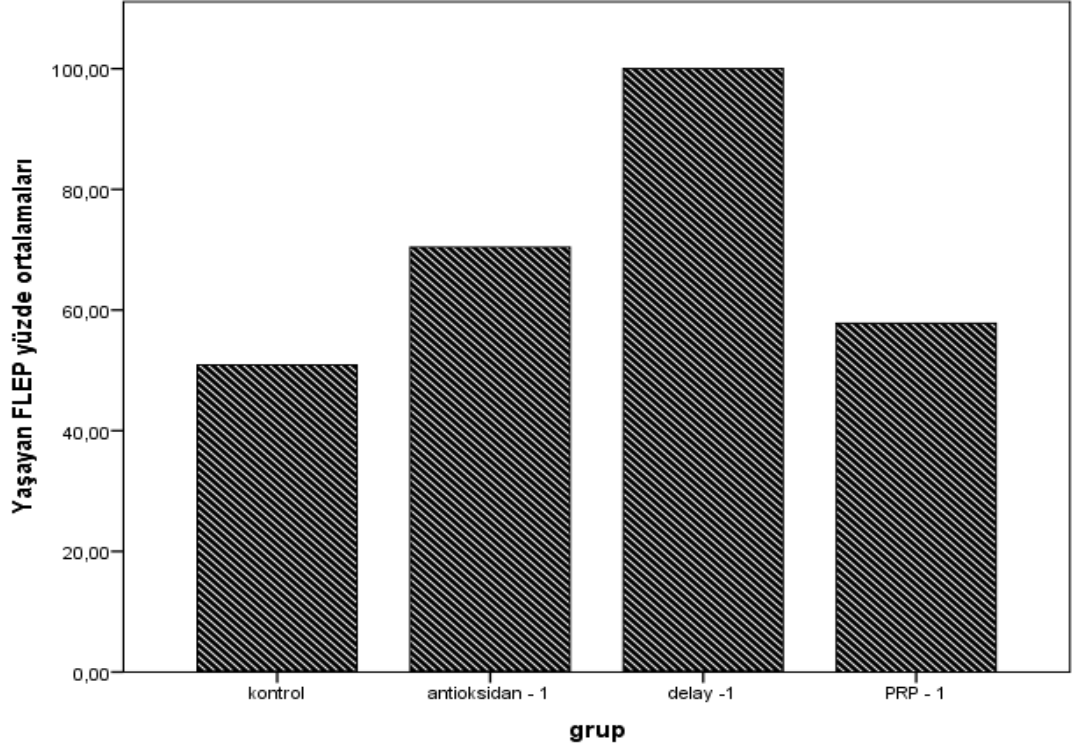
Tablo 4. 11 Grupların Yaşayan Flep Alanlarına Göre Dağılımı



Antioksidan-1 ve antioksidan-s gruplarının kontrol grubuna üstünlüğü ($p=0,032$ ve $p=0,037$) ile ALA ve l-karnitin kombinasyonunun flep yaşayabilirliğini arttırdığı istatistiksel olarak tespit edildi.

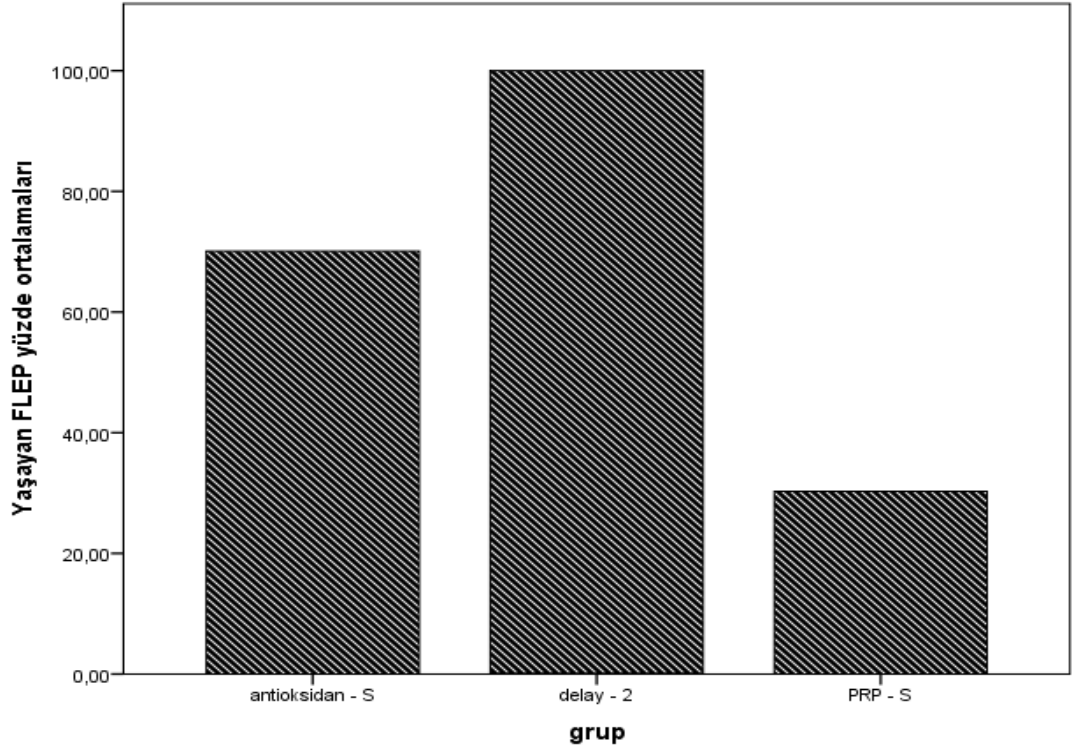
Aynı zamanda kontrol grubu ile prp-1 grubu arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,92$), prp-s grubu ile anlamlı fark bulunması ($p=0,028$) silikon ile iskemi yaratılan modelin başarılı olduğu şeklinde yorumlandı.

Tablo 4. 12 Silikon kullanılmayan grupların alan ilişkisi



Mefarlane flebinin yaşayabilirliğini arttırmada en başarılı yöntem cerrahi geciktirme (%100) olarak tespit edilirken ikinci arttıran yöntem antioksidan uygulaması (%70) olarak bulundu. PRP uygulaması (%50) anlamlı fark yaratmadı.

Tablo 4. 13 Silikon ile İskemi Yaratılan Grupların Karşılaştırılması



Tabanına silikon yerleştirilerek iskemi derecesi arttırılan gruplara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde delay-2'nin yaşayabilirliği en çok arttıran ($p=0,000$), antioksidan-s'nin ise ikinci sırada arttıran grup olduğu ($p=0,037$) tespit edildi. Prp-s'nin ise kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı derece yaşayan flep alanında azalma tespit edildi ($p=0,028$).

