

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE
GLUTATYON, OZON GAZI VE SUSAM YAĞININ
ETKİNLİĞİNİN KARILAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Ramazan GÜLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Eksal KARGI

ZONGULDAK
2015

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE
GLUTATYON, OZON GAZI VE SUSAM YAĞININ
ETKİNLİĞİNİN KARILAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA**

Dr. Ramazan GÜLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Eksal KARGI**

**ZONGULDAK
2015**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başığı : Ratlarda Flep Yaşayabilirliği Üzerine Glutasyon, Ozon Gazı ve Susam Yağının Etkinliğinin Karşılaştırılması: Deneysel Çalışma

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ramazan GÜLER

Tez Savunma Tarihi : 02/03/2015

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Eksal KARGI

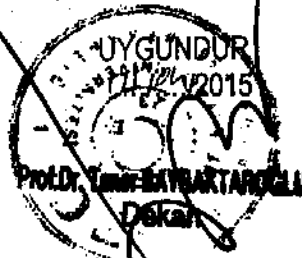
Prof.Dr. Eksal KARGI
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Tonguç İŞKEN

Yrd.Doç. Dr. Tahsin GÖRGÜLÜ

(Handwritten signature of Doç.Dr. Tonguç İŞKEN)

(Handwritten signature of Yrd.Doç. Dr. Tahsin GÖRGÜLÜ)



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda destek veren, tezimin hazırlanmasında bana baştan sona ilgi ve anlayışını hiç azaltmayan tecrübesinden faydalandığım, engin hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan tez danışmanım sevgili hocam Prof. Dr. Eksal Kargı'ya.

Eğitim sürecimde bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Orhan Babuççu, Yrd. Doç. Dr. Tahsin Görgülü'ye ve değerli ağabeyim Op. Dr. Ayhan Buz'a.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışma şansına eriştiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Sinan Kaya, Dr. Mehmet Haşim Güner, Dr. Abdülkerim Olğun ve Dr. Merve Torun'a, yoğun stres altında bile her zaman anlayışlı olan servisi ve ameliyathanesiyle çalıştığım tüm hemşire ve personele.

Çalışmamın histopatolojik incelemelerinde değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Nilüfer Onak Kandemir'e ve tüm patoloji birimi çalışanlarına.

İstatistiksel analizlerde katkılarını esirgemeyen Öğr. Gör. Çağatay Büyükuysal'a.

Her zaman bana destek olan ve umut veren hayat aşkım Ezgi'ye ve bu seviyeye gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme ve bu zorlu süreci atlatmamda bana desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma, Teşekkür ederim.

Dr. Ramazan GÜLER
Zonguldak, 2015

ÖZET

Ramazan Güler, Ratlarda Flep Yaşayabilirliği Üzerine Glutasyon, Ozon Gazı ve Susam Yağının Etkinliğinin Karşılaştırılması: Deneysel Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2015

Random flep cerrahisinde flep sağ kalımını arttırmak için bir çok ajan, farklı dozlarda ve farklı şekillerde verilmek üzere etkileri çalışılmış ve pozitif etkileri gösterilmiş olmasına rağmen flep sağ kalımına ozon gazı ve susamyağının etkinliğini gösteren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızın amacı random flep sağ kalımına ozon gazı ve susamyağının etkinliğini araştırmak ve flep sağ kalımına olan olumlu etkisi daha önce gösterilmiş olan glutasyonun etkisi ile karşılaştırmaktır. Ozon gazı, susamyağı ve glutasyonun önemli birer antioksidan ve antimikrobial ajan oldukları, yara iyileşmesinde pozitif etkileri oldukları bir çok başarılı çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada ozon gazı, susamyağı ve glutasyonun tek başına ya da kombine kullanımda flep sağ kalımına özellikle antioksidan etkileri ile olumlu yönde katkı sağlayacakları düşünülmüştür.

Bu amaçla yapılan çalışmada 60 adet wistar cinsi erkek rat rastgele 6 gruba ayrılmıştır;

1.Grup kontrol (n=10): Herhangi bir ajan cerrahi sonrası uygulanmadı.

2.Grup zeytinyağı (n=10): Postoperatif dönemde, zeytinyağı ile nemlendirilmiş gazlı bez ile 7 gün boyunca, günlük pansumanlar gerçekleştirildi.

3.Grup ozon gazı ile perokside edilmiş zeytinyağı (n=10): Postoperatif ozonla perokside edilmiş zeytinyağı ile nemlendirilmiş gazlı bezle, 7 gün boyunca günlük pansumanlar gerçekleştirildi.

4.Grup susamyağı (n=10): Postoperatif dönemde, susamyağı ile nemlendirilmiş gazlı bez ile 7 gün boyunca, günlük pansumanlar gerçekleştirildi.

5.Grup ozon gazı ile perokside edilmiş susamyağı (n=10): Postoperatif ozonla perokside edilmiş susamyağı ile nemlendirilmiş gazlı bezle, 7 gün boyunca günlük pansumanlar gerçekleştirildi.

6.Grup glutasyon(GSH)(n=10): Postoperatif hemen, postop 6. Saat, 12. Saat, 1. Gün ve 2. Gün fleplere GSH mezoterapi şeklinde, papül tekniği ile enjekte edildi.

Sıçanlar postoperatif 7. günde sakrifiye edildikten sonra makroskobik ve histopatolojik açıdan değerlendirildi.

Yaşayan flep yüzey ölçümleri yapıldığında; grup 1’de flep sağ kalan ortalamasının grup 3, grup 4, grup 5 ve grup 6’dan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Flep sağ kalımı bakımından grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde grup 4 ve grup 2 kendi aralarında karşılaştırılınca sağ kalım oranının grup 4’de daha fazla olduğu görüldü. Grup 4 ile grup 5, grup 6 ve grup 3 arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Grup 2’de flep sağ kalımı grup 5, grup 6 ve grup 3’e göre daha düşük bulundu. Yine aynı şekilde grup 5 ile grup 6 ve grup 3 arasında anlamlı bir fark saptanmadı. grup 3 ile grup 6 arasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Histopatolojik değerlendirmede ise yara iyileşmesinin komponentleri olan kronik infalamasyon ve reepitelizasyon bakımından gruplar arasında fark görülmedi. Grup 2 ve grup 4 akut inflamasyonun diğer gruplardan daha yoğun olduğu saptandı ve akut inflamasyonun yoğunluğu ile orantılı olarak her iki grupta ülser derinliğinin diğer gruplardan daha fazla olduğu saptandı. Granülasyon dokusu, fibroblast maturasyonu ve kollajen depozisyonu grup 3 ve grup 6’da diğer gruplara göre daha yoğun olarak saptandı. Neovaskülarizasyon grup 6’da diğer gruplardan daha yoğundu.

Sonuç olarak deneyde kullanılan glutatyon, ozon gazı ve susamyağının flep sağ kalımını ve yara iyileşmesini yaklaşık olarak eşit oranda olumlu etkilediğini gözlemledik. Ozon gazı ve susamyağı flep cerrahisinde flep sağ kalımını arttırmak amacı ile kullanılan diğer tedavilere göre hem daha ucuz, hem daha kolay temin edilebilir olmaları ve ek olarak da antimikrobial özelliklerinin olması nedeni ile alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimler: Glutatyon, ozon gazı, susamyağı, flap, flap viability, flap survival

ABSTRACT

Ramazan Güler, Comparison of the Effects of Sesame Oil, Glutathione, ozone gas On the flap viability in: An Experimental Study, Bulent Ecevit University School of Medicine, Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Thesis. Zonguldak, 2014

Although the effects of many agents have been studied to improve flap survival at different doses and ways in random flap surgery and indicated their positive effects, any study has not been performed demonstrating the effectiveness of the ozone gas and sesame oil. The aim of our study is to investigate the effect of ozone gas and sesame oil on random flap survival and to compare with glutathione that its positive effects on flap survival has been shown previously. It has been demonstrated that ozone gas, sesame oil, and glutathione were an important antioxidant and antimicrobial agents and they had a positive effect in wound healing in many successful studies. In this study, it has been thought that ozone, sesame oil and glutathione contribute flap survival alone or in combination usage with their antioxidant effect positively.

By this aim, 60 wistar kind, male gender rat were included in the experiment and rats were divided randomly into 6 groups in the study.

- 1. Group control (n=10):** Any pharmacological agent is not used after operation.
- 2. Group olive oil (n=10):** In postoperative term, olive oil impregnated gauzes were used for dressing during the following 7 days.
- 3. Group olive oil with ozone peroxide group (n=10):** In postoperative term, olive oil with ozone peroxide impregnated gauzes were used for dressing during the following 7 days
- 4. Group sesame oil (n=10):** In postoperative term, sesame oil impregnated gauzes were used for dressing during the following 7 days
- 5. Group sesame oil with ozone peroxide group (n=10):** In postoperative term, sesame oil with ozone peroxide impregnated gauzes were used for dressing during the following 7 days
- 6. Group glutathione (GSH)(n=10):** GSH were injected in the form of mesotherapy with papule technique in term of immediate post-operative, postoperative 6th hours, postoperative 12th hours, 1st day and 2th day respectively to flap.

After rats were killed in postoperative 7th day, they were assessed macroscopically and histopathologically.

When living areas of flaps were measured, it was seen that substantive survival proportion was less in group 1 than group 3, group 4, group 5 and group 6. While group 1 has less survival ratios, better survival area ratios have been seen in group 2 and group 3 compared with group 1, but it was not significant among group 2 and 3. Once histopathologic scores evaluated, any statistical significance has not been able to find between the groups.

Any significant difference between group 1 and group 2 were not detected in terms of flap survival. Likewise, compared with group 4 and group 2 each other, the survival rate was higher in the group 4. It was not found significant difference between Group 4 and group 5, and between group 6 and 3. Flap survival rate in group 2 was found less than group 5, group 5, and group 3. Likewise, it was not found significant difference between group 6, group 5 and group 3.

In the histopathological evaluation any difference between groups was seen in terms of chronic inflammation and re-epithelialization those were the components of wound healing. In group 2 and group 4, acute inflammation has been found to be more intense than other groups and ulcers depth in both groups were found to be higher than the other groups in proportion to the intensity of the acute inflammation Granulation tissue fibroblasts maturation and collagen deposition in groups 3 and 6 were found to be more intense than the other groups. Neovascularization in group 6 was more intense than the other groups.

Finally, we have noticed that glutathione, ozone gas and sesame oil used in the experiment, effected positively on flap survival and wound healing approximately equal proportions. Ozone gas and sesame oil can be used as an alternative method of treatment because these are both cheaper and more easily of the availability than other treatments enhancing flap survival purpose and have antimicrobial properties.

Key Words: Glutathione, ozone gas, sesame oil, flap, flap viability, flap survival

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Derinin Yapısı	4
2.1.1. Epidermis	5
2.1.2. Dermis	7
2.2. Derinin Kanlanması	8
2.3. Yara İyileşmesi.....	11
2.3.1. Hemostaz.....	12
2.3.2. İnflamasyon Fazı.....	12
2.3.3. Proliferatif Faz	14
2.3.4. Maturasyon Fazı.....	17
2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	18
2.5. Flepler	19
2.5.1. Flep Nedir?.....	19
2.5.2. Flep Cerrahisinin Tarihçesi	20
2.5.3. Fleplerin Sınıflaması	20
2.5.4. Anjiozom Konsepti	22
2.5.5. Flep Fizyolojisi	24
2.5.6. Yeni Damar Oluşumu	27
2.5.7. Flep Kanlanmasını Arttırmaya Yönelik Girişimler.....	28
2.5.8. Flep Geciktirmesi (Delay Fenomeni).....	30
2.6. Mezoterapi.....	32
2.6.1. Tanım ve Tarihçe	32
2.6.2. Mezoterapinin etki mekanizması teorileri.....	33
2.6.3. Mezoterapinin Kullanıldığı Alanlar	35

2.6.4. Mezoterapi Uygulama Şekilleri	35
2.6.5. Mezoterapide Kullanılan Ajanlar	36
2.6.6. Deneyde Kullanılan Mezoterapi Ajanları	39
2.6.7. Mezoterapide Kullanılan Ekipmanlar	41
2.6.8. Mezoterapinin Kontrendike Olduğu Durumlar	42
2.6.9. Mezoterapinin Yan Etkileri.....	42
2.7. Ozon Gazı ve Klinik Kullanımı	43
2.7.1. Tarihçe.....	45
2.7.2. Etki Mekanizması.....	45
2.7.3. Ozon Gazının Klinik Etkileri	46
2.7.4. Hücre Düzeyi Etkileri	46
2.7.5. Ozon Uygulama Yöntemleri	46
2.7.6. Ozonunun Plastik Cerrahide Kullanım Alanları	48
2.7.7. Ozonun yan etkileri ve kontrendikasyonları	50
2.8. Susam Yağı ve Klinik Kullanımı	51
2.8.1. Tokoferollerin Antioksidan Etkisi.....	52
2.8.2. Lignanların Antioksidan Etkisi	53
3. MATERYAL VE METOD	57
3.1. Denekler	57
3.2. Deney	59
3.2.1. Ameliyat Öncesi Hazırlık.....	59
3.2.2. Fleplerin Kaldırılması	60
3.2.3. GSH Uygulama Prosedürü.....	62
3.2.4. Pansumanlar	64
3.2.5. Sakrifikasyon İşlemi	65
3.3. Fleplerde Yaşayabilir Alanların ve Oranlarının Hesaplanması	65
3.4. Histopatolojik Değerlendirme Metodu	67
3.5. İstatistik Değerlendirme Metodları	68
4. BULGULAR	69
4.1. Makroskopik Bulgular	69
4.2. Patoloji Değerlendirme Bulguları	72
4.3. İstatistik Değerlendirme Bulguları	76
4.3.1. Fleplerde Sağ Kalan Alan İstatistik Değerlendirme Bulguları	76

