



**T. C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**RATLARDA ABDOMİNAL  
DERİ ADA FLEBİNDE BOTULİNUM TOKSİN-A  
İLE KİMYASAL GECİKTİRME  
UYGULAMASININ FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE  
ETKİSİ**

**Arş.Grv.Dr. Nazlı TOSUN**

**DANIŞMAN**

**Doç.Dr.Yavuz DEMİR**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK  
CERRAHİ ANABİLİMDALI**

**AFYONKARAHİSAR 2009**

**T.C.**

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**RATLARDA ABDOMİNAL**

**DERİ ADA FLEBİNDE BOTULİNUM TOKSİN-A  
İLE KİMYASAL GECİKTİRME UYGULAMASININ  
FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Arş.Grv.Dr. Nazlı TOSUN**

**AFYONKARAHİSAR 2009**

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHI  
ANABİLİM DALI

RATLARDA ABDOMİNAL

DERİ ADA FLEBİNDE BOTULİNUM TOKSİN-A  
İLE KİMYASAL GECİKTİRME UYGULAMASININ  
FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr.Nazlı TOSUN

DANIŞMAN  
Doç.Dr.Yavuz DEMİR

AFYONKARAHİSAR 2009

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI

**Tez Başlığı** : Ratlarda abdominal deri ada flebinde  
Botulinum Toksin-A ile kimyasal geciktirme  
uygulamasının flep yaşayabilirliği üzerine etkisi  
**Tezi Hazırlayan** : Arş.Grv.Dr. Nazlı Tosun  
**Tez Savunma Tarihi** :  
**Tez Kabul Tarihi** :  
**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Yavuz Demir

İş bu çalışma jürimiz tarafından PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE  
ESTETİK CERRAHİ ANA BİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak  
kabul edilmiştir.

Başkan

Üye

Üye

Üye

Üye

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

## TEŐEKKÜR

Çalışma hayatımdaki ve eğitim sürecimdeki katkılarından dolayı Anabilim Dalı başkanımız Doç.Dr.Yavuz Demir ve sevgili hocamız Yrd.Doç.Dr. Nurten Turhan Haktanır'a teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin oluşturulmasındaki katkılarından dolayı Patoloji AD Öğretim Üyesi Doç.Dr.Fatma Aktepe'ye, Biyokimya AD Öğretim Üyesi Doç.Dr.Tülay KÖKEN'e, Biyoistatistik AD Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Nurhan Doğan'a, AKÜ Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD Araştırma Görevlisi Dr.Murat Tüzüner ve Dr. Türker Üstün'e teőekkürü bir borç bilirim.

Tüm özel ve eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemin mimarları olan tüm aile fertlerime minnetimi ayrıca belirtmek isterim.

Uzmanlık sürecinde tanıdığım, her zaman yanımda olan Çoőğun ailesine, bana her zaman, her koşulda sevgisini, desteğini gösteren eőime çok teőekkür ederim.

Dr.Nazlı TOSUN

# İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	2
2.1.	DERİ FLEPLERİ	2
2.1.1.	FLEP TANIMI	2
2.1.2.	TARİHÇE	2
2.1.3.	SINIFLAMA	3
2.1.3.1.	KANLANMASINA GÖRE DERİ FLEPLERİ SINIFLAMASI	3
2.1.3.2.	MOBİLİZASYONUNA GÖRE DERİ FLEPLERİ SINIFLAMASI	4
2.1.3.3.	İÇERİĞİNE GÖRE DERİ FLEPLERİ SINIFLAMASI	6
2.2.	FLEP FİZYOLOJİSİ	6
2.2.1.	DERİNİN KANLANMASI	6
2.2.2.	DERİ KAN AKIMININ REGÜLASYONU	9
2.2.3.	FLEP KAYBI NEDENLERİ	11
2.3.4.	FLEP KAYBINI AZALTMAK İÇİN KULLANILAN AJANLAR	13
2.3.	DELAY FENOMENİ	15
2.4.	BOTULİNUM TOKSİN A	19
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV.	BULGULAR	29
4.1.	FLOURESCİN ANJİOGRAFİ	29
4.2.	MAKROSKOPİK GÖRÜNÜM	33
4.3.	FLEPLERİN YAŞAYAN ALANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	34
4.4.	HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	37
4.5.	BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	40
V.	TARTIŞMA	41
VI.	SONUÇ	48
VII.	ÖZET	49

VIII.	SUMMARY	51
IX.	KAYNAKLAR	53



## **TABLULAR**

**Tablo-I:** Deri dolaşımını etkileyen lokal ve sistemik nedenler

**Tablo-II:** Fleplerin elevasyon aşamasında floeurescein ile boyanan alan yzdzeleri

**Tablo-III:**Deney sonunda fleplerde yaşayan alan yzdzeleri

**Tablo-IV:**Deney sonunda fleplerde damar sayıları

**Tablo-V:** Deney sonunda fleplerde VEGF dzyeyleri

## ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflaması
- Şekil 2.** İçeriğine göre fleplerin sınıflaması
- Şekil 3.** Derinin kan dolaşımı
- Şekil 4.** A: Choke anastomozlar. B: Gerçek anastomozlar
- Şekil 5.** Flebin çizimi
- Şekil 6.** Enjeksiyon aralıklarının belirlenmesi
- Şekil 7.** Enjeksiyonun yapılışı
- Şekil 8.** Flebin elevasyonu
- Şekil 9.** Flebin tek pediküllü elevasyonu
- Şekil 10.** Flebin yerine sütüre edilmesi
- Şekil 11.** Sol femoral venden flourescein verilmesi
- Şekil 12.** Operasyon sırasında flourescein tutan alanların yüzdeleri
- Şekil 13.** Flourescein verilmiş kontrol grubu görüntüsü
- Şekil 14.** Flourescein verilmiş kontrol grubu wood lambası altında görüntüleri
- Şekil 15.** Flourescein verilmiş Grup 2 görüntüsü
- Şekil 16.** Flourescein verilmiş Grup 2 wood lambası altında görüntüleri
- Şekil 17.** Flourescein verilmiş Grup 3 görüntüsü
- Şekil 18.** Flourescein verilmiş Grup 3 wood lambası altında görüntüleri
- Şekil 19.** Kontrol grubunda flep elevasyonu sırasında, flep damarların görünümü
- Şekil 20.** BTA grubunda flep elevasyonu sırasında flep damarlarının görünümü
- Şekil 21.** Deney sonunda fleplerde yaşayan alanlar
- Şekil 22.** Kontrol grubu deney sonu görüntüsü
- Şekil 23.** Grup 2 deney sonu görüntüsü
- Şekil 24.** BTA grubu deney sonu görüntüsü
- Şekil 25.** Deney sonunda gruplarda fleplerin yaşayan ve nekrotik alanları
- Şekil 26:** Damar sayılarının karşılaştırılması
- Şekil 27:** Grup 1 histopatolojik görüntüsü
- Şekil 28:** Grup 2 histopatolojik görüntüsü
- Şekil 29:** Grup 3 histopatolojik görüntüsü
- Şekil 30:** Deney sonunda fleplerde VEGF düzeyleri

## I. GİRİŞ

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi’de tedavisi zor sorunlardan birisi de vücutta çeşitli nedenlerle oluşmuş geniş doku defektlerinin onarımıdır. Flep cerrahisi son yüzyılda çok gelişmiştir, özellikle mikrocerrahi alanındaki gelişmeler ve serbest doku aktarımları ile doku defektlerinin onarımında çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Doku defektinin geniş olduğu durumlarda flep çok büyük hazırlanarak alıcı alana transfer edildiğinde sık görülen sorunlardan birisi de distal nekrozlardır. Fleplerde distal nekroz gelişimini engellemek için deneysel ve klinik bir çok yöntem uygulanmaya gelmiştir. Bunlar içerisinde en etkin ve kabul edilen yöntemlerden birisi de flepte cerrahi delay uygulamasıdır. Bu yöntem asıl operasyon öncesi ek bir cerrahi girişim gerektirmesi nedeniyle son zamanlarda flep geciktirmesinin kimyasal ajanlarla yapılması üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunun için çeşitli kimyasal ajanlar denenmiştir, ancak herhangi bir ajanın kesin etkili olduğu konusunda herhangi bir fikir birliği yoktur.

Son yıllarda kimyasal geciktirme amacıyla deneysel çalışmalarda botulinum toksin-A kullanılarak bu ajanın etkinliği araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada rat random deri fleplerinde botulinum toksin A ile kimyasal geciktirme uygulamasının etkili olduğuna dair veriler elde edilmiştir. 2009 yılında yapılan başka modelde, random patern kutanöz deri fleplerinin yaşayabilirliği üzerine botulinum toksin A’nın etkileri araştırılmış ve botulinum toksin A’nın kutanöz mikrosirkülasyon sisteminde sempatik nöronlarda selektif baskılanma yaptığı ve vazodilatasyon yaparak kan akımını artırarak flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etki yaptığı gösterilmiştir. Son yıllarda ayrıca vazospastik hastalıklarda botulinum toksin A kullanımının vaskülariteyi arttırdığı ve ülserlerin iyileştiği gösterilmiştir. Fakat deri ada fleplerinde botulinum toksin A’nın etkisi konusunda çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Biz bu çalışmamızda geniş doku defektlerinin onarımında geniş boyutlarda flep kaldırılabilmesine olanak sağlayacak kimyasal geciktirme işlemini kimyasal sempatektomi ile vasodilatasyon yapıcı etkisi önceden gösterilmiş botulinum toksin A kullanılarak yapmayı ve deri ada flep uygulaması öncesi botulinum Toksin A ile kimyasal geciktirme uygulamasının flep yaşayabilirliği üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

## II.GENEL BİLGİLER

### 2.1.DERİ FLEPLERİ

#### 2.1.1.FLEP TANIMI

Kendi kan desteği ile aktarılabilen doku flep olarak tanımlanır. Bu kan desteği aktarım sırasında korunur veya yeniden oluşturulur. Flepler, deri, deri-fasya, deri-kas, kas, deri-kas-kemik içerecek şekilde planlanabilir.

Deri flepleri kanlanması yetersiz defektlerin ve tam kat deri defektlerinin onarımında fonksiyonel ve estetik açıdan tatmin edici sonuç elde edebilmek için en uygun seçenektir. Yaşamsal dokuların örtülmesi, çıkıntılı sahalarda kontur sağlanması için de uygun bir tercihtir (1, 2, 3, 4).

#### 2.1.2.TARİHÇE

Yaklaşık 3000 yıldan beri flepler kullanılmaktadır. Bilinen ilk flep kullanımı M.Ö. 1000 yılında Hindistan'da Kanghiara ailesi tarafından gerçekleştirilmiş ve burun defektlerinin pediküllü alın flebi ile onarımı yapılmıştır. M.Ö 600 yılında Susruda Samhita'nın burun rekonstrüksiyonu için alın ve yüzde pediküllü flepleri kullandığı rapor edilmiştir. 1597'de Tagliacozzi burun rekonstrüksiyonunda koldan tüp haline getirdiği pediküllü flebi kullanmıştır. Bu flepler nasıl beslendikleri bilinmeden rastgele keşfedilmiştir. Flep konusunda asıl gelişmeler derinin kanlanmasının anlaşılmasıyla başlamıştır. Carl Manchot 1889'da damarlar konusunda ayrıntılı çalışmalar yapmış ve damarların beslediği anatomik deri bölgelerini yayınlamıştır. Fakat cerrahlar flep cerrahisinde vasküler anatomiden ziyade flep tasarımına yönelmiş ve pek çok değişik flep tanımlanmıştır. 1896 yılında Tansini mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu için latissimus dorsi kas flebini tanımlamıştır. Gillies 1920'de tüp haline getirdiği pediküllü flepleri kullanmıştır. 1946'da Stark osteomiyelit tedavisinde iyi kanlanan kas flebini tanımlamıştır. McGregor, 1963'de alın flebi ile orta yüz rekonstrüksiyonu yapmıştır. McLean, 1970' de geniş skalp defektini omentum ile onararak insanlarda ilk başarılı serbest flebini uygulamıştır. 1973' de Taylor serbest kasık flebi uygulamıştır. 1980'den beri serbest flep uygulamaları oldukça gelişmiş ve yaygın şekilde kullanılır olmuştur (1).

### 2.1.3.SINIFLAMA

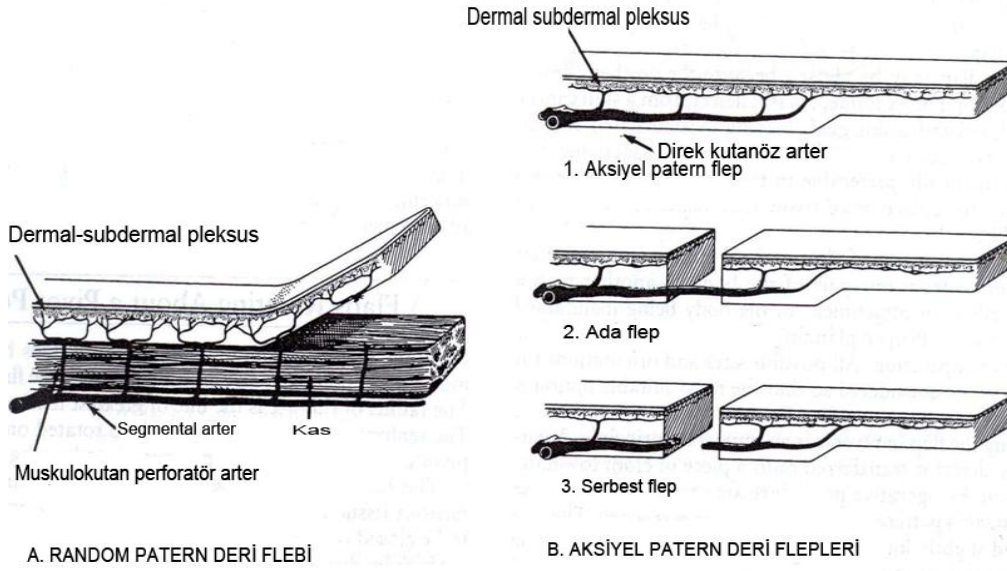
1970'de flepler içerdikleri dokulara göre kas, kas-deri, fasya, fasya-deri flepleri gibi tanımlanmaya başlamıştır. Deri flepleri kanlanmasına, içerdikleri dokuya, mobilizasyonuna göre sınıflandırılabilir.

#### 2.1.3.1. KANLANMASINA GÖRE DERİ FLEPLERİ SINIFLAMASI

Kanlanmasına göre deri flepleri rastgele (random) ve aksiyel (arteriyel) flepler olarak ayrılır (Şekil 1).

Rastgele Tasarlanan (Random Patern) Flepler: Lokal deri flebi olarak bilinirler, subkutan pleksustan beslenirler. Spesifik arteriyel- venöz sistemi yoktur. Herhangi bir bölgeden hazırlanabilirler. Boy/en oranına göre boyutları sınırlandırılır, boyu eninin iki katından fazla olmamalıdır (1, 3, 4).

Aksiyel (Arteriyel Patern) Flepler: Tanımlanmış arteriyel-venöz sistemi olan deri flepleridir. Uzun aksı boyunca kasın yüzeyinde subkutan doku içerisinde uzanan spesifik direk kutanöz arter ve ven içerir. Flebin boyu daha uzun hazırlanabilir, direk kutanöz arterin uzandığı bölgenin distalinde, rastgele subdermal pleksustan beslenen distal deri de flebe eklenebilir. Bu flep pedikül etrafındaki diseksiyon miktarına göre yarımada, ada flep olarak kaldırılabilir. Ayrıca mikrocerrahi alandaki gelişmeler sayesinde serbest flep olarak da kaldırılabilir (1, 3, 4).



**Şekil 1:** Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflaması . Place MJ, Herber SC, Hardesty RA. Basic techniques and principles in plastic surgery. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, 5<sup>th</sup> Editions. Grabb and Smith s Plastic Surgery. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:13-25

#### 2.1.3.2.MOBİLİZASYONUNA GÖRE DERİ FLEPLERİ SINIFLAMASI

**Lokal Flepler:** Bir nokta etrafında dönenler ve defekte doğru ilerletilenler olarak kendi içinde iki gruba ayrılırlar. Defekte komşu alandan planlanırlar ve defekt bölgesi ile renk ve doku uyumuna sahiptirler (1, 3, 4).

**Rotasyon flepleri:** Sabit bir nokta etrafında yarım daire şeklinde hazırlanıp defekte döndürülürler. Bu döndürme işlemi sırasında flep yarıçapında gerginlik olursa rotasyonu arttırmak için pivot noktasında flebin tabanından back-cut yapılması veya burrow üçgeni çıkarılması gerekebilir (1, 3, 4).

**Transpozisyon flepleri:** Defekte komşu dokudan bir eksen etrafında dönecek şekilde hazırlanan dörtgen şeklinde fleptir. Limberg flebi en yaygın kullanılan örnektir (1, 3, 4).

**İnterpolasyon flepleri:** Aslında transpozisyon flebine benzer, farkı flebin pedikülünün sağlam doku köprüsü altından veya üstünden geçirilerek defekte döndürülmesidir. Nazolabial flep güzel bir örnektir (1, 3, 4).

İlerletme Flepleri: Flebin hareket yönü flepten defekte doğru düz plandadır, rotasyon veya laterale hareket olmaz (1, 3, 4).