5. TARTIŞMA

Random paternli cilt flepleri, plastik cerrahide flep ile onarım ameliyatları arasında en sık kullanılan flep çeşididir. Bu onarım ameliyatlarının başarılı olabilmesinin temel unsuru flebin yaşayabilmesidir. Flepte kısmi veya total kayıp ortaya çıkması ikincil operasyonlar, hastanede kalma süresinde ve tedavi maliyetinde artış, cerrah ve hasta güven ilişkisinde sarsılma gibi sonuçlara yol açmaktadır. Bunlar gibi ikincil sonuçlarla karşılaşmanın önüne geçmek amacıyla flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik araştırmalar başlamıştır. Bu araştırmaların ardından flep anatomisi, metabolizması, fizyolojisi ve patofizyolojisi teoriler üzerinden aydınlatılmıştır.

Flep kayıplarındaki temel unsur yeterli kan akımının sağlanamamasının ardından oluşan iskemik kaskad ve bunun sonucunda oluşan iskemi - reperfüzyon hasarıdır. İskemi, flep ameliyatı sonrası anatomik, hemodinamik ve metabolik olaylar zincirinin son aşamasında görülür. İskemi patofizyolojisini bilmek aydınlatıcı olabilir. Temel olarak oluşan hasar öncelikle azalmış dolaşım sonrası hücresel boyutta solunumun aerobikten anaerobiğe dönüşmesi, hücre içi laktat birikmesi ve pH'ta düşüş sonucu hücre membranındaki iyon pompalarının disfonksiyonu sonucu depo ATP tüketimidir. Reperfüzyon sağlandığında ise ATP tüketimi sırasında ortaya çıkan ksantin oksidaz ortama tekrar giren oksijeni, oksijen radikallerine çevirir. Serbest radikaller ise hücre membranındaki fosfolipid yapılarla reaksiyona girerek hücresel toksisiteye yol açar. Bunun sonucunda damarlarda endotel hasarı meydana gelir, trombosit ve nötrofiller endotele adheze olur, beraberinde koagülasyon kaskadı başlar (124). Koagülasyon kaskadı zaten azalmış dolaşımı daha da azaltarak dolaşım bozukluğuna sahip bölgenin nekroza gitmesine neden olur.

Flep distali iskemik durumlara en duyarlı bölgedir. Bunun sebebi ciltteki kan akımının bu bölgede en düşük seviyede olması ile açıklanır. Kan akımında artış flep organizasyonundan ancak 24 saat sonra ortaya çıkar. Bu duruma literatürde 'no-reflow fenomeni' denir. Bahsedilen durum doku kaybı öncesi gerçekleşen mikrovasküler hasara, lümen tıkanmasına, inflamatuvar hücre aktivasyonuna ve tüm bu etmenlerin birbirlerini desteklemesine bağlıdır(125).

Ortaya çıkan hipoksi ile savaşıma, mevcut vaskülariteyi arttırma, ya da reperfüzyon hasarı sırasında ortaya çıkan kaskadı etkisizleştirmeye yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır (2,122,123,126-128).

Bazı çalışmalara göz atacak olursak; Nakatsuka ve ark. porsin deneklerde glukokortikoidlerin vaskülarizasyona ve flep canlılığına etkilerini muskulokutanöz fleplerde araştırmışlardır (129). Zaccaria ve ark. vitamin C kullanımının iskemi – reperfüzyona bağlı zararı azalttığını ifade etmiştir (130), Stewart ve ark. random cilt flebi sağkalımının hiperbarik oksijen tedavisi ile arttığını göstermişlerdir (131). Manson ve ark. veno-oklüzif durumda tek doz süperoksit dismutaz tatbik ederek kontrol grubunda tamamen kaybedilen flepleri %50 oranında hayatta tutmayı başarmıştır (132). Latifoglu ve ark. kalsiyum kanal blokerlerinin, cilt flebi yaşayabilirliğinin nikotin ile güçleştirilmiş durumlarda, flep yaşayabilirliğini arttırdığını göstermiştir (133). Axford - Gately ve ark. yüksek doz vitamin E'nin iskemiye azaltmada pozitif etkiye sahip olduğunu ifade etmiştir (134). Im ve ark. benzer sonuçlara tek doz allopürinol ile ulaşmışlardır. Angel ve ark. flep operasyonu sırasında ortaya çıkan hematoma lipid peroksidasyon ürünlerinde bir artışa neden olduğunu ve oksijen radikallerini nötralize edici ajanlarla nekrozun azaltılabileceğini göstermişlerdir (135). Bir diğer çalışmada kullanılan desferoksamin'in yine aynı şekilde flep yaşayabilirliğini arttırdığı tespit edilmiştir (136).

Plastik Cerrahi klinik yaklaşımlarında random deri fleplerinin bölge ve uzunluk-genişlik kuralları çerçevesinde kaldırılması sonrası flep nekrozu sık görülmez, ancak defekt alanına bağlı ciddi morbidite ile sonuçlanır. Random kan akımı paternli deri flep tasarımında öngörülemeyen flep kaybının üstesinden gelmek için, hem cerrahi hem de farmakolojik yöntemler de dahil olmak üzere çeşitli önlemler alınmıştır. Bununla birlikte, cerrahi gecikme haricinde hiçbir yöntemin flep sağkalımını iyileştirmede etkili olmadığı ve cerrahi yöntemlere veya farmakolojik ajanlara herhangi bir dezavantaj olmaksızın klinik kullanıma yoğun olarak uygun olmadığı bulunmuştur. Cerrahi geciktirme flep vaskülaritesini ve yaşayabilirliğini arttırmada bilinen en efektif ve en sık kullanılan yöntemdir. Ancak her yöntem gibi kendine has dezavantajlara sahiptir. Bunlar ilk enfeksiyona bağlı artmış ağrı, enfeksiyon, kanama, şişme riski sayılabilir. Aynı zamanda iki aşamalı bir cerrahi yöntem olması, uzun süreli yara bakımına gerek duyması, akut kapama gerektiren

