



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİğİ**

**TAVŞAN KULAğI KONDROKUTAN KOMPOZİT  
GREFT MODELİNDE MİNOKSİDİL VE İLOPROST  
KULLANIMININ KOMPOZİT GREFT  
YAŞAYABİLİRLİğİNE ETKİSİ**

**(Deneysel alıŐma)**

**Dr. Yasin ÖZTÜRK**

**ANKARA, 2018**





**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**TAVŞAN KULAĞI KONDROKUTAN KOMPOZİT  
GREFT MODELİNDE MİNOKSİDİL VE İLOPROST  
KULLANIMININ KOMPOZİT GREFT  
YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİ**

**(Deneysel çalışma)**

**Dr. Yasin ÖZTÜRK**

**Tez Danışmanı: Op. Dr. Yüksel KANKAYA**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA, 2018**

## TEŞEKKÜR

Plastik Cerrahi asistanlık eğitimim boyunca her zaman beni destekleyen, eğitimime katkıda bulunan, heyecanıma ortak olan, değerli bilgileriyle bana yol gösteren, hoşgörü ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarıma, uzmanlarıma,

Dostukları ve sevgileriyle yanımda olan, ortak sevinçleri ve dertleri paylaştığım bütün asistan doktor arkadaşlarıma,

Bir meslektaştan çok bir ağabey olup her sıkıntıda yanımda olan ve hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen değerli Kadri Özer'e ve Yüksel Kankaya'ya,

Asistanlık hayatım boyunca desteğini ve yardımını her zaman hissettiğim değerli hocam Uğur Koçer'e,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli hemşirelerime,

Bu günleri görmemde en büyük paya sahip olan değerli annem ve babama,

Özverisiyle, sevgisiyle ve sabrıyla her zaman yanımda olan sevgili eşime ve tez yazım sürecinde hayatımıza dahil olup gülüşüyle dünyamızı renklendiren biricik yavrum Yiğit Ali' me ,

Teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>v</b>
<b>GRAFİK LİSTESİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ .....</b>	<b>vii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1.KOMPOZİT GREFTLER.....	3
2.1.1.Kompozit Greftin Tanımı, Greft Beslenmesi ve Kompozit Greft Beslenmesi .....	3
2.1.2. Kondrokutan Kompozit Greftlerin Kullanım Alanları.....	4
2.1.3. Kompozit Greft Yaşayabilirliğini Etkileyen Temel Faktörler .....	5
2.1.4.Kompozit Greftleme Tekniği .....	6
2.1.5.Diğer Kullanışlı Kompozit Greftler .....	8
2.2. MİNOKSİDİL.....	9
2.2.1. Minoksidil Hakkında Genel Bilgiler .....	9
2.2.2. Minoksidilin Etki Mekanizması .....	11
2.2.3.Minoksidilin Vücuttan Atılımı ve Yan Etkileri .....	11
2.3. İLOPROST .....	12
2.3.1. İloprost Hakkında Genel Bilgiler .....	12
2.3.2. Prostaglandin Metabolizması .....	13
2.3.3. İloprostun Etki Mekanizması .....	15
2.3.4. İloprostun Vucuttan Atılımı ve Yan Etkileri.....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>17</b>
3.1.KOMPOZİT GREFT MODELİ.....	17
3.2.DENEY PLANI .....	19
3.2.1. Gruplar .....	20

3.3. DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ .....	21
3.3.1. Topografik Değerlendirme .....	21
3.3.2. Sintigrafik Değerlendirme.....	24
3.3.3. Histopatolojik Değerlendirme .....	26
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	28
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
4.1. TOPOGRAFİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI .....	29
4.2. SİNTİGRAFİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	32
4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI .....	35
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>40</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKÇA .....</b>	<b>51</b>
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	60
EK-2. DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	66

## KISALTMALAR

<b>5-HT</b>	: 5 hidroksi-triptamin
<b>ADSC</b>	: Adipose Derivated Stem Cells
<b>ATP</b>	: Adenozin tri fosfat
<b>C</b>	: Karbon
<b>c-AMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>DMTU</b>	: Dimetil tiyo urasil
<b>EDCF</b>	: Endothelium-derived Constricting Factor
<b>EPC</b>	: Endotelial Progenitor Cells
<b>EPC</b>	: Endothelial Progenitor Cells
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FGF</b>	: Fibroblast Growth Factor
<b>FUE</b>	: Follicular Unit Extraction
<b>FUT</b>	: Follicular Unit Transplantation
<b>HBO</b>	: Hiperbarik oksijen
<b>LPX</b>	: Lipooksijenaz
<b>m-RNA</b>	: Messenger Ribonükleik Asit
<b>PGI<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin I <sub>2</sub>
<b>PGI<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin I <sub>2</sub>
<b>PZP</b>	: Plateletten Zengin Plazma
<b>ROI</b>	: Region of interest
<b>SUR</b>	: Sülfonilüre
<b>TNF-<i>Alfa</i></b>	: Tümör Nekrosis Factor- <i>Alfa</i>
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Factor

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Topografik inceleme sonrası gruplara ve her bir grefte ait mutlak yaşayan greft dokusu yüzdeleri .....	30
<b>Tablo 2.</b> Kompozit greft numaralarına ve gruplara göre sintigrafik değerlendirme verileri .....	35





## GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1.** Kontrol grubu ve çalışma gruplarının makroskobik değerlendirme sonucu greft yaşayabilirlik yüzdelerinin dağılımı, tüm çalışma gruplarında greft yaşayabilirlik yüzdelerinin kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek olduğu izlendi ( $p<0.05$ ). Çalışma grupları arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0.05$ ). ..... 31
- Grafik 2.** Gruplar arasındaki topografik canlılık yüzdelerinin karşılaştırılması..... 31
- Grafik 3.** greft numaralarına göre topografik greft yaşayabilirlik yüzdeleri ..... 32
- Grafik 4.** Tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna göre ROİ de tutulum artışı izlendi. Sadece grup 4 (M+I ) grubundaki artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Yine çalışma grupları arasında ROİ de anlamlı tutulum farkı izlenmedi. .... 33
- Grafik 5.** Gruplara ve greft numaralarına göre sintigrafik olarak ROİ de hesaplanan sintigrafik madde tutulum miktarları..... 33
- Grafik 6.** Gruplara göre birim alana düşen vasküler yapı sayısı grafiği..... 36

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** (A) Burun alar rimdeki kıkırdak ve cilt içeren kompozit bir defekt. (B) Bu defekte uygun olarak kulak heliksi kökünden planlanan kompozit greft ve uygun cilt eksizyonları sonrası kıkırdak temas yüzeyinin artırılmaya çalışılması. (C) Alıcı yatağın bu kıkırdak uçların yerleştirebileceği şekilde hazırlanması ve gerftle alıcı yatak temasını artırmaya yönelik interlocking metodu.(D) Kompozit kondrokutan greftin interlocking tekniğe uygun olarak alıcı yatağa adpte edilmesi (Dermatology 4th Edition, J.L.Bologna). ..... 7
- Şekil 2.** Minoksidil'in 2 boyutlu ve 3 boyutlu moleküler yapısı (6-piperidin-1- ilpirimidin-2,4-diamin 3-oksit) ..... 10
- Şekil 3.** İloprost'un 2 boyutlu ve 3 boyutlu moleküler yapısı ..... 12
- Şekil 4.** Araşidonik asitin COX (Siklooksijenaz) enzimi ile metabolizması ve bir dizi reaksiyon sonrası elde edilen prostanoidler (Copyright ©2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved). ..... 14
- Şekil 5.** Araşidonik asitin LPX(Lipoksijenaz) enzimi ile metabolizması ve bir dizi reaksiyon sonrası elde edilen lipoksinler ve lökotrienler (Copyright ©2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved). ..... 14
- Şekil 6.** Uygun tıraşlama ve asepsi sonrası dış kulak yolundan itibaren 2 cm uzaklıkta planlanan proksimal kompozit greft ve 2 cm sağlam doku segmenti bırakıldıktan sonra planlanan distal kompozit greftin işlem öncesi çizimi ..... 17
- Şekil 7.** (A) Tam kalınlıkta planlanan kompozit greftin şablon kullanılarak tam kat olarak eksizyonu ve (B) kompozit greftin saat yönünün tersine 90 derece rotate edilmesi için konulan işaretler ..... 18
- Şekil 8.** Hazırlanan kompozit greftlerin saat yönünün tersine 90 derece döndürüldükten sonra alıcı yatağa anterior ve posteriordan 6/0 ipek sütür ile sütüre edilmesi ..... 19
- Şekil 9.** Greftler değerlendirme kolaylığı sağlamak amacıyla sol kulak distalden başlanarak her bir denek için 1, 2, 3, 4 olacak şekilde numaralandırıldı. .... 21
- Şekil 10.** Anterior ve posterior fotoğraflama sonrası aynı kulaklara ait greftlerin ön ve arka yüzlerde farklı yaşayabilirlik yüzdeleri olduğu görülmektedir.

Anterior ve posterior yaşayabilirlik yüzdelerinin ortalaması alınarak mutlak bir yaşayabilirlik yüzdesi elde edildi .....	22
<b>Şekil 11.</b> Aynı grefte ait ön ve arka yüz fotoğrafları arasındaki fark .....	23
<b>Şekil 12.</b> Aynı grefte ait ön ve arka yüz fotoğrafları arasındaki fark .....	23
<b>Şekil 13.</b> Kompozit greftlerin sintigrafik olarak değerlendirilmesi .....	25
<b>Şekil 14.</b> Deneklerin sintigrafik incelemesinin yapılması .....	26
<b>Şekil 15.</b> Histopatolojik inceleme amaçlı en az 1 cm lik alıcı doku ile beraber en blok olarak eksize edilen kompozit greftler .....	27
<b>Şekil 16.</b> (Üst-Sol) Grup 1 (Kontrol) grubuna ait kompozit greftin önden görünümü_(Üst-Sağ) Grup 2 (Minoksidil) Grubuna ait kompozit greftin önden görünümü_(Alt-Sol) Grup 3 (İloprost) grubuna ait kompozit greftin önden görünümü_(Alt-Sağ) Grup 4 (Minoksidil+iloprost) grubuna ait kompozit greftin önden görünümü .....	29
<b>Şekil 17.</b> Üstten alta sırasıyla kontrol grubu, minoksidil grubu, iloprost grubu ve minoksidil+iloprost gruplarına ait sintigrafik değerlendirme görüntüleri .....	34
<b>Şekil 18.</b> Kontrol 1.1 nolu kompozit grefte ait H.E.x40 lik ve H.E.x200 lük görüntüler: Kompozit greftte kırık doku canlılığı izlenmemiştir. Lakünalar içerisindeki kondrositler canlı değil ve boş lakünalar dikkati çekmekte. ....	36
<b>Şekil 19.</b> Minoksidil 1. 3 H&E x200 Canlı kondrositler ve yeni kondrosit yapımı .....	37
<b>Şekil 20.</b> İloprost+Minoksidil, 2. 2, H&Ex40 ve H&Ex100. İki kırık doku arasında köprüleşme, iyileşen kırık doku ve iyileşme sahasındaki inflamasyon ve epitel doku hiperplazisi .....	37
<b>Şekil 21.</b> İloprost+Minoksidil, 2.2, H&Ex200 Greftte canlı kıl folikülleri .....	38
<b>Şekil 22.</b> İloprost, 2.3, H&Ex100 İki kırık doku arasında köprüleşme, iyileşen kırık doku .....	38
<b>Şekil 23.</b> İloprost, 2.3, H&Ex100 İki kırık doku arasında köprüleşme, iyileşen kırık doku (başka bir alan). Canlı kondrosit nükleusları (okla işaretli) .....	39

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Plastik cerrahide tümör rezeksiyonu ya da travma sonrası oluşan kıkırdak ve cilt içeren doku defektlerinin onarımında kompozit greftleme sıklıkla başvuru olan bir rekonstrüksiyon yöntemidir. Kompozit greftleme yüzyıllardır kullanılmaktadır ve bu süre boyunca nekroz cerrahlar için büyük bir problem olarak kalmıştır. Kompozitgreft sağkalımını artırmaya yönelik, alıcı saha veya greft üzerinde yapılan cerrahi ya da medikal müdahalelerle elde edilen klinik başarı sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı minoksidil ve iloprost isimli vazodilatör ilaçların sağladığı vazodilatasyon ve anjiogenez etkilerini tavşan kulaklarındaki kompozit greftlerde topografik, sintigrafik ve histopatolojik olarak değerlendirmektir.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmada denek olarak 3-3.5 kg arasında değişen 12 adet erkek Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Denekler, Grup 1: Kontrol grubu, serum fizyolojik uygulanan grup (n=3), Grup 2: Minoksidil uygulanan grup (n=3), Grup 3: İlioprost uygulanan grup (n=3), Grup 4: İlioprost ve Minoksidil birlikte uygulanan grup (n=3) olarak planlandı. Cerrahi işlem öncesi gruplardaki havyanlara 7 gün süreyle kontrol grubuna serum fizyolojik, çalışma gruplarına ise %5 lik minoksidil sprey ve 20 mcg/ml dozunda hazırlanan iloprost topikal olarak uygulandı. Yedi günün sonunda model olarak her bir tavşanın her bir kulağına dış kulak yoluna 2 cm mesafeden itibaren başlanarak 2 cm aralıklar ile 2 adet 2 cm çapında sirküler tam kat kondrokutan kompozit greft modeli uygulandı. Kondrokutan greftler geriye kalan kulak dokusundan tam olarak ayrıldıktan sonra 90 derece saat yönünün tersine döndürülerek tekrar alıcı yatağa sütüre edildi. İşlem sonrası yine gruplara uygun olarak topikal ilaç uygulanmasına 21 gün süreyle devam edildi. Kompozit greftleme işlemi sonrası 0, 1, 3, 7, 14 ve 21. günlerde kompozit greftlerin fotoğrafları çekilerek makroskobik gözlem yapıldı. 21. Günde sintigrafik inceleme için Tc-99 Sestamibi ile greftlere olan kan akımı ve kompozit greft yaşayabilirliği kantitatif olarak değerlendirildi. Sintigrafik inceleme sonrası tavşanlar sakrifiye edilip greft alanları topografik ve histopatolojik inceleme için etrafındaki 1 cm'lik alıcı dokuyla birlikte en blok olarak eksize edildi. Topografik inceleme için tüm greftler 30 cm mesafeden anterior ve posterior yüzlerden fotoğraflandı. Elde edilen dijital fotoğraflar, Digimazer Image Analysis Software (MedCalc Software, Ostend, Belgium) ile analiz edilerek nekrotik ve yaşayan alan oranları anterior ve posterior yüzler için ayrı ayrı hesaplandı. Her bir greft için anterior ve posterior yüzlerin greft

yaşayabilirlik ortalaması alınarak mutlak bir greft yaşayabilirlik oranı bulundu. Topografik inceleme sonrası spesimenler formaldehitli kaplara alındı ve uygun histopatolojik boyama sonrası mikroskopik incelemeye tabi tutuldu.

**Bulgular:** Topografik incelemelerde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p<0,001$ ). Minoksidil(Grup 2), iloprost(Grup 3) ve minoksidil+iloprost(Grup 4) gruplarının kontrol grubuna(Grup 1) göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek yaşayabilirlik oranına ulaştığı görüldü( $p<0,05$ ). Çalışma grupları (Grup2,3,4) arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı( $p>0,05$ ). Sintigrafik incelemede de tüm çalışma grupları kontrol grubuna oranla ROI (Region of Interest)'de daha yüksek sintigrafik madde tutulumuna sahip olarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,029$ ). Sadece minoksidil+iloprost(Grup 4) grubu kontrol grubuna göre anlamlı sintigrafik tutulum oranına sahipken( $p<0,05$ ), diğer gruplarda kontrol grubuna oranla anlamlı tutulum farkı izlenmedi ( $p>0,05$ ). Diğer çalışma grupları (Grup2,3,4) arasında ise sintigrafik incelemede anlamlı bir farklılık saptanmadı( $p>0,05$ ). Histopatolojik incelemede ise kıkırdak doku hücrelerinin canlılığı(canlı kondrosit nükleusu görülmesi), yeni kıkırdak oluşumu, greftteki canlı kıl folikül sayısı, greftte bağ doku artışı ve greftte epitel hiperplazisi verilerinde yine tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu( $p=0,012$ ). Yine birim alandaki vasküler yapı sayısı da çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla yüksek olarak hesaplandı ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Çalışma grupları (Grup2,3,4) arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, topikal minoksidil ve topikal iloprost uygulamasının kompozit greftte sağkalımı arttırdığını göstermektedir. Tüm çalışma gruplarında kompozit greft sağkalımı kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak değerlendirildi. Kompozit greft sağkalımına en olumlu etki iloprost ve iloprost ile minoksidil kombine uygulanan gruplarda izlenmesine rağmen çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Mevcut ilaçların kompozit greft sağkalımına olan katkıları bu ilaçların vazodilatasyon sayesinde vasküler köprüleşme fenomenine ve anjiogeneze olan katkıları sayesinde sağladıkları düşünülmektedir. Çalışmamız kompozit greftleme işleminin başarısını artırmak amacıyla topikal olarak kullanılacak basit, kolay uygulanabilir alternatif bir yöntem sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kompozit, Greft, Minoksidil, Iloprost

## ABSTRACT

**Background and Aim:** Composite grafting which is one of the common procedures in plastic surgery is used to repair tissue defects involving cartilage and skin after tumor resection and/or trauma. Composite grafts have been used for centuries, and during that time, necrosis have been a major problem for surgeons. Clinical success with surgical or medical interventions on the recipient site or graft to increase composite graft survival is limited. The purpose of this experimental study was to evaluate topographically, scintigraphically, and histopathologically the effects of vasodilatation and angiogenesis provided by minoxidil and iloprost which are the most used vasodilator drugs on composite graft survival in rabbit ears.

**Materials and Methods:** In this study, 12 male New Zealand Rabbit weighting between 3 and 3.5 kg were used. The groups were planned as; Group 1: Control group, saline applied group(n=3), Group 2: Minoxidil applied group(n=3), Group 3: Iloprost applied group(n=3), Group 4: Minoxidil+Iloprost applied group(n=3). Before the surgical procedure, saline, iloprost 20 mcg / ml and 5% minoxidil spray were applied topically to the rabbit ears. On the 7th day, a circular full thickness with a 2 cm diameter chondrocutaneous composite graft model is applied to each rabbit's ear. 2 graft model is applied to each ear, the first graft 2 cm far away from external auditor meatus and the second graft is 2 cm far away from the first composite graft. The chondrocutaneous grafts were completely separated from the rest of the ear tissue and then rotated 90 degrees and sutured back to the recipient bed. After the surgical procedure, topical medication was continued for 21 days. After the composite grafting procedure; macroscopic and topographic evaluation was made by digital imaging which was taken on 0, 1, 3, 7, 14, 21 days. On day 21, composite graft viability and vascularization were evaluated quantitatively by Tc-99 Sestamibi injection under scintigraphic imaging. After scintigraphic evaluation of composite grafts, all rabbits were sacrificed and the graft sites were excised as an tissue bloc with 1 cm of recipient tissue for topographical and histopathological examination. For topographic evaluation, all grafts were imaged from 30 cm distance for anterior and posterior faces. The digital photographs were analyzed by Digimizer Image Analysis Software (MedCalc Software, Ostend, Belgium), then the necrotic and viable area ratios were calculated separately for anterior and posterior faces. An absolute graft viability rate was calculated for each graft by taking average of the anterior and posterior surfaces graft viability ratio. After topographic

examination, all specimens were taken in formaldehyde solutions for microscopic evaluation after appropriate histopathological staining.

**Results:** The topographic evaluation results between the groups was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The survival rate of minoxidil (Group 2), iloprost (Group 3) and minoxidil + iloprost (Group 4) groups was significantly higher than the control group ( $p < 0,05$ ). There was no significant difference between the study groups ( $p > 0,05$ ). The scintigraphic examination, all study groups had higher scintigraphic involvement than the control group in the ROI (Region of Interest) area. The difference between the groups was statistically significant ( $p = 0.029$ ). Only minoxidil + iloprost group (Group 4) had significant increased scintigraphic involvement rate compared to the control group ( $p < 0,05$ ), but there was no significant difference between the other study groups and control group ( $p > 0,05$ ). Histopathologic examination revealed significantly higher levels of cartilage tissue survival (viable chondrocyte nucleus), new cartilage formation, number of live hair follicles in the graft, increased connective tissue in the graft and epithelial hyperplasia in the graft tissue compared with the control group ( $p = 0.012$ ). The number of vascular structures in the measurement area was also higher in the study groups compared to the control group and the difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between the study groups (Group 2, 3, 4) ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study shows that using topical minoxidil and topical iloprost application increases composite graft survival. Composite graft survival rate was higher in all study groups than control group. Although the most positive effect on composite graft survival was observed in iloprost and iloprost-minoxidil combined groups, no statistically significant difference was found between the study groups. The enhance of composite graft survival rate of study groups may be due to vasodilatation and neoangiogenesis, which was stimulated by minoxidil and iloprost. Our study represents a simple, easily applicable alternative method which can be used topically to improve the success of composite grafting.

**Key Words:** Composite, Graft, Minoxidil, Iloprost

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doku defektlerinin onarılması, konjenital ya da edinsel deformitelerin düzeltilmesi plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahinin en temel amaçları arasındadır. Doku defektlerinin onarımı ve yara iyileşmesi konusunda, birçok tedavi metodu uygulanmış olup, bu konuda pansuman metodlarından cerrahi tekniklere kadar değişen geniş yelpazede ucu açık bir arayış günümüzde de halen devam etmektedir. Doku defektlerinin onarımı için sekonder iyileşmeye bırakma, primer kapama, cilt greftleri, kompozit doku greftleri, lokal flepler, bölgesel flepler, uzak flepler ve en nihayetinde serbest flepler gibi sofistike yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında hangi yöntemin seçileceği defektif doku komponentlerine, defekt boyutuna, optimal estetik sonuca ulaşmaya, geç dönemde ortaya çıkabilecek olası skarlar ve kontraktürler gibi donör saha morbiditelerine göre karar verilir.

Kompozit doku greftleme işlemi, birlikte birden fazla doku içeren bir doku bloğunun verici dokudan alınıp; alıcı yataktan tekrar dolaşımını sağlayacak şekilde vücudun bir yerinden başka bir yerine transferini tanımlar. Birçok farklı kompozit doku grefti kombinasyonu tanımlansada en sık kullanılan kompozit greftlerden birisi kondrokutan kompozit greftlerdir. Donör saha morbiditesinin az olması, postoperatif dönemde kontraktür oranının nispeten az olması, kompozit greftle birlikte taşınan kıkırdak dokusunun fiziksel desteğinin fazla olması bu tekniğin günümüzde de sıklıkla kullanılmasını sağlamaktadır.

Kondrokutan kompozit greftler, kıkırdak ve cilt defektinin birlikte bulunduğu kombine doku defektleri için günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sayede greft materyalinin alt katmanındaki kıkırdak ile 3 boyutlu yapısal destek ve kıkırdak defektinin rekonstruksiyonu sağlanırken, kompozit greftin üst katmanındaki cilt ile cilt defektini onarılmış olmaktadır. En sık kullanım alanları arasında burundaki kıkırdak-cilt defektleri, kulaktaki kıkırdak-cilt defektleri, göz kapaklarındaki konjunktiva-tars defektleridir. Bu kadar avantajı olan kompozit greftlerin kullanımını kısıtlayan en önemli faktör ise belirli boyutların üzerinde kaçınılmaz olarak karşımıza çıkan nekroz ve greft kaybıdır. Klasik bilgi, 1 cm'den büyük kompozitgreftlerin yaşamasının mümkün olmadığı şeklindedir.

Geniş defektlere kondrokutan kompozitgreft uygulaması sonrası oluşan nekrozu azaltmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı ile kısmen başarılı sonuçlar elde edilse de günümüzde bu amaçla kullanılan standart ve etkili bir



prosedür halen bulunmamaktadır. Bu konuda günümüzde de alternatif bir yöntem arayışı devam etmektedir.

Tavşan kulağı kondrokutan kompozit greft modelinde, birçok ilacın kompozit greft yaşayabilirliğine etkisi çalışılmıştır. Bugüne kadar soğuk uygulama, steroid enjeksiyonu, Fibroblast Growth Faktör(FGF) uygulaması, plateletten zengin plazma uygulaması(PZP), adioz doku kaynaklı kök hücre(ADSC) uygulaması, hiperbarik oksijen(HBO) uygulamasının kompozit greft yaşayabilirliğini artırdığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.

Çalışmamızda ikisi de vazodilatatör olan iloprost ve minoksidil donör dokuya kompozit greftleme işlemi öncesi uygulanmaya başlanmıştır. Bu ilaçların cerrahi işlem öncesi dokuda meydana getirdiği vazodilatasyon ve olası anjiogenez etkileri sayesinde, greft tutma sürecinin en önemli bileşenleri olan difüzyon, vasküler inoskölasyon(köprüleşme) ve revaskülarizasyon süreçlerini optimize edeceği üzerine hipotezimiz kurulmuştur. İlave olarak, kendisi de esasen bir kompozit greftleme işlemi olan saç ekimi prosedürünün başarısını artırdığı kanıtlanmış olan minoksidil solüsyonunun, tavşan kulağı kondrokutan kompozit greft modelinde greft sağkalımına olumlu katkı sağlayacağı düşünüldü.