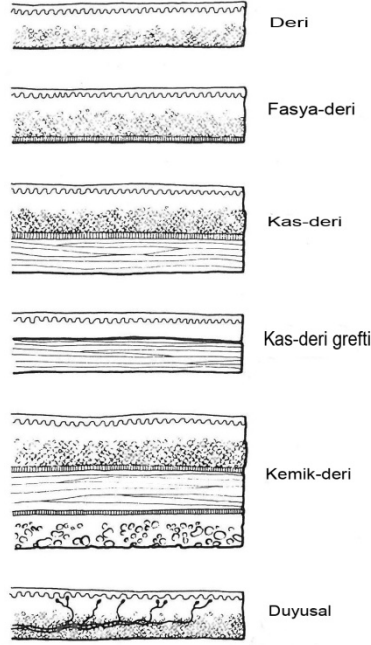
- Tek Pediküllü İlerletme Flepleri: Dörtgen şeklinde flep, derinin elastikiyetinden faydalanılarak defekte doğru düz çizgide ilerletilir. İlerletmeyi arttırmak için flep tabanından iki taraflı burrow üçgeni çıkarılması gerekebilir (1, 3, 4).
- Çift Pediküllü İlerletme Flepleri: Defekte komşu ve paralel planda bir insizyon yapıp ciltaltından defekte kadar diseksiyon yapılır. Flep defekte doğru lateral yönde ilerletilir, donör alan deri grefti ile kapatılır (1, 3, 4).
- V-Y İlerletme Flepleri: Defekte komşu dokudan V şeklinde insizyon yapıp flep defekte ilerletilir ve donör alan Y şeklinde kapatılır (1, 3, 4).

Uzak Flepler: Uzak flepler pediküllü veya serbest flep şeklinde aktarılabilir.

- Pediküllü uzak flepler: Defekte uzak fakat pozisyonla komşu şekle getirilen bölgeden random patern veya aksiyel patern şeklinde hazırlanan flep defekte aktarılır. Defekt alanı lokal fleplerle kapatılamıyorsa uzak bölgeden pediküllü flep uygulanabilir. Flebin kendi dolaşımının başlaması için 3 hafta beklenip pedikül ayrılır. Çapraz kol, çapraz bacak ve kasık flebi örneklerdir (1, 3, 4).
- Serbest Flepler: Mikrocerrahideki gelişmeler sayesinde son dönemlerde popülerize olmuştur ve bu gelişme nedeniyle pediküllü uzak fleplere rağbet azalmıştır. Flep spesifik arter ve veni ile taşınarak defekte aktarılır ve flebin dolaşımı alıcı alanda arter ve ven anastomozu ile sağlanır (1, 3, 4).

### 2.1.3.3. İÇERİĞİNE GÖRE DERİ FLEPLERİ SINIFLAMASI

Deri, fasya-deri, kas-deri, kemik-deri, sensöriyal deri flepleri olarak sınıflanabilirler (Şekil 2). (1, 3, 4).



**Şekil 2.** İçeriğine göre fleplerinin sınıflaması. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and Physiology of Skin Flap Surgery. In: McCharty JG, Saunders WB. Plastic surgery. Philadelphia. 1990:278

## 2.2.FLEP FİZYOLOJİSİ

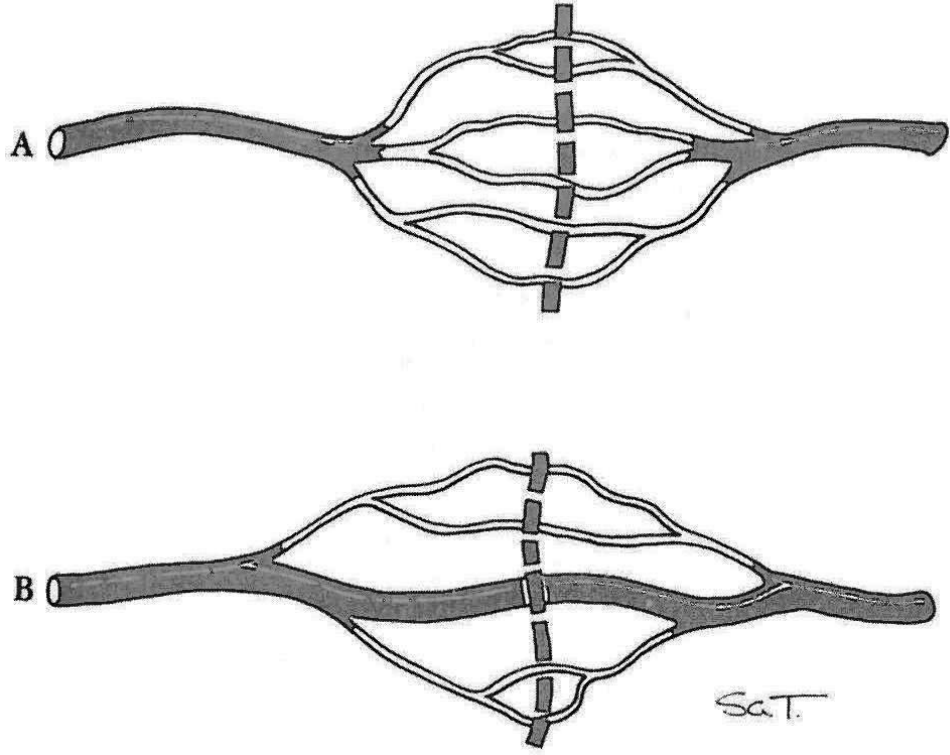
### 2.2.1.DERİNİN KANLANMASI

Deri vücudun en büyük organıdır. Derini dolaşımı zengin ve geniş olmasına rağmen derinin metabolik ihtiyaçları azdır, bu nedenle mevcut deri dolaşımının az bir kısmı derinin yaşaması için yeterlidir. Bu da deri flepleri için bir avantajdır. Derideki normal kan akımı 20ml/dk/100gr, kapiller yoğunluğu 16-55/mm<sup>2</sup> dir (5,6).

Derinin kanlanmasının ana kaynağı aortadan çıkan segmental damarlardır. Segmental damarlar derinden yüzeye doğru ilerlerler. Bu damarlar kaslar arasındaki fibröz septaları izleyerek bazıları direkt olarak deriye, çoğu ise kas içine giden dallara ayrılırlar. Direkt olarak deriye giden dallara septokutan damarlar, kaslar içinden geçerek deriye ulaşan damarlara muskulokutan damarlar adı verilir. Septokutan damarların bir kısmı deri altında yüzeysel olarak seyrederek.







**Şekil 4.** A.Choke anastomozlar.B:Gerçek anastomozlar. Taylor GI. Derinin Kanlanması. In Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, 6.Baskı. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins. 2009;35

Kutanöz venler de arterlerle birlikte seyredip, subdermiste birbiriyle bağlantılı damarlardan oluşurlar. Perforan venler, perforan arterlerle birlikte seyredip, derin dokuda kaynak arterlerin eşlik eden venlerine drene olurlar (5, 6).

Ian Taylor, deri ve kemik arasında uzanan bir kaynak arterin beslediği tüm dokuları anjiozom olarak isimlendirmiş ve tüm vücutta birbiriyle bağlantılı anjiozomlar haritası çıkarmıştır. Böylece aksiyel flep olarak kaldırılacak dokunun güvenlik sınırlarının tahmin edilebilmesi amaçlanmıştır (5, 6).

Deri dolaşımı, fasya, subkutan doku ve deri olmak üzere üç anatomik seviyede beş pleksustan oluşur (Şekil 3). Bu pleksuslar fasyal (subfasyal ve prefasyal), subkutanöz, subdermal, dermal, subepidermal olarak isimlendirilir ve septokutan veya muskulokutan damarlar tarafından beslenir. Fasyal pleksus kutanöz arterin derin fasya düzeyinden geçerek oluşturduğu pleksusdur, subfasyal olan minördür, asıl baskın olan prefasyal pleksusdur ve flebe derin fasyanın dahil edilmesiyle flep yaşayabilirliği artırılabilir. Prefasyal pleksus ekstremitelerde

baskındır. Subkutanöz pleksus, subkutan yağ doku içerisinde yer alan yüzeysel fasya içindeki muskulokutan damarlardan oluşan pleksusdur. Gövdede baskın pleksusdur. Cildin insizyonu sırasında olan kanamanın kaynağıdır. Subdermal pleksus, subkutan pleksusdan dermise uzanan damarlar tarafından oluşturur. Derinin kanlanması primer role sahiptir. Üstte bulunan iki pleksusu besler. Yaygın anostomoz ağına sahiptir. Dermal pleksus, arteriollerden oluşur, kas yapılarına sahiptirler ve ısı regülasyonunda fonksiyon görür. Subepidermal pleksus, kapillerlerden oluşur, derinin beslenmesini sağlar (5, 6).

Flep fizyolojisi mikrosirkülasyon düzeyinde başlar. Arteriol, kapiller, venül ve arteriyovenoz anostomozlar derinin mikrosirkülasyonunu oluşturur. Terminal arterler retiküler dermiste kapiller ağına girerek sonlanırlar. Duvarın da kas bulunan son yapı prekapiller sfinkterlerdir. Bu sfinkterler kapiller ağdaki kan dolaşımını düzenlerler. Arteriyoller ile venler arasında direk bağlantı oluşturan A-V anostomozlar vardır ve kan akımı bu anostomozlardan kapiller yatağına uğramadan geçer. Dolayısıyla beslenme fonksiyonundan ziyade ısı regülasyonunda rol alırlar (5, 6)

#### 2.2.2.DERİ KAN AKIMININ REGÜLASYONU

Deri kan akımının düzenlenmesi lokal veya sistemik şekilde olabilir (Tablo-I). Lokal kontrol, metabolik ve fiziksel değişikliklerle yapılır. Hiperkapni, hipoksi, asidoz, hiperkalemi, hipertermi vazodilatasyona neden olur. Doku perfüzyon basıncındaki artışa bağlı olarak myojenik refleks arteriyel basınçtan bağımsız olarak kutanöz damarlara etki ederek vazokonstrüksiyona neden olur. Hipotermi ve kan viskozitesindeki artış vazokonstrüksiyona neden olur. Anemi hemodilüsyon nedeniyle kan akımını arttırır, polisitemi, orak hücreler, kan akımını bozarlar (1).

**Tablo-I:** Deri dolaşımını etkileyen lokal ve sistemik nedenler

	<b>Vazokonstriktör</b>	<b>Vazodilatör</b>
<b>NÖROLOJİK</b>	$\alpha$ Adrenerjik, Seratonerjik	$\beta$ Adrenerjik, Kolinergic
<b>HUMORAL</b>	PG F <sub>2</sub> , Trombaksan A <sub>2</sub> Endotelinler	Nitrik Oksit, Bradikinin Histamin, Prostosiklin, Trombin Adenozin difosfat, Prostaglandin,
<b>METABOLİK</b>	-	Hipoksi, Asidoz, Hiperkarbi
<b>FİZİKSEL</b>	Viskozite, Hipotermi,	Hipertermi, Sempatektomi

Sistemik kontrol nöral ve humoral regülasyonla olur. Nöral regülasyon dominant role sahiptir. Sempatik lifler  $\alpha$  adrenerjik reseptörlerle vazokonstriksiyon,  $\beta$  adrenerjik reseptörlerle vazodilatasyon, seratonerjik reseptörlerle (arteriovenöz anostomozda yerleşirler) vazokonstriksiyon yaparlar. Humoral regülasyon sistemik vazoaktif maddelerle ve spesifik reseptörleriyle yapılır. Norepinefrin ve epinefrin  $\alpha$  adrenerjik reseptörlerle vazokonstriksiyon, serotonin, trombaksan A<sub>2</sub>, prostoglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  vazokonstriksiyon, prostoglandin E<sub>1</sub>, prostoglandin I<sub>2</sub> ( prostosiklin ), histamin, bradikinin, lökotrien C<sub>4</sub> ve D<sub>4</sub> vazodilatasyona neden olur. Endotel hücresi deri kan akımı dengesinin korunmasında ana rol oynar. Asetilkolinin vazodilatatör etkisi için Nitrik Oksit ( NO ) üreten intakt endotel şarttır. Serotonin, trombin, ADP, histamin NO salınımını stimüle ederek vazodilatasyona neden olurlar. Endotelinler endotel tarafından salınan bir grup polipeptittir ve NO'den bağımsız direk vazokonstriktör rol alırlar. Direk veya indirek travmalara bağılı endotel hücre kaybolursa veya fonksiyon göremez hale gelirse, tromboz ve iskemi oluşur, reperfüzyon NO salınımını azaltır, nötrofil adezyonu artar ve vazokonstriksiyon olur (2, 7, 8, 9).

Sempatik sinir sistemi damarlarda direk innervasyon yapar ve indirek çalıştığında bazal vasküler tonusun en önemli koruyucusudur. Bu tonus normal şartlarda arteriovenöz anostomozlardan akımı sağlar. Bir flep kaldırıldığında vasküler dengesi bozulur. Sempatik liflerdeki kesilmeye bağılı vazokonstriktör

nörotransmitterler salınır, kan akımının kesilmesine bağlı perfüzyon basıncı düşer ve iskemi olur. Bu ilk akut hiperadrenerjik durumun ardından nonadrenerjik durum olur ve sonuçta vazodilatasyon gelişir. Flebin yaşayabilmesi için dolaşımının sağlanması ve iskeminin etkilerinin en aza indirilmesi gerekmektedir. Bu dolaşım da ilk 6-12 saatte sağlanmalıdır, sağlanamazsa geri dönüşümsüz hasar başlar (2, 3, 7).

### 2.2.3. FLEP KAYBI NEDENLERİ

Fleplerde kayıp en sık iskemi nedeniyle olur. Deri fleplerinde iskemi birçok nedene bağlı olabilir, bu nedenler ekstrensek ve intrensek olarak sınıflanabilir. Ekstrensek nedenlerden genel olanlar; infeksiyon, sistemik vasküler hastalıklar, yüksek veya düşük kan basıncı, sigara kullanımı, yetersiz beslenme, serebrovasküler hastalıklar, KOAH, KKY, immunsüpresyon, radyasyon tedavisi, aritmiler, obezite, ileri yaş, lokal olanlar; flebe bası, flep ve pedikülde gerginlik, anostomozda trombus olması, pedikülde katlanma olması, cerrahi yetersizlik, enfeksiyondur. İntrensek tek neden ise flepte yetersiz kan akımıdır (2, 3, 7).

Flep nekrozunda en kritik faktör ise flebin içeriğidir. Deri flepleri, kas fleplerine göre daha az kanlansa da iskemiye dayanıklılığı daha fazladır. Bu da derinin daha az metabolik ihtiyacının olması ve iskemiye daha dirençli olmasındandır. Birçok çalışmacı flep nekrozunun önlenmesinde delay fenomenine yönelmiştir. Distal flep nekrozunda, flep distalindeki perfüzyon basıncında düşme veya arteriollerde vazokonstrüksiyon nedeniyle kan akımının yetersiz olması en önemli rolü oynar. Reinisch yaptığı çalışmada arteriovenöz şantların flep kaybında rol oynadığını göstermiştir. Akut olarak eleve edilmiş fleplerde distal arteriovenöz şantın kapiller yatağa yeterli besin akımını engellediğini tespit etmiştir (2). Diğer taraftan delay edilmiş fleplerin distal arteriovenöz şantlarının kapanmaya uğradığı, böylece besin akımının devam ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte Kerrigan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise arteriovenöz şantın distal flep canlılığını belirlemede çok önemli olmadığı belirtilmektedir. Distal flep nekrozu, pedikül damarlarına yeterli uzaklıkta perfüzyon basıncında düşme veya küçük arteriollerde vazokonstrüksiyondan dolayı yetersiz kan akımının bir sonucu olduğunu düşünmektedirler (2). Pediküllü

flebin elevasyonundan sonra hasara lokal cevap olarak sempatektomi, katekolamin salınımı olmakta ve proksimal canlı bölümünde kan akım azalmaktadır. Böylece distal bölümde lokal iskemi oluşmakta ve vazokonstrüksiyonla sonuçlanmaktadır. Flebin proksimal bölümünden yeterli perfüzyon basıncı olmaması nedeniyle distal flep nekrozu oluşabilmektedir (10, 11, 12). Flep kaldırıldıktan sonra özellikle flebin distalinde iskemik alanda metabolik değişiklikler olur. İskemik dokuda karbondioksit (CO<sub>2</sub>) ve laktik asit düzeyi artar, oksijen (O<sub>2</sub>), glukoz, ATP düzeyleri düşer ve anaerobik metabolizmaya dönüş olur. PGI<sub>2</sub> ve tromboksan seviyesi artar, glukoz tüketimi artar. Glukoz tüketimi postoperatif 3. günde en yüksek seviyededir ve 7. günde normale döner. Bu anaerobik metabolizma sırasında toksik oksijen radikalleri artar ve hücrel hasara neden olurlar, lokal akut inflamasyonu, nötrofil birikimini ve adhezyonunu tetiklerler. Koruyucu süperoksit dismutaz enzim seviyeleri flep distalinde azalır. Nötrofiller iskemi reperfüzyon hasarında iki şekilde rol oynar. Direkt damar endotel hasarı oluşturarak damar bütünlüğünü bozabilir, damar bütünlüğü bozulması ödem, kanama ve tromboza neden olur ve bu da iskemiye arttırır. Nötrofillerin diğer rolü de damar lümeninde agregre olarak mikrovasküler oklüzyon oluşturup iskemiye arttırmalarıdır (13).