4.3.2.Patolojik Değerlendirme (skorlama) Sonuçlarının İstatistik Değerlendirme Bulguları.....	80
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	102
7. KAYNAKLAR	103
8. EKLER.....	119
Ek 1: Etik Kurul Onayı	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

CAT	: Katalaz
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EGF	: Epidermal growth factor
FGF	: Fibroblast growth factor
FGF-2	: Fibroblast growth factor 2
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSH-Rd	: Glutasyon redüktaz
H&E	: Hematoksilen – eozin
IL-8	: Interlokin 8
M.Ö.	: Milattan önce
mmHg	: Milimetre civa
MDA	: Malonildialdehit
NO	: Nitrik oksit
O ₂	: Oksijen
O ₃	: Ozon
P ₀₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PDGF	: Platelet derived growth factor
PGE 1	: Prostoglandin E1
PGF ₂ α	: Prostoglandin F ₂ α
PGI ₂	: Prostosiklin
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri
RNA	: Ribo nükleik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
TGF- β	: Transforming growth factor
Tx A ₂	: Trombaxan A ₂
VEGF	: Vasküler endotelial growth factor
yy	: Yüzyıl
GSH	: Glutasyon
mm	: Milimetre
PGE	: Prostoglandin E

bFGF	: Basic fibroblast büyüme faktörü
gr	: Gram
ATP	: Adenozin trifosfat
mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
kg	: Kilogram
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotid H
LOP	: Lipid oksidasyon ürünleri
Ppm	: Parts per million
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
FDA	: Food and drug administration
ark.	: Arkadaşları
meq	: Miliequvalan

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Derinin Yapısı	5
Şekil 2: Epidermisin Yapısı	7
Şekil 3: Dermisin Yapısı	8
Şekil 4: Derinin Kanlanması.....	9
Şekil 5. Yara İyileşmesinde Hücreler	13
Şekil 6. İnflamasyon Fazı.....	14
Şekil 7. Proliferatif Faz.....	17
Şekil 8. Remodelling Fazı.....	18
Şekil 9: A) Direk veya indirekt kutanöz arteriyel perforatörlerin çıkış yerleri. B) Kutanöz perforatörlerin ve bunların bağlantısının şematik gösterilmesi.	23
Şekil 10. Reperfüzyon aşamasında oksijen radikallerinin oluşumu.	27
Şekil 11: Flep geciktirme (delay) işlemi; flebin dolaşım desteği tabanından (üstte) veya bir pedikülünden (altta) ayrılarak kısmen mahrum bırakılması.....	31
Şekil 12: Hidrojen peroksidin NADPH ve glutatyon aracılığı ile indirgenmesi.	40
Şekil 13: Glutatyon, deneyde kullanılan orijinal ürün.....	41
Şekil 14: Mezoterapide kullanılan tabanca ve iğneler.....	42
Şekil 15: Ozon gazı oluşumu.....	44
Şekil 16: Ozon jeneratörü makinasının iç mekanik şekli görünümü.....	44
Şekil 17. Ozon üretici makine ve yağlı ozon oluşturma	51
Şekil 18: Gama tokoferolün zincir kırma reaksiyonu ve 2 antioksidan dimerin oluşumu. .	53
Şekil 19. Sesaminin yapısal formülü.....	54
Şekil 20: Sesamolinin yapısal formülü	54
Şekil 21: Sesamol'ün yapısal formülü	55
Şekil 22: Sesamolinden ısı etkisi ile sesamol ve dimerlerinin oluşumu	55
Şekil 23: Sesaminol'ün yapısal formülü.....	56
Şekil 24: Sesamolinel'ün yapısal formülü	56
Şekil 25: Susam yağı	56
Şekil 26: Sıçan derisinin makine ile tıraşlama	59
Şekil 27: Tıraşlama sonrası kaldırılmaya hazır flep alanı	60
Şekil 28: Flep çizim kalıbı	60
Şekil 29: Flebin çizilmesi	61
Şekil 30: Modifiye McFarlane flebinin kaldırılması	61

Şekil 31: Kaldırılmış flebin sütüre edilmiş hali	62
Şekil 32: Mezoterapi uygulanacak alanların çizimi	63
Şekil 33: GSH Mezoterapi şeklinde yapılırken (İnjesiyon sırasında oluşan geçici papüller gözlenmektedir)	63
Şekil 34: Günlük steril gazlı bez ile uygulanan kapalı pansuman	65
Şekil 35: Visitrak digital ölçüm cihazı.....	66
Şekil 36: Nekroz ve sağ kalan alanların çizimi.....	66
Şekil 37: Visitrak digital ölçüm cihazında fleplerde nekroz ve sağ kalan alanların ölçümü	67
Şekil 38: Grup 1, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	69
Şekil 39: Grup 2, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	70
Şekil 40: Grup 3, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	70
Şekil 41: Grup 4, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	71
Şekil 42: Grup 5, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	71
Şekil 43: Grup 6, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	72
Şekil 44: Flep kontrol ve flep susam yağı gruplarından alınan deri-deri altı doku örneklerine ait ışık mikroskopik görünümler	73
Şekil 45: Flep zeytinyağı gruplarından alınan deri-deri altı doku örneklerine ait ışık mikroskopik görünümler.....	74
Şekil 46: Flep ozon+susam yağı ve flep ozon+zeytin yağı gruplarından alınan deri-deri altı doku örneklerine ait ışık mikroskopik görünümler	75
Şekil 47: A-B) Flep glutasyon grubu: Yüzey epitelinde inkomplet re-epitelizasyon (beyaz ok) ve epitelyal tabakada sınırlı nekroz (siyah ok) görülmektedir	76
Şekil 48: Fleplerde Sağ Kalan Alanların Ortalamasının Karşılaştırılması	78
Şekil 49: Gruplar arasında akut inflamasyon bakımından karşılaştırma.....	81
Şekil 50: Gruplar arasında kronik inflamasyon bakımından karşılaştırma.....	81
Şekil 51: Gruplar arasında granülasyon dokusu miktarı bakımından karşılaştırma.....	82
Şekil 52: Gruplar arasında fibroblast maturasyonu bakımından karşılaştırma.....	83
Şekil 53: Gruplar arasında kollajen depozisyonu bakımından karşılaştırma.....	83
Şekil 54: Gruplar arasında reepitelizasyon bakımından karşılaştırma	84
Şekil 55: Gruplar arasında neovaskülarizasyon bakımından karşılaştırma	85
Şekil 56: Gruplar arasında ülser derinliği bakımından karşılaştırma.....	85

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Yara iyileşmesinde görev alan büyüme faktörleri, mediatörleri ve sitokinleri. .	16
Tablo 2: Histolojik parametrelerin skorlanması. BBA: Büyük büyütme alanı.....	68
Tablo 3: Gruplardaki deneklerin operasyon sonrası 7. gündeki flep yaşayan alan ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler	77
Tablo 4: Patolojik değerlendirme sonuçlarının (skorların) istatistiksel bulguları.....	79

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rekonstruktif plastik cerrahide tümör eksizyonları, travmalar veya konjenital anomalilerden kaynaklanan cilt defektlerinin onarımları hem anatomik hem de fonksiyonel olarak, onarım piramidine göre en basit yöntemden en karmaşık yönetime doğru yapılır. Onarım piramidindeki sıralama defektin ikincil iyileşmeye bırakılması, primer onarım, deri greftleri ile onarım, lokal, uzak ve serbest flepler ile onarım şeklindedir. Özellikle canlılarda damar, sinir, tendon ve kemik gibi hayati önemi olan organların üzerini kapatmak için deri flepleri oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Fakat gittikçe artan anatomik çalışmalar ile yeni flep tasarımlarının ve angiozomlarının tanımlanmasına rağmen flep distal uçlarındaki nekroz rekonstruktif plastik cerrahide hala önemli bir sorun olarak durmaktadır.

Rekonstruktif plastik cerrahide cilt defektlerinin onarımı için gerek random paternde gerekse de aksiyel paternde cilt flepleri dizayn edilsin kan akımı az olan flep distal ucunda nekrozlara oldukça sık rastlanmaktadır. Flep distal ucundaki nekroz hastanede kalma süresinin ve tedavi maliyetinin artmasına, iş gücü kaybının oluşmasına, ek cerrahi müdahale gereksinimine, fonksiyonel ve kozmetik sonucun kötü olmasına ve bu da poliklinik kontrollerinin artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı flep yaşayan alanlarının artırılması ve distal uçtaki nekroz miktarının azaltılması rekonstruktif plastik cerrahinin önemli bir araştırma konusu olmuştur.

Rekonstruktif cerrahinin gelişim sürecinde flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik bir çok profilaktik ve terapötik önlemler alınmıştır. Bu amaçla flep distal ucunda kan akımını arttıran birçok sempatotik ajan ve vazodilatör kullanımı, pıhtılaşmayı azaltmaya yönelik antitrombotik ve antikoagülan ajan kullanımı, reaktif oksijen radikallerini temizlemeye yönelik antioksidan ajanların kullanımı, glukokortikoidler gibi kimyasal ajanların kullanımı, kimyasal veya cerrahi delay gibi bir çok yöntem uygulanmış olmasına rağmen bütün bu yöntemlerin etkileri sınırlıdır ve en etkili yöntem arayışı hala devam etmektedir.

Flep planlamasının yanlış yapıldığı ve/veya flep dolaşımını bozacak herhangi bir travma varlığında, flep distal ucundaki kan akımı azalmakta ve bunun sonucunda bol miktarda serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Bütün bunlara intrensek

antioksidan sistemdeki yetersizlik eklenince flep distal ucunda nekroz kaçınılmaz olmaktadır.

Bununla ilgili olarak flep sağ kalımını arttırmaya yönelik, antioksidanların veya antioksidan sistemi destekleyen ajanların kullanıldığı ve başarılı sonuçların alındığı bir çok deneysel çalışma mevcuttur. Fakat gerek antioksidan maddelerin yüksek maliyeti ve gerekse de kliniğe uygulanabilirliği açısından, çoğu başarılı çalışma klinik faza net bir katkı sağlayamamaktadır.

Mezoterapi, tedavi edici ajanın hastalığın bulunduğu lokalizasyona, minimal dozda intradermal olarak verildiği tedavi yaklaşımıdır. Mezoterapi ilk olarak Fransız bilim adamı Michael Pistor tarafından 1952 yılında tanımlanmış ve sonrasında Fransız Tıp Akademisi tarafınca 1987 yılında kabul görmüştür. Mezoterapi, migren tipi baş ağrısı, pruritis, telenjiektazi, alopesi, skar, akne, spor yaralanmaları, artritler ve tendinitler gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Kendisi de bir mezoterapi ajanı olan Glutasyon (GSH), hücrede antioksidan reaksiyonları katalizleyen en önemli enzimlerin başında gelir ve yapısal olarak bir tripeptid-tiol `dur. Klinik endikasyonları arasında melasma, antiaging ve yara iyileşmesi bulunmasına rağmen literatürde mezoterapi şeklinde kullanımı ile flep sağ kalımına olan pozitif etkisi son yıllarda çıkan yayınlardan anlaşılmaktadır.

Yayınlanmış birçok deneysel ve klinik çalışmada, ozon terapinin antioksidan sistemi güçlendirerek etki ettiği kanıtlanmıştır. Literatür taramalarında plastik cerrahi ile ilgili olarak yalnızca yara ve yanık alanında denenmiş olan ozon terapinin, flep sağkalımında çalışılmadığını görmekteyiz. Yarada ve yanıkta başarılı sonuçlar alınan bu tekniğin flep sağ kalımına pozitif etkisi olacağı öngörülebilir bir durumdur.

Yine literatürde yayınlanmış birçok çalışma ile hem kendisinin hem de sesamol ve tokoferol gibi aktif metabolitlerinin antioksidan oldukları gösterilmiş olan susam yağı dünyanın birçok yerinde yara iyileşmesinde, antiaging ve hipokolesterolemik amaçlı kullanılmaktadır. Fakat susam yağının flep yaşayabilirliğine etkinliğine yönelik herhangi çalışma yapılmadığı görülmektedir.