Deneysel olarak en çok kullanılan kondrokutan kompozit greft modeli olan tavşan kulağı tam kat kondrokutan kompozit greft modeli seçilmiştir. Hazırlanacak olan kompozit greft boyutu ise önceki çalışmalar gözden geçirildikten sonra, en sık kullanılan 2 cm çaplı sirküler tam kat kondrokutan kompozit greft modeli olarak belirlenmiştir. Bu çalışma ile tavşankulağında hazırlanan 2 cm çaplı tam kat kondrokutan kompozit greftlerin yaşayabilirliğini artırmak amacı ile minoxidil %5 sprey, iloprost 20 mcg/100ml'lik solüsyon ve bu iki ilacın birlikte kullanımının kompozit greft yaşayabilirliği üzerine etkisini tavşanlar gruplara ayrılarak deneysel olarak araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.KOMPOZİT GREFTLER

#### 2.1.1.Kompozit Greftin Tanımı, Greft Beslenmesi ve Kompozit Greft Beslenmesi

Kompozit greftler, iki ya da daha fazla dokunun (deri-kıkırdak, deri-yağ, mukoza-kıkırdak, deri-kıkırdak-yağ vb) vücudun bir yerinden başka bir yerine dolaşımını alıcı yataktan tekrar sağlayacak şekilde transfer edilen dokular olarak tanımlanır. Farklı bir çok kompozit greft türü tanımlansa da klinik kullanımda sıklıkla kıkırdak ve cilt içerecek şekilde kondrokutan kompozit greftlerin kullanımı yaygındır. Alışılmış deri greftlerine oranla yaşayabilirlik oranları çok daha azdır. Bunun en önemli nedeni kompozit greftlerin neovaskülarizasyon gerçekleşene kadar basit cilt greftlerine göre serum imbibisyonu ile daha fazla miktarda doku beslenmesine ihtiyaç duymasındır. Bu nedenle kompozit greftler nispeten güvenilmez bir sağkalıma sahiptir. Deri greftlerinde alıcı yataktan kanlanma ve tüm yüzeye dağılan damarlanma ile vaskülarizasyon sağlanırken, kompozit greftin vaskülarizasyonu zayıf ve greftin kenarlarındaki alıcı yatağın sınırlı alanına bağlıdır(1). Kompozit greftleme sonrası taban dokudan beslenme kompozit greftin tabanındaki kıkırdak doku bloğu tarafından sınırlandırıldığından, beslenme için alıcı yatak yara kenarlarındaki vasküler yapılar ve alıcı yatak yara kenarları kritik öneme sahiptir. Bir kompozit greft verici alandan alıcı alana transferi sonrasında ilk etapta beslenmesini çevre dokudan difüzyon ile sağlar. Vasküler inoskulyasyon diğer bir deyişle vasküler köprüleşme yani greft ile alıcı dokular arasındaki rastgele damar ağzlaşmaları nakilden sonraki 18 saatte tamamlanır. Bu inoskulyasyon yani ağzlaşma işlemi kompozit greft ve alıcı yatak yara kenarlarındaki dermal ve subdermal pleksus aracılığı ile olur. Yaklaşık olarak 72.saate kadar kompozit greft bu ağzlaşan damarların grefte sağladığı oksijen ve besin sayesinde beslenir. 72 saat civarında ise alıcı yataktan grefte doğru kapiller büyüme başlar(1). Kompozit greftlerde, tek doku içeren doku greftlerine göre greft kalınlığı ve dolayısıyla birim alandan beslenmesi gereken doku miktarı daha fazla olduğu için serum imbibisyonu süresi daha uzun olup erken revaskülarizasyon çok daha fazla önem kazanmaktadır(2). Doku transferinden sonra ilk olarak, eritrosit invazyonuna sekonder pembeleşme görülür. Bunu takiben yaklaşık 6–24 saat süre ile greftte beyazlama görülür. Yirmidört saat sonra venöz konjesyon nedeni ile siyanotik renk alır. Eğer greft yaşayabilirliği

devam ederse 3–7 gün içinde alıcı yataktan endotelial gelişme ile tekrar pembe renk alır ve yeni kalıcı vasküler yapı oluşur(2).

Bu güvenilir greft yaşayabilirliğinin temel sebebi kompozit greftin birden fazla doku içermesi ve dolayısı ile artmış metabolik ihtiyaçtır(3, 4). Literatürde ilk zamanlarda %50 ye varan kompozit greft kaybı oranları raporlansa da günümüzde geçmişe nazaran nispeten yüksek yaşayabilirlik oranlarına ulaşılmıştır. Symond ve Crikelair yaptıkları çalışmada nazal rekonstrüksiyon amacıyla kullanılan kompozit greftlerde % 89'a varan oranlarda yaşayabilirliğe ulaştıklarını raporlamışlardır(5).

### **2.1.2. Kondrokutan Kompozit Greftlerin Kullanım Alanları**

Kompozit greftler burun rekonstrüksiyonunda sıklıkla alar marjın, soft triangle, nazal vestibül ve kolumellar defektlerin onarımında kullanılmaktadır. Kulak, gerek kontur uyumu, gerek renk uyumu ve gerekse de uygun şekillerde ve boyutlarda nazal rekonstrüksiyon için mükemmel bir kompozit greft donör sahasıdır. Burun, kulak ve göz kapakları iyi vaskülariteleri nedeni ile hem alıcı hem de donör saha için uygun olan dokulardır.

Geleneksel olarak kondrokutan kompozit greftleme için uygun defektler, boyutu 1 cm ve daha küçük olan kıkırdak ve cilt içeren defektlerdir(6). Bu defektler klinikte sıklıkla burun, kulak ve göz kapağı defektleri olarak karşımıza çıkar.

Nostril kenarı gibi bölgelerdeki defektlerde uygun boyutta bir kompozit greft ile rekonstrüksiyon lokal fleplere nazaran oldukça iyi kozmetik sonuçlar sağlar. Kompozit greft donör sahası olarak sıklıkla kulak heliksinden elde edilen kondrokutan greftler kullanılır. Bunun nedeni bu bölgedeki cildin ince olması ve alttaki kartilaj dokuya sıkıca yapışık olmasıdır. Heliksten alınan greft genellikle nazal alar rekonstrüksiyonu için daha uygun iken, konkal kaviteden alınan greftler de nasal duvar ve kolumella rekonstrüksiyonu için uygundur(7). Uygun planlanmış bir aurikuler kondrokutan greft, 3 boyutlu nazal kartilaj için uygun kartilaj sağlarken aynı zamanda burun cildi ile mükemmel yakın bir cilt renk uyumu da sağlar. Parsiyel greft kayıpları olsa da uygun yara bakımı sonrası gecikmiş iyileşmesi sayesinde sıklıkla uygun doku desteği ve renk uyumu ile kontur restorasyonu sağlanmaktadır. Nostril kenarı defektleri sıklıkla çentiklenmeye müsait ve oldukça nahoş bir görünüme yol açar. Kompozit greftleme uygun nostril kenarı konturu ve alar rim defektlerinde uygun doku desteği ve uygun kompozisyonda doku sağlaması ile ideal bir seçenektir(8). Her ne kadar 1 cm den büyük kompozit greftlerin yaşayabilirliği problemlili olsa da uygun vasküler yatak sağlanarak ve

greft alıcı yatak teması maksimize edilerek greft yaşayabilirliği artırılmaya çalışılır(9-11).

### **2.1.3. Kompozit Greft Yaşayabilirliğini Etkileyen Temel Faktörler**

Kompozit greftlerin kullanılmasını kısıtlayan önemli bir faktör ameliyat sonrası erken ve geç dönemde greft kayıp oranlarının yüksek olmasıdır (7). Kompozit greft iyileşmesi greftin büyüklüğü, alıcı yatağın kanlanması, sistemik vasküler hastalık ve vazokonstrüktör ilaçların kullanımı gibi pek çok faktöre bağlıdır (12, 13). Fakat parsiyel veya total greft kaybının kesin nedeni henüz tam olarak ortaya konulamamış ve bu kaybın sebebinin anlaşılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Converse, 2,5cm genişliğine kadar olan greftlerde başarılı sonuçlar elde etmesine karşın en başarılı sonuçların kompozit greftin kenarlarının alıcı serbest kenardan 1cm den daha uzak olmadığı durumlarda alındığını raporlamıştır (14). Bu güne kadar klasik literatür bilgisi, boyutları 1 cm'ye kadar olan kompozit greftlerin güvenilir olduğu; nispeten daha büyük boyutlardaki kompozit greftlerin sağkalımının ise çok öngörülemez olduğu şeklindedir (15).

Kompozit greft yaşamasını anlamak için deri greftlerinde de kullanılan köprüleşme fenomeni terimini anlamak gerekir. Rees ve arkadaşlarının ile Gingras ve arkadaşlarının çalışmalarında deri greftleri avasküler doku üzerine (kartilaj) veya silastik plaklar üzerine yerleştirilmiş, böylece deri greftlerinin revaskülarizasyonu greftin dış kenarından sağlanmıştır. Bu durumlarda greftin kenarlarında yalnızca ortalama 5–10 mm doku yaşaması sağlanmıştır (16, 17). Hazırlanan bu model kompozit greftlerin yaşayabilmesini sağlayan beslenme paternini anlamamız için çok önemli bir mihenk taşı olmuştur.

Deri greftlerinde köprüleşme fenomeni için 0,5–1 cm yaşayan doku sınırı Hartman ve Goode'nin bulguları ile uyumaktadır. Her iki çalışmada da 2cm çapında kompozit greft kullanılmış ve greftin serbest kenardan uzaklığı en fazla 1cm'e kadar olan kısımlarında yaşayabilirlik sağlanmıştır. Her iki çalışmada da yaşayan alan ve nekroz alanı oranları; nekroz alanı oranı %60 ve %70 ve yaşayan alan oranı %30–40 olarak saptanmıştır (18).

Alıcı yatağın hazırlanması, kompozit greftleme işleminin başarısını etkileyen önemli faktörlerdendir. Kompozit greft, özellikle başlangıç aşamasında serum imbibisyonu sayesinde greft beslenmesinin sağlandığı dönemde, kanlanması zengin bir alıcı yatağa ihtiyaç duyar. Yine vaskülarize bir alıcı yatak vasküler inoskülasyon ve

revaskularizasyon aşamalarında da vaskularize bir alıcı yatak greftleme işleminin başarısını yakından etkiler. Mümkün olduğunca alıcı yataktaki tüm skar dokuları iyice temizlenerek iskemik temas noktaları yok edilmelidir (19).

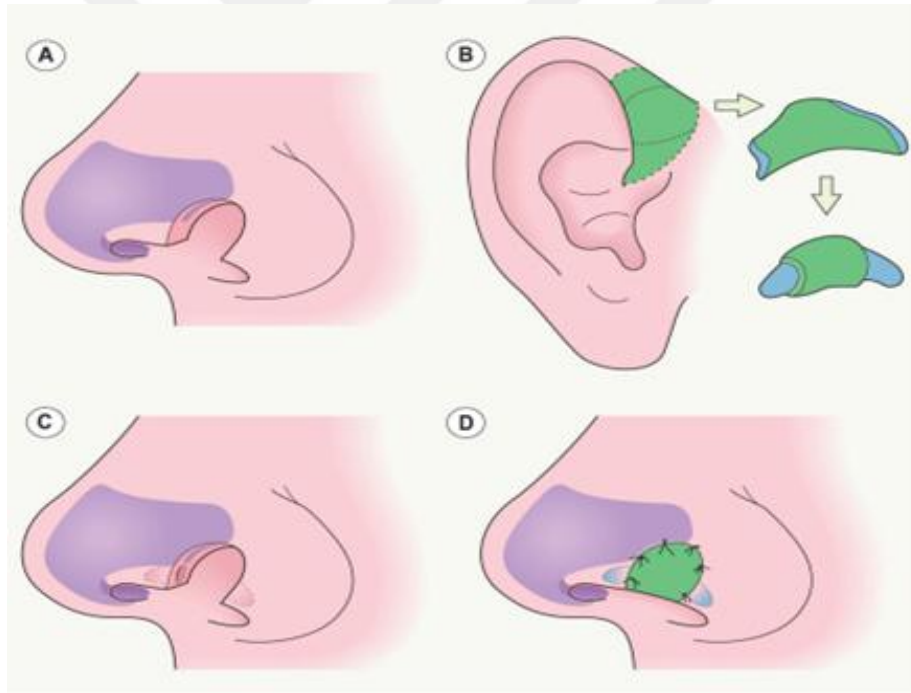
Greftin alıcı yatağa yerleştirilmesi işlemi de greft yaşayabilirliği için önemli kritik noktalardandır. Adaptasyondan önce iyi bir hemostaz yapılmalıdır. Postoperatif dönemde kanama, alıcı yatak ile greft arasında iskemik bir alan oluşmasına neden olur ve işlemin başarısını düşürür. İskemi ayrıca greftin erken dönemde mobilize olması sonucunda da oluşabilir. Büyük greftlerin altına konulan gömülü sütürler ölü boşluğu azaltır ve greftin mobilize olmasını önler (20). Vasküler konjesyonu önlemek için greft alıcı alana minimum sayıda sütür ile adapte edilmeli ve bu işlem için en ideal sütür materyali kullanılmalıdır (7,21). Alıcı yataкта Sütür ile damar bağlanmasından ve termokoterizasyondan olabildiğince kaçınılmalıdır (7). Kanama baskı veya dilüe epinefrinli solüsyonlar ile durdurulmaya çalışılmalıdır (22). Greftin adaptasyonundan sonra aşırı hareket önlenmelidir, hareket alıcı yataktan grefte doğru büyüyen hassas yapıdaki damarların kopmasına ve greft kaybına neden olabilir. Hastalara operasyondan 2 hafta önce ve 2 hafta sonra süre ile sigara içiminden kaçınmaları söylenmelidir. Sigara içilmesinin, gerek basit doku greftlemesinde gerekse de kompozit greftlemelerde işlem başarısını düşürdüğü bilinen bir gerçektir (22). Kompozit greft yaşayabilirliğini artırmak için şimdiye kadar pek çok yöntem deneysel ve klinik olarak çalışılmıştır. Kortikosteroidler, dimetil sulfoksit, dimetilüöre, melatonin, indometazin, fibroblast büyüme faktörü, anjiojenik büyüme faktörü, klorpromazin hidroklorid ve hiperbarik oksijen çalışılan bu yöntemlerin bir kısmını oluşturmaktadır (23).

#### **2.1.4. Kompozit Greftleme Tekniği**

Kompozit greftleme için uygun hasta, alar rimde, soft triangle'da veya kolumellada küçük ya da orta düzeyde doku defekti olan ve sigara kullanım hikayesi ve vasküler hastalık hikayesi olmayan hastadır. Alıcı yatağın hazırlanması cilt greftleri için alıcı yatak hazırlanmasına benzerdir ve alıcı yatağın vaskülaritesini korumaya maksimum özen gösterilmelidir. Perioperatif uygulanan steroidler ile kompozit greft yaşayabilirliği artırılabilir. Günümüzde kortikosteroidler ile kompozit greft yaşayabilirliğini artırmaya yönelik çalışmalar tatmin edicilikten uzaktır (18, 21). Yine başka klinik çalışmalarda kompozitgreftleme sonrası 7 ile 14 gün arası soğuk uygulama yapılmasının, radyasyon almış, skarlı alıcı yatağı olan hastalarda ve ileri yaşlı hastalarda greft yaşayabilirliğine olumlu katkı sağladığı kanıtlanmıştır (24). Kompozit greftleme

yapılacak alıcı yatağın yeterli granülasyonu sağlanana kadar beklenmesinin de yine kompozit greft yaşayabilirliğini artıracak düşünülmemektedir.

Kompozit greft planlaması yapılırken, kompozit greft defekte göre daha büyük planlanmalı ve bu sayede greft ve alıcı yatak arasındaki temas yüzeyi artırılmaya çalışılmalıdır. Donör sahadan greft elde edildikten sonra alıcı sahaya maksimum greft alıcı yatak teması sağlayacak şekilde transfer edilip; cilt ve çok az da perikondriumdan geçilecek şekilde greft alıcı yatağa uygun şekilde suture edilmelidir. Olabildiğince az suture ve minimal travma ile greft alıcı yatağa tutturulmaya çalışılmalıdır. Tongue in groove şeklinde planlanmış olan iki taraftan alıcı yatak teması olup ön yüzde cilt taşıyan kompozit greftlerde, greft yaşayabilirliğinin arttığı bildirilmiştir (25). Ratner ve ark'ları yaptıkları benzer başka bir çalışma da interlocking modelini tanımlamış ve bu sayede greft alıcı yatak temasını artırmışlardır ve bunun greft sağkalımına olumlu katkılarını raporlamışlardır (26).



**Şekil 1. (A) Burun alar rimdeki kıkırdak ve cilt içeren kompozit bir defekt. (B) Bu defekte uygun olarak kulak heliksi kökünden planlanan kompozit greft ve uygun cilt eksizyonları sonrası kıkırdak temas yüzeyinin artırılmaya çalışılması. (C) Alıcı yatağın bu kıkırdak uçların yerleştirilebileceği şekilde hazırlanması ve greftle alıcı yatak temasını artırmaya yönelik interlocking metodu. (D) Kompozit kondrokutan greftin interlocking tekniğe uygun olarak alıcı yatağa adapte edilmesi (Dermatology 4th Edition, J.L.Bologna).**

Uygun bohça pansuman ile greft alıcı yatağa stabilize edilmelidir. Yine ilk 72 saatlik soğuk uygulama ile kompozit greftteki dokunun metabolik hızı düşürülerek greft yaşayabilirliği artırılabilir (27). Kompozit greftleme sonrası en sık karşılaşılan

komplikasyon total greft kaybı, parsiyel greft kaybı, kontraktür oluşumu, kontür ve renk uyumu problemleridir.

### **2.1.5.Diğer Kullanışlı Kompozit Greftler**

Dermodipoz greftler özellikle kontur sağlamak ve atrofik cilt bölgelerinde dolgu amaçlı kullanılır. Dermodipoz greftler ilk olarak cilt greftleme işlemi esnasında, derin defektleri doldurmak için eş zamanlı olarak kullanılmak üzere tanımlanmıştır(28). Birçok cerrah bu dermodipoz greftleri sıklıkla cilt greftlemesi sonrası oluşan kontür deformitelerini düzeltmek amacıyla kullanmıştır. Buna benzer dermodipoz greftler nazal osseokartilajinöz iskeletteki kontur deformiteleri içinde sıklıkla kullanılır. Yine kompozit greftlerle farklı doku kombinasyonları farklı amaçlarla kullanılabilir. Örneğin cilt ve subkutan yağ dokuyu içeren dermodipoz greftlerle kulak lobülü ve alar taban rekonstrüksiyonu yapılabilir. Stucker ve Shaw kavum konka kıkırdağı üzerinden planlanan perikondrium ciltaltı doku ve ciltten oluşan kompozit greft kullanımına dair 12 yıllık tecrübelerini rapor etmişlerdir. Bu kompozit greftin donör sahasında yine postaurikuler kaynaklı bir lokal fleple onarılabilir(29, 30).

Yine tarsokonjunktival kompozit greftler posterior lameller göz kapağı rekonstrüksiyonunda günümüzde sıklıkla kullanılır. Göz kapaklarında tars ve konjunktiva içeren defektler için bir diğer alternatif olan burun septumundan planlanan kondromukozal kompozit greftler de klinik pratikte sıklıkla uygulanmaktadır.

Uygulanan bir başka kompozit greftleme işlemi ise distal parmak ucu amputasyonlarıdır. Bu tür amputasyonlarda seviye çok distalde olduğundan onarıma uygun damar çoğunlukla bulunamaz. Uygun ampute doku ve güdük debridmanı sonrası amputat amputasyon güdüğüne emilebilir sütürlerle maksimum doku teması sağlanacak şekilde tutturulur. Klinik pratikte bu yöntemde replantasyon yapılamayan distal parmak amputasyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Skalpten cilt, saç folikülü ve yağ içerecek şekilde planlanan kompozit greftler kaş rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır. Yine FUE (Follicular Unit Extraction) ve FUT (Follicular Unit Transplantation) yöntemleri ile saç transferi de aslında birer kompozit greftleme işlemi örneğidir. Saç, sakal ya da kaş ekimi esnasında kullanılan foliküler ünitelerin her biri esasen birer kompozit grefttir.

Bu sayılan işlemlerin tamamı birer kompozit greftleme işlemi örneğidir. Görüldüğü üzere kompozit greftleme işlemi plastik cerrahi klinik pratiğinin hiçte azımsanmayacak önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

## 2.2. MINOKSİDİL

### 2.2.1. Minoksidil Hakkında Genel Bilgiler

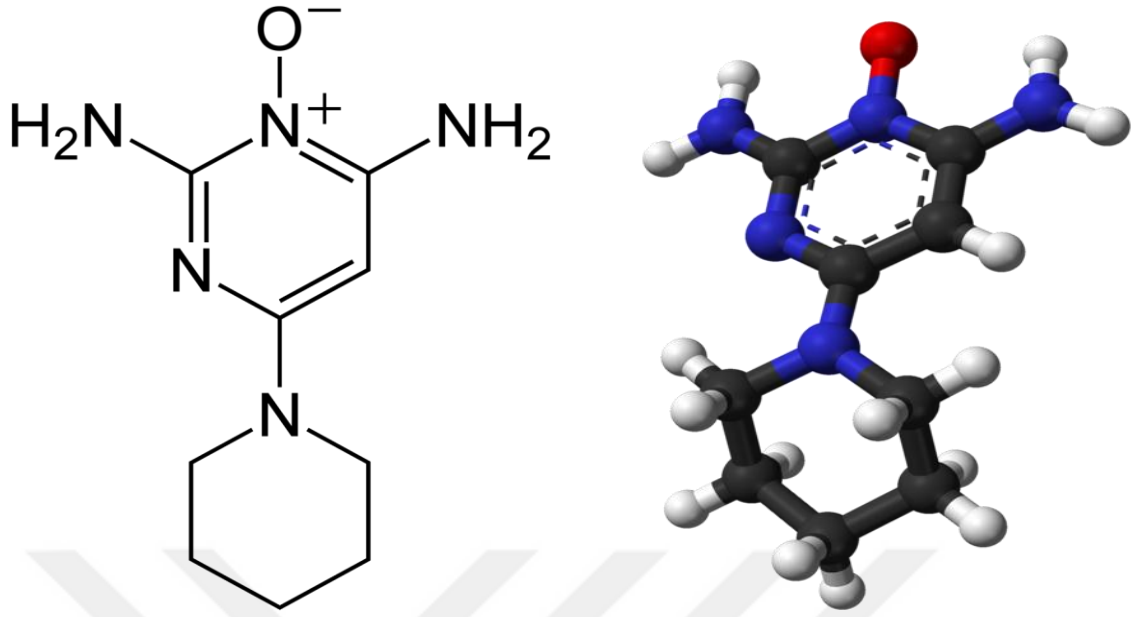
Minoksidil, vazodilatatör etkili bir ilaçtır. Kimyasal adı 6-piperidin-1-ilpirimidin-2,4-diamin 3-oksittir. Molekül ağırlığı 209.251 g/mol dır. İlk olarak hipertansiyon tedavisi için üretilmiş olsa da günümüzde alopesi tedavisinde topikal olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde oral olarak kullanılması sonrası saç büyümesini stimüle etmesi, hipertrikoza yol açması ve kelliği önleme gibi yan etkileri ortaya çıkınca alopesi tedavisi için topikal formu piyasaya sürülmüş ve dünya çapında bu form ilgiyle karşılanıp kullanımı yaygınlaşmıştır (31). Alopesi tedavisi için topikal kullanım patenti 13 Şubat 1996'da alınmıştır.

Minoksidil antiandrojenik özelliği olmayan hem erkeklerde hem de kadınlarda alopesi tedavisi için onaylanmış ilk üründür (32). Güçlü vazodilatatör etkili bir potasyum kanal agonistidir. Bunun üzerine yapılan hayvan çalışmalarında kıl foliküllerinde dinlenme fazını kısalttığı ve telogen fazdaki kıl foliküllerinin anagen faza geçişini stimüle ettiği gösterilmiştir (31). Saçlarda hem anagen fazın süresini uzatmakta hem de ara dönemlerdeki saçların büyümesini stimüle ederek saç büyümesini hızlandırmaktadır.

Ayrıca altta yatan sebebe bağlı olmaksızın zayıf ve cansız saç foliküllerinin de büyümesini stimüle etmektedir (33). İnsanlarda ise kıl foliküllerinin anagen fazda kalma süresini uzattığı ve altta yatan nedene bakılmaksızın atrofiye olan saç foliküllerinin büyümesini stimüle ettiği raporlanmıştır(34). Bir başka çalışmada ise minoksidilin metaboliti olan minoksidil sülfat ile ATP(Adenozin Tri-Fosfat) bağımlı potasyum kanallarını açarak saç büyümesini artırdığı raporlanmıştır (35). Birçok çalışma ile mevcut saç sayısını artırdığı, saç çıkmasını stimüle ettiği ve saç foliküllerinin büyümesine sekonder olarak saç hacmini artırdığı literatürde raporlanmıştır (36, 37).

Sonrasında minoksidilin %5 lik losyon, %2 lik losyon ve % 5 lik köpük formu alopesi tedavisi için kullanım izni almıştır. Minoksidil, finasterid ile birlikte androjenik alopesi için Food and Drug Administration(FDA)'dan kullanım izni alan iki ilaçtan biri olmuştur (38). Saç ekimi sonrası kullanılan minoksidilin ekim sonrası oluşacak olan saç dökülmesini azalttığı literatürde raporlanmıştır (39, 40).





*Şekil 2. Minoksidil'in 2 boyutlu ve 3 boyutlu moleküler yapısı (6-piperidin-1-ilpirimidin-2,4-diamin 3-oksit)*

Ayrıca birçok çalışmada saç ekimi sonrasında kullanılacak topikal minoksidil solüsyonunun, transplante edilen foliküllerden büyüyecek olan saç sayısını ve yoğunluğunu artırarak postoperatif sonuçları iyileştirdiği raporlanmıştır (39, 41). Özellikle progresif saç dökülmesi olan genç hastalarda tedavi olarak saç ekimi ile birlikte topikal minoksidil solüsyonunun sürekli kullanımının hasta ve hekim açısından yüz güldürücü sonuçlarının olduğu raporlanmıştır (42).

Günümüzde minoksidil androjenik alopesi başta olmak üzere birçok alopesi türünde kullanılmaktadır. Erkekler için %5 lik losyon ve köpük formu mevcutken; kadınlar için %2 lik losyon formu mevcuttur. Buna rağmen %5 lik solüsyonun kadınlarda kullanılması halen onay almamasına rağmen tüm dünyada birçok dermatolog tarafından kullanılmaktadır (33). 2007 yılında piyasaya sürülen %5 lik köpük formunun, %5 lik solüsyon formundan daha etkili olduğu yapılan çalışma ile gösterilmiştir (43).