travma ve durumlarda uygulanamaması asıl uygulama güçlüğü yaratır. Bu noktada pek çok araştırmacı cerrahi geciktirmeyi bir kontrol noktası kabul ederek pek çok farmakolojik ajanı ve tıbbi yöntemi delay ile karşılaştırdıkları çalışmalar yapmıştır. Bunlara örnek vermek gerekirse Gümüş ve arkadaşları cerrahi geciktirme ile minoksidili karşılaştırmış, cerrahi geciktirmenin ve minoksidilin kontrol grubuna üstün olduğunu ancak minoksidilin cerrahi geciktirmeye üstün olmadığını tespit etmişlerdir (137). Diğer bir çalışmada Acartürk ve ark. cerrahi geciktirmeyi flebe perforatör arter dahil etme yöntemi ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, kendi çalışmamızda olduğu gibi delay yöntemi sırasında tabandan ayrılmadan perforatör arter korunarak geciktirme yapılan flepler %100 oranında yaşamış, korunmadan geciktirme %70, geciktirme olmaksızın perforatör korunarak %75, geciktirme olmaksızın perforatör korunmadan %50 civarında flep yaşayabilirliği gösterilmiştir (138). Menevşe ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise polidokanol ile yapılan kimyasal geciktirme, cerrahi geciktirme ile karşılaştırılmış, kontrolün %52, cerrahi geciktirmenin %64, kimyasal geciktirmenin %71 oranında yaşayan alana sahip olduğunu tespit edilmiştir (139). Bir diğer çalışmada Erçöçen ve ark. cerrahi geciktirmeyi laser-geciktirme ile flep dolaşımı açısından karşılaştırmıştır (140). Altinel ve ark. yaptığı çalışmada ise cerrahi delay paternlerinin flep yaşayabilirliğine etkisini araştırmış ve Mcfarlane flebine ek olarak unilateral pedikül eklenmesinin, bilateral ve kranial flep eklenen diğer gruplara üstün olduğunu tespit etmiştir (141). Bu bilgiler ışığında flebin yeterli miktarda iskemiye uğramamasının etkili cerrahi geciktirme sonucu ortaya çıkarmadığı düşünülebilir. Gözü ve arkadaşları tarafından yine yapılan bir diğer çalışmada oktreotidin cerrahi geciktirmeyi taklit ettiği ve flep yaşayabilirliğini arttırdığı görülmüştür. Ancak diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da cerrahi geciktirmenin üstün gelerek yaşayan flep alanı cerrahi geciktirme için %79, oktreotid için %65 ve kontrol grubu için %40 bulunmuştur (142). Du ve arkadaşlarının Mcfarlane flep dolaşımı üzerine yaptıkları bir araştırmada ise tabandan tamamen ayrılarak cerrahi geciktirme yapılan grup %81, kontrol grubu %63 oranında yaşayabilirlik göstermiştir (143). Huemer ve ark. yaptığı çalışmada ise cerrahi geciktirme, nonivamid ve nicoboxil kombinasyonu ile yapılan kimyasal geciktirme ile karşılaştırılmış ve yaşayan flep alan oranları sırası %80 ve %71 bulunmuştur (144). Masaoka ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise flebin pedikülleri arka

bacaklara sıkıca takılan lastik bantlar vasıtasıyla herhangi bir cerrahi işlem yapmadan oklüze edilmiş ve geciktirme benzeri bir etki başarılmıştır. Bu çalışmada oklüzyon süreleri sırasıyla 15, 30 ve 60 dk olacak şekilde ayarlanmış ve sonrasında bantlar açılıp 10 dk reperfüzyonun ardından Mcfarlene flepleri organize edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu ile 15 dk iskemi arasından fark bulunmazken, 15 dk ile 60 dk arasında yaşayan flep alanlarında 60 dk'lık grup lehine anlamlı fark bulunmuştur (145). Orhan ve ark. yaptığı çalışmada ise liposuction bir geciktirme metodu olarak denenmiş ve cerrahi delay ile benzer yaşayan alan artışı tespit edilmiştir (146). Altinel ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise iki adet cerrahi geciktirme tekniği denenmiştir, bu tekniklerden ilki flebin her iki yanından longitudinal olarak uzanan tam kat insizyonlar ile delay, ikincisi ise buna ek olarak tabandan ayırarak altına silikon tabaka yerleştirme ile delaydir. Her iki grup flepte de delay sonrası flep kaldırılmasını takiben fleplerde nekroz görülmemiştir (147).

Bu çalışmada ise literatürden farklı olarak flep yaşayabilirliği vücudumuzda endojen reaksiyonlarda görev alan, güçlü antioksidan özellikleri ile flep kaldırılması sonrası mikrovasküler hasar yaratarak iskemiye derinleştiren serbest oksijen radikallerini nötralize eden ALA ve L-karnitinin olası sinerjistik etkisini, cerrahi geciktirme ve olog kan ürünlerinin flep yaşayabilirliğini artırma miktarları ile karşılaştırdık.

ALA vasıtasıyla, antioksidan ilaçlar serbest radikallerin yarattığı patolojik süreçleri engelleyebilir, yavaşlatabilir hatta onarılmasında iş görür. ALA vitamin E, vitamin C, ubikinon, glutatyon gibi içsel olarak mevcut antioksidanların yeniden oluşturulması, serbest radikallerin yakalanması, metal şelasyonu, tamir sistemlerinde etkisi ile çok etkili bir antioksidandır (6,7). ALA lipid peroksidasyonu, t helper lenfosit fonksiyonları ve endojen antioksidasyon seviyesinde artış açısından olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise astımda havayolu yangısını azalttığı, katarakt formasyonunu azalttığı, ciltte yangıyı düşürdüğü, sinirsel ileti hızında ve kan akımında artış yaptığı, etanol plazma düzeylerinde düşüşe yol açtığı, hipokampal hasarı azalttığı ortaya konmuştur (6,7). Bu etkileri sayesinde katarakt, radyasyon hasarı, felç, Parkinson, beyin iskemisi, deri yangısı, diabetik nöropati, AIDS hastalarında, renal taş oluşumu ve etanol zehirlenmesinde prelinik ve klinik çalışmalarda kullanımı devam etmektedir (6,8,9).

L-Karnitin ATP sentezinde, organik asitlerin (pirüvik asit, benzoik asit) uzaklaştırılmasında ve mitokondri zarından açıl KoA geçirilerek uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizmasında iş gören bir moleküldür. Aynı zamanda fonksiyon itibariyle karbonhidrat ve yağ metabolizmalarında rolü vardır. Kalp ile kas çalışması sırasında ihtiyaç duyulur. İnfertilitede kullanım alanı bulması sperm motilitesini arttırmaktan ötürüdür. Diabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarda ve immün sistemi güçlendirmek amacıyla destek tedavisi olarak kullanılır (73). L-karnitinin membran dengelemesi, serbest oksijen radikallerine (SOR) karşı uzaklaştırma etkisi, mitokondrial hasar önleme ve bu sayede enerji üretim artışı etkilerinden dolayı antioksidan olarak görev görür. Ayrıca L-Karnitin kardiyak yetmezlik ve ritim bozukluklarındaki olumlu etkileri, lipid profilindeki yararları, efor kapasitesi artışı ve angina ataklarını azaltması sayesinde gıda takviyesi olarak önerilir.

Anjiyogenez normal fizyolojik şartlarda ortaya çıktığı gibi bazı patolojik durumlarda da artabilir. Yapılan çalışmalarla bazı büyüme faktörlerinin anjiyogenezi tetiklediği tespit edilmiştir. Büyüme faktörleri, spesifik hücre gruplarına kendine özgü reseptörler vasıtasıyla etki eden, protein yada glikoprotein yapıda sitokinlerdir. Sitokinler işlevlerini tek olarak gösterebilirken, bazı durumlarda diğer sitokinlerle beraber de çalışabilirler. VEGF üzerinde en çok çalışılmış ve en yüksek düzeyde yeni damar oluşumunu tetikleyen sitokindir. VEGF salınımının hipoksi ile uyarıldığı saptanmıştır (148,149). VEGF aynı anda vazodilatasyon yaratırken, diğer taraftan selüler migrasyonu ve apoptozu engeller (150). Fibroblastlar yara iyileşmesinde endotel hücrelerinin ve inflamatuvar hücrelerin bölünmesi ve migrasyonu açısından görev sahibidir, Vasküler permeabilityyi artırır ve bu sayede yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar (151,152). Vasküler endotelial büyüme faktörünün anjiyogenezi başlatıp damar yaralanmaları sonrasında endotelial proliferasyonu arttırdığı tespit edilmiştir (153,154). Petersen ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise tendonda anjiyogenez için VEGF'nin kritik olduğu bulunmuştur (155).

Deneyimizde kontrol grubunda flep yaşama oranını %51 bulduk, bu değer Acartürk ve ark. yaptığı çalışma ile uyumlu olduğu görüldü, bu çalışmada bizim çalışmamızla örtüşen şekilde perforatörlerin korunduğu bir delay tekniği uygulanmış ve aynı şekilde perforatörlerin korunduğu delay grubunda flep elevasyonunu takiben fleplerde nekroz görülmemiştir.

Antioksidan – 1 grubunda flep yaşama oranını %71, Antioksidan – S grubunda flep yaşama oranını %70, PRP – 1 grubunda flep yaşama oranını %58, PRP – S grubunda flep yaşama oranını %30, Delay – 1 ve Delay – S gruplarında ise kayıpsız şekilde %100 olarak tespit ettik.

İstatistiksel çalışmada alan hesaplamaları değerlendirildiğinde AO-1, AO-S, Delay-1 ve Delay-2 gruplarının kontrol grubuna kıyasla yaşayan flep alanında artışı anlamlı olarak tespit edildi. VEGF immünohistokimyasal boyanma ile ölçümlerde AO-1, AO-S ve Delay-2 gruplarında kontrol grubuna kıyasla yeni damar sayısında artış anlamlı olarak tespit edildi. Hemotoksilen&Eozin ile boyama sonrası inflamatuvar hücre değerlendirmesinde tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla azalma mevcuttu ancak istatistiksel olarak yeterli değildi. Fibroblast ve kollajen yoğunluğu değerlendirmesinde ise kontrol grubuna karşı anlamlı fark tespit edilemedi.

ALA ve L-karnitin beraber kullanılması cerrahi geciktirme yöntemine, flep yaşayabilirliği açısından üstünlüğü bulunmamaktadır ancak Rohrich ve ark. belirttiği üzere flep yaşayabilirliğini arttıracak ilaç kolay uygulanabilir, güvenilir, ucuz, elde edilmesi kolay, flep nekrozuna karşı koruyucu özelliklere sahip olmalıdır (156). Bu anlamda ALA ve L-karnitin, delay uygulamasına kıyasla akut durumlarda kullanılabilmesi, tek operasyon gerekliliği, ucuz ve ulaşılır olması, güvenilir ve kolay bulunabilmesi, enfeksiyon, ağrı, uzun takip süresi, rutin pansuman gerekliliği ihtiyacı olmaması ile klinik kullanımda üstünlüklere sahiptir.

Bu üstünlükler göz önünde bulundurulduğunda ALA ve L-karnitin'in flep yaşayabilirliğini arttırmak amacıyla kullanımı, cerrahi geciktirme uygulamasının yerini almasına dahi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'nin kullanımına girmeye uygun olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Random kan akım modeline sahip fleplerde vücut lokalizasyonuna uygun en – boy oranlarına uyulmaması halinde flep distal ucunda nekroz görülmesi sık rastlanan bir durumdur. Ancak defekt onarımı pratiğinde hastaların kendilerine özgü yaralanma şekilleri bu en-boy sınırlarının zorlanması gereken durumlar yaratabilir. Bu durumlarda kullanılacak random kan akım modeline sahip fleplerin dolaşımının iskemik durumlara dirençli hale getirilmesi ilerde gelişebilecek nekroz, form ve fonksiyon kaybı, olası ikincil operasyon gerekliliğinin önüne geçer.

Cerrahi geciktirme uygulaması flep yaşayabilirliğini arttırmak için en sık kullanılan ve en başarılı sonuç veren yöntemdir. Ancak iki aşamalı operasyon ihtiyacı, ilk operasyon sonrası takiplerde enfeksiyon, ağrı, rutin pansuman ihtiyacı, uzun takip süresi, akut durumlarda kullanılamaması dezavantajlarıdır.

Deneyimizde kullanılan L-karnitin ve ALA kombinasyonu başka branşlarca sinir sistemi iskemilerini tedavi etmekte, nörolojik hastalıkların tedavisinde, infertilitede, kardiyolojik rahatsızlıklarda, mezenter iskemisinde araştırılmış ve etkili bulunmuştur. Biz de bu kombinasyonu genel olarak flep yaşayabilirliğinin test edildiği Mcfarlane flebi üzerinde kullandık. Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığını tespit ettik.

Kombinasyonda kullanılan aktif maddelerin uygulama kolaylığı, kolay temin edilebilir olması, ek cerrahi gereksinimi olmaması ve güvenilirliği nedeniyle geniş kullanım alanına sahip olabilir.