Yukarıda değinildiği üzere flep yaşayabilirliği üzerine glutasyon, ozon gazı ve susam yağının etkinliklerini karşılaştıran literatürde hiçbir çalışmayla karşılaşmadık. Buradan yola çıkarak antiaging ve yara iyileşmesinde etkinliği gösterilmiş olan glutasyon, ozon gazı ve susam yağının flep yaşayabilirliği üzerine olan etkinliğini

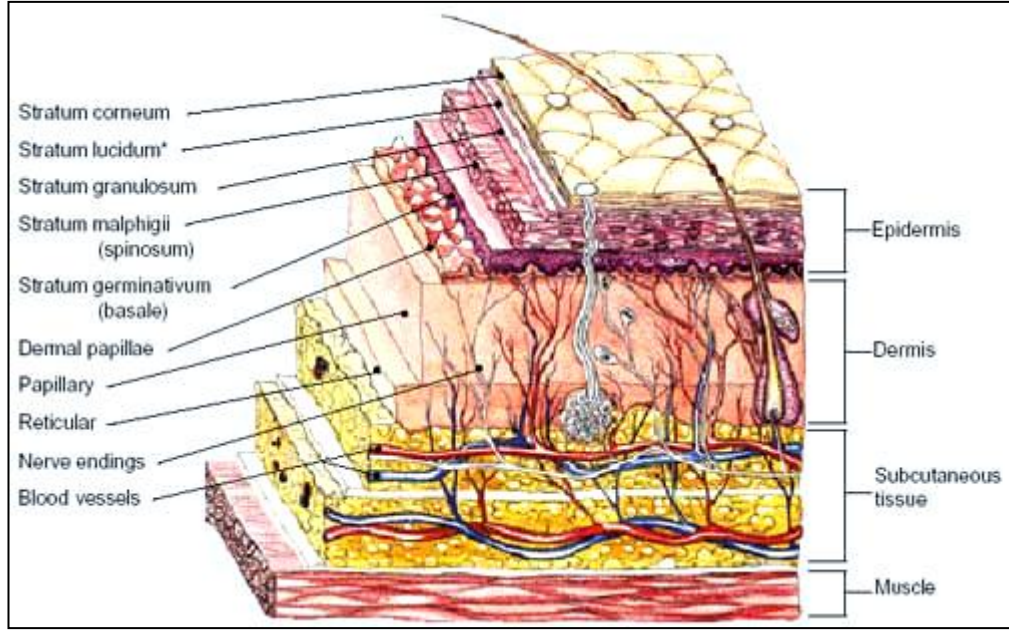
gösterip ayrıca bu etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Böylelikle hem temini kolay hem de maliyeti daha düşük olan, topikal uygulanması mümkün olması nedeniyle klinik uygulamaya rahatlıkla girebilecek bu ajanların flep sağ kalımına etkilerini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Yapısı

Deri vücudun tek başına en ağır organıdır. Toplam vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını oluşturur ve erişkinde 1.2-2.3 m² lik bir yüzey alanı kaplar. Deri ektodermal kökenli epitel tabakası olan epidermis ile mezodermal kökenli bir bağ dokusu tabakası olan dermisten meydana gelir. Dermis ve epidermisin birleşme yerleri düzensizdir ve papilla denen dermis uzantıları epidermal çıkıntı denen epidermis kabartıları ile iç içe geçen bir düzende kenetlenmeler yapar (Şekil 1). Saçlar, tırnaklar, yağ ve ter bezleri epidermisten türerler. Dermisin altında hipodermis ya da subkutan doku denen gevşek bağ dokusu uzanır. Bunun içinde pannikulus adipozus denen yağ hücrelerinden oluşmuş bir yastıkçık yer alabilir.

Derinin dış yüzeyi nispeten suya geçirgen değildir. Böylelikle buharlaşma ile aşırı su kaybını önler ve karasal yaşama olanak sağlar. Epidermis hücrelerinde üretilen ve depolanan bir pigment olan melanin ultraviyole güneş ışınlarına karşı önemli bir koruma sağlar. Derinin bezleri, kan damarları ve bağ dokusu ısı düzenlenmesinde, vücut metabolizmasında ve çeşitli maddelerin atılmasında görev alır. Ultraviyole güneş ışınlarının etkisi altında, epidermis tabakasındaki deri tarafından sentezlenen prekürsörlerden D3 vitamini meydana gelir. Deri elastik olduğu için ödem ve hamilelik gibi şişme durumlarında büyük alanları kaplayacak şekilde genişleme yeteneği gösterir. Daha ayrıntılı incelendiği zaman insan derisinde kimlik niteliği taşıyan parmak izi denen oluklar mevcuttur (1).



Şekil 1: Derinin Yapısı

2.1.1. Epidermis

Epidermis başlıca çok katlı yassı keratinize epitelden meydana gelir, fakat aynı zamanda daha az görülen melanositler, langerhans ve merkel hücreleri denilen üç farklı hücre tipini de içerir. Keratinleşen epidermal hücrelere keratinositler denir. Kalınlık ve inceliğin belirlenmesinde ince deri için 75-100 mikrometre ve kalın deri için 400-600 mikrometre arasında değişen epidermal tabakanın kalınlığı göz önüne alınır.

Stratum korneum, lucidum, granulosum, spinosum ve basale olmak üzere 5 tabakaya ayrılır (Şekil 2). Bu tabakaları inceleyecek olursak;

1.Stratum Bazale (Stratum Germinativum): Bu tabaka dermal-epidermal birleşme yerinde bazal lamina üzerine oturmuş bazofilik prizmatik ya da kübik hücrelerden oluşan tek bir hücre tabakasından meydana gelir ve dermisi epidermisten ayırır. Çok miktardaki desmozomlar bu tabakanın hücrelerini lateral ve üst yüzeylerinden bağlar. Bazal plazmalemmada bulunan hemidesmozomlar bu hücrelerin bazal laminaya bağlanmasına yardım eder. Stratum bazale yoğun mitotik aktivite ile karakterizedir ve bir sonraki tabakanın başlangıç bölümü ile birlikte epidermal hücrelerin sürekli yenilenmesinden sorumludur. İnsanda epidermis yaşa, vücut bölgesine ve diğer faktörlere bağlı olarak yaklaşık her 15-30 günde bir

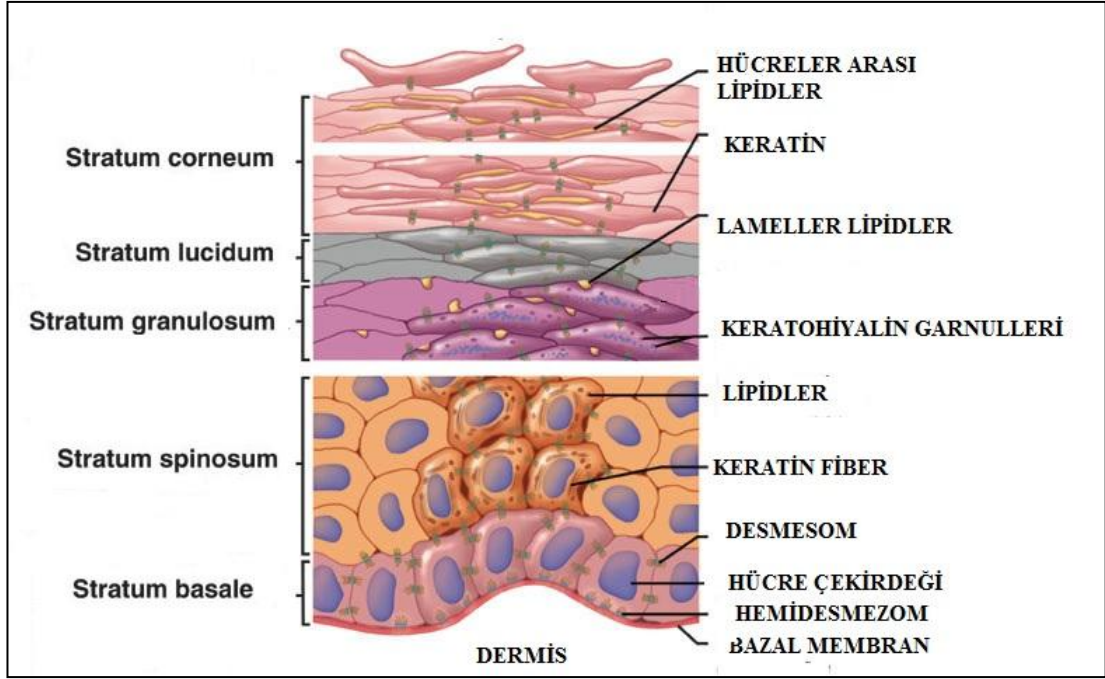
yenilenmektedir. Melanosit hücreleri bu tabakada bulunur. Dokunma duyusunu algılayıcı merkel hücreleri bu tabakada bulunur.

2.Stratum Spinozum: Bu tabaka merkezi nükleuslu ve sitoplazmik uzantıları filament demetleri ile dolu kübik, poligonal ya da hafifçe yassılaştırılmış hücrelerden oluşur. Bu tabakadaki hücreler birbirleriyle içi filament dolu dikensi sitoplazmik çıkıntılar ve hücre yüzeyindeki desmozomlarla sıkıca bağlanmıştır. Işık mikroskobu altında görülebilen bu tonofilament demetlerine tonofibriller denir. Sürekli sürtünmeye ve basınca maruz kalan bölgelerde (ayak tabanları ve avuç içi gibi) epidermis daha bol tonofibril ve desmozom içeren daha kalın bir stratum spinozuma sahiptir. Bütün mitozlar stratum bazale ve stratum spinozumun birlikte oluşturdukları malpighi tabakasında olur.

3.Stratum Granülozum: Sitoplazmalarında keratohyalin denilen madde bulunduran hücrelerden oluşur. Ayrıca lameller granüller de bulunur. Bu granüller lipid içerir ve hücrelerarası boşlukta bariyer görevi yaparak yabancı maddelerin penetrasyonunu engeller.

4.Stratum Lusidum: Kalın deride daha belirgin olan bu tabaka, oldukça yassı eozinofilik hücrelerin oluşturduğu yarı saydam ince bir tabakadır. Organeller ve nükleuslar artık belirgin değildir ve sitoplazma öncelikle elektron-yoğun matriks içine gömülü sıkıca paketlenmiş filamentlerden meydana gelir.

5.Stratum Korneum: Bu tabaka 15-20 nükleussuz ve yassılaştırılmış keratinize hücre tabakasından meydana gelmiştir. Hücrelerin sitoplazması keratin denilen ışığı çift kırıcı filamentöz bir skleroprotein ile doludur. Keratinizasyondan sonra, hücrelerde sadece fibriller ve amorf proteinler ve kalın plazma membranları bulunur; bunlara boynuzsu hücreler denir. Bu hücreler stratum korneum yüzeyinden sürekli dökülürler (1).



Şekil 2: Epiderminin Yapısı

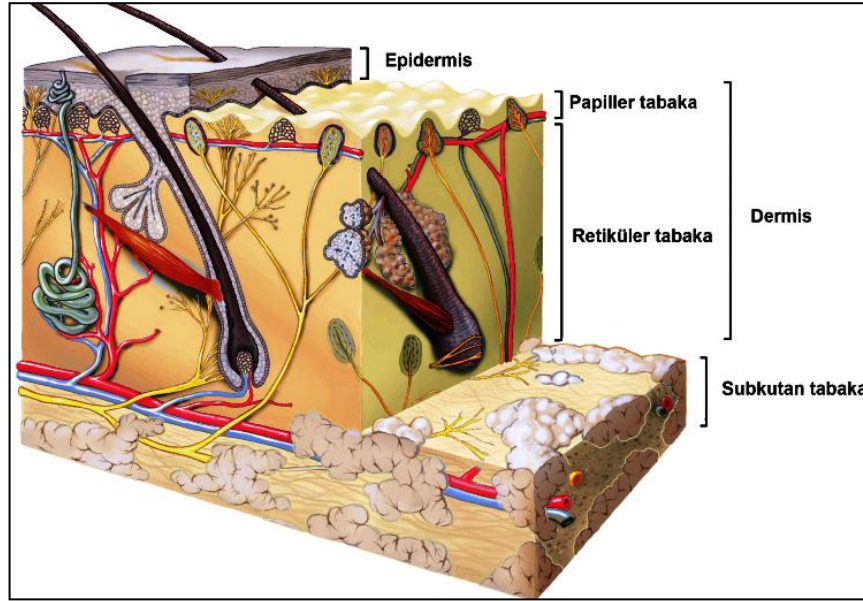
2.1.2. Dermis

Dermis, epidermisi destekleyen ve bunu alttaki komşu subkutan dokuya(hipodermis) bağlayan bağ dokusundan meydana gelir. Dermisin kalınlığı bulunduğu bölgeye bağlı olarak değişkenlik gösterir ve sırt bölgesi 4 mm ile en kalın olduğu yerdir. Dermis yüzeyi oldukça düzensizdir ve epidermis çıkıntıları ile iç içe geçen çok sayıda uzantılara(dermal papillalar) sahiptir. Dermisin papiller tabakası stratum germinativum arasında her zaman bir bazal lamina bulunur ve bu iki tabaka arasındaki kenetlenme hattı boyunca uzanır. Bazal laminanın altında ince bir retiküler lif ağı olan lamina retikularis yer alır. Bunların birleşerek oluşturdukları yapıya bazal membran denir ve ışık mikroskobu ile görülebilir.

Dermiste sınırları pek ayırt edilemeyen iki tabaka bulunur. Bunlar en dışta bulunan papiller tabaka ile daha derinde yerleşmiş retiküler tabakadır;

1.Papiller tabaka: Daha yüzeyledir, daha incedir ve gevşek bağ dokusundan oluşur. Fibroblast, mast ve makrofaj içerir. İçerdiği kan damarları sayesinde, kan damarı içermeyen epiderminin difüzyon ile beslenmesini sağlar.

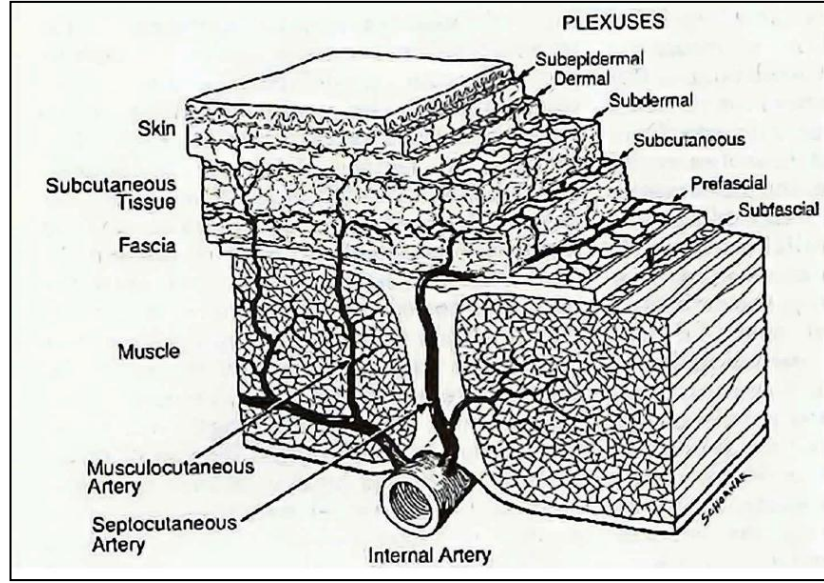
2.*Retiküler tabaka*: Papiller tabakaya göre daha az hücre bulundurur, daha kalındır ve özellikle tip-1 kollajenden oluşan düzensiz bağ dokusu içerir. Zengin bir kan ve lenf damar ağı mevcuttur. Ter ve yağ bezlerinin salgı hücreleri ve kıl folikülleri bu tabakada bulunur. Sinir bakımından zengindir, sempatik inervasyonu vardır, parasempatik inervasyonu yoktur (1)(Şekil 3).



Şekil 3: Dermisin Yapısı

2.2. Derinin Kanlanması

İnsanda derinin kanlanmasında görev alan septokutanöz arterler aksiyel paternde fleplerin kaldırılmasına olanak sağlarken, muskulokutanöz arterler random paternde fleplerin kaldırılmasına olanak sağlarlar. Deri, kan desteğini üç farklı anatomik seviyede bulunan beş ayrı katmanın birbiri ile köprü oluşturması ile meydana getirdiği damar ağı ile sağlar. Bu anatomik seviyeleri fasya, subkutan yağ dokusu ve deri oluştururken, damar ağı ise, fasiyal pleksus, subkutanöz pleksus, subdermal pleksus, dermal pleksus ve subepidermal pleksustan oluşur (1)(Şekil 4).



Şekil 4: Derinin Kanlanması

Deri perfüzyonunu sağlayan mikrosirkülasyon ünitesi arteriyol, prekapiller sfinkter, kapiller, postkapiller sfinkter, venül ve bu yapının önünde (proksimalinde) yer alan arteriyovenöz şanttan oluşur. Arteriyovenöz şantlar, sempatik inervasyon ile kontrol edilir ve arteriollerde ve prekapiller sfinkterlerdeki vazokonstrüksiyon veya vazodilatasyonu kontrol ederek deriye gelen kan akımının kontrolünü sağlarlar (2).

Arterioller direkt veya indirekt olarak cildin arteriyel dallarından köken almaktadır. Derinin kanlanması deriye sadece oksijen sağlamaz, bunun yanında, bu kan akımı sayesinde, termoregülatuar ve immünolojik bir dizi işlev yerine getirilmiş olur (1). Derinin damarsal ağı bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Cormack ve Lamberty deri fleplerinin arteriyel anatomisini, fasiokutanöz arterler, muskulokutanöz perforatör arterler, ve direk kutanöz arterler şeklinde sınıflamıştır (3).

Deri, kan desteğini üç farklı anatomik seviyede bulunan beş ayrı katmanın birbiri ile köprü oluşturması ile meydana getirdiği damar ağı ile sağlar. Bu anatomik seviyeleri fasya, subkutan yağ dokusu ve deri oluştururken, damar ağı ise, fasyal pleksus, subkutanöz pleksus, subdermal pleksus, dermal pleksus ve subepidermal pleksustan oluşur (2, 3, 4, 5).

Fasyal pleksus: Kaynak arterden gelen damarlar derin fasya seviyesinden geçerek pleksus oluştururlar. Bunlar; fasyanın altında yer alan subfasyal pleksus ve fasyanın üstünde yer alan prefasyal pleksusdur. Subfasyal pleksus ise nispeten minör karakterdedir. Flebin yaşamını temin etme kabiliyetinden yoksundur. Prefasyal

pleksus baskın dağılım sistemidir. Fasyokutan, muskulokutan ve septokutan arterlerden beslenir (6). Vücudun değişik bölgelerinde bunların katkı oranları değişmektedir. Örneğin ekstremitelerde septokutanöz sistem ağırlıktayken, gövdede muskulokutaneal sistem dominant olmaktadır.

Subkutanöz pleksus: Subkutan yağ dokusu içinde yer alan, derin ve yüzeysel olmak üzere subkutan yağ dokusunu ikiye bölen, yüzeysel fasya içinde bulunan arterlerden ve venlerden oluşmuş horizontal ve lineer yerleşimli bir vasküler pleksustur.

Subdermal pleksus: Derinin primer kan akımını sağlar. Subkutan pleksustan uzanan dallar retiküler dermisle alttaki subkutan yağ dokusu arasında bu pleksusu oluşturur. Buradan çıkan dallar altta ve üstte uzanarak deri, adipoz doku ve deri eklerini besler. Dermal pleksusa verdiği dallar arasında bulunan yaygın anastomozlar kanlanmayı olağanüstü arttırmaktadır. Bu pleksusun ana görevi en üstte bulunan iki pleksusun beslenmesidir. Venöz dolaşım ağına da sahip olmasına karşın, hakim olan vasküler yapı arterlerdir.

Dermal ve subepidermal pleksuslar: Bu pleksuslar gerçek deri kan dolaşımını sağlarlar. Dermal papiller çıkıntılarının alt sınırından dermo-epidermal bölgeye kadar mevcuttur. Dermal pleksusta hakim olan yapı arteriyollerdir. Bunlar izole kas alanlarına sahiptirler ve termoregülasyon primer fonksiyonlarıdır. Subepidermal pleksusta hakim olan vasküler yapı ise kapiller damarlardır ve bunların ana görevleri beslenmedir.

Segmental damarlar derin dokulardan yüzeysel dokulara doğru ilerlerken herbiri vücudun belirli bölgesini besleyen damarlar verirler. 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, direkt olarak deriyi besleyen bu damarlar, direkt kutanöz damarlar olarak adlandırılırlar. Deride derin pleksus, subkutanöz doku ile derin dermis arasında bulunur. Yüzeysel pleksus, papiller ve retiküler dermis birleşiminde bulunur (6).

Deri ve subkutanöz dokuları venöz drenaj iki sistemle gerçekleşir; geniş kapasitesi olan yüzeysel subdermal venöz sistem, ikincisi ise kutanöz arterlere eşlik

eden vena komitanteslerdir. Derinin venöz drenajı vena kominikanlar ve vena komitanteslerden oluşan perforatör venler aracılığı ile derin venlere doğru yönlendirilir. Kominikan venler subkutanöz venöz pleksusu derin venlere bağlayan büyük venlerdir. Beraberinde kutanöz arter eşlik edebilir. Vena komitantesler subkutanöz yağdokunun derin kısmını drene eder, direkt veya indirekt yollarla derin venlere dökülürler. Subdermal pleksus, derinin primer kan kaynağı sayılmaktadır.

Deri dolaşımının sistemik kontrolü: En önemli etken sinir sistemidir. Hipotalamus tarafından kontrol edilir. Damar duvarlarındaki α -adrenerjik ve serotonerjik reseptörler vazokonstriksiyona, β -adrenerjik reseptörler ise vazodilatasyona yol açarlar. Sempatik tonusun azalması, özellikle arteriovenöz anastomozlarda belirgin vazodilatasyona, artması da vazokonstriksiyona neden olur. Hormonal düzenleme sistemi içerisinde adrenalin ve noradrenalin doğrudan α -adrenerjik reseptörleri etkileyerek vazokonstriksiyona neden olurlar. Serotonin vazokonstriktör, histamin ve bradikinin ise vazodilatör etki gösterir. Araşidonik asit metabolitlerinden TxA2 (tromboksan A2) ve PGF2 α (prostaglandin F2 α) güçlü vazokonstriktör, PGE1 (prostaglandin E1) ise vazodilatatör etkilidir. Prostatiklin güçlü bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Lökotrienlerin deri dolaşımını artırdıkları gösterilmiştir (2).

Deri dolaşımının lokal kontrolü: Metabolik düzenleme deride fazla olmamaktadır. Fakat hiperkapni, hipoksi, asidoz ve interstisyel potasyum artışı vazodilatasyona neden olur. Fiziksel düzenlemede perfüzyon basıncının artışı damarlarda gerilmeye yol açarak vazokonstriksiyonu tetikler. Bu miyojenik refleks sayesinde kapiller akım arter basıncından etkilenmeksizin sabit bir düzeyde tutulur. Lokal hipotermi kan akımını azaltır, bu da vazodilatasyonu uyarır. Viskozite ise kan akımını sadece ciddi iskemi durumlarında etkilemektedir.

2.3. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, temel hemostatik süreçlerin yaşandığı yaralanmaya verilen cevaptır. Hücresel düzeyde inflamasyon ve hücre proliferasyonu ile başlayan bu süreç, hücrelerin gelişmesi ve yeni bir dengenin kurulması ile devam eder. Son 3-4 hafta

içerisinde oluşmuş olan yara akut, 4-6 haftadan daha uzun süredir iyileşmeden kalan yara ise kronik yaradır.

Yara iyileşmesi birbirinin içine geçmiş dört fazdan oluşur. Bunlar; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling fazlarıdır.

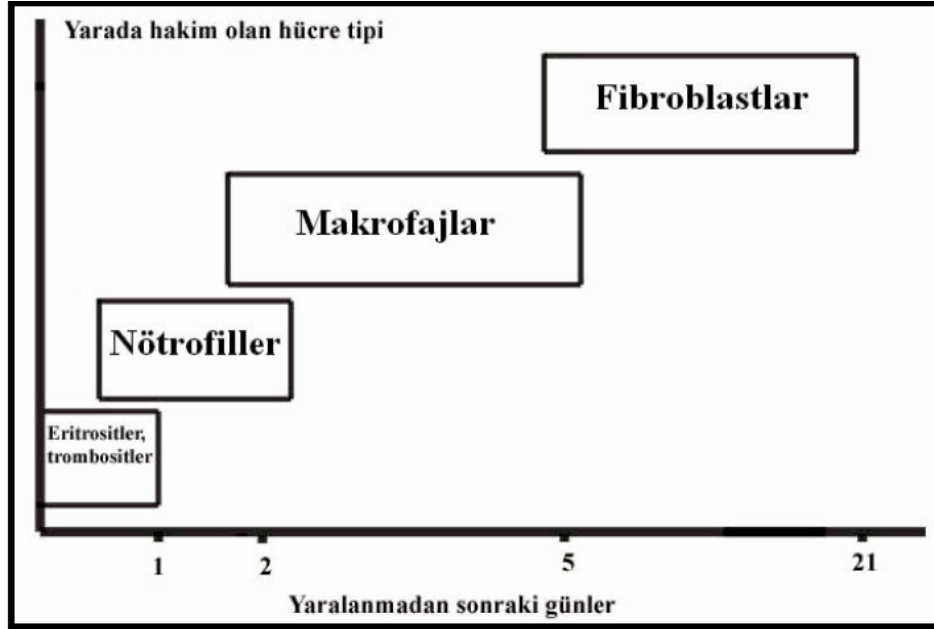
2.3.1. Hemostaz

Dokulardaki normal anatomik yapının bozulması ile kan damarlarının bütünlüğü de bozulmakta ve hücreler zarar görmektedir. Bu olaylar sonucunda pıhtılaşma ve kompleman sistemi aktive olmaktadır. Bütün membranların zarar görmesi araşidonik asit yolunu aktive eder. Araşidonik asit döngüsünün son ürünleri, vazoaaktif ve mitojenik özelliklere sahip lökotrienler ve prostaglandinlerdir. Pıhtılaşma zinciri fibrin plaklarının oluşumu ile sonlanır. Daha sonra uyarılan trombositlerden "büyüme faktörleri" olarak bilinen PDGF (Platelet Derived Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor) ve TGF- β salınır (7,8).

2.3.2. İnflamasyon Fazı

Bu faz kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı ile karakterizedir. Kızarıklık vazodilatasyona bağlıdır. Bu faz sırasında görülen şişliğin nedeni, bütünlüğü bozulmuş damarlardan doku içerisine sızan plazma proteinleridir. Araşidonik asit, PGE ve PGE2'nin ısı artışına neden olmalarına karşın yaralanma bölgesindeki lokal ısı artışının asıl nedeni, o bölgedeki metabolik hızın ve kan dolaşımının artmış olmasıdır. Ayrıca PGI2, PGE ve PGE2'nin de ağrıyı provoke ettikleri bilinmektedir. Yaralanmadan sonraki birkaç saat içerisinde enflamasyon fazının hücresel fazı da başlamış olur. Polimorfonükleer lökositler (PMN) 48 saat boyunca ortamdaki dominant hücre olarak kalmaktadır. PMN'lerden sonra ortama gelen ilk hücreler monositlerdir ve 24 saat içerisinde maksimuma ulaşırlar. Bu hücreler dokuda hızla makrofajlara dönüşmektedirler. Makrofajlar ise yara debridmanının ana hücreleridirler (Şekil 5). Primer iyileşen yaralarda makrofajlar haftalar boyunca ortamda kalmaktadırlar. Makrofajlar bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor) gibi bazı maddeler salgırlar. Bu maddeler angiogenezi artırmakta, fibroblast ve

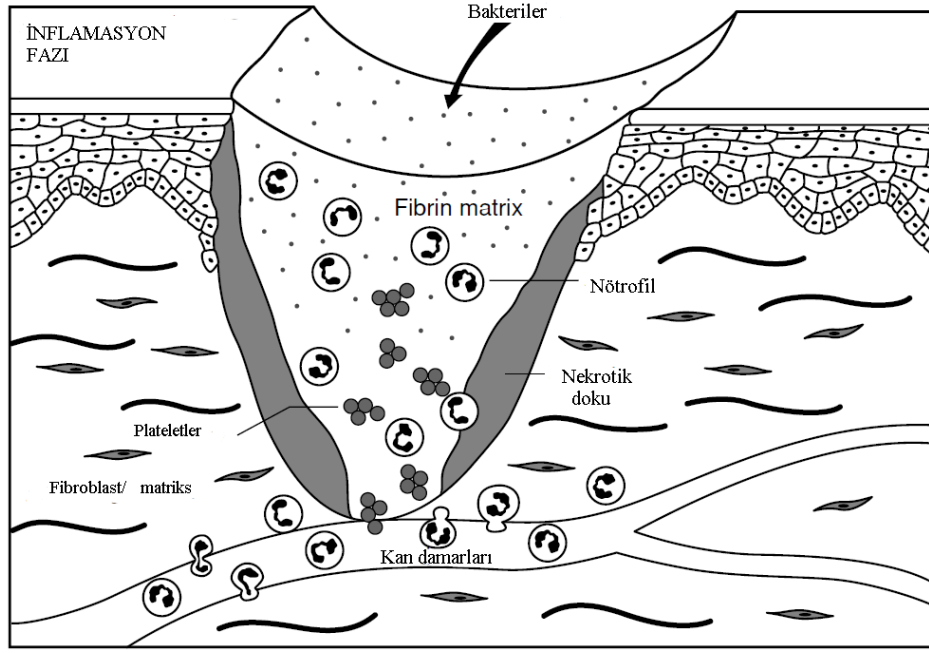
endotelial hücreler için ise kemotaktik ve mitojenik etki göstermektedirler. Fibroblastlar, yara iyileşmesi sırasında ortaya çıkan kollajen, glikozaminoglikan ve elastin lifleri gibi yapı taşlarının kaynağıdır(7, 8)(Şekil 6).



Şekil 5. Yara İyileşmesinde Hücreler

Epitelizasyon, yara iyileşmesinin en öncelikli olaydır. Epitelial hücreler, enfeksiyon ve ölü doku yoksa, zeminde canlı bir doku varsa ilerleyebilirler. Açık bir yara epitel ile kapatılmadığı sürece sürekli olarak enflamatuvar fazda kalmakta ve etkin bir kollajen sentezi olmamaktadır. Yaranın dış ortamla ilişkisi kesilene kadar enflamasyon fazının devam ettiğini bilmek önemlidir. Çünkü bir yara enflamasyon fazında ne kadar uzun süre kalırsa oluşacak skar dokusu da o derece belirgin olacaktır.

Tablo 1' de yara iyileşmesinde ortama salgılanan mediatörler ile ilgili kısa bir liste vardır. Bu mediatörler ile ilgili etkilerini arttırmak, azaltmak ve bu şekilde skar oluşumunu azaltmak için tedaviler geliştirilmektedir (9).



Şekil 6. İnflamasyon Fazı

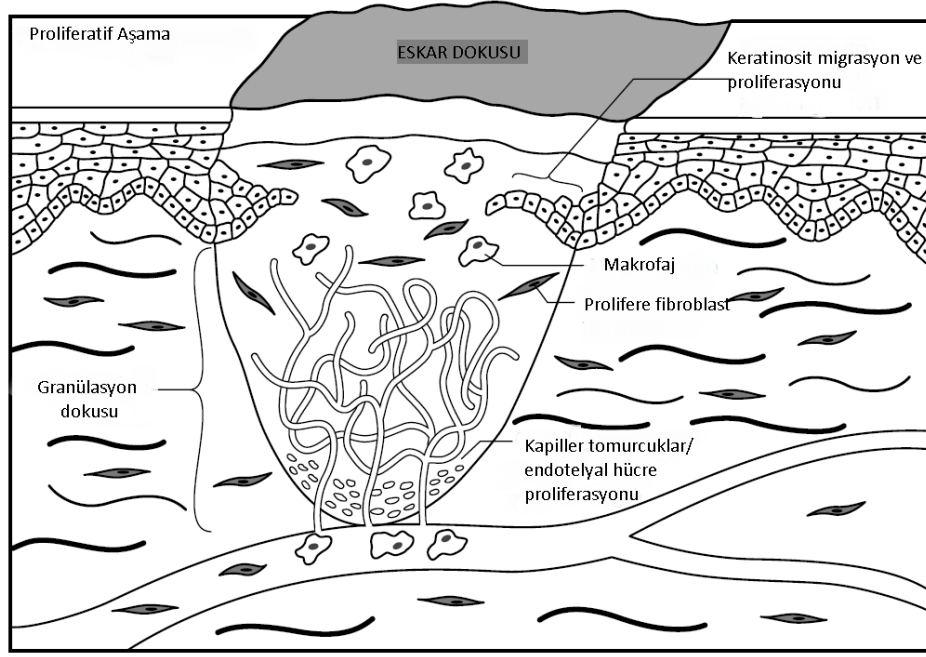
2.3.3. Proliferatif Faz

Yara oluştuktan sonraki 5. gün ile 3. haftalar arasındaki süreyi kapsar. Bu dönemde epitel ve konnektif dokuda proliferasyon görülür. Bazal tabakadaki hücrelerdeki differansiyasyon, mitoz ve migrasyon sonucu epitelizasyon süreci devam etmekte ve kontakt inhibisyonla sonlanmaktadır. Kontamine olmayan temiz, primer suture edilmiş yaralarda epitelizasyon 24-48 saat içerisinde tamamlanmaktadır. Tam kalınlıkta defektin olduğu vakalarda ilk 3-5 gün epitelizasyon minimaldir. Granülasyon dokusu oluşumu ile epitelizasyon da hızlanmaktadır. Proliferatif fazın ikinci önemli olayı kontraksiyondur. Eklem yüzeyindeki kronik yaralar iyileştikten sonra eklemde hareket kısıtlılığına neden olan ve kontraktür olarak bilinen bandlara neden olmaktadır. Yara iyileşmesinin proliferatif fazında, hücresel düzeyde makrofajlar, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve endotelial hücreler bulunmaktadır. Fibroblastlar, kollajen, peptid büyüme faktörleri ve diğer ekstrasellüler matriks moleküllerini sentezlediklerinden, proliferatif fazda önemli rolleri olan hücrelerdirler. Hem fibroblast hem de düz kas hücre özellikleri taşıyan hücrelere miyofibroblast adı verilmiştir. Yaradaki bu hücrelerin sayısı ile yara kontraksiyonu arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Temiz, primer suture edilmiş yaralarda

inflamasyon fazının sonu olan 5. -7. günde yara gerim kuvveti, ilerde oluşacak total yara gerim kuvvetinin % 10'udur. Onarımdan 15-20 gün sonra yara normal zorlamalara karşı dayanıklıdır. Gerim kuvveti zaman içerisinde artmaya devam etmektedir. 3. haftanın sonunda kollajen yapım ve yıkımı eşittir. 6. haftada yara gerim kuvveti totalin % 60'ına ulaşır. Gerim kuvveti 3. -6. aylarda maksimumdur. Ancak hiçbir zaman normal deri gerim kuvvetinin % 70-80'ini geçmez (10)(Şekil 7).

Tablo 1: Yara iyileşmesinde görev alan büyüme faktörleri, mediatörleri ve sitokinleri.

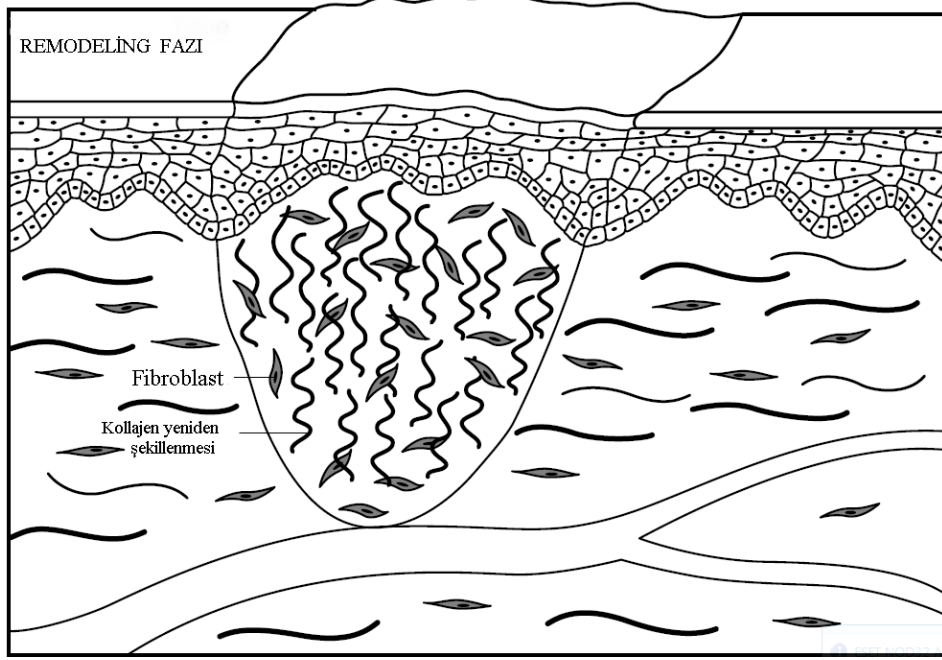
Yara İyileşmesinde Görev Alan Büyüme Faktörleri, Mediatörleri ve Sitokinleri			
İsim	Kısaltma	Kaynak	Etkisi
Transforming growth factor- beta	TGF- β	Trombosit, makrofaj, T ve B lenfosit.	Angiogenez , hücre migrasyonu ve ekstrasellüler matrix oluşumunu uyarıcı, proteaz aktivite inhibisyonu.
Platelet-derived growth factor	PDGF	Trombosit, makrofaj, endotel hücresi.	Proteoglikan ve kollajen sentezini artırır, makrofaj ve fibroblastı uyarır.
Epidermal growth factor	EGF	Trombosit, makrofaj.	Matriks remodelingi için fibroblastı kollajen sentezlemesi yönünde uyarır.
Fibroblast growth factor 2	FGF-2	Endotel hücresi, makrofaj, mast ve T lenfosit.	Angiogenezi artırır Epitel hücresini migrasyonu ve çoğalması yönünde uyarır.
Vascular endothelial growth factor	VEGF	Endotel hücresi	Angiogenezi artırır
İnterlökin 8	İL-8	Monosit, nötrofil, fibroblast, endotel hücresi.	PMN ve makrofaj kemotaksisi, keratinosit migrasyonu ve maturasyonu.



Şekil 7. Proliferatif Faz

2.3.4. Matürasyon Fazı

Bu fazda daha önce sentezlenmiş olan, ancak dağınık duran kollajen lifleri, skar dokusuna uygulanan güçlerin de etkisi ile daha düzgün bir duruma geçerler. Bu olay eski kollajenlerin düzenlenmesi şeklinde değil, eski kollajenlerin yıkılarak yerlerine yeni kollajenlerin sentezlenmesi şeklinde gerçekleşmektedir. Yara iyileşmesinin en uzun fazıdır. Bu dönem bir yıl sürmekte ve bu süre sonunda skar dokusu düzleşmekte, kızarıklığı ve kaşıntısı da azalmaktadır. Bu olayların gerçekleşmesi, yara iyileşmesinin maksimuma ulaştığını, bundan sonra geçecek sürecin yara iyileşmesi üzerinde hiçbir etkisinin olmayacağı anlamına gelmektedir. Matürasyon fazının sonunda skarda bulunan fibroblastlar da ortamdaki çekilirler ve skar dokusu asellüler bir karakter kazanır (11)(Şekil 8).



Şekil 8. Remodelling Fazı

2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

1. Beslenme: Gençlerde yara iyileşmesinin yaşlılara göre daha hızlı olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni olarak gençlerde fibroplazinin yaşlılara göre daha fazla olması, enfeksiyona yatkınlığın daha az olması, genel olarak hücre proliferasyonunun artmış olması veya daha iyi beslenme gösterilmektedir. Protein eksikliğinde vasküler ve lenfatik yapıların oluşumunun geciktiği, enfeksiyona direncin azaldığı ve yara iyileşme fazlarından bazılarının inhibe olduğu bilinmektedir.

2. Vitamin C: Kollajen sentezi sırasındaki prolin ve lizin aminoasitlerinin hidroksilasyonunda kofaktör olarak görev almaktadır. İnsanlarda C vitamini sentezi yoktur ve besinler ile dışarıdan alınır. Mevcut depolar 4-5 ay yetebilmektedir. Yara iyileşmesi için gerekli önemli bir vitamin olmasına karşın aşırı dozları yara iyileşmesinde bir hızlanmaya neden olmamaktadır.

3. Vitamin A: Görme ve üreme fonksiyonlarında, epitelin çoğalmasında ve devamlılığının korunmasında, proteoglikanların sentezinde, lipozomal membranların stabilizasyonunda ve hücrel immünitede görev almaktadır. Vitamin A'nın eksikliğinde epitelizasyon, yara iyileşmesi, kollajen sentezi gecikmekte, yeni sentezlenen kollajenler arasında çapraz bağ oluşumu ise bozulmaktadır.

4. Vitamin E: Bu vitaminin yara iyileşmesi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak gerim kuvvetini azalttığı ve kollajen depolanmasını engellediği gösterilmiştir. Bu etkisi ise vitamin A ile düzeltilebilmektedir.

5. Oksijen: İyileşmekte olan bir yara normal dokuya göre çok daha fazla oksijen tüketmektedir. İyileşmekte olan bir yarada ki pO₂'nin 30-50 mmHg olduğu gösterilmiş ancak gerekli olan minimum pO₂ bilinmemektedir. Fibroblast replikasyonu için 30-40 mmHg pO₂ gerektiği gösterilmiş ancak kollajen sentezi için daha yüksek konsantrasyonda pO₂ gerekmektedir.

6. Yara ortamı, hastanın direnci ve enfeksiyon: Normal kişilerdeki humoral ve hücrel savunma mekanizması enfeksiyonun önlenmesi ve yara iyileşmesi için yeterlidir. Ancak bu mekanizma nekrotik dokuların, hematoma ve çok sayıda bakterinin olduğu ortamlarda etkin bir şekilde fonksiyon göremez. Bu durumda enfeksiyon gelişmekte, bu ise yara iyileşmesini geciktirmektedir. Yara ortamında bulunan bakteri sayısı ile enfeksiyon olasılığı arasında direkt bir ilişki vardır. Bir gram dokudaki bakteri sayısının 100000'i aşmadığı durumlarda enfeksiyon gelişmez ve yara normal bir şekilde iyileşir. Ancak bu kural beta hemolitik streptokoklar için geçerli değildir (12).

2.5. Flepler

2.5.1. Flep Nedir?

Flep “flappe” den köken alır ve kanat şeklinde, bir kenarından bağlı serbest bir parça anlamına gelmektedir. Flemenkçe’de ise “flap” yelken anlamına gelmektedir. Klasik anlamı ile kanlanma desteği damarsal pedikülü veya vücutla bağlantısı korunmuş, vücudun bir yerinden başka bir yerine transfer edilen dokudur (13).

Deri flebi ise deri ve subkutan dokudan ibaret olan ve vücudun bir yerinden başka bir yerine, kan damarları veya vücutla olan bağlantılarından ayrılmadan taşınan bir doku parçasıdır. Tanımdan anlaşılacağı gibi flepler taşındıklarında kendi kan akımlarına sahiptir. Bu özellikten faydalanarak flepler genellikle zayıf vasküler yapısı olan defektlerin onarımında kullanılırlar.

2.5.2. Flep Cerrahisinin Tarihçesi

Fleplerin ilk kullanımı M.Ö. 600'lü yıllarda Sustrutha Samitha'nın ceza olarak burunları kesilen savaş esirleri ve fahişelerde alın flebini denemesi ile başlamıştır. 1597'de Gaspare Tagliacozzi, İtalyan metodu olarak bilinen, distal pediküllü kol flebini gerçekleştirmiştir. 1840'da Carpue ve arkadaşlarının alın fleplerini başarılı bir şekilde kullanması ile 20. yy'da yeniden ilerleme dönemine girilmiş ve ilk kez random tüp flepler kullanılmaya başlanmıştır. 1889'da Alman anatomist olan Carl Manchot deride kanlanmayı sağlayan anatomik bölgeleri tanımlamıştır (4). 1965'de Bakamjian ilk aksiyel flep olan deltopektoral flebi tanımlamıştır (14). Myers 1967'de tavşanlarda bipedikül deri flebi modelinde geciktirme yöntemini uygulamış ve geciktirme yöntemi ile flebin ömrünün arttırdığını tespit etmiş ve bu sayede random fleplerin boy en oranında artış ve aksiyel fleplerde daha fazla miktarlarda doku transferi mümkün kılınmıştır (15,16,17,18). 1972'de Mc Gregor ve Jackson, groin flebi ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlar, deri fleplerini random veya aksiyel patern olarak sınıflandırmışlardır. 1973'de Daniel ve Taylor, mikroskop kullanarak gerçekleştirdikleri ilk serbest doku aktarımını gerçekleştirmiştir. 1981'de Mathes ve Nahai kas fleplerini vasküler anatomiye göre sınıflamışlardır (19,20,21). 1981'de Cormack ve Lamberty, fasyokutan fleplerin altında yatan anatomik prensipleri ve bu fleplerle ilgili sınıflandırmalarını yayınlamıştır (22,23). Taylor ve Palmer anjiozomları tarif etmiştir (4). Koshima ve Soeda 1989 yılında yaptıkları çalışma sonrasında ilk kez perforatör flep tanımını kullandılar (24). Cormack ve Lamberty tüm vücutta fasya ve cilde uzanan septalar ile ilgili vasküler anatominin detaylarını tanımlayıp kutanöz (aksiyel), muskulokutanöz ve fasyokutanöz perforatörler olarak bilinen üç parçalı bir sistem şeklinde tanımlamışlardır (25,26,27).

2.5.3. Fleplerin Sınıflaması

Flepler genel olarak alıcı saha kanlanmasının yetersiz olduğu, özel anatomik yapıların (damar, sinir, tendon, kemik vb.) açığa çıktığı bölgelerde gereklidirler. Flepleri kompozisyonları, dolaşimleri, komşulukları, şekilleri ve durumları gibi değişik özelliklerine göre sınıflandırmak mümkündür.

A- Kompozisyonuna göre flepler:

Bu sınıflama altında flepler içerdikleri dokunun tipine göre sınıflandırılırlar.

- Kutanöz flepler,
- Fasiyokutan flepler,
- Fasya flepleri,
- Kas ve kas-deri flepleri,
- Osseokutanöz flepler,
- Kompozit flepler,
- Osseöz flepler,
- Duyulanımı olan flepler.

B- Hareket şekline göre flepler:

1) Lokal Flepler:

- Rotasyon Flebi
- Transpozisyon Flebi
- İnterpolasyon Flebi
- İlerletme Flepleri

2) Uzak Flepler:

- Direk Flepler
- İndirekt Flepler: Tüp Flepler
- Serbest Flepler

C- Vasküler anatomiye göre flepler:

1.Random patern deri flepleri (kutanöz flepler):

Bu fleplerde spesifik bir arteriyovenöz sistem yoktur. Bu flepler karakteristik olarak kanlanmalarını dermal ve subdermal peleksusdan sağlarlar. Bu pleksusların kanlanmasını, kasın derininde seyreden segmental, anastomotik veya aksiyel arterlerin, flep tabanından yukarıya doğru dik olarak yolladıkları perforatör - muskulokutanöz arterlerler sağlar. Klasik bilgi olarak random fleplerde en /boy oranı 1/3 olmalıdır fakat alt ekstremiteler gibi dolaşımı zayıf olan yerlerde bu oran 1/1 olmalıdır. Yüzdeki lokal fleplerin çoğu bu gruptur ve burada en/boy oranı 1/6 olabilir. Flepler delay işlemi ile %50 - 100 oranında daha uzun kaldırılabilir (28,29).

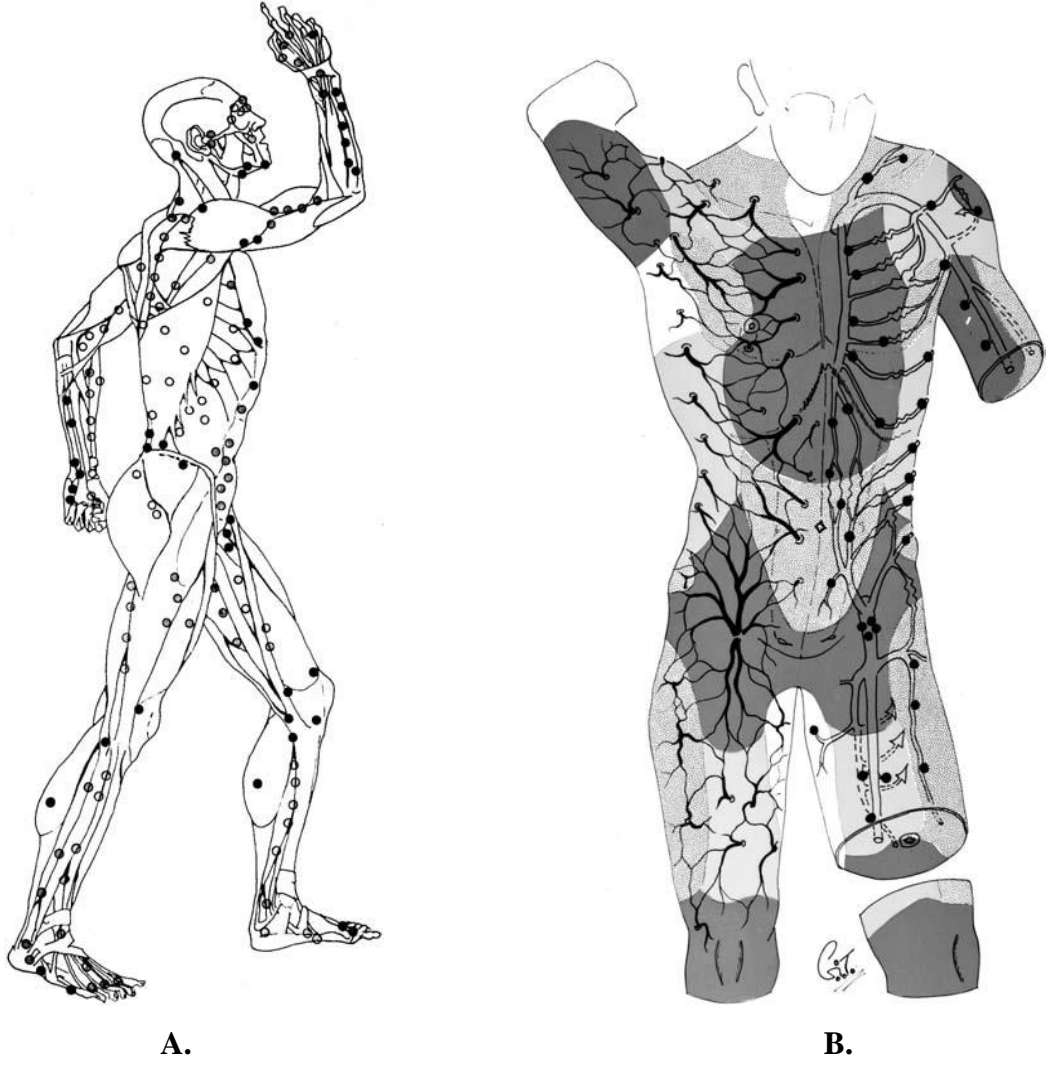
2) Aksiyel patern flepleri (arteriyel kutanöz flepler):

Subkutan dokuda adı bilinen, tanımlanmış özel bir anatomik arteriyel ve venöz sistemi olan fleplerdir. Bu flepler kanlanmalarını direkt kutanöz arterlerden (septokutan arterlerden) alırlar. Venöz drenajı ise direkt kutanöz ven veya iki vena kommünikantes tarafından sağlanır. Bu fleplerin uzunluğu, flebe dahil edilen arterin uzunluğu ve bundan sonra da dermal subdermal pleksus tarafından beslenen distal deri adası ile sınırlıdır. Aksiyel paternde deri fleplerinde arterin son bulunduğu yerden sonrası random segment içerir. Random patern flepleri için geçerli olan en/boy oranı sınırlandırılması, bu flepler için geçerli değildir. Sonuç olarak arteriyel bir flep, proksimal arteriyel pedikülü ve daha distaldeki kutanöz kısmı içerir. Delay fenomeni ile bu fleplerin boyunun, daha da uzatılması mümkündür. Direkt kutanöz arter alttaki kas fasiyasına yakın olarak seyrettiği için, arteriyel pedikül subkutan dokuyu tam kat olarak içermelidir (28,29).

2.5.4. Anjiozom Konsepti

Anjiozom, bilinen bir arter tarafından beslenen kompozit doku bloğudur. Derinin arter ve venlerinin bilinmesi flep ve insizyonlarının planlanması için gereklidir. 1889'da Manchot (30) ve 1936'da Salmon (31) gibi anatomistler tarafından bu damarların ayrıntılı çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların birleştirilmesi ile 1987 yılında Taylor ve Palmer, üç boyutlu vasküler alanlar olan anjiozom alanlarını tanımlamışlardır (4). Bu üç boyutlu anatomik alanlar deri ve kemik arasında uzanan bir kaynak arter ve buna eşlik eden ven(ler) tarafından beslenir (Şekil 9).

Her anjiozom eşleşen arterizom (arteriyel alanlar) ve venozom (venöz alanlar) alt gruplarına ayrılabilir. Bir arterin anatomik bölgesi etrafındaki damarlarla anastomoz yapmadan önceki alanıdır. Anatomik bölgeler arasında anastomozu sağlayan damarlara `choke` damarlar denmektedir. Transvers rektus abdominis (TRAM) kas flebi anjiozom konsepti için iyi bir örnektir. Taylor, başta 40 anjiozom tarif etmiştir (32) ancak bu alanlar da kendi içinde küçük alt birimlere ayrılabilirdiğinden, basit bir tariflemidir.



Şekil 9: A) Direk veya indirekt kutanöz arteriyel perforatörlerin çıkış yerleri. B) Kutanöz perforatörlerin ve bunların bağlantısının şematik gösterilmesi.