Minoksidilin farmakolojik delay amacıyla deneysel modellerde kullanılması sonrası vazodilatör etki ile random patern fleplerin yaşayabilirliğine olumlu katkıları kanıtlanmıştır. Bu amaçla flep cerrahisinden 1 hafta önce uygulama yapılmış olup farmakolojik delay sağlanmıştır (44). Yine başka bir çalışmada iskemik fleplerde flep yaşayabilirliğine olumlu katkıları, deneysel olarak gösterilmiştir (45).

### **2.2.2. Minoksidilin Etki Mekanizması**

Lachgar ve arkadaşlarının 1997 yılında insan kafa derisi kıl folikülü dermal papilla hücre kültürlerinde yaptıkları çalışmalar minoksidilin dermal papilla hücrelerinde VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor)'yi ve mikrovaskülarizasyonu arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmada, minoksidil VEGF yi direk VEGF genleri üzerine etki ederek VEGF mRNA(Messenger Ribonükleik Asit) sentezini arttırmak suretiyle etkilemekte olduğu savunulmaktadır (46).

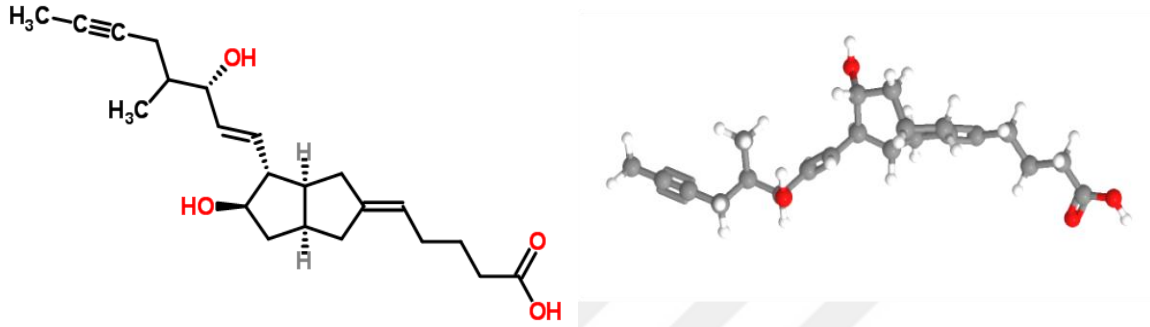
Li ve arkadaşları çalışmalarında, Lachgar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya atıfta bulunarak minoksidilin hücre içi otokrin ve parakrin yolla VEGF'yi arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca minoksidile hücre içinde ve hücre membranında aracılık eden yol ve reseptörler araştırılmıştır (47). Bu çalışmada ATP duyarlı potasyum kanal agonisti olan minoksidilin, potasyum kanalı üstünde bulunan SUR (Sulfonilüre) reseptörleri ve hücre membranında bulunan Adenozin reseptörleri aracılığı ile hücre içi kalsiyum seviyelerini artırarak VEGF sentezini artırdığı gösterilmiştir (47).

### **2.2.3.Minoksidilin Vücuttan Atılımı ve Yan Etkileri**

Topikal uygulama sonrası sağlam deriden minoksidil Emilimi başlar. Sistemik dolaşımdaki miktarı ancak %0.3-4.5 oranlarına erişebilir. Emilen minoksidil 4 gün içinde vücuttan elimine edilir. Karaciğerde metabolize olur ve idrar ile atılır. Gebe kadınlarda kullanımı kontrendikedir. Sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenite saptanmamıştır, ancak insanlardaki teratojenite riski ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Topikal minoksidil solüsyonunun kullanımı esasen son derece güvenlidir ve yan etkileri sistemik olmaktan ziyade daha çok dermatolojiktir. En sık görülen yan etkisi ciltte yarattığı iritan kontakt dermatit olup, daha çok içerdiği propilenglikol isimli yardımcı maddeye bağlıdır. Minoksidilin de tek başına alerjik kontakt dermatite yol açabildiğini belirten yayınlar mevcuttur (48). %2 lik solüsyonun topikal kullanımında saçlı deri iritasyonu ortalama olarak %7 hastada karşılaşılan bir yan etkidir. Bu oran %5.lik solüsyon uygulamasında biraz daha fazladır. Bir diğer yan etki olan fasiyal hipertrikoz %3-5 hastada ortaya çıkabilir. Hipertrikozun nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte muhtemelen ilacın o bölgeye lokal olarak temasına bağlı olarak gelişmektedir(48).

Hipertrikoz ilaç kesildikten sonra düzelir. Bu yan etkiyerağmen tedaviye devam eden bayanlarda bir yıl içinde tüylenmede azalma hatta kaybolma görülür. Uygulamadan sonra ellerin yıkanması irritasyonu ve diğer vücut bölgelerindeki hipertrikozu minimuma indirecektir (48).



*Şekil 3. İloprost'un 2 boyutlu ve 3 boyutlu moleküler yapısı*

## 2.3. İLOPROST

### 2.3.1. İloprost Hakkında Genel Bilgiler

Prostasiklin(PGI<sub>2</sub>), ilk olarak 1976 yılında Vane ve arkadaşlarının Nature dergisinde yayınladıkları çalışma ile dünyaya duyurulmuştur (49). PGI<sub>2</sub> stabil olmayan bir maddedir. Bu maddenin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ortaya çıktıktan ve kimyasal yapısı aydınlatıldıktan sonra, bu bilgiler ışığında sentetik bir prostasiklin türevi olan iloprost 1978 yılında üretilmiştir. Prostasiklinler, başta endotel hücreleri olmak üzere, damar düz kas hücrelerinden, perisitlerden, mast hücrelerinden, fibroblastlardan, lökositlerden ve trombositlerden salınan biyolojik olarak aktif mediyatörlerdir. İskemi-reperfüzyon hasarında önemli olduğu düşünülen vazodilatasyon fonksiyonları mevcuttur. Vasküler düz kasta cAMP konsantrasyonunu artırır, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur (50, 51).

Kimyagerler, PGI<sub>2</sub> yarılanma ömrünün son derece kısa olması sebebiyle, oral yoldan uygulanabilmesi ve bağırsaktan yüksek konsantrasyonda emilimini sağlamak için kimyasal stabilite ve karaciğerden ilk geçiş eliminasyonunu azaltmak üzere

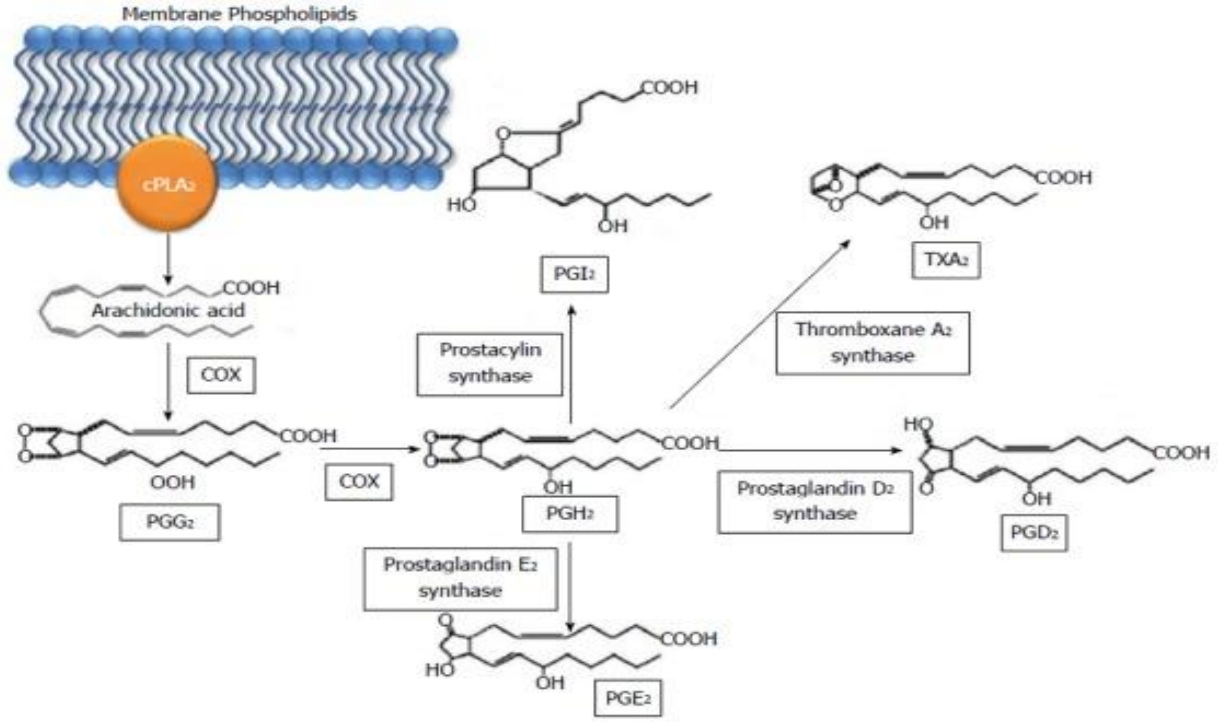
metabolik stabilite için çok çeşitli çalışmalar yapıldıktan sonra kabul edilebilir bir yarılanma ömrü elde ettiler.

PGI<sub>2</sub>, endojen olarak üretilen ve ana kaynak olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde araşidonik asitten prostasiklin sentetaz aracılığı ile sentezlenen bir maddedir. İloprost ise sentetik bir prostasiklin analogu olup, güçlü bir vazodilatör ve endotel bütünlüğünü de sağlayan bir antiagregandır. PGI<sub>2</sub>'ye çok yakın farmakokinetik özellikler göstermektedir. İloprost prostasiklinden ayıran temel yapısal farklılık, 16'ncı C(Karbon) atomunda metil grubunun olması, 18/19 pozisyonlarında üçlü bağ olması ve enol oksijenin yerinde methene grubunun olmasıdır ve bu kimyasal yapı sayesinde iloprost kimyasal olarak stabilite kazanmaktadır (52).

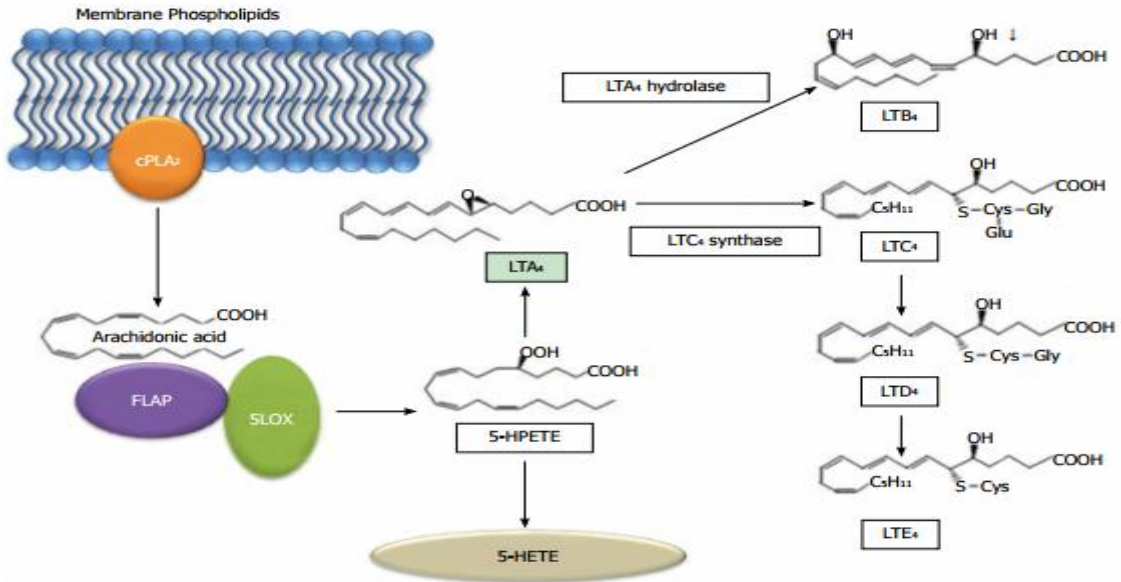
Ülkemizde iloprost mevcut olup; çeşitli isimler altında 20mcg/ml intravenöz formu ve 10mcg/ml nebulizatör için solüsyon formu ile piyasada satılmaktadır. Bir ampul intravenöz formu 1 mililitre içerisinde 20 mikrogram iloprost ihtiva etmektedir.

### **2.3.2. Prostaglandin Metabolizması**

Prostaglandinler, insan vücudunda araşidonik asitten üretilen ve birçok klinik durumda rol alan önemli mediyatörlerdir. İlk olarak prostat bezinden ve seminal vezikülden elde edildiklerinden ötürü bu isim verilmiştir. Araşidonik asidin halkalaşması ile oluşan prostanoik asit türevleridir. Hücre zarından membran fosfolipidlerinden fosfolipazlar sayesinde araşidonik asit salınımı ile başlayan bir dizi reaksiyon sonrası sentezlenirler. Araşidonik asit eğer COX(siklooksijenaz) tarafından metabolize edilirse prostanoidler (prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksan) oluşur. Araşidonik asit lipoksijenaz tarafından metabolize edilirse bu sefer de lipoksinler ve lökotrienler oluşur.



Şekil 4. Araşidonic asitin COX (Siklooksijenaz) enzimi ile metabolizması ve bir dizi reaksiyon sonrası elde edilen prostanoidler (Copyright ©2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved).



Şekil 5. Araşidonic asitin LPX(Lipoksijenaz) enzimi ile metabolizması ve bir dizi reaksiyon sonrası elde edilen lipoksinler ve lökotrienler (Copyright ©2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved).

### 2.3.3. İloprostun Etki Mekanizması

İloprost sentetik bir PGI<sub>2</sub>(Prostasiklin) analogu ve PGI<sub>2</sub> reseptör agonistidir. Etkilerini Prostaglandin I<sub>2</sub> reseptörü üzerinden etki ederek gösterir. Bilinen en temel etkisi vasküler düz kasta c-AMP miktarını artırarak vazodilatasyona yol açması ve trombosit agregasyonunu inhibe etmesidir.

İloprost'un pulmoner hipertansiyon için nebül formu mevcuttur. Pulmoner hipertansiyon ve diğer vazokonstrüktif hastalıklarda endike olan, intravenöz kullanıma hazır ampul formu da mevcuttur. İntravenöz formu sıklıkla dilüe edilerek kullanılır. Bunun nedeni hızlı infüzyon sonrası ciddi yan etkilerin görülmesidir. Doz kişiye özel olarak ayarlanmakla birlikte intravenöz kullanım esnasında dikkatli olunmalıdır. Yan etkiler ortaya çıktığında kullanımı durdurulmalı ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Kullanımın durdurulması ile yan etkiler hızlı bir şekilde düzelir.

İloprostun dokudaki farmakolojik etkilerini sıralayacak olursak:

1. Vazodilatasyon
2. Lökosit aktivasyonunun ve adhezyonunun inhibe edilmesi (lökosit/damar duvarı etkileşimini inhibe eder)
3. Trombosit agregasyonunun, aktivasyonunun ve ayrıca aktive olan trombositlerden 5-HT ve tromboksan salınımının inhibe edilmesi
4. Endotelial hücre geçirgenliğinin azaltılması
5. TNF- $\alpha$ 'nın inhibe edilmesi
6. Lökotrienlerin ve "Endothelium-derived Constricting Factor" ün (EDCF) vazospastik etkilerinin inhibe edilmesi

İloprost, bu farmakolojik özelliklerinden ötürü günümüzde pek çok endikasyonla kendisine kullanım alanı bulmuştur. Özellikle ciddi iskemik durumlarda, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ataklarda, mikrosirkulasyon problemlerini iyileştirerek doku dolaşımını optimize etmesiyle, amputasyon oranının ve mortalitenin azalmasına yol açarak kritik ekstremite iskemisi, Reynaud Sendromu ve pulmoner hipertansiyonda sıklıkla kullanılır (57, 58, 59, 60).

İloprostun klinik kullanım alanları

- 1) Diyabetik ayak
- 2) Periferik arter hastalığı
- 3) Pulmoner hipertansiyon
- 4) Venöz ülserler
- 5) Reynaud fenomeni

- 6) Septisemi
- 7) Renal yetmezlik
- 8) İnterarteriyel ilaç enjeksiyonları
- 9) Donma
- 10) Antifosfolipid sendromu
- 11) Pyoderma gangrenozum
- 12) Sistemik skleroz

Mevcut vazodilatatör ve antiagregan etkilerinden ötürü plastik cerrahide flep yaşayabilirliği üzerine kullanımı ve iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmada etkin olması literatürde birçok çalışmaya da konu olmuştur. Prostaglandin I<sub>2</sub>'nin flep yaşayabilirliğine ve iskemi-reperfüzyon hasarınaolumlu katkıları literatürde birçok çalışmada raporlanmıştır (53-57).

#### **2.3.4. İloprostun Vucuttan Atılımı ve Yan Etkileri**

İloprost, mevcut yapısından ötürü kimyasal ve metabolik olarak stabil bir maddedir. Yarılanma ömrü 20-30 dakikadır. Işıktan etkilenmez. Tüm prostaglandinler memeli dokularında bulunan 15- hidroksiprostaglandin dehidrogenaz ile oksitlendikten sonra  $\beta$ -oksidasyona uğrarlar. Kısmi yıkım sonucu çift karboksilli asitler oluşur. Yıkım ürünleri idrarla dışarı atılır. İloprostun metabolitleri ile birlikte total klirensi 20-24 ml/dk/kg'dır, bu da iloprostun belirgin bir ekstrahepatik biyofarmasyonu olduğunu gösterir (58).

En sık karşılaşılan sistemik yan etkileri vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, baş ağrısı, flushing ve bulantı gibi gastrointestinal semptomlardır. En sık lokal yan etkileri ise infüzyon yerinde ortaya çıkan kızarıklık ve ağrıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yerel Etik Kurulunun izni ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda Eylül 2017-Kasım 2017 tarihleri arasında yapıldı (Toplantı No:0042; Karar No:486). Çalışmada denek olarak ağırlıkları 3-3,5 kg arasında değişen 12 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tüm deneklerin temin edilmesi beslenmesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı tarafından sağlanmış ve denekler standart yem ve musluk suyu ile beslenmişlerdir. Tavşanlar ayrı kafeslerde standart tavşan yemi, musluk suyu ile 12 saat gece 12 saat gündüz ortamı sağlanarak muhafaza edildi. Anestezi 35-40 mg/kg ketamin ve 5mg/kg ksilazin intramusküler verilerek sağlandı.

#### 3.1.KOMPOZİT GREFT MODELİ

Çalışmada daha önce tanımlanmış ve kabul görmüş olan tavşan kulağında planlanan 2 cm çaplı tam kat sirküler kondrokutan kompozit greft modeli, model olarak kullanıldı (21, 23, 59, 60).



*Şekil 6. Uygun traşlama ve asepsi sonrası dış kulak yolundan itibaren 2 cm uzaklıkta planlanan proksimal kompozit greft ve 2 cm sağlam doku segmenti bırakıldıktan sonra planlanan distal kompozit greftin işlem öncesi çizimi*



Kulaklar tıraşlandıktan sonra antiseptik solüsyon ile temizlendi. Dış kulak yolundan itibaren 2 cm mesafe bırakıldıktan sonra ilk 2 cm çaplı tam katlı proksimal kompozit greft için uygun şablon ile çizim yapıldı. Daha sonra proksimal ve distal kompozit greftler arasında 2 cm sağlam doku bırakılarak distal 2 cm çaplı kondrokutan kompozit greft yine şablon kullanılarak planlandı.

Yukarıda anlatılan plan dâhilinde eksize edilen 2cm çaplı tam katlı kondrokutan (ortada kıkırdak yapısı ventral ve dorsal yüzünde deri bulunan) kompozit greftler saat yönünün tersine 90 derece çevrildikten sonra aynı bölgeye 6/0 ipeksütür ile dorsal ve ventral yüzden alıcı sahaya sütüre edildi.



**Şekil 7. (A) Tam kalınlıkta planlanan kompozit greftin şablon kullanılarak tam kat olarak eksizyonu ve (B) kompozit greftin saat yönünün tersine 90 derece rotate edilmesi için konulan işaretler**



*Şekil 8. Hazırlanan kompozit greftlerin saat yönünün tersine 90 derece döndürüldükten sonra alıcı yatağa anterior ve posteriordan 6/0 ipek suture ile suture edilmesi*

### **3.2.DENEY PLANI**

Deneye, tavşan kulağında uygun vazodilatasyon, anjiogenez sağlanması ve kullanılacak ilaçların etkilerini işlem öncesinde sağlamak için daha önceki çalışmalar dikkate alınarak cerrahi işlem uygulanmadan 7 gün öncesinden başlanarak ilaçlar kulaklara günde iki kez olmak üzere ön ve arka yüze sabit dozda topikal olarak uygulanarak başlandı.

### 3.2.1. Gruplar

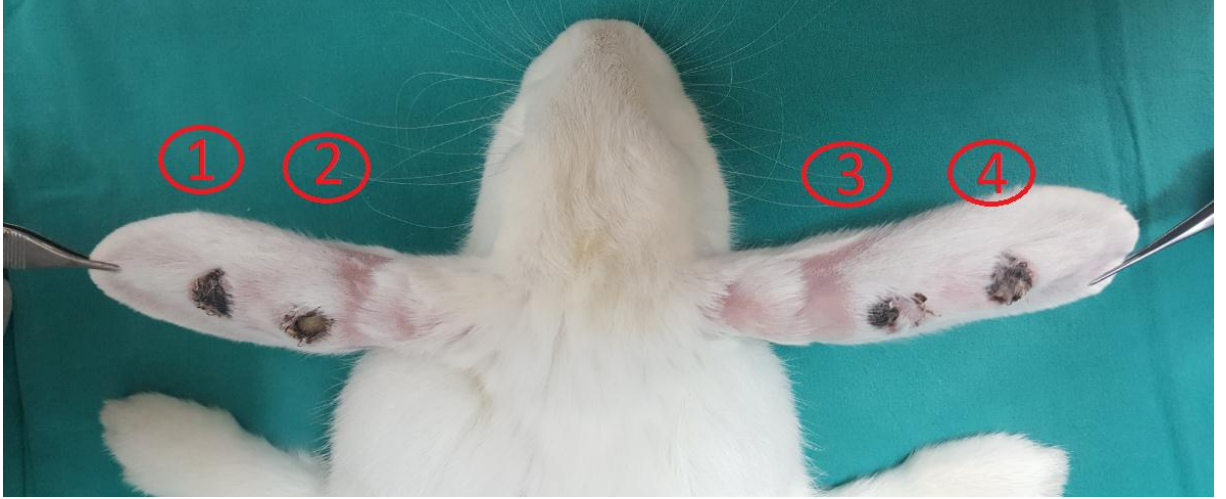
**Grup 1(Kontrol Grubu):** 3 tavşan, 6 kulak ve 12 tane kompozit greft modelinden oluşturuldu. Tavşanların kulaklarına günde 2 kez sabit dozda topikal serum fizyolojik cerrahi işlemden 7 gün önce uygulanmaya başlanıp cerrahi işlem sonrası 21 gün boyunca topikal olarak uygulandı.

**Grup 2 (Minoksidil Grubu):** 3 tavşan, 6 kulak ve 12 tane kompozit greft modelinden oluşturuldu. Tavşanların kulaklarına günde 2 kez sabit dozda %5 lik minoksidil sprej cerrahi işlemden 7 gün önce uygulanmaya başlanıp cerrahi işlem sonrası 21 gün boyunca topikal olarak uygulandı.

**Grup 3 (İlioprost Grubu):** 3 tavşan, 6 kulak ve 12 tane kompozit greft modelinden oluşturuldu. Tavşanların kulaklarına günde 2 kez sabit dozda 20mcg/100ml lik konsantrasyonda hazırlanan ilioprost solüsyonu cerrahi işlemden 7 gün önce uygulanmaya başlanıp cerrahi işlem sonrası 21 gün boyunca topikal olarak uygulandı.

**Grup 4 (Minoksidil+ İlioprost Grubu):** 3 tavşan, 6 kulak ve 12 tane kompozit greft modelinden oluşturuldu. Tavşanların kulaklarına günde 2 kez sabit dozda 20mcg/100ml lik konsantrasyonda hazırlanan ilioprost solüsyonu ve %5' lik minoksidil sprej cerrahi işlemden 7 gün önce uygulanmaya başlanıp cerrahi işlem sonrası 21 gün boyunca topikal olarak uygulandı.

Yukarıda anlatılan plan dahilinde gruplar oluşturulup gruba göre uygun topikal ilaç uygulanmasına başlanılmasının 7.gününde bahsedilen tam kat kondrokutan kompozit greft modeline uygun olarak her bir kulaktan 2 tane olmak üzere her gruptan 12 adet 2 cm çaplı kondrokutan kompozit greft tanımlanan şekilde eksize edilip 90 derece saat yönünün tersine döndürülüp alıcı yatağa dorsal ve ventral yüzden 6/0 ipek sütürlerle suture edildi. Cerrahi işlemin her basamağı 30 cm mesafeden dijital olarak fotoğraflandı. Cerrahi işlem bitiminde aynı gün yine gruplara uygun ilaçlar topikal olarak uygulandı. Gruplara uygun ilaç uygulanmasına günde 2 kez olmak üzere, postop 21 gün boyunca aynı dozda devam edildi. Greftler değerlendirme kolaylığı sağlamak amacıyla sol kulak distalden başlanarak her bir hayvan için 1, 2, 3, 4 olarak aşağıdaki şekilde numaralandırıldı.