Eleve edilen flepte akut patofizyolojik olaylar özetlenecek olursa; elevasyon esnasında, cilt kan damarları ve sempatik sinirler kesilir. Bu kan akımında dramatik değişimle sonuçlanır. İlk 18 saat içinde katekolaminlerin salınması ve kan akımında azalmaya sekonder olarak perfüzyon basıncında düşme olur. Flep distalinde ilk 12 saat süresinde yetersiz kan akımı vardır, geri dönüşsüz iskemi flep nekrozu ile sonuçlanır. İskemi aşıkardığında, pek çok metabolik vazodilatatör (CO<sub>2</sub>, laktat, prostaglandinler, histamin, v.b.) hep birlikte etki ederek yavaş yavaş kan akımını arttırır. Postoperatif 12-48 saatlerden itibaren sempatik vazokonstriktörlerin azalmasıyla kan akımı daha da artar. Bu etkilerden yalnızca flep proksimali yararlanır, flep distalindeki iskemik hasar 12 saatten sonra geri dönmez. Kısa süre içinde yeni bir denge kurulur, flep yatağında ve periferde yara iyileşmesi başlar. Sağlıklı zeminde 4- 5. günlerde flep orijinal primer kan desteği olmaksızın yeterli kollateral dallanmalarla desteklenir (13).

#### 2.2.4. FLEP KAYBINI AZALTMAK İÇİN KULLANILAN AJANLAR

Deri flebinin kenarlarının nemli tutulmasının, sıcak tutulmasının, hiperbarik oksijen tedavisinin flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir (14). Ayrıca flep yaşayabilirliğini arttırmak için bir çok ajan denenmiştir. Değişik antiadrenerjik ajanların flep canlılığı üzerine etkileri araştırılmıştır. Flebin elevasyonu sırasında katekolaminlerin salınması nedeniyle hiperadrenerjik durum oluşur ve bu da vasokonstrüksiyona neden olur (14). Akson blokerleri otonom sinir sistemini çeşitli düzeylerde bloke edebilirler. Rezerpin ve guanetidinin norepinefrin düzeyini düşürmesinden dolayı flep canlılığını arttırabileceği düşüncesiyle rezerpin, dopamin ve guanetidin ile çalışmalar yapılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Sonuç olarak bu ajanların sadece preoperatif verilebileceği önerilmiştir (2, 10, 14, 15).

Reseptör blokerleri:  $\alpha$  reseptörler vazokonstrüksiyon,  $\beta$  reseptörler vazodilatasyon yapar. Adrenerjik sinir uçlarında çeşitli mekanizmalarla noradrenalin depolarını boşaltıp salıverilmesini azaltırlar.  $\alpha$  reseptör blokerlerinden fenoksibenzamin, fentolamin, talazolin ve timoksamin, klorpromazin,  $\beta$  reseptörleri aktive eden ajanlardan epinefrin, isoproteronol, metaproteronol, terbutalin, isoxsuprine,  $\beta$  reseptör blokeri propranolol bir çok çalışmada araştırılmıştır (10, 13, 15, 16). Fentolamin, alfa adrenerjik reseptör blokeri olmakla beraber ek olarak düz kasları gevşetici etki yapar. Fentolamin adrenalinin periferik etkilerini geri çevirerek flep canlılığını artırır (13,16). Fenoksibenzamin ve fentolamin ile yapılan deneylerde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (10, 13). Klorpromazin, alfa adrenerjik blokajla direkt vazodilatatör etki yapabilir, histamin ve serotonin reseptörlerine antagonist etkilidir. Bu ajanı Angel rat dorsal flebinde kullanarak çalışmış ve bu ajanın flep yaşamında yararlı etkileri olduğunu bulmuşsa da, bu da diğer ajanlarda olduğu gibi halen tartışmalıdır (13).

$\beta$  adrenerjik reseptörler, çizgili kasta cilde göre daha yoğun olarak bulunurlar ve bu reseptörleri aktive eden ajanların cilde olan etkileri sınırlıdır. Propranolol, nonselektif beta adrenerjik blokerdir. Bu ajan bazı rat ve domuz çalışmalarında kullanılmış, fakat yine çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (10, 13, 16).

Direkt düz kas gevşeticileri: Düz kas gevşemesine etki yapan ilaçlar, hidralazin, nitrogliserin, diazoksit, dimetilsülfoksit ve çeşitli kalsiyum kanal blokerleridir. Hidralazinin endotelden NO salınımını artırır ve düz kas hücresinde hiperpolarizasyon yapar. Arteriyollerin düz kaslarını gevşeterek periferik direnci azaltır (13, 16). Yapılan çalışmalar sonucunda preoperatif verildiğinde düşük doz hidralazinin flep yaşamını arttırmada etkili olabileceği düşünülmektedir (10, 13, 16). Nitrogliserin, vasküler düz kas gevşemesine doğrudan etkili organik nitrattır. Düz kas hücreleri ve endotelden NO salınımını artırır. Venöz sistem üzerine etkisi arteriyel sistem üzerine olan etkisinden daha fazladır (16). Çeşitli araştırmacılar flep kaybında venöz konjesyonu arteriyel yetmezliğe göre daha büyük bir problem olarak varsaymaktadır ve bu sebeple nitrogliserinin, dolaşım yetmezliği olan cilt fleplerinde yararlı olabileceğini düşünmektedir. Rat ve domuzlarda yapılan araştırmaların çoğunda flep yaşamını arttırdığı belirtilirken bir çalışmada flep yaşamında artış bulunamamıştır (10, 13, 16). Doku ödemi azaltarak kan akımını düzelttiği iddia edilen dimetil sülfodioksit kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçları da çelişkilidir ve kan akımını etkilediği ölçümlerle gösterilemediği için klinikte kullanılmamıştır (10, 13, 17).

Kalsiyum kanal blokerleri: İskemik durum hücre membranını boydan boya kat ederek kalsiyum regülasyonu yapan kanalları dramatik şekilde değiştirir. Bu ajanlar vasküler yanıtı yapabilir. Hücrelere kalsiyum girişi inhibisyonu yaparak iskemik toleransı arttırabilir ve vasküler spazmın sınırını uzatabilir. Pek çok araştırmacı çeşitli kalsiyum kanal blokerlerinin cilt fleplerinde flep yaşamını arttıracaklarını düşünerek denemeler yapmıştır fakat sonuçlar olumsuz olmuştur (10, 13, 16).

Yukarıda bahsettiğimiz ajanlar dışında prostaglandinler ve blokerleri, kan reolojisini değiştiren ajanlar, steroidler, hiperbarik oksijen ve serbest oksijen radikallerini temizleyen ajanlar çalışılmış fakat belirgin faydaları görülmemiştir. Bu konuda bir konsensüse varılamamıştır (10, 13).



### 2.3.DELAY FENOMENİ

Flep cerrahisi uygulanırken en sık karşılaşılan problem flep distalinde nekroz olmasıdır. Bu nekroz genellikle, küçük arteriollerde vazokonstriksiyon ve perfüzyon basıncında düşme ile flebin distaline yeterli kan akımının olmaması sebebiyle görülür (2). Distal flep canlılığını arttırmak için en çok kullanılan ve araştırılan mekanizma delay yöntemidir. Uzun yıllar bu yöntem cerrahi geciktirme olarak uygulanmış, fenomenin etki mekanizmasının araştırılması sonrasında kimyasal ajanlarla geciktirme popülerize olmuştur. Birçok ajan bu nedenle araştırılmıştır. Geleneksel cerrahi geciktirme prosedürü flep yerinden taşınmadan kan dolaşımının bir miktar kesintiye uğratılmasıyla yapılır.

Delay fenomeni şu teorilerle açıklanmaktadır. Random patern flebin periferinde kan akımı kesildiğinde flep pedikül aksı boyunca kan akımı artmaktadır (2).

İskemiye tolerans gelişmesi; Delay uygulamasından sonra hücreler hipoksiye alışır ve ikinci operasyondan sonra nekroz daha sınırlı olur.

Sempatektomi vazodilatasyon teorisi: Sempatik lifler kesildiği için vazodilatasyon olur ve kan akımı artar.

Flep içine şant hipotezi: Bu teori sempatektominin prekapiller sfinkterleri arteriyovenöz anastomozlardan daha fazla dilate ettiği varsayımına dayanır. Kapiller yatak bypass edilerek sonuçta besleyici olmayan kan akımı artar.

Hiperadrenerjik durum: Cerrahi sonrası epinefrin ve norepinefrin gibi vazokonstrüktör ajanların doku konsantrasyonları artar. Geciktirme prosedüründen sonra kan desteği azalır fakat doku nekrozuna yol açacak ölçüde değildir. İkinci prosedür öncesine kadar vazokonstrüktör maddelerin seviyesi normale döner. İkinci prosedürde vazokonstrüktör maddelerdeki yükselme, geciktirmesiz kaldırılan fleplerdeki kadar değildir. Bu yüzden geciktirme yapılan fleplerde distal nekroz gelişimi daha azdır.

1933 yılında Almanya da geciktirme fenomeni ile ilgili yapılan erken çalışmalarda fleplerin uzun aksı boyunca küçük damarlarda ki longitudinal re-oryantasyonlar, damar boyutlarında artış ve subdermal pleksuslardaki küçük damarların sayıca artışı tespit edilmiştir (2). 1999'da Dhar ve Taylor yaptıkları çalışma da, flepte geciktirme işlemiyle yeni damar oluşumunda artış olmasından

ziyade arterlerin kalibrasyonunda artış olduğunu göstermişlerdir. Bu artışın da en çok choke damarlarında olduğunu göstermişler. Sonuçta komşu vasküler bölgeler arasındaki choke damarlarda progressif dilatasyon olduğunu göstermişler. Ayrıca geciktirme işlemi sırasında oluşan olayları ayrıntılı olarak incelemişler ve aşamalar halinde ayırmışlar (18).

Faz1: Bütün flep damarlarında 3. saatte spazm olur. 24 saatte yavaş yavaş dilatasyona döner. Histolojik olarak hücresel elemanlarda minimal değişiklik olur.

Faz2: 24-72. saat arasında flep arterlerinin kalibrasyonunda artış olur, özellikle choke damarlarda. Choke arterlerin endotelinde noktasal defektler olur, lümen artışına bağlı damar duvarı incelir, hücre bölünmesinde dramatik artış olur, tüm tabakalarda hiperplazi olur. Düz kas hücreleri aktiftir ve uzarlar.

Faz 3: 72 saat-7 gün arası: Damar duvarında dilatasyon yavaş oranda artmaya devam eder. Ayrıca damar duvarındaki kalınlaşmaya bağlı damar boyutu artar.

Faz 4: 7 gün sonrası: Choke damarlarda kalıcı ve geri dönüşümsüz dilatasyon olur (18).

Myers ve Cherry geciktirme işleminin başarılı olabilmesi için aksiyel damarların bir kısmının kesilmesi ile parsiyel iskemi oluşturulmasının gerektiğini belirtmişler, böylece flebin iskemi periodunda direncinin arttırılabileceğini savunmuşlardır. “Ischemic preconditioning” dokunun kısa sürelerle iskemiye maruz bırakılmasıdır. Bu uygulama ile dokunun iskemiye direnci arttırılır. Bu ilk kez 1986’da Murray tarafından köpek miyokard infarktüsünün azaltılması için kullanılmış ve tanımlanmıştır. Daha sonra diğer organlarda da çalışılmıştır (19). “Ischemic preconditioning” kavramının dokuyu koruma mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Reese ve arkadaşlarının distal flep nekrozuyla ilgili yaptıkları deneysel çalışmalarda fleplerde nötrofil ve ürünlerinin birikiminin geciktirme işlemi ve iskemi periyotlarıyla azaltıldığı, dolayısıyla distal flep canlılığında artış sağlandığı tespit edilmiştir (2). Hooper ve arkadaşları, proteinlerin fosforilasyonunu sağlayan protein kinaz C enziminin aktivasyonu ile hücresel korunmanın sağlanacağını ileri sürmüşlerdir. Bunun da “Ischemic preconditioning” kavramını taklit ettiğini bulmuşlardır (2). Ayrıca monofosforil lipid A da bu metodun geç fazını taklit eder.

Ghali ve arkadaşları 2007'de vasküler delay fenomeninin mekanizması konusunda yapılan araştırmaları toplamışlar. Erken dönemde sempatik tonusda değişme olur. Flep elevasyonundan hemen sonra sempatik liflerin kesilmesine bağlı salınan nörotransmitterler nedeniyle hiperadrenerjik durum olur, ağırlıklı olarak prekapiller sfinkterlerin etkilenmesiyle iskemi artar. Bu durum postop 30. saatte sona erer. Flebin sonraki elevasyonunda norepinefrinin tükemi olmasına bağlı vazodilatasyon olur. Choke damarlarında dilatasyon ve yeniden oryantasyon olur. Choke damarları hem dilate olur hem de komşu vasküler bölgelerle birleşimi sağlar. Geciktirme uygulanmış hücrelerde enerji gereksinimi azalır, enerji metabolizması değişir, elektrolit dengesi daha iyi sağlanır, reaktif oksijen radikalleri azalır, aktive nötrofillerin salınımı azalır, apoptozis azalır, mikrosirkülasyon daha iyidir, bütün bunlar dokunun iskemiye toleransını arttırır. Geç dönemde de dokuda metabolik değişiklikler olur. Oksijen ve glukoz kullanılır, araşidonik asit ürünleri dengelenir. Murphy rat deri flebi modelinde cerrahi geciktirme uygulandığında araşidonik asit metabolitlerinin üretimini arttığını, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , tromboksan ürünlerinin arasındaki dengenin bozulduğunu, dengenin vazokonstrüksiyon lehine döndüğünü göstermiş. Geciktirilmif flebin elevasyonundan sonra bu tromboksan ürünlerine cevabın köreldiğini, PGE<sub>2</sub> düzeyinin arttığını, dolayısıyla flep yaşayabilirliğinin arttığını göstermiş. Geciktirme uygulanmazsa, bu metabolitlerin ani artması sonucu vasokonstrüksiyon lehine bozulan denge nedeniyle flepte progressif iskemi ve flep yaşayabilirliğinde azalma olur. Geciktirme fenomeninin geç döneminde iskeminin primer tetikleyici olduğu vasküler değişiklikler olur. Angiogenesis ve vaskulogenesis mekanizmalarıyla yeni damar gelişimi olur. Anjiogenesis, daha önce var olan kapillerlerden yeni mikrodamarlar filizlenmesidir. Vaskulogenesis ise kemik iliğinden salınan endotelial öncü hücreler tarafından yeni damar oluşumudur. Anjiogenetik sitokinler, büyüme faktörleri (fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi) geciktirme süresince artar ve yeni damar gelişimine öncülük ederler. Bunlar endotel hücrelerin migrasyonunu, proliferasyonunu, kapiller tomurcuklanmayı uyarırlar. Yaptıkları çalışmada 72 saat içinde kemik iliği kaynaklı endotel öncü hücrelerinin iskemiye iyileştirdiğini göstermişler. Anjiogenesis ve choke damarlarında genişleme geciktirmenin erken

döneminde olurken vaskülogenezis geciktirmenin daha geç safhalarında olur ve daha uzun süre geciktirme de olur. Endotel öncü hücreleri geciktirmenin 3-7. günlerinde bulunmasına rağmen maksimum etkinlikleri 2. haftada olur. Anjiogenezis ve choke damarlarında genişleme ise 48. saatte görülmeye başlar (19).

Geciktirmenin yeterli zamanlamasını, Milton 7 gün, diğer birçok araştırmacı 2 hafta olarak bulmuştur (19). Morris ve Taylor yaptıkları çalışmada damarlarda dilatasyonun 2.-3. gün arasında en hızlı olduğunu fakat 7 gün boyunca dilatasyonun devam ettiğini göstermişlerdir (20). Barker ve arkadaşları yaptığı çalışmada, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 40 ve 80 gün delay uygulamışlar ve flep yaşayabilirliğini değerlendirmişler, nekrozun anlamlı derecede azaldığı en erken delay gününün 6. gün olduğunu göstermişlerdir (21). Restifo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 7 ve 14 gün uygulanan geciktirme zamanları arasında anlamlı fark bulmamışlardır (22).

Son yıllarda flep cerrahisinde olan gelişmeler, mikrocerrahideki gelişmeler ve serbest fleplerin kullanımının artması, geciktirme fenomeninin önemini azaltmış olsa da, halen bazı durumlarda ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı sık kullanılan flepler (alın flebi, kasık flebi, elde lokal flepler, tenar ve crossfinger flepler, pediküllü transvers rektus abdominis kas(TRAM) flebi, derin inferior epigastrik perforatör flebi gibi), yağ doku nekrozu, parsiyel flep nekrozu için delay yöntemi kritik öneme sahiptir. Obezite, sigara kullanımı, radyoterapi görme gibi yüksek riskli durumları olanlarda delay uygulanabilir (2).

Fleplerde cerrahi geciktirme dışında, kimyasal ajanlar kullanılarak geciktirme, klempile geciktirme, pedikül ligasyonu, selektif embolektomi, hiperbarik oksijen tedavisi, hidrostatik dilatasyon, vasküler geciktirme, laser ile, cerrahiyle birlikte kimyasal geciktirme gibi birçok yeni metodlar denenmiştir. Epinefrin, doksazin mesilat, nitrogliserin bandı, tadalafil, nonivamid-nicoboxil kombinasyonu, VEGF, rezperin, dopamin ve guanetidin, fenoksibenzamin, fentolamin, talazolin ve timoksamin, klorpromazin, isoproteronol, metaproteronol, terbutalin, isoxsuprine, propranolol, hydralazin, diazoksit, dimetilsülfoksit, nifedipin vb. birçok kimyasal ajan denenmiştir (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38).

## 2.4. BOTULİNUM TOKSİN A

*Clostridium botulinum* isimli bir bakterinin özel bir suşundan elde edilen, disülfid köprüleriyle birbirine bağlanmış, bir ağır, bir hafif, iki polipeptid alt birimden oluşan bir toksindir. Bu alt birimlerden ağır olan nöron üzerindeki reseptöre bağlanırken hafif zincir sinaptosomal ilişkili protein 25 (SNAP\_25) adlı proteini bağlayan bir metalloproteinazdır (39, 40). SNAP-25 asetilkolin veziküllerinin hücre membranına taşınması için gereklidir. Bu vezikülün hücre membranı ile füzyonunun olmayışı, sinapsa nörotransmitter salınımının olmamasına sebep olur ve presinaptik nöral blok meydana gelir. Toksin kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini uzun süreli olarak bloke eder ve kas felcine neden olur (3-6 ay ). Lokal olarak yapılan küçük miktarları, injeksiyon yerindeki kolinerjik motor sinir uçları tarafından tutulur ve nöromusküler aşırım bloğuna neden olur. Böylece toksin sistemik etki yapmadan lokalize felç yapar. Yeni motor sinir dallarının gelişmesi sonucu toksinin etkileri ortadan kalkar (21, 39).

Son 20 yıldır, çok geniş yelpazede kullanım alanı bulmuştur. Blefarospazm, strabismus, servikal distoni, tortikollis, akalazyza, spazmodik disfoni, anal fissür, parmak krampı, parkinson tremoru, oddi sfinkter spazmı, sinkinezi, hiperhidrozis, migren tipi baş ağrısı, tetanoz, serebral palsi, vb. Ayrıca son yıllarda çok yaygın olarak yüz mimik kırıksıklıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Vasküler dokuda  $\alpha_2$  reseptörlerinin uyarılması yoluyla soğukta vazokonstrüksiyon olur, bu reseptörlerin uyarımında fosfolipaz D, tirozin kinaz pp60 ve düşük molekül ağırlıklı protein RhoA kullanılır. Botulinum toksin A'nın fosfolipaz D aktivasyonunu bloke ettiği gösterilmiş (41, 42). 2001'de Morris botulinum toksin A'nın nöromusküler kavşakta norepinefrin veziküllerinin salınımını bloke ederek domuz uterus arterinin düz kas hücrelerinde sempatik vazokonstrüksiyonu engellediğini ve kimyasal sempatektomi yaptığını göstermiştir (43). Botulinum toksin A'nın vazospastik hastalıklarda kullanımı tesadüfen başlamıştır. 2003 yılında tanımlanamamış konnektif doku hastalığı olan bir hastaya palmar hiperhidrosiz nedeniyle botulinum toksin A enjeksiyonu yapılmış ve sonrasında hastanın reyno fenomenine bağlı ağrılarında azalma, parmak ucundaki ülserde iyileşme olduğu görülmüştür (44). 2007'de Van Beek 11

tane reyno fenomeni olan hastanın ellerine botulinum toksin A enjeksiyonu yapmıştır. Her iki araştırma sonucunda hastaların ağrılarında belirgin azalma, parmak uçlarındaki ülserlerde iyileşme ve atak sıklığında azalma olduğunu tesbit etmişler ve botulinum toksin A'nın düz kas hücrelerinde nöromusküler blokaj yaparak vazodilatasyona neden olduğunu savunmuşlardır (44). 2004 yılında Sycha, Reyno Hastalığı olan iki hastada pilot çalışma olarak botulinum toksin A kullanmıştır (45). Son birkaç yılda Botulinum toksin A'nın bu etkilerini ve mekanizmasını açıklamak üzere çalışmalar yapılmıştır. 2009'da Neumeister, iskemik parmaklarda botulinum toksin A tedavisini araştırmış, botulinum toksin A'nın norepinefrin, substans-P, glutamat, kalsitonin gen ilişkili protein gibi ağrı ile ilgili nörotransmitterleri etkilediğini varsaymıştır. Botulinum toksin A'nın substans P, glutamat ve kalsitonin gen ilişkili proteinin salınımında bloğa neden olduğunu göstermiştir. Botulinum toksin A'nın nöropatik yolları ayırarak sempatik tonusu etkilediğini ve iskemik parmaklarda vasküleriteyi düzelttiğini varsaymıştır. Botulinum toksin A'nın substans P'yi bloke etmesi nedeniyle sempatik stimülasyonu ve ağrıyı azalttığını göstermiştir (46).

2008'de Yıldırım, botulinum toksin A ile rat dorsal deri flebi üzerine geciktirme yapmış ve flep yaşayabilirliğinin arttığını göstermiş, botulinum toksin A'nın kullanımın pratik olduğunu ve klinikte kullanılabileceğini savunmuştur. Fakat botulinum toksin A'nın bu etkisinin patofizyolojisinin ve mekanizmasının daha fazla çalışmalarla araştırılması gerektiğini vurgulamıştır (47). 2009'de Kim, random patern deri fleplerinin yaşayabilirliği üzerine botulinum toksin A'nın etkilerini araştırmış, botulinum toksin A'nın sempatik nöronları baskılamasına bağlı derinin otonom sempatik sinir sistemini etkilediği ve vazodilatasyon yaparak kan akımını arttırdığını savunmuştur. Endotelial proliferasyonu arttıran, kan akımını arttıran VEGF, CD31 gibi mediatörlerin salınımını arttırdığını, kutanöz mikrosirkülasyon sisteminde sempatik nöronlarda selektif baskılanma yaptığını ve flep yaşayabilirliğini arttırdığını bulmuştur (48). 2009'da Clemens, hayvan modelinde botulinum toksin A ile anastomotik trombozisin önlenilebileceği düşüncesiyle bir araştırma yapmıştır, botulinum toksin A uygulanan ratlarda, vazospazm ve trombozisin azaldığını, ven ve arterlerde dilatasyon olduğunu, anastomozun daha kolay ve kısa sürede yapıldığını göstermiştir (49). 2009'da

Chenwang, kas-deri flebi genişletilmesinde botulinum toksin A uygulamasını araştırmış, botulinum toksin A uygulamasının kas-deri flebi genişlemesinde direnci azalttığını, şişmeyi hızlandırdığını, genişleyen alanı arttırdığını ve flebin kontraksiyonunu azalttığını bulmuştur (50).

Aminoglilozidler(Gentamisin), siklosporin, D-penisilamin, kúrar tipi nondepolarizan blokerler, súksinilkolin gibi kas gevşeticiler, aminokinolonlar, kinidin, magnezyum súlfat ve linkozamid gibi ilaçlar botulinum toksin A'nın etkilerini değiştirirler. Bu ilaçların çoğu, nöromuskuler geçişde inhibisyon yaparlar ve botulinum toksin A'nın etkilerini arttırlar. Klorokin ve hidroklorokin gibi aminokinolonlar hücre içerisinde botulinum toksin A ile etkileşip toksinin etkisini inhibe ederler (51).

Uygulama tekniğine bağlı olarak lokal ağrı, ödem, ekimoz olabilir. Enjeksiyon sonrası baş ağrıları, kuru ağız hissi, deride kuruma, pullanma görülebilir. Geçiici hiperestezi, deri enfeksiyonları çok nadir görülebilir. Yüz bölgesine yapılan uygulamalar sonucunda hayatı tehdit eden allerjik reaksiyonlar bildirilmemiştir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında immunolojik, karsinogenik yan etkiler tesbit edilmemiştir (51, 52).

Botulinum toksin A, enjeksiyon bölgesinde 3 cm kadar etraf cilde yayılabilir (53). Botulinum toksin A'nın ratlardaki etkin dozu 4 U/kg, yüksek doz 16 U/kgdır (54). Geniş alana yapılacak uygulamalar için örnek olabilecek uygulama, hiperhidrozis tedavisinde uygulandığı şekilde 1 cm aralıklarla grid-pattern ( elek düzeni) şeklinde enjeksiyon uygulamasıdır (53, 55). Botulinum toksin A uygulandıktan sonra hücre içinde aktivitesinin başlaması ile klinik etkilerinin görülmesi 3-5 gün arasında olmaktadır (53, 56). Maksimum etkisi ise yaklaşık 30. günde olmaktadır (53).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bölümü Laboratuvarında, Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bölümüne bağlı hayvan üretim merkezinden temin edilen ağırlıkları 250 -300 gr arasında değişen 30 adet erkek Sprague-Dawley cinsi ratla gerçekleştirilmiştir. Deney öncesi ve sonrasında ratlar müstakil eşit büyüklükteki kafeslerde 24 °C sıcaklığındaki oda ısısında standart yem ve çeşme suyu ile ad libitum beslenmeye alındı ve 12 saat gece 12 saat gün ışığı alabilen laboratuvar ortamında himaye edildi.

#### Deney Grupları

Her grupta 10 rat olacak şekilde 3 grup oluşturuldu.

Grup 1 (Kontrol Grubu): Bu gruptaki ratlarda abdominal deri ada flebi geciktirme uygulanmaksızın eleve edilip hemen sonrasında yerine sütüre edildi

Grup 2 (Deney grubu): Ratlarda abdominal deri ada flebi kaldırılmadan 1 hafta önce kaldırılacak flep alanı çizimi yapılarak standart noktalara serum fizyolojik uygulandı. İnjesiyonu takiben 7 gün sonra abdominal deri ada flebi kaldırıldıktan sonra yerine sütüre edildi.

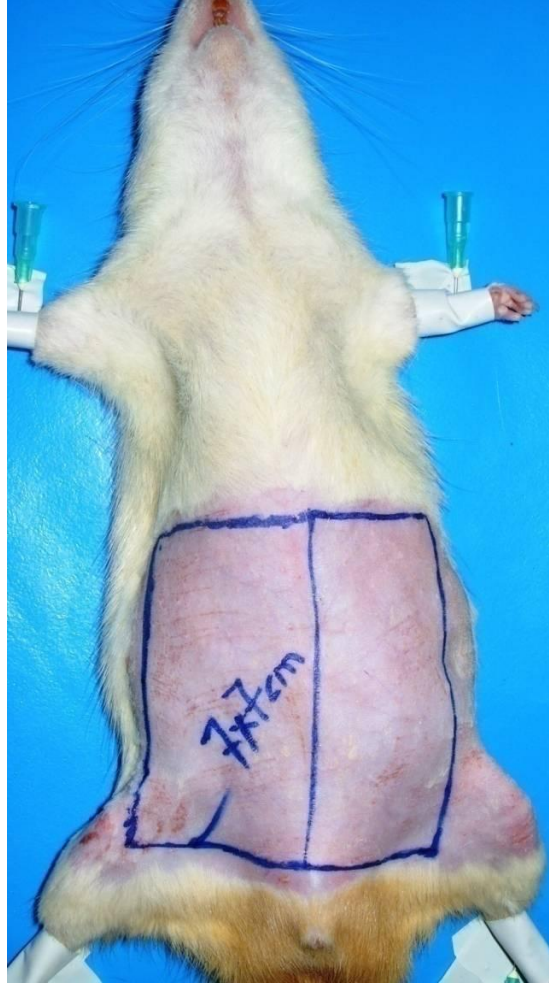
Grup 3 (Deney grubu): Ratlarda abdominal deri ada flebi kaldırılmadan 1 hafta önce kaldırılacak flep alanı çizimi yapılarak standart noktalara botulinum toksin A injesiyonu yapıldı. İnjesiyonu takiben 7 gün sonra abdominal deri ada flebi kaldırıldıktan sonra yerine sütüre edildi.



### Geciktirme işlemi

Girişim öncesi deney hayvanlarına anestezi ajanı olarak im. Ketamin 100 mg/kg (Ketalar amp, EIP, İstanbul, Türkiye) ile Xylazine 60 mg/kg (Bayer, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Ağrılı uyarana yanıt alınmayınca cerrahi işleme başlandı. Ratlar supin pozisyonunda yatırıldıktan sonra her iki ön ve arka ekstremitesi sabitlendi. Flep işaretlemesi yapılacak alan traş edildi. %10'luk Betadin ile antisepsi sağlandı.

Kaldırılması planlanan flep, ratların karın bölgesinde 7x7 cm boyutlarında olacak şekilde altta inguinal kıvrım yanlarda dorsal kalın derinin başladığı alan ve üstte ksifoidin 1cm kadar üstündeki cilde kadar planlandı (Şekil5). Flebin yatay eksenindeki çizimi orta hattın sağında 4 cm, solunda 3 cm olacak şekilde dizayn edildi.



Şekil 5. Flebin çizimi

Grup 1 de ratlara herhangi bir geciktirme işlemi yapılmadı

Grup 2 deki ratlara tanımlanan flebin sınırlarının işaretlenmesi sonrası vertikal hatta solda 3cm, sağda 4 cm olacak şekilde vertikal çizgi çizildi (abdominal duvarın tam orta hattına gelecek çizgi). Ardından flebin üst kenarının 2 cm altından yatay bir çizgi çizildi ve bu şekilde flep 4 ayrı parçaya ayrılmış oldu ve grid pattern çizim yapıldı (Şekil 6). Sağ alt alan hariç diğer 3 alana 1 cm aralıklarla her enjeksiyon noktasına eşit miktarda olacak şekilde, Grup 2 de her rata toplam 0.3 cc serum fizyolojik ve Grup 3 te her rata toplam 2.5Ü/0.3 cc botulinum toksin-A enjekte edildi. Botulinum Toksin-A dozu her rat için 8Ü/kg (Botox amp, İstanbul, Türkiye) olacak şekilde hesaplandı (Şekil7).



Şekil 6. Enjeksiyon aralıklarının belirlenmesi

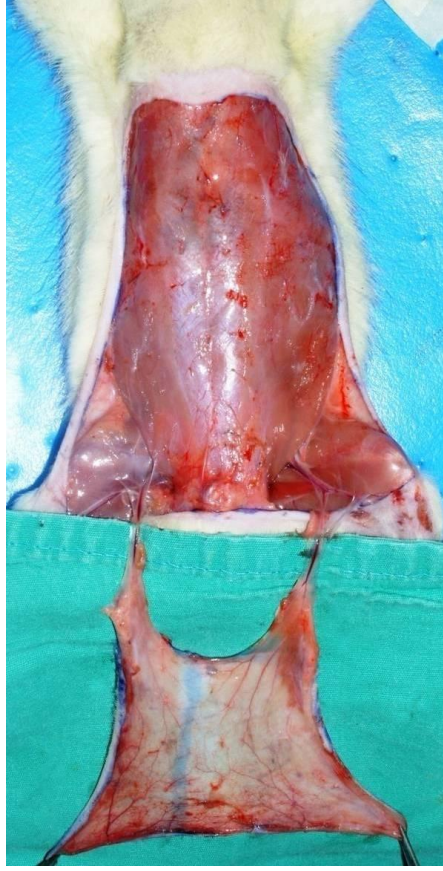


**Şekil 7.** Enjeksiyonun yapılışı

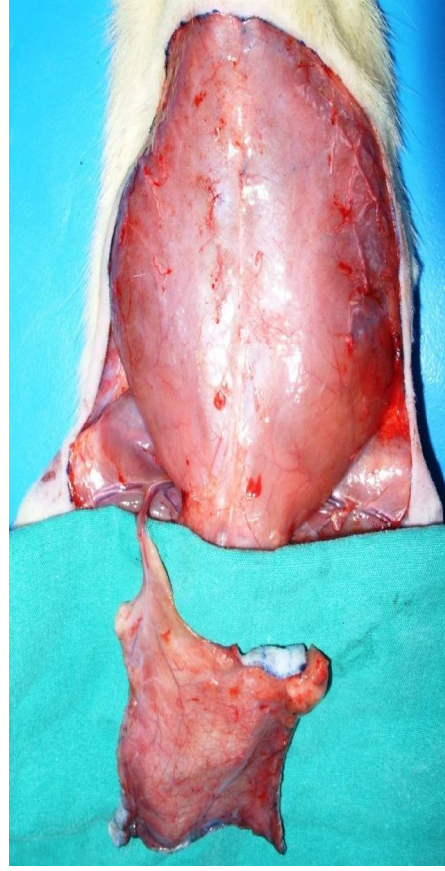
Abdominal deri ada flebinin kaldırılması

Yedinci gün sonunda her üç gruptaki hayvanlarda anestezi sağlanarak injeksiyon öncesi çizimi yapılan 7X7 cmlık flepler sağ superfisyal epigastik arter ve ven bazlı olarak eleve edildi (Şekil 8 ve 9) ve sonrasında flep yerine 4-0 polyglactin 910 (vicryl, ethicon) kullanılarak suture edildi (Şekil 10).





Şekil 8. Flebin elevasyonu



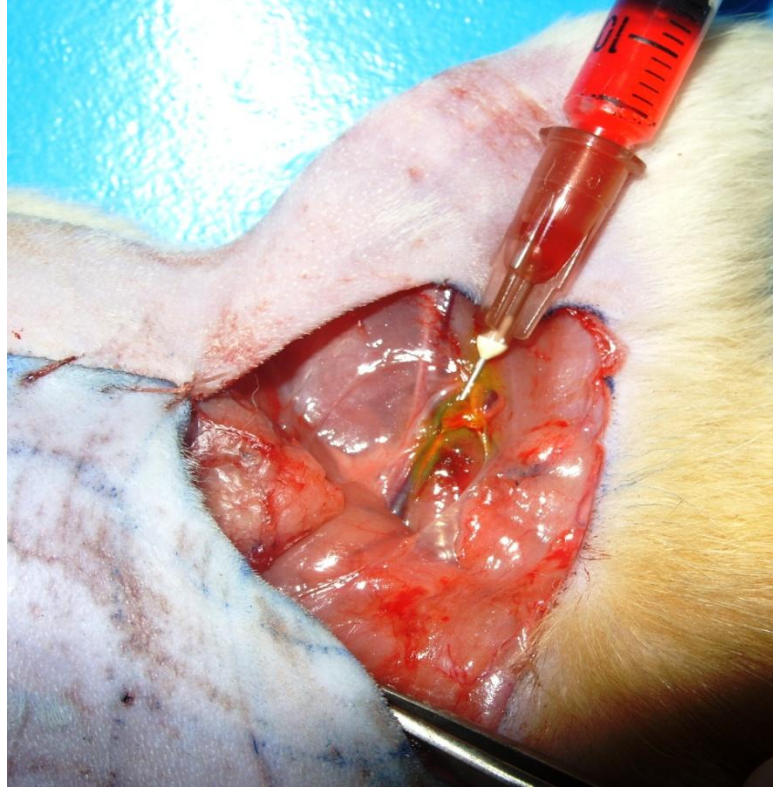
Şekil 9. Flepin tek pediküllü elevasyonu



Şekil 10. Flebin yerine suture edilmesi

### Fluorescein angiografi

Tüm ratlarda flep kaldırılıp yerine suture edildikten hemen sonra sol femoral venleri kanüle edilerek buradan 15 mg/kg fluorescein boya 5 dakikalık bir sürede verildi (Şekil 11) ve 15 dakika beklendikten sonra Wood lambası kullanılarak fleplerde boyanan alan asetatlı kağıt üzerine işaretlenip planimetrik kağıda aktarıldı ve boyanan alanların yüzdesi hesaplandı.