Bu çalışma vasıtasıyla ALA ve L-karnitin random kan akımına sahip flep modellerinde yaşayan flep alanında ve yeni damar oluşumunda artışa sahip olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir, ancak mevcut verilerin güçlenmesi amacıyla daha çok denek içeren çalışmaların yapılması ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

1. **Efeođlu FB, Gökkyaya A, Karabekmez FE, Fırat T, Gorgu M.** Effects of omentin on flap viability: an experimental research on rats. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery* **2019**;1-9.
2. **Kargi E, Deren O, Babuccu O, Hosnuter M, Erdogan B.** Dual synergistic effect: the effect of dexamethasone plus carnitine on skin flap survival. *Annals of plastic surgery* **2004**; 53(5):488-491.
3. **Picard-Ami JL, MacKay A, Kerrigan CL.** Pathophysiology of ischemic skin flaps: differences in xanthine oxidase levels among rats, pigs, and humans. *Plastic and reconstructive surgery* **1991**; 87(4):750-755.
4. **de la Ossa JC, Malago M, Gewertz BL.** Neutrophil-endothelial cell binding in neutrophil-mediated tissue injury. *Journal of Surgical Research* **1992**; 53(1):103-107.
5. **Aslan G, Karacal N, Görgü M, Erdoğan B.** Nonsurgical delay of cutaneous flaps using the flashlamp pumped pulsed dye laser. *Annals of plastic surgery* **2000**; 44(3):277-281.
6. **Biewenga GP, Haenen GR, Bast A.** The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *General Pharmacology: The Vascular System* **1997**; 29(3):315-331.
7. **Cho YS, Lee J, Lee T-H, Lee EY, Lee K-U, Park JY, Moon H-B.** α -Lipoic acid inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma. *Journal of allergy and clinical immunology* **2004**; 114(2):429-435.
8. **Karakoyun B, Yüksel M, Ercan F, Erzik C, Yeğen BÇ.** Alpha-lipoic acid improves acetic acid-induced gastric ulcer healing in rats. *Inflammation* **2009**; 32(1):37-46.
9. **A. T.** Mezenterik vasküler hastalıklar. İ. S, editor. Ankara: Güneş Kitabevi. **2004**.
10. **Thomas EL, Grisham MB, Jefferson MM.** Myeloperoxidase-dependent effect of amines on functions of isolated neutrophils. *The Journal of clinical investigation* **1983**; 72(2):441-454.
11. **Tyner TR, Russell D, Yamaguchi KT.** Effects of lipoic acid and a reduced-calorie diet on skin flap survival in a rat model. *Plastic and reconstructive surgery* **2004**; 114(7):1980-1982.
12. **Basci D GA.** Basics of Flaps. *Essentials of Plastic Surgery*. 2nd Edition ed. **2014**.
13. **Cormack G, Lamberty B.** The arterial anatomy of skin flaps. 1994. New York: Churchill Livingstone.
14. **Daniel R.** Principles and physiology of skin flap surgery. *Plast Reconstr Surg* **1990**; 73:225-378.

15. **Kerrigan CL.** Skin flap failure: pathophysiology. *Plastic and reconstructive surgery* **1983**; 72(6):766-777.
16. **Taylor G, Palmer J, McManamny D.** The vascular territories of the body (angiosomes) and their clinical applications. *Plastic surgery* **1990**; 1:329-378.
17. **Dunn RM, Mancoll J.** Flap models in the rat: a review and reappraisal. *Plastic and reconstructive surgery* **1992**; 90(2):319-328.
18. **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):177-182.
19. **Ohara H, Kishi K, Nakajima T.** Rat dorsal paired island skin flaps: a precise model for flap survival evaluation. *The Keio journal of medicine* **2008**; 57(4):211-216.
20. **Khouri R.** Standardizing the dorsal rat flap. **1986.** p 590-591.
21. **Araştırma BMDMT.** Doku ve Organ Nakli Modelleri (1. Baskı). İstanbul: Argos **1995**; 455.
22. **Nakajima H, Fujino T, Adachi S.** A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. *Annals of plastic surgery* **1986**; 16(1):1-19.
23. **Bhishagratna KL.** An English translation of The Sushruta Samhita: based on original Sanskrit text: author. **1911.**
24. **G. T.** De curtorum chirurgia per institione. Venice: Gaspare Bindoni **1597.**
25. **Carpue JC.** An Account of Two Successful Operations for Restoring a Lost Nose Including Description of the Indian and Italian Methods. London: Longman; 1816.
26. **Manchot C.** Die Hautarterien des menschlichen Körpers: Vogel. **1889.**
27. **Tansini I.** Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. *Gazz Med Ital* **1906**; 57(57):141.
28. **Davis JS.** *Plastic surgery: its principles and practice:* Blakiston. **1919.**
29. **Gillies H.** *Plastic Surgery of the Face.* London: H Frowde. Hodder & Stoughton; 1920.
30. **Stark W.** The use of pedicled muscle flaps in the surgical treatment of chronic osteomyelitis resulting from compound fractures. *JBS* **1946**; 28(2):343-350.
31. **Owens N.** A compound neck pedicle designed for the repair of massive facial defects: formation, development and application. *Plastic and Reconstructive Surgery* **1955**; 15(5):369-389.

32. **McGregor I.** The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. *Plastic and Reconstructive Surgery* **1964**; 34(1):107.
33. **Bakamjian V.** A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plastic and Reconstructive Surgery* **1965**; 36(2):173-184.
34. **GER R.** The technique of muscle transposition in the operative treatment of traumatic and ulcerative lesions of the leg. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* **1971**; 11(6):502-510.
35. **Lister G, McGregor I, Jackson I.** The groin flap in hand injuries. *Injury* **1973**; 4(3):229-239.
36. **Orticochea M.** The musculo-cutaneous flap method: An immediate and heroic substitute for the method of delay. *British Journal of Plastic Surgery* **1972**; 25:106-110.
37. **Hansen SL YD, Lang P, Sbitany H.** Flap classification and applications. *Nelligan Plastic Surgery. Volume Vol. I: Principles: Elsevier Saunders.* **2013**.
38. **McCRAW JB, Dibbell DG, Carraway JH.** Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories. *Plastic and Reconstructive Surgery* **1977**; 60(3):341-352.
39. **Wagner IJ.** Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *50 Studies Every Plastic Surgeon Should Know* **2014**:27.
40. **Ponten B.** The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. *British Journal of Plastic Surgery* **1981**; 34(2):215-220.
41. **McGregor IA, Morgan G.** Axial and random pattern flaps. *British Journal of Plastic Surgery* **1973**; 26(3):202-213.
42. **Brown D, Borschel G.** Flaps. Brown GH,(editör). *Michigan Manuel of Plastic Surgery* **2004**:22-33.
43. **SJ M.** Flap Physiology. In: VR H, ed. *Mathes Plastic Surgery.* Philadelphia. **2006**:483-506.
44. **Mathes S, Nahai F.** *Clinical Applicationsfor Muscle and Myocutaneous Flaps.* CV Mosby, St Louis Missouri, USA **1982**.
45. **Shokrollahi K, Whitaker I, Nahai F.** *Flaps: practical reconstructive surgery: Thieme.* **2017**.
46. **Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT.** Efficacy of topical nitroglycerin for random-pattern skin-flap salvage. *Plastic and reconstructive surgery* **1985**; 75(6):847-852.
47. **Morris SF, Taylor GI.** The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study. *Plastic and reconstructive surgery* **1995**; 95(3):526-533.
48. **Morris SF, Taylor GI.** Predicting the survival of experimental skin flaps with a knowledge of the vascular architecture. *Plastic and reconstructive surgery* **1993**; 92(7):1352-1361.

49. **Myers M.** Attempt to augment survival in skin flaps-mechanism of the delay phenomenon. *Skin flaps* **1975**.
50. **Restifo RJ, Ahmed SS, Isenberg JS, Thomson JG.** Timing, magnitude, and utility of surgical delay in the TRAM flap: I. Animal studies. *Plastic and reconstructive surgery* **1997**; 99(5):1211-1216.
51. **Vedder N.** Flap physiology. *Mathes Plastic Surgery*. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2006.
52. **Hoopes J.** Pedicle flaps: An overview. **1976**. The CV Mosby Company St. Louis. p 241-259.
53. **MYERS MB, CHERRY G, Myers MB.** Mechanism of the delay phenomenon. *Plastic and Reconstructive Surgery* **1969**; 44(1):52-57.
54. **Gaboriau HP, Murakami CS.** Skin anatomy and flap physiology. *Otolaryngologic Clinics of North America* **2001**; 34(3):555-569.
55. **Shepherd J.** Endothelium-derived relaxing (EDRF) and contracting factors (EDCF) in the control of cardiovascular homeostasis: the pioneering observations. Cardiovascular significance of endothelium-derived vasoactive factors **1991**:39-64.
56. **Weller R.** Nitric oxide—a newly discovered chemical transmitter in human skin. *British Journal of Dermatology* **1997**; 137(5):665-672.
57. **Vanhoutte PM.** Endothelial control of vasomotor function. *Circulation journal* **2003**; 67(7):572-575.
58. **Singel DJ, Stamler JS.** Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol* **2005**; 67:99-145.
59. **Guyton AC HJ.** Textbook of Medical Physiology. Missouri: Saunders Elsevier. **2006**:195.
60. **Rubanyi G.** Endothelium-derived vasoactive factors in health and disease. Cardiovascular significance of endothelium-derived vasoactive factors **1991**:xi-xix.
61. **Blaisdell F, Steele M, Allen R.** Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis. *Surgery* **1978**; 84(6):822-834.
62. **May Jr JW GrG.** Upper extremity replantation. *Curr Probl Surg* **1980**(17):633–717.
63. **SJÖSTRÖM M, NEGLÉN P, FRIDÉN J, EKLÖF B.** Human skeletal muscle metabolism and morphology after temporary incomplete ischaemia. *European journal of clinical investigation* **1982**; 12(1):69-79.
64. **Eckert P, Schnackerz K.** Ischemic tolerance of human skeletal muscle. *Annals of plastic surgery* **1991**; 26(1):77-84.

65. **Rutherford RB.** Nutrient bed protection during lower extremity arterial reconstruction. *Journal of vascular surgery* **1987**; 5(3):529-534.
66. **McCord J.** Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. **1987.** p 2402-2406.
67. **Granger D.** Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* **1986**; 548:47-63.
68. **Granger DN.** Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **1988**; 255(6):H1269-H1275.
69. **Singal P, Gupta M.** Role of free radicals in drug-induced myocardial effects. *Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine* CRC Press Inc, Boca Raton, Florida, USA **1989**; 1:287-295.
70. **Grisham M.** Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* **1988**; 33:150-155.
71. **Im MJ, Hoopes JE, Yoshimura Y, Manson PN, Bulkley GB.** Xanthine: acceptor oxidoreductase activities in ischemic rat skin flaps. *Journal of Surgical Research* **1989**; 46(3):230-234.
72. **Im MJ, Shen W-H, Pak CJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE.** Effect of allopurinol on the survival of hyperemic island skin flaps. *Plastic and reconstructive surgery* **1984**; 73(2):276-278.
73. **Grisham MB, Jefferson MM, Melton D, Thomas E.** Chlorination of endogenous amines by isolated neutrophils. Ammonia-dependent bactericidal, cytotoxic, and cytolytic activities of the chloramines. *Journal of Biological Chemistry* **1984**; 259(16):10404-10413.
74. **Grisham MB, Jefferson M, Thomas E.** Role of monochloramine in the oxidation of erythrocyte hemoglobin by stimulated neutrophils. *Journal of Biological Chemistry* **1984**; 259(11):6757-6765.
75. **Vedder N, Winn R, Rice C, Chi E, Arfors K, Harlan J.** Inhibition of leukocyte adherence by anti-CD18 monoclonal antibody attenuates reperfusion injury in the rabbit ear. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1990**; 87(7):2643-2646.
76. **Tosa Y, Lee W, Kollias N, Randolph MA, May JJ.** Monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects skin flaps against ischemia-reperfusion injury: an experimental study in rats. *Plastic and reconstructive surgery* **1998**; 101(6):1586-1594; discussion 1595-1586.
77. **Stotland MA, Kerrigan CL.** E-and L-selectin adhesion molecules in musculocutaneous flap reperfusion injury. *Plastic and reconstructive surgery* **1997**; 99(7):2010-2020.
78. **Zamboni WA, Stephenson LL, Roth AC, Suchy H, Russell RC.** Ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle: CD 18-dependent neutrophil-endothelial adhesion and arteriolar

- vasoconstriction. *Plastic and reconstructive surgery* **1997**; 99(7):2002-2007; discussion 2008-2009.
79. **Dorion D, Zhong A, Chiu C, Forrest CR, Boyd B, Pang C.** Role of xanthine oxidase in reperfusion injury of ischemic skeletal muscles in the pig and human. *Journal of Applied Physiology* **1993**; 75(1):246-255.
80. **Murphy E, Cross H.** Na⁺/H⁺ and Na⁺/Ca²⁺ exchange: their role in the rise in cytosolic free [Ca²⁺] during ischaemia and reperfusion. *European Heart Journal, Supplement* **1999**; 1(K).
81. **Dennis S, Gevers W, Opie L.** Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? *Journal of molecular and cellular cardiology* **1991**; 23(9):1077-1086.
82. **Frelin C, Vigne P, Lazdunski M.** The role of the Na⁺/H⁺ exchange system in cardiac cells in relation to the control of the internal Na⁺ concentration. A molecular basis for the antagonistic effect of ouabain and amiloride on the heart. *Journal of Biological Chemistry* **1984**; 259(14):8880-8885.
83. **Lazdunski M, Frelin C, Vigne P.** The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. *Journal of molecular and cellular cardiology* **1985**; 17(11):1029-1042.
84. **Tani M, Neely JR.** Role of intracellular Na⁺ in Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of H⁺-Na⁺ and Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Circulation research* **1989**; 65(4):1045-1056.
85. **Tani M, Neely JR.** Na⁺ accumulation increases Ca²⁺ overload and impairs function in anoxic rat heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* **1990**; 22(1):57-72.
86. **Doering A, Lederer W.** The mechanism by which cytoplasmic protons inhibit the sodium-calcium exchanger in guinea-pig heart cells. *The Journal of Physiology* **1993**; 466(1):481-499.
87. **Yao A, Su Z, Nonaka A, Zubair I, Lu L, Philipson KD, Bridge JH, Barry WH.** Effects of overexpression of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger on [Ca²⁺]_i transients in murine ventricular myocytes. *Circulation research* **1998**; 82(6):657-665.
88. **Miyamae M, Camacho SA, Weiner MW, Figueredo VM.** Attenuation of postischemic reperfusion injury is related to prevention of [Ca²⁺]_m overload in rat hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **1996**; 271(5):H2145-H2153.
89. **Toda T, Kadono T, Hoshiai M, Eguchi Y, Nakazawa S, Nakazawa H, Higashijima N, Ishida H.** Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor cariporide attenuates the mitochondrial Ca²⁺ overload and PTP opening. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **2007**; 293(6):H3517-H3523.
90. **Cui K, Luo X, Xu K, Murthy MV.** Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2004**; 28(5):771-799.

91. **Shah PC, Brolin RE, Amenta PS, Deshmukh DR.** Effect of aging on intestinal ischemia and reperfusion injury. *Mechanisms of ageing and development* **1999**; 107(1):37-50.
92. **Baykal Y, Kocabalkan F.** Serbest radikalleri ve hücre hasarı. *Sendrom* **2000**; 9:31-36.
93. **Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* **2007**; 39(1):44-84.
94. **Oldham KM, Bowen PE.** Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial? *Journal of the American Dietetic Association* **1998**; 98(9):1001-1008.
95. **Azzi A DK, Kelly F.** Free radical biology - terminology and critical thinking. *FEBS Lett* **2004**(558):3-6.
96. **Cadenas E.** Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors* **1997**; 6(4):391-397.
97. **Yalçın AS.** Antioksidanlar. *Klinik gelişim* **1998**; 11(342-346).
98. **Aebi H.** [13] Catalase in vitro. *Methods in enzymology*. Volume 105: Elsevier. **1984**:121-126.
99. **T. O.** İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık. **2002**.
100. **Zhang F, Waller W, Lineaweaver WC.** Growth factors and flap survival. *Microsurgery* **2004**; 24(3):162-167.
101. **Vourtsis SA, Papalois AE, Agrogiannis GD, Spyriounis PK, Patsouris E, Ionac M.** Improvement of a long random skin flap survival by application of vascular endothelial growth factor in various ways of local administration in a rat model. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India* **2012**; 45(1):102.
102. **Bennett N.** Growth factors and wound healing. *Am J Surg* **1993**; 166:74-81.
103. **Lawrence WT, Diegelmann RF.** Growth factors in wound healing. *Clinics in dermatology* **1994**; 12(1):157-169.
104. **Eppley BL, Woodell JE, Higgins J.** Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plastic and reconstructive surgery* **2004**; 114(6):1502-1508.
105. **Rozman P, Bolta Z.** Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerologica Alpina Panonica et Adriatica* **2007**; 16(4):156.
106. **Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K.** The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *The Journal of bone and joint surgery British volume* **2009**; 91(8):987-996.
107. **Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier LA.** Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? *Sports health* **2010**; 2(3):203-210.

108. **Souza TF, Andrade AL, Ferreira G, Sakamoto SS, Albuquerque VBd, Bonfim S, Luvizotto MCR, Louzada MJQ.** Healing and expression of growth factors (TGF- β and PDGF) in canine radial ostectomy gap containing platelet-rich plasma. *Veterinary and Comparative Orthopaedics And Traumatology* **2012**; 25(06):445-452.
109. **Silva R, Carmona J, Rezende C.** Intra-articular injections of autologous platelet concentrates in dogs with surgical reparation of cranial cruciate ligament rupture. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* **2013**; 26(04):285-290.
110. **Takikawa M, Sumi Y, Ishihara M, Kishimoto S, Nakamura S, Yanagibayashi S, Hattori H, Azuma R, Yamamoto N, Kiyosawa T.** PRP&F/P MPs improved survival of dorsal paired pedicle skin flaps in rats. *Journal of Surgical Research* **2011**; 170(1):e189-e196.
111. **Li W, Enomoto M, Ukegawa M, Hirai T, Sotome S, Wakabayashi Y, Shinomiya K, Okawa A.** Subcutaneous injections of platelet-rich plasma into skin flaps modulate proangiogenic gene expression and improve survival rates. *Plastic and reconstructive surgery* **2012**; 129(4):858-866.
112. **Bilska A, Wlodek L.** Lipoic acid-the drug of the future. *Pharmacol Rep* **2005**; 57(5):570-577.
113. **Wada H, Shintani D, Ohlrogge J.** Why do mitochondria synthesize fatty acids? Evidence for involvement in lipoic acid production. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1997**; 94(4):1591-1596.
114. **Teichert J, Tuemmers T, Achenbach H, Preiss C, Hermann R, Ruus P, Preiss R.** Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease. *The Journal of Clinical Pharmacology* **2005**; 45(3):313-328.
115. **Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M.** Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and sterility* **2005**; 84(3):662-671.
116. **Rodrigues B, Xiang H, McNeill JH.** Effect of L-carnitine treatment on lipid metabolism and cardiac performance in chronically diabetic rats. *Diabetes* **1988**; 37(10):1358-1364.
117. **Arduini A.** Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *American Heart Journal* **1992**; 123(6):1726-1727.
118. **Gülçin İ.** Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life sciences* **2006**; 78(8):803-811.
119. **Schnackenberg CG, Wilcox CS.** The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney international* **2001**; 59(5):1859-1864.
120. **Allison Sarubin Fragakis CT.** Woolf P, editor. United States of America: Diana Faulhaber. **2007**.
121. **Packer L, Kraemer K, Rimbach G.** Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* **2001**; 17(10):888-895.

122. **Ozgun GS, Ozgun E, Basaran UN, Altaner S, Sut N, Eskiocak S.** Protective effects of alpha-lipoic acid and L-carnitine in liver ischemia/reperfusion injury. *TURKISH JOURNAL OF BIOCHEMISTRY-TURK BIYOKIMYA DERGISI* **2014**; 39(2):169-175.
123. **Hosgorler FU, Atila K, Terzi C, Akhisaroglu ST, Oktay G, Kupelioglu A, Ergor G, Saydam S.** Carnitine protects the intestine against reperfusion injury in rats. *Journal of Surgical Research* **2010**; 159(1):603-610.
124. **Russell RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG.** Reperfusion injury and oxygen free radicals: a review. *Journal of reconstructive microsurgery* **1989**; 5(01):79-84.
125. **Rezkalla SH, Kloner RA.** No-reflow phenomenon. *Circulation* **2002**; 105(5):656-662.
126. **Hosnuter M, Babuççu O, Kargi E, Altinyazar C.** Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Annals of plastic surgery* **2003**; 50(4):398-402.
127. **Finseth F, Adelberg MG.** Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. *Plastic and reconstructive surgery* **1978**; 61(5):738-743.
128. **Serin M, Altinel D, Leblebici C, Biltekin B, Huseyinbas O, Kurt Yazar S, Irmak F, Sonmez A, Bayramicli M.** Subdermal nitrous oxide delivery increases skin microcirculation and random flap survival in rats. *Journal of plastic surgery and hand surgery* **2019**; 53(1):37-44.
129. **Nakatsuka T, Pang CY, Neligan P, Lindsay WK, Zuker RM.** Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. *Plastic and reconstructive surgery* **1985**; 76(3):374-385.
130. **Zaccaria A, Weinzweig N, Yoshitake M, Matsuda T, Cohen M.** Vitamin C reduces ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric island skin flap model. *Annals of plastic surgery* **1994**; 33(6):620-623.
131. **Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M, Newton GW, Yamaguchi KT.** Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Archives of Surgery* **1994**; 129(9):982-988.
132. **Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE.** The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Annals of surgery* **1983**; 198(1):87.
133. **Latifoğlu O, Atabay K, Çelebi C, Çenetoğlu S, Baran NK.** Nikotin etkisi altındaki deri fleplerinin yaşayan uzunluğuna nifedipinin etkisinin araştırılması. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk J Plast Surg)* **1995**; 3(3):144-151.
134. **Axford-Gately R, Wilson G.** Myocardial infarct size reduction by single high dose or repeated low dose vitamin E supplementation in rabbits. *The Canadian journal of cardiology* **1993**; 9(1):94-98.
135. **Angel MF, Haddad Jr J, Abramson M.** A free radical scavenger reduces hematoma-induced flap necrosis in Fischer rats. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* **1987**; 96(1):96-98.

136. **Karacaođlan N, Akbař H.** Effect of parenteral pentoxifylline and topical nitroglycerin on skin flap survival. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* **1999**; 120(2):272-274.
137. **Gümüş N, Ödemiř Y, Tuncer E, Yılmaz S.** The effect of topical minoxidil pretreatment on nonsurgical delay of rat cutaneous flaps: further studies. *Aesthetic plastic surgery* **2013**; 37(4):809-815.
138. **Acartürk TO, Dinçyürek H, Dađlıođlu K.** Delay by staged elevation of flaps and importance of inclusion of the perforator artery. *Journal of hand and microsurgery* **2015**; 7(01):1-5.
139. **Menevşe GT, TeomanTellioglu A, Altuntas N, Cömert A, Tekdemir İ.** Polidocanol injection for chemical delay and its effect on the survival of rat dorsal skin flaps. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* **2014**; 67(6):851-856.
140. **Erçöçen AR, Kono T, Kikuchi Y, Kitazawa Y, Nozaki M.** Efficacy of the Flashlamp-Pumped Pulsed-Dye Laser in Nonsurgical Delay of Skin Flaps. *Dermatologic surgery* **2003**; 29(7):692-699.
141. **Altinel D, Serin M, Erdem H, Biltekin B, Huseyinbas O, Toplu G, Kurt Yazar S.** Comparison of incisional delay patterns on a rat random flap model. *Journal of plastic surgery and hand surgery* **2019**:1-7.
142. **Gözü A, Poda M, Taskin EI, Turgut H, Erginel-Ünaltuna N, Dogruman H, Özsoy Z.** Pretreatment with octreotide modulates iNOS gene expression, mimics surgical delay, and improves flap survival. *Annals of plastic surgery* **2010**; 65(2):245-249.
143. **Du Z, Zan T, Li H, Li Q.** A study of blood flow dynamics in flap delay using the full-field laser perfusion imager. *Microvascular research* **2011**; 82(3):284-290.
144. **Huemer GM, Froschauer SM, Pachinger T, Kwasny O, Schoffl H.** A comparison of pretreatment with a topical combination of nonivamide and nicoboxil and surgical delay in a random pattern skin flap model. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* **2009**; 62(7):914-919.
145. **Masaoka K, Asato H, Umekawa K, Imanishi M, Suzuki A.** Value of remote ischaemic preconditioning in rat dorsal skin flaps and clamping time. *Journal of plastic surgery and hand surgery* **2016**; 50(2):107-110.
146. **Orhan E, Erol YR, Deren O, Altun S, Erdoğan B.** Efficacy of liposuction as a delay method for improving flap survival. *Aesthetic plastic surgery* **2016**; 40(6):931-937.
147. **Altinel D, Biltekin B, Serin M, Sahin U, Altindas M.** Comparison of subdermal and perforator delay techniques on a rat flap model. *Indian Journal of Plastic Surgery: Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India* **2018**; 51(2):196.
148. **O'Toole G, MacKenzie D, Buckley MF, Lindeman R, Poole M.** A review of therapeutic angiogenesis and consideration of its potential applications to plastic and reconstructive surgery. *Br J Plast Surg* **2001**; 54(1):1-7.

149. **Gurunluoglu R, Ozer K, Skugor B, Lubiatowski P, Carnevale K, Siemionow M.** Effect of transfection time on the survival of epigastric skin flaps pretreated with adenovirus encoding the VEGF gene. *Ann Plast Surg* **2002**; 49(2):161-169.
150. **Zhang F, Oswald T, Lin S, Cai Z, Lei M, Jones M, Angel M, Lineaweaver W.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the effect of exogenous VEGF on survival of a random flap in the rat. *British journal of plastic surgery* **2003**; 56(7):653-659.
151. **Huang LH, Neiva RE, Soehren SE, Giannobile WV, Wang HL.** The effect of platelet-rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: A pilot human trial. *Journal of periodontology* **2005**; 76(10):1768-1777.
152. **Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S.** The molecular control of angiogenesis. *International reviews of immunology* **2002**; 21(1):33-49.
153. **Hsu C, Chang J.** Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *The Journal of hand surgery* **2004**; 29(4):551-563.
154. **Ribatti D, Vacca A, Presta M.** The discovery of angiogenic factors:: A historical review. *General Pharmacology: The Vascular System* **2000**; 35(5):227-231.
155. **Petersen W, Pufe T, Zantop T, Tillmann B, Mentlein R.** Hypoxia and PDGF have a synergistic effect that increases the expression of the angiogenetic peptide vascular endothelial growth factor in Achilles tendon fibroblasts. *Arch Orthop Trauma Surg* **2003**; 123(9):485-488.
156. **Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M.** Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plastic and reconstructive surgery* **1984**; 73(6):943-948.