*Şekil 9. Grefler değerlendirme kolaylığı sağlamak amacıyla sol kulak distalden başlanarak her bir denek için 1, 2, 3, 4 olacak şekilde numaralandırıldı.*

21.günde tavşanlar 35-40 mg/kg ketamin ve 5mg/kg ksilazin intramuskuler verilerek sağlanan anestezi sonrasında uygun bacak veninden açılan damar yolundan verilen Tc-99 Sestamibi enjeksiyonu sonrası standart aralıklarla sintigrafik görüntüler alındı. Sintigrafik inceleme sonrası 21.gün tavşanlar yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası tüm greftler uygun sıra ile etrafındaki 1 cm alıcı dokuyla birlikte blok olarak eksize edildi. Topografik inceleme için tüm spesmenler ön ve arka yüzlerden 30 cm mesafeden dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı. Daha sonra her bir kompozit greft etrafındaki 1 cm sağlan cilt ile birlikte blok halinde histopatolojik incelemeye tabi tutulmak üzere formaldehitli solüsyonlara alındı.

### **3.3. DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ**

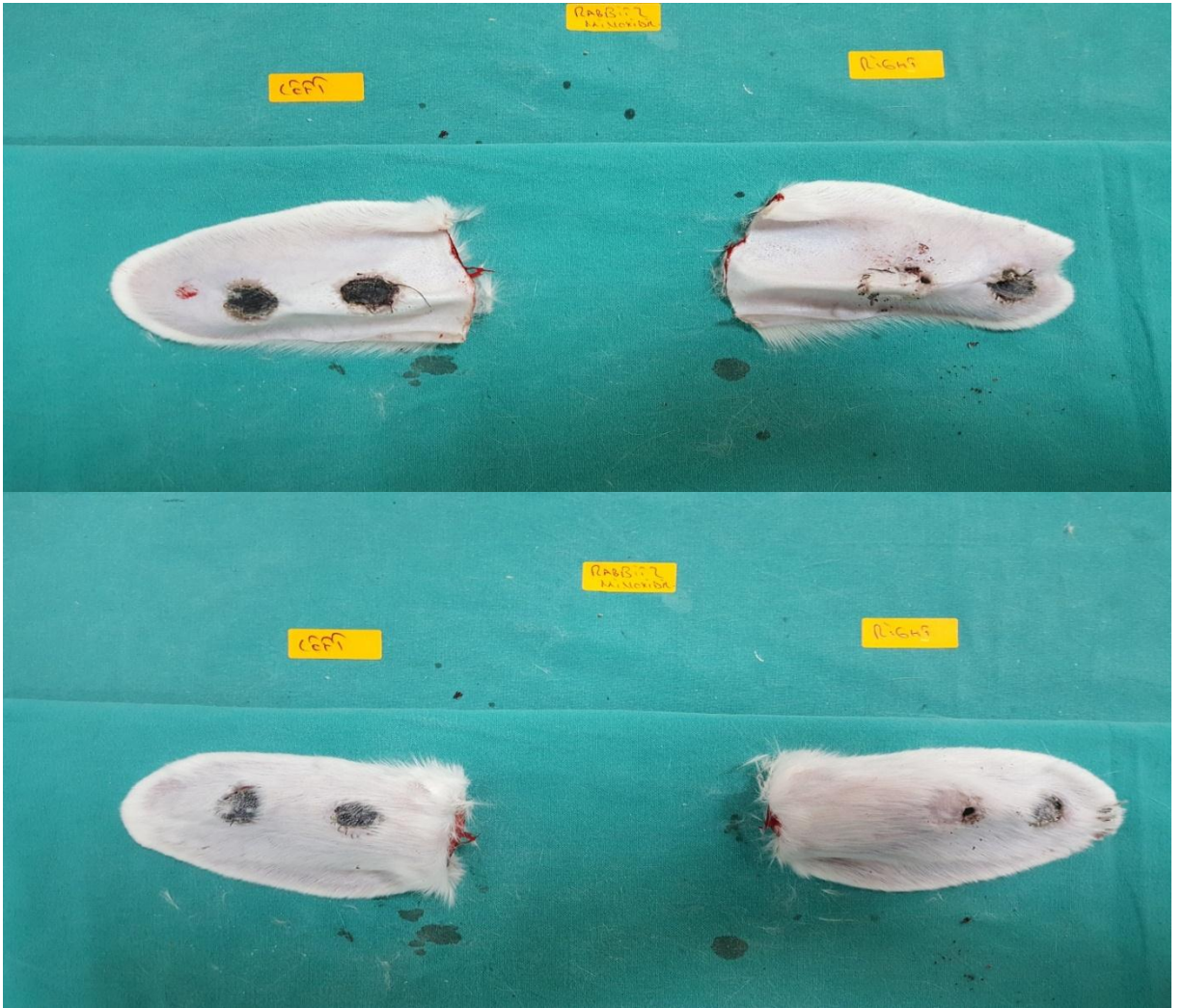
#### **3.3.1. Topografik Değerlendirme**

Kompozit greft canlılık oranları, operasyon sonrasında 21 günlük takip döneminde her hafta kulaklar ön ve arka yüzeyden olmak üzere 30 cm uzaklıktan dijital fotoğraf makinesi yardımı ile fotoğraflandı. Daha sonra bilgisayar tabanlı Digimizer image analysis software (Med-Calc Software, Ostend, Belgium) programı ile 2cm çaplı kompozit greftlerin nekrotik ve yaşayan alanları hem önden hemde arkadan çekilen fotoğraflar üzerinden hesaplandı. Her bir kompozit greft için ön ve arka fotoğrafların yaşayabilirlik yüzdelerinin ortalaması aşağıdaki formüle uygun olarak alınarak her bir greft için ortalama yaşayabilirlik değeri oluşturuldu. Ön ve arka yüz için aşağıdaki formülle her yüz için ayrı ayrı greft yaşayabilirlik oranı hesaplandı.

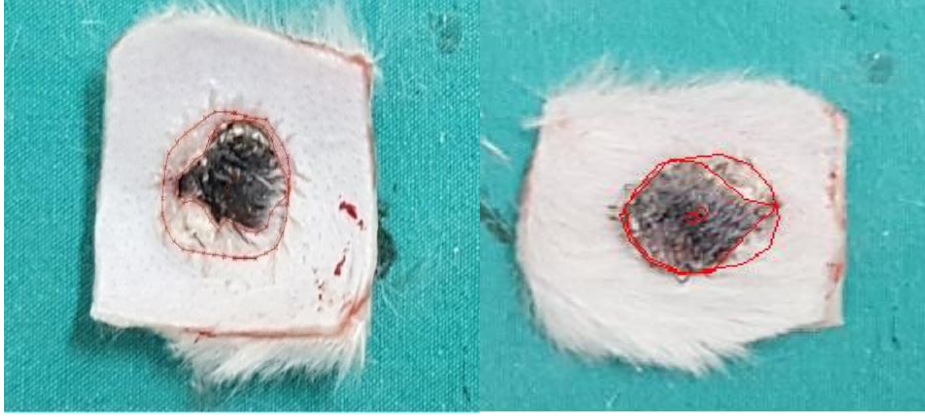
**Greft Yaşayabilirlik Yüzdesi = Toplam greft alanı-nekrotik greft alanı/Toplam Greft alanı X100**

Her bir greft için bu oran ön ve arka yüzler için hesaplanıp ortalaması aşağıdaki formül ile hesaplanarak **mutlak greft yaşayabilirlik** yüzdesi elde edildi.

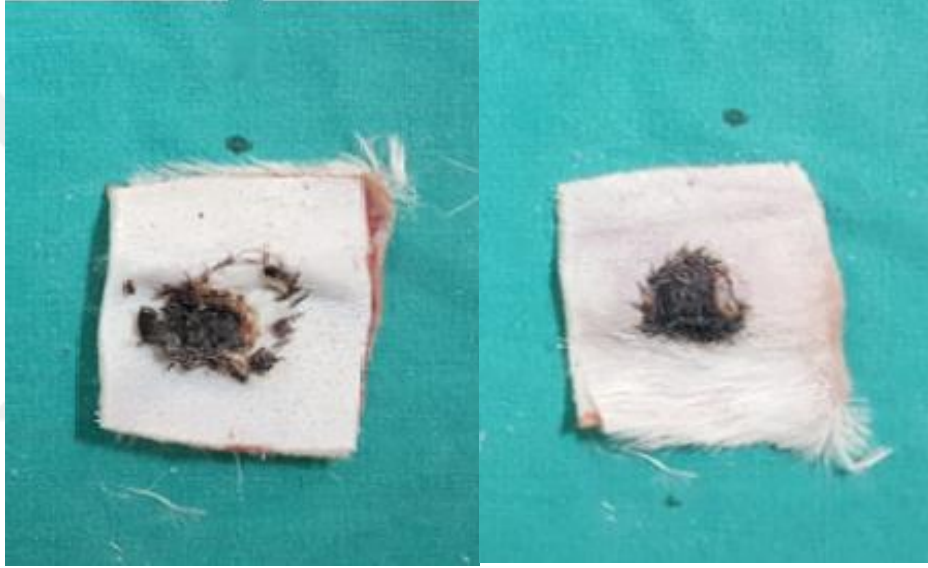
**Mutlak greft yaşayabilirlik yüzdesi = (Ön yüz greft yaşayabilirlik yüzdesi + Arka yüz greft yaşayabilirlik yüzdesi)/2**



**Şekil 10. Anterior ve posterior fotoğraflama sonrası aynı kulaklara ait greftlerin ön ve arka yüzlerde farklı yaşayabilirlik yüzdeleri olduğu görülmektedir. Anterior ve posterior yaşayabilirlik yüzdelерinin ortalaması alınarak mutlak bir yaşayabilirlik yüzdesi elde edildi**



*Şekil 11. Aynı grefte ait ön ve arka yüz fotoğrafları arasındaki fark*



*Şekil 12. Aynı grefte ait ön ve arka yüz fotoğrafları arasındaki fark*

### 3.3.2. Sintigrafik Değerlendirme

Flep perfüzyon ve canlılığını değerlendirmek için tüm tavşanlara Tc-99m MIBI ile sintigrafik görüntüleme yapıldı. Tavşanlara 35-40 mg/kg ketamin ve 5mg/kg ksilazin intramuskuler verilerek anestezi sağlandı. Anestezi sağlanan tavşanların her iki kulağı yanlara doğru flasterler ile sabitlendi. Tavşanların ayak veninden 5 mCi Tc-99m MIBI verildikten hemen sonra görüntüleme başladı. Görüntüleme, önce dinamik perfüzyon fazı, sonra paralel delikli kolimatör ile statik görüntüler ve pinholekolimatör ile görüntüler alındı.

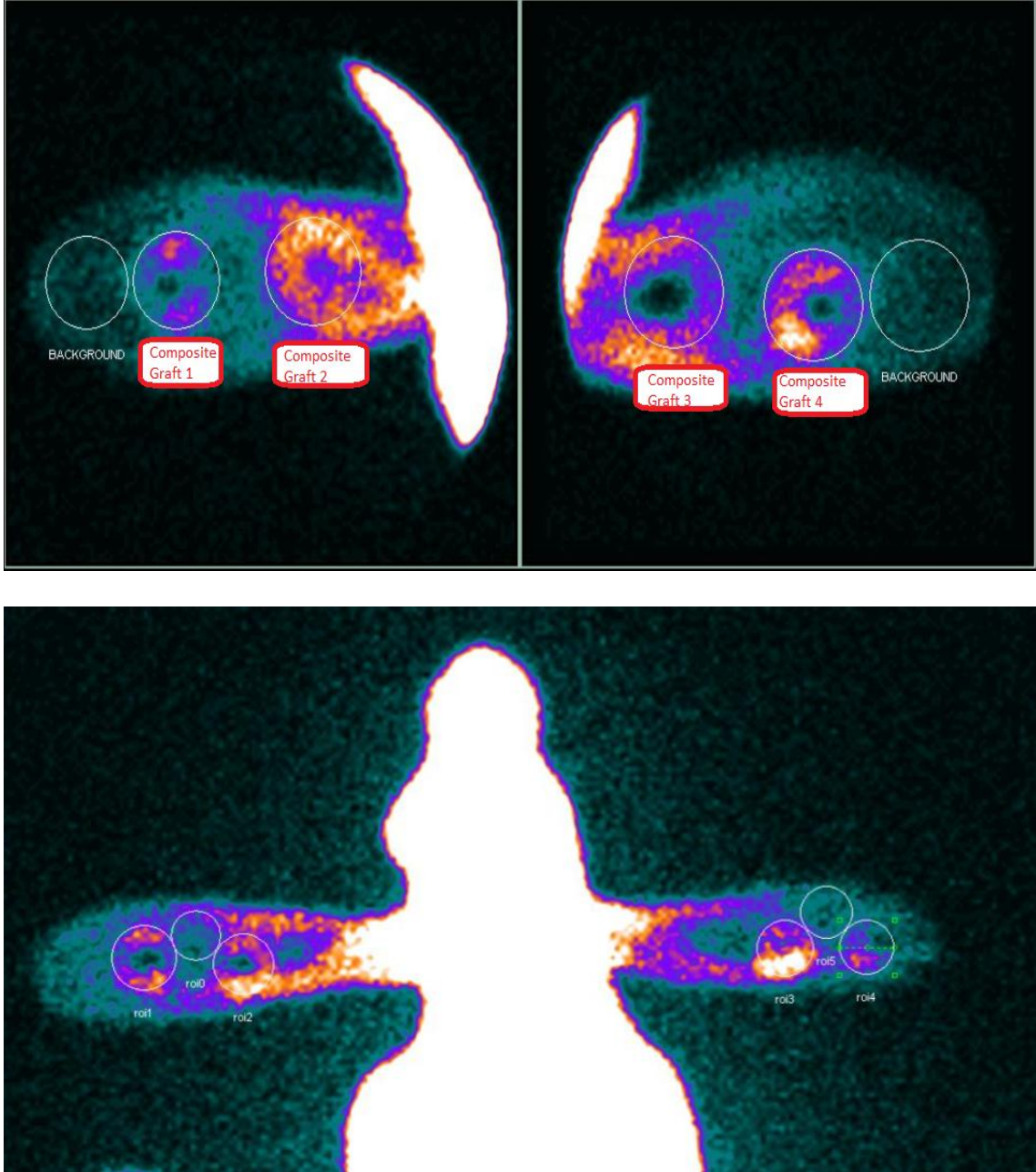
Sintigrafik görüntüleme ilk önce çift başlı bir gama kamera (Mediso, Budapest, Hungary) ile düşük enerjili, yüksek çözünürlüklü, paralel delikli kolimatör kullanıldı. Her iki kulak görüntüleme alanı içine girecek şekilde pozisyonlandıktan sonra, dinamik perfüzyon fazında, Tc-99m MIBI enjeksiyonunu takiben, 1 sn'lik 60 frame dinamik görüntüleme, enerji düzeyi 140 keV ve %20 pencere aralığında, 64x64 matriks boyutunda, 1.5 büyütme faktörü (zoom) ile kaydedildi. Hemen sonra 256x256 matriks boyutunda, 1.5 büyütme faktörü (zoom) ile 10., 20. ve 30. Dakikalarda 5 dakikalık 3 ayrı statik görüntüleme kaydedildi.

Sintigrafik görüntüleme daha sonra, pinholekolimatör takılı bir gama kamera (Siemens E.CAM/e.soft gamma camera; Siemens, HoffmanEstates, Illinois, USA) ile, her bir tavşan kulağı ayrı ayrı görüntülenecek şekilde, enerji düzeyi 140 keV ve %20 pencere aralığında, 256x256 matriks boyutunda, 1.5 büyütme faktörü (zoom) ile MIBI enjeksiyonu sonrası 40. ve 50. dklarda 5 dakikalık 2 ayrı pinhole görüntüleme kaydedildi.

Tüm görüntülerin semi-kantitatif değerlendirmesi, GE Millennium MC USA, gama kameranın Xeleris 2 workstation'da ROI istatistik programı ile aynı nükleer tıp uzman doktoru tarafından yapıldı. Tavşan kulağında oluşturulan her bir greft alanını çevresel hiperemi alanını da içine alacak daire şeklinde ilgi alanı (ROI: Region of interest) çizildi. Greft ROI oluşturulduktan sonra bu alanın hemen yanındaki normal alandan, daire şeklinde geri plan (Background) ilgi alanı (ROI) çizilerek, Background ROI oluşturuldu. Greft ROI ve Background ROI içerisindeki ortalama radyoaktivite sayım (kount) miktarları hesaplandı. Greft perfüzyon ve canlılığını değerlendirmek için semi-kantitatif analiz yapıldı. Her bir kompozit greft için sintigrafik tutulum değeri;

**Uptake oranı (UO)=Flep alanındaki ROI kount /Background alanındaki ROI kount** formülü ile hesaplandı.

3 statik görüntünün (10. , 20. ve 30. dakika statik görüntülerinin) her birinden ayrı ayrı uptake oranı hesaplandı ve ortalaması alınarak statik görüntü ortalama uptake oranı elde edildi. 2 pinhole görüntüsünün (40. ve 50. dakika pinhole görüntülerininin) her birinden ayrı ayrı uptake oranı hesaplandı ve ortalaması alınarak, pinhole görüntü ortalama uptake oranı elde edildi. Daha sonra statik ve pinhole ortalama uptake oranı değerlerinin ortalaması alınarak, değerlendirmede kullanılacak UptakeOranı (UO) hesaplandı.



**Şekil 13. Kompozit greftlerin sintigrafik olarak değerlendirilmesi**

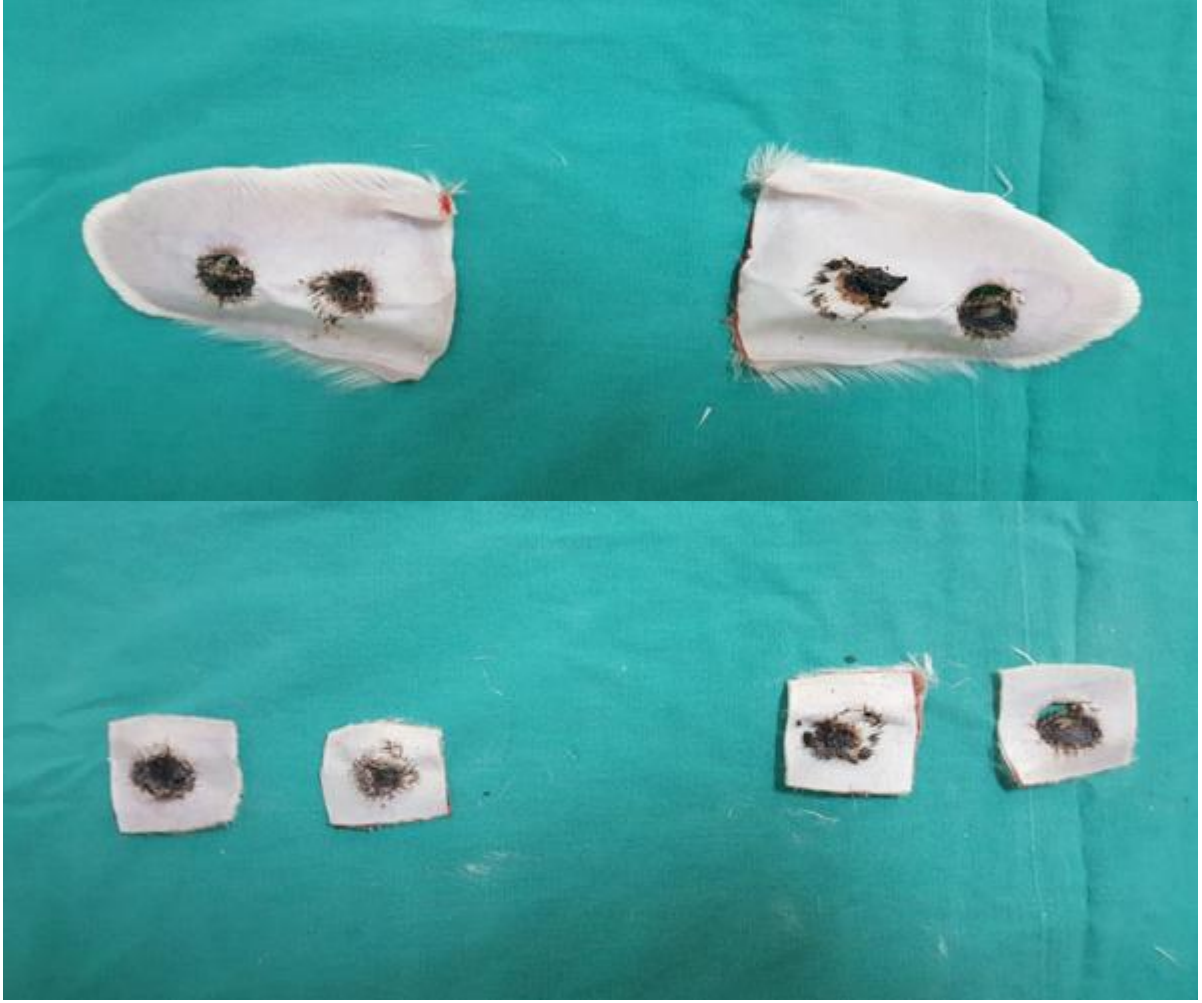




*Şekil 14. Deneklerin sintigrafik incelemesinin yapılması*

### **3.3.3. Histopatolojik Değerlendirme**

Histopatolojik inceleme Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı laboratuvarında yapıldı. Yapılan sintigrafik inceleme ve topografik inceleme amaçlı fotoğraflama sonrası tavşan kulaklarındaki kompozit greftlerden 1 cm cerrahi sınır ile alınan spesmenler tamponlu %10 luk formaldehit içerisinde alındı.



*Şekil 15. Histopatolojik inceleme amaçlı en az 1 cm lik alıcı doku ile beraber en blok olarak eksize edilen kompozit greftler*

Tüm greftlerden dört mikron kalınlığında kesitler alındı, parafine yerleştirildi. Tüm kesitler Hemotoksilen&Eozin(HE) ile boyandı. Işık mikroskobu ile tüm kesitler 40 lık,100 lük ve 200 lük büyütme ile greftlerin yaşayabilirlik oranı araştırıldı.

### **3.3.3.1. Histopatolojik inceleme değerlendirme parametreleri**

- Kıkırdak dokunun yaşayabilirlik değerlendirilmesinde kartilaj dokusunda lakünalar içerisinde yer alan kondrosit nükleuslarının görülmesi esas alındı.
- Yeni kıkırdak oluşumu sütür hatlarında greft ve alıcı yatak arasında kartilaj küprüleşmesinin görülmesi ve yeni kıkırdak doku oluşumunun görülmesi ile yapıldı.
- Greft vaskülarizasyonu ve anjiogenezin değerlendirilmesi, en yoğun damarlanmanın izlendiği alanda 40'luk objektifte BBA(1 BBA-1 büyük büyütme

alanı olarak tanımlanır) alana düşen vasküler yapı sayısı değerlendirilerek yapıldı.

- Grefte ve alıcı dokuda vaskülarizasyon en yoğun izlendiği alanda 40'lık objektifte (1 BBA-1 büyük büyütme alanı olarak tanımlanır) damar sayısı sayılarak değerlendirildi.
- Grefte ve alıcı yatak MNL sayısı 40'lık büyütme altında <50 veya >50 olarak sayıldı.
- Canlı kıl folikülü sayısı da en yoğun izlendiği alanda 40'lık objektifte (1 BBA-1 büyük büyütme alanı olarak tanımlanır) damar sayısı sayılarak değerlendirildi.
- Grefte ve alıcı dokuda bağ dokusu artışı hafif, orta ve yoğun olarak lamina propriadaki kollajenizasyona bakılarak yapıldı.
- Grefte ve alıcı dokuda epitel hiperplazisi de anastomoz alanındaki epitel tabakası kalınlığına göre değerlendirildi.

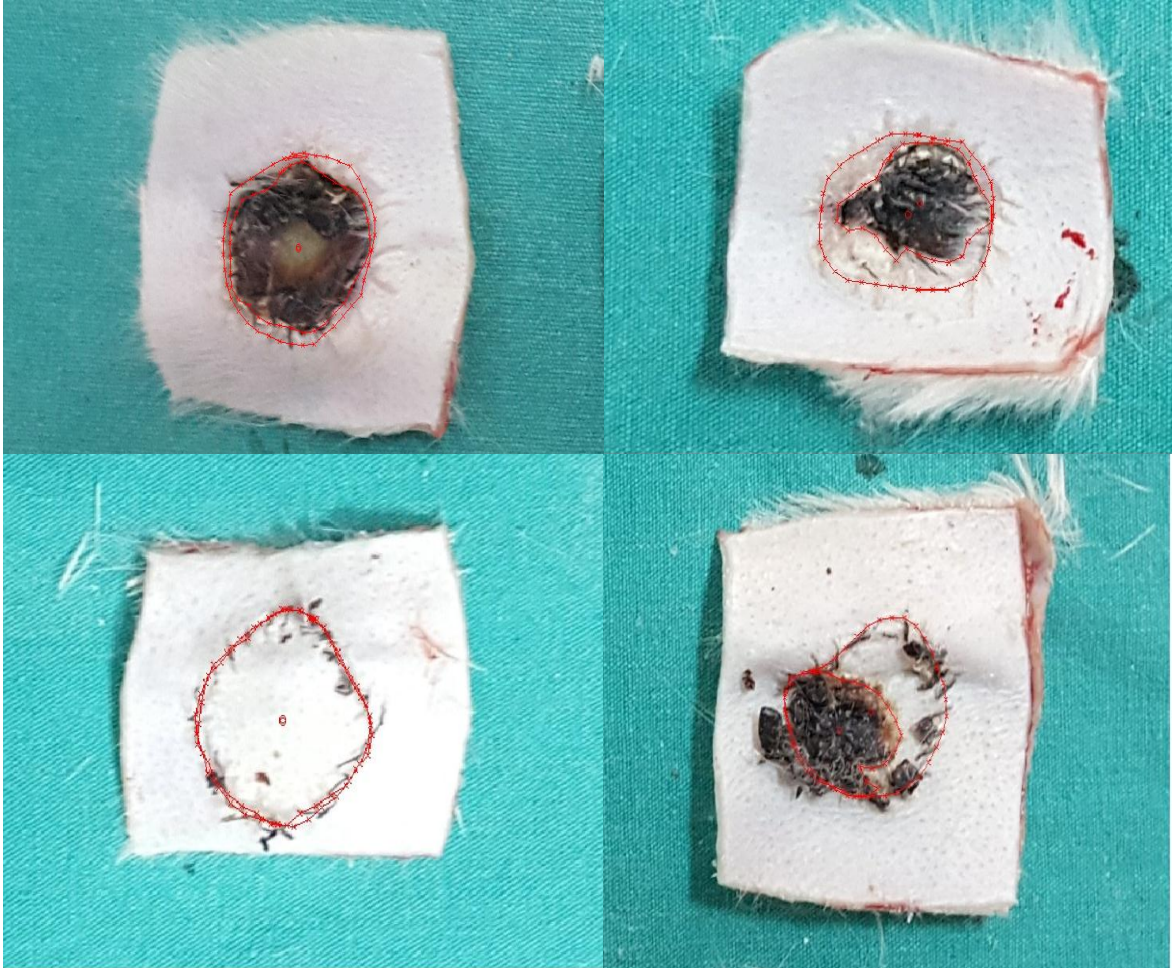
### **3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Kontrol gurupları ile nükleer, makroskopi ve patoloji yöntemleriyle elde edilen ölçüm değerleri arasında farklılıkların değerlendirilmesi için elde edilen veriler bilgisayar tabanlı SPSS 16.0 programında değerlendirildi ve  $p < 0,05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ölçüm sonucu elde edilen verilerin dağılımını görmek ve tanımak için grafiklerden faydalanıldı. Öncelikle “Tek Örneklem Kolmogorov – Smirnov” testi ile verilerin normal dağılımlarının olup olmadığına bakıldı. Normal dağılım izlendikten sonra “Levene’s test” ile varyansların homojen dağılımına bakıldı. Her ikisinin de sağlandığı izlendiğinde grupların karşılaştırılması için parametrik testlerden “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” testi ve “Bağımsız Örneklem (t testi)” kullanıldı. Bu testler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark izlendiğinde bu anlamlılığın kaynağını anlamak için Post-Hoc Tukey testi ile gruplar karşılaştırıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. TOPOGRAFİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Tüm denekler cerrahi işlem sonrası 0,1,3,7,14,21. günlerde 30 cm uzaklıktan dijital fotoğraflama ile fotoğraflandı. İlk günlerde tam olarak belirgin olmayan nekrotik bölgeler deneyin ilerleyen günlerinde belirginleşmeye başladı. Literatürdeki diğer çalışmalar baz alınarak en sağlıklı değerlendirme için 21.gün fotoğrafları üzerinden yapılması kararlaştırıldı.

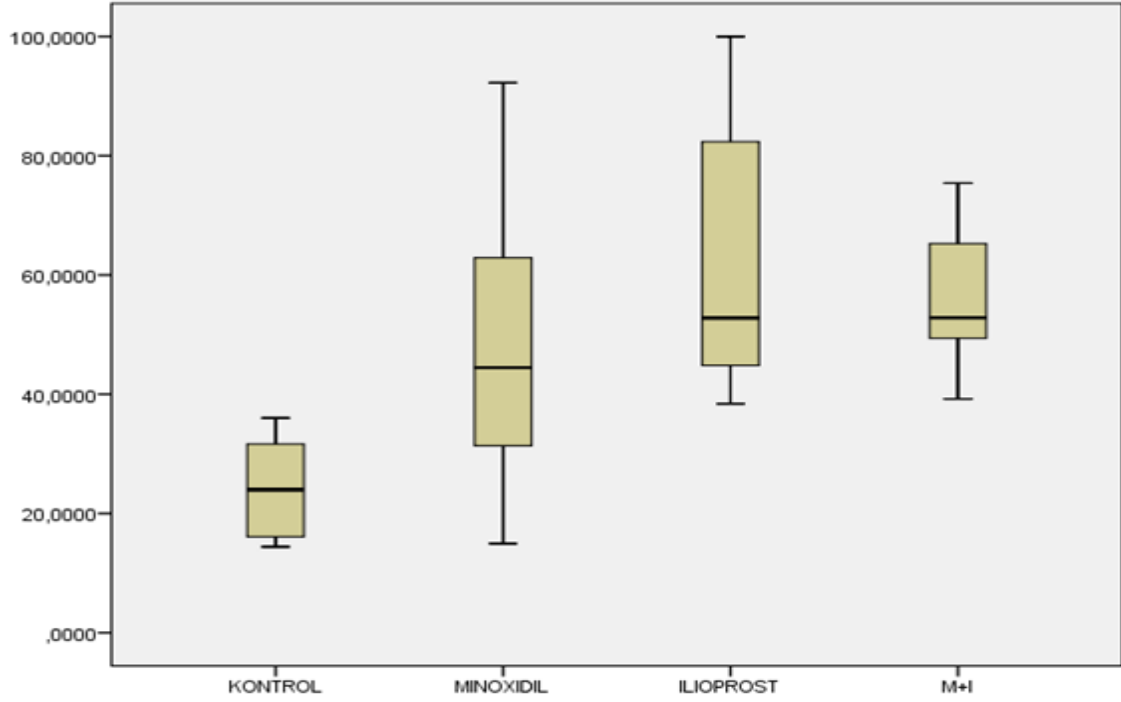


**Şekil 16. (Üst-Sol) Grup 1 (Kontrol) grubuna ait kompozit greftin önden görünümü.  
(Üst-Sağ) Grup 2 (Minoksidil) Grubuna ait kompozit greftin önden görünümü.  
(Alt-Sol) Grup 3 (İloprost) grubuna ait kompozit greftin önden görünümü.  
(Alt-Sağ) Grup 4 (Minoksidil+iloprost) grubuna ait kompozit greftin önden görünümü**

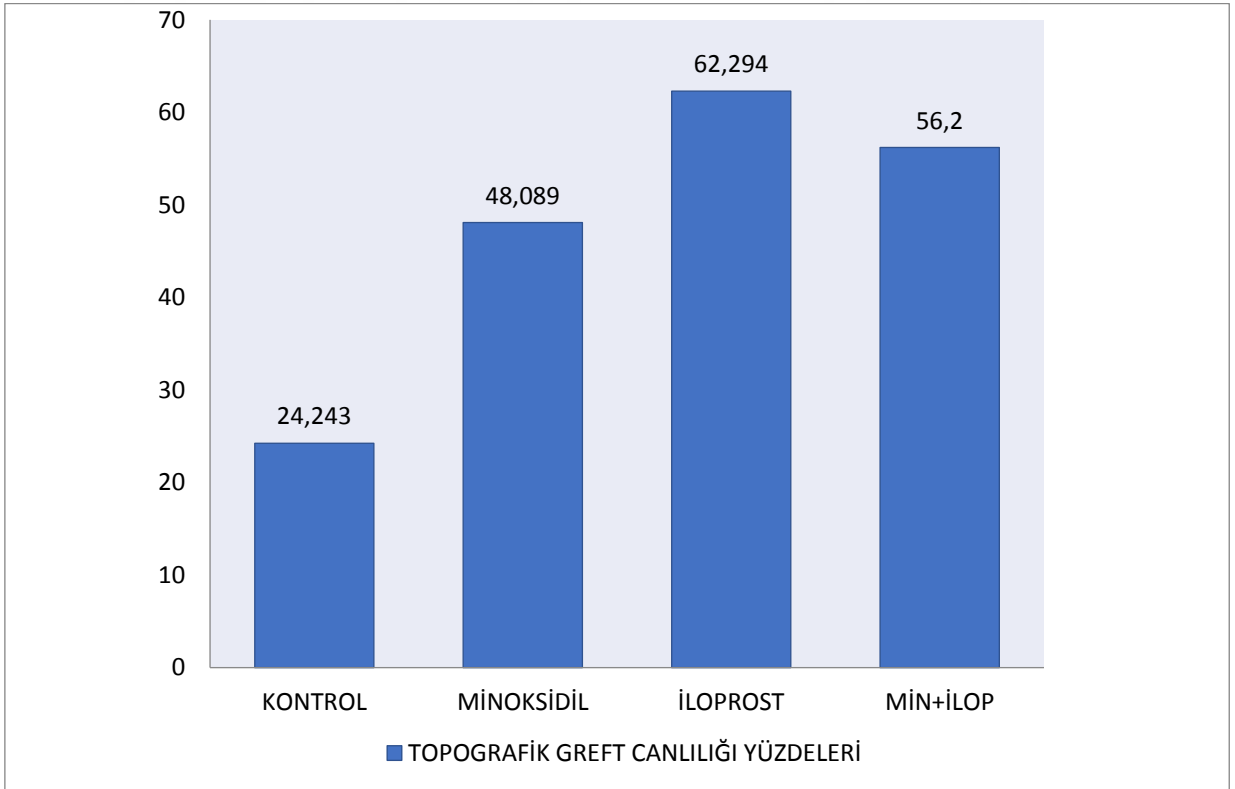
Ön ve arka yüzlerden 30 cm den çekilen fotoğraflar üzerinden Digimizer image analysis software (Med-Calc Software, Ostend, Belgium) programı yardımı ile bulunan yaşayan greft alanı yüzdeleri yukarıdaki şekillerde görülen haliyle hesaplandı. Bu ön ve arka yüz yaşayabilirlik oranının ortalaması alınarak greftin mutlak yaşayabilirlik oranı hesaplandı. 21.gündeki mutlak greft yaşayan doku yüzdesi üzerinden yapılan hesaplamalar sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptandı (ANOVA test,  $p<0,001$ ). Bu anlamlı farkın kaynağını araştırmak için yapılan analizde ise tüm çalışma gruplarının(grup 2, 3, 4) yaşayan greft dokusu oranı kontrol grubuna (Grup 1) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Post-Hoc Tukey HSD test,  $p<0,05$ ). En yüksek greft canlılık yüzdesi sırasıyla grup 3 ve grup 4 te izlendi. Minoksidil, iloprost, minoksidil+iloprost (Grup 2, 3, 4) grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Post-Hoc Tukey HSD Test,  $p>0,05$ ). Aşağıdaki tabloda Digimizer image analysis software (Med-Calc Software, Ostend, Belgium) programı ile topografik olarak hesaplanan mutlak greft yaşayabilirlik yüzdeleri tablosu aşağıda görülmektedir.

GREFTNO	1.1	1.2.	1.3.	1.4.	2.1	2.2	2.3	2.4	3.1	3.2	3.3	3.4
KONTROL	21,58	35,68	36,02	26,39	15,06	27,66	14,4	17,15	20,92	15,6	30,32	30,13
MINOKSIDİL	30,45	44,47	32,32	14,96	57,23	44,47	92,25	68,56	58,2	41,4	53,16	51,92
İLOPROST	49,4	96,76	100	38,4	40,81	56,16	67,96	48,86	67,22	50,4	55,62	75,92
MIN+İLOP	39,02	52,44	55,37	50,92	47,85	75,42	75,17	53,23	62,76	66,14	40,98	55,04

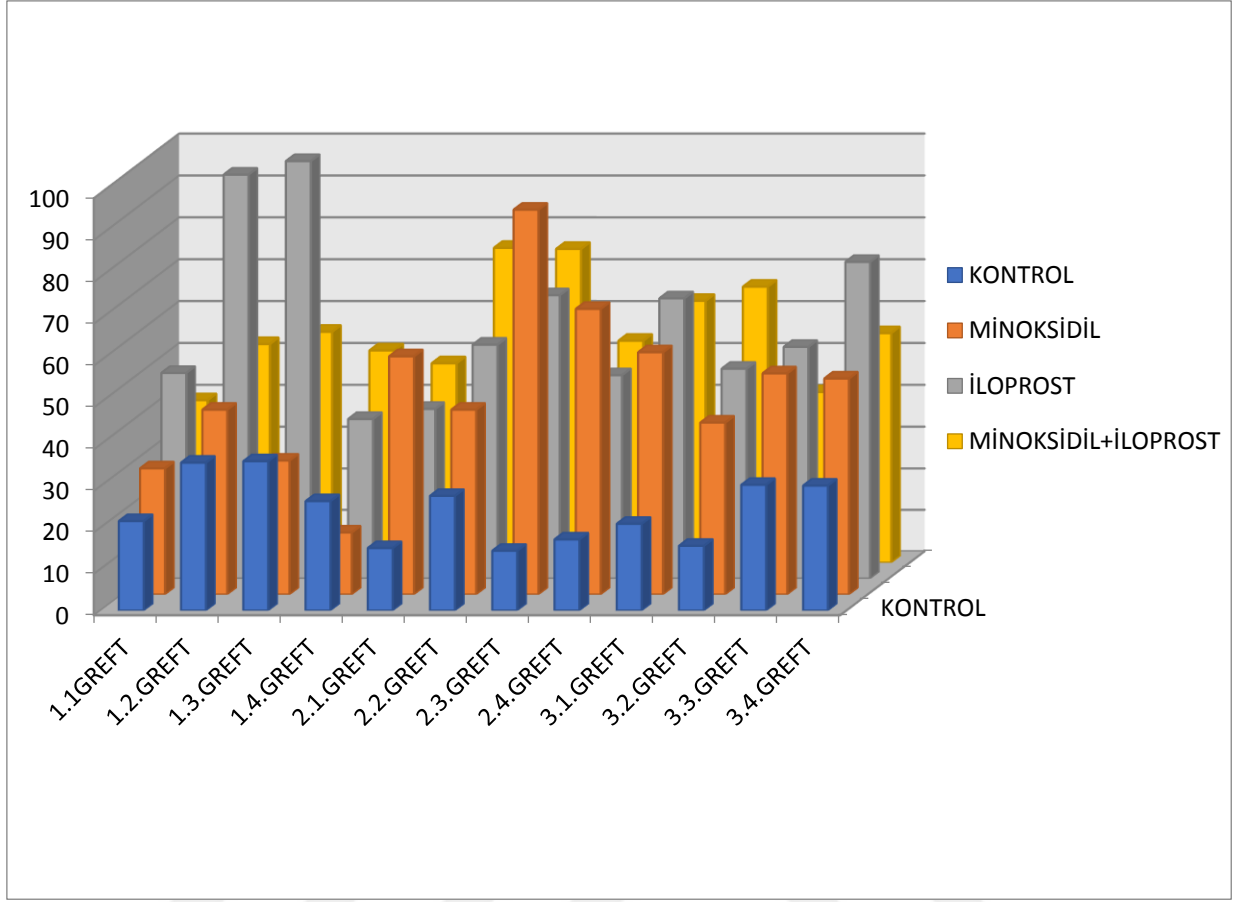
**Tablo 1. Topografik inceleme sonrası gruplara ve her bir grefte ait mutlak yaşayan greft dokusu yüzdeleri**



**Grafik 1. Kontrol grubu ve çalışma gruplarının makroskobik değerlendirme sonucu greft yaşayabilirlik yüzdelerinin dağılımı, tüm çalışma gruplarında greft yaşayabilirlik yüzdelerinin kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek olduğu izlendi ( $p < 0.05$ ). Çalışma grupları arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ).**



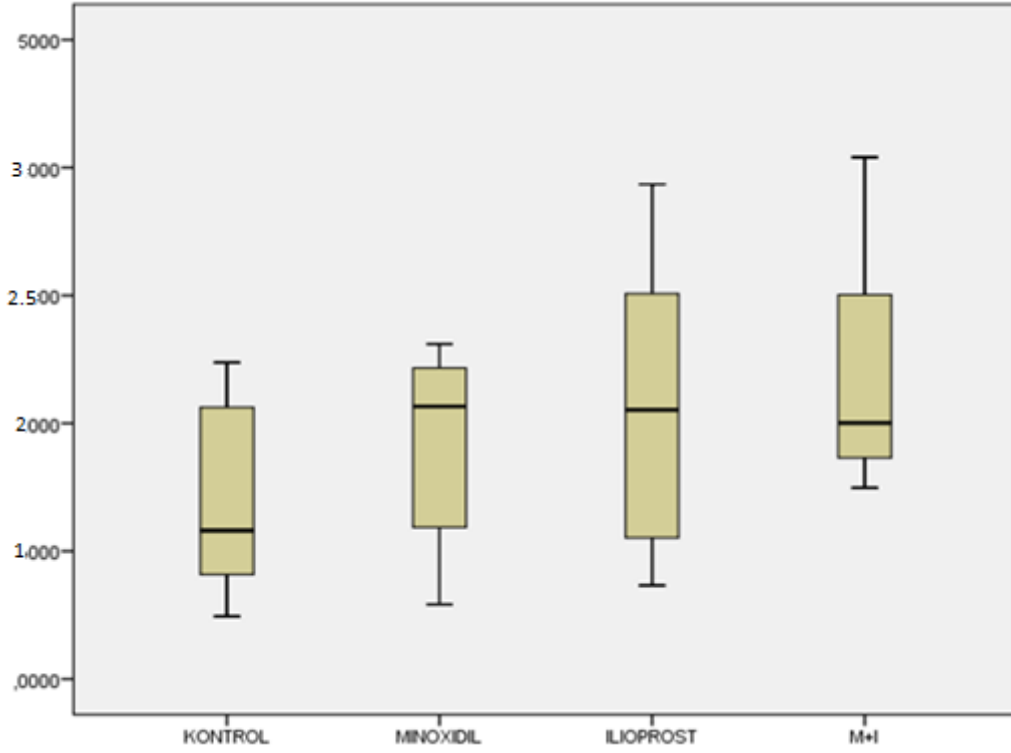
**Grafik 2. Gruplar arasındaki topografik canlılık yüzdelerinin karşılaştırılması**



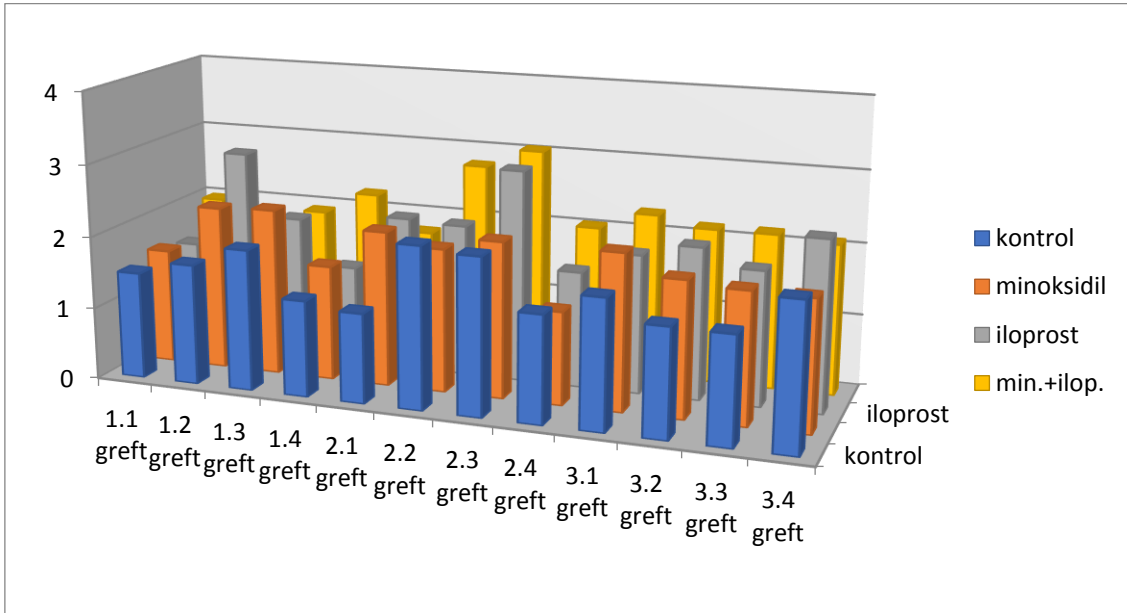
*Grafik 3. greft numaralarına göre topografik greft yaşayabilirlik yüzdeleri*

#### 4.2. SİNTİGRAFİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

21.günde sakrifikasyon öncesi Technesium-99 Sestamibi ile yapılan sintigrafik kantitatif kompozit greft viabilite değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (ANOVA testi,  $p < 0,05$ ). Bu anlamlı farkın kaynağını incelemek için yapılan testte ise Grup 4 (minoksidil+iloprost) grubunun kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla sintigrafik tutulum gösterdiği bulundu (Post-Hoc Tukey HSDtest,  $p < 0,05$ ). Grup 2 ve Grup 3'te de kontrol grubuna göre artmış sintigrafik tutulum izlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Post-Hoc Tukey Test,  $p > 0,05$ ). Minoksidil, iloprost ve Minoksidil+iloprost grupları arasında ise anlamlı sintigrafik tutulum farkı izlenmedi (Post-Hoc Tukey Test,  $p > 0,05$ ). Aşağıdaki tabloda sintigrafik olarak kantitatif tutulum değerleri tablo olarak verilmiştir. En yüksek sintigrafik madde tutulumu sırasıyla Grup 4 ve 3'te izlendi. Bu durum topografik inceleme ile paralellik göstermektedir.

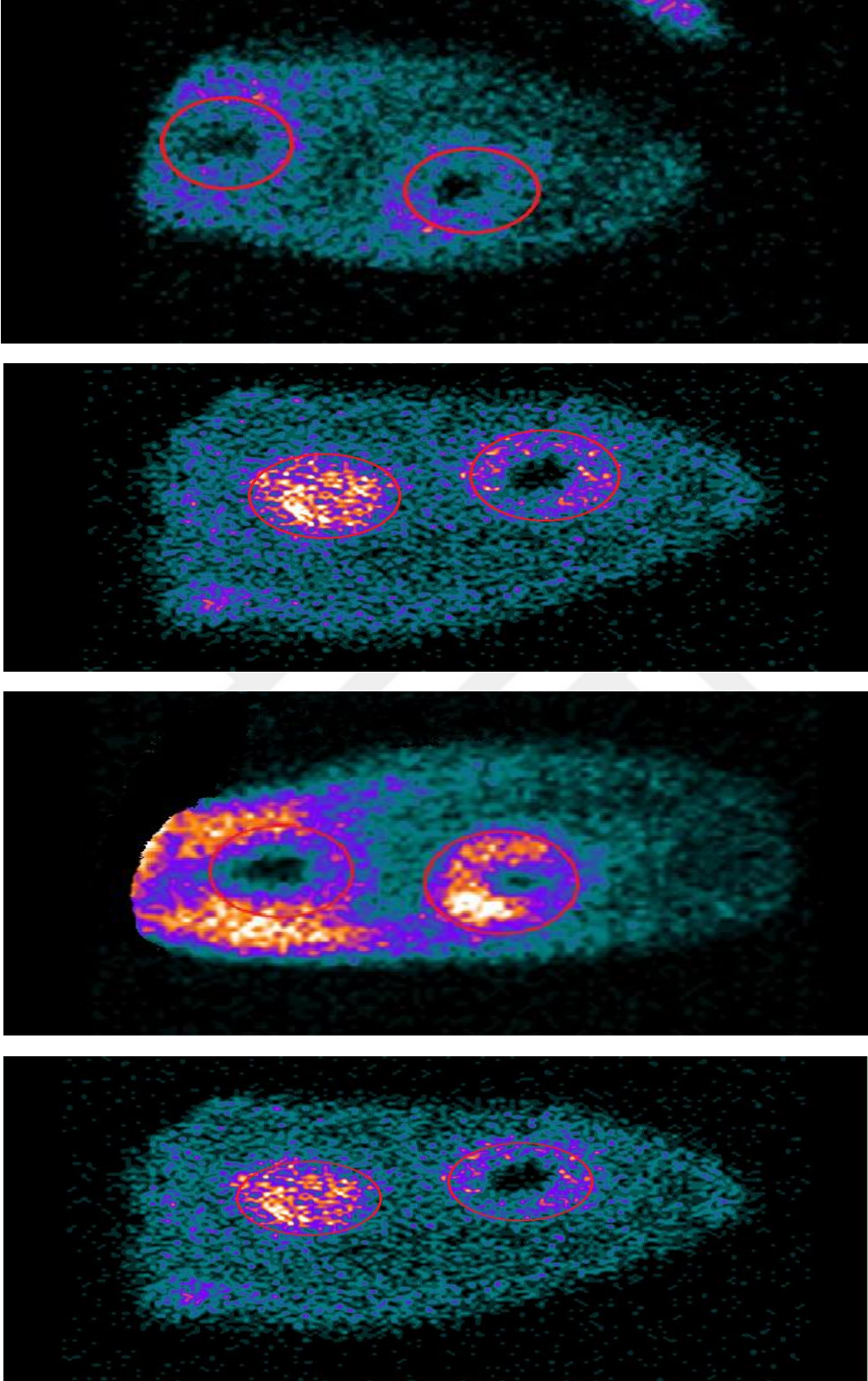


**Grafik 4.** Tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna göre ROİ de tutulum artışı izlendi. Sadece grup 4 (M+I) grubundaki artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Yine çalışma grupları arasında ROİ de anlamlı tutulum farkı izlenmedi.



**Grafik 5.** Gruplara ve greft numaralarına göre sintigrafik olarak ROİ de hesaplanan sintigrafik madde tutulum miktarları





*Şekil 17 . Üstten alta sırasıyla kontrol grubu, minoksidil grubu, iloprost grubu ve minoksidil+iloprost gruplarına ait sintigrafik değerlendirme görüntüleri*

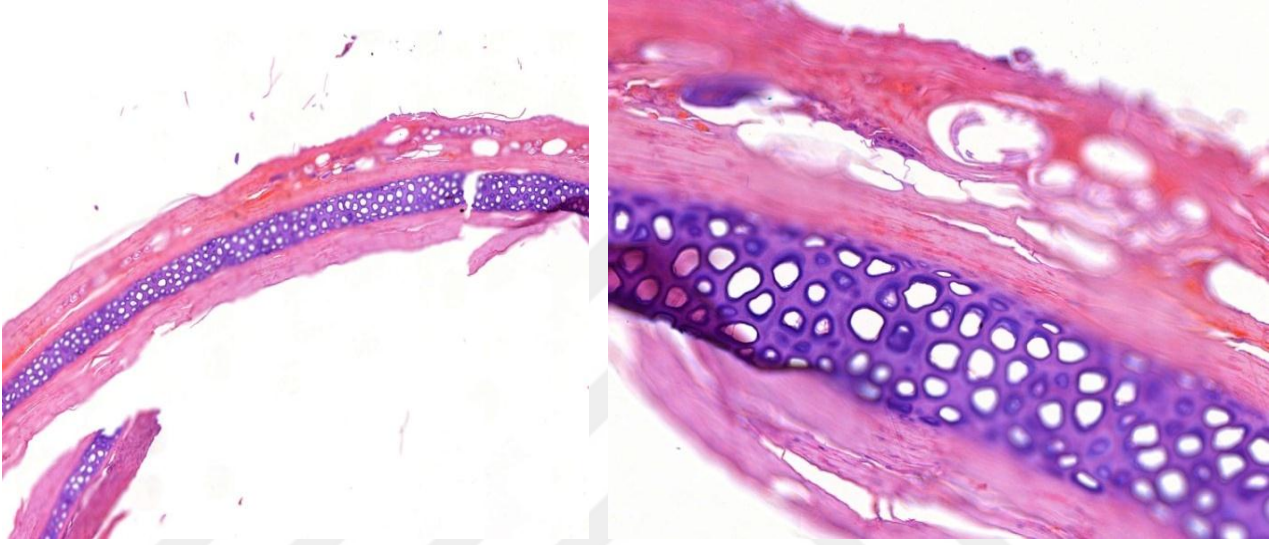
<b>Greft No</b>	<b>kontrol</b>	<b>minoksidil</b>	<b>iloprost</b>	<b>min.+ilop.</b>
<b>1.1 greft</b>	1,4824	1,5933	1,4934	1,9742
<b>1.2 greft</b>	1,6716	2,2724	2,8719	1,8117
<b>1.3 greft</b>	1,9537	2,3106	1,998	1,9174
<b>1.4 greft</b>	1,3352	1,5936	1,3662	2,235
<b>2.1 greft</b>	1,2451	2,1469	2,1409	1,7475
<b>2.2 greft</b>	2,2377	1,9859	2,1072	2,7708
<b>2.3 greft</b>	2,1697	2,1596	2,9351	3,041
<b>2.4 greft</b>	1,4895	1,2918	1,6101	2,0297
<b>3.1 greft</b>	1,7924	2,162	1,9226	2,2804
<b>3.2 greft</b>	1,502	1,8818	2,1021	2,1482
<b>3.3 greft</b>	1,4908	1,8208	1,866	2,1506
<b>3.4 greft</b>	2,012	1,8054	2,3613	2,0868

*Tablo 2. Kompozit greft numaralarına ve gruplara göre sintigrafik değerlendirme verileri*

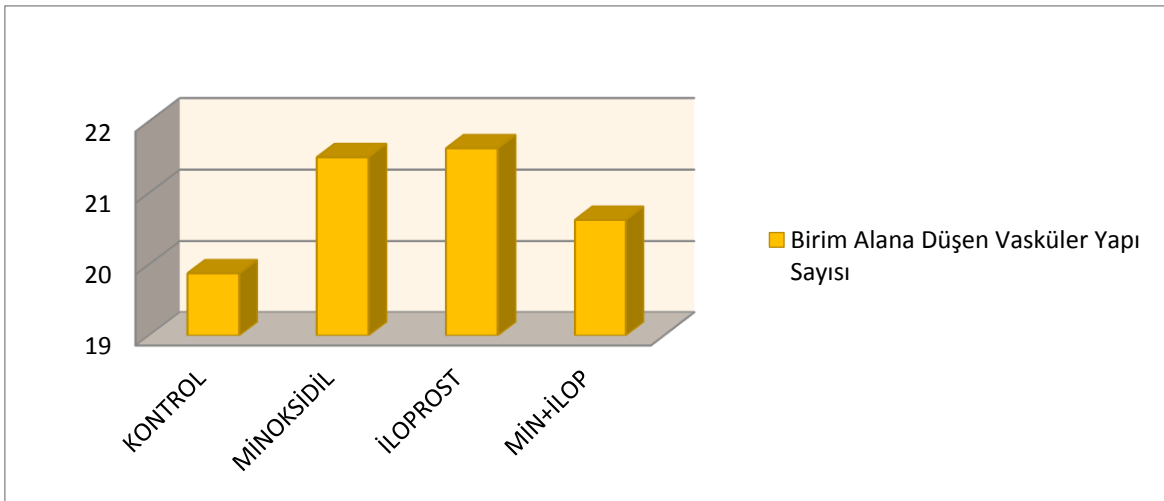
#### 4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Kompozit greftlerin yaşayabilirliğini değerlendirmek için Hemotoksilen&Eozin boyama sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonrası kırıkta canlılığı(lakunalar içerisinde canlı kondrosit nükleusu görülmesi), yeni kırıkta oluşumu, greft dokusunda MNL(mononükleer lökosit sayısı), greftte birim alandaki canlı kıl folikülü sayısı, greftte bağ doku artışı, greftte epitelyal doku hiperplazisi verilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Bağımsız Örneklem t testi,  $p<0.05$ ). Birim alana düşen vasküler yapı sayısı tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(ANOVA test,  $p<0,05$ ). Aradaki bu anlamlı farkın nedenini anlamak için yapılan analizde ise minoksidil (Grup 2) ve iloprost (Grup 3) grupları, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek vasküler yoğunluğa sahip olarak değerlendirildi (Post-Hoc Tukey test,  $p<0,05$ ). Minoksidil+iloprost(Grup 4) grubu ise kontrol grubuna oranla yüksek vasküler yoğunluğa sahip olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

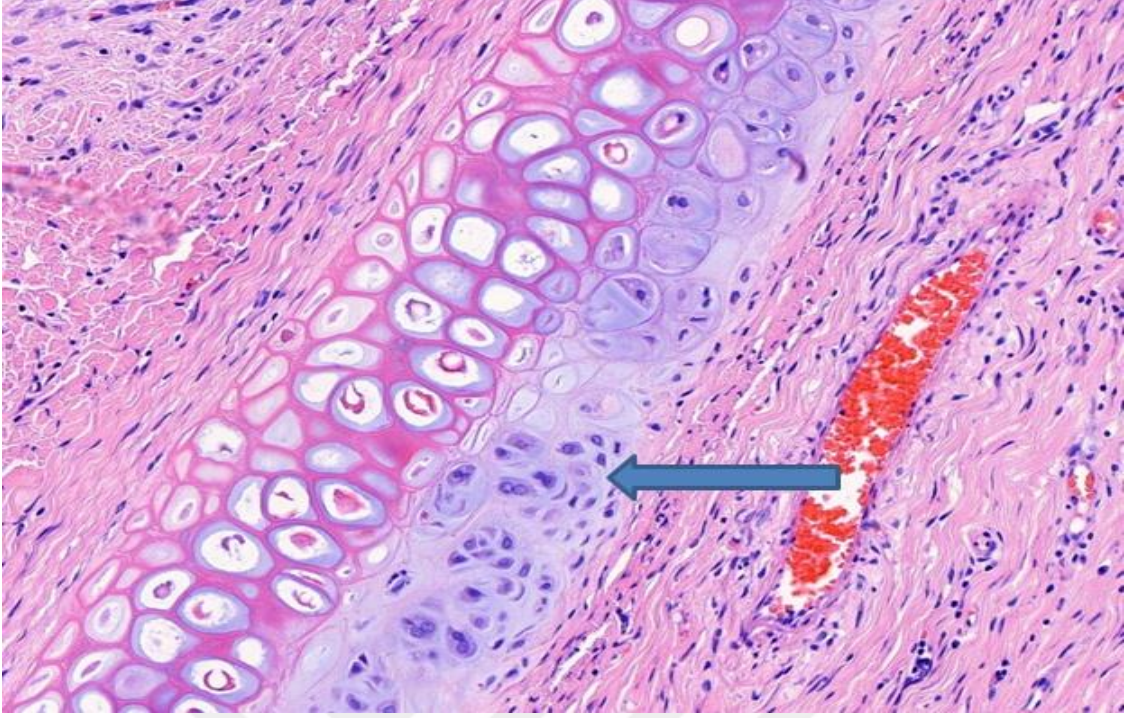
(Post-Hoc Tukey test,  $p>0,05$ ). Bunun dışında alıcı doku bağ doku artışı ve alıcı doku epitel hiperplazisi çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla yüksek olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Bağımsız Örneklem t testi,  $p>0,05$ ). Birim alana düşen vasküler yapı sayılarında kontrol grubuna göre artış olması uygulanan ilaçların greft sağkalımına olumlu katkısının sağladığı anjiogenez sayesinde vasküler yoğunluk artışı sayesinde olduğu düşünülmektedir.



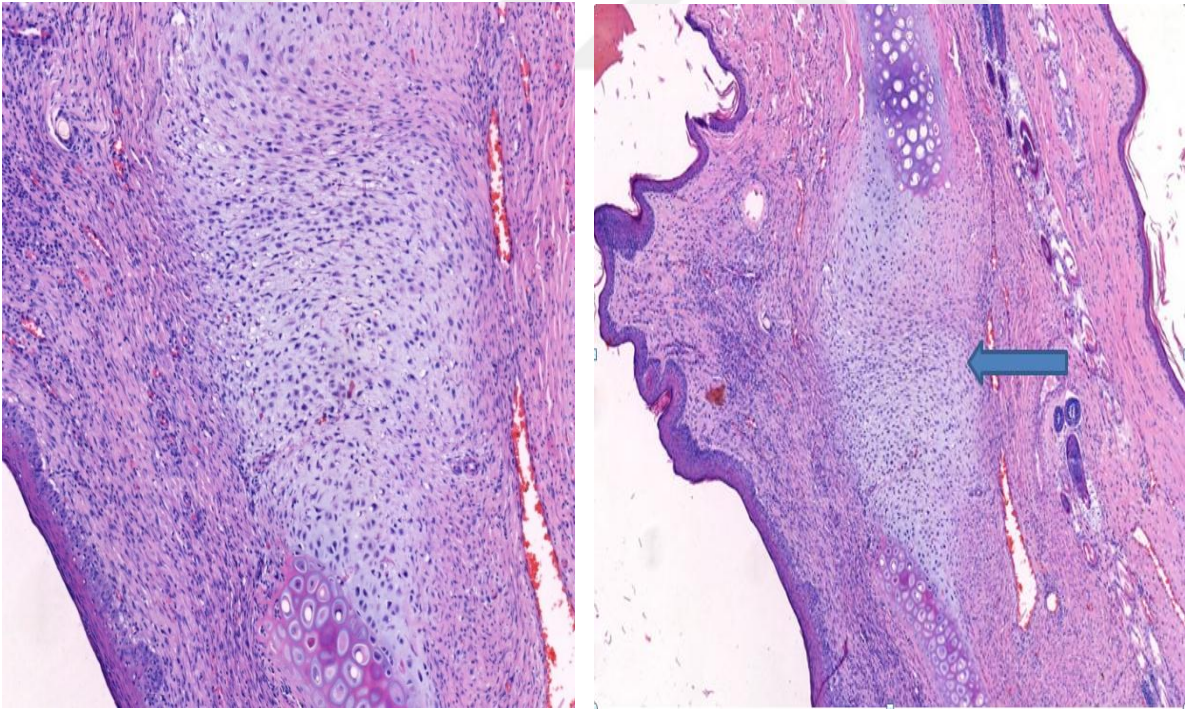
**Şekil 18. Kontrol 1.1 nolu kompozit grefte ait H.E.x40 lik ve H.E.x200 lük görüntüler: Kompozit greftte kırıldak doku canlılığı izlenmemiştir. Lakünalar içerisindeki kondrositler canlı değil ve boş lakunalar dikkati çekmekte.**



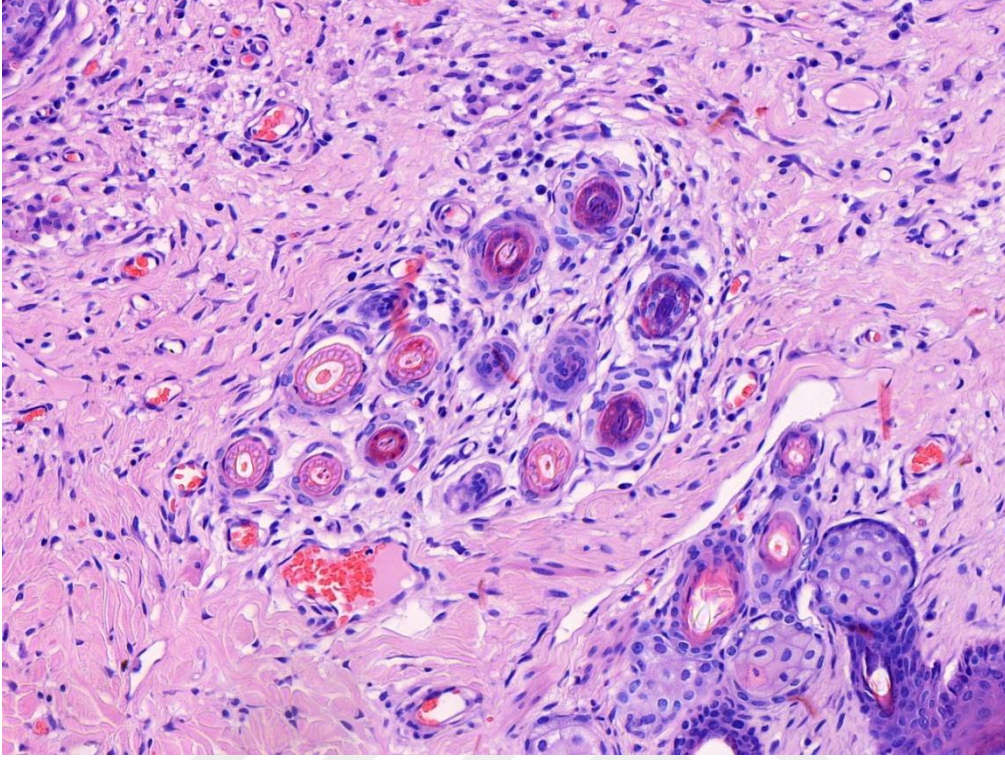
**Grafik 6. Gruplara göre birim alana düşen vasküler yapı sayısı grafiği**



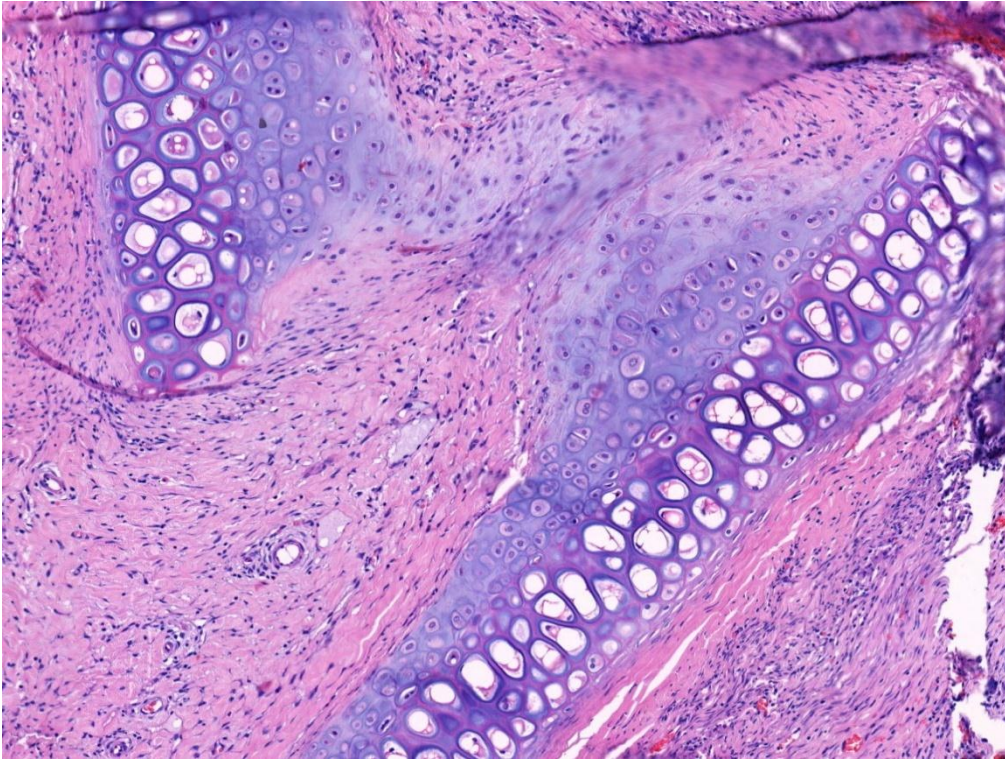
**Şekil 19. Minoksidil 1. 3 H&E x200 Canlı kondrositler ve yeni kondrosit yapımı**



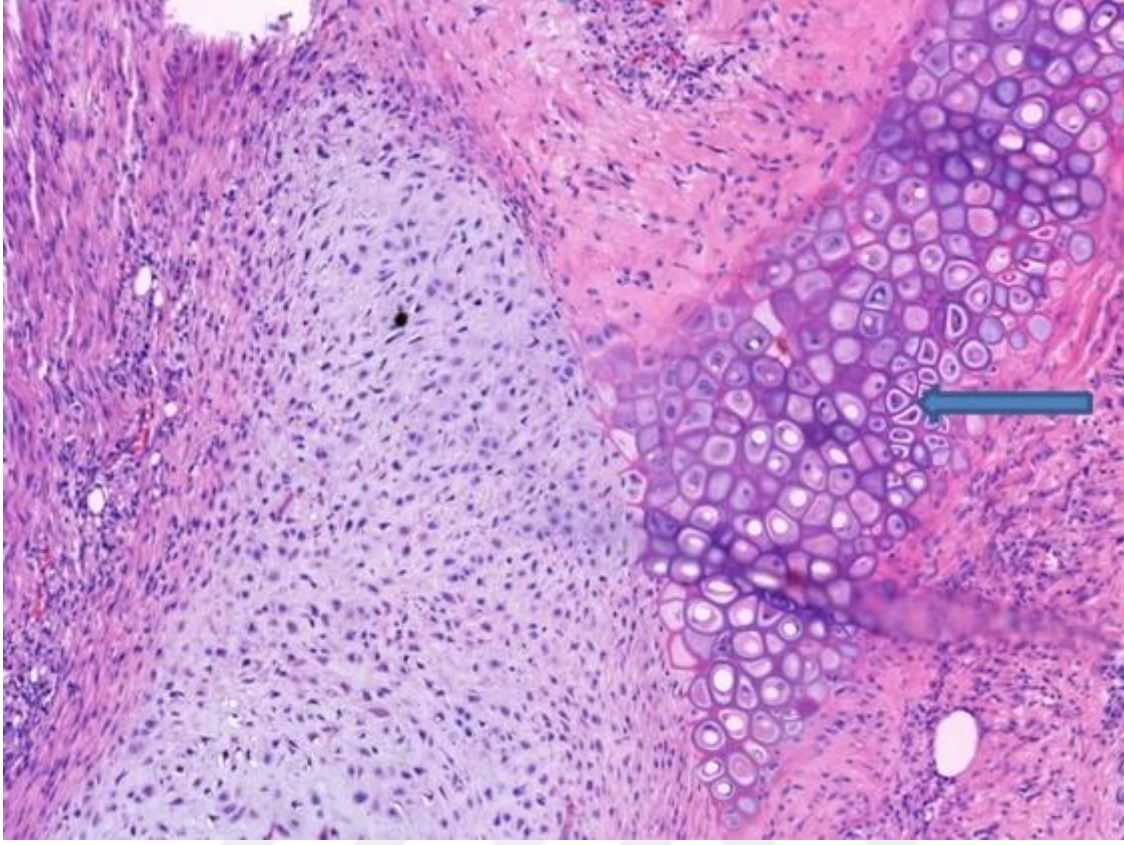
**Şekil 20. İloprost+Minoksidil, 2. 2, H&Ex40 ve H&Ex100. İki kıkırdak dokusu arasında köprüleşme, iyileşen kıkırdak dokusu ve iyileşme sahasındaki inflamasyon ve epitel doku hiperplazisi**



*Şekil 21. İloprost+Minoksidil, 2.2, H&Ex200 Grefitte canlı kıl folikülleri*



*Şekil 22. İloprost, 2.3, H&Ex100 İki kıkırdak dokusu arasında köprüleşme, iyileşen kıkırdak dokusu*



*Şekil 23. İloprost, 2.3, H&Ex100 İki kıkırdak dokusu arasında köprüleşme, iyileşen kıkırdak dokusu (başka bir alan). Canlı kondrosit nükleusları (okla işaretli)*

## 5. TARTIŞMA

Tavşan kulağı kondrokutan kıkırdak grefti modeli en sık kullanılan kondrokutan greft modelidir (21, 61-63). Tavşan kulağı, gerek kondrokutan greft modeli için en uygun hayvan modeli olması; gerekse de insanda uygulanan kondrokutan kompozit greftlere içerdiği doku komponentleri olarak benzerliği nedeniyle tercih edildi (63).

Kulak marjiniinden amputasyon modeli seçildiğinde nekroz oranları çok fazla olduğundan, en sık kullanılan 2 cm'lik sirküler tam kat kondrokutan kompozit greft modeli tercih edildi (18, 23, 59, 60). Bu model sayesinde donör saha ile kompozit greft dokusu arasında maksimum temas sağlanmakta ve greftin beslenmesine olumlu katkı sağlamaktadır. Literatürde mevcut defekt alanda kompozit greftle temas edecek vasküler inoskülasyona ve köprüleşme fenomenine uygun alanın artırılarak kompozit greft boyutunun artırılabilceği raporlanmıştır (64). Literatürdeki bu bilgilere dayanarak çalışmamızda kulak marjini ya da kulak tipinden amputasyon modelleri değil kulak gövdesinden planlanan sirküler tam kat greft modeli tercih edildi.

Çalışmamızda uygun şablon kullanılarak standart 2 cm çaplı sirküler tam katlı kondrokutan greftler elde edildi. Bu model dışında tavşan kulağında kulak tipinden amputasyon modeli de kullanılmıştır(62, 65).Yine amputasyon modeli olarak kulak tipinden 2 cm'lik ve kulak tabanında lateral marjinden 1.5x4 cm'lik dörtgen şeklinde amputasyonu içeren distal ve proksimal kompozit greft modeli de tanımlanmıştır (66). İlave olarak trianguler ve kuadranguler kompozit kondrokutan greft modelleri de tanımlanmıştır (67, 68).

Tam kalınlıkta tanımlanan bu modeller dışında 2cm ve 3 cm'lik daire şeklinde posterior perikondriumu intakt bırakarak sadece anterior cilt ve altındaki kıkırdak içeren posterior perikondrium ve posterior cildi sağlam bırakarak modellenen kondrokutan kompozit greft yöntemleri de literatürde kullanılmıştır (69, 70).

Tam kalınlıkta sandviç şeklinde cilt, kıkırdak ve cilt içeren 2 cm çaplı model hem literatürde sık kullanılması hem de standardizasyonunun kolay olması nedeniyle çalışmamızda tercih edildi.

Çalışmamızda, kompozit greft yaşayabilirliğinin cerrahi prosedürü gerçekleştiren cerrahın becerisinden de etkilenebileceği hesaba katılarak tüm cerrahi işlemler tek bir plastik cerrah tarafından yapıldı. Komplikasyon olarak hematoma, seroma ve enfeksiyon hiçbir denekte izlenmedi.

Kondrokutan kompozit greftlerin beslenme aşamaları esasen cilt greftlerinin beslenme aşamaları ile benzerlik gösterir. Cilt greftleri gibi kompozit greftlerde serum imbibisyonu, direkt damar-damar ağzlaşması (vasküler inoskölasyon-vasküler köprüleşme) ve neovaskülerizasyonla yaşayabilirliğini sürdürür (71). Cilt greftlerinden farklı olarak kompozit greftler yara tabanından vaskülerizasyonu kısıtlayan bir kıkırdak tabakaya sahiptir (1). Bu da kompozit greftin yaşayabilmesi için sadece greft ve alıcı yatak arasında greft kenarlarından grefte gerçekleşecek olan dermal-dermal mikrovasküler bağlantıların kondrokutan kompozit greft yaşayabilirliğini belirlediğini göstermiştir (6). Bu yüzden kompozit greftleme işleminde greft alıcı yatağının yara kenarlarının granülasyonu kompozit greftleme işleminin başarısı için hayati öneme sahiptir. Bu vasküler köprüleşme işlemini standardize etmek açısından planlanan kompozit greft saat yönünün tersine 90 derece rotate edilerek alıcı yatağa sütüre edilmesi ile greftin olduğu gibi alıcı yatağa adapte edilmesinin önüne geçilmiştir.

Kompozit greftler alıcı yatağa adapte edildikten sonra revaskülerizasyon oluncaya kadar greft yaşaması için gerekli besin ve oksijeni serum imbibisyonu ile çevre dokudan temin eder (72). Sonrasında greft kanlanması greftin subdermal pleksusu ile alıcı alanın subdermal pleksusu arasındaki damar anastomozları(vasküler inoskölasyon-vasküler köprüleşme) ile olur (73). Kompozit greftin beslenmesi için en kritik basamaklar olan vasküler inoskölasyon ve revaskülerizasyon aşamalarında alıcı sahaile greft arasında köprüleşme fenomeni ve yeni damar oluşumu ile beslenebilecek kompozit greftlerin boyutu belirli boyutların üzerine çıkamamaktadır.

Günümüzde genel kabul gören bilgi bu greftlerin boyutunun en fazla 1.5 cm le sınırlı olması, daha büyük boyutlarda greftin güvenilemez olduğu ve nekroz problemi kaçınılmaz olarak yaşanacağı yönündedir (15, 74, 75). Greft kaybının en temel nedeni yetersiz doku beslenmesi ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Buna rağmen birçok çalışma ile kompozit greft yaşayabilirliği artırılmaya çalışılmıştır. Kompozit greftleme işleminin en önemli kısıtlayıcısı olan nekroz problemini azaltmaya yönelik çalışmamızın asıl nedeni bu yöndeki çalışmaların sonuçlarının nekroz problemini tam olarak ortadan kaldıramaması ve bu yönde etkin,görüş birliğine varılan bir yöntemin günümüzde dahi bulunmamasıdır.