Klinik uygulamada ise anlamları;

1. Her anjiozom, alttaki kaynak arter ve ven üzerinden komposit flep olarak birlikte veya ayrı olarak aktarılabilecek güvenlik anatomik sınırı belirler. Ayrıca flep tasarımında, genellikle komşu anjiozomdaki her dokunun anatomik adası güvenle birleştirilebilir.
2. Komşu anjiozomlar arasındaki geçiş bölgesi daha çok derin kas dokusu içinde görüldüğünden, bu damarsal yapılar ana arter ve ven tıkanığında hayati önem taşımaktadır.

3. Anjiozom konsepti; yandaş anjiozomların doku transferindeki, özellikle serbest transfer, bağlantılarını göstermektedir. Bu şekilde vasküler anatomi hakkında yeterli bilgi sahibi olunması sayesinde serbest doku transferlerinin planlanması daha kolay olmaktadır.

2.5.5. Flep Fizyolojisi

1 - Flep Kan Akımının Düzenlenmesi

Deri kan akımı esas arterioler seviyede düzenlenir. Sempatik etki, prekapiller sfinkter, arteriyol ve arteriyovenöz anastomozlarda kan akımını düzenler. Sempatik etki sonrası prekapiller sfinkterin kasılmasıyla kan doğrudan arteriyovenöz anastomoza yönelir (33,34).

Kan akımına etkili diğer faktörler arasında; mikro dolaşımdaki endotel, trombosit ve lökosit gibi hücrel faktörler ve sistemik santral kan basıncı sayılabilir. Endotel gerek direkt vazoaaktif maddeler salarak, gerekse dolaşımdaki lökosit ve trombositler üzerindeki etkileri nedeniyle kan akımının düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır (35).

Deriye olan kan akımı yaklaşık olarak 100 gr doku için 20 ml. dir. 100 gr dokudaki kan miktarı artan metabolik aktivite nedeniyle kas dokusunda çok daha yüksektir. Flep yaşamı, kan akımı ile metabolik ihtiyaç arasındaki kritik dengeye dayanmaktadır. Deri kan akımı, lokal ve sistemik olmak üzere iki seviyede kontrol edilmektedir.

Sistemik kontrol; nöral ve hormonal olabilmektedir.

A: Nöral dengeleme:

Hormonal sisteme göre daha baskındır. Sempatik sistem aktivasyonu ile vazokonstrüksiyon gerçekleştiren α -adrenerjik reseptörler uyarılır. Parasempatik sistem aktivasyonu ile ise vazodilatasyon gerçekleştiren beta adrenerjik sistem reseptörleri uyarılır. Bu kontrol arteriyol ve arteriyovenöz anastomoz seviyesindeki damar düz kas tonusuna etki ile gerçekleşir (32,33).

B: Hormonal dengeleme:

Sistemik vazoaktif maddelerin salınımı sonucu gerçekleşir. Salınım sonucu bu maddeler kendilerine özgü resöptörlere bağlanarak damar tonusuna etki ederler. Sistemik vazokonstriktörler; serotonin, Tx-A2 ve PGF2 α 'yı içerirken vazodilatatörler ise PGE1, PGI2, histamin, bradikinin ve lökotrien C4 ve D4 ten oluşur.

Lokal düzeyde vazodilatasyona yol açan hiperkapni, hipoksi ve asidoz gibi metabolik faktörler, deri kan akımını etkilemektedir. Artmış doku perfüzyonu ve hipotermi ise lokal olarak vazokonstrüksiyon ile kan akımını azaltmaktadırlar (28).

Flep kaldırılırken, kutanöz damarlar ve sempatik sinirlerin uçları hasarlanmaktadır. Akut olarak kaldırılan flepte akım oranı düşmektedir. Distale doğru akım düşerken iskemi artmaktadır. Ayrıca, cerrahi geciktirme ile sağlanan akımın genişleyen arteriovenöz şantların kendiliğinden kapanmasına kadar süreceği bildirilmiştir (36).

Flep kaldırılmasındaki hemodinamik, anatomik ve metabolik değişiklikler, sonucu belirler. Yapılan pek çok hemodinami çalışmalarında; flebin pedikülündeki akım korunsa bile, flebin ucundaki akım, ilk 6-12 saatte normalin %20'sinin altına düşer. İlk 12-18 saat süresince; ilerleyen lökosit aracılı endotel hasarı, sempatik vazokonstriktörlerin salınımı ve düşen perfüzyon basıncının kombinasyonu nedeniyle, özellikle flep distal kısımlarında akım dramatik olarak düşer. Uç kısmın yaşayabilmesi için yeterli akım, 6-12 saat devam etmelidir. Nörotransmitterlerin 12-24 saatte ortaya çıkması ve flep yatağından 2-3 gün inoskülasyonun gerçekleşmesiyle perfüzyon dereceli olarak düzelir. Uç kısımlar 6-12 saat süreyle ciddi seviyede iskemide kalırsa, akım geri dönmesi reperfüzyon hasarına yol açar, kapiller damarlar iflas eder ve doku nekroze olur (37,38,39).

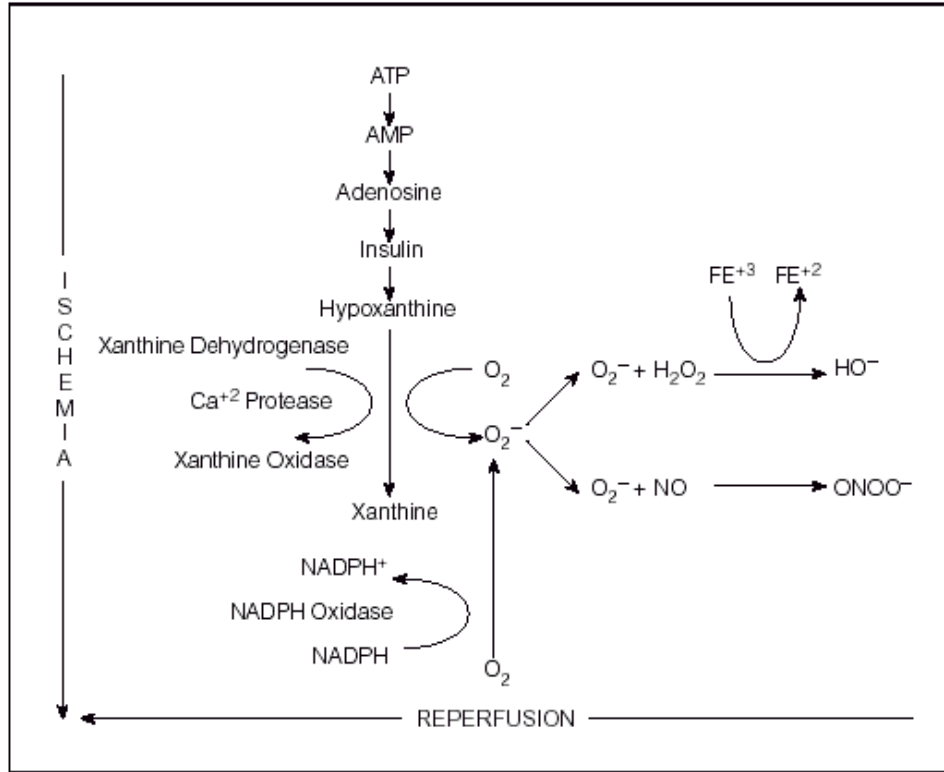
Birçok araştırmacı pediküllü fleplerde nekrozun primer nedeninin venöz yetmezlik olduğunu düşünmektedir. 1967'de Fujino yeterli arteriyel girişe rağmen venöz çıkışta azalmanın muhtemel flep nekrozuyla sonuçlanacağı sonucuna varmıştır. Tsuzuki ve arkadaşları arteriyel giriş idame ettirildiği takdirde, hafif venöz yetmezliğin deneysel flep canlılığını etkilemediğini ancak, arteriyel giriş bozulduğu zaman hafif venöz yetmezliğin dahi flep canlılığını azaltacağını tespit etmişlerdir. Angel ve arkadaşları sıçan modellerinde sekonder iskemi çalışmışlardır. Yaptıkları bu çalışmalarda venöz obstrüksiyonun flep canlılığına sekonder iskemiden daha fazla

bozucu etkilere sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Kerrigan ve Daniel yaptıkları çalışmalarda ise flep kaybının birinci nedeninin arteriyel girişin yetersizliği olarak tespit etmişlerdir. Deri flep kaybının altında yatan vasküler kollaps açıklamak için iskemi, inflamasyon ve sempatektomi kombinasyonlarını ileri sürmüşlerdir (5).

2 - Flep Kaybı

Gerek random ve gerekse de aksiyel fleplerde hatalı flep planlaması, mikro dolaşımı etkileyen sistemik faktörler (hipotansiyon, sepsis, sigara kullanımı, vazokonstriktörler) veya flep üzerine fiziksel baskı (hatalı yerleştirme, pedikülde katlanma, hematoma) nedeniyle mikro dolaşım düzeyinde düşük akımın gelişmesine ikincil olarak tromboz oluşur (40,41,42,43,44). Özellikle randomize fleplerde en boy oranına uymamak, aksiyel patern fleplerde ise pediküllerin zarar görmesi zaten azalmış olan kan akımını iyice azaltır ve yetersiz doku perfüzyonu sonucu distal doku kaybı kaçınılmaz hale gelir. İskemik doku anaerob metabolizmaya yönelir ve oksijen, glikoz, adenozin trifosfat (ATP) seviyeleri düşerken; CO₂, laktik asit seviyeleri artmaktadır. Prostaglandin ve tromboksan düzeyleri belirgin olarak yükselir(45) Hipoksi aynı zamanda dokuda neden olduğu iyon hemostaz bozukluğu, ATP/ADP oranının azalması ve mitokondriyal permeabilite bozulması gibi olumsuz değişikliklerle reaktif moleküllere karşı hücre savunmasını da zayıflatmaktadır. Bu durumda hipoksinin sadece reaktif oksijen üretimini arttırmak yoluyla dahi hücre hasarına yol açmaktadır (45,46). Anaerobik metabolizmayla birlikte toksik süperoksit radikallerin üretiminde artış olur (Şekil 10). Bu radikaller direkt sitotoksik etki gösterebilir veya daha da önemli olarak, lokal akut inflamasyonun, sonrasında endotelial hasarın ve hücresel olaylarla mikro dolaşımın iflasının gelişeceği lökosit yapışmasının ve birikiminin tetikleyicisi olarak rol alırlar. Flep distalinde vücudun anahtar koruyucu enzimi olan süperoksit dismutaz düzeylerinde düşme olur (46). Ksantin oksidaz; oksijen ve iskemide oluşan hipoksantin ile reaksiyona girer ve ürün olarak süperoksit anyon oluşur. Bu anyon diğer oksijen radikal türlerine dönüşerek doğrudan hücre hasarı yapar. Süperoksit radikal, endotel ile doğrudan etkileşir ve lipit peroksidasyonu, membran proteinlerinde ayrışma, hücre geçirgenliğinde artış, sitoplazmik şişme ve işlev bozukluğuna yol açar (47,48). Oksijen metabolitleri ve onların doku hasarına etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır (37). Fleplerin

distallerinde ksantin oksidaz ve diğer bir serbest radikal oluşumunu gösteren malonildialdehit düzeylerinde artış gözlenen çalışmalar mevcuttur (49,50). Süperoksit dismutaz uygulaması ile flep sağkalımının arttığı gösterilmiştir (46,51). Bütün bu bulgulara dayanarak allopurinol (ksantin oksidaz inhibitörü) ve desferoksamin (demir şelatörü ve serbest radikal temizleyicisi) kullanılmıştır. Buna rağmen insan dokusundaki ksantin oksidazın sıçandakinin 1/40'ı kadar olması nedeniyle bu çalışmaların klinik etkinlikleri belirsizdir (50,52,53). Hemoglobin ve demir, hidroksil radikali başta olmak üzere birçok serbest radikalin oluşacağı kimyasal reaksiyonlara katılırlar. Desferoksamin deneysel olarak hematom varlığında flep sağkalımını artırdığı gösterilmiştir (53).



Şekil 10. Reperfüzyon aşamasında oksijen radikallerinin oluşumu.

2.5.6. Yeni Damar Oluşumu

Anjiogenez ve vaskülogenez olarak iki mekanizma ile gerçekleşir. Anjiogenez mevcut olan venüllerden endotel hücrelerinin aktivasyonu, göçü ve proliferasyonunu içeren yeni kapiller oluşumdur. Anjiogenez; nitrik oksit (NO), VEGF (vascular

endothelial growth factor) gibi ürünlerle damar geçirgenliğinde artış ile başlar. Anjiogenezin geç fazları da VEGF, PDGF (platelet derived growth factor) ve bFGF (basic fibroblast growth factor) gibi çok sayıda büyüme faktörü ve sitokinler tarafından düzenlenir (54,55).

VEGF anjiojenik, mitojenik ve vasküler geçirgenliği artıran protein yapıda bir moleküldür ve endotel hücrelerinde nitrik oksit sentazı uyarma yoluyla vazodilatasyona neden olduğu ve aynı zamanda hücre göçünü uyarıp, apoptozisi inhibe ettiği belirtilmiştir (56).

bFGF, PDGF, TGF- β (transforming growth factor- beta) ve VEGF gibi protein yapısındaki angiogenik büyüme faktörleri anjiogenezi aktive edebilir ve iskemik hasara uğramış olan deri fleplerinde fonksiyonel mikro dolaşımı yönlendirmektedirler (57,58).

Bölgesel damar hasarı, iskemi, miyokard enfarktüsü ve yanık yaralanması endotel öncü (progenitör) hücrelerinin hareketlenmesi ve dolaşımdaki bu hücrelerin artışı için güçlü uyaranlardır. Bu durumda hücre artışına VEGF seviyelerindeki artış eşlik etmektedir (59).

Flep sağkalımındaki en önemli etkenler; doğru flep seçimi ve dizaynı, defektin özenli debridmanı ve flep yatağının hazırlanması, flebin dikkatli kaldırılması, yerleştirilmesi ile ameliyat sonrası yakın klinik takiptir. Ameliyat sonrası erken dönemde müdahale ile hematoma, bası, katlanma, anastomozda tromboz gibi mekanik nedenlerle, iskemiye uğrayan flepler kurtarılabilir

2.5.7. Flep Kanlanmasını Arttırmaya Yönelik Girişimler

Flep dolaşımını düzenlemeye yönelik olarak yapılabilecek girişimler;

1. Postürün Düzenlenmesi: Özellikle venöz dönüşü rahatlatmak için uygulaması kolay ve yararlı bir manevradır.

2. Flebin Soğutulması: Flep yüzey sıcaklığını düşürerek flep metabolizmasını azaltmak, bununla eş zamanlı olarak hastanın vücut ısısını arttırarak sirkülasyonu arttırmak doku perfüzyonunu artırabilir.

3. Sülük (*Hirudo Medicinalis*) Uygulanması: Venöz konjesyonu azaltmada kullanılırlar ve kendi ağırlıklarının 900 katı kadar kan emebilirler. Tükürüklerinde

Hirudin adlı son derece güçlü bir antikoagülan, Eglin adı verilen bir lökosit elastaz inhibitörü, Hyaluronidaz ve Kollajenaz bulunur. Hastalarda %20 oranında “Aeromonas hydrophila” enfeksiyonu görülebilmektedir (34).

4. Aspirin: Trombosit kümelenmesini ve tromboz oluşumunu bloke eden etkisi nedeniyle flep cerrahisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Prostaglandin inhibisyonu yapmadan tromboksan inhibisyonu sağlayan ideal dozu 50-100 mg dir.

5. Düşük Moleküler Ağırlıklı Dextran Uygulaması (LMWD): LMWD'ın platelet adezyonunu azalttığı, kan akımını arttırdığı ve fibrinde yapısal değişikliklere sebep olarak fibrinolize daha duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir. Bu bakımdan flep elevasyonundan önce başlanarak üç gün süreyle LMWD verilmesinin viabiliteyi artırabileceği düşünülmektedir.

6. Heparin cerrahide en sık kullanılan antitrombotiktir. Antitrombine bağlanarak etki gösterir. Flep cerrahisinde aşırı hematoma oluşturma riski sebebiyle sistemik heparin ameliyat esnasında tromboz ile karşılaşıldığında uygulanabilir (60).

7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi: Yüksek atmosferik basınç altında hastaya saf (%100) oksijen solutulmasıdır.

Olası etki mekanizmaları olarak;

- a. Tüm dokularda yüksek oksijen parsiyel basıncı sağlama,
- b. Antiödematöz etkisinin bulunması,
- c. Fibroblast ve makrofajların aktivasyonu,
- d. Anjiogenezisi aktive etmesi,
- e. Bakteriosid etkisinin bulunması şeklinde savunulmuştur.

8. Farmakolojik Ajanlar: Özellikle delay fenomeni üzerindeki çalışmalar, burada olası bir sempatektomi mekanizmasının rol aldığını gösterdikten sonra, otonom sistem üzerinde bu etkiyi sağlayabilecek ajanlar üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Akson blokörlerinden rezerpin, dopamin ve guanethidine denenmiş ve her üç ajan hakkında da çok sayıda çelişkili yayınlar yapılmıştır. Sempatik periferik reseptörler üzerinde yapılan çalışmalarda ise α -adrenerjik reseptörlerini bloke ederken β -adrenerjik reseptörlerini stimüle eden ajanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu amaçla fenoksibenzamin, propranolol, fentolamin ve klorpromazin üzerine çelişkili yayınlar yayınlanmıştır. Sempatik mekanizmadan farklı olarak direkt etkili düz kas gevşeticileri (Hidralazin) flepde vazokonstrüksiyona bağlı olan iskemiye

önleyerek flep kan akımını arttırabilmek amacı ile kullanılmıştır. Özellikle venöz sisteme etkili olan nitrogliserinin topikal veya sistemik kullanımı ile artmış surveye bildiren yayınlar olmasına karşın yaygın klinik kullanımı söz konusu değildir. Kalsiyum kanal blokörlerinin ise klinik kullanımı özellikle yan etkileri sebebiyle mümkün değildir (61, 62).

PGE ve PGI₂ potent vazodilatör, tromboxan ve PGF serisi ise vazokonstriktör etkilidir. PGE₁, PGE₂, PGI₂ üzerinde yapılan çalışmaların tümü flep yaşayabilirliğinde bir artış ortaya koymuştur. Araşidonik asit metabolizmasını belirli düzeylerde inhibe eden çeşitli ajanlar da araştırılmıştır. Bunlar arasında trombosit agregasyonu ve lökosit motilitesi üzerine de etkisi olan aspirin ve indometazin deneysel çalışmalarda olumlu etkileri gösterilmiştir. PGI₂ ve indometazin birlikte kullanımının daha iyi sonuç verebileceğini gösteren çalışmalar da vardır (5).

Pentoksifilin son yıllarda periferik vasküler hastalığı olan kişilerde doku oksijenasyonunu arttırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Etkileri arasında; eritrosit deformabilitesini arttırmak, kan viskozitesini azaltmak ve platelet agregasyonunu azaltmak vardır. Bu özelliklerinden ötürü flep viabilitesini arttırabileceği gösterilmiştir (63).

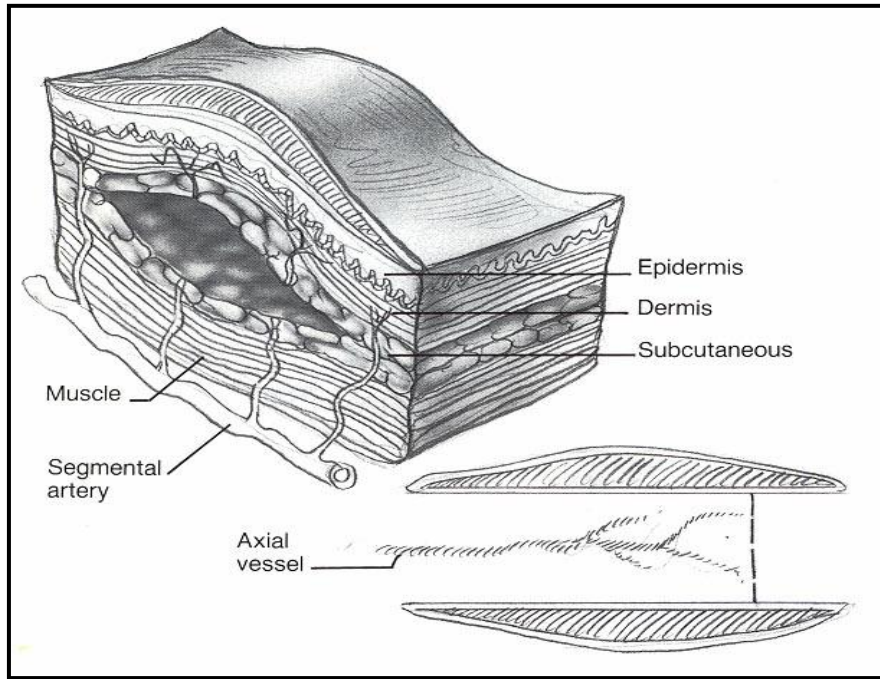
Flep nekrozunda süperoksit radikallerin oynadığı rol düşünülerek, oluşan radikallerin çoğunun oluşumunda ksantin oksidaz enziminin rol oynadığı gözlemine dayanılarak gut tedavisinde kullanılan allopürinol kullanılmış ve bunun yararlı etkileri olduğu gözlenmiştir. Yine desferoksamin ve süperoksit dismutaz enzimlerinin kullanımının flebin iskemiye olan toleransını arttırdığını belirten araştırmalar gelecek için ümit vermektedir (63,64,65).

2.5.8. Flep Geciktirmesi (Delay Fenomeni)

Flep geciktirmesi flep cerrahisinden önce yapılan ve flepte oluşabilecek nekrozu önlemeye yönelik preoperatif herhangi bir girişimdir. Cerrahi flep geciktirmesi ilk kez 16. yüzyılda Tagliacozzi tarafından koldan kaldırılıp burun rekonstrüksiyonunda kullanılan deri flebinde kullanılmıştır. 1974 yılında Reinisch distal flep kaybında kanın nutrisyonel kapiller yataktan A-V şantlara geçtiğini gösteren bir mekanizma

tanımlamış ve geciktirme prosedürü kullanılarak flep yaşamını etkili bir biçimde arttırılabileceğini bildirmiştir.

Klasik cerrahi geciktirme tekniği flep kaldırılacak alana yapılan iki adet paralel insizyonla yapılır (66). Günümüzde genellikle uygulanan cerrahi geciktirme tekniği ise kaldırılması planlanan flepin distal kısmının önceden kaldırılmasıyla yapılır. Cerrahi delay tekniği, operasyondan belli bir süre önce flebin bir kısmını kaldırıp kontrollü iskemi yaratarak asıl operasyon öncesi dokuda kanlanmayı ve iskemiye toleransı arttırmak şeklinde ifade edilebilir (Şekil 11).



Şekil 11: Flep geciktirme (delay) işlemi; flebin dolaşım desteği tabanından (üstte) veya bir pedikülünden (altta) ayrılarak kısmen mahrum bırakılması

Geciktirme yöntemi (delay fenomeni) açıklamak için birçok teori ileri sürülmüştür;

a- İskemiye tolerans teorisinde random deri flebinin periferinde kan akımı kesildiğinde flep pedikülünün aksı boyunca kan akımının güçlendiği ve delay prosedürü sonrasında hücrelerin hipoksik ortama alışmış olduğu, böylece asıl operasyondan sonra doku nekrozunun azaldığı belirtilmektedir (67,68).

b-Sempatektomiye bağlı vazodilatasyon teorisinde prosedür esnasında yapılan kesi sayesinde sempatik lifler flebin sınırından kesilmiş olduğundan vazodilatasyon olduğu ve kan desteğinin arttığı belirtilmektedir. Fakat delay fenomeni sempatoktemi esnasında değil de 48 saat sonra görülmeye başlar ve maksimum etkisine ulaşması 2 haftada mümkün olur.

c- Flep içine şant hipotezi insizyonlar sonrası oluşan sempatektominin A-V anastomozları prekapiller sfinkterlerden daha fazla dilate ettiği varsayımına dayanır. Kapiller yatak “bypass” edilerek sonuçta besleyici olmayan kan akımı artar. Böylece oluşan iskemik duruma doku alışır (69,70).

d-Hiperadrenerjik durum teorisine göre cerrahi sonrası adrenalın ve nöradrenalin gibi vazokonstriktör ajanların doku konsantrasyonları artar. Geciktirme prosedüründen sonra kan desteği azalır; fakat doku nekrozuna yol açacak ölçüde değildir. İkinci prosedür öncesine kadar vazokonstriktör maddelerin seviyesi normale döner. İkinci prosedürde vazokonstriktör maddelerdeki yükselme, geciktirmesiz kaldırılan fleplerdeki kadar değildir. Bu yüzden geciktirme yapılan fleplerde distal nekroz gelişimi daha azdır.

Günümüzde geciktirme yöntemi obez, sigara alışkanlığı olan, radyasyon tedavisi alan, operasyon sahasında skarı olan ve operasyonda daha fazla deri gereksinimine ihtiyaç duyulan riskli vakaların flep cerrahisi öncesinde kullanılır. Gelişen flep teknikleri nedeniyle geciktirme yönteminin popülaritesi azalmıştır. Yapılan araştırmalarda vasküler pedikülün ligasyonu veya embolizasyonu, flep alanı çevresine sütür atma, flep alanına çeşitli sistemik ve topikal kimyasal ajanlar uygulama, lazer gibi çeşitli yöntemler denenmiştir (71,72,73,74).

2.6. Mezoterapi

2.6.1. Tanım ve Tarihçe

Mezoterapi, vitamin, aminoasit, antioksidan ve dolaşımı güçlendirici vasıftaki tedavi edici ajanın, hastalığın bulunduğu lokalizasyona minimal dozda özel cihazlar yardımı ile intradermal olarak verildiği tedavi konseptidir (75). Mezoterapi terimi Antik Yunanca’dan türeme olup, meso (orta) ve terapi (tedavi) terimlerinden gelmektedir. Meso terimi mesodermi ifade etmekte, embriyolojik olarak endoderm ile ektoderm

arasındaki orta tabakayı kastetmektedir (75). Mezoderm tabakası, dermis, deri altı yağ ve bağ dokusu olarak tanımlanır (76).

Michael Pistor 1950'li yıllarda astımlı bir hastaya intravenöz enjeksiyonla procain vermiş, bu deneyim mezoterapi pratiğini başlatmıştır (77). Astmatik semptomlar düzelmediği halde hastanın uzun zamandır olan tinnitusu gerilemiştir. Dr. Pistor bu enjeksiyonların subkutan olarak patolojinin olduğu bölgeye yapılmasