

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ**  
**ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DERİ FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİNİ**  
**ARTTIRMADA *ROSMARINUS OFFICINALIS*'İN SİSTEMİK**  
**KULLANIM ETKİLERİ**

**DR.FATMA BİLGEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2013**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ**  
**ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DERİ FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİNİ**  
**ARTTIRMADA *ROSMARINUS OFFICINALIS*'İN SİSTEMİK**  
**KULLANIM ETKİLERİ**

**DR.FATMA BİLGEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: YRD.DOÇ.DR. AYŞE ÖZLEM GÜNDEŞLİOĞLU**

**KONYA, 2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin son bir yılını geçirdiğim Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliğinde eğitim almama destek olan mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlandığım ve ömür boyu minnettar kalacağım değerli hocam **Prof. Dr. Nedim Savacı**'ya teşekkür ederim.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliğinde geçirdiğim bir yıllık süre içinde, bilimselliği ve cerrahi uygulamadaki özenli çalışması ile bizlere örnek olan ve eğitimimde önemli katkılar sağlayan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız **Yrd.Doç.Dr.Ayşe Özlem Gündeşlioğlu**'na teşekkür ederim.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliğinde geçirdiğim bir yıllık sürenin başından itibaren destekleri ile yanımda olan, eğitimim ve tez çalışmam sırasında değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocam **Yrd.Doç.Dr.Bilsev İnce**'ye gösterdiği sabır, iyi niyet ve emeklerinden dolayı teşekkür ederim. Desteklerinizi hiçbir zaman unutmayacağım.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliğinde 5 ay süre ile çalışma fırsatı bulduğum, cerrahi tecrübesine ve bilgisine hayran olduğum, insani yönünü örnek aldığım, eğitimime büyük katkılar sağlayan değerli hocam **Yrd.Doç.Dr.Mehmet Dadacı**'ya teşekkür ederim. Sizinle çalışmak büyük şanstı, daha uzun süre çalışmak isterdim.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliğinde kısa bir süre çalışmama rağmen bilgi ve tecrübesi ile eğitimime katkı sağlayan, iyi niyeti ve arkadaşça yaklaşımları için değerli hocam **Yrd.Doç.Dr.Zeynep Altuntaş**'a teşekkür ederim

Tanıdığım için mutlu olduğum ve birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan **arkadaşlarıma** yardımlarından ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim

Klinikte her konuda yardımcı olan ve arkadaşlıklarını benden esirgemeyen değerli **hemşirelerimize** teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen şekilleri hazırlanmasın yardımcı olan asistan arkadaşım, kardeşim **Araş.Görev.Dr.Serhat Yarar**'a teşekkür ederim.

Eylül 2013

Dr.Fatma Bilgen

## ÖZET

### **RATLARDA DERİ FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİNİ ARTTIRMADA *ROSMARINUS OFFICINALIS*'İN SİSTEMİK KULLANIM ETKİLERİ**

**FATMA BİLGEN, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2013**

**AMAÇ:** Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi'de cilt defektlerinin onarımı için random paternli cilt flepleri oldukça sık kullanılmaktadır. Ancak flebin dolaşımının daha zayıf olduğu distal kısmında iskemiye bağlı oluşan nekroz, defektlerin onarımında gecikmelere neden olmakta ve ikincil operasyonlara gereksinim doğurmaktadır. Bu çalışma, *Rosmarinus officinalis* ekstresinin oral ve subkutan uygulanmasının ratlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğini arttırmadaki etkilerini tespit etmek ve bu kullanım yollarını etkinlikleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**YÖNTEM:** Çalışmada 35 adet wistar albino tipi rat, her grupta 7 rat olacak şekilde beş gruba ayrıldı. Grup 1 denekleri flepler kaldırılıp yerine dikildikten sonra bir hafta boyunca takip edildi. Grup 2'de flepler kaldırılmadan 2 saat önce oral yoldan 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* verildi. Planlanan bölgeden flepler kaldırılıp yerine dikildikten sonra bir hafta boyunca günde iki kez ratlara 0,2 cc / oral *Rosmarinus officinalis* ekstresi verildi. Grup 3'de flepler kaldırılmadan 2 saat önce subkutan yoldan 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* verildi. Flepler kaldırılıp yerine dikildikten sonra bir hafta boyunca günde iki kez ratlara 0,2 cc subkutan olarak *Rosmarinus officinalis* ekstresi verildi. Grup 4 deneklere bir hafta boyunca günde iki kez 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* ekstresi oral, Grup 5 de ise aynı miktar subkutan olarak verildi. Bir hafta sonunda flepler kaldırılıp yerine dikildikten sonra grup 4 'e bir hafta boyunca günde iki kez 0,2 cc oral grup 5'e subkutan yoldan *Rosmarinus officinalis* ekstresi vermeye devam edildi.

**BULGULAR:** Flepler dikildikten birer hafta sonra değerlendirildi. Fleplerin yaşayan alanları dijital plasimetre yardımıyla hesaplandı. Fleplerin yaşayan alan ortalama yüzdeleri grup 1'de % 29,81, grup 2'de % 56,63, grup 3' de % 56,38, grup 4' de %97,86, grup 5'de % 57,06 bulundu.

**SONUÇ:** *Rosmarinus officinalis* yağı uygulanan tüm gruplarda fleplerin yaşayan alanları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artmıştır (p<0,05). Flepler kaldırılmadan 1 hafta önce oral yoldan *Rosmarinus officinalis* verilmeye başlanan grupta flep yaşayabilirliğinin tüm gruplardan belirgin derecede fazla olduğu gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** Flep, *Rosmarinus officinalis*, rat

## ABSTRACT

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ .....</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ .....</b>	<b>x</b>
<b>1.2 TEZ METNİ .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.1 GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.2 GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>1</b>
1.2.2.1 Flepler .....	1
Fleplerin Tarihsel Gelişimi .....	2
Flep Sınıflandırılması.....	3
1.2.2.2 Derinin kan dolaşımı.....	7
Flep fizyolojisi.....	9
Mikrosirkülasyon.....	9
Deri kan akımının sistemik kontrolü.....	10
Deri kan akımının lokal kontrolü.....	11
Fleplerde meydana gelen değişiklikler.....	11
Yara İyileşmesi.....	13
Yetersiz yara iyileşmesi.....	16
Flep Kaybı ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı.....	17
İskemik Önkoşullama ve Geciktirme ( <i>Delay</i> ) Kavramı.....	22
Flep sağkalımını artırıcı yöntemler.....	25
1.2.2.3 <i>Rosmarinus officinalis</i> .....	27
Doğası.....	27
Kimyasal yapısı.....	27
Uçucu Yağ Bileşenleri.....	28
Tedavide kullanımı.....	30
<b>1.2.3 GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
1.2.3.1 Denekler.....	30
1.2.3.2 Deneysel protokol.....	30
1.2.2.3 İstatistiksel analiz.....	31
<b>1.2.4. BULGULAR .....</b>	<b>32</b>
1.2.4.1 Fleplerin yaşayan alanlarının değerlendirilmesi.....	32
Grup 1’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları.....	32
Grup 2’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları.....	33
Grup 3’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları.....	34
Grup 4’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları.....	35
Grup 5’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları.....	37
1.2.4.2. <i>Rosmarinus officinalis</i> ’in flepler üzerine olan etkileri.....	39
1.3.4.3. İstatistik Analizi.....	39
<b>1.2.5. TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
<b>1.3 KAYNAKLAR.....</b>	<b>49</b>

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa
<b>Tablo 1.</b> Farklı biberiye ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.) genotiplerinde saptanan uçucu yağ bileşenleri ve en düşük-en yüksek yüzde oranları	29
<b>Tablo 2.</b> Türkiye’de bulunan biberiye ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.) genotipleri, bu genotiplerde saptanan uçucu yağ bileşenleri yüzde oranları	29
<b>Tablo 3.</b> Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm <sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri	33
<b>Tablo 4.</b> Grup 2’de fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm <sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri	34
<b>Tablo 5.</b> Grup 3’de fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm <sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri	35
<b>Tablo 6.</b> Grup 4’de fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm <sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri	37
<b>Tablo 7.</b> Grup 5’de fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm <sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri	38
<b>Tablo 8.</b> Grup1-2 ve 3’de yaşayan ve nekroze flep alanları	39
<b>Tablo 9.</b> Grup1-2 ve 3’de yaşayan ve nekroze flep alan yüzdeleri	40

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Random paternli cilt flebi	4
<b>Şekil 2.</b> Aksiyel paternli flep	5
<b>Şekil 3.</b> Aksiyel paternli ada flebi	5
<b>Şekil 4.</b> Rotasyon flebi planlanması, flep kaldırılması, Defekt kapatılması	6
<b>Şekil 5.</b> İlerletme flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması	6
<b>Şekil 6.</b> Transpozisyon flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması	7
<b>Şekil 7.</b> V-Y plasti flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt Kapatılması	7
<b>Şekil 8.</b> Z-plasti planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması	7
<b>Şekil 9.</b> Cildin arteryel desteği ve pleksusları	8
<b>Şekil 10.</b> İskemi ve reperfüzyon olayında oksijen radikalleri'nin oluşumu	19
<b>Şekil 11.</b> <i>Rosmarinus officinalis</i> (Biberiye bitkisi)	27
<b>Şekil 12.</b> <i>Rosmarinus officinalis</i> içerdiği aktif maddeler ve kimyasal Yapıları	28
<b>Şekil 13.</b> Flep kaldırılması planlanan alanın çizilmiş görünümü	32
<b>Şekil 14.</b> Grup 1'de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü	33
<b>Şekil 15.</b> Grup 2'de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü	34
<b>Şekil 16.</b> Grup 3'de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü	35
<b>Şekil 17.</b> Grup 4'de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü	36
<b>Şekil 18.</b> Grup 5'de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü	38



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ADP</b>	:Adenozin Difosfat
<b>ATP</b>	:Adenozin Trifosfat
<b>cAMP</b>	:Siklik Adenozin Monofosfat
<b>CAT</b>	:Katalaz
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik asit
<b>EDRF</b>	:Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
<b>EGF</b>	:Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>FGF</b>	:Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>FGF2</b>	:Fibroblast Büyüme Faktörü 2
<b>GPX</b>	:Glutasyon Peroksidaz
<b>GSH</b>	:Glutasyon
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	:Hidrojen Peroksit
<b>Ig G</b>	:İmmunglobulin G
<b>iNOS</b>	:İndüklenebilir Nitrik oksit Sentaz
<b>LPO</b>	:Lipid Peroksidasyonu
<b>LTC<sub>4</sub></b>	:Lökotrien C <sub>4</sub>
<b>LTD<sub>4</sub></b>	:Lökotrien D <sub>4</sub>
<b>MMP</b>	:Matriks Metalloproteinaz
<b>NA</b>	:Noradrenalin
<b>NAD<sup>+</sup></b>	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NADPH</b>	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NO</b>	:Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	:Nitrik Oksit Sentaz
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	:Süper oksit radikali
<b>PGE<sub>1</sub></b>	:Prostaglandin E <sub>1</sub>
<b>PGF<sub>2</sub></b>	:Prostaglandin F <sub>2</sub>
<b>PGF<sub>2</sub><math>\alpha</math></b>	:Prostaglandin
<b>PGI<sub>2</sub></b>	:Prostasiklin
<b>PDGF</b>	:Trombositten Salınan Büyüme Faktörü
<b>PKC-zeta</b>	:Proteinkinaz C Zeta
<b>P62</b>	:Nükleoporin p62
<b>RNA</b>	:Ribonükleik Asit
<b>ROS</b>	:Reaktif Oksijen Örnekleri

<b>SOD</b>	:Süperoksit Dismutaz
<b>TGF</b>	:Dönüştürücü Büyüme Faktörü
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	:Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>TXA2</b>	:Tromboksan A2
<b>VEGF</b>	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>APTT</b>	:Aktive parsiyel tromboplastin zaman

## 1.2 TEZ METNİ

### 1.2.1 GİRİŞ ve AMAÇ

Travma, tümör rezeksiyonları, yanıklar vb. sonucu oluşmuş pek çok doku defekti, greftlerden serbest fleplere kadar farklı tekniklerle kapatılabilir (1). Bu tekniklerden biri olan flep, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi’ de yaygın olarak kullanılan, doku eksikliklerinin onarımı için vücudun belirli bölgelerinden hazırlanabilen, kan dolaşımı korunarak verici alandan alıcı alana aktarılan doku birimidir (1,2). Kapatılması güç defektlerin onarımında kullanılmaları ve yapılarının karmaşık olması nedeniyle flepler her zaman yoğun ilgi odağı olmuşlardır (1,2). Flep cerrahisinin başarısı flep yaşayabilirliği ile paralel gitmektedir ve bu nedenle kısmi ya da tam kayıplar halen plastik cerrahinin önemli bir problemi olmaya devam etmektedir (4,5). Bu istenmeyen kayıpları azaltabilmek amacıyla hastanın, defektin, verici bölgenin durumları ve cerrahi şartlar ideale getirilmeye çalışılmıştır.

Bu nedenle modern tıpta ilaçlarla birlikte bitkisel tedavi yöntemlerini de kullanmaya başlamış ve bu konu ile ilgili bir çok bilimsel çalışma yapılmıştır (6,7).

*Rosmarinus officinalis* (Biberiye, Rosemary) bitkisi, ilk olarak eski Yunan çağlarında kullanılmaya başlamış ve hafızayı güçlendirmek, konsantrasyonu arttırmak ve baş ağrısını geçirmek amacıyla kullanılmıştır (6).

*Rosmarinus officinalis* bitkisinin yapılan incelemelerde antimikrobal (8-12), antioksidan (13-20), antiinflamatuvar (21), antifungal (8, 11, 12), antidiyabetik (17), antikarsinojenik (15, 21), antiplatelet (22), antimetastatik (15, 21), antiproliferatif (18), antimutogenetik (23) özellikleri olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma ile plastik cerrahide defekt kapatılmasında çok sık tercih edilen deri fleplerinde meydana gelen flep nekrozunu önlemeye deri fleplerinde karşımıza çıkan flep nekrozlarını en aza indirmek amaçlanmaktadır.

*Rosmarinus officinalis*’in antioksidan, antiinflamatuvar etkilerinden yararlanarak deneysel olarak ratlarda oluşturulan random paternli flep modelinde *Rosmarinus officinalis*’in oral ve subkutan kullanımının flep yaşayabilirliği üzerine etkilerini karşılaştırmayı planladık.

### 1.2.2 GENEL BİLGİLER

#### 1.2.2.1 Flepler

Flepler, vasküler beslenmesi korunarak, bir bölgeden başka bir bölgeye taşınabilen doku parçalarıdır.

Vücutun tüm bölgelerindeki defektlerde kullanılabilirlikleri için rekonstrüksiyon cerrahisinde oldukça geniş bir bölümü oluşturmaktadırlar. Deri-derialtı doku, fasya, kas, kemik veya bu dokuların hepsini içerebilir. Flebin hazırlandığı bölgeye donör (verici) alan, taşındığı bölgeye de alıcı alan adı verilir (23,24). Flebin vasküler kaynağı deri, derialtı, derin fasya ve kas içerebilen bu pedikül içerisinden geçer.

### **Fleplerin Tarihsel Gelişimi**

Flep kelimesi, “gevşek ve geniş bir şekilde asılmış, sadece bir tarafından tutan” anlamına gelen, aslı Flemenkçe olan ‘flappe’ den gelmiştir. Fakat, fleplerle yapılan doku onarımlarının tarihi, Sushruta Samhita’nın nazal rekonstrüksiyon için pediküllü flep kullanımını açıkladığı M.Ö. 600’ e kadar uzanmaktadır. Başlangıçta baş-boyun ve alt ekstremitede muhtemelen random paternli diyebileceğimiz şekilde planlanmış flepler kullanılmıştır. İlk Plastik Cerrahi kitabı 1597 yılında Gaspare Tagliacozzi tarafından yayınlanmıştır. Bu kitapta Tagliacozzi burun onarımında kol fleplerinin kullanımını ayrıntıları ile açıklayarak modern plastik cerrahiye doğru adımların atılmasına öncülük etmiştir (2,25).

19. yüzyılda İngiliz cerrah Carpué başarılı alın flepleri uygulayana kadar rekonstrüksiyon cerrahisi duraklama dönemine girdi. Bundan sonra flep evrimi 1. ve 2.

Dünya savaşlarının da katkısıyla oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşti. Carl Manchot, cildi besleyen damarların anatomik dağılımlarını 1889 yılında yayınlayarak deri beslenmesinin fizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesine ve yeni flep modellerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir. 1906’ da Tansini torakodorsal arterden beslenen latissimus dorsi muskulokutanöz flebini, 1919’ da Davis kas ve fasya içeren aksiyel tasarımlı, pediküllü kompozit flepleri tanımlamıştır. 1921’ de Blair süperfisiyel temporal arter tabanlı alın flebini, 1937 yılında Webster torakoepigastrik arter kökenli bipediküllü torakoepigastrik flebi tanımlamıştır. 1965’ te Bakamjian internal torasik sistemin uzun paramediyan perforatörlerine dikkat çekmiştir. 1975 yılında Alman araştırmacı Schafer, alt ekstremité üzerine yoğunlaşarak venöz pleksusu araştırmıştır (2).

1970’ li yıllar aksiyel ve random flepler arasındaki ayırımın yapıldığı, kas ve kas-deri fleplerinin hazırlanarak transfer edildiği, serbest doku transferinin gerçekleştirilmiştir. McGregor ve Morgan, bilinen aksiyel kan desteği olan büyük flepler ile random damarlarla beslenen flepleri birbirinden ayırmışlardır.

McCraw, Mathes ve Nahai' nin muskulokutanöz flepleri kullanmasından kısa bir süre sonra Daniel ve Taylor, 1973' de serbest flep ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlardır (2).

1980' ler yeni bir model olan fasyokutanöz fleplerin, osseöz ve osteokutanöz fleplerin ve özelleştirilmiş serbest fleplerin gelişiminin gerçekleştiği yıllardır. 1981' de Ponten deri kan dolaşımında septokutanöz perforatör damarları ve fasyokutanöz flep tasarımını tanımlamıştır. Bu gelişmeyle birlikte terminolojide ve deri dolaşımının sınıflandırılmasında yeni bir çığır açılmış olup, flep terminolojisine aksiyel, random, direkt kutanöz, muskulokutanöz, fasyokutanöz, süperkutanöz, septokutanöz ve perforatör terimleri eklenmiştir (2).

Teknolojideki gelişmeler sayesinde mikrocerrahi gerektiren serbest doku aktarımlarının daha düşük başarısızlık oranlarıyla yapılır olması nedeniyle eskiden tercih edilen basitten karmaşığa doğru giden rekonstrüksiyon merdiveni kullanımı yerine, 1997'de rekonstrüksiyon üçgeni tanımlanarak, ideal form ve fonksiyona ulaşmak için cerrahın transpozisyon flebi, serbest doku aktarımı veya doku genişletme işlemlerinden istediği herhangi birini seçebileceği belirtildi (2,26,27).

Flep cerrahisinde flebin parsiyel veya tam nekrozu en önemli sorundur. Bunun nedenleri arasında kötü flep planlaması, hastadaki morbidite faktörleri, yapılan teknik hatalar, enfeksiyon, tromboz, iskemi, flep pedikülünün operasyon sonrasında katlanması ya da basıya uğraması bulunmaktadır (29).

Yeni flep şekilleri ve teknikleri hızla gelişse de flep nekrozu patogenezi, delay fenomeni ve cildin yeni damarlarının oluşması açıklanması ve üzerinde daha fazla durulması gereken önemli konulardır (23, 28).

### **Flep Sınıflandırılması**

Flepler;

A- Kan dolaşımına göre;

Random, Aksiyel

B- Defekte transfer ediliş metodlarına göre;

İlerletme, rotasyon, transpozisyon,  
interpolasyon C- Defekte olan ilişkilerine göre;

Lokal flepler, bölgesel flepler, uzak flepler

D- İçeriğine göre;

Deri, deri-fasya, fasya, deri-kas, deri-kas-kemik, deri-kemik olarak adlandırılır (1).

Günümüzde bu sınıflamanın yerine daha basit bir sınıflandırma kullanılmaktadır ve flepler iki ana başlıkta incelenmektedir (24);

A) Kanlanmasına göre

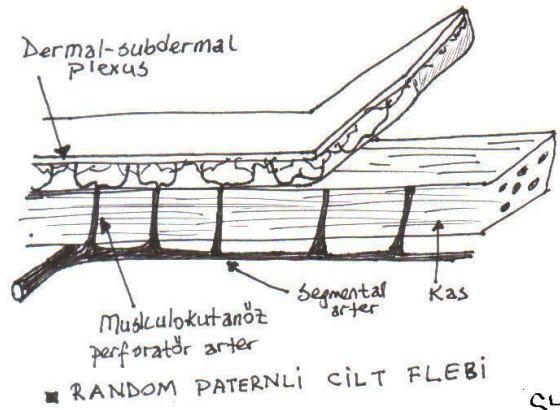
1. Random
2. Aksiyel paternli
3. Aksiyel paternli ada
4. Kas-deri
5. Fasyokutan
6. Serbest

B) Hazırlanış şekline (taşınmasına) göre

1. Rotasyon
2. Transpozisyon
3. İnterpolasyon
4. V-Y plasti
5. Yaklaştırma (ilerletme)
6. Z- plasti

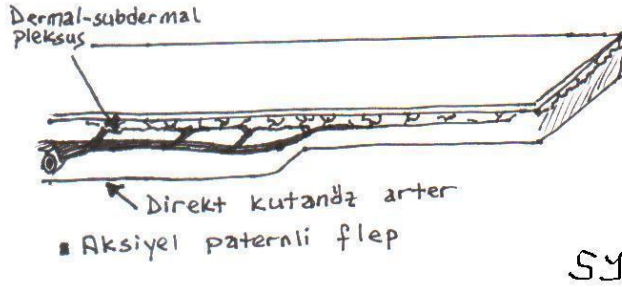
A) Kanlanmasına göre

**Random flep:** Dermal, subdermal plexus tarafından beslenirler. Spesifik arteryel-venöz sistemleri yoktur. Deneysel çalışmalar ve klinik deneyimlerde random fleplerde en-boy oranının önemli olduğu boyu eninin iki katından fazla olmayacak şekilde hazırlanması gerektiği gösterilmiştir. Bu durum büyük defektlerin kapatılmasındaki güvenilirliklerini sınırlandırmaktadır (30).



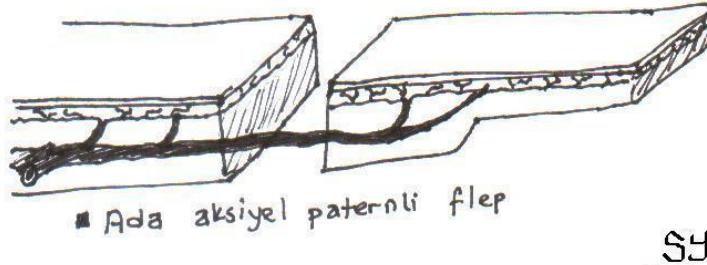
Şekil 1. Random paternli cilt flebi

**Aksiyel paternli flep:** Aksiyel tasarımlı flepler ise random tasarımlı fleplerin aksine flebin içinde boylu boyunca seyreden spesifik direkt kutanöz arter yani tanımlanmış anatomik arteryel-venöz damarlar içerirler. Anatomi alanındaki gelişmeler aksiyel fleplerinin güvenilirliğini arttırmış ve en sonunda da mikrocerrahi yöntemleri ile serbest doku aktarımının gelişmesini sağlamıştır (30).



Şekil 2. Aksiyel paternli flep

**Aksiyel paternli ada flebi:** Aksiyel paternli flep gibi planlanır ve defekt boyutuna uygun olarak besleyici damar korunarak tüm cilt-cilt altı dokular kesilir. Örnek olarak kaş rekonstrüksiyonunda kullanılan temporal superfisyel arter pediküllü ada flebi verilebilir (2,24).



Şekil 3. Aksiyel paternli ada flebi

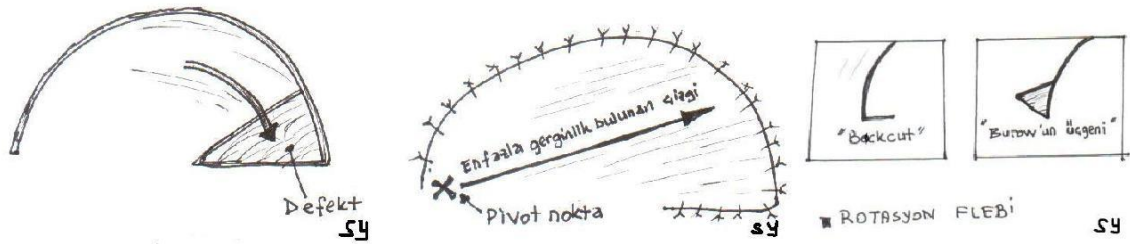
**Kas-deri flebi:** Beslenmesi zayıf olan veya daha fazla hacim gerektiren dokuların rekonstrüksiyonunda kullanılır. Kasa giren damar paternine göre tip 1'den 5'e kadar beş sınıfa ayrılmıştır (2,24).

**Fasyokutan flepler:** Derinin altındaki derin fasya ile birlikte kaldırılması, flep dizaynında yeni bir vasküler kaynağın ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu fleplerde kan akımı flep tabanındaki muskulokutan perforatorlardan ya da major arterlerin septokutan dallarından sağlanır. Böylece boyları enlerinin 5-6 katına ulaşabilir. Tip A, B, C, D olmak üzere dört gruba ayrılmıştır (2,24).

**Serbest flepler:** İstenilen miktarda hazırlanılan dokuların besleyici damarları ile birlikte verici alandan alınıp, uzaktaki alıcı alan damarlarına mikrovasküler teknik ile dikilmesi yoluyla taşınan fleplerdir. (2,24)

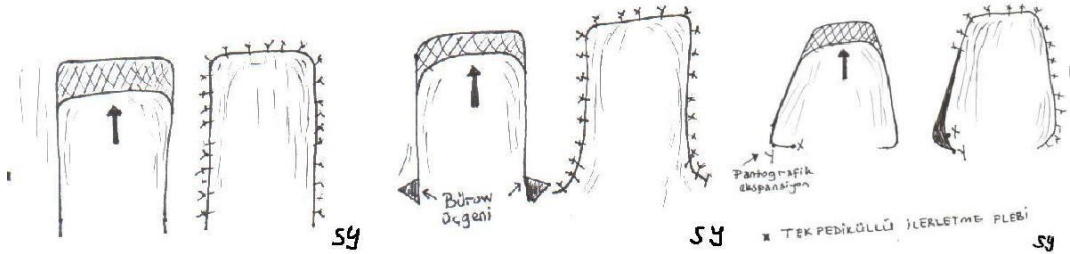
### B) Hazırlanış şekline (taşınmasına) göre

**Rotasyon flebi:** Primer defektin üçgen şeklinde bir segmentini oluşturduğu, yarım daire şekline fleplerdir. Defektin hemen yanından yarım daire şeklinde kaldırılan flep döndürülerek defektli alan kapatılır. Sekonder doku defekti oluşmaz (2,24).



**Şekil 4.** Rotasyon flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

**İlerletme flebi:** Dörtgen yada kare şeklindeki cilt ve subkutan dokunun ileriye doğru gerilmesi. Defekt alanını kenarlarından iki paralel kesi yapılır ve distal pediküllü flep oluşturularak defekte doğru çekilerek dikilir. Cildin elastikiyet avantajından yararlanılarak kapatılmaktadır (2,24).

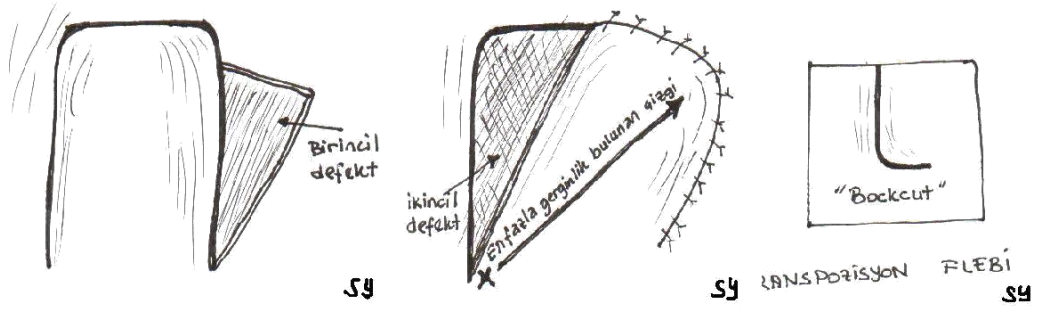


**Şekil 5.** İlerletme flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

**İnterpolasyon flebi:** Defekte yakın dokular flep hazırlamaya uygun değilse bu durumda flep arada normal doku bırakılarak biraz uzaktan kaldırılır. Normal doku üzerinden atlatılarak defekt alanına dikilir. Üç hafta sonra ikinci bir operasyonla flep artan kısmı kesilerek donör sahaya geri iade edilir (2,24).

**Transpozisyon flebi:** Dörtgen şeklinde deri ve derialtı dokularından oluşmaktadır. Komşuluğundaki defekti kapatmak amacıyla lateral yönde hareketlendirilerek kullanılırlar. Flep donör alanda oluşan defekt, primer dikiş veya deri greftiyle kapatılır (2,24).





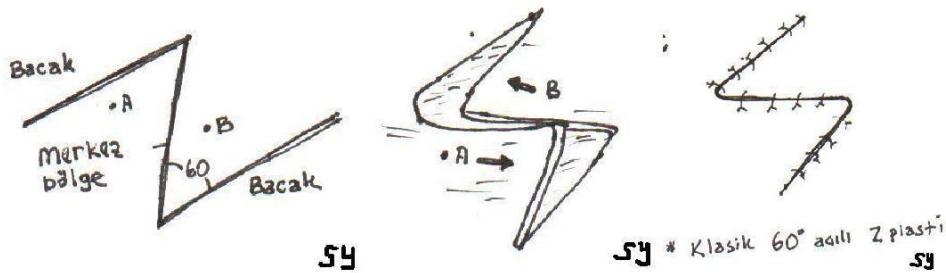
Şekil 6. Transpozisyon flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

**V-Y plasti:** Flep defekt alan kenarındaki sağlıklı dokudan V şeklinde kesilip, defekti kapatacak şekilde ilerletilerek Y şeklinde dikilmesi nedeniyle bu isim verilmiştir. Bir çeşit ilerletme flebidir (2,24).



Şekil 7. V-Y plasti flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

**Z- plasti:** Öki adet üçgen flebin hazırlanıp, çapraz olarak yerlerinin değiştirilip dikilmesi işlemidir. Skar kontraktürlerinde özellikle büzülmeye neden olan skarların uzatılmasında kullanılan bir işlemidir. Üçgenin açlarına bağlı olarak kazanılan doku miktarı değişir (2,24).



Şekil 8. Z-plasti planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

### 1.2.2.2 Derinin kan dolaşımı

Derinin arter ve venlerinin bilinmesi flebin planlanması için esastır. Deri vücudun en büyük organıdır. Isı regülasyonu ile hemostazı sağlamak ana görevlerinden biridir. Bu önemli fonksiyon dermal ve subdermal pleksustaki zengin kutanöz arter ve ven ağı ile sağlanır

Dokuların kanlanması segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden sağlanır.

1. **Segmental Arterler**, direkt olarak aortadan köken alırlar ve gövde ile ekstremiteleri kanlandıran büyük ana damarlardır.

2. **Perforatör damarlar** ise segmental arterler ile kütanoz arterler arasında bağlantı sağlayan damarlardır.

3. Deriyi besleyen esas arterler **kütanoz arterler** olup, kendi aralarında muskükütan ve septokütan damarlar olarak ikiye ayrılırlar.

a) Muskükütan arterler, kası besledikten sonra üzerinde yer alan dermal pleksusa doğru ilerleyen ana damarlardır.

b) Septokütan damarlar, segmental veya musküler damarlardan kaynaklanıp kaslar arasındaki fasiyal septalardan geçerek üstteki fasya ve deriyi besleyen damarlardır.

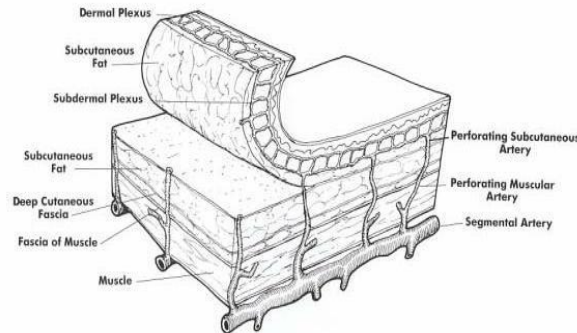
Bu iki arter tipi uç anatomik seviyede ( fasya, derialtı, deri) beş ayrı pleksus oluşturarak derinin beslenmesini sağlar (31).

**Fasiyal pleksusta;** kan damarları fasyanın içinde, altında (subfasiyal) ve üzerinde (prefasiyal) seyrederek. Baskın olan prefasiyal pleksustur. Kan akımı septokütan ve muskükütan arterlerden gelir. Özellikle ekstremitelerde göze çarpan büyük bir ağdır (31).

**Subkutan pleksus;** yağ dokusunu yüzeysel (yoğun) ve derin (gevşek) olarak iki tabakaya ayırır. Bu plan anatomik olarak platisma ve skarpa fasyasına denk düşer. Bu sistem özellikle gövdede iyi gelişmiştir (31).

**Subdermal Pleksus;** retiküler dermisin hemen altında subkutan yağın hemen üzerindedir. Bu bölge deri flebinin kenar kanamasının olduğu bölgedir. Buradan çıkan arteriyoller dermal pleksusu besler.

**Dermal - Subepidermal Pleksus;** papiller dermisten başlar, dermoepidermal bileşkeye kadar uzanır. Bu iki pleksus asıl deri kan dolaşımından sorumludur. Dermal pleksusun asıl amacı ısı düzenlemesidir (31).



**Şekil 9.** Cildin arteriyel desteği ve pleksusları

Çalışmamızda kullandığımız random deri flepleri, deri ve derialtı dokusu içerir ve muskulokutan damarlarla beslenir. Septokutanöz arterler (Direk kutanöz arterler); major arterlerden ayrılarak kaslar arasındaki septalardan yükselirler ve kas üstünden derialtı alanına arter olarak ulaşırlar. Ardından ciltaltı pleksusları beslerler. Cerrahi olarak bir flebe fasya ve üzerindeki bilinen bir septokutan arter dahil edilmesi başarı oranını artırır (24,29,32).

### **Flep fizyolojisi**

#### **Mikrosirkülasyon**

Tüm dokularda olduğu gibi flebin vasküler dolaşımı mikrodolaşım ve makrodolaşım kısımlarından oluşmaktadır. Her iki kısım da iç ve dış faktörlere bağlıdır ve bu faktörler dramatik olarak flep perfüzyonunu dolayısıyla flep yaşayabilirliğini etkilerler.

Flebin ana vasküler dolaşımı mikrodolaşım yatağı tarafından oluşturulur, böylece flebin beslenmesi ve oksijen ihtiyacı karşılanırken karbondioksit ve metabolik atıkların flepten uzaklaştırılması sağlanmış olur. Bu mikrodolaşım arterioller, venüller, kapiller damarlar ile arteriovenoz anastomozlardan oluşur ve asıl metabolik değişimin gerçekleştiği yerdir (2).

Deri ve derin dokuları besleyen bir ana arterin oluşturduğu alan “*anjiozom kavramı*” olarak tanımlanır. Anjiozom olarak adlandırılan 3 boyutlu anatomik vasküler alanlar deri kemik arasında uzanan bir kaynak arter (segmental veya dağıtıcı) ve buna eşlik eden venler tarafından beslenir. Anatomik çalışmalar vücutta yaklaşık 374 ana perforatörün olduğunu dolayısıyla henüz tanımlanmamış pek çok potansiyel deri flebi alanının olduğunu göstermektedir. Bu tanımlamalarla anjiozomlar kompozit doku aktarımına uygun yapılardır (1,33,34).

Her anjiozom her dokuda çapında değişiklik olmayan gerçek anastomotik arterler veya çapı küçülen *choke* (retiform) anastomotik damarlarla komşusuyla bağlantılıdır. Venöz tarafta kapaksız venler sıklıkla anastomotik arterlere uyarlar ve özellikle derin dokularda anjiozomun sınırlarını belirlerler. Bu *choke* anastomotik damarlar deride (deri ve deri altı dokuda) daha fazladır ve sağlam derinin kan akımının düzenlenmesinde önemli olabilirler (1,35).

Derinin ana görevlerinden biri ısı regülasyonudur ve bu işlev deri kan akımının düzenlenmesiyle sağlanır. Isı derinin kan akımının artırılmasıyla dağıtılır ve deri kan akımının azaltılmasıyla muhafaza edilir. Deri kan akımının ana düzenlenmesi arteriolar düzeydedir. Sempatik tonus, prekapiller sfinkterler, arterioller ve arteriovenoz anastomozlardaki akımı düzenler. Lokal ya da sistemik sempatik tonusa cevap olarak prekapiller sfinkterlerin kontraksiyonu, kan akımının kapiller yatağı arteriovenoz

anastomozlar aracılığıyla by-pass etmesine neden olur. Bunun dışında flep kan akımı; sistemik santral kan basıncı ve mikrodolaşımdaki endotel, trombosit, kan hücreleri gibi hücrel faktörlerden de etkilenir. Derinin normal kan akımı her 100 gram doku için yaklaşık 20 ml dir. Kasların kan akımı ise bu orandan fazladır (2).

Bir deri flebi boyunca kutanöz perforatörler kesilerek stratejik geciktirme işlemi (*delay*) yapıldığında bu *choke* damarlar genişleyip gerçek anastomoz çaplarına ulaşarak flep distaline giden kan akımını arttırlar. Sempatik tonusun gevşemesinden dolayı *choke* damarlarda biraz genişleme olsa da esas etki ameliyattan sonraki 48-72 saatte görülür. Bu durum damar duvarı elemanlarının hipertrofi-hiperplazisi ve lümen çapının artmasıyla sonuçlanan aktif bir sürecin sonucudur.

Deri kan akımı kontrolü sistemik ve lokal olarak yapılmaktadır.

### **Deri kan akımının sistemik kontrolü**

#### **Nöral regülasyon**

Cilde gelen kan akımının sistemik olarak düzenlenmesi nöral ve humoral mekanizmalar kullanılarak yapılır. Bu mekanizmalar kan akımının kontrolünü, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon ile sağlayabilir. Dolaşımın düzenlenmesinde hipotalamus tarafından kontrol edilen nöral sistem, predominanttır. Nöral regülasyon çoğunlukla sempatik vazokonstriktör liflerle sağlanır. Bu lifler yanında alfa adrenerjik reseptörler, vazokonstriktif etkiden beta adrenerjik reseptörler vazodilatatör etkiden sorumludur.

Ayrıca arteriyo-venöz anastomozlar düzeyinde mevcut olan ve vazokonstriksiyonu tetikleyen serotonerjik reseptörler de nöral ayarlama da kullanılır özellikle arteriovenöz anastomozlarda vazodilatasyonla sonuçlanır (32,35)

Sempatik lifler arteriol ve arteriyo-venöz anastomozlar seviyesinde vasküler düz kas tonusunu ayarlamaya çalışırlar (2).

#### **Humoral regülasyon**

Adrenalin ve noradrenalin alfa adrenerjik reseptörleri direkt etkileyerek vazokonstriksiyon yapar. Nitrik oksit (NO), intakt endotele sahip damar duvarından sentezlenir. Bir çok madde NO üzerinden etki göstererek damar duvarına vazodilatasyon yaptırır. Asetil kolin, serotonin, trombin, adenosin difosfat (ADP) ve histamin NO salınımını stimüle ederek vazodilatasyona sebep olan mediatörler arasında yer almaktadır. Bu mediatörlerden histamin ve bradikinin vazodilatatör, serotonin vazokonstriktif etkilidir. Bazı araşidonik asit metaboliti ile prostoglandinler ve tromboksanlar mikro dolaşımda birbirlerine zıt etkilere sahiptirler. Tromboxan A2 (TxA2), Prostoglandin F2 alfa (PGF2 $\alpha$ )

potent vazokonstrüktör, Prostoglandin E1 (PGE1) vazodilatatif ve prostasiklin (PGI2) potent vazodilatatif olduğu kadar trombosit agregasyonunu inhibe eden mediatörlerdir. Lökotrien C4 ve D4 (LTC4, LTD4) cilt mikro dolaşımında artış yaparken, Endotelinler endotel tarafından sentezlenerek, vazokonstrüktif etki göstermektedir (29, 36).

### **Deri kan akımının lokal kontrolü**

Bölgesel düzeyde deri kan akımını etkileyen metabolik faktörler hiperkapni (PCO2 artışı), hipoksi (PO2 azalması), asidoz (pH azalması) ve interstisyel alanda potasyum artışıdır. Bunların hepsi vazodilatasyona neden olurlar. Arteriyal perfüzyon basıncından bağımsız olarak artmış doku perfüzyon basıncı “miyojenik refleksi” tetikleyerek vazokonstrüksiyon yaratır. Perfüzyon basıncındaki artış, cilt damarlarında -özellikle 100 mikron altındaki arteriollerde- dolgunluğa yol açarak vazokonstrüksiyonla sonuçlanır. Böylece artmış basınca karşı normal kan akımı korunmuş olur. Lokal hipotermi, kan akımının azalmasına yol açmaktadır (32,35). Akışkanlık faktörleri de özellikle anormal durumlarda kan akımını etkileyebilirler. Derin anemide akışkanlık özelliği artar ve kan akımı artar. Polisitemi ve orak hücreli anemide olduğu gibi akışkanlığın azaldığı durumlarda perfüzyon ve flebin uç kısmındaki yaşayabilirlik arasında doğrusal ilişki vardır (2). Travma sonrası damar duvarı ve kan hücreleri arasındaki iletişim de önemlidir. Travma sonucunda damar duvarında endotel hasarı görülür ve sonuçta tromboz ve iskemi ortaya çıkar.

Dokuların yaşaması için reperfüzyon oluşur, reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkar. Sonuçta nötrofil adezyonu ve vazokonstrüksiyon artar (29,32).

Özetle, kutanöz kan akışının kontrolü esas olarak sempatik vazokonstrüktif lifler tarafından gerçekleştirilir. Derinin primer fonksiyonu termoregülatör organ görevi yapmasıdır (29).

### **Fleplerde meydana gelen değişiklikler**

#### **Patofizyolojik değişiklikler**

Flebin kaldırılması, dokunun kan akımını sağlayan, dikkatlice oluşturulmuş dengenin ciddi şekilde bozulmasına neden olur. Sempatik innervasyon akut bir şekilde kaybolur ve spontan olarak vazokonstrüksiyona neden olan nörotransmitterler salınır. Flebin yaşayabilmesi için besleyici dolaşımın sağlanması ve iskemi hasarının en aza indirilmesi gerekmektedir. Bu patolojik durum operasyonu takip eden 8-12 saat içinde düzeltilmediği takdirde zarar geri dönüşümsüz olacaktır. Bunu takip eden 24 saat içinde bu alanlardaki mikrosirkülasyonun durumu flebin ne kadarlık bir kısmının yaşayacağını belirler (37,38).

### **Anatomik değişiklikler**

Cerrahi travmanın yol açtığı inflamatuvar yanıt sonucu flep pedikülündeki subdermal pleksusun küçük arterlerinin sayı ve boyutu artar ve flep pedikülündeki damar sayısında artış 2-3 hafta devam eder. Transvers uzanan damarlar arasında önceden var olan anastomozlar genişler. 4-5 gün sonra çevre dokulardan ilerlemeye başlayan yeni damarlar flep damarlarıyla bağlantı kurarlar. Katekolaminler ortamdaki kaybolması, flep kaldırıldıktan 18 saat sonra başlar ve 30 saat sonunda tümüyle yok olurlar. 4-8 hafta sonra tekrar ortaya çıkarlar ve reinnervasyon başlar (36,39). Sempatik sinirlerin zarar görmesi, vazokonstriktör nörotransmitterlerin kendiliğinden uyarılmasına yol açmakta ve mikro damarlarda belirgin olarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır (29).

Flep cerrahisi yapılmasını takiben doku çevresinden flep içinde doğru yeni damar gelişiminin 4-5.günlerde başladığı ve bunların flepte mevcut damarlarla birleştiği gösterilmiştir (29).

### **Hemodinamik değişiklikler**

Deri flebinde oluşan hemodinamik değişikliklerin saptanması amacıyla işaretlenmiş mikrosferler ile başarılı çalışmalar yapılmıştır. Buna göre flebin kaldırılmasından sonra pedikül tabanındaki akım aynı şekilde korunurken flebin en distalindeki akım yaklaşık 6-12 saat sonra normalin % 20' sine kadar düşer. Flep dolaşımını 1-2 hafta içinde normalin % 75' ine, 3-4 hafta içinde ise %100' e döner (2). Yapılan çalışmada bipediküllü flepte uçta kan akımı %135'ine artış gösterdiği, orta kısmında akım %70 azaldığı ve kutanöz uçtaki akım %100 bulunduğu gösterilmiştir.(kaynak). Kan akımı normal seviyeye dönüşü yaklaşık bir ayda olur.

Radyoaktif işaretlenmiş mikrosferler kullanılarak yapılan çalışmalarda akut olarak kaldırılan fleplerde görülen distaldeki yetmezliğin primer nedeninin arteriyel yetmezlik olduğu belirlenmiştir. Ancak flep distalinde arteriovenöz şant akımının arttığını ispatlayacak kanıt bulunamamıştır.

Ayrıca flebin iskemik bölümüne kademeli olarak pedikülden gelen longitudinal akımın yanında, flep tabanından inoskülasyon ve neovaskularizasyonla ek akım sağlanır. Bu durum özellikle hayvan modellerinde oluşturulan deneysel flepler gibi ince fleplerde önemlidir. Deneysel flep modellerinde flebin kaldırılmasını takiben flep ile flep yatağı arasına bariyer konulması gerekliliği akılda tutulmalıdır (2).

### **Metabolik değişiklikler**

Flebin kaldırılmasıyla beraber dokulara yetersiz oksijen gider, iskemi oluşur, anaerobik mekanizma tetiklenir. Flep distalinde oksijen, glukoz ve adenosin trifosfat

(ATP) miktarı azalır, karbon dioksit ve laktat artar. Glukoz tüketimi ilk üç günde en yüksek seviyede olup yedinci günde normale döner. Akut evrede siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesi düşse de flebin yaşayan parçasında 12 saat sonra artmaktadır (32).

Fleplerin iskemik bölümünde anaerobik metabolizma artmasına bağlı olarak toksik süperoksit radikallerinin üretimi artar ve bu durumda flep yaşayabilirliğine zarar verir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi serbest radikal toksisitesi ile mücadelede anahtar rol oynar ve SOD seviyesi akut rat fleplerin distal parçasında düşük bulunmuştur. Süperoksit radikallerinin üretiminin allopurinol kullanılarak engellenmesinin ve eksojen olarak SOD verilmesinin iskemik dokularda sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir (32). Deri fleplerinin iskemik kısmının reperfüzyonundan 24 saat sonra fibrinolitik aktivitede azalma gözlenmiş, fibrinolizisin düştüğü tespit edilmiştir.

Trombosit agregasyonunda ve araşidonik asit yolunda iskemiye bağlı olarak değişiklikler olmakta, PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> yapımı değişmektedir. PGI<sub>2</sub> seviyeleri, flep geciktirme işlemi uygulanan olgularda ameliyattan 7 gün sonra maksimumuma yükselmektedir (32, 40, 41,42).

Flebin kaldırılmasını takiben oluşan olayları özetleyecek olursak; başlangıçta besleyici damarlar ve sempatik sinirler ayrılırlar. İlk 12-18 saat içerisinde hem lökosit aracılı endotel hasarı ve sempatik vazokonstrüktörlerin salınımı hem de damarlardaki akımın akut azalması birlikte perfüzyon basıncının azalmasına neden olarak özellikle flebin distal kısmında akımın dramatik olarak azalmasına neden olur. Distal kısmın yaşamının devamlılığı besleyici damarların 6-12 saat içinde bu bölgeye ulaşması ile sağlanabilir, aksi takdirde bu doku ölecektir. 12-24 saat içinde sempatik nörotransmitterlerin azalması ve 2-3 gün içinde inoskülasyonla flep yatağından beslenmenin başlamasıyla flep perfüzyonu kademeli olarak onarılmış olur. Ancak ilk 6-12 saatte flebin distal kısmındaki ileri derecedeki iskemi sonrasında, akımın geri dönmesi reperfüzyon hasarına ve mikrovasküler dolaşımın durmasına, dolayısıyla doku nekrozuna neden olur (2) .

### **Yara İyileşmesi**

Yara, normal anatomik yapı ve işlevde ortaya çıkan bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Onarım ise yaralanmaya karşı doku bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yönelik olarak vücuttaki tüm sistemlerde ortaya çıkan doğal yanıttır. 20. yüzyılın başlarında antibiyotiklerin bulunması, daha sonraları moleküler biyoloji, immunhistokimya ve en son olarak da biyomühendislik alanlarında sağlanan gelişmeler sayesinde yara

iyileşmesinin metabolik, hümoral ve hücresele düzeyde anlaşılması kolaylaşmıştır. Yara iyileşmesi ardışık, birbiri ile bağlantılı, karmaşık bir biokimyasal ve hücresele olayların bütünüdür. 8 bölümde değerlendirilebilir.

**1.Doku hasarı :** Mikrovasküler düzeydedir ve yara içine kanama meydana gelir. Zedelenmiş olan damarlar kan kaybını azaltabilmek için hızla büzülerek pıhtılaşma kaskadını etkinleştirirler (43, 44). Kan, subendotelyal tabakaya temas ettiğinde, trombositler bölgedeki kollajene yapışarak tıkaç oluştururlar. Bu olay, saniyeler içerisinde oluşarak kanamayı durdurur ve Primer Hemostaz olarak isimlendirilir.

**2. Pıhtılaşma:** Sekonder hemostaz sisteminin devreye girmesi ile sağlanır. Trombositler pıhtılaşma faktörlerini aktive eder, trombin de trombositleri uyarır (44).

Hageman Faktörü kompleman ve kinin sistemlerini uyarır. Membran hasarı, Araşidonik Asit yolunu başlatır. Böylece kemotaktik ve vasoaktif düzenleyiciler arterioller vazokonstriksiyona neden olur. Birkaç dakika süren vazokonstriksiyonu aktif vasodilatasyon izler (45).

İntrinsik ve Ekstrinsik pıhtılaşma yollarının son ürünü olan fibrin, oluşan tıkaçı sağlamlaştırır, tam hemostazı sağlar. Oluşan pıhtı trombositleri, kan hücrelerini ve plazma proteinlerini yakalar. Pıhtı içerisinde hapsolan trombositlerin yoğun olan granüllerinden salgılanılan ADP agregasyonu kolaylaştırır, serotonin, histamin ve bradikinin ile birlikte damar geçirgenliğini artırır (46). Alfa granüllerinden salınan çeşitli büyüme faktörleri (TGF-Beta, PDGF) inflamasyon hücrelerini kendilerine doğru çekerler (47).

**3.Erken İnflamasyon:** Komplemanın klasik yoldan aktivasyonu ile birlikte inflamasyon fazı başlar ve yara 24-48 saat içinde granulositler tarafından işgal edilir. Bu hücreleri kompleman ürünlerinden C5a, bakteri kökenli peptid ürünleri ve TGF-Beta yara bölgesine çeker. Granulositler bitişik damar endotelyal hücrelerine marjinsasyon ile tutunarak diapedes ile aktif olarak ilerlerler. Ana işlevleri bakterileri ve yabancı debrisini yarıdan uzaklaştırarak enfeksiyonu önlemektir (47).

**4.Geç İnflamasyon:** Dolaşımdaki monositler yara içine girdikten sonra makrofaj şekline dönüşürler ve 48-72 saat içinde baskın hücre grubunu oluştururlar. Yara iyileşmesindeki anahtar hücrelerdir. Kompleman, pıhtılaşma bileşenleri, Ig G fragmanları, kollajen ve elastin yıkım ürünleri, sitokinler makrofajları kendilerine çekerler.

Makrofajlar, fagositoz yanında büyüme faktörlerinin ve angiogenetik faktörlerin de primer kaynağıdır. T lenfositleri bu aşamada yaraya giren en son hücre grubudur (72 saatten sonra). İnterlökin -1, İg G ve kompleman ürünleri tarafından yaraya çekilirler (47).

Salgıladıkları lenfokinlerden İnterferon-gamma'nın endotel üzerinde bağışıklık



düzenleyici etkisi vardır. Çeşitli lenfokinlerin fibroblast birikimi ve kollagen sentezi üzerine hem uyarıcı hem de engelleyici etkileri vardır. Bu iki etki arasında hassas bir denge mevcuttur (48).

**5.Fibroblast Göçü / Kollagen Sentezi:** Büyüme faktörlerinin uyarıları ile fibroblastlar ekstrasellüler matriks içinden yaraya doğru ilerlerler. Fibroblastlar pıhtıdaki fibrin, fibronektin ve kollagen liflerine yapışarak çoğalırlar. Fibronektin boyunca ilerleyip yarayı çaprazlarlar ve kollagen sentezi için bir ağ oluştururlar. 7. günde yaradaki baskın hücre grubunu oluştururlar. 5-7. günde kollagen sentezlemeye başlarlar ve bu 2-3 haftaya kadar doğrusal olarak artar. Yüksek laktat düzeyi, yeterli oksijen düzeyi ve büyüme faktörlerinden özellikle de TGF – Beta kollagen sentezini uyarır (48).

**6.Angiogenez:** 4. günde belirginleşir, yeni kan damarlarının oluşumudur. Primer uyarıcısı VEGF'dir. Bunun dışında erken dönemde trombositlerce salgılanan TGF – Beta ve PDGF de angiogenezi uyarır. Makrofajlar, salgıladıkları TNF-Alfa ve FGF gibi maddelerle angiogenezde de önemli rol oynarlar.

Tüm bu biyomoleküller mezotel ve endotel hücreleri için kemoatraktan etkinliğe sahiptirler. Endotel hücreleri bir kez çoğalınca yara yüzeyinde kapiller tomurcuklar oluştururlar. Doku plasminojen aktivatörü ve kollagenaz, kapiller tomurcuklardan köken alır ve hücrel invazyonun çevredeki kötü vaskularizasyona sahip doku içine ilerlemesini sağlarlar. Tomurcuklar halkalardan bir ağ inşa ederler. Bu yapı diğer halkaları birbirine bağlar ve yeni bir kapiller yatak oluşturur. Eritrositler ve plasma, yeni mikrodamarlarda dolaşmaya başlar (45,46). Erişkin bir organizmada fizyolojik anjiogenez menstrual siklus sırasında uterin epitelin yenilenmesinde, ovum ve korpus luteum şekillenmesinde hatta spermatogenezde de gözlenmektedir (51,52). VEGF ve diğer angiogenik maddelerin üretimi onarım kaskadlarında epidermal ve internal yaralarla, kemik kırıklarında önem göstermektedir. Geçmişteki “yeni damar oluşumunun embriyolojik dönemle sınırlı kaldığı görüşü” nün aksine kemik iliği ve periferik dolaşımdaki kök hücre / endotelial hücre öncüllerinin etkisiyle iskemik dokularda neovaskularizasyonun oluştuğunu gösteren birçok çalışma olmuştur (49,50).

**7.Epitelizasyon:** Epitel hücrelerinin mitozu 48-72. saatlerde başlar. Epitelizasyonu arttıran en güçlü büyüme faktörü EGF'dir. Yara temiz ise, basal lamina sağlamsa ve yara nemli tutulmuşsa epitelial örtü hızı artar. Kısmi kalınlıklı yaralarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma olurken, tam katlı yaralarda epitel yalnızca yara kenarlarından ilerler. Epitel regenerasyon basamakları

1. Basal hücrelerin mobilizasyonu

2. Hücrelerin zedelenen alana göçü
3. Göç eden hücrelerin mitozu
4. Yara alanındaki boşluk dolup hücreler birbirlerine temas edince göç ve mitozun bitmesi, hücrel farklılaşmanın tamamlanması.

Yeni oluşan epitel hiçbir zaman normale dönüşemez. Epitelyal hücrelerin yara üzerindeki hareketi 24 saatte birkaç milimetredir.

**8.Olgunlaşma (remodelasyon) fazı:** Kollagen yapım ve yıkımı ekstrasellüler matriks remodelasyonu ile birlikte devam eder ve 21 gün sonra sabit bir dengeye ulaşır. Kollagen yıkımı fibroblastlar, granulositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları tarafından sağlanır. Bu enzimler TGF- Beta tarafından inhibe edilir. Kollagen miktarı, çapraz bağlanma yoğunluğu ve yapım-yıkım arasındaki denge yaranın gücünü belirler. Erken dönem yara iyileşmesinde çoğunlukla embriyonik Tip III kollagen bulunur. İlerleyen dönemde normal derideki Tip I/ Tip III oranı elde edilene kadar Tip I ile yer değiştirir.

Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi – yoğunluğu gibi çoklu değişkenler belirler. Yeniden şekillenme hiçbir zaman normal eski haline benzemez. Deri ve fasya normal gücünün ancak %80'ine ulaşabilir.

#### **Yetersiz yara iyileşmesi**

Her bir basamaktaki iyileşme oranı birçok etken tarafından belirlenilir. Bu nedenle yara iyileşmesi organizmanın bütününden ayrı olarak düşünülemez.

**Travma** katabolik ortam yaratarak iyileşmeyi olumsuz etkiler. Bu hastalarda glukoneogenez ve erken hiperglisemi gelişerek negatif azot, potasyum ve fosfor dengesi ortaya çıkar. Ayrıca serum serbest yağ asidi derişiminde artış ve ketozis; sodyum klorür ve su tutulumu; askorbik asit, tiamin, riboflavin, nikotinamid ve vitamin A düzeylerinde düşüş; çinko, bakır ve demir düzeylerinde eksiklik oluşur (46).

**Diabet** olgularında fibroblast ve endotel hücre çoğalması ile epitelizeasyonda bozukluklar, kollagen birikimi ve yara gücünde azalma görülmektedir. Ayrıca fagositoz ve iltihabi hücre göçünde ortaya çıkan bozukluklar iyileşmeyi bozarak infeksiyonlara yol açmaktadır. Nöropati ve vasküler sorunlar da iyileşmeyi kötü etkilemektedir (47) .

**Protein eksikliği** inflamatuvar faz, angiogenez, matriks oluşumu ve remodelasyonu olumsuz etkiler. Uzun süre intravenöz beslenen hastalarda **esansiyel yağ asidi eksikliklerinin** de iyileşmeyi geciktirdiği gösterilmiştir.

**Vitamin A** fibroplazi, kollagen çapraz bağlanması ve epitelizasyonu uyarır.

**Vitamin C** kollagen sentezinde lizin, prolinin hidrosilasyonunda kofaktördür. Nötrofil süperoksid yapımı ve bakterilerin yok edilmesinde gereklidir. Her ikisinin eksikliğinde de yara iyileşmesi bozulur (45).

**Çinko**, protein sentezinden sorumlu RNA ve DNA polimerazı da içeren birçok enzim sisteminde kofaktördür. **Bakır** ise kollagen liflerinin çapraz bağlanmasından sorumludur. Eksikliklerine seyrek olarak rastlanılabilir.

**İyonize radyasyonun** deri ve yara iyileşmesi üzerine zararlı etkileri deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Bu etki yüksek enerjili elektronların DNA'yı hasarlaması sonucu oluşmaktadır. Hızlı bölünen hücreler en fazla etkilenirler.

**Steroidler** Araşidonik Asit ürünlerinin salınımını ve makrofaj göçünü engelleyip, nötrofil ve lenfositik T hücre işlevini bozarak inflamasyon basamağını belirgin olarak etkiler.

Ayrıca prokollagen sentezini engelleyerek yara kontraksiyonunu, epitelizasyon ve angiogenezi geciktirir. Kronik olarak steroid kullanımı mevcut hastalarda dermislerinde incelleme ve kollagen miktarında azalma gözlenir (46) .

**Yaş** ilerlemesi ile birlikte iyileşme geç başlamakta ve yavaş seyretmektedir. İltihabi yanıt da yaşla birlikte azalmaktadır. Bu nedenle yaş yara iyileşmesinde önemli bir faktördür.

**İskemi**, ateroskleroz, diyabet, vaskülit, kronik ülserlerdeki aşırı fibrozis, ağır anemi, bağ dokusu hastalıkları ve radyasyon nedeniyle ortaya çıkabilir. İskemi nedeniyle dokulara giden oksijen azalır. Granulasyon dokusu ve ekstrasellüler matriks sentezini ciddi şekilde bozulur. Nötrofillerin oksijene bağımlı olması nedeniyle infeksiyonlara eğilim artar.

#### **Flep Kaybı ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı**

Fleplerin bazılarında distal veya periferik nekroz oluşması, kimi flepte ise total sağ kalımın sağlanması fleplerin doğal kan akımlarına ve iskemi toleransına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (2).

Deri flepleri kas fleplerine göre çok daha az kan akımına, daha düşük metabolik ihtiyaçlara sahiptirler ve deri flebinin iskemi toleransı kas fleplerine göre çok daha fazladır. Pek çok çalışma distal flep viabilitesinin artırılması için klinikte en uygulanabilir ve güvenilir yöntem olarak geciktirme kavramı üzerinde odaklanmıştır (2).

Reinisch tarafından yapılan çalışmalarda distal flep yaşayabilirliğinde arteriyovenöz (AV) şantların önemli rol oynadığı ve akut olarak kaldırılan fleplerde distal AV şantların kapiller yatağa yeterli kan akımı gidişini önlediği gösterilmiştir. Diğer taraftan

geciktirilmiş fleplerde ise distal AV şantların kapanması akımın devamlılığını sağlamaktadır. Kerrigan, Sasaki ve Pang'ın çalışmalarının da içinde olduğu bir kısım çalışmada ise AV şantların distal flep yaşayabilirliği üzerine etkisinin çok az olduğu savunulmaktadır (2).

Pediküllü fleplerin kaldırılmasından sonra pediküllü fleplerin yaşayan proksimal kısmında sempatektomi, katekolamin salınımı ve oluşan hasara verilen bölgesel cevap sonucunda kan akımı azalır. Distal kısımda bölgesel iskemi çok fazla vazodilatasyona neden olsa da proksimal kısımdaki yetersiz perfüzyon basıncı distaldeki kan akımını azaltacaktır. Bu şekilde flep distalindeki yetersizliğin ana sebebi yetersiz arteriyel akım olacaktır (2).

Deneysel deri fleplerine karşılık kas fleplerinin iskemi-reperfüzyona verdikleri cevap birbirinden farklıdır. Flep iskelet kasında, reperfüzyon boyunca oluşan erken hiperemik faz, tüm dokunun kan akımının devamlılığını sağlar. Flep derisinde ise akım oranında ciddi düşme vardır. Bu farklılık flep viabilitesinin artırılması için intravenöz yolla verilen terapötik ajanların uygulanmalarında önem taşır (2).

Arteryele karşın venöz yetmezlik, pediküllü fleplerde başlıca nekroz nedeni olmaktadır. Yeterli arteriyel akıma karşılık venöz dönüşün azalması flebin nekrozuna neden olur. Deneysel primer venöz ve arteriyel iskemi çalışmaları venöz iskeminin flep nekrozu açısından çok daha tehlikeli olduğunu göstermektedir. Benzer olarak sekonder iskemi modellerinde, sekonder iskeminin primer iskemiden, venöz yetersizliğin aynı oranda yaratılan arteriyel yetersizlikten çok daha tehlikeli olduğu saptanmıştır (2).

Kerrigan ve ark. ları, üç durumda flebin tamamının nekroza gideceğini bildirmişlerdir. Bunlar; intrinsik kan akımından daha geniş hazırlanmış flepler, arteriyel tromboz ve venöz tromboz olarak sıralanmaktadır. Random ya da aksiyel tasarımlı pediküllü fleplerde tromboz genellikle hatalı flep planlaması sonucunda mikrodolaşımda düşük akım paterninin gelişmesine, iskemi reperfüzyon hasarına, mikrodolaşımı etkileyen sistemik faktörlere (hipotansiyon, sepsis, sigara kullanımı, vazokonstrüktörler) ya da flebin fiziksel kompresyonuna (uygun olmayan adaptasyon, king, hematoma) sekonder olarak ortaya çıkar (2).

Serbest fleplerde aksiyel arteriyel ya da venöz tromboz sonucunda total flep nekrozu ortaya çıkar ve bu tromboz sıklıkla anastomoz hattından kaynaklanır. Bu durum genellikle zayıf mikrocerrahi teknik nedeniyle damarın protrombotik adventisya veya medya tabakasının lümen kan akımıyla teması, bunu takiben trombosit ve fibrin

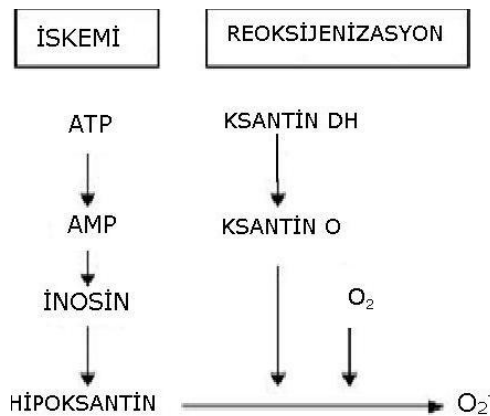
depozisyonu sonucunda ortaya çıkar. Bu nedenle mikrovasküler fleplerde antitrombotik ve antikoagülan tedavi kullanılmalıdır (2).

Flebin kaldırılmasından sonra özellikle flebin iskemik distal kısmında çok sayıda ve ileri derecede metabolik değişiklikler ortaya çıkar. İskemik dokularda oksijen düşüşü ile anaerobik metabolizma hızlanır, glikoz ve ATP seviyelerinde hızlı düşüş, buna karşın karbondioksit ve laktik asit seviyelerinde artış meydana gelir. Prostaglandin ve tromboksan düzeyleri ciddi şekilde yükselir. Glikoz ve glikojen tüketimi flebin iskemik ancak yaşayan bölümlerinde, iskeminin derecesine göre artış gösterir. Glikoz tüketimi 3. günde pik yapar ve 7. günde normale döner (2).

Anaerobik mekanizmaya geçişle ilişkili olarak toksik süperoksit radikallerinin üretimi artar.

Toksik oksijen radikalleri direkt sitotoksik etkiye neden olabilecekleri gibi, daha önemli olarak bölgesel akut inflamasyonu tetikleyip lökositlerin adezyonuna ve birikimine, bunu takiben endotelial hasara neden olup mikrovasküler dolaşımı durdurabilirler. Vücudun anahtar koruyucu enzimi olan süperoksit dismutaz enzimi, akut flebin distal kısmında doku koruyucu mekanizma nedeniyle süperoksiti oksijene çevirerek tüketilir (2).

İskemi sonrasında reoksijenasyon esnasında pek çok mekanizma kullanılır. Ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür, ksantin oksidaz enzimi de oksijenle birlikte iskemi boyunca ATP' nin yıkılması sonucunda ortaya çıkan hipoksantini ksantine dönüştürür. Bu esnada yan ürün olarak süperoksit anyonu oluşur. Süperoksit anyonu başka oksijen radikallerinin (hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri) ortaya çıkmasına neden olur ve bu durum direkt hücre hasarıyla sonuçlanır (2).



**Şekil 10.** İskemi ve reperfüzyon olayında oksijen radikallerinin oluşumu

Bir kez metabolitler oluştuğundan sonra hücre hasarının iki mekanizmadan birisiyle gerçekleştiğine inanılmaktadır (2).

Birinci mekanizma; süperoksit radikalleri direkt endotel membranıyla reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna neden olmakta böylece membran proteinlerinin yıkımına, hücre geçirgenliğinin artmasına, sonuçta ise sitoplazmik şişme ve hücresel disfonksiyona neden olmaktadır (2).

İkinci mekanizma; oksijen radikallerinin özellikle süperoksit anyonun kemotaktik özellik göstererek, reperfüze alanlara nötrofil migrasyonuna ve doku harabiyetine neden olmasıdır. Damar içinde hızla nötrofil birikimi perfüzyonun ilerleyen şekilde düşmesine ve iskemi-reperfüzyonla ilgili “*no-reflow*” fenomeninin oluşmasına neden olmaktadır.

Nötrofiller doğrudan endotel hasarına sebep olabilecekleri gibi mikro damarlarda tıkanma yaparak da iskemiye neden olabilirler (2). Oksijen metabolitleri ve bunların doku hasarındaki etkileri günümüzde iyi bilinmektedir. Deneysel fleplerin iskemik distal alanlarında ksantin oksidaz gibi, serbest radikal üretiminin göstergesi olarak kabul edilen diğer bir gösterge olan malonildialdehit düzeylerinin de yüksek olduğu saptanmıştır. Deneysel fleplerde tek doz süperoksit dismutaz uygulamasının random tasarımı fleplerin yaşayabilirliğini % 38 - % 76 oranında arttırdığı saptanmıştır. Bu bulgular ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol, demir tutucu ve serbest radikal şelatörü olarak bilinen desforaksamin ile yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Ancak bu çalışmaların klinik kullanımı konusunda hala soru işaretleri bulunmaktadır (2). Serbest radikallerin hematoma nedeniyle oluşan flep nekrozunda da etkileri bulunmaktadır. Hemoglobinin ve demir kataliz kimyasal reaksiyonları, hidroksil radikali gibi yüksek destrüktif serbest radikallerin üretimine neden olurlar. Desforaksaminin deneysel flep modellerinde hematoma varlığında demir şelasyonu ve serbest radikalleri toplama etkisiyle flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir (2).

Reperfüzyon hasarına etkili diğer bir madde ise araşidonik asit ürünleridir. Lökotrien B4' ü oluşturan lipooksijenaz potent bir kemoatraktandır, bu madde süperoksit anyonun oluşumunu indükler ve lökosit degranülasyonuna neden olur. Aktive nötrofiller lökotrienlerin üretimine ve inflamatuvar reaksiyonun devam etmesine neden olurlar. İskemide aktive olan siklooksijenaz, tromboksan ve PG üretimine neden olur. Tx A2 vazokonstriksiyon yapar ve trombosit agregasyonunu indükler, PG I2 vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunu engelleyen etkide bulunur. Tromboksan sentez inhibitörlerinin flep yaşayabilirliğine olumlu etkileri deneysel flep modellerinde gösterilmiştir (2).

İskemi-reperfüzyon hasarı günümüzde klinik olarak kalp ve beyin başta olmak üzere tüm organların iskemik durumlarını takip eden, örneğin stent uygulaması, anjioplasti ya da fibrinolitik tedavi sonrası reoksijenasyonunda, viseral dokuların allotransplantasyonunda, hemorajik şokta, plastik cerrahide replantasyon ve mikrovasküler flep cerrahisinde karşımıza çıkmaktadır (2).

Özetlenecek olursa; iskemi, doku kanlanmasının kesintiye uğraması halidir. Bu kesintiye uğrama halinin son bulması ve dolaşımın tekrar normale dönmesi reperfüzyon olarak adlandırılmaktadır. İskemi sonrasında reperfüzyon ile birlikte ortaya çıkan tablo iskemi-reperfüzyon hasarı olarak isimlendirilmiştir.

İskemi-reperfüzyon hasarı, iskemik bir dönem sonrası dokunun dolaşımının normale dönmesi ve bunun sonucunda reperfüze olan dokuların yaşayabilirliğinde meydana gelen bozukluktur. İskemik dönemin sonlanması ve reperfüzyonun başlaması sonrasında fleplerde meydana gelen hasarın temel nedenleri dokunun nötrofiller tarafından invazyonu, intravasküler trombosit kümelenmesi ve bunların sonucunda serbest oksijen radikallerinin oluşmasıdır. Reperfüzyon sonrasında dokuların nötrofiller tarafından yaygın olarak infiltre edildiği gösterilmiştir. Nötrofiller, buldukları ortama proteazlar, serbest oksijen radikalleri ve sitokinler salgırlar. Bunun sonucunda damar endotel fonksiyonu bozularak damar geçirgenliği artar ve bu da diğer enflamatuar hücrelerin doku içine ulaşmasına neden olur. Aktif haldeki nötrofiller araziidonik asit metabolitleri salgılayarak enflamasyon sürecini başlatırlar ve trombositlerin kümeleşmesine sebep olurlar. Bütün bu hücre metabolik olaylar sonucu trombüs oluşumu, damar içi kan akımının durması ve sonrasında flep nekrozu gelişir. Nötrofiller, iskemi-reperfüzyon hasarının oluşumunda kilit öneme sahiptir. Çeşitli deneysel çalışmalarda nötrofillerin iskemi reperfüzyon hasarına etkisi üzerinde yoğunlaşarak ortaya çıkabilecek hasarın azaltılabileceği gösterilmiştir. Nitrik oksit, (endotel kaynaklı genişletici faktör) damar endotel hücrelerinden salgılanan çok kısa ömre sahip, vazodilatasyon yapan bir maddedir. Reperfüzyon sonrasında, damar endotelinden nitrik oksit (NO) salgılanması azalır. Sonuç olarak iskemi-reperfüzyon hasarından öncelikle sorumlu hücre nötrofildir. Hasarın ortaya çıkmasına neden olan olaylar, damar geçirgenliğinin artması, trombosit kümeleşmesi, NO salınımının bozulmasıdır. Damar içi trombüs oluşumu tabloya son noktayı koyar ve sonrasında flep dolaşımının bozulmasıyla birlikte flep yaşayabilirliği tehlikeye girer (53).

### **İskemik Önkoşullama ve Geciktirme (*Delay*) Kavramı**

Cerrahi geciktirme işlemi flep sağ kalımını klinik olarak arttırdığı defalarca gösterilen tek gerçekçi yöntemdir. Bu yöntemde flep kısmi olarak kaldırılmakta, flep distalinde nekroza yol açmayacak kadar iskemi oluşturulmaktadır. Böylelikle flebin tamamı akut olarak kaldırıldığında oluşması beklenen distal nekrozun, bu yöntem sonrasında flebin tamamı kaldırıldığında oluşmadığı gösterilmiştir. *Delay* kavramı yeni damar oluşumunda (*neovaskülarizasyon*) rol oynayabilir. Mikrodolaşımdaki fiziksel değişikliklerin göreceli katkısına karşın hücre metabolik seviyedeki fizyolojik değişikliklerin katkısı net bilinmemektedir. Yine de fiziksel değişim için gün veya haftalar gerekirken, hücre metabolik değişimler çok daha hızlı olabilir.



Dhar ve Taylor, primer olayın yeni damar oluşumundan ziyade, flep içindeki damarlarda genişleme olduğunu bildirmişlerdir. Operasyondan sonraki 3 saatte çözülen ve esas olarak vazokonstriksiyon periyodunu takip eden 48-72 saat içinde dramatik şekilde *choke* damarlarda ortaya çıkan aktif ve ilerleyici dilatasyonu gözlemlediler. Ayrıca geciktirme periyodunda görülen *choke* damar dilatasyonunun irreversibl ve kalıcı bir olay olduğunu ve *choke* arterlerin duvarındaki tüm tabakalarda hücre hipertrofisi ve hiperplazisi ile seyreden, damar çapında artış ile sonuçlanan aktif bir süreç olduğunu gözlemlediler (2,35,54).

Klasik cerrahi geciktirme işlemi, flebin her iki tarafının kesilmesini ve flep distal ucunun sağlam bırakılarak tabandan ayrılmasını içermektedir. Flebin distal ucu yeterli bir süre sonra ayrılır ve flep transfer edilir. Myers ve Cherry tarafından cerrahi geciktirme işleminin başarılı olabilmesi için cerrahi esnasında flebin aksiyel damarlarının kesilmesi gerektiği gösterilmiştir. Flebin aksiyel damarlarının kesilmesi ile oluşan kısmi iskeminin, sonradan iskemiye karşı koruyuculuğun uyarılmasındaki kritik rolü vurgulanmıştır. Bu şekilde işlem gerçekleştirildiğinde flep distal kısımdaki yaşayabilirlik artacak ve daha uzun flep hazırlanmasına olanak sağlanacaktır. Transvers rektus abdominis kas-deri flebi gibi geniş random kısım içeren aksiyel fleplere cerrahi geciktirme uygulandığında flep damarlanmasında ve doku canlılığında olumlu etki sağlanabilmektedir. Özellikle serbest doku nakillerinde dokunun iskemiye toleransının artırılması amacıyla cerrahi geciktirme işlemi uygulamasının önemi büyüktür. Günümüz birçok flep araştırmasında odaklanılan alan iskemik önkoşullamadır (2).

İskemik önkoşullama dokunun ölümcül olmayan iskemiye kısa süreli maruz bırakıldığı bir süreçtir. Bu işlem dokunun daha sonra karşılaşacağı uzun iskemiye bağlı hasar için direncini artırır. İskemik önkoşullama kavramı ilk kez Murry ve ark.' ları tarafından ratların myokardiyumundaki infarkt boyutunun azaldığını gösterdiği myokardiyal iskemi-reperfüzyon modelinde tanımlanmıştır. İskemik önkoşullama ile deneysel olarak kas ve kas-deri fleplerinde yaşayabilirliğinin arttığı gösterilmiştir. Bu koruyucu etki erken ve geç olmak üzere iki fazda ortaya çıkar. Erken faz, iskemik önkoşullamanın hemen sonrasında başlayıp 4 saate kadar uzayan etki gösterirken; geç faz, önkoşullamadan takriben 24 saat sonra başlayıp, 72 saat süreyle etki gösterir. İskemik önkoşullamanın dokuyu koruma mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Rees ve ark. larının yaptığı deneysel çalışmalar random fleplerin distalindeki nötrofil aracılı nekrozun, önkoşullama sonrasında nötrofil birikiminde azalmayla birlikte canlılıkta artış sağladığını göstermişlerdir.

Birçok yazar, K<sup>+</sup>-ATP kanalları gibi proteinlerin fosforilasyonuna neden olan protein kinaz C' nin aktivasyonu ile hücrel korunmanın sağlandığını öne sürmektedir. Bu görüş, adenozin uygulanmasıyla iskemik önkoşullama benzeri etkinin oluşabileceğini ve adenozin reseptör antagonisti verilerek de koruyucu etkinin kaybolacağı fikrini desteklemektedir. Pang ve ark.' larının domuz latissimus dorsi kasında en az 3 siklus halinde 10 dakika iskemiye takiben 10 dakika reperfüzyon uygulayarak iskemik önkoşullamanın koruyucu etkisini araştırmışlar ve koruyucu etkinin kas flebinde oluşması için gereken sürenin daha önce kalp kası için yapılmış olan önkoşullamada gerekenden çok daha uzun olduğunu saptamışlardır. Reperfüzyon hasarında iskemik toleransın kas lifi tipine göre değiştiği gösterilmiştir. İskemi sonrası kas fonksiyonlarının korunmasında iskemik önkoşullamanın olumlu yönde etkisi saptanmıştır. Forrest, kalpte olduğu gibi domuz kas fleplerinde adenozin ile iskemik toleransta artış olduğunu gözlemledi. Hopper ve ark.' ları domuz latissimus kasındaki iskemik önkoşullamanın koruyucu etkisinin protein kinaz C (PKC) inhibitörlerince bloke edilip, PKC aktivatörlerince taklit edilebileceğini bildirmişlerdir. Ek olarak K<sup>+</sup>-ATP kanal antagonistlerinin iskemik önkoşullamanın anti-infarkt etkisini zayıflattığını saptamışlardır ve bu da PKC' nin domuz latissimus dorsi kas flebinde PKC-K-ATP sinyal taşıyıcı kanalı üzerinden iskemik önkoşullamanın anti-infarkt etkisinde santral rol oynadığını göstermektedir (2).

Bir diğer farmakolojik önkoşullama yöntemi de önkoşullamanın geç fazını taklit eden sentetik monofosforillipit A bileşimidir. Klinikte kardiyak bypass hastalarında kullanılan bu bileşim, deneysel random deri flepleri ve pediküllü iskelet kas fleplerinde uygulanan iskemik önkoşullamayla aynı faydalı etkileri göstermiştir. Sonuç olarak ilacın nekroz azaltıcı etkisinin hücre içi sinyal araçlarının tetiklenmesine ve nitrik oksit artışına bağlı olduğu belirtilmiştir (2).

Her ne kadar farmakolojik önkoşullama ile başarılı sonuçlar alınsa da, ilaçların yan etkileri (adenozin-hipotansiyon gibi) kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu nedenle klinikte uygulanabilir bir teknik olarak uzak iskemik önkoşullama üzerinde çalışılmıştır. Domuzlarda ekstremitelere turnike ile 3 siklus 10 dk iskemi, 10 dk reperfüzyon uygulaması ile iskemik önkoşullama uygulanmış ve latissimus dorsi kas flebindeki nekroz alanında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Bu koruyucu etkinin mitokondriyal ATP-duyarlı K<sup>+</sup> kanal inhibitörlerince bloke edilmesi, uzak ve bölgesel iskemik önkoşullamanın benzer mekanizma ile etki ettiğini göstermektedir (2).

Önkoşullama için iskemi mevcut tek stres şekli değildir. Isı ve ısı şok proteinlerinin üretimi ile önkoşullama sağlanabilmektedir. Birçok araştırmacı, deneysel olarak ısı şoku uygulayarak, flep derisinde ısı şok protein ekspresyonunda artma ile birlikte flep sağ kalımında artış sağlanacağını göstermiştir (2).

İskemik önkoşullamadaki tüm mekanizmalar, süregelen çalışmaların konusu olmaya devam etmektedir. Mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının, sadece mekanik önkoşullama tekniklerinde ilerleme kaydedilmesine değil, başka önkoşullama tekniklerinin geliştirilmesine de katkıda bulunması beklenmektedir. Bu tekniklerle iskemi ile ilişkili doku hasarı azaltılarak, rekonstrüktif potansiyelimizin genişlemesi sağlanabilir (2).

Başlıca önkoşullama yöntemleri;

- 1- İskemik ( flep geciktirilmesi, klempleme)
- 2- Uzak iskemik (turnike)
- 3- Farmakolojik ( adenozin, monofosforil lipit A, NO donörü)
- 4- Isı uygulaması ( HSP 70i/72 ) olarak toplanmıştır (2).

### **Flep Sağkalımını Arttırıcı Tedavi Yöntemleri**

Flep yaşayabilirliğine etkili fiziksel faktörler; flep sağ kalımındaki en önemli etkenler doğru flep seçimi ve tasarımı, defektin özenli debridmanı ve flep yatağının hazırlanması, flebin dikkatli kaldırılması, yerleştirilmesi ile ameliyat sonrası yakın klinik takiptir. Hiçbir ilaç, araç, monitör veya manevra kötü planlama veya kötü teknik uygulamasının üstesinden gelemes. Flebin yerleştirilmesinin ardından pansuman uygulaması ve ameliyat sonrası pozisyonun takibi perfüzyonun korunmasında oldukça önemli faktörlerdir. Hematom, bası, katlanma, anastomozda tromboz gibi mekanik nedenlerle iskemiye maruz kalan flepler, ameliyat sonrası erken müdahale ile kurtarılabilirler (2).

Elektif ameliyatların öncesinde flep fizyolojisini etkileyebilecek olan sistemik metabolik faktörler (kan basıncı, vücut ısısı, tüm medikasyonu), sigara ve ilaç kullanımı (nikotin, efedrin, kokain vb.) değerlendirilmelidir. Sigara sistemik vazokonstrüksiyona neden olur. Mikrocerrahi sırasında kontrol edilemeyen vazospazm flebin tamamının nekrozuna neden olabilecek tromboza yol açar (2).

Hipotermi durumunda, mikrodolaşımda vazokonstrüksiyon ve doku perfüzyonunda azalma meydana gelir. Bununla birlikte hipotermi'nin iskemi-reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi de bulunmaktadır.

İskemik dokunun soğutulması ile metabolizma hızı belirgin olarak düşer ve iskemi periyodu uzar, bu da başarılı reperfüzyon ile sonuçlanır. Hipoterminin koruyucu etkisi, nötrofil akümülyasyonun ve nötrofil kaynaklı mediyatör salınımına bağlı doku hasarının azalmasına paralel olarak iskemiden ziyade reperfüzyon esnasında daha güçlüdür. Bu etki, nötrofil birikiminin ve nötrofil aracılı doku hasarının azalmasıyla ilişkilidir. Bu durum reperfüze edilen iskemik fleplere klinikte sıklıkla yapılan sıcak uygulamasının hatalı olduğunu göstermektedir (2).

Flep yaşayabilirliğine etkili farmakolojik ajanlar;

**Steroidler**, flep cerrahisinde hem deneysel hem de klinik olarak kullanılmaktadırlar. Membran stabilizatörü ve özgün olmayan anti-inflamatuar ajan olarak etki etmektedirler. Klinik kullanımında genel eğilim, flep ödemi azalttığı yönündedir ancak sistemik steroid uygulamasının içerdiği pek çok risk (özellikle enfeksiyon gibi) olası faydalarından ağır basmaktadır (2,55).

**Dekstran**, ilk olarak hacim genişletici olarak geliştirilmişse de, trombosit adezyonunu azalttığı ve agregasyonunu inhibe ettiği, kan viskozitesini azalttığı gösterilmiştir. Anafeksiyi de içerebilen alerjik reaksiyonlara ve özellikle yaşlı hastalarda aşırı hacim artışı ile akciğer ödemi neden olabilmektedir. Bu nedenle infüzyon öncesi test dozu uygulanmalıdır ve kullanımı yaşlı hastalar için göreceli olarak kontrendikedir. Her ne kadar bazı klinik çalışmalarda dekstranın fleplerde ve mikrocerrahide kullanılması önerilse de etkinliğini ispatlayan prospektif randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır (2,56).

**Aspirin**, trombosit kümelenmesini ve tromboz oluşumunu bloke eden etkisi nedeniyle flep cerrahisinde, özellikle mikrocerrahide sıklıkla kullanılmaktadır. Bu etkisi güçlü bir vazokonstrüktör ve platelet agregatörü olan tromboksanı üreten platelet kaynaklı siklooksijenaz enziminin inhibisyonu ile meydana gelir. Yüksek doz aspirin vazodilatatör ve platelet agregasyonunu inhibe eden bir madde olan prostasiklin üretimine neden olan endotelial kaynaklı siklooksijenaz enzimini de inhibe eder. Prostatiklin inhibisyonu yapmadan tromboksan inhibisyonu sağlayan ideal dozu 50-100 mg. dır. Tek doz bebe aspirini (81 mg) ile tedavi dozuna ulaşılabilir (2,57).

**Heparin**, cerrahi ve medikal tedavilerde en sık kullanılan antitrombotiktir. Antitrombin 3' e bağlanarak etki gösteren antifibrin ajandır. Trombinde içinde bulunduğu pek çok pıhtılaşma faktörünü inhibe eder. Flep cerrahisi sırasında sistemik olarak veya anastomoz hattına lokal olarak uygulanabilir. Deneysel çalışmalarda *patensi* (açıklığı) arttırdığı gösterilmiştir.

Sistemik heparin flep cerrahisinde aşırı hematoma oluşturma riski sebebiyle ameliyat esnasında tromboz ile karşılaşıldığında uygulanabilir (2,58,59)

**Sülükler**, (*Hirudo medicinalis*) eskiden beri flep komplikasyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle replantasyon başta olmak üzere fleplerdeki venöz konjesyonu azaltmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Hirudin enjeksiyonu ile fibrinojenin fibrine dönüşümü antitrombin-III gereksinimi olmaksızın engellenir. Üstelik antitrombin-III yetersizliği olan vakalarda da kullanılabilir. Ayrıca güçlü vazodilatör etkilidir. Deriden mekanik olarak venöz kanama olmasına neden olur. Sülük tedavisindeki en belirgin riskler aşırı kanama ve tedavi boyunca profilaktik antibiyotik kullanımı gerektiren *Aeromonas hidrofili* enfeksiyonudur (2,60).

### 1.2.2.3 *Rosmarinus officinalis*

#### Doğası

Yurdumuzda doğal olarak yetişen *Rosmarinus officinalis* (biberiye) önemli bir tıbbi ve aromatik bitki türümüzdür. *Rosmarinus officinalis* 50-100 cm yükseklikte, çalı görünüşünde, kışın yaprağını dökmeyen, çiçekleri soluk mavi renkli, çok yıllık bitki olarak tarif edilmektedir. Genellikle maki florası içerisinde bulunan biberiye, Güney ve Kuzey-Batı Anadolu ve adalarda genel yayılışını yapmaktadır. Mersin ve Adana yöresinde maki florası içerisinde, orman içi boşluklarda, tarla ve üzüm bağları kenarlarında, özellikle de koruma altındaki ağaçlandırma sahaları içerisinde yayılış göstermektedir (6).



**Şekil 11.** *Rosmarinus officinalis* (Biberiye bitkisi)

#### Kimyasal yapısı

*Rosmarinus officinalis* bitkisinin etkinliği uçucu yağı ile ölçülmektedir. *Rosmarinus officinalis* ya direkt kendisi (yaş veya kurutulmuş) ya da su buharı-su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ veya farklı ekstraksiyon yöntemleri (solvent veya süper kritik CO<sub>2</sub>) ile elde edilen ekstresi kullanılmıştır (61).

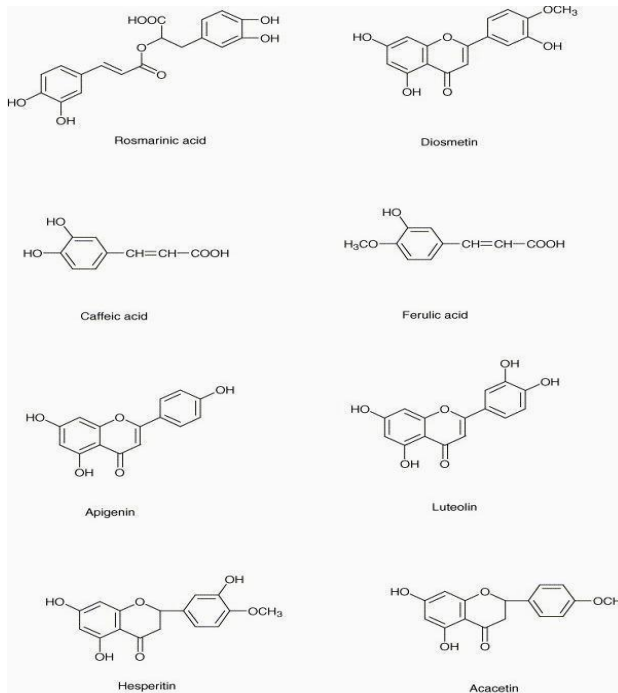
*Rosmarinus officinalis* bitkisinin uçucu yağlarının kimyasal kompozisyonu iklime, toprak ve mevsime, bölgelere, bitkinin kullanılan kısmına, elde edilmiş yöntemi ve ekstraksiyonda kullanılan solvante göre farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir. Bunların dışında genetik, su, ışık ve vejetasyon döneminin de etkili olduğu bildirilmektedir (62).

Farklı yayınlarda biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) bitkisinin yaprakları ve çiçekli dallarından su buharı distilasyonu sonucunda % 1-2 uçucu yağ, % 8 tanen ve acı madde elde edilebildiği, bu uçucu yağın bileşenlerinin de % 20 bornil asetat, % 5-12 kafur, % 15-30 cineol ve bir miktarda pinenden oluştuğu bildirilmiştir (61, 63).

### Uçucu Yağ Bileşenleri

Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) bitkisinin 15 farklı genotipi mevcut olup, temel uçucu yağ bileşenlerinin oranları genotiplere göre değişim göstermektedir. Yapılan incelemeler sonucu uçucu yağ bileşenleri ve bu bileşenlerin en düşük ve en yüksek değerleri yüzde olarak şu şekilde hesaplanmıştır; alfa-pinen % 7.3-37.8, kampen % 0-12.1, mirsen % 0-6.6, simol % 0-4.5, limonen % 0-7.2, 1.8 cineol % 13.6-67.3, kamper % 2.2-48.3 ve borneol % 1.3-12.7 (Tablo2) (61).

Yapılan çalışmalarda biberiyelerin uçucu yağlarında toplam 19 çeşit bileşen bulunmuş ve bu bileşenlerin bölgelere göre değiştiği saptanmıştır. Biberiye uçucu yağlarının ökaliptol tipi, kamforborneol tipi, alfa-pinen-verbenon tipi ve mirsen tipi gibi gruplar altında toplandığı belirtilmiştir (61).



Şekil 12. *Rosmarinus officinalis* içerdiği aktif maddeler ve kimyasal yapıları

**Tablo 1.** Farklı biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) genotiplerinde saptanan uçucu yağ bileşenleri ve en düşük-en yüksek yüzde oranları

	$\alpha$ -pinen	Kampen	Mirsen	Simol	Limonen	1.8cineol	Kamper	Borneol
En yüksek	34.2	12.1	6.6	4.5	7.2	67.3	48.3	12.7
En düşük	6.0	0	0	0	0	13.6	2.2	1.3

Biberiye bitkisi genotiplerin genelde 1.8 cineol, kamper ve alfa pinen uçucu yağ bileşenleri yönünden zengin olduğu gösterilmiş ve bu üç maddeden hangisi fazla ise o madde adıyla isimlendirilmiştir(61).

Türkiye’de biberiye bitkisinin Tarsus, Ege ve Kozan olmak üzere üç genotipi bulunmaktadır (62).

**Tablo 2.** Türkiye’de bulunan biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) genotipleri, bu genotiplerde saptanan uçucu yağ bileşenleri yüzde oranlar

Genotipler	$\alpha$ -pinen	Kampen	Mirsen	Simol	Limonen	1.8 cineol	Kamper	Bornel
Tarsus	12.0	0	0	0	0	27.0	29.0	12.7
Kozan	13.5	4.1	2.2	2.8	2.4	67.3	2.2	5.3
Ege	15.7	5.1	0	3.5	3.8	62.6	4.2	5.1

Çalışmamızda kullandığımız biberiye yağı Çukurova bölgesine ait biberiye bitkisinden elde edilmişti. Oral ve subkutan yoldan uyguladığımız biberiyenin genotipi bilinmemektedir ancak bu bölgede en sık bulunan Kozan genotipi olduğu tahmin edildi.

Kozan genotipi, uçucu yağının bileşenleri arasında fazla miktarda 1.8 cineol bulunduğu için 1.8 cineol genotipi olarak da isimlendirilebilir (62).

### **Tedavide kullanımı**

Biberiye uçucu yağı deri ve akciğer yolu ile absorbe edilmekte ve merkezi sinir sistemini, solunum ve kan dolaşımını artırıcı etki göstermektedir (64). *Rosmarinus officinalis*’in alternatif tıpta yaygın olarak kullanılmakta, günümüzde antispazmolitik, analjezik, diüretik, ekspektoran, anti epileptik, antiromatizmal, gaz giderici ve safra söktürücü gibi birçok kullanım alanı bulunmaktadır (6,7). Türkiye’de onay almış bir ilaç formu bulunmamakta ve modern tıpta tedavide kullanılmamaktadır.

### 1.2.3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 1.2.3.1 Denekler

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen 245-307gr ağırlığında, Wistar albino cinsi, 12-14 haftalık 35 adet dişi rat kullanıldı.

#### Barınma

Ratlar, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde her kafeste 5 rat olacak şekilde, 22-25°C sıcaklığındaki 12 saati ışıklı odalarda barındırıldı. Ratlara yapılan cerrahi müdahaleler Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi ameliyathanesinde gerçekleştirildi.

#### Beslenme

Standart rat yemi kullanıldı. İçme suyu olarak musluk suyu kullanıldı. Ratlara herhangi yem veya su kısıtlaması yapılmadı. Ratların ağırlıkları elektronik tartı (KERN CB 12K1N) ile gram olarak ölçüldü.

#### 1.2.3.4 Deneysel protokol

##### İlaç uygulamaları

Ratlar her grupta 7 denek olacak şekilde beş gruba ayrıldı.

**Grup 1**, kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Ratların sırtında kranial pediküllü dikdörtgen şeklinde 8x2cm büyüklüğünde flepler kaldırıldı. Daha sonra kaldırılan bu flepler kaldırıldıkları yere dikildi. Flepler bir hafta boyunca takip edildi.

**Grup 2**, Flep kaldırılmadan 2 saat önce 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı (Biberiye yağı, Doğa Kimya), oral olarak verildi. Ardından flep kaldırılıp eski yerine dikildi. Cerrahi sonrası bir hafta süreyle günde iki defa oral yoldan 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı verilmeye devam edildi.

**Grup 3**, Flep kaldırılmadan 2 saat önce 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı (Biberiye yağı, Doğa Kimya), subkutan olarak uygulandı. Ardından flep kaldırılıp eski yerine dikildi. Cerrahi sonrası bir hafta süreyle günde iki defa subkutan yoldan 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı verilmeye devam edildi.

**Grup 4**, Flep kaldırılmadan bir hafta boyunca oral olarak günde iki defa 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı verildi. Birinci hafta sonunda *Rosmarinus officinalis* yağı oral yoldan verildikten 2 saat sonra flep kaldırılıp yerine suturize edildi. Cerrahi sonrası bir hafta günde iki defa 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı oral olarak verilmeye devam edildi.



**Grup 5**, Flep kaldırılmadan bir hafta boyunca subkutan olarak günde iki defa 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı verildi. Birinci hafta sonunda *Rosmarinus officinalis* yağı subkutan yoldan verildikten 2 saat sonra flep kaldırılıp yerine suturize edildi. Cerrahi sonrası bir hafta günde iki defa 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı subkutan olarak verilmeye devam edildi.

### **Cerrahi uygulamalar**

Ratlara cerrahi uygulama yapmak için 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar flakon, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg xylazin hydrochlorid (Rompun flakon, Bayer) intraperitoneal verilerek anestezileri sağlandı. Ratların sırtlarındaki flep kaldırılması planlanan alandaki kıllar traş edildi. Denekler cerrahi masasına yüzüstü yatırılarak dört ayak flaster ile tespit edildi. Ratların sırtında kranial pediküllü dikdörtgen şeklinde 8x2cm büyüklüğünde flepler çizildi (Şekil 13).

Cerrahi saha povidine iyot solusyon (Poviodine %10 solusyon, Diaknokim) ile dezenfekte edildi. Ratların sırtında kranial pediküllü dikdörtgen şeklinde 8x2cm boyutlarında, pannikulus karnosus içeren random flepler kaldırıldı.

Flepler 0,5 cm aralıklarla tek tek konulan 4/0 keskin iğneli biosyn dikişler ile kaldırıldıkları yere dikildi. Kanama kontrolü yapmak için elektrokoter ya da hemostatik madde kullanılmadı.

Deneylerin tamamlanma süresince deneklerden ölen olmadı. Cerrahi yapılan alanlarda enfeksiyon gözlenmedi.

### **Fleplerin değerlendirilmesi**

Flepler, random flepler kaldırıldıktan birer hafta sonra değerlendirildi. Değerlendirme yapmak için 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar flakon, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg xylazin hydrochlorid (Rompun flakon, Bayer) intraperitoneal verilerek anestezileri sağlandı. Daha sonra her bir rata 0,5 ml fluorescein sodyum (Fluorescite ampül, %10, Alcon) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Flepler 20 dakika sonra wood lambası altında, fluoresceinin floresansı ile değerlendirildi. Transparan kağıt üzerine fleplerin yaşayan ve nekroze olan kısımları işaretlendi. Çalışmada yapılan cerrahi işlemler ile fleplerin yaşayan ve nekroze giden alanlarının görüntülenmesinde dijital fotoğraf makinesi kullanılır.

### **İstatistiksel analiz**

Elde edilen veriler ortalamalar  $\pm$  standart hata (SH) olarak belirtildi. Ortalamalar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılık düzeyleri SPSS bilgisayar programı (SPSS Inc., ABD) ile "SPSS 12.0 for windows" istatistik programı kullanılarak yapıldı.

Grupların fleplerindeki yaşayan alan ortalama alan karşılaştırılması parametrik testlerden varyans testi ve Post Hoc testlerden TUKEY kullanıldı.  $P < 0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



**Şekil 13.** Flep kaldırılması planlanan alanın çizilmiş görünüm

#### **1.2.4. BULGULAR**

##### **1.2.4.1 Fleplerin yaşayan alanlarının değerlendirilmesi**

Ratların sırtlarından kaldırılan random fleplerin yaşayan ve nekroze giden alanlarının hesaplanması transparan kağıtlar üzerinden dijital planimetre (Ushikata xplan 360C+) yardımı ile yapıldı. Flep alanındaki nekroza bağlı oluşan kontraksiyonun yanıltıcı etkisini ortadan kaldırmak için hesaplamalarda yaşayan kısımların alanları değerlendirildi. Yaşayan flep alanları transparan kağıtlar üzerinden dijital planimetre ile  $\text{cm}^2$  olarak hesaplandı. Nekroze flep alanları ise kaldırılan total flep alanı olan  $16 \text{ cm}^2$ ' den yaşayan flep alanının çıkarılmasıyla hesaplandı.

##### **Grup 1'de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları**

Bu gruptaki random flepler kaldırıldıktan bir hafta sonra yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama  $\% 26,56 \pm 0,32385$  bulundu (Şekil 15).

**Tablo 3.** Kontrol grubundaki fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının cm<sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri.

<b>Denek No</b>	<b>Yaşıyan Flep alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Nekroze Flep alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Yaşıyan Flep alanı (%)</b>	<b>Nekroze Flep alanı (%)</b>
1	4,71	11,29	29,43	70,5
2	4,328	11,672	27,05	72,95
3	4,96	11,04	31	69
4	4,83	11,17	30,18	69,82
5	5,18	10,82	32,37	67,63
6	4,37	11,62	27,31	62,69
7	5,02	10,98	31,37	68,63
<b>Ortalama</b>	<b>4,77</b>	<b>11,23</b>	<b>29,81</b>	<b>70,19</b>







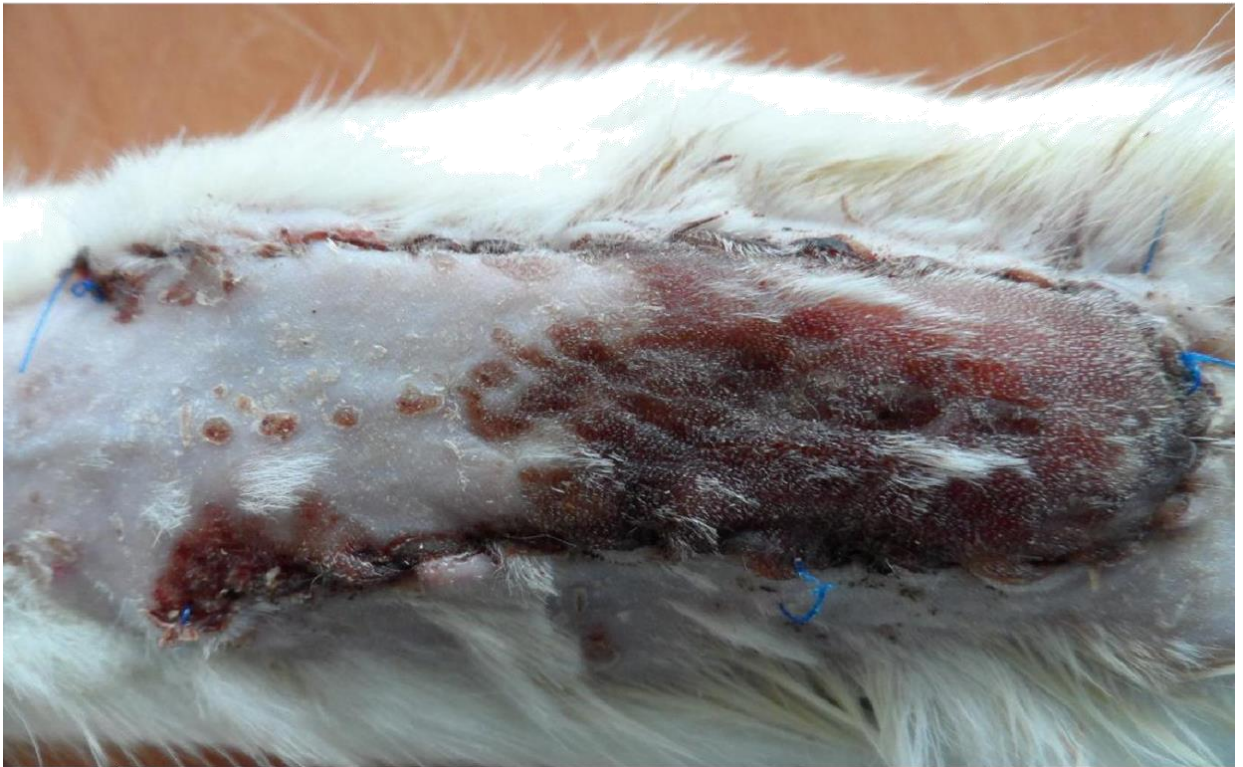


**Şekil 14.** Grup 1’de fleplerin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü.

#### **Grup 2’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları**

Flep kaldırılmadan 2 saat önce 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı oral yoldan verilecek , cerrahi sonrası bir hafta süreyle günde iki defa 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı oral yoldan verilmeye devam eden grup 2’de yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama  $\% 56,63 \pm 1,29866$  bulundu (Şekil 16).









**Şekil 15.** Grup 2’de fleplerin yaşayan ve nekroze alanlarının görünüm

**Tablo 4.** Grup 2’de fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm<sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri

Denek No	Yaşayan Flep alanı (cm <sup>2</sup> )	Nekroze Flep alanı (cm <sup>2</sup> )	Yaşayan Flep alanı (%)	Nekroze Flep alanı (%)
1	5,76	10,24	% 36	% 64
2	9,37	6,63	% 58,57	% 41,43
3	9,24	6,76	% 57,75	% 42,25
4	12,4	3,6	% 77,5	% 22,5
5	8,76	7,24	% 54,75	% 45,25
6	8,84	7,16	% 55,25	% 44,75
7	10,36	5,64	% 64,75	% 35,25
<b>Ortalama</b>	<b>9,09</b>	<b>6,94</b>	<b>% 56,63</b>	<b>% 43,37</b>

### Grup 3’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları

Flep kaldırılmadan 2 saat önce 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı subkutan yoldan verilecek , cerrahi sonrası bir hafta süreyle günde iki defa 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı subkutan yoldan verilmeye devam eden grup 3’de yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 56,38 ±1,24356 bulundu (Şekil 17).







**Şekil 16.** Grup 3'de flelerin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü

**Tablo 5.** Grup 3’de fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının cm<sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri.

<b>Denek No</b>	<b>Yaşıyan Flep alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Nekroze Flep alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Yaşıyan Flep alanı (%)</b>	<b>Nekroze Flep alanı (%)</b>
1	10,67	5,33	% 66,7	% 33,3
2	11,79	4,20	% 73,75	% 26,25
3	7,7	8,3	% 48,13	% 51,87
4	10,6	5,40	% 66,25	% 33,75
5	7,53	8,47	% 48,07	% 52,93
6	5,5	10,5	% 34,37	% 65,63
7	9,34	6,66	% 58,38	% 41,62
<b>Ortalama</b>	<b>9,018</b>	<b>6,982</b>	<b>% 56,38</b>	<b>% 43,62</b>

#### **Grup 4’de fleplerin yaşıyan ve nekroz alanları**

Flep kaldırılmadan bir hafta önce günde iki defa oral yoldan 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı verilmeye başlanıp, birinci hafta sonunda flep kaldırılmadan 2 saat önce *Rosmarinus officinalis* oral yoldan verildikten sonra flep kaldırılıp cerrahi sonrası bir hafta günde iki defa 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı oral yoldan verilen bu grupta yaşıyan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 97,86 ±1,02696 bulundu. Bu grupta flepler kaldırıldığında diğer gruplardan farklı olarak, flep kaldırıldığında oluşan kanamanın Grup 1,2,3 ve 5’den fazla olduğu, flep damarlarının daha belirginleştiği gözlemlendi.







**Şekil 17.** Grup 4’de fleplerin yaşayan ve nekroze alanların görünümü.

**Tablo 6.** Grup 4’de fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının cm<sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri.

Denek No	Yaşıyan Flep alanı (cm <sup>2</sup> )	Nekroze Flep alanı (cm <sup>2</sup> )	Yaşıyan Flep alanı (%)	Nekroze Flep alanı (%)
1	16	0	% 100	% 0
2	16	0	% 100	% 0
3	16	0	% 100	% 0
4	16	0	% 100	% 0
5	13,8	2,2	% 86,25	% 13,75
6	16	0	% 100	% 0
7	14,2	1,8	% 98,75	% 1,25
Ortalama	15,42	0,58	% 97,86	% 2,14

#### Grup 5’de fleplerin yaşıyan ve nekroz alanları

Flep kaldırılmadan bir hafta önce günde iki defa subkutan yoldan 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı verilmeye başlanıp, birinci hafta sonunda flep kaldırılmadan 2 saat önce *Rosmarinus officinalis* subkutan yoldan verildikten sonra flep kaldırılıp cerrahi sonrası bir hafta günde iki defa 0,2 cc *Rosmarinus officinalis* yağı subkutan yoldan verilen bu grupta yaşıyan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 57,06  $\pm$ 1,64286 bulundu. Bu grupta flep yaşıyabilirliğinin grup 1,2,3’ ten daha fazla olduğu, grup 4’den belirgin az olduğu gözlemlendi.







**Şekil 18.** Grup 5’de fleplerin yaşayan ve nekroze alanların görünümü.

**Tablo 7.** Grup 5’de fleplerin yaşıyan ve nekroze giden alanlarının cm<sup>2</sup> ve yüzde olarak elde edilen değerleri.

Denek No	Yaşıyan Flep alanı (cm <sup>2</sup> )	Nekroze Flep alanı (cm <sup>2</sup> )	Yaşıyan Flep alanı (%)	Nekroze Flep alanı (%)
1	5,14	10,86	% 32,125	% 67,875
2	10,55	5,45	% 65,94	% 34,06
3	5,81	9,19	% 36,31	% 63,69
4	11,19	4,81	% 69,94	% 30,06
5	12,45	3,55	% 78,99	% 22,01
6	10,49	5,51	% 65,57	% 34,43
7	8,42	7,58	% 52,63	% 47,37
Ortalama	9,13	6,87	% 57,06	% 42,93

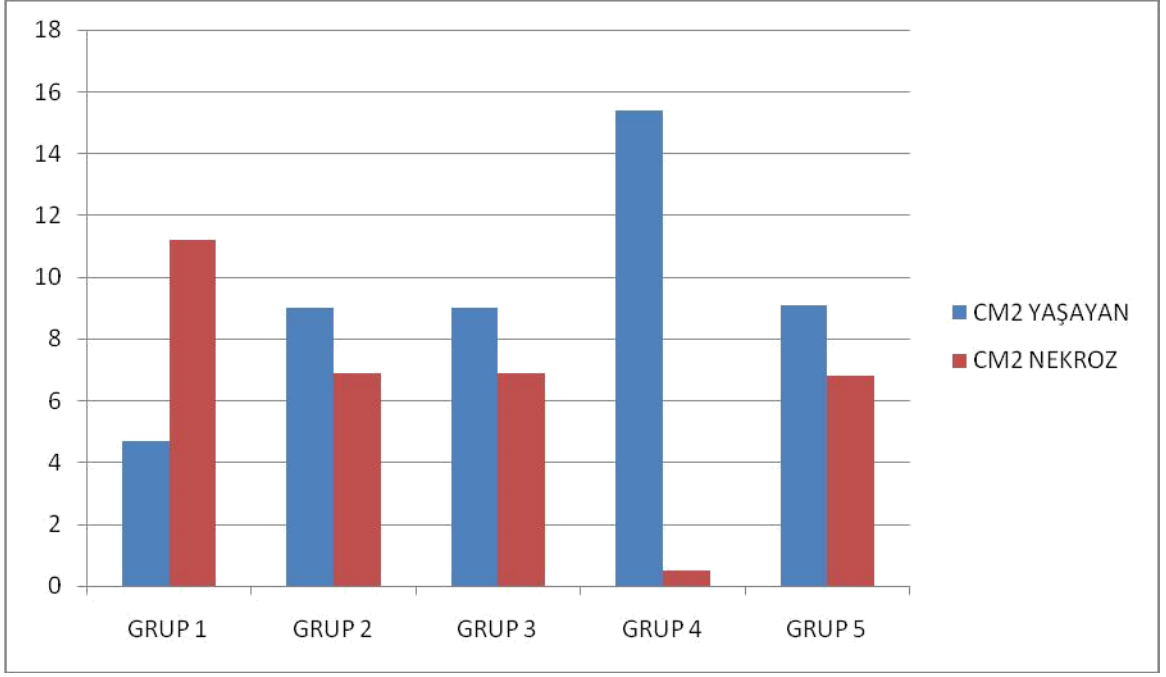
#### 1.2.4.2 *Rosmarinus officinalis*’in flepler üzerine olan etkileri

*Rosmarinus officinalis*’in flep yaşayabilirliğini artırıcı etkisinin araştırılması için ratlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda grup 4’de yaşayan flep alanlarının en fazla olduğu, grup 2,3,5’de yaşayan flep alanlarının, grup 4’den az, grup 1’de yaşayan flep alanlarından daha fazla olduğu tespit edildi. Deney gruplarındaki fleplerin yaşayan alanların yüzdeleri Tablo 10’da toplu olarak verilmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

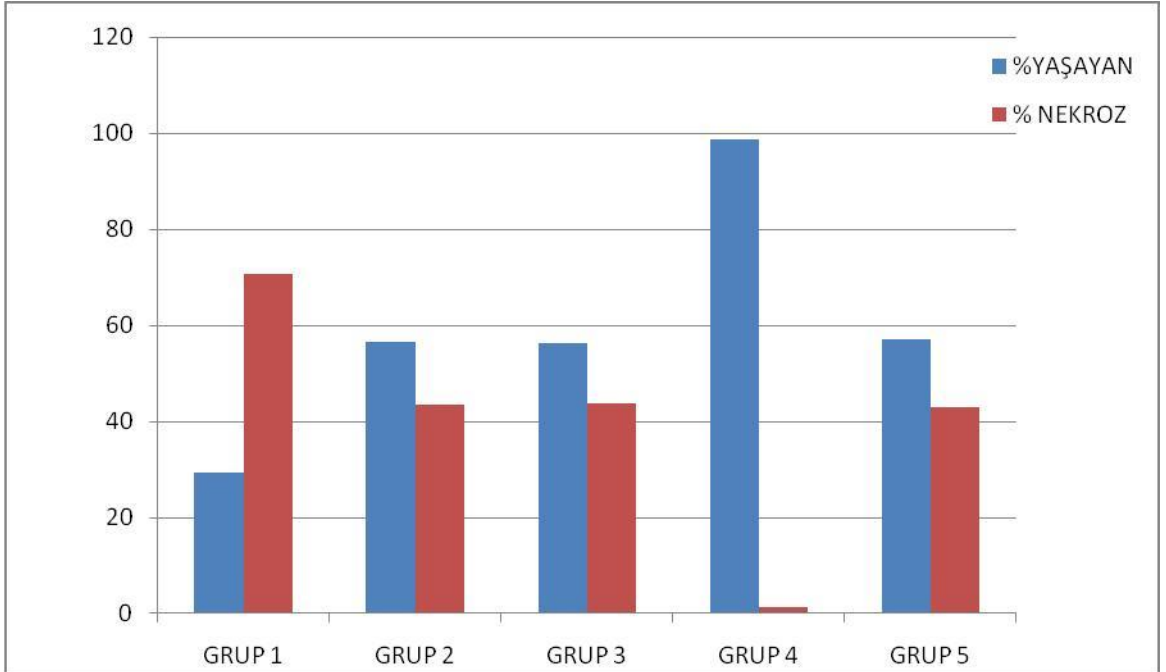
#### 1.2.4.3 İstatistik Analizi

PC ortamında “SPSS 12.0 for windows” istatistik programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında parametrik testlerden varyans testi ve Post Hoc testlerden TUKEY kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi. Grup 3,4,5’de kontrol grubuna göre yaşayan alan yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. ( $p=0,0004$ ) Yine Grup 2’de yaşayan alan yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Grup 2’de, Grup 3,4,5’e göre yaşayan alan yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. ( $p=0,04$ )





**Tablo 8.** Grup1-2- 3-4 ve 5’de yaşayan ve nekroze flep alanları



**Tablo 9.** Grup1-2-3-4 ve 5’de yaşayan ve nekroze flep alan yüzdeleri

### 1.2.5 TARTIŞMA

Flepler rekonstrüktif cerrahide uzun yıllardır kullanılıyor olmasına rağmen, temel flep fizyolojisine ait cevabı bilinmeyen pek çok soru bulunmaktadır. Anatomi, fizyoloji ve cerrahi teknik üzerindeki çalışmalarla artan bilgi birikimine rağmen flep nekrozu rekonstrüktif cerrahide önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Günümüzde gittikçe yaygınlaşan serbest doku uygulamalarında, başarı oranı %90 üzerine kadar ulaşsa da, pediküllü fleplerde kısmi veya tam flep kayıplarının ve komplikasyonlarının, farklı serilerde % 25'de kalabildiği bildirilmiştir. Bazı fleplerin tamamı yaşarken, bazılarının distal veya periferik kısımlarında kayıp olmasının mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Sonuç olarak bu komplikasyonlar sebebi ile hastanın geçireceği ameliyat sayısı, hastanede kalış süresi, hem kendisinin hem de ailesinin maruz kaldığı ekonomik, fizyolojik ve psikolojik stres arttırmakta, nihayetinde ekstremitte kaybı ve ölüm gerçekleşebilmektedir. Deri flep distalinin yaşayabilirliğini arttırmak klinik olarak önemli bir hedefdir (65).

Flep nekrozunun temel nedeni doku iskemisidir. İskeminin patofizyolojisi bazı teoriler aydınlatıcı olabilmektedirler. Flep dolaşımının bozulduğu durumlarda doku oksijen seviyesinin düşmesine bağlı olarak hücre içi metabolizma aerobikten anaerobiğe dönme eğilimi gösterir. Bu, membran transport mekanizmasını bozacak olan laktat birikimine, sonrasında da hücre içi Ph seviyesindeki düşmeler ve iyonik pompalardaki ATP depolarının boşalmasına neden olur. Dolaşım normale dönüp dokuya tekrar oksijen girmesiyle birlikte serbest oksijen radikalleri oluşumu meydana gelir. Bu maddeler, protein, karbonhidrat ve yağ içeren tüm hücre yapılarına toksik etkidir. Daha da önemli olarak, meydana gelecek olan endotelial hasar trombosit ve nötrofillerin damar duvarına yapışmasına yol açacak, bu da pıhtılaşma kaskadını başlatacaktır (70). İskemi toleransının en az olduğu bölge kutanöz kan akımının en az olduğu flep distalidir. Bu yüzden flepte tam nekroz gelişmediği durumlarda parsiyel nekroz flep distalinde oluşur. Flep kaldırılmasından ancak 24 saat sonra burada akım belirgin olarak artmaktadır (64).

Sıçan sırt deri flebi Mc Farlane ve ark. (73) 1965 yılında tanımlanmıştır. Düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle flep fizyolojisi ile ilgili deneysel çalışmalarda en sık kullanılan flep modeli olmuştur. Deneysel çalışmalarda fleplerin boyutları farklı ölçülerde planlanabilmekte ve modifiye Mc Farlane tekniği olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda flepler 8x2 cm boyutlarında kaldırıldı. Bu boyutlardaki flepler kaldırıldığında flebin yarısından fazlası nekroze olmaktadır. Bu teknik ile nekroz olacak alan oranı tahmin edilebilmesi nedeniyle ideal bir modeldir (38, 40, 74-77).

Flep nekrozunun temel nedeni iskemi, intrinsek veya ekstrinsek nedenlerle olabilir (40). Flepte iskemiyeye neden olan temel intrinsek neden flepte yetersiz kan akımıdır. Sigara kullanımı, şeker hastalığı, kronik tıkaçıcı arter hastalığı, hipertansiyon, hipotansiyon, kalp yetmezliği, şişmanlık, ileri yaş, genel durum bozukluğu (kötü beslenme, bağışıklık sistemi baskılanması, kemoterapi, radyoterapi, metabolik hastalık vb) ekstrinsek sebepler olarak sayılabilir. Sistemik ekstrinsek sebepler yanında lokal ekstrinsek sebepler de flep nekrozuna sebep olabilmektedir. Flebin basıya uğraması, gerilmesi, pedikülün katlanması da lokal nedenler olarak sayılabilmektedir (40, 78, 79).

Deri flebi tabandan distale gidildikçe iskemi düzeyi artmaktadır, distal parçasının beslenebilmesini proksimal kan akımının yeterliliği belirlemektedir (78). Kerrigan, deri flep yaşayabilirliğini belirleyen faktörleri incelemiş ve flep nekrozunun temel nedeninin olarak arteriyel yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıkan iskemiyi göstermiştir. Flep distalinin yaşama şansını flep kaldırılmasını takiben ilk 12 saatte kan akım miktarı belirler (37). Flep kaldırıldığı andan itibaren adrenalin, noradrenalin, Tromboksan A<sub>2</sub> ve prostoglandin F<sub>2α</sub> gibi araşidonik asit türevleri nedeniyle vasokonstriksiyon olur (37). Flebi kaldırılırken çevre damarların kesilmesi ile flepte perfüzyon azalır, damar endotelinde mekanik hasarı nedeniyle de intravasküler tromboz oluşumu artar. Hasara uğramış endotelde trombosit agregasyonu, intravasküler tromboz ve sonuçta flep nekrozu oluşabilir (37, 80).

Pearl (81) hiperadrenerjik durum nedeniyle kan akımının durduğunu ve sonrasında kan akımının tekrar artarak vazodilasyon ve reperfüzyon olduğunu göstermiştir. Bu nedenle hücre içi serbest serbest radikallerin arttığını, serbest oksijen radikalleri ve nörofillerin artışı doku hasarına ve dolayısıyla flep nekrozuna yol açabildiğini göstermiştir (38, 40, 82). Suzuki ve ark.(82) random deri flepleri kaldırıldığında kan akımının belirgin azaldığını, 24 saatte yeniden artış olduğunu bildirmişlerdir.

Flep nekrozunu önlemek için yapılan hazırlıklar iskemik (cerrahi) ve farmakolojik hazırlık olmak üzere ikiye ayrılır.

Dokunun iskemiyeye alışması veya perfüzyonun arttırılması için çeşitli delay yöntemleri, ardışık iskemi-reperfüzyon uygulamaları, lokal-sistemik vazodilatör ilaç uygulaması denenmiştir (84). Flep nekrozunu engellemek için iskeminin etkilerinin ortadan kaldırılması bu yapılamıyorsa iskeminin azaltılması gerekmektedir. Flep kan dolaşımını arttırmak için kullanılan ilaçlar; eritrosit fleksibilitesini arttıranlar, kan viskozitesini azaltanlar, akson blokörleri, alfa reseptör blokörleri ve düz kas gevşeticilerdir.

İskeminin dokudaki etkilerini azaltmak için antiinflamatuvar ilaçlar ve serbest oksijen

radikallerini ortadan kaldırmaya yardımcı olan antioksidan maddeler uygulanmıştır (38, 79).

Sempatik reseptörlerden ciltte bulunan alfa reseptörler vazokonstriktör etkiliyken, kasta beta reseptörler vazodilatatör etkilidir. Flep ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle alfa reseptörlerin bloke edilmeye, beta reseptör stimule edilmeye çalışılmaktadır (29).

Wexler ve ark. (85) tarafından kullanılan fentolamin, flep yaşayabilirliğini arttırmada kullanılan farmakolojik ajanlardan biridir. Fentolamin alfa reseptör blokörü olup düz kasları gevşetici etkisi bulunmaktadır. Bu ajanı Toomey ve ark. (86), 1979 yılında sistemik, 1985’de Goshen ve ark. (87) topikal olarak uygulamışlar, sonuçta fentolaminin flep sağ kalımını arttırdığını görmüşlerdir.

Propranolol nonselektif beta adrenerjik blokör olup yapılan çalışmalarda flep yaşayabilirliği üzerine farklı etkileri olduğu gösterilmiştir (29). Jonnson ve ark. (93) (1975) ve Barlev ile ark. (94) (1983) ratlarda yaptıkları çalışmada flep yaşayabilirliğini arttırdığını; Wray ve Young (94) 1984 yılında domuzlarda yaptıkları çalışmada ise proplanololün flep yaşayabilirliği üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Fenoksibenzamin ratlara ameliyat öncesi verildiğinde flep yaşamını arttırdığı gösterilmiş olan alfa reseptör blokörüdür (29).

Flep yaşayabilirliğini arttırmak için kullanılan maddelerden bir diğeri reserpin’dir. (88) Reserpin otonom sinir sistemini bloke ederek intranöronal depolardan noradrenalin boşaltıp sempatik sinir uçlarını bloke ederek etki etmektedir. Bu çalışmada flep kaldırılmadan üç gün önce ve bir gün önce ratlara 1 mg/kg reserpin intraperitoneal enjekte edilmiştir. Kontrol grubunda %41 olan yaşayan flep alan ortalaması, reserpinle %75 olmuştur. Kerrigan ve Daniel (92) ise ameliyat sonrası verilen reserpinin etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Ameliyat öncesi kullanılan reserpinin yararlı olabileceği öne sürülse de ameliyat sonrası kullanımında yarar sağladığı gösterilmemiştir (29).

Hidralizin özellikle arteriyollerde etkili olan direk bir düz kas gevşeticidir. Finseth ve Adelberg (95), Toomey ve ark. (86), Hendel ve ark. yaptıkları çalışmalarda hidralizinin flep sağkalımını arttırdığını göstermişlerdir.

Metilprednisolon, mikrodolaşımı düzelterek, nötrofil infiltrasyonu ve ödemi azaltarak, flepte serbest oksijen radikallerini azaltarak flep yaşayabilirliğini arttırdığını gösterilmiştir (76).

Rohrich ve ark. (97) lokal ajanlardan topikal nitrogliserini ilk defa 1984 yılında domuz ve rat fleplerine uygulamışlar ve plazma nitrogliserin düzeyinin flep sağkalımını arttırdığını göstermişlerdir.

Topikal nitrogliserinin kullanıldığı başka bir çalışmada, nitrogliserin domuz üzerinde kaldırılan flebin yakın ve uzağına uygulanmış ve etkileri karşılaştırılmış. Bu çalışmada 1. grupta nitrogliserin emdirilmiş flasterler flebin üzerine, 2. grupta ise uzağına uygulanmış. Direkt üzerine uygulanan grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da flep sağkalımının anlamlı arttığı gözlenmiştir (98).

Topikal nitrogliserinin venöz flep yaşayabilirliği üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada denekler üç gruba ayrılmıştır. Bunlardan 1. grup flepleri üzerine hiçbir işlem yapılmamış, 2. grubun flepleri üzerine sızdırmaz film örtü uygulanmış ve 3. grubun flepleri üzerine transdermal nitrogliserin bantı uygulanmıştır. Kontrol grubunda yaşayan flep alanı % 60'da bulunurken, nitrogliserin bant uygulanan grupta % 83 gibi yüksek bir değer bulunmuştur. Sonuç olarak iskemik fleplerde topikal nitrogliserin uygulamasının venöz flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir (100).

Pal ve ark (102) operasyondan bir gün önce ve operasyon sonrası bir hafta boyunca sistemik uygulanan nifedipinin flep yaşayabilirliğini arttırdığını bildirmişlerdir.

Topikal nifedipin, trolamin salisilat ve nitrogliserinin çeşitli kombinasyonları ratlar üzerine uygulanmış ve tüm kombinasyonların kontrol grubuna göre flep nekrozunu azalttığı gösterilmiştir (101).

Reus ve ark. (103), Knight ve ark. ve Zachary ve ark. (105) Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2'nin flep yaşamı üzerindeki etkilerini incelemişler ve flep sağ kalımını arttırdığını göstermişlerdir.

Topikal heparinin flep sağ kalımı üzerindeki etkilerini inceleyen Sawada ve ark. (108) ratların dorsal flepleri üzerine uygulandığında flep dolaşımını arttırdığı göstermişlerdir.

Torkvist ve ark. (77) heparinin flep sağ kalımını attırmadaki etkisini inceledikleri çalışmada heparinin etkisini pıhtılaşma zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) kullanarak ölçmüşlerdir. Heparinin pıhtılaşmayı önleyici etkisi ile anti inflamatuvar etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, intravenöz yoldan 150 U/kg dozundan heparin verilen grupta flep yaşayabilirliğinde anlamlı artış olurken, 50 U/kg dozda heparin verilen grupta flep yaşayabilirliği üzerine etki gösterilmemiştir. Sonuçta heparinin flep yaşayabilirliğini antiinflamatuvar etkisiyle değil antikoagülan etkisiyle arttırdığı bildirilmiştir.

Flep kaldırıldıktan sonra 8 gün boyunca oral verilen L-Arginin'in antioksidan, vazodilatör ve anjiyojenik etkisi ile flep nekrozunu %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. (111).

Shalom ve ark (29) aspirinin trombosit agregasyonunu azaltarak, vazodilatasyon yaparak, antiinflamatuvar etkisi ve reperfüzyon hasarını engelleyici etkisi ile flep yaşayabilirliğini artırdığını göstermişlerdir.

Askorbat ve tokoferol antioksidan etkisi ile flep sağ kalımını arttırdığı gösterilmiştir (109).

Williams ve ark. (112) 1994 yılında yaptığı çalışmada domuzlara iki hafta süresince 25 mg/kg Pentoksifilin verilmiş. Sonuçta flep yaşayabilirliğinde anlamlı artış saptanmıştır.

Pickens ve ark. (113) 1994 yılında domuzlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise pentoksifilin flep sağkalımı üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir. 2001 yılında ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da pentoksifilin flep yaşamını arttırıcı etkisi görülmemiştir (114).

İntraperitoneal melatonin kullanıldığı bir çalışmada, melatoninin antioksidan etkisinden yararlanarak deri flep nekrozunda koruyucu etkisi değerlendirilmiştir. Melatoninin etkisini göstermek için deri fleplerinde malondialdehit, glutasyon, NO seviyeleri ile süperoksit dizmutaz ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri ölçülmüştür.

Pinealektomizasyon yapıp melatonin uygulanan ratlarda malondialdehit, NO seviyeleri azalmış, glutasyon, glutatayon peroksidaz ve süperoksit dizmutaz düzeyleri artmıştır. Yapılan çalışmada melatonin deri fleplerinin yaşamını artırdığı gösterilmiştir (110).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) damar geçirgenliğini arttırarak ve angiogenezi uyararak etki etmektedir. Pang ve ark. (115) 2003 yılında ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada VEGF uygulanmayan kontrol grubunda flep sağkağkalımı % 66 bulunurken, uygulama grubunda %89 'a çıkmıştır.

Bitkisel ürünlerle ilgili halen bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Alternatif tıbbi tedavi metodu olarak tüm dünyada kabul görmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada erişkin nüfusun % 12'den fazlasının bu ürünleri kullandığı tespit edilmiştir (116).

*Rosmarinus officinalis* bitkisinin eski Yunan düşünürlerin başlarına hafızayı kuvvetlendirmek, konsantrasyonu arttırmak ve baş ağrısını geçirmek amacıyla takıldığı bilinmektedir (6, 7).

Kovar ve ark. (64) *Rosmarinus officinalis*, kan dolaşımını arttırıcı olarak kullanıldığını, deri ve akciğer yolu ile absorbe edildiğini ve bu yağın bileşenlerinden biri olan camporun merkezi sinir sistemini, solunum ve kan dolaşımını arttırıcı etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

*Rosmarinus officinalis* antimikrobal etkinliğini araştırıldığı bir çalışmada *Myobacterium smogmatis*, *Esherichia coli* ve *Candida albicans* gibi ilaca dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (7).

2004 yılında yapılan bir çalışmada *Rosmarinus officinalis*-amfoterisin B'nin *Candida albicans'a*, *Rosmarinus officinalis* profloksasin'in *Klebsiella pnomonie*'ya karşı etkili olduğu gösterilmiş ve tıbbi tedaviye destek olabileceği bildirilmiştir (8).

*Rosmarinus officinalis* yağının antimikrobal ve antioksidan etkinliğinin incelemek için yapılan başka bir çalışmada pek çok bakteri ve mantar üzerine etkileri araştırılmış ve antimikrobal aktivitesi özellikle *Esherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis* ve *Shigella sonei* üzerinde etkisinin en fazla olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca hidroksil radikalleri ve 2,2-difenil-1- picrilhidrazil (DPPH) aktivitesi ölçüldüğünde, lipid peroksidasyonunu güçlü şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir (9).

Yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis*'in yapraklarından elde edilen uçucu yağın, tavşan ve domuzların boğazlarında kasılmaya neden olan asetilkolin ve histaminin etkilerini de önlediğini bildirilmiştir (118).

*Rosmarinus officinalis* 'in kromatografik-kütle spektrometrik analizinde en yüksek antioksidan etkiye sahip bileşenlerinin; rosmarinik asit ve carnosik asitte olduğu gösterilmiştir (19).

Yapılan başka bir çalışmada, *Rosmarinus officinalis* içindeki aktif maddelerin Hesperetin, Acacetin, Diosmetin, Ferulic asit, Apigenin, Luteolin, Rosmarinic asit ve Caffeic asit olduğu bulunmuştur (120, 121).

*Rosmarinus officinalis* 'in antidiyabetik ve antioksidan etkinliği incelendiği çalışmada tavşanlara bir hafta boyunca 200mg/kg verildiğinde antioksidan enzim aktivitesinin arttığı ve aynı çalışmada 100 ve 200 mg/kg dozunda ise antidiyabetik etkinliği olduğu belirlenmiştir (17).

*Rosmarinus officinalis*'in lösemi, ve meme kanseri üzerine etkisinin incelendiği çalışmada antiproliferatif etkinliği olduğu bildirilmiştir (18).

*Rosmarinus officinalis* 'den elde edilen ürsolik asitin antioksidan ve antikarsinojenik etkisi nedeniyle kanser metastaz ve invazyonun önlenmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (15).

İspanya'da 2009'da yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis* içeren diyetle beslenen 20 aylık ratların doku örnekleri incelenmiştir. Kalp ve beyinden (korteks ve hipocampus) alınan örneklerde katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPX), superoksit dismutaz (SOD) ve nitrik oksidantetaz (NOS) düzeyleri incelenmiştir.

Lipid peroksidasyonu (LPO) ve reaktif oksijen örnekleri (ROS) incelenmiştir.

*Rosmarinus officinalis*'in tüm beyin dokularında lipid peroksidasyonunu azalttığı görülmüştür. Katalaz aktivitesi ise *Rosmarinus officinalis* içeren diyetle beslenen grupta kalp ve cortexde azalmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nitrik oksid sentetaz düzeyinin kalpte, ROS'un ise hippocampusde, LPO ve ROS'un ise farklı beyin dokularında daha düşük olduğu belirlenmiştir. Sonuçta *Rosmarinus officinalis* ekstresinin ratlarda antioksidan enzim aktivitesi, lipid peroksidasyonu ve ROS seviyesinin azaldığı öne sürülmüştür (16).

*Rosmarinus officinalis* alternatif tıpta antispazmolik, analjezik, diüretik, expektoran, antiepileptik, antiromatizmal, gaz giderici ve safra söktürücü olarak kullanılmaktadır. 2007 yılında Tayvan 'da yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis*'in bitkise tedavide antiinflamatuvar ve antitümöral olara kullanılabileceği öne sürülmüştür (122).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis* ekstresinin oral güvenilirlik dozu 2 mg/kg dozundan daha düşük dozlarda belirlenmiştir (123).

*Rosmarinus officinalis*'in yara iyileşmesi ve kan dolaşımını arttırarak flep yaşayabilirliği üzerine etkileri gösteren literatürde henüz bir çalışma bulunmamasına rağmen, antioksidan, antimikrobial, antikarsinojenik, antiinflamatuvar, antiproliferatif, antidiyabetik, antifungal, antimutajenik etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir.

*Rosmarinus officinalis* yağı çalışmamızda sistemik olarak kullanılmıştır. Oral kullanımda flep yaşayabilirliğini % 90 üzerinde arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan literatür çalışmasında flep yaşayabilirliği üzerine bu derece etkili madde tespit edilmemiştir.

Flep nekrozunu önlemenin birinci basamağı flep dolaşımının arttırılmasıdır.

*Rosmarinus officinalis* yaptığımız çalışmada nekroz oranını istatistiksel olarak azaltmıştır. Bu özellik dikkate alındığında dolaşım problemi olan hastalarda kullanılabilir. Flep nekrozunun engellenmesinde genellikle topikal ajanlara göre sistemik tedavi daha sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda *Rosmarinus officinalis* yağı oral ve subkutan olarak kullanılmış ve istatistiki olarak faydalı bulunmuştur. Çalışmamızın sonucu dikkate alındığında *Rosmarinus officinalis* yağı flep dolaşımının arttırılmasında alternatif tedavi seçeneği olabilir. Özellikle cerrahi öncesi belirlenen dozlarda başlanan *Rosmarinus Officinalis* yağının flep yaşayabilirliğini büyük ölçüde arttırdığı gözlenmiştir. Flep nekrozunun fizyopatolojisi incelendiğinde, flepteki iskemi nedeniyle hücrelerde oluşan anaerobik metabolizma sonucunda hücre içinde serbest radikaller arttığı, buna karşılık vücut cevabı olan nötrofil lökositlerin artışı doku hasarında önemli rol oynadığı, sonuçta



tam veya parsiyel flep nekrozuna yol açabildiği görülür. Bu bağlamda antioksidan maddelerin flep nekrozunu engelleyebileceği söylenebilir. Yine dolaşım artmasının yanında antimikrobial, antidiyabetik etkileri ve içerdiği yağ oranı dikkate alındığında diyabetik yaraların tedavisinde ve ülser oluşumunun proflaktik olarak engellenmesinde etkileri değerlendirilebilir.

Random paternli deri flepleri plastik cerrahide sıklıkla kullanılmalarına karşın özellikle distal uçlarında flep nekrozları görülmektedir. Flep nekrozlarının azaltılması için değişik araştırmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubundaki random flepler kaldırıldıktan bir hafta sonra yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 29,81±0,32385, grup 2’de yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 56,63±1,29866 ve grup 3’de yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 56,38±1,02696 , grup 4 ‘de yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı %97,86 ve grup 5 ‘ de yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı % 57,06 olarak bulundu. Bu gruplarda flepler kaldırıldığında oluşan kanamanın grup 4’de en fazla olduğu, flep damarlarının daha belirginleştiği gözlemlendi. Araştırmamızda yapmış olduğumuz ilaç uygulaması kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda özellikle grup 4’ te yaşayan flep alanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış sağlamıştır. (p<0,05)

### 1.2.6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonuçları ışığında *Rosmarinus officinalis*’in kan dolaşımını arttırıcı etkisiyle kronik tıkaçıcı arter hastalıklarının tedavisinde antioksidan, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde flep yaşayabilirliğini arttırmak amacıyla kullanılabileceğini düşünüyoruz.

*Rosmarinus officinalis* tedavisinin flep kaldırılmasından bir hafta önce başlatılmasında, ameliyattan hemen önce verilmesine göre flep yaşamasında sonuçlar daha iyidir. Bu nedenle klinik kullanımda tedavinin planlanan ameliyattan bir hafta önce verilmesi istenen etkinin daha iyi olmasını sağlayabilir.

### 1.3 KAYNAKLAR LİSTESİ

1. Taylor GI. The blood supply of the skin. Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL. Grabb & Smith” s Plastic Surgery. 6th Ed, Philadelphia: Lippincott; 2007.p.33-41.
2. Mathes SJ. General principles. In: Plastic surgery. Mathes SJ, Hansen SL (editors). 2 nd ed. Philadelphia: Saunders elsevier; 2006.p.365-483.
3. Kayser MR, Hodges PL: Surgical flaps. Select Read Plast Surg 1995;8:1-58
4. Gurunluoglu R, Ozer K, Skugor B, Lubiowski P, Carnavale K, Siemionow M: Effect of transfection time on the survival of epigastric skin flaps pretreated with adenovirus encoding the VEGF gene. Ann Plast Surg 2002;49(2):161-169.
5. Pang CY, Forrest CR, Morris SF: Pharmacological augmentation of skin flap viability: A hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. Ann Plast Surg 1989; 22: 293-306.
6. Saraç ME. Doğanın Şifalı Eli. 1.Baskı, İstanbul: Doğan Kitap, 2005; 86-87.
7. Koç H. Bitkilerle Sağlıklı Yaşama. 1. Baskı, Ankara: Kültür Yayınları, 2002;129-131.
8. Angioni A, Barra A, Cereti E, Barile D, Coisson JD, Arlorio M, et al. Chemical composition, plant genetic differences, antimicrobial and antifungal activity investigation of the essential oil of Rosmarinus officinalis L. J Agric Food Chem 2004; 52: 3530-3535.

9. Bozin B, Mimica N, Samojlik I, Jovin E. Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., Lamiaceae) essential oils. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 7879-7885.
10. Fu Y, Zu Y, Chen L, Efferth T, Liang H, Liu Z, Liu W. Investigation of antibacterial activity of rosemary essential oil against *Propionibacterium acnes* with atomic force microscopy. *Planta Med* 2007; 1275-1280.
11. Luqman S, Dwivedi GR, Darokar MP, Kalra A, Khanuja SP. Potential of rosemary oil to be used in drug-resistant infections, *Altern Ther Health Med* 2007; 13: 54-59.
12. Vuuren SF, Suliman S, Viljoen AM. The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials, *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 440-446.
13. Siurin SA. Effects of essential oil on lipid peroxidation and lipid metabolism in patients with chronic bronchitis, *Klin Med* 1997; 75: 43-45.
14. Bhale SD, Xu Z, Prinyawiwatkul W, King JM, Godber JS. Oregano and rosemary extracts inhibit oxidation of long-chain n-3 fatty acids in menhaden oil, *J Food Sci* 2007; 72: 504-508.
15. Huang HC, Huang CY, Lin-Shiau SY, Lin JK. Ursolic acid inhibits IL-1beta or TNF-alpha-induced C6 glioma invasion through suppressing the association ZIP/p62 with PKC-zeta and downregulating the MMP-9 expression, *Mol Carcinog* 2009; 48: 517-531.
16. Posadas SJ, Caz V, Largo C, De la Gándara B, Matallanas B, et al. Protective effect of supercritical fluid rosemary extract, *Rosmarinus officinalis*, on antioxidants of major organs of aged rats, *Exp Gerontol* 2009; 44: 383-389.
17. Bakırel T, Bakırel U, Keleş OU, Ülgen SG, Yardibi H. *In vivo* assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus Officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2008; 116: 64-73.
18. Cheung S, Tai J. Anti-proliferative and antioxidant properties of rosemary *Rosmarinus officinalis*, *Oncol Rep* 2007; 17: 1525-1531.
19. Almela L, Sánchez MB, Fernández JA, Roca MJ, Rabe V. Liquid chromatographic-mass spectrometric analysis of phenolics and free radical scavenging activity of rosemary extract from different raw material, *J Chromatogr A* 2006; 1120: 221-229.
20. D'Evoli L, Huikko L, Lampi AM, Lucarini M, Lombardi-Boccia G, Nicoli S, Piironen V. Influence of rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.) on plant sterol oxidation in extra virgin olive oil, *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 818-823.
21. Peng CH, Su JD, Chyau CC, Sung TY, Ho SS, Peng CC, Peng RY. Supercritical fluid extracts of rosemary leaves exhibit potent anti-inflammation and anti-tumor effects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; 71: 2223-2232.
22. Lee JJ, Jin YR, Lee JH, Yu JY, Han XH, Oh KW, et al. Antiplatelet activity of carnosic acid, a phenolic diterpene from *Rosmarinus officinalis*, *Planta Med* 2007; 73: 121-127.
23. Place JP, Herber SC, Hardesty RA. Basic techniques and principles in plastic surgery. Grabb and Smith's plastic surgery. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1997; 13-25.
24. Çagdas A. Flepler. Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi. 1.Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi Bornova, 2003; 47-62.
25. Acartürk TO, Dinçyürek HD, Korkmaz Solmaz G, Dağlıoğlu K. Kademeli olarak flebi kaldırarak geciktirme ve bölgesel arterin flebe dahil edilmesinin önemi. 31. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ulusal Kongresi. 2009 Ekim 17-21; Adana ,Türkiye.p.259.

26. Cormack GC, Lamberty BGH: Introduction and the microcirculation. In: The Arterial Anatomy of Skin Flaps, Editor: Cormack GC, Churchill Livingstone, London 1994; 1-32
27. Mathes SJ, Hansen SL: Flap classification and applications. In: Plastic Surgery, Editors: Mathes SJ, Hentz VR, Saunders Elsevier, 2nd ed. Philadelphia, 2006; 365-79.
28. Tan Ö, Atık B, Bekerecioğlu M. Supercharged reverse-flow sural flap: a new modification increasing the reliability of the flap. *Microsurgery* 2004; 24: 1–8.
29. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. In: Plastic surgery. McCarthy JG (editor). Second edition. Philadelphia: W.BSaunders company, 1990; 1: 275–328.
30. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104:2079-91.
31. Özkaya Ö. Amniotik membranın flep yaşayabilirliğine etkisi. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye, 2007.
32. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. In: Georziade Plastic, Maxillofacial and Reconsructive Surgery. Georziade GS, Riefkohl R, Levin LS (editors). Third edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1997: 19- 28.
33. Taylor GI, Minabe T. The angiosomes of the mammals and other vertebrates. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89:181-215.
34. Taylor GI. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *British Journal of Plastic Surgery* 1987; 40:113-41.
35. Morris SF, Taylor GI. The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:526-33.
36. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. In: Plastic surgery indications, operations and outcomes. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, Vandekam VM (editors). Second edition. St. Louis-Missouri: Mosby, 2000; 1: 261–90.
37. Kerrigan CL, Daniel RK. Critical ischemia time and the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 986-89.
38. Shalom A, Herbert M, Westreich M. Effect of aspirin on random pattern flap survival in rats. *Eur J Plast Surg* 2000; 23: 21–24.
39. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 177-87.
40. Emekli U, Tuncer S, Kabataş F, Aydın A, Arinci A, Bilgic B, Haklar G. The effect of short-versus long-term administration of alpha tocopherol on the survival of random flaps in experimental diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 249–257.
41. Hong JP, Chung YK, Chung SH. The effect of prostaglandin e1 versus ischemia reperfusion injury of musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 316–21.
42. Callegari P.R., Taylor G.I., Caddy C.M., Minabe T.: An anatomic review of the delay phenomenon: Experimental Studies . *Plas. Recon. Surg.* 89:397.1992 + Dunn R.M., Mancoll J. Flap models in rat. A reievw and reappraisal .*Plas. Recon. Surg.* 1992;90:319.
43. Khan A, Ashrafpour H, Huang N, et al. Acute local subcutaneous VEGF165 injection for augmentation of skin flap viability: efficacy and Mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:1219–1229.
44. LaVan F.B., Hunt T.K.: Oxygen and wound healing .*Clin. Plas. Surg.*1990;17:463-472.

45. Krizek T.J., Harries R.H.C., Robson M.C.: Biology of tissue injury and repair .Plastic ,Maxillofacial and Reconstructive Surgery Ed.Georgiade G.S., Riefkohl R., Levin L.S., Williams & Wilkins ,Baltimore 3th. Ed. 1997.p.3-9.
46. Porras-Reyes B.H., Mustoe T.A.: Wound healing .Mastery of Plastic Surgery .Ed.. Cohen M.Little, Brown and Company , Boston, New York , Toronto , London , 1th. Ed. 1994.p.3-13
47. Glat PM., Longaker M.T.: Wound Healing. Grabb and Smith's Plastic Surgery Ed.Aston S.J., Beasley R.W., Thorne C.H.M. Lippincott- Raven Publishers ,Philadelphia, New York 5th. Ed.1997.4-12.
48. Barbul A. :İmmun aspects of wound repair .Clin. Plas. Surg. 1990;17:433-439.
49. Shimada K., Kawamoto A. Normal and abnormal aging of cardiovascular system , Nippon Ronen İgakkaı Zasshi , 1991;28 (3):302-7
50. Rafii S., Leyden D.: Therapeutic stem cell transplantation for organ vascularization and regeneration . Nat. Med. 2003; 9:702-712
51. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nat Med 2003; 9: 653-60.
52. Huminiecki L, Chan HY, Lui S et al. Vascular endothelial growth factor transgenic mice exhibit reduced male fertility and placental rejection. Mol Hum Reprod 2001; 7: 255-64.
53. Toraman C. Kalsiyum Dobesilat'ın venöz iskemiye uğramış fleplerin kurtarılmasındaki rolü. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye, 2006.
54. Tyner TR, Shahbazian R, Nakashima J, Kane S, Sian K, Yamaguchi KT. Propofol improves skin flap survival in a rat model: correlating reduction in flap-induced neutrophil activity. Ann Plast Surg 2004; 53:273-7.
55. Nakatsuka T, Pang CY, Neligan P, Lindsay WK, Zuker RM. Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. Plast Reconstr Surg 1985; 76:374-85.
56. Rothkopf DM, Chu B, Bern S, May JW. The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. Plast Reconstr Surg 1993; 92:511-5.
57. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, Richter RC, Stelzer P, Subramanian V, Tack-Goldman K, Gay WA. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. N Engl J Med 1983; 308:800-5.
58. Das SK, Miller JH. Current status of topical antithrombotic agents in microvascular surgery. Microsurgery 1994;15:630-2.
59. Khouri RK, Cooley BC, Kunselman AR, Landis JR, Yeramian P, Ingram D, Natarajan N, Benes CO, Wallemark C. A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. Plast Reconstr Surg 1998; 102:711-21.
60. Lee C, Mehran RJ, Lessard ML, Kerrigan CL. Leeches: controlled trial in venous compromised rat epigastric flaps. Br J Plast Surg 1992; 45:235-8.
61. Kırpık M. Çukurova Bölgesi Kıraç ve Taban Arazi Koşullarında Yetiştirilen Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) Çeşitlerinin Verim kalitesi Üzerine Araştırmalar. Doktora Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, 2005.
62. Boelens, H. The Essential Oil from *Rosmarinus officinalis* L, *Perfumere Flavorist* 1985; 10: 21- 37.
63. Çiftçi T. Kurutun Kalite Özellikleri Üzerine Bazı Bitkisel Kaynaklı Uçucu Yağların Etkilerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Süt Teknolojisi Anabilim Dalı, 2008.

64. Kovar KA, Gropper B, Fiess D, Ammon HPT. Blood Levels of 1.8 cineol and Locomotor Activity of Mice after Inhalation and Oral Administration of Rosemary Oil. *Planta Medica* 1987; 53: 315-318.
65. Lineaweaver WC, Lei M-P, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular endothelium Growth Factor, Surgical Delay, and Skin Flap Survival. *Annals of Surgery* 2004; 239: 866-887.
66. Chico-Ponce de Leon F, Ortiz-Monasterio F, Tutino M. The dawn of plastic surgery in Mexico XVIth century. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 2025–2031.
67. Karacaoğlu E, Yüksel F, Turan SO, Zienowicz RJ. Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg* 2002; 49: 73– 81.
68. Williams PB, Hankins DB, Layton CT, Phan T, Pratt MF. Long-term pretreatment with pentoxifylline increases random skin flap survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 65–71.
69. Eroğlu L, Karacaoğlan N, Uysal OA. The effect of pentoxifylline on venous flap survival. *Eur J Plast Surg* 2001; 24: 169–171.
70. Russel R.C.,Roth A.C.,Kucan J.O.,Zook E.G. Reperfusion injury and oxygen free radicals.A review *J. Plas. Recon. Surg.*1994.
71. Pang Y, Lineaweaver WC, Lei MP, Oswald T, Shamburger S, Cai Z, Zhang F. Evaluation of the mechanism of vascular endothelial growth factor improvement of ischemic flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112:556–564.
72. Foster BC, Arnason JT, Briggs CJ. Natural Health Products and Drug Disposition. *Annu RevPharmacol Toxicol* 2005; 45: 203-226.
73. Mcfarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965; 35: 177-82.
74. Matsumura H, Yoshizawa N, Vedder NB, Watanabe K. Preconditioning of the distal portion of a rat random-pattern skin flap. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 58–61
75. Kuru B, Dinç S, Çamlıbel M, Durmuş E, Alagöl H. Efficacy of postoperative steroids on ischemic skin flap survival in rats. *Eur J Plast Surg* 2003; 26: 79–81.
76. Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, Gurunluoglu R, Piza-Katzer H, Schoeller T. Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with a topically applied combination of nonivamide and nicoboxil. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1207–1211.
77. Torkvist L, Lofberg R, Raud J, Thorlaciuss H. Heparin protects against skin flap necrosis: relationship to neutrophil recruitment and anti-coagulant activity. *Inflamm Res* 2004; 53: 1–3.
78. Chang DW, Wang B, Robb GL, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Langstein HN, Kroll SS. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1640–1648.
79. Zhang F, Fischer K, Komorowska-Timek E, Guo M, Cui D, Dorsett-Martin W, Buncke HJ, Lineaweaver WC. Improvement of skin paddle survival by application of vascular endothelial growth factor in a rat tram flap model. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 314–319.
80. Hirose H, Kimura T, Okada M, Itoh Y, Ishida F, Mochizuki N, Nishibe T, Nishikibe M. Antiplatelet and antitrombotic effect of a novel selective phosphodiesterase 3 inhibitor, NSP-513, in mice and rats. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 188–198.
81. Pearl RM. A unifying theory of the delay phenomenon--recovery from the hyperadrenergic state. *Ann Plast Surg* 1981; 7: 102-112.

82. Suzuki S, Miyachi Y, Niwa Y, Isshiki N. Significance of reactive oxygen species in distal flap necrosis and its salvage with liposomal SOD. *Br J Plast Surg* 1989; 42: 559-564.
83. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985; 201: 357-359.
84. Hoşnüter M, Babuçcu O, Kargı E, Altınyazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 398-402.
85. Wexler MR, Kalisman M, Yeschua R, Neuman Z. The effect of phenoxybenzamine, phentolamine and 6-hydroxydopamine on skin flap survival in rats. *J Surg Res* 1975; 19: 83-86.
86. Toomey JM, Conoyer JM, Ogura JH. Vasodilating agents in augmentation of skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1979; 87: 757-762.
87. Goshen J, Wexler MR, Peled IJ. The use of two alpha blocking agents, phenoxybenzamine and phentolamine, in ointment and injection form to improve skin flap survival in rats. *Ann Plast Surg* 1985; 15: 431-435.
88. Jurell G, Jonsson CE. Increased survival of experimental skin flaps in rats following treatment with antiadrenergic drugs. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1976; 10: 169-172.
89. Cutting CB, Koss N, Robson MC. Pharmacology and flap physiology. *Surg Forum* 1976; 27: 563-565.
90. Morain WD, Pettit RJ, Rothkopf DM, Coombs DW. Augmentation of surviving flap area by intraarterial vasodilators administered through implantable pumps. *Ann Plast Surg* 1983; 11: 46-52.
91. Kennedy TJ, Pistone G, Miller SH. The effects of reserpine on microcirculatory flow in rat flaps. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 101-110.
92. Kerrigan CL, Daniel RK. Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 70: 541-549.
93. Jonsson CE, Jurell G, Nylén B, Pandeya N. Effect of phentolamine and propranolol on the survival of experimental skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1975; 9: 98-100
94. Wray RC Jr, Young VL. Drug treatment and flap survival. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 939-942
95. Finseth F, Adelberg MG. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 738-743.
96. Hendel PM, Lilien DL, Buncke HJ. A study of the pharmacologic control of blood flow to acute skin flaps using xenon washout. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71: 387-398.
97. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 943-948.
98. Baran CN, Namik K. Direct and indirect effects of topical nitroglycerin application in flap viability. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 607.
99. Dunn CL, Brodland DG, Griego RD, Huether MJ, Fazio MJ, Zitelli JA. A single postoperative application of nitroglycerin ointment does not increase survival of cutaneous flaps and grafts. *Dermatol Surg* 2000; 26: 425-427.
100. Coruh A, Abaci K, Gunay GK. Effect of topical nitroglycerine on the survival of ischemic flow-through venous flaps in rabbits. *J Reconstr Microsurg* 2004; 20: 261-266.

101. Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, Perlyn CA, Agrama MH. Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random-pattern skin flaps in rats. *Arch Facial Plast Surg* 1999; 1: 27–32.
102. Pal S, Khazanchi RK, Moudgil K. An experimental study on the effect of nifedipine on ischaemic skin flap survival in rats. *Br J Plast Surg* 1991; 44: 299–301.
103. Reus WF, Murphy RC, Hegggers JP, Robson MC, McCauley RL. Effect of intraarterial prostacyclin on survival of skin flaps in the pig: biphasic response. *Ann Plast Surg* 1984; 13: 29-33.
104. Knight KR, Crabb DJ, Niall M, Angus JA, Martin TJ, O'Brien BM. Pharmacologic modification of blood flow in the rabbit microvasculature with prostacyclin and related drugs. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 692-702.
105. Zachary LS, Hegggers JP, Robson MC, Murphy RC. Combined prostacyclin and thromboxane synthetase inhibitor UK 38485 in flap survival. *Ann Plast Surg* 1986; 17: 112-115.
106. Sasaki GH, Pang CY. Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability and acute skin flaps: effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 335-340.
107. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT. Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. *Ann Plast Surg* 1986; 16: 305-312.
108. Sawada Y, Hatayama I, Sone K. The effect of continuous topical application of heparin on flap survival. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 515–518.
109. Eryaman E, Işıksaçan V, Şaroğlu M, Gülanber G, Işıksaçan N. Free oxygen radicals and flap survival. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1999; 37: 79–83.
110. Gurlek A, Aydoğan H, Parlakpınar H, Bay-Karabulut A, Celik M, Sezgin N, Acet A. Protective effect of melatonin on random pattern skin flap necrosis in pinealectomized rat. *J Pineal Res* 2004; 36: 58- 63.
111. Komorowska-Timek E, Timek TA, Brevetti LS, Szuba A, Stuehlinger M, Hardesty RA, Buncke HJ. Oral administration of L-arginine decreases necrosis of the epigastric skin flap in the rat. *Ann Plast Surg* 2004; 53: 73–78.
112. Williams PB, Hankins DB, Layton CT, Phan T, Pratt MF. Long-term pretreatment with pentoxifylline increases random skin flap survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 65–71.
113. Pickens JP, Rodman SM, Wetmore SJ. The effects of extended perioperative pentoxifylline on random skin flap survival. *Am J Otolaryngol* 1994; 15: 358–369.
114. Eroğlu L, Karacaoğlan N, Uysal OA. The effect of pentoxifylline on venous flap survival. *Eur J Plast Surg* 2001; 24: 169–171.
115. Pang Y, Lineaweaver WC, Lei MP, Oswald T, Shamburger S, Cai Z, Zhang F. Evaluation of the mechanism of vascular endothelial growth factor improvement of ischemic flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112:556–564.
116. Foster BC, Arnason JT, Briggs CJ. Natural Health Products and Drug Disposition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 203-226.
117. Moreno S, Scheyer T, Romano CS, Vojnov AA. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition, *Free Radic Res* 2006; 40: 223-231.
118. Aqel MB. Relaxant effect of the volatile oil of *Rosmarinus officinalis* on tracheal smooth muscle. *J Ethnopharmacol* 1991; 33:57-62.
119. El-Rjoob AW, Massadeh AM, Omari MN. Evaluation of Pb, Cu, Zn, Cd, Ni and Fe levels in *Rosmarinus officinalis labiatae* (Rosemary) medicinal plant and soils in selected zones in Jordan. *Environ Monit Assess* 2008: 61-68



120. Peng Y, Yuan J, Liu F, Ye J, Determination of active components in rosemary by capillary electrophoresis with electrochemical detection, J Pharm Biomed Anal 2005; 39: 431-437.
121. Herrero M, Arráez-Román D, Segura A, Kenndler E, Gius B, Raggid MA, Ibáñez E, Cifuentes A. Pressurized liquid extraction-capillary electrophoresismass spectrometry for the analysis of polar antioxidants in rosemary extracts, J Chromatogr A 2005; 1084: 54-62.
122. Takaki I, Bersani LE, Vendruscolo A, Sartoretto SM, Diniz SP, Bersani-Amado CA, Anti-inflammatory and antinociceptive effects of Rosmarinus officinalis L. essential oil in experimental animal models, Cuman RK J Med Food 2008; 11:741-746.
123. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA, Ares I, García-Risco MR, Señoráns FJ, Reglero G. Acute oral safety study of rosemary extracts in rats J Food Prot 2008; 71: 790-795.
124. Atsumi T, Tonosaki K. Smelling lavender and rosemary increases free radical scavenging activity and decreases cortisol level in saliva. Psychiatry Res 2007; 150: 89-96.
125. Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD, Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata, Arch Dermatol 1998; 134: 1349-1352.
126. Papió C, Trabaud L, Comparative Study of the Aerial Structure of Five Shrubs of Mediterranean Shrublands. Forest Science 1991. 37: 146-159.

## ÖZGEÇMİŞ

25.06.1981 Tekirdağ doğumluyum. İlköğrenimimi Vize Cumhuriyet İlkokulu'nda, ortaokul Vize Lisesinde ve liseyi Çerkezköy Lisesi'nde tamamladım. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1999 yılında kazandım. 2006 yılında mezun oldum. Eylül 2006 – Temmuz 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Adli Tıp Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalıştım. Eylül 2007 Tıpta uzmanlık sınavında Düzce Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Araştırma görevlisi olarak 12.12.2007 tarihinde göreve başladım. Kasım 2012 de Tıpta uzmanlık tüzüğünde yer alan geçiş hakkımı kullanarak Meram Tıp Fakültesinde göreve başladım. Halen bu görevimde çalışmaktayım