Literatürde Yoo ve ark'ları kompozit greft yaşayabilirliğinin temel bileşeninin primer revaskülerizasyon ve sekonder revaskülerizasyon olarak tanımlamışlardır. Primer revaskülerizasyon vasküler inoskölasyon olarak bilinen damarların ağzlaşma-köprüleşmesi olayı iken sekonder revaskülerizasyon neovaskülerizasyon olarakta



bilinen yeni damar oluşumudur. Kendi çalışmasında Yoo ve ark'ları neovaskülarizasyonun geç oluşması dolayısıyla kompozit greft yaşayabilirliğinin sınırlı kaldığını öne sürmüşlerdir. Yine bu çalışmada kompozit greft yaşayabilirliğini belirleyen temel ve en önemli hadisenin greft ile alıcı yatak subdermal pleksusu arasındaki vasküler köprüleşme olduğu belirtilmiştir (76). Bu çalışma göz önünde bulundurularak çalışmamızda işlemden önce uygulanan ilaçlarla dokudaki vasküler yoğunluğu artırıp ve vazodilatasyon sağlayıp vasküler inoskülasyona uygun ortam hazırlanması için ilaçlar cerrahi işlemden 7 gün önce uygulanmaya başlandı. Bu sayede köprüleşmeye uygun damar sayısında artış ve dilate damarlar sayesinde de daha fazla köprüleşen vasküler alan elde edilmeye çalışıldı. Histopatolojik inceleme verilerine bakıldığında amaçlanan bu vasküler yoğunluğun kısmende olsa elde edildiği görüldü. Gerek minoksidil gerekse de iloprost VEGF salınımını artırarak anjiogenezi stimüle ettiği bilinen maddelerdir.

Kompozit greftleme işlemi sonrası ilk 48-72 saat süresince greft dokusu çevre dokudan difüzyon ile beslenir. Bu beslenme şekli kompozit greftte iskemik bir stres yaratır buna bağlı olarak ciddi bir hücrel hasar meydana gelir. Bu ilk hücrel hasarın temel sorumlusu hipoksi ve hipoglisemidir. 48-72 saatten sonra gelişen vasküler inoskülasyon da denilen subdermal bölgelerdeki damar-damar ağzlaşması ve sonrasında başlayan yeni damar oluşumu ile grefte yeniden vasküler ağ ile kan akımı sağlanmaya başlar. Bu vasküler ağ ile reperfüze olmaya başlayan greftte endotel yüzeyine yapışan ve reperfüzyon hasarını başlatan asıl sorumlu polimorfonükleer lökositlerdir. Bu hücreler salgıladıkları yıkıcı enzimler ve sonrasında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ile kompozit greftte iskemi reperfüzyon hasarının anahtar bileşenidir. Hiperbarik oksijen tedavisi başta olmak üzere dimetil tiyoüre, melatonin gibi antioksidan tedavilerin greft sağkalımına olumlu katkı sağlamasının temel nedeni de bu hasardan hücreleri korumalarıdır(62, 77). Çalışmamızda kullandığımız iloprost iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı bilinen bir ilaçtır. Çalışmamızda tercih edilmesinin sebeplerinden birisi de bu iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkileri olmasıdır.

Kompozit bir doku greft olarak alıcı sahaya transferinden sonra neovaskülerinvasyon için en az 72 saate ihtiyacı vardır. İşlemden hemen sonra greft beyaz olarak görünürken 1 ile 3.günler arasında venöz konjesyondan ötürü greftin rengi mor ya da maviye döner (73, 75). Bu süre sonunda eğer başarılı bir revaskülarizasyon gerçekleşirse bu koyu renkli alanlar 3-7 gün arasında pembeleşmeye başlar. Eğer yeterli

revaskularizasyon gerçekleşmez ise bu dokular nekroze gider. Deneysel çalışmamızda da yaşayabilen greftlerde postop 3.günden sonra greftin renginde açılma olurken kontrol grubunda çoğunlukla kompozit greftin koyulaşarak tam kat nekroza gittiği izlendi. Baker mevcut defekt alanda kompozit greftle temas edecek vasküler inoskulyasyona uygun alanın artırılarak kompozit greft boyutunun artırılabilceğini yayınlamıştır (78). Fakat bu teknik eldeki mevcut defektten daha büyük defekt yarattığı için klinik kullanımda kendisine çok fazla yer bulamamıştır.

Literatürdeki başka çalışmalarda kortikosteroidler, dimetilsülfoksit, dimetil tiyoüre, melatonin, indometazin, fibroblast büyüme faktörü, anjiojenik büyüme faktörü, klorpromazin hidroklorid, kompozit greft yaşayabilirliğini artırmak amacıyla kullanılmıştır (2,18,21,65). İlave olarak nazal rekonstrüksiyonda kondrokutan greftlerin soğutulmasının greft yaşayabilirliğine olumlu etkilerini raporlayan çalışmalar da mevcuttur (24, 27). Parmak ucu amputasyonu sonrası kompozit greftleme üzerinede soğuk uygulama yapılmasının kompozit greft yaşayabilirliğini artırdığı klinik olarak da gösterilmiştir (79, 80). Literatürde hiperbarik oksijenin de kompozit greft sağkalımı üzerine olumlu katkı sağladığı birçok çalışmada raporlanmıştır (23, 62, 63, 65, 66).

Haartman ve Goode, tavşan kulağı kondrokutan kompozit greft modelinde metilprednizolon sodyum süksinatın sistemik uygulanması ile greft yaşayabilirliğini artırdığını raporlamışlardır. Çalışma grubuna cerrahi işlemden hemen sonra başlanılarak günlük 30 mg/kg gün dozunda intramuskuler olarak 4 gün boyunca uygulanacak şekilde bir uygulama rejimi belirlemişlerdir (18). Metilprednizolonun hücrede membran stabilizasyonu, elektrolit imbalansını azaltma, glikoneogenezi artırarak ve iskemik hücrelerde laktik asit seviyelerini düşürerek ödemi azalttığı düşünülmekte ve bu etkiler sayesinde kompozit greft yaşayabilirliğini artırdığı düşünülmektedir (18). Literatürde yapılmış başka çalışmalarda cerrahi işlem öncesi uygulanan kortikosteroidlerin cerrahi işlem sonrası uygulamaya göre kompozit greft sağkalımına daha fazla fayda sağladığı raporlanmıştır. Bunun sebebi olarak da nekroz süreci başladıktan sonra uygulanacak kortikosteroidlerin yeterince fayda sağlamayacağı düşünülmektedir (81).Kendi çalışmamızda nekroz süreci başlamadan hatta cerrahi işlem uygulanmadan ilaç uygulanmasına başlanmasının nedeni tam olarak bu ilaçların etkisini göstermesi ve dokuda istenilen değişiklikleri yaratıp doku sağkalımına katkılarını göstermesine fırsat tanımaktır.

Heinrich, tavşan kulağı kondrokutan kompozit greft modelinde kompozit greftin donör sahadan eldesi sonrası 90 dakika süre ile buzlu serum fizyolojik içinde bekleterek

alıcı yatağa adaptasyonu sonrası 30 mg/kg gün dozunda uygulanan ve 5 gün süreyle uygulanmaya devam edilen metilprednizolonun kompozit greft yaşayabilirliğini anlamlı ölçüde arttırdığını raporlamışlardır (71).

Aden ve Biel yaptıkları çalışmada metilprednizolon, klorpromazin, dimetil sülfoksit ve indometazini deneysel kompozit greft modelinde greft yaşayabilirliğine olan etkilerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak metil prednizolon, klorpromazin, indometazin ve dimetil sülfoksit uygulanmasının greft nekrozunu azaltmış olduğu raporlanmıştır. Tüm bu ilaçlar arasında metil prednizolonun greft sağkalımına en çok katkı sağladığı raporlanmıştır. Bu çalışmada metilprednizolon uygulamasına cerrahi esnasında başlanılıp postoperatif 7 gün boyunca uygulanmaya devam edilmiştir (21).

Lim ve ark'ları dimetiltiyöüre(DMTU), hiperbarik oksijen(HBO) ve melatoninin tavşan kulağı kondrokutan kompozit greft modelinde greft sağkalımına etkilerini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Postoperatif 7.günde yapılan incelemede hiperbarik oksijen, melatonin ve dimetiltiyöürenin greft sağkalımı üzerine anlamlı katkı sağladığı izlenmiştir (65). Dimetil tiyöüre ve melatoninin antioksidan etkileri sayesinde kompozit greftte sağ kalımı artırdığı düşünülmektedir (82).

Kompozit greftlerde, greft dokusunun içine heparin enjeksiyonu da greft sağkalımına etkisi raporlanmış bir başka nekrozu azaltıp sağkalımı artırma yöntemidir. Chen ve Ark'ları tavşan kulağı kondrokutan kompozit greft modelinde, greft içine üç ayrı protokolle heparin enjekte etmişlerdir. Sonuç olarak tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı yaşayabilirlik artışı elde etmişlerdir (83). Klinik olarak da gerek kompozit greftlerde, gerekse ven anostomozu yapılamamış replantasyon vakalarında adapte edilen amputat dokuya heparin enjeksiyonu günümüzde de kullanılan bir yöntemdir.

Hirase yaptığı çalışmada, kompozit greftlerle yapılan cerrahi rekonstruksiyon vakalarında cerrahi sonrası 3 gün boyunca soğuk uygulama yapmanın greft sağkalımına katkı sağladığını raporlamıştır. Çalışmasında hem nazal rekonstruksiyon amacıyla kulaktan alınan kondrokutan greftlerle hem de parmak ucu amputasyonları sonrası ampute dokunun kompozit greft olarak yerine tutturulduğu vakalara yer vermiştir. Hirase bu klinik çalışması ile soğuk uygulamam yapılmaksızın kompozit greftlerde sekonder cerrahi gerektirmeden sağkalım oranı % 23.8 olarak literatürde raporlanmış iken kendi uyguladığı 3 gün boyunca soğuk uygulama yöntemi ile vakalarının % 85.7'sinin sekonder cerrahi ihtiyacı olmadan iyileştiğini raporlamıştır. Soğuk uygulamanın kompozit greft dokusunun metabolizmasını yavaşlatıp revaskülarizasyon

gerçekleşene kadar oksijen ve besin ihtiyacı azaldığından daha yüksek yaşayabilirliğe ulaştıklarını raporlamışlardır. Soğuk uygulama ile kompozit greftte revaskülarizasyon gerçekleşene kadar (ilk üç gün) hücresele düzeyde bozulma azaltıldığından ötürü greft sağkalımına katkı sağladığı savunulmaktadır (27). İlave olarak soğuk uygulama tekniği kompozit greftler dışında, kalın cilt greftlerinde ve mikrocerrahi ile transfer edilen ince kutanöz fleplerde doku sağkalımını artırmak amacı ile kullanılabilereceği raporlanmıştır (84, 85).

Kompozit greft sağkalımını artırmak amacı ile yapılan bir başka işlem ise greft ile alıcı yatak arasındaki temas yüzeyini artırmaya yönelik çalışmalardır. Bu tekniklerin ana dayanak noktası, kompozit greft beslenmesinin esas bileşeni olan alıcı yatak ile greft subdermal pleksusu arasındaki damar-damar ağzlaşmasıdır. Bu amaçla Davenport ve Bernard “Tongue in Groove” tekniği ile greft alıcı yatak temasını artırarak greft sağkalımına olumlu katkı sağladıklarını raporlamışlardır (25). Bu amaçla Ratner ve Ark’ları yaptıkları başka bir çalışma da çalışma ile interlocking modelini tanımlamış ve bu sayede greft alıcı yatak temasını artırmışlardır ve bunun greft sağkalımına olumlu katkıları raporlamışlardır (26).

Kompozit greft sağkalımını artırma amacı ile kullanılan ve etkinliği kanıtlanan bir başka yöntem ise hiperbarik oksijen tedavisi(HBO)’dir. Hiperbarik oksijen tedavisi ile dokulara oksijen difüzyonundaki ciddi artış, bu tedavi ile kollajen üretimi, fibroblast proliferasyonu ve neovaskülarizasyonun indüksiyonu sağlanmaktra ve bu sayede greft sağkalımına katkı sağladığı düşünülmektedir (86). Edward ve Ark’ları tavşan kulağına hazırladıkları 0.5 cm, 1cm, 2 cm’lik tam kalınlıktaki kompozit greft modellerinde hiperbarik oksijen tedavisinin greft sağkalımına olan etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla postoperatif dönemde 5 gün süreyle hayvanlara hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmıştır. Sonuç olarak 0.5 cm ve 1 cm’lik greftlerde çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmez iken; 2 cm’lik çalışma grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı yaşayabilirlik artışı sağlanmıştır (61). Benzer bir şekilde Lewis ve Ark’larıtavşan kulağına hazırladıkları 2x1 cm lik yarım daire şeklindeki kompozit greftleri hazırlayıp karşı kulağa suture etmişler ve işlem sonrası HBO tedavisi uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda kontrol grubuna oranla HBO uygulanan grupta greft sağkalımında artış sağlamışlardır (62). HBO tedavisinin etkinliğini araştıran bir başka çalışma ise Renner ve Ark’ları tarafından yapılmıştır. Tavşan kulağı tabanı marjinine hazırladıkları 1.5x4 cm’lik dörtgen şekilli amputasyon ve 2 cm lik kulak tipi

amputasyonu şeklindeki çalışma modelinde cerrahi işlem sonrası 10 gün süreyle HBO tedavisi uygulanmış ve sonuç olarak grfat sağkalımında artış sağlamışlardır (66).

Kompozit greft sağkalımına olumlu etkisi kanıtlanmış olan bir diğer yöntem ise son yıllarda oldukça popüler olan plateletten zengin plazma(PZP) uygulamasıdır. Çeşitli deneysel modellerde plateletten zengin plazma uygulamasının kondrokutan kompozit greft sağkalımı üzerine olumlu etkileri literatürde raporlanmıştır. Bunun en temel nedeni olarak PZP uygulaması sonrası revaskülarizasyon aşamasında kompozit grefte olan angiogenезin PZP tarafından stimüle edilmesi olarak gösterilmektedir(59, 70). Hatta Choi ve arkadaşları plateletten zengin plazmanın uygulama zamanı üzerine de çalışmış ve en yüksek greftt yaşayabilirliğinin uygulama zamanının kompozit greftleme yapılmadan 3 gün önce yapılan uygulama ile elde edildiğini raporlamıştır. PZP'nin doku vaskülarizasyonunu artırması ve PZP etkilerinin tam olarak gerçekleşmesi için en az 3 güne ihtiyaç duyulduğunu raporlamışlardır (70).

Yakın zamanda yapılmış benzer bir başka deneysel çalışmada Kim ve arkadaşları adipoz doku kaynaklı mezenşimal kök hücrelerin de kondrokutan kompozit greft yaşayabilirliğine olumlu katkı sağladığı literatürde raporlanmıştır (69).Yücel ve Ark'larının rat kulağından hazırladıkları kondrokutan kompozit greft modeli ile yaptıkları çalışmada adipozdoku kaynaklı mezenşimal kök hücrelerin greft sağkalımını artırdığını ve bu sayede daha büyük boyutlarda kompozit greftlerin kullanımına zemin hazırlayabileceğini raporlamışlardır (87).

Minoksidil başlangıçta bir antihipertansif ilaç olarak piyasaya sürülmüştür. Oral olarak bu amaçla kullanılırken yan etki olarak hipertrikoza neden olması nedeniyle alopesi tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (88). Bu amaçla yapılan hayvan çalışmalarında kıl foliküllerinde aktive ettiği, telogen fazdaki kıl foliküllerinin anagen faza geçişini stimüle ettiği gösterilmiştir(34). İnsan çalışmalarında ise kıl foliküllerinin anagen fazda kalma süresini uzattığı ve nedenden bağımsız olarak atrofiye olan saç foliküllerinin büyümesini stimüle ettiği raporlanmıştır (89). Literatürdeki minoksidilin etki mekanizmasını anlamak için yapılan başka bir çalışmada ise minoksidilin metaboliti olan minoksidil sülfat ile ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak saç büyümesini artırdığı raporlanmıştır (36). Literatürde pek çok çalışmada saç sayısı artırdığı, saç çıkmasını stimüle ettiği ve saç hacmini artırdığı raporlanmıştır (37, 38).

Minoksidilin saç büyümesini artırması ve alopesiyi tedavi edici etkisinin hangi mekanizma ile gerçekleştiği ise halen tartışmalıdır. Bu etkinin de vazodilatasyona sekonder olabileceği düşünülmektedir.

Saç ekimi işlemi sonrası oral olarak alınan topikal kullanılan minoksidilin ekim sonrası oluşacak olan saç dökülmesini azalttığı literatürde raporlanmıştır (40, 41). Ayrıca birçok çalışmada saç ekimi sonrasında kullanılacak topikal minoksidil solüsyonunun, transplante edilen foliküllerden büyüyecek olan saç sayısını ve yoğunluğunu artırarak postoperatif sonuçları iyileştirdiği de raporlanmıştır(40, 42, 90). Özellikle progresif saç dökülmesi olan genç hastalarda tedavi olarak saç ekimi ile birlikte topikal minoksidil solüsyonunun sürekli kullanımının hasta ve hekim açısından yüz güldürücü sonuçlarının olduğu raporlanmıştır(91). Biz de kendisi esasen bir kompozit greftleme olan saç ekimi prosedürünün başarısını arttırdığı kanıtlanmış olan minoksidil solüsyonunun tavşan kulağı kondrokutan kompozit greft modelinde greft sağkalımına olumlu katkı sağlayacağı üzerine hipotezimizi kurduk. Deneysel olarak cerrahi flep modellerinde kullanılmış olan minoksidil solüsyonunun etkisini göstermesi amacıyla cerrahi işlemden 1 hafta önce uygulanmaya başlandığı için biz de çalışmamızda cerrahi işlem öncesi 1 hafta süreyle topikal uygulama sonrası cerrahi işlem gerçekleştirdik. 21 gün boyunca da daha önce tanımlanan şekilde günde 2 kez topikal olarak minoksidil %5 spreyi tavşan kulaklarına uyguladık. Literatürdeki minoksidille yapılan deneysel çalışmalarda en iyi vaskülarizasyon artışı ve en iyi flep sağkalımı cerrahi prosedürden önce 1 hafta süreyle minoksidil uygulanan gruplarda izlenmesi bize de cerrahi işlemden önce ilaçların uygulanmaya başlanması konusunda yol gösterici oldu(44, 92).

İloprost sentetik bir prostaglandin I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>) analogudur. Günümüzdeki temel kullanım amacı pulmoner hipertansiyon tedavisi olmakla birlikte, Reynauld fenomeni ve skleroderma gibi kritik ekstremitelere iskemisine yol açan hastalıklarda da intravenöz kullanılır. Pulmoner hipertansiyon tedavisi için ayrıca inhaler formu da üretilmiştir. Etkilerini prostasiklin reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. Bu reseptörün uyarılması vazodilatasyona yol açarken aynı zamanda platelet agregasyonunu da inhibe eder (93). İloprostun vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) salınımını artırdığı ve anjiogenezi stimüle ettiği bilinmektedir. Ayrıca kritik ekstremitelere iskemisi olan hastalarda intravenöz uygulanan ilioprostun Endotelial Progenitor Hücre(EPC) sayısını anlamlı ölçüde artırdığı da literatürde raporlanmıştır(94).

Eskitaşçıoğlu ve ark'ları yaptıkları çalışmada nikotinizeratlarda topikal uygulanan ilioprost(PGI<sub>2</sub>) ve misoprostol(PGE<sub>1</sub>)'un flep sağkalımına anlamlı ölçüde katkı sağladığını raporlamışlardır. Bu deneysel çalışmada kullanılan ilaç dozu ve

kullanım şekli de çalışmamızda iloprost dozunu ayarlamamızda yol gösterici olmuştur (95).

Frick ve Ark'ları yaptıkları deneysel çalışmada serbest mikrovasküler doku transferi sonrası iskemi-reperfüzyon modelinde intrarteriyel ve intravenöz uygulanan iliprost tedavisinin sekonder iskemiye azalttığını raporlamışlardır. Serbest doku aktarımı sonrası karşılaşılan venöz oklüzyon ve buna bağlı iskemik problemlerde prostaglandin I2 analoglarının kullanılabileceğini raporlamışlardır (96).

Erçöçen ve ark'larının yaptığı bir başka rat çalışmasında iliprostun tek başına ve L-arjinin ile birlikte kullanıldığında flep sağkalımına anlamlı düzeyde olumlu katkı sağladığını raporlamışlardır. Bu olumlu katkının olası sebeplerini ise iliprostun antiagregan etkisine ve vazodilatatör etkisine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (97).

Forman ve ark'ları ise deneysel flep modelinde devamlı iliprost infüzyonunun iskemik etkileri azaltmada etkili olduğunu ve flep sağkalımına anlamlı katkı sağladığını raporlamışlardır (98). Ratlarda aksiyel flep modeli üzerinde yapılan çalışmada iliprostun iskemik etkileri azalttığı ve flep sağkalımına olumlu katkı sağladığı raporlanmıştır (99). Bir başka deneysel çalışmada iliprostun post-iskemik etkileri azaltmada ve flep sağkalımına olumlu katkı sağlamak açısından ürokinazdan daha üstün olduğunu raporlamışlardır (100). Gerek iskemi reperfüzyon hasarını azaltmadaki olumlu katkıları gerekse de anjiogenezi stimüle etmesi ve vazodilatasyon sağlaması sayesinde iloprost çalışmamızda tercih edilmiştir.

Kendi çalışmamızda iliprostun antiagregan etkisi ve vazodilatasyon etkisinin yanında VEGF salınımını artırması, anjiogenezi stimüle etmesi ve endotelial progenitör hücre sayısını artırması gibi etkileri ile kompozit greft sağkalımına olumlu katkı sağlayabileceği üzerine hipotezimiz kuruldu. Çalışmamızın sonucunda elde edilen verilerde anjiogenez açısından yapılan histopatolojik inceleme de Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 de birim alana düşen vasküler sayısı kontrol grubuna oranla yüksek idi. Fakat sadece Grup 2 ve 3 deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonucu iloprostun ve minoksidilin VEGF salınımını artırması sonrası endotelial proliferasyonu stimüle etmesine bağladık. Grup 4 deki yüksekliğin anlamlı çıkmaması ise denek sayımızın az olmasına bağlandı. Keza bu artmış vaskülaritenin sağladığı besin ve oksijen desteği sayesinde tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde artmış kıkırdak canlılığı, artmış yeni kıkırdak dokusu yapımı da iloprost ve minoksidilin greft sağkalımına olumlu katkıları göstermektedir.

Topografik inceleme de benzer şekilde tüm çalışma grupları kontrol grubuna oranla anlamlı yaşayabilirlik artışı sağladı. En yüksek greft yaşayabilirlik oranı Grup 3 ve Grup 4'te izlendi. Sintigrafik inceleme de aynı şekilde Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te sintigrafik olarak kanlanma artışı saptandı. Sintigrafik olarak sadece Grup 4 kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunsa da denek sayımızın az olmasından ötürü Grup 2 ve Grup 3'teki artış kontrol grubuna göre anlamlı olarak bulunmadı. Bu topografik ve sintigrafik ve histopatolojik yaşayabilirlik artışının asıl nedeni olarak kompozit greft beslenmesinin ilk zamanlarında vazodilatasyon sayesinde sağlanan difüzyonla beslenme artışı ve uygulanan ilaçlara bağlı olarak meydana gelen artmış anjiogenez olarak düşünüldü. Yine vazodilatasyona sekonder olarak vasküler köprüleşme aşamasında vasküler inoskölasyon miktarının da artabileceği ve bu sayede greft sağkalımına olumlu katkı sağlandığı düşünülmektedir. İlave olarak iloprostun iskemi-reperfüzyon hasarından koruyucu etkisi ve iloprost ve minoksidilin vasküler yoğunluğu arttırması da greft sağkalımındaki artışın nedenleri olarak düşünülmektedir.



## 6. SONUÇ

Plastik cerrahide sıklıkla uygulanılagelen kompozit greftleme işlemi sonrası, greft boyutuna bağlı olarak nekroz problemi sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. Kompozit greftleme sonrası karşılaşılan nekroz problemini azaltmaya yönelik yaptığımız deneysel çalışmada cerrahi işlem öncesi ve sonrasında topikal minoksidil, iloprost ve minoksidil+iloprost uygulama sonrası kompozit greftte nekroz oranları azaltılıp, greft yaşayabilirliği artırılmıştır. Çalışmamızda iloprost, minoksidil ve iloprost+minoksidil grupları arasında topografik, sintigrafik ve histopatolojik olarak anlamlı bir üstünlük izlenmezken, tüm çalışma grupları kontrol grubuna oranla daha az nekroz ve greft yaşayabilirlik oranında artış sağladı. Çalışmamız ile kompozit greftleme işlemi sonrası greft yaşayabilirliği üzerine minoksidil ve iloprostun olumlu katkı sağladığı gösterildi. Bu iki ilacı kombine kullanmanın fazladan katkı sağlamadığı ortaya konuldu. Kompozit greftleme işleminin en temel kısıtlayıcısı olan nekroz problemini azaltmaya yönelik alternatif bir yöntem olarak iloprost ve minoksidilin topikal olarak kullanılabileceğini ve greft sağkalımına olumlu etkilerini çalışmamız ile göstermiş olduk.

## 7. KAYNAKÇA

1. Rees Td. The Transfer Of Free Composite Grafts Of Skin And Fat: A Clinical Study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1960;25(6):556-64.
2. Fann PC, Hartman DF, Goode RL. Pharmacologic and surgical enhancement of composite graft survival. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1993;119(3):313-9.
3. Clairmont A, Conley J. The uses and limitations of auricular composite grafts. *The Journal of otolaryngology*. 1978;7(3):249-55.
4. Konior R. Free composite grafts. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1994;27(1):81-90.
5. Symonds FC, Crikelair GF. Auricular composite grafts in nasal reconstruction: a report of 36 cases. *Plastic and reconstructive surgery*. 1966;37(5):433-7.
6. Ballantyne Jr Dl, Converse JM. Vascularization of composite auricular grafts transplanted to the chorio-allantois of the chick embryo. *LWW*; 1958.
7. Walter C. Survey of the use of composite grafts in the head and neck region. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1972;5(3):571-602.
8. Jewett BS. Repair of small nasal defects. *Facial plastic surgery clinics of North America*. 2005;13(2):283-99.
9. Avelar JM, Psillakis JM, Viterbo F. Use of large composite grafts in the reconstruction of deformities of the nose and ear. *British journal of plastic surgery*. 1984;37(1):55-60.
10. Becker O. Extended applications of free composite grafts. *Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*. 1959;64:649-59.
11. Ruch M. Utilization of composite free grafts. *The Journal of the International College of Surgeons*. 1958;30(2):274.
12. Kindwall EP, Gottlieb LJ, Larson DL. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: a review article. *Plastic and reconstructive surgery*. 1991;88(5):898-908.
13. Keck T, Lindemann J, Kühnemann S, Sigg O. Healing of composite chondrocutaneous auricular grafts covered by skin flaps in nasal reconstructive surgery. *The Laryngoscope*. 2003;113(2):248-53.
14. Converse JM. *Reconstructive plastic surgery: principles and procedures in correction, reconstruction, and transplantation*: Saunders; 1977.

15. Brown JB, Cannon B, et al. Further reports on the use of composite free grafts of skin and cartilage from the ear. *Plastic and reconstructive surgery* (1946). 1946;1:130-4.
16. Gingrass P, Grabb WC, Gingrass RP. Skin graft survival on avascular defects. *Plast Reconstr Surg*. 1975;55(1):65-70.
17. Rees TD, Ballantyne Jr DL, Hawthorne GA, Nathan A. Effects of Silastic Sheet Implants Under Simultaneous Skin Autografts In Rats. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1968;42(4):339-42.
18. Hartman DF, Goode RL. Pharmacologic enhancement of composite graft survival. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1987;113(7):720-3.
19. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT. Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. *Ann Plast Surg*. 1986;16(4):305-12.
20. Hartman DF, Goode RL. Pharmacologic enhancement of composite graft survival. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1987;113(7):720-3.
21. Aden KK, Biel MA. The evaluation of pharmacologic agents on composite graft survival. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1992;118(2):175-8.
22. Maves MD, Yessenow RS. The use of composite auricular grafts in nasal reconstruction. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1988;14(9):994-9.
23. Li EN, Menon NG, Rodriguez ED, Norkunas M, Rosenthal RE, Goldberg NH, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on composite graft survival. *Ann Plast Surg*. 2004;53(2):141-5.
24. Conley JJ, Vonfraenkel PH. The principle of cooling as applied to the composite graft in the nose. *Plastic and reconstructive surgery* (1946). 1956;17(6):444-51.
25. Davenport G, Bernard FD. Improving the take of composite grafts. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1959;24(2):175-82.
26. Ratner D, Katz A, Grande DJ. An interlocking auricular composite graft. *Dermatologic surgery*. 1995;21(9):789-92.
27. Hirase Y. Postoperative cooling enhances composite graft survival in nasal-alar and fingertip reconstruction. *Br J Plast Surg*. 1993;46(8):707-11.
28. Meyers S, Rohrer T, Grande D. Use of dermal grafts in reconstructing deep nasal defects and shaping the ala nasi. *Dermatologic surgery*. 2001;27(3):300-5.

29. Portuese W, Stucker F, Grafton W, Shockley W, Gage-White L. Perichondrial cutaneous graft: an alternative in composite skin grafting. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1989;115(6):705-9.
30. Stucker FJ, Shaw GY. The perichondrial cutaneous graft: A 12-year clinical experience. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1992;118(3):287-92.
31. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *The British journal of dermatology*. 2004;150(2):186-94.
32. Tosti A, Camaeho- Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1999;12(3):205-14.
33. Kutlubay Z, Baglam S, Engin B, Serdaroglu S. Erkeklerde androgenetik alopesi/Male androgenetic alopecia. *Turkderm*. 2014;48:36.
34. Mori O, Uno H. The effect of topical minoxidil on hair follicular cycles of rats. *The Journal of dermatology*. 1990;17(5):276-81.
35. Rittmaster RS. Finasteride. *The New England journal of medicine*. 1994;330(2):120-5.
36. Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. *Journal of investigative dermatology*. 1991;96(5):S73-S4.
37. Price VH, Meneffee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(5):717-21.
38. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, Koperski JA, Swinehart JM, Tschen EH, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47(3):377-85.
39. Paus R, Olsen EA, Messenger A. Hair growth disorders. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2008;7:753-77.
40. Avram MR, Cole JP, Chase C, Gandelman M, Haber R, Knudsen R, et al. The potential role of minoxidil in the hair transplantation setting. *Dermatologic surgery*. 2002;28(10):894-900.
41. Kassimir J. Use of topical minoxidil as a possible adjunct to hair transplant surgery: a pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;16(3):685-7.

42. Bouhanna P. Androgenetic alopecia: combining medical and surgical treatments. *Dermatologic surgery*. 2003;29(11):1130-4.
43. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, Miller J, Hordinsky M, Wanser R, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(5):767-74.
44. Gumus N, Odemis Y, Tuncer E, Yilmaz S. The effect of topical minoxidil pretreatment on nonsurgical delay of rat cutaneous flaps: further studies. *Aesthetic plastic surgery*. 2013;37(4):809-15.
45. Bittencourt Rde C, Biondo-Simoes Mde L, Paula JB, Martynetz J, Groth A. Influence of minoxidil on ischemic cutaneous flaps in rats. *Acta Cir Bras*. 2005;20(6):450-4.
46. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *The British journal of dermatology*. 1998;138(3):407-11.
47. Marubayashi A, Nakaya Y, Fukui K, Li M, Arase S. Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil. *Journal of investigative dermatology*. 2001;117(6):1594-600.
48. Peluso A, Misciali C, Vincenzi C, Tosti A. Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil. *British Journal of Dermatology*. 1997;136(1):118-20.
49. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane J. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. 1976;263(5579):663.
50. Kadowitz P, Chapnick B, Feigen L, Hyman A, Nelson P, Spannhake E. Pulmonary and systemic vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin, PGI<sub>2</sub>. *Journal of Applied Physiology*. 1978;45(3):408-13.
51. Westra AL, Prop J, Kuijpers KC, Wildevuur CR. The effect of prostacyclin as a constituent of a preservation solution in protecting lungs from ischemic injury because of its vasodilatory properties. *Transplantation*. 1990;49(4):828-9.
52. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease,

- myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs*. 1992;43(6):889-924.
53. Senderoff DM, Israeli D, Zhang WX, Urken ML, Weinberg H. Iloprost Improves Survival of Ischemic Experimental Skin Flaps. *Annals of plastic surgery*. 1994;32(5):490-5.
  54. Riza Ercocen A, Apaydin I, Emiroglu M, M. Gultan S, Ergun H, Yormuk E. The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 1998;32(1):19-25.
  55. Eskitascioglu T, Gunay GK. The effects of topical prostacyclin and prostaglandin E1 on flap survival after nicotine application in rats. *Annals of plastic surgery*. 2005;55(2):202-6.
  56. Forman DL, Shah DK, Zhang WX, Senderoff DM, Israeli D, Urken ML, et al. Evaluation of a continuous systemic infusion of iloprost, a stable PGI-2 analog, on the survival of experimental skin flaps. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1995;11(05):339-44.
  57. Frick A, Baumeister R, Menger M, Vollmar B, Wohllaib U, Wiebecke B. Secondary ischaemia in experimental free flaps—treatment by long acting prostacyclin analogues. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(5):392-8.
  58. Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *European journal of clinical pharmacology*. 1986;30(1):61-8.
  59. Jeon YR, Kang EH, Yang CE, Yun IS, Lee WJ, Lew DH. The effect of platelet-rich plasma on composite graft survival. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(2):239-46.
  60. Duraes EF, Duraes Lde C, Carneiro FP, Lino Rde S, Jr., Sousa JB. The effect of carbon dioxide therapy on composite graft survival. *Acta Cir Bras*. 2013;28(8):589-93.
  61. Li EN, Menon NG, Rodriguez ED, Norkunas M, Rosenthal RE, Goldberg NH, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on composite graft survival. *Annals of plastic surgery*. 2004;53(2):141-5.
  62. Lewis D, Goldztein H, Deschler D. Use of hyperbaric oxygen to enhance auricular composite graft survival in the rabbit model. *Archives of facial plastic surgery*. 2006;8(5):310-3.

63. Renner G, McClane SD, Early E, Bell P, Shaw B. Enhancement of auricular composite graft survival with hyperbaric oxygen therapy. *Archives of facial plastic surgery*. 2002;4(2):102-4.
64. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS. *Georgiade plastic, maxillofacial, and reconstructive surgery*: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
65. Lim AA, Wall MP, Greinwald JH, Jr. Effects of dimethylthiourea, melatonin, and hyperbaric oxygen therapy on the survival of reimplanted rabbit auricular composite grafts. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1999;121(3):231-7.
66. McClane S, Renner G, Bell PL, Early EK, Shaw B. Pilot study to evaluate the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in improving the survival of reattached auricular composite grafts in the New Zealand White rabbit. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000;123(5):539-42.
67. Karaca C, Gürsu G. The effects of delaying composite cartilage grafts and their recipient bed on the graft survival. *European Journal of Plastic Surgery*. 1994;17(5):247-51.
68. Sevim KZ, Yazar M, Irmak F, Tekkesin MS, Yildiz K, Sirvan SS. Use of platelet-rich plasma solution applied with composite chondrocutaneous graft technique: an experimental study in rabbit model. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(7):1407-19.
69. Kim CM, Oh JH, Jeon YR, Kang EH, Lew DH. Effects of Human Adipose-Derived Stem Cells on the Survival of Rabbit Ear Composite Grafts. *Archives of plastic surgery*. 2017;44(5):370-7.
70. Choi HN, Han YS, Kim SR, Kim HK, Kim H, Park JH. The effect of platelet-rich plasma on survival of the composite graft and the proper time of injection in a rabbit ear composite graft model. *Archives of plastic surgery*. 2014;41(6):647-53.
71. Henrich DE, Logan TC, Lewis RS, Shockley WW. Composite graft survival: an auricular amputation model. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1995;121(10):1137-42.

72. Lee KS, Lim Y, Choi J, Kim NG, Kim JS. Composite graft including bone tissue: a case report of successful reattachment of multiple fingertip oblique amputation. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2013;66(2):e43-6.
73. Mc LC. Composite ear grafts and their blood supply. *Br J Plast Surg*. 1954;7(3):274-8.
74. Son D, Kwak M, Yun S, Yeo H, Kim J, Han K. Large auricular chondrocutaneous composite graft for nasal alar and columellar reconstruction. *Archives of plastic surgery*. 2012;39(4):323-8.
75. Neligan PC, Warren RJ. *Plastic Surgery-Aesthetic*: Elsevier Health Sciences; 2012.
76. Yoo Y, Hong S, Lee D. Effect of angiogenic factor (PDGF-BB) on composite graft survival. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg*. 1995;22(22):971-87.
77. Fodor L, Ramon Y, Meilik B, Carmi N, Shoshani O, Ullmann Y. Effect of hyperbaric oxygen on survival of composite grafts in rats. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 2006;40(5):257-60.
78. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS, Wolfort FG. *Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*. *Plastic and Reconstructive Surgery-Baltimore*. 1997;100(5):1355.
79. Eo S, Hur G, Cho S, Azari KK. Successful composite graft for fingertip amputations using ice-cooling and lipo-prostaglandin E1. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2009;62(6):764-70.
80. Adani R, Marcoccio I, Tarallo L. Treatment of fingertips amputation using the Hirase technique. *Hand surgery : an international journal devoted to hand and upper limb surgery and related research : journal of the Asia-Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand*. 2003;8(2):257-64.
81. MacCOLLUM MS, Grabb WC. Increasing the incidence and the size of successful experimental composite ear grafts by advance preparation of the recipient bed. *Plastic and reconstructive surgery*. 1977;60(5):759-62.
82. Hayden RE, Paniello RC, Yeung CS, Bello SL. The effect of hydroxyl radical scavenging on acute axial-random skin flap survival. *Laryngoscope*. 1988;98(1):106-8.
83. Chen I, Yang R, Ou L, Tang Y, Jian M. The influence of intra-graft heparin injection on the survival of composite grafts. *Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed*. 1998;61(6):346-52.



84. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg*. 1989;42(6):645-8.
85. Tsukada S. Transfer of free skin grafts with a preserved subcutaneous vascular network. *Ann Plast Surg*. 1980;4(6):500-6.
86. Hunt T. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet*. 1972;135:561-7.
87. Yucel E, Alagoz MS, Eren GG, Yasar EK, Izmirli HH, Duruksu G, et al. Use of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells to Increase Viability of Composite Grafts. *The Journal of craniofacial surgery*. 2016;27(5):1354-60.
88. Messenger A, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *British journal of dermatology*. 2004;150(2):186-94.
89. Rittmaster RS. Finasteride. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(2):120-5.
90. Sadick NS, White MP. Basic hair transplantation: 2007. *Dermatologic therapy*. 2007;20(6):436-47.
91. Jiménez-Acosta F, Ponce I. Follicular unit hair transplantation: current technique. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2010;101(4):291-306.
92. Gumus N, Odemis Y, Yilmaz S, Tuncer E. Effect of topically applied minoxidil on the survival of rat dorsal skin flap. *Aesthetic plastic surgery*. 2012;36(6):1382-6.
93. Del Pozo R, Hernandez Gonzalez I, Escribano-Subias P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review. *Expert review of respiratory medicine*. 2017;11(6):491-503.
94. Di Stefano R, Barsotti MC, Melillo E, Iorio M, Santoni T, Armani C, et al. The prostacyclin analogue iloprost increases circulating endothelial progenitor cells in patients with critical limb ischemia. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(5):871-7.
95. Eskitascioglu T, Gunay GK. The effects of topical prostacyclin and prostaglandin E1 on flap survival after nicotine application in rats. *Ann Plast Surg*. 2005;55(2):202-6.
96. Frick A, Baumeister RG, Menger MD, Vollmar B, Wohllaib U, Wiebecke B. Secondary ischaemia in experimental free flaps--treatment by long acting prostacyclin analogues. *Br J Plast Surg*. 1999;52(5):392-8.
97. Ercocen AR, Apaydin I, Emiroglu M, Gultan SM, Ergun H, Yormuk E. The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998;32(1):19-25.

98. Forman DL, Shah DK, Zhang WX, Senderoff DM, Israeli D, Urken ML, et al. Evaluation of a continuous systemic infusion of iloprost, a stable PGI-2 analog, on the survival of experimental skin flaps. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1995;11(5):339-44.
99. Rajagopal U, Friedman RM, Robinson JB, Jr., Rohrich RJ. Iloprost enhances survival of axial-pattern skin flaps in an ischemia-reperfusion model. *Plast Reconstr Surg*. 1995;95(5):884-7.
100. Senderoff DM, Israeli D, Zhang WX, Urken ML, Weinberg H. Iloprost improves survival of ischemic experimental skin flaps. *Ann Plast Surg*. 1994;32(5):490-5.



## EK-1. ÖZGEÇMİŞ

### YASİN ÖZTÜRK

Şehit Osman Avcı Mahallesi 45.Sokak 11/39

Eryaman Etimesgut/ Ankara, Türkiye

+90 312 595 3653

+90 5347843630

[prs.yasinozturk@gmail.com](mailto:prs.yasinozturk@gmail.com)

### EĞİTİM

---

1994 – 1999

İlkokul Eğitimi

**Mahmudiye İlkokulu,  
Niksar, Tokat (Türkiye)**

1999 – 2002

Ortaokul Eğitimi

**Atatürk ilköğretim Okulu Niksar,Tokat (Türkiye)**

2002 – 2006

Lise Eğitimi

**Niksar Danişmend Gazi Lisesi, Niksar, Tokat (Türkiye)**

2006– 2012

Üniversite Eğitimi

**Erciyes Üniversitesi. Tıp Fakültesi , Kayseri(Türkiye)**

2013 – Devam ediyor

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi İhtisası

**SBÜ Ankara SUAM, Plastik, Rekonstruktif ve Estetik  
Cerrahi Kliniği, Ankara (Türkiye)**

### İŞ DENEYİMİ

---

10.2012 – 01.2013

Tokat Erbaa İlçe Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim

**Tokat İl Sağlık Müdürlüğü, Tokat(Türkiye)**

23/01/2013 – Devam ediyor

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi İhtisası

**SBÜ Ankara SUAM, Plastik, Rekonstruktif ve Estetik  
Cerrahi Kliniği, Ankara (Türkiye)**

**ROTASYONLAR**

---

Genel Cerrahi, 5 ay  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon, 1 ay  
Ortopedi ve Travmatoloji, 1 ay  
Beyin ve Sinir Cerrahisi, 1 ay  
Acil Tıp, 1 ay  
Anatomi, 1 ay  
Yanık, 1 ay

**SEMİNERLER**

---

2014 El Yaralanmalarına Kullanılan Uzak Flepler  
**(Danışman: Op. Dr. Koray GÜRSOY)**

2015 Radius distal uç kırıkları  
**(Danışman: Doç. Dr. Nezih SUNGUR)**

2016 Polidaktili, Sindaktili  
**(Danışman: Op. Dr. Melike ORUÇ ÖZPOSTACI)**

2017 Abdominoplasti  
**(Danışman: Op. Dr. Hakan TEYMUR)**

**KURSLAR**

---

1 - 5 Nisan 2017 10. Plastik Cerrahi Asistan Okulu  
**Lara , Antalya (Türkiye)**

7 - 9 Kasım 2013 Makale Hazırlama ve Sunum Kursu  
**Türk Cerrahi Derneği, Ankara (Türkiye)**

17 - 20 Mayıs 2016 Mikrocerrahi Kursu  
**Pavia Üniversitesi Hastanesi. Deneysel Mikrocerrahi  
Laboratuvarı, Pavia, Milano (İtalya)**

3 - 4 Nisan 2015 9. Temel El Cerrahisi Kursu  
**Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara (Türkiye)**

- 15 Ekim 2016 Diyabetik Ayak ve Vasküler Yaralar Kursu  
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (Türkiye)**
- 9 - 10 Nisan 2016 TPRECD 9. Rinoplasti Kursu  
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Ankara (Türkiye)**
- 2 Nisan 2016 Meme kanseri Tedavisi Komplikasyonları Kursu  
**Ankara Meme Hastalıkları Derneği, Ankara (Türkiye)**
- 7 - 18 Aralık 2015 Deney Hayvanları Kullanım Kursu  
**SBÜ Ankara EAH , Ankara (Türkiye)**
- 14 Mayıs 2016 Venöz Hastalıklar ve Endovenöz Tedavi Kursu  
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi , Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı , Ankara (Türkiye)**
- 7 Mart 2015 Vasküler Cerrahi Kursu  
**Türk Cerrahi Derneği, Ankara (Türkiye)**
- 23-24 Mayıs-20 Haziran 2015 İngilizce Medikal Sunum ve Tartışma Becerileri Kursu  
**Türk Cerrahi Derneği, Ankara (Türkiye)**
- 6 Haziran 2015 1. Saç Ekimi Canlı Cerrahi Kursu  
**Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi , Sakarya(Türkiye)**
- 4-7 Kasım 2015 Post – Bariatrik Cerrahi Kursu  
**TPRECD 37.Kurultay, Ankara (Türkiye)**
- 4-7 Kasım 2015 Meme Onarımı Kursu  
**TPRECD 37.Kurultay, Ankara (Türkiye)**
- 9 - 10 Nisan 2016 TPRECD 9. Rinoplasti Kursu Teşekkür Belgesi  
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Ankara (Türkiye)**
- 11 Nisan 2015 Cerrahide Zor Yara yönetimi ve Uygulamalı Güncel Yaklaşımlar Kursu **Türk Cerrahi Derneği, Ankara (Türkiye)**

## **KONGRE VE SEMPOZYUMLAR**

---

7 Kasım – 9 Kasım 2013	7. Cerrahi Araştırma Kongresi <b>Rixos Grand Hotel, Ankara (Türkiye)</b>
10 Nisan –11 Nisan 2015	Breast Cancer Related Lymphedema Symposium <b>Hacettepe Üniversitesi , Ankara (Türkiye)</b>
11 – 14 Ekim 2017	Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Derneği 39. Kurultayı <b>Antalya (Türkiye)</b>
4 – 7 Kasım 2017	Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Derneği 37. Kurultayı <b>Ankara (Türkiye)</b>
27-28 Mayıs 2017	Gülhane Askeri Tıp Akademisi 4. Yanık Sempozyumu <b>Ankara (Türkiye)</b>
28 Eylül – 8 Kasım 2016	Workshope of Plastic,Reconstructive Surgery, Cleft Lip and Palate <b>Fergana, Özbekistan</b>

## **ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER**

A1. Ozer K, Colak O, **Ozturk Y**, Ulusoy MG, Kocer U, An untreated benign lezion: digital dermatofibroma with lysis on phalanx. European Journal Plastic Surgery. 2014

## **ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA (PROCEEDINGS) BASILAN BİLDİRİLER**

---

B1. **Ozturk Y**, Ozer K, Kankaya Y, Sadioglu A, Kocer U, An extremely rare cause of leg ulcers in a young adult : Prolidase Deficiency . 9<sup>th</sup> Congress of the Balkan Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 17-25 September 2015. Thessaloniqi (Greece).

B2. **Ozturk Y**, Gursoy K, Oruc M, Ozer K, Kocer U, Not myth Just real: A giant cutaneous horn arising from forehead . 9<sup>th</sup> Congress of the Balkan Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 17-25 September 2015. Thessaloniqi (Greece).

B3. Ozer K, Colak O, **Ozturk Y**, Ulusoy MG, Kocer U , An untreated benign lezion: digital dermatofibroma with lysis on phalanx. 9<sup>th</sup> Congress of the Balkan Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 17-25 September 2015. Thessaloniqi (Greece).

B4. Kankaya Y, **Ozturk Y**, Calis M, Gursoy K, Oruc M, Kocer U, An alternative method: Treatment of a fractured Juxta-articular enchondroma with Suzuki Frame technique and allogenic bone graft . 9<sup>th</sup> Congress of the Balkan Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 17-25 September 2015. Thessaloniqi (Greece).

## **ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER**

---

D1. **Öztürk Y**, Gürsoy K, Oruç M, Özer K, Koçer U, Efsane Değil, Gerçek: Frontal Bölgede Dev Kutanöz Horn Bir Olgu Sunumu. Causapedia Hakemli olgu dergisi

D2. **Öztürk Y**, Özer K, Oruç M, Gürsoy K, Koçer U, , Median sinirin Oldukça Nadir Görülen Bir Anomalisi: Bifid Median Sinir ve Eşlik Eden Persistan Median Arterli Bir Olgu Sunumu. Causapedia Hakemli olgu dergisi

## **ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTAPLARINDA BASILAN BİLDİRİLER**

---

E1. Ozer K, Colak O, **Ozturk Y**, Ulusoy MG, Kocer U, Kemiği Erode Eden Dijital Dermatofibrom Olgusu . 35. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kurultayı.

E2. **Ozturk Y**, Gursoy K, Oruc M, Ozer K, Kocer U, Efsane Değil, Gerçek: Frontal Bölgede Dev Kutanöz Horn Bir Olgu Sunumu. 36. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kurultayı.

E3. Kankaya Y, **Ozturk Y**, Calis M, Gursoy K, Oruc M, Kocer U, Parmakta Patolojik Kırığa Neden Olan Enkondroma Cerrahisinde Farklı Bir Yaklaşım: Suzuki Frame Tekniği ve Allojenik Kemik Tozunun Kombine Kullanımı . 36. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kurultayı.

E4. . **Ozturk Y**, Ozer K, Kankaya Y, Sadioglu A, Kocer U, Genç bir Hastada Alt Ekstremitte Ülserlerinin Son Derece Nadir Bir Nedeni. Prolidaz Eksikliği 37. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kurultayı

E5. **Öztürk Y**, Özer K, Oruç M, Gürsoy K, Koçer U, Median sinirin Oldukça Nadir Görülen Bir Anomalisi: Bifid Median Sinir ve Eşlik Eden Persistan Median Arterli Bir Olgu Sunumu. 37. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kurultayı

E6. **Öztürk Y**, Tuğrul O, Kankaya Y, Sungur N, Oruc M, Koçer U, Dupuytren Kontraktürü Cerrahisinde 8 yıllık Tecrübelerimiz ve Literatür Işığında Sonuçlarımızın Gözden Geçirilmesi. 38. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kurultayı



## EK-2. DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURUL ONAY BELGESİ



T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0042

22.09.2017


**PROJENİN ADI (Varsa Kodu):** Tavşan kulağı kondrokutan kompozit greft modelinde, prostaglandin-12 (ILIOPROST 20mcg/ml), minoxidil(MİNOXİDİL %5 sprey) ve bu iki vazodilatör ilacın birlikte kullanımının kondrokutan kompozit greft yaşabilirliğine etkisinin araştırılması.


**SORUMLU ARAŞTIRMACI :** Dr.Yüksel KANKAYA. Tıpta Uzmanlık Tezi  
T.C.S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği  
(Dr.Yasin Öztürk, Dr.Yüksel Kankaya, Dr.Kadri Özer, Dr.Oğuz Atan, Prof.Dr.Uğur Koçer, Dr.Koray Demirer, Prof.Dr.Meliha Korkmaz)

**ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):** .....

### KARAR:

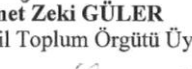
486.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.


  
Prof.Dr.Uğur KOÇER

  
Doç.Dr.Nezih SUNGUR

  
Doç.Dr.Kemal KİSMET  
(Raportör)

  
Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN  
(Raportör ve Kurul Seretery)

  
Ahmet Zeki GÜLER  
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

  
Gülcan BAŞEĞMEZ  
(Sivil Üye)