**Şekil 11.** Sol femoral venden fluorescein verilmesi

Postoperatif dönemde tüm ratlar yedi gün boyunca takip edildi ve yedinci gün sonunda deney sonlandırıldı

#### Planimetrik analizle sağkalım değerlendirilmesi

7. günde uygun anestezi sağlandıktan sonra fleplerin yaşayan ve nekroze kısımları asetatlı kağıt üzerine çizilip planimetrik kağıda aktarıldı ve flep sağkalım yüzdeleri hesaplandı.

#### Histopatolojik inceleme

Planimetrik olarak yaşayan alan yüzdesi belirlendikten sonra flebin tüm ratlarda standart olmak üzere sağ süperiolateralinden, sol süperiolateralinden ve flebin ortasından biyokimyasal ve patolojik analizler için 1 cm<sup>2</sup> lik dokular alındı. Patolojik analiz için alınan dokular %10'luk nötral formaldehid solusyonuna konulmak suretiyle fikse edildi ve +4 °C de 24 saat bekletildi. Dokular parafin takip metodu kullanılmak suretiyle takip edilerek parafine gömüldü. Parafine gömülmüş dokular hemotoksilen-eozin ile boyanıp histopatolojik olarak değerlendirildi. Parafine gömülmüş dokulardan hazırlanan kesitlere immunohistokimyasal olarak alkalen fosfataz peroksidaz sistemi ile CD31 antikoru uygulandı. CD31 antikoru ile boyanan damarlar X400 büyütme 3 alanda morfometrik olarak sayıldı.

#### Biyokimyasal değerlendirme

Deney sonunda fleplerden alınan 1 cm<sup>2</sup> boyutunda doku örnekleri, soğuk serum fizyolojik ile yıkanıp -20 derecede bekletildi. Uygun tampon ile homojenize edildi. Homojenize tamponun santrifüjü sonrasında süpernatant kısmından VEGF düzeyi elisa yöntemi ile çalışıldı.

#### İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizde grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, farklı grubun belirlenmesinde ise tukey HSD testi kullanıldı.

## IV. BULGULAR

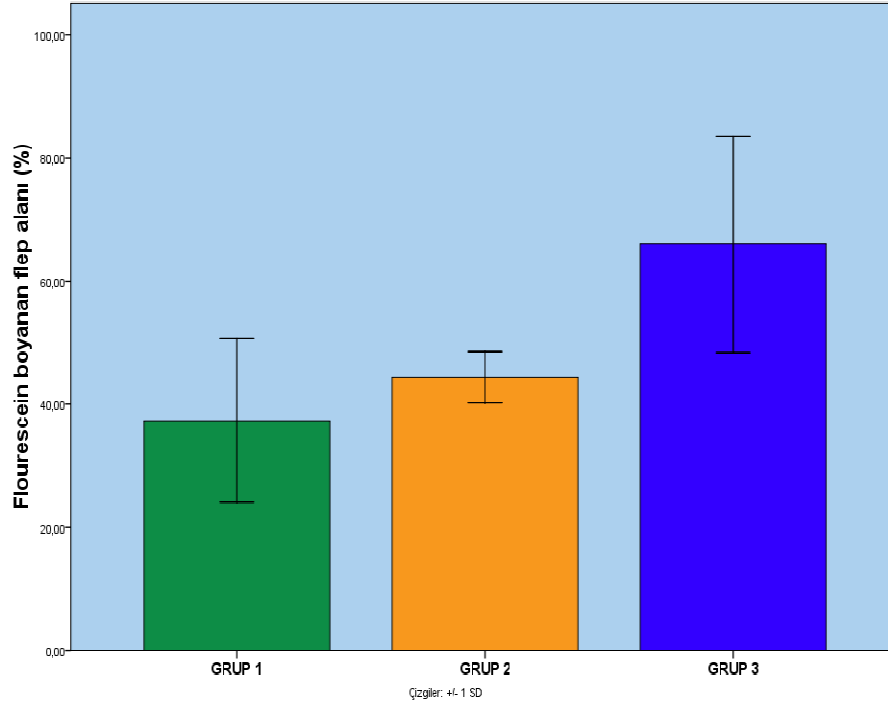
### 4.1.FLOURESCEİN ANJİOGRAFİ

Operasyon günü fleplerin flourescein anjiografi sonrası planimetrik analizinde (Tablo-II), Grup 3'te flourescein ile boyanan alanlar Grup 1 ve Grup 2'ye göre anlamlı olarak fazla olarak bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18)

**Tablo-II:** Fleplerin elevasyon aşamasında flourescein ile boyanan alan yüzdeleri

Gruplar	Ortalama flourescein ile boyanan alan yüzdeleri
Grup 1	%37.4
Grup 2	%44.4
Grup 3	%66

$P<0.05$

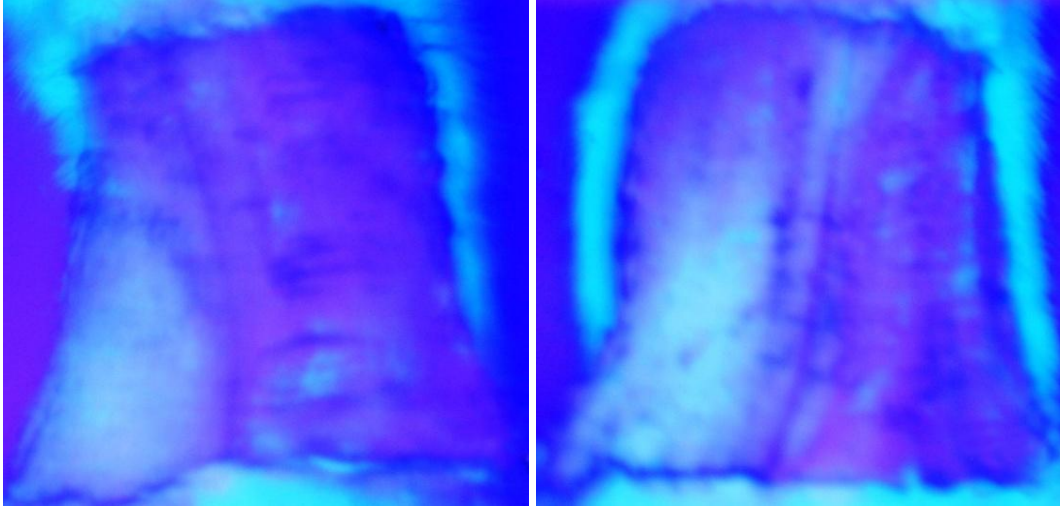


**Şekil 12.** Operasyon sırasında flourescein tutan alanların yüzdeleri





**Şekil 13.** Fluorescein verilmiş kontrol grubuna ait flebin görünümü

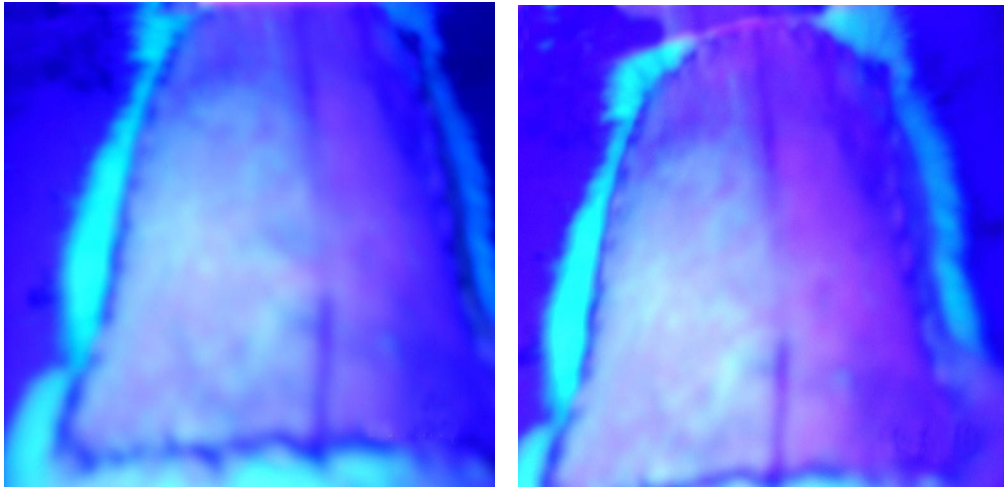


**Şekil 14.** Fluorescein verilmiş kontrol grubuna ait flepte wood lambası altındaki görünüm





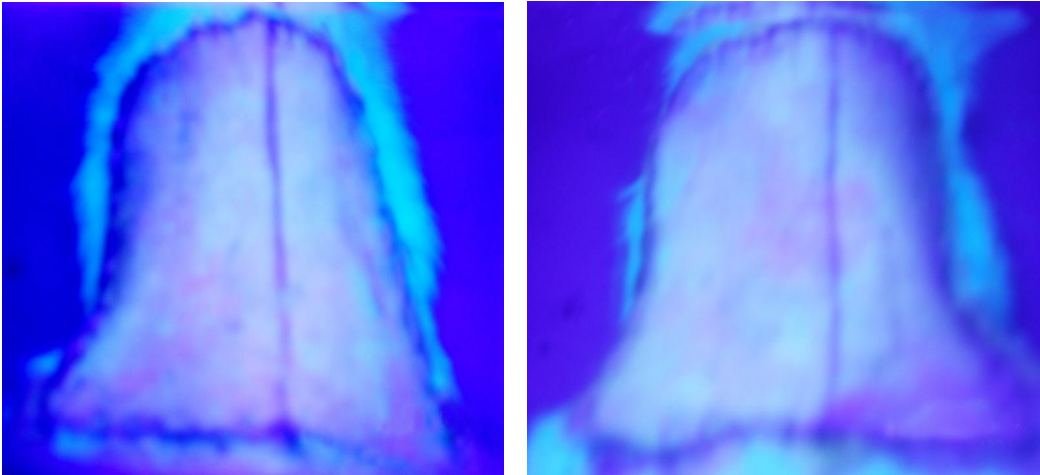
Şekil 15. Grup 2 de Flourescein verilmiş flebin görünümü



Şekil 16. Grup 2 de Flourescein verilmiş flebin Wood lambası altındaki görünümü



Şekil 17. Grup 3'te Flourescein verilmiş flebin görünümü



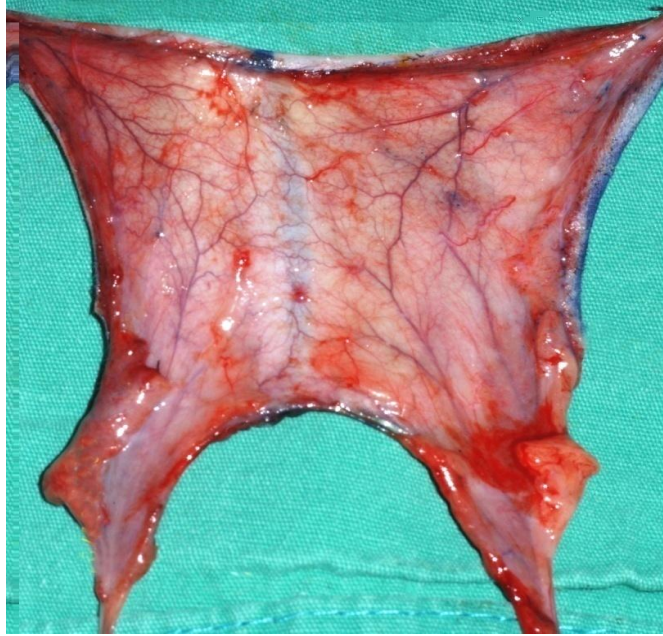
Şekil 18. Grup 3 de Flourescein verilmiş flebin Wood lambası altındaki görünümü

#### 4.2. MAKROSKOPİK GÖRÜNÜM

Flep elevasyonu sırasında flep damarlarının BTA uygulanan grupta belirgin olarak dilate olduğu görüldü(Şekil 19, 20).



Şekil 19. Kontrol grubunda flep elevasyonu sırasında, flep damarlarının görünümü



Şekil 20. BTA uygulanan flebin flep elevasyonu sırasında damarlarının görünümü

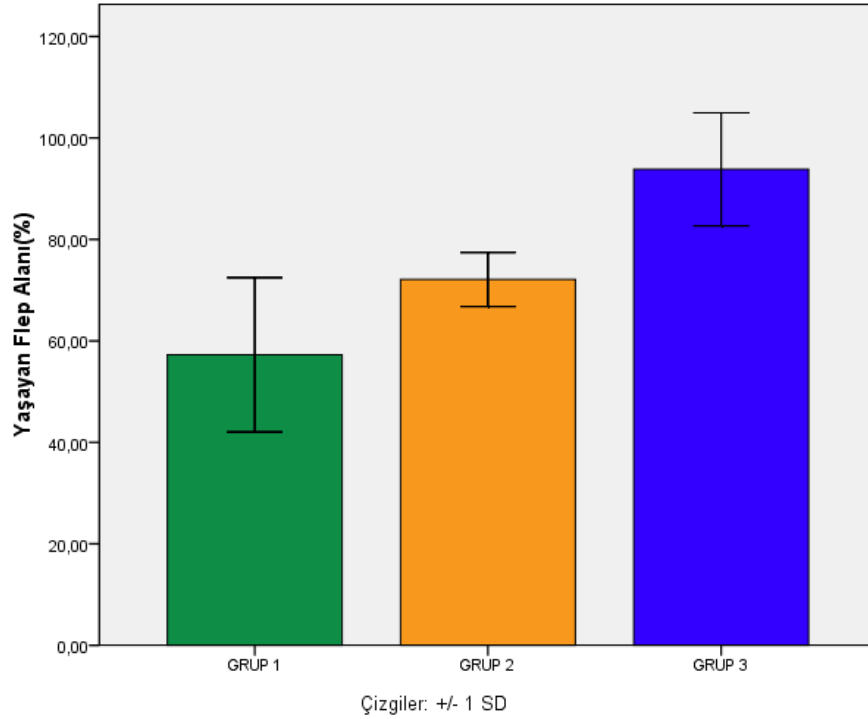
#### 4.3.FLEPLERİN YAŞAYAN ALANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Deney sonunda Grup 3'te deney sonu fleplerin yaşayan alanlarının (Tablo-III), kontrol grubu ve serum fizyolojik ile geciktirme yapılan diğer iki gruba göre anlamlı olarak fazla olduğu görüldü ( $p<0.05$ ), (Şekil 21, 22, 23, 24, 25). Yine Grup 2'de yaşayan alanlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı ( $p<0.05$ ).

**Tablo-III:** Deney sonunda fleplerde yaşayan alan yüzdeleri

Gruplar	Ortalama yaşayan flep alanları yüzdeleri
Grup 1	%57.3
Grup 2	%72.1
Grup 3	%93.8

$P<0.05$

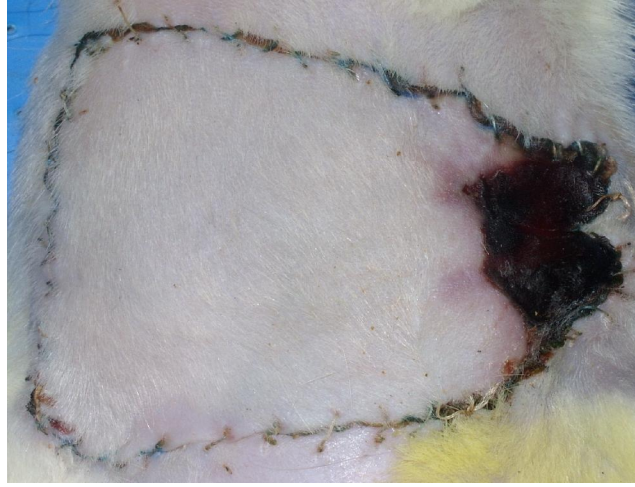


**Şekil 21.** Deney sonunda fleplerde yaşayan alan yüzdeleri

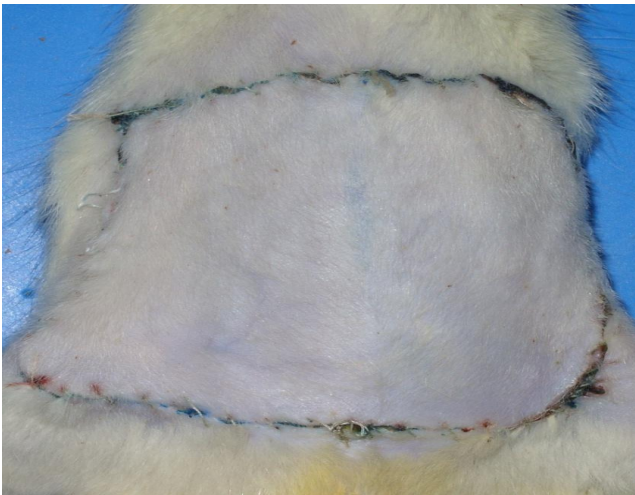




**Şekil 22.** Kontrol grubunda flebin deney sonu görünümü

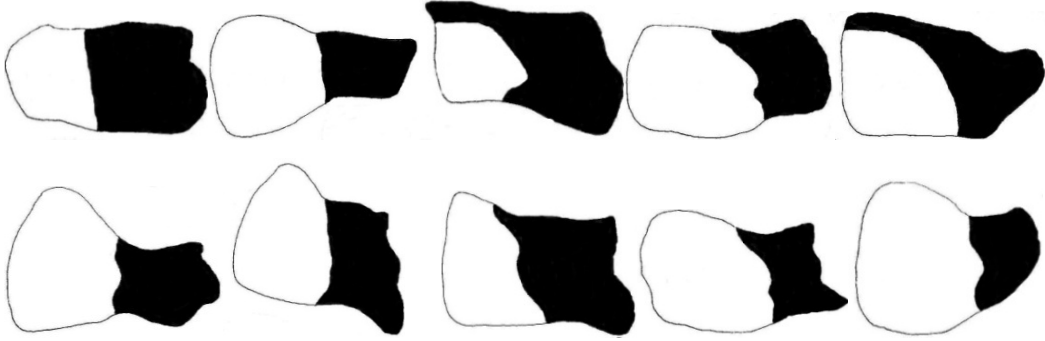


**Şekil 23.** Grup 2'de serum kullanılan flebin deney sonu görünümü

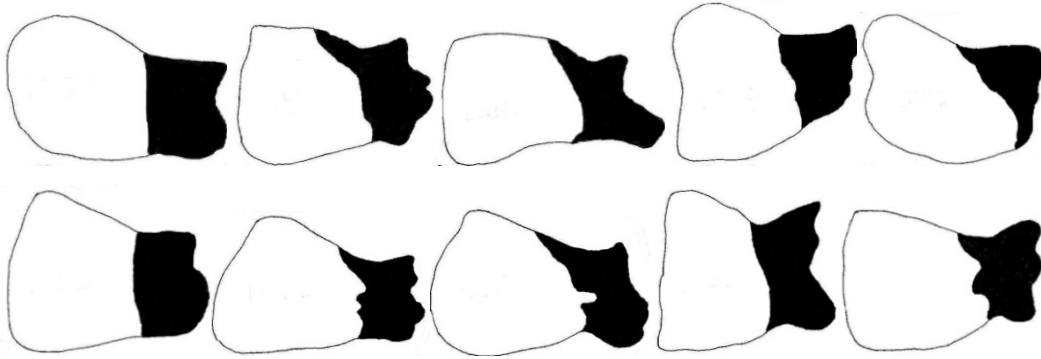


**Şekil 24.** Grup 3'te BTA kullanılan flebin deney sonu görünümü

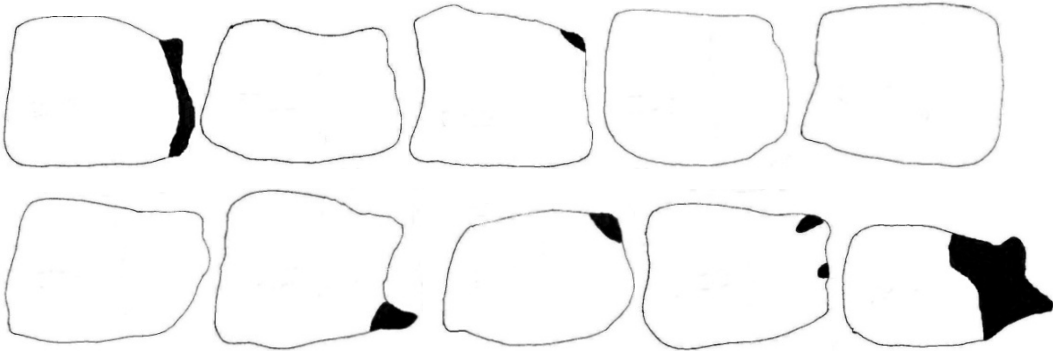
Grup 1



Grup 2



Grup 3



Şekil 25. Deney sonu tüm fleplerin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü

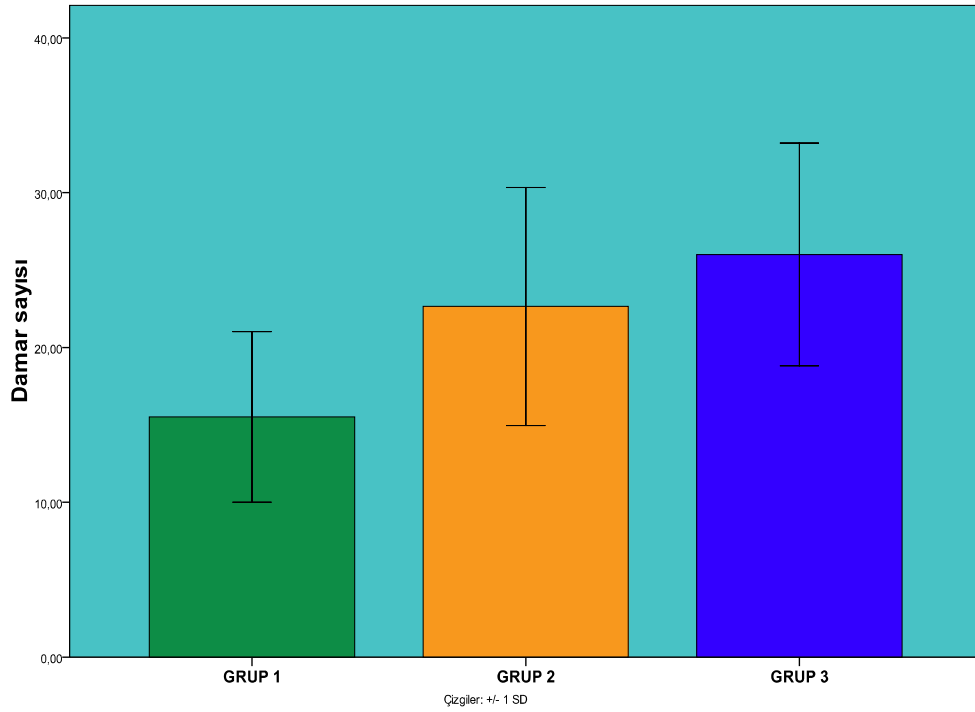
#### 4.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Grup 3 te damar sayıları (Tablo-IV), Grup 1 ve Grup 2'ye göre anlamlı olarak fazla bulundu ( $p<0.05$ ), (Şekil 26, 27, 28, 29). Yine Grup 2 de damar sayıları kontrol grubuna göre olarak fazlaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

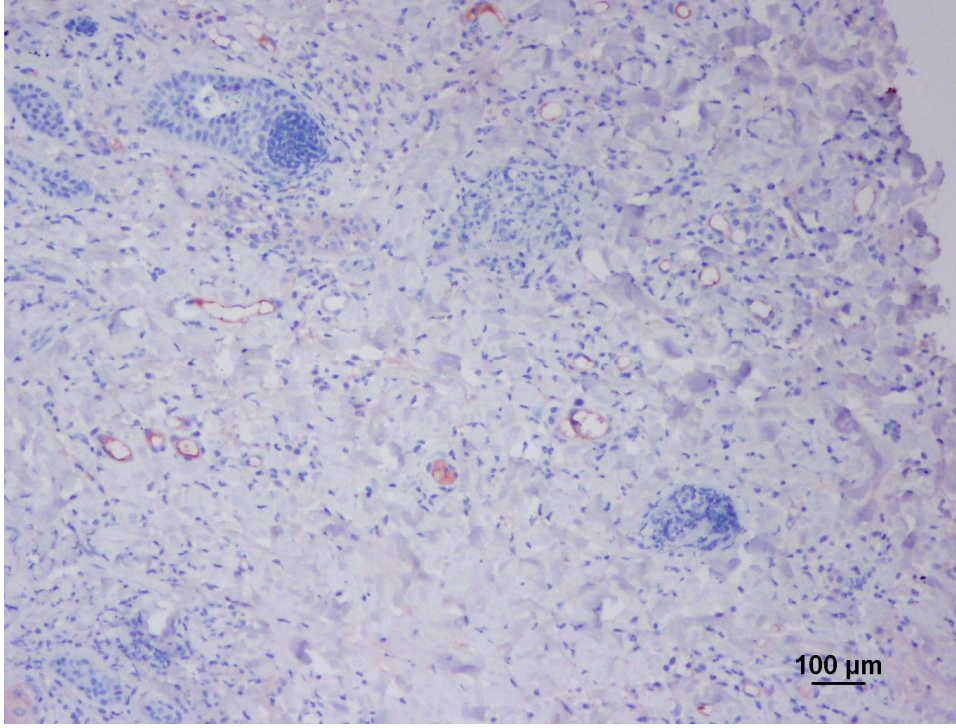
**Tablo-IV:** Deney sonunda fleplerde damar sayıları

Gruplar	Ortalama damar sayıları
Grup 1	15.52
Grup 2	22.65
Grup 3	26.01

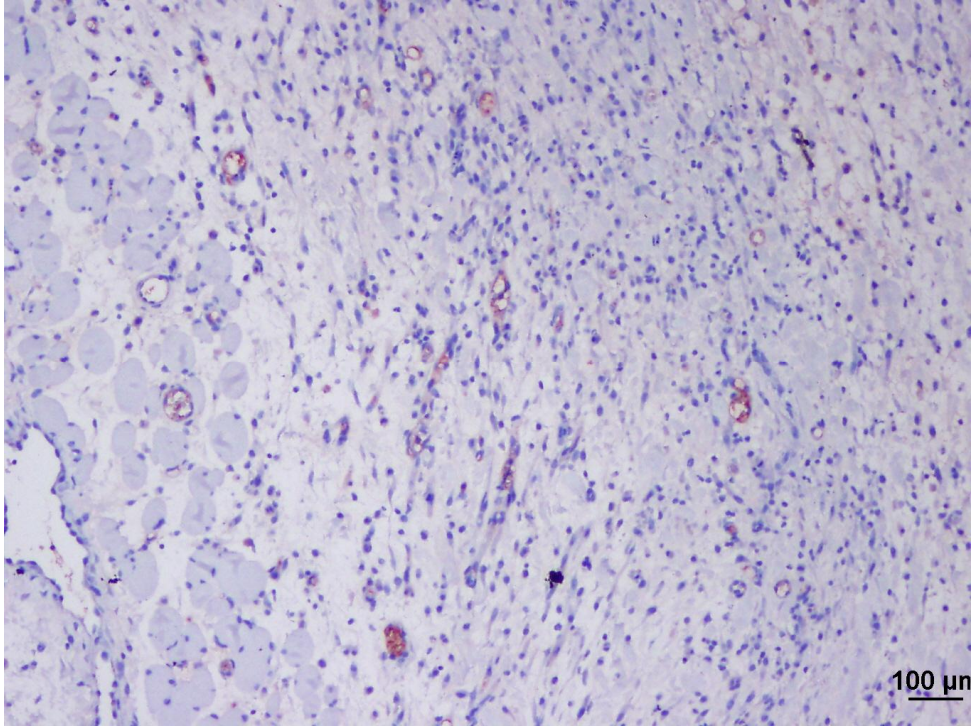
$P<0.05$



**Şekil 26:** Deney sonunda fleplerde damar sayıları

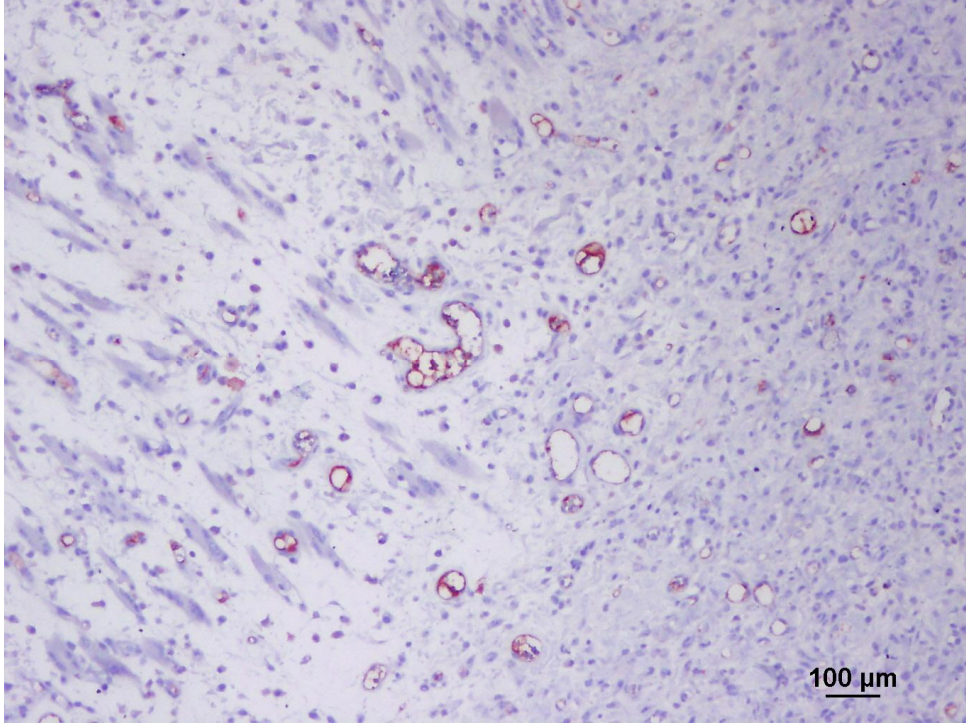


**Şekil 27:** Grup 1'de histopatolojik görünüm



**Şekil 28:** Grup 2'de histopatolojik görünüm





**Şekil 29:** Grup 3'de histopatolojik görünüm

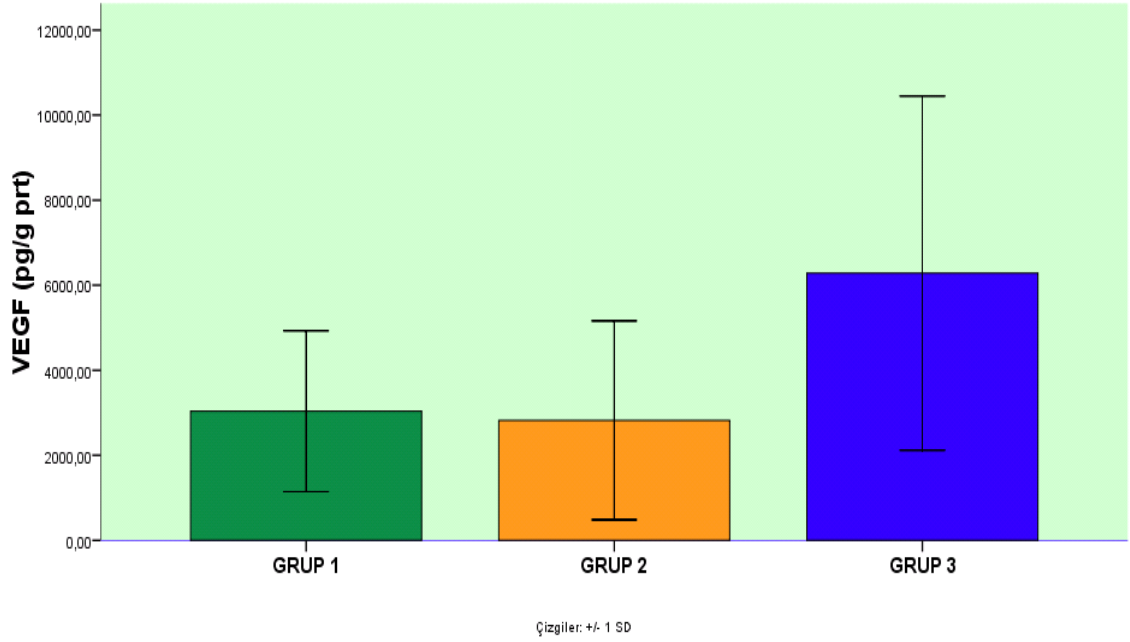
#### 4.5. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

VEGF düzeyleri Grup 3'te kontrol grubu ve Grup 2'ye göre anlamlı olarak fazla bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 30).

**Tablo-V:** Deney sonunda fleplerde VEGF düzeyleri

Gruplar	Ortalama VEGF düzeyleri(pg/g prt)
Grup 1	2820.7
Grup 2	3036.2
Grup 3	6283.3

**P<0.05**



**Şekil 30:** Deney sonunda fleplerde VEGF düzeyleri

## V.TARTIŞMA

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi’de sık karşılaşılan sorunlardan birisi de vücutta çeşitli nedenlerle oluşmuş geniş doku defektlerinin onarımıdır ve bunun için en uygun seçenek flep uygulamasıdır. Flep cerrahisi son yüzyılda çok gelişmiştir, özellikle mikrocerrahi alanındaki gelişmeler ve serbest doku aktarımları ile doku defektlerinin onarımında çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ama geniş doku defektlerinin onarımı sırasında karşılaşılan en önemli problem flep distalinde nekrozdur ve flep kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle son yıllarda araştırmalar hep flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda en etkin yöntem olarak fleplere geciktirme işlemi uygulamasının olduğu görülmüştür. Geciktirme yöntemi keşfedildiğinde önce cerrahi geciktirme uygulanmıştır. Bunun ek cerrahi işlem gerektirmesi nedeniyle son yıllarda çalışmalar cerrahi uygulamadan geciktirme yöntemi uygulayabilme üzerine yoğunlaşmıştır. Kimyasal geciktirme yapılarak flep yaşayabilirliğini arttırmak için bir çok kimyasal ajan araştırılmıştır. Araştırılan ajanların hiç birisi klinik uygulamada cerrahi geciktirmeye alternatif oluşturamamıştır. Kimyasal ajanlar kullanılırken ek olarak expander kullanımı, vasküler pedikülün ligasyonu veya embolizasyonu, flep çevresine sütür atma, klemp kullanımı, infrared ışın veya lazer uygulama, vakum uygulama gibi birçok farklı yöntem denenmiştir (2). Son dönemlerde, delay fenomeninde gerçekleşen olaylar ve mekanizma üzerine araştırmalar da yoğunlaşmıştır.

Cerrahi geciktirmede amaç, flep tamamen eleve edilmeden önce, flebin bir kısmının kaldırılarak iskemik ortam oluşturulması ve flep yaşayan alanının artırılmasıdır. Birçok araştırmada cerrahi geciktirmenin flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir fakat mekanizması açıklanamamıştır. Bunun için 1999’da Dhar ve Taylor tarafından yapılan araştırmada flepte geciktirme işlemiyle yeni damar oluşumunda artış olmasından ziyade arterlerin kalibrasyonunda artış olduğunu bulmuşlardır. Bu artışın da en çok choke damarlarında olduğunu göstermişler. Sonuçta komşu vasküler bölgeler arasındaki choke damarlarda progressif dilatasyon olduğunda gözlemlemişlerdir. Ayrıca geciktirme işlemi sırasında oluşan olayları ayrıntılı olarak incelemişler ve aşamalar halinde

ayırmışlar. Choke damarlarındaki dilatasyonun da en çok 24-72. saatler arasında olduğunu, 7. güne kadar artmaya devam ettiğini ve choke damarlarında olan bu dilatasyonun geri dönüşümsüz olduğunu göstermişlerdir (18). 2007’de Ghali, geciktirme işleminde erken ve geç dönemde gelişen olayları incelemiştir. Erken dönemde, sempatik tonusda değişmeye bağlı hiperadrenerjik durum olup, ağırlıklı olarak prekapiller sfinkterlerin etkilenmesiyle iskeminin arttığını, flebin sonraki elevasyonunda norepinefrinin tükenmiş olmasına bağlı vazodilatasyon olduğunu göstermiştir. Choke damarlarında dilatasyon ve yeniden oryantasyon olduğunu, geciktirme uygulanmış hücrelerde enerji gereksiniminin azalıp, enerji metabolizmasının değiştiğini, elektrolit dengesinin daha iyi sağlandığını, reaktif oksijen radikallerinin azaldığını, aktive nötrofillerin salınımının azaldığını, apoptozisin azaldığını, mikrosirkülasyonun daha iyi olduğunu, bütün bunların dokunun iskemiye toleransını arttırdığını tesbit etmiştir. Geç dönemde de dokuda metabolik değişikliklerin olduğunu, oksijen ve glukozun kullanılıp, araşidonik asit ürünlerinin dengelendiğini, PGE<sub>2</sub> düzeyinin artmasına bağlı flep yaşayabilirliğinin arttığını saptamıştır. Angiogenesis ve vaskulogenesis mekanizmalarıyla yeni damar gelişimi olduğunu savunmuştur. Anjiogenesis ve choke damarlarında genişlemenin geciktirmenin erken döneminde olduğunu, vaskulogenesisin geciktirmenin daha geç safhalarında olduğunu tesbit etmiştir (19).

Geciktirme işlemi ile flep yaşayabilirliğinin değerlendirmesi deneysel olarak uzun yıllardır çalışılmaktadır ve bu çalışmalarda geciktirme işlemi sıklıkla cerrahi yöntemlerle yapılmıştır 1994’de Özgentaş rat TRAM flebinde cerrahi geciktirme uygulamış ve flep yaşayabilirliğinde artış saptamıştır (57). 1998’de Morris ve Yang, rat deri fleplerinde iki farklı geciktirme yöntemi uygulamışlar, bir grupta flep tabanına komşu bir pedikül bağlamışlar, diğer grupta iki pedikülü bağlamışlar ve sınırlı bağlama yapılan grupta flep yaşayan alanının daha fazla olduğu bulunmuştur (58). 1998’de Bekerecioğlu tarafından yapılan iki farklı sütür tekniği ile geciktirme uygulanan çalışmada, delay uygulanmayan gruba göre flep yaşayabilirliği anlamlı derecede artmıştır (23). 1998’de Restifo TRAM flepte endoskopik olarak aynı taraf pedikül ve karşı taraf perforatör ligasyonu kombinasyonları ile geciktirme uygulamış, nekrozun en az aynı taraf pedikül ligasyonu ve karşı taraf perforatör ligasyonu yapılan grupta olduğunu göstermiştir

(24). 1998'de Cho tavşan kulağında arteriyelize venöz flep üzerinde doksazosin mesilat ve nitrogliserini cerrahi geciktirme yöntemi ile birlikte kullanmıştır ve bu kombine kullanım flep yaşayabilirliği olumlu etkisi olduğunu saptamıştır (59). Yine iki ayrı rat kas flebi modelinde dominant ve nondominant pedikül ligasyonu yapılmış, her ikisinde de kas kapiller kan akımında ve flep yaşayabilirliğinde artış saptanmıştır (60). 2000'de Macionis geciktirme uygulamak amacıyla klemp kullanmış, klemple geciktirme uygulanan grup ile cerrahi geciktirme uygulanan grup arasında anlamlı fark bulunmamış fakat klemple geciktirme uygulanan grupta kontrol grubuna göre flep yaşayabilirliğinin anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Non-invasif bir yöntem olmasına rağmen klemple geciktirmenin dezavantajının derinin gevşek olduğu kısıtlı sahalarda uygulanabilmesi ve deri yüzeyine yerleştirmede teknik sorunlar görülmesi olarak saptamış fakat bu teknik sorunların teknolojinin gelişmesi ve uygun klemp dizaynı ile çözülebileceğini belirtmiştir (31).

Literatürde daha az invazif yöntemlerin kullanıldığı farklı geciktirme yöntemleri de kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada geciktirme yöntemi olarak arter embolizasyonu da denenmiş ve olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (25). Bu çalışmada TRAM flep elevasyonu öncesi, anjiyografik olarak aynı taraf veya her iki taraf inferior epigastrik arter embolizasyonu yaparak geciktirme uygulanmış, nekroz ve komplikasyon oranlarının azaldığı görülmüş ve bu yöntemin alternatif bir geciktirme yöntemi olabileceği savunulmuştur. Yine non-invasif farklı bir geciktirme yöntemi olarak flash lamb pulsed dye lazer kullanılmıştır (26). Flep kaldırılacak alan çevresine 585 nanometre dalga boyunda 6 Joule/cm<sup>2</sup> oranında ışın uygulanmış, termokoagülasyonla iskemi yaratılmıştır. Sonuçta kontrol grubuna göre flep nekroz alanının % 15.5 daha az olduğu görülmüş ve bu yöntemin cerrahi geciktirme ile anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır. Bu çalışma sonrası aynı yöntem 2000 yılında Aslan ve 2003 yılında Erçöçen tarafından iki ayrı çalışmada kullanılmış ve bu çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (27, 28). Lazer uygulamasının cerrahi girişim ile farklı çalışmalarda karşılaştırılması yapılmıştır. 2003'de Reichner cerrahi geciktirme, Erbium:YAG lazer ve CO<sub>2</sub> lazer ile geciktirmeyi karşılaştırmıştır, kontrol grubuna göre tüm gruplarda flep yaşayabilirliğinin arttığını, fakat geciktirme grupları

arasında anlamlı fark olmadığını tesbit etmiştir (29). Laser ile yapılan araştırmaların sonuçları çelişkilidir, ayrıca özel ve pahalı cihazlar gerektirmesi nedeniyle her koşulda kullanılamaması laser kullanımını kısıtlamaktadır (26, 27, 28, 29, 30).

2007'de Ergün, ratlarda TRAM flep modelinde hidrostatik dilatasyon ile flep yaşayabilirliğini arttırmayı denemiş, sonuçta flep yaşayabilirliği üzerine en etkili yöntemin cerrahi geciktirme olduğunu fakat hidrostatik dilatasyon grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığında hidrostatik dilatasyon grubunda ven çapının arttığı, arter duvarının incelmeğini ve lümen çapının arttığını görmüşdür. Ayrıca flep yaşayan alanının da kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiş (35). 2007'de Ülkür, cerrahi geciktirme sırasında hiperbarik oksijen tedavisi eklemiş, hiperbarik oksijen tedavisinin cerrahi geciktirmenin süresini kısalttığını, kan akımını arttırdığını, cerrahi geciktirmenin etkinliğini arttırdığını saptamıştır (36). 2008'de Huemer, random patern deri flebinde nonivamid ve nicoboxil topikal kombinasyonunu cerrahi geciktirme ile karşılaştırmış, bu kombinasyonun flep yaşayabilirliği üzerine cerrahi geciktirme kadar etkili olmadığını fakat kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğunu bulmuştur. Bu uygulamanın güvenli ve kolay olmasını avantaj olarak ileri sürmüş ve seçilmiş vakalarda kullanılabileceği belirtmişdir (37).

Fleplerde geciktirme uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında en etkili prosedürün cerrahi geciktirme olduğu görölmektedir. Fakat ek cerrahi olması, ağrı, enfeksiyon, kanama gibi cerrahi komplikasyon risklerinin olması cerrahi geciktirmenin dezavantajıdır. Bu yüzden alternatif yöntemler arayışına girilmiş ve farklı kimyasal ajanların kullanıldığı bir çok deneysel çalışma gerçekleştirilmiştir. Karacaoğlu, cerrahi geciktirmeye alternatif oluşturabilmek için epinefrinle kimyasal geciktirme uygulamıştır ve bunu cerrahi geciktirme ile karşılaştırmıştır. Epinefrin uygulanan fleple ve cerrahi geciktirme uygulanan grupta, geciktirme yapılmayan gruba göre flep yaşayabilirliğinde anlamlı derecede artış saptamıştır (32). 2004'de Lineaweaver, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve cerrahi geciktirmenin flep yaşayabilirliği üzerine etkisini araştırmış ve preoperatif uygulanan VEGF enjeksiyonunun flep yaşayabilirliğini arttırdığını göstermiştir (33). 2005'de Holzbach, VEGF gen terapisi ile cerrahi geciktirmeyi

karşılaştırmış, geciktirme sonrası deri ve kasda VEGF düzeyini ve flep yaşayabilirliğini değerlendirmiştir. Deride VEGF düzeyi, cerrahi geciktirme ve VEGF gen terapisi uygulanan grupta anlamlı derecede yüksek bulunurken kastan yapılan ölçümlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Flep yaşayan alanları her iki çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Çalışmacı VEGF gen terapisi ile cerrahi geciktirmenin benzer mekanizmalar gösterdiğini savunmuştur (34). 2008'de Oh, ratlarda aksiyel patern deri flepleri üzerinde tadanafilin etkilerini araştırmış, flep nekroz alanlarının anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Ayrıca angiografik çalışma ile komşu anjiozom bölgeleri ile bağlantılı choke damarlarında vazodilatasyonu tesbit etmiştir (38). Birçok farmakolojik ajanın cerrahi geciktirme ile kombine edilince etkili olduğu gösterilmiştir. Bu da yine ek cerrahi gerektirmesi, postop aynı riskleri taşıması sebebiyle klinik kullanıma girmemiştir. Bu ajanlar sadece riskli hastalarda cerrahi geciktirmenin etkinliğini arttırmak için kullanılırsa avantaj sağlayabilir (37, 59). Bu yüzden son yıllarda araştırmalar noninvaziv, kullanımı kolay farmakolojik ajanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Kimyasal geciktirme için rezerpin, dopamin, guanetidin, fenoksibenzamin, fentolamin, talazolin, timoksamin, klorpromazin, epinefrin, isoproteronol, metaproteronol, terbutalin, isoxsuprine, hidralazin, nitrogliserin, diazoksid, dimetilsülfoksit, çeşitli kalsiyum kanal blokerleri, prostaglandinler ve blokerleri, kan reolojisini değiştiren ajanlar, steroidler, hiperbarik oksijen ve serbest oksijen radikallerini temizleyen ajanlar gibi birçok ajan denenmiştir. Fakat etkinliği tam olarak kabul edilmiş ve klinik kullanımı konusunda fikir birliğine varılmış bir ajan henüz yoktur. Araştırılan birçok ajan kontrol grubuna göre flep yaşayabilirliğini arttırsa da cerrahi geciktirme kadar etkili olamamıştır. Aynı ajanlarla yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (13).

2003 yılından beri botulinum toksin A'nın vazodilatasyon yapıcı etkisi üzerine araştırmalar yapılmış ve vazospastik hastalıklarda olumlu sonuçlar elde edilmiş ve tedavi amacıyla kullanmaya başlanmıştır (45, 46). Botulinum toksin A son 20 yıldır çok geniş yelpazede kullanım alanı bulmuştur. Blefarospazm, strabismus, servikal distoni, tortikollis, akalazyaya, spazmodik disfoni, anal fissür, parmak krampı, parkinson tremoru, oddi sfinkter spazmı, sinkinezi, hiperhidrozis,

migren tipi baş ağrısı, tetanoz, serebral palsi, vb. Ayrıca son yıllarda çok yaygın olarak yüz mimik kırışıklıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (52, 54, 55, 56).

Botulinum toksin-A son yıllarda plastik cerrahide deneysel flep cerrahisi alanında kullanılmaya başlanmıştır fakat bu konuda yeterli çalışma yoktur. 2008'de Yıldırım, botulinum toksin A ile rat dorsal deri flebi üzerine geciktirme yapmış ve flep yaşayabilirliğinin arttığını göstermiştir. Botulinum toksin A'nın kullanımın pratik olduğunu ve klinikte kullanılabileceğini savunmuştur. Fakat botulinum toksin A'nın bu etkisinin patofizyolojisinin ve mekanizmasının daha fazla çalışmalarla araştırılması gerektiğini vurgulamıştır (47). 2009'de Kim, random patern kutanöz deri fleplerinin yaşayabilirliği üzerine botulinum toksin A'nın etkilerini araştırmış ve olumlu sonuçlar elde etmiş, ayrıca VEGF ve CD31 salınımının arttığını göstermiştir (48). 2009'da Clemens, hayvan modelinde botulinum toksin A ile anastomotik trombozisin önlenilebileceği düşüncesiyle bir araştırma yapmıştır. Botulinum toksin A uygulanan ratlarda, vazospazm ve trombozisin azaldığını, ven ve arterlerde dilatasyon olduğunu, anastomozun daha kolay ve kısa sürede yapıldığını tesbit etmiştir (49). 2009'da Chenwang, kas-deri flebi genişletilmesinde botulinum toksin A uygulamasını araştırmış, Botulinum toksin A uygulamasının kas-deri flebi genişlemesinde direnci azalttığını, şişmeyi hızlandırdığını, genişleyen alanı arttırdığını ve flebin kontraksiyonunu azalttığını savunmuştur (50).

Cerrahi geciktirme ve değişik ajanların kullanıldığı kimyasal geciktirme işleminde geciktirme işleminin ne zaman yapılması gerektiği konusunda literatürde kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Yapılan bir çok çalışmada araştırmacılar 7 ve 14 gün geciktirme zamanını savunmaktadır (19, 20, 21, 22). Botulinum toksin A'nın kullanımında vasküler yapı üzerine etkisi ve dolayısıyla da geciktirme işlemini ne zaman yapmalı konusunda herhangi bir çalışma yoktur. Literatürde bu ajanın kas dokusu üzerine olan etkisi konusunda klinik ve deneysel veriler mevcuttur. Buna göre botulinum Toksin-A'nın kas dokusu üzerindeki etkisi doz bağımlıdır ve geri dönüşümlüdür. Uygulamadan 6 saat sonra kas zayıflığı başlar fakat tam paralizinin olması ve klinik etkilerinin görülmesi 7 günde olur, 4-6 ay etkisi görülür (50, 51). Biz çalışmamızda geciktirme işlemi için bu verileri dikkate alarak cerrahiden 7 gün önce yaptık, fakat bu sürenin ne olduğu



konusunda kesin bir bilgi olmadığı için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Etkisinin erken başlamasının gösterilmesi durumunda bu sürenin kısa tutulabilmesi daha uygun klinik kullanım alanı yaratacaktır.

Biz, çalışmamızda kimyasal sempatektomi yaptığı daha önce gösterilmiş botulinum toksin A ile deri ada flep yaşayabilirliğini arttırmayı amaçladık. Bizim çalışmamızda flep elevasyonu sırasında botulinum toksin A uygulanan grupta flep damarlarının belirgin olarak dilate olduğu gözlemlendi. Flourescein anjiografi ile değerlendirme sonucunda BTA grubunda boyanan alanların serum ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu bulundu. Deney sonunda flep yaşayan alanları karşılaştırıldığında yine BTA grubunda fleplerin yaşayan alanlarının ortalama değeri %93,8 olarak bulundu ki bu diğer gruplara göre anlamlı olarak fazlaydı. Ayrıca botulinum toksin A uygulamasının fleplerde damar sayılarını anlamlı olarak arttırdığı tesbit edildi. Yine VEGF düzeylerinin de anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda yaşayan alan yüzdesinin artmasının botulinum toksin-A'nın vazodilatasyon etkisine ve doku VEGF miktarını yükselterek damar sayısını artırıcı etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Vasküler yatak üzerindeki etkisinin başlama zamanı doğru tahmin edildiğinde bu sürenin daha kısa olması durumunda flep cerrahisinde geciktirme işleminden doğan tedavisi süresinin uzamasını önüne geçilebilmiş olacaktır.

Botulinum toksin-A'nın kullanıldığı çalışmalarda random patern deri flepleri kullanılmıştır. Ada flepler üzerine olan etkisini gösteren ilk çalışma olması bakımından da çalışmamız özellik taşımaktadır.

Botulinum toksin A uygulaması basit ve tek seansta yapılan bir işlemdir ve etkisi uzun sürelidir. Ek cerrahi, özel teknik ve cihaz gerektirmez. Vücudun flep olarak eleve edilecek çoğu bölgesine uygulanabilir. Cerrahi işlem gerektirmediği için enfeksiyon, kanama, ağrı gibi riskleri de yoktur. Dolayısıyla botulinum toksin-A'nın klinikte kullanım alanı bulabileceğini düşünmekteyiz.

## VI. SONUÇ

Bu çalışmamız sonucunda botulinum toksin A ile kimyasal geciktirme uygulaması sonrası flep yaşayan alanlarının anlamlı olarak arttığı gösterildi. Botulinum toksin A uygulaması kolaydır, ek cerrahi gerektirmez, tek uygulama yeterlidir ve özel teknik ve cihaz gerektirmez, ayrıca vücutta çoğu bölgeye uygulanabilir.

Çalışmamızda kontrol grubu ve serum uygulanan gruba göre botulinum toksin A uygulanan grupta flep yaşayabilirliğinin belirgin olarak fazla olduğunun gösterilmesi sebebiyle biz flep yaşayabilirliğini arttırmak için botulinum toksin A'nın klinikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Literatür bilgilerine dayanılarak geciktirme uygulaması sonrası cerrahi işlem 7. gün uygulanmıştır, fakat botulinum toksin A uygulaması sonrası flep damarlarına olan etkinin tam süresinin gösterilmesi, geciktirme süresinin belirlenmesi amacıyla ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine flep yaşayabilirliği üzerine etkilerinin cerrahi geciktirme ile karşılaştırılması için de ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VII. ÖZET

**GİRİŞ:** Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi’de geniş doku defektlerinin onarımı zor ve tedavi metodu halen tartışmalıdır. Flep cerrahisi sonrası sık karşılaşılan sorunlardan birisi distal nekrozdur. Fleplerde distal nekroz gelişimini engellemek için deneysel ve klinik bir çok yöntem araştırılmıştır. En etkin ve kabul edilen yöntemlerden birisi de flepte cerrahi geciktirme (delay) uygulamasıdır. Cerrahi geciktirme uygulamasında operasyon öncesi ek bir cerrahi girişim gerekmesi nedeniyle son zamanlarda flep geciktirmesinin kimyasal ajanlarla yapılması üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunun için çeşitli kimyasal ajanlar denenmiştir, fakat herhangi bir ajanın kesin etkili olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Bu çalışmamızda kimyasal geciktirme ajanı olarak botulinum toksin-A kullanılmasının deri ada flebi üzerinde etkisinin araştırılması amaçlandı.

**GEREÇ-YÖNTEM:** Bu çalışmada, ağırlıkları 250 -300 gr arasında değişen 30 adet erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Her grupta 10 adet rat olacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Grup 1’de herhangi bir geciktirme işlemi yapılmadı ve bu grup kontrol olarak kullanıldı. Grup 2’de %0.9 NaCl , Grup 3’te botulinum toksin-A ile kimyasal geciktirme yapıldı. Geciktirme işleminden 7 gün sonra tüm ratlarda sağ süperfisyal inferior epigastrik arter ve ven pediküllü 7X7 cm boyutlarında abdominal deri ada flebi kaldırıldı ve hemen sonrasında yerine sütüre edildi. Hemen sonrasında fluorescein angiografi yapılarak flepte boyanan alan hesaplandı. Tüm ratlar 7 gün izlemi takiben sakrifiye edildi. Fleplerdeki nekroz alanları planimetrik analizle hesaplandı. Ratlardan histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için doku örnekleri alındı. Histopatolojik olarak damar sayıları, biyokimyasal olarak da doku VEGF (Vascular endothelial growth factor) düzeyleri araştırıldı.

**BULGULAR:** Flourescein ile boyanan alanlar ortalama, kontrol grubunda % 37.5±4.2, Grup 2’de % 44.4±1.3 ve Grup 3’te % 66.0±5.5 olarak bulundu. Deney sonunda fleplerin yaşayan alanları ortalama, kontrol grubunda %57.2±4.8, Grup 2’de %72.1±1.6 ve Grup 3’te % 93.8±3.5 olarak hesaplandı. Ortalama VEGF düzeyleri, kontrol grubunda 2820,7pg/g prt, Grup 2’de 3036,2pg/g prt, Grup 3’te 6283,3pg/g prt olarak saptandı. Ortalama damar sayıları, kontrol

grubunda  $15.52\pm3.6$ , Grup 2'de  $22.65\pm3.6$ , Grup 3'te  $26.01\pm3.6$  olarak bulundu. Tüm değerlendirme parametrelerinde botulinum toksin-A ile geciktirme yapılan grupta, serum fizyolojik ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerler elde edildi ( $p<0.05$ )

**SONUÇ:** Bu çalışmamız sonucunda botulinum toksin A ile kimyasal geciktirme uygulaması sonrası flep yaşayan alanlarının arttığını gördük. Botulinum toksin-A uygulamasının kolay olması, ek cerrahi işlem ve özel teknik ve cihaz gerektirmemesi nedeniyle bu ajanla yapılacak kimyasal geciktirme yönteminin rekonstrüktif cerrahide flep sağkalımının artırılması için klinik uygulama alanı bulabileceğini düşünmekteyiz

## VIII. SUMMARY

**INTRODUCTION:** Repair of wide soft tissue defects is a major challenge in Plastic and Reconstructive Surgery and the proper method for reconstruction is still under investigation. The main problem after large flap transfer is distal necrosis and many experimental and clinical methods have been used for the prevention of distal necrosis on flaps. One of the most effective and accepted methods is the utilization of surgical delay on flap. As surgical delay requires an additional surgical intervention before the main operation, recent studies have been concentrated on the delay of flaps with chemical agents. For this purpose different chemical agents have been tested, but yet there is no agreement on any of the agent that is definitely effective. This study was performed to investigate the effect of botulinum toxin A as a chemical delay agent on the survival of skin island flaps

**MATERIALS AND METHODS:** In this study, 30 male Sprague-Dawley rat weighing between 250-300 gr. were used. The rats were divided into three groups, 10 rats in each. In group 1, no chemical delay was performed and this group served as control. In Group 2 %0.9 NaCl and in Group 3 botulinum toxin-A was used for chemical delay. Seven days after chemical delay, the rats in all groups were operated and abdominal skin island flaps measuring 7x7 cm were raised based on right superficial inferior epigastric artery. All the flaps were resutured to their places just after flap elevation and fluorescein angiography was performed to find the fluoresceined area in the flap. The rats were followed for 7 days and sacrificed. The surviving area was measured using planimetric technique. Tissue samples were obtained for histopathological and biochemical evaluation. The vessel count was performed histopathologically and tissue VEGF (Vascular endothelial growth factor) levels were tested biochemically.

**RESULTS:** The mean fluoresceined area were  $37.5 \pm 4.2$  % in control group,  $44.4 \pm 1.3$  % in Group 2 and  $66.0 \pm 5.5$  % in Group 3. The surviving area in the flap were  $57.2 \pm 4.8$ % in control group,  $72.1 \pm 1.6$  % in Group 2 and  $93.3 \pm 3.5$  % in Group 3. The mean tissue VEGF levels were 2820,7 pg/g prt in control group, 3036,2 pg/g prt in Group 2 and 6283,3 pg/g prt in Group 3. Mean vessel

numbers were  $15.52 \pm 3.6$  in control group,  $22.65 \pm 3.6$  in Group 2 and  $26.01 \pm 3.6$  in Group 3. In all evaluation parameters, the values were statistically higher in rats with delay using botulinum toksin-A compared to other two groups ( $p < 0.05$ )

**CONCLUSION:** In this study we found that flap survival was increased after using chemical delay with botulinum toxin-A. As the application of botulinum toxin-A is easy and obviates the need for additional surgery and requirement of special technique and equipment, we think that this agent can be used in clinical practice for enhancing flap survival.

## IX. KAYNAKLAR

1. Mathes SJ, Hansen SL. Flap Classification and Applications. In: SJ. Mathes, Second Edition. Plastic Surgery. Philadelphia: Elsevier, 2006: 365-481
2. Vedder NB. Flap Physiology. In: SJ. Mathes, Second Edition. Plastic Surgery. Philadelphia: Elsevier, 2006: 483-506
3. Fisher J, Gingrass MK. Basic Principles of Skin Flaps. In: Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS, Third Edition. Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1997: 19-28
4. Thorne CH. Techniques and Principles in Plastic Surgery. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, Sixth Edition. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2007: 3-14
5. Taylor GI, Ives A, Dhar S. Vascular Territories. In: Mathes SJ, Second Edition. Plastic Surgery. Philadelphia: Elsevier, 2006: 317-363
6. Taylor GI. The Blood Supply Of The Skin. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, Sixth Edition. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2007: 33-51
7. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. In: Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, VanderKam VM. Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes. St. Louis, Missouri: Mosby, 2000: 261- 288.
8. Khibani KT, Kerrigan CL. The Effect of the Nitric Oxide Donor SIN-1 on Ischemia- Reperfused Cutaneous and Myocutaneous Flaps. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 169-176
9. McDonald WS, Lo TP, Jr., S. B, Thurmond M, Jones C, Cohen R, Miller A, Beasley D. Role of Nitric Oxide in Skin Flap Delay. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:927-931
10. Kerrigan CL, Daniel RK. Monitoring acute skin-flap failure. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71:519-524
11. Kerrigan CL, Daniel RK. Skin flap research: a candid view. *Plast Reconstr Surg* 1984;13:383-387

12. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:766-777
13. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and Physiology of Skin Flap Surgery. In: McCharty JG. *Plastic surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990: 275-327
14. Kayser MR. Surgical flaps. In: Kayser MR. *Selected Readings in Plastic Surgery*, 1999;9;2
15. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Adrenergic antagonists. In: Mycek MJ, Champe PC, *Second Edition. Lippincott s Illustrated Reviews: Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 7: 71-80
16. Kayaalp O. Periferik Vazodilatörler. In: Kayaalp O, 10. Baskı. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002;465-472
17. Taylor GI, The Blood Supply Of The Skin. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, *Sixth Edition. Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philedelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2007: 33-41
18. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 2079-2091
19. Ghali S, Butler PE, Tepper OM, Gurtner GC. Vascular delay revisited. *Plast Reconstr Surg*, 2007;119(6):1735-44.
20. Morris SF, Taylor GI. The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1995;95(3):526-33
21. Barker JH, Frank J, Bidiwala SB, Stengel CK, Carroll CM, Van Aalst V, Anderson GL. An animal model to study microcirculatory changes associated with vascular delay. *Br J Plast Surg* 1999;52(2):133-42
22. Restifo RJ, Syed SA, Ward BA, Scoutt LM, Taylor K. Surgical delay in TRAM flap breast reconstruction: a comparison of 7- and 14-day delay periods. *Ann Plast Surg* 1997;38(4):330-3



23. Bekerecioğlu M, Kutluhan A, Uğraş S, Akpolat N. The effect of the suture-induced delay phenomenon on skin flap survival and lipid peroxidation in rats. *Ann Plast Surg* 1998;40(6): 606-11
24. Restifo RJ, Ahmed SS, Rosser J, Zahir K, Zink J, Lalikos J, Thomson JG. TRAM flap perforator ligation and the delay phenomenon: development of an endoscopic/laparoscopic delay procedure. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(6): 1503-11
25. Scheufler O, Andresen R, Kirsch A, Banzer, D, Vaubel, E. Clinical results of TRAM flap delay by selective embolization of the deep inferior epigastric arteries. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(7): 1660-1
26. Cohen M, Kattan A, Gat A, Almogi N, Katzir A, Villan A. Comparison of flash lamp pulsed dye laser (585 nm) and conventional surgery in the delay of random dorsal rat flaps. *Lasers Surg Med* 1999; 25(2):178-86.
27. Aslan G, Karacal N, Görgü M, Erdoğan B. Nonsurgical delay of cutaneous flaps using the flashlamp pumped pulsed dye laser. *Ann Plast Surg* 2000;44:277-81
28. Erçöçen AR, Kono T, Kikuchi Y, Kitazawa Y, Nozaki M. Efficacy of the flashlamp-pumped pulsed dye laser in nonsurgical delay of skin flaps. *Dermatol Surg* 2003; 29:692-9
29. Reichner DR, Scholz T, Vanderkam VM, Gutierrez S, Steward E, Evans GR. Laser flap delay: comparison of Erbium:YAG and CO<sub>2</sub> lasers. *Am Surg* 2003;69(1):69-72
30. Acikel C, Kenkel JM, Nojima K, Hoopman JE, Saboorian MH, Brown SA. Evaluation of flashlamp-pumped pulsed dye laser(585 nm) in nonsurgical delay of dorsal rat cutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:2032-41
31. Macionis V. Clamp delay: an effective new method of nonsurgical delay. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(6):1321-5.
32. Karacaoğlu E, Yüksel F, Turan SO, Zienowicz RJ. Chemical delay: An alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg* 2002;49(1):73-81

33. 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: 866-87
34. Holzbach T, Taskov C, Neshkova I, Holm PS, Konerding MA, Schams D, Gansbacher B, Biemer E, Giunta RE. Angiogenesis VEGF165 gene therapy with AdVEGF-a new delay procedure for flaps. *Handchir Microchir Plast Chir* 2005;37:365-74
35. Ergun O, Yuksel F, Ulkur E, Celikoz B. Effect of hydrostatic dilation on flap viability of the transverse rectus abdominis musculocutaneous flap model in rats. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:68-77
36. Ulkur E, Karagoz H, Ergun O, Celikoz B, Yildiz S, Yıldırım S. The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Delay Procedure. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(1): 86-94
37. Huemer GM, Froschauer SM, Pachinger T, Kwasny O, Schoffl H. A comparison of pretreatment with a topical combination of nonivamide and nicoboxil and surgical delay in a random pattern skin flap model. *Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;2
38. Oh M, Chang H, Minn KW. The effects of tadalafil on axial-pattern skin flap survival in rats. *Dermatol Surg* 2008;34:626-30
39. Kane, MAC. Botulinum Toxin. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, Sixth Edition. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2007:475-479
40. Levinson, W. Temel Bakteriyoloji. In: Levinson W, Jawetz E, 5. Baskı. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. Barış kitabevi, 1999;34,97
41. Kayaalp O. Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar. In: Kayaalp O, 10.Baskı. *Rasyonel Tedavi Yönünde Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002;817
42. Jinsi-Parimoo A, Deth, RC. Reconstitution of alpha2D adrenergic receptor coupling to phospholipase D in a PC12 cell lysate. *J. Biol. Chem* 1997;272: 14556

43. Morris J, Jobling L, Gibbins IL. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons. *Am. J. Physiol* 2001; 281: 2124
44. Van Beek AL, Lim PL, Gear AJ. Management of Vasospastic Disorders with Botulinum Toksin A. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(1): 217-226
45. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: A pilot study. *Eur J Clin Invest* 2004;34:312–313.
46. Neumeister MW, Chambers CB, Herron, MS. Botoks Therapy for Ischemic Digits. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1): 191-200
47. Yildirim AM, Okur I, Orter Z, Uysal A, Nonsurgical Delay of Dorsal Rat Cutaneous Flap Using Botulinum Toxin Type A. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:53-54
48. Kim TK, Oh EJ, Chung JY, Park JW, Cho BC, Chung HY. The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(7): 906-13.
49. Clemens MW, Higgins JW, Wilgis EFS. Prevention of anastomotic thrombosis by botulinum toxin A in an animal model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 123(1): 64-70
50. Ghenwang D, Shiwei B, Dashan Y, Qiang L, Bin C, Muxin Z, Pengcheng L, Senkai L. Application of botulinum toxin A in myocutaneous flap expansion. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 124(5):1450-57
51. Vartanian AJ, Dayan SH. Complications of botulinum toxin A use in facial rejuvenation. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am* 2003;11: 483-492
52. Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Eadie N. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Botulinum Toxin Type A for Patients with Glabellar Lines. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 21-30
53. Rohrich RJ, Janis JE, Fagien S, Stuzin JM. The Cosmetic Use of Botulinum Toxin. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 177-187
54. Allergan Corporation. Botox Cosmetic (Botulinum Toxin Tipe A) Purified Neurotoxin complex. Irvine, Clif.: Allergan corporation 2002.

55. Lam DGK, Choudhary S. Use of a Grid to Simplify Botulinum Toxin Injection for Axillary Hyperhidrosis. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1741-1742
56. Kane M. Nonsurgical Treatment of Platysmal Bands with Injection of Botulinum Toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112 : 115-122
57. Ozgentaş HE, Shenaq S, Spira M. Study of the delay phenomenon in the rat TRAM flap model. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94(7): 1018-24
58. Yang D, Morris S. Comparison of Two Different Delay Procedures in a Rat Skin Flap Model. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1591- 1597
59. Cho BC, Lee MS, Lee JH, Byun JS, Baik BS. The Effect of Surgical and Chemical Delay Procedures on the Survival of Arterialized Venous Flaps in Rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:1134-114
60. Morris S, Yang D. Effect of vascular delay on viability, vasculature and perfusion of muscle flaps in the rabbits. *American Society of Plastic Surgeons* 1999 104;1041-1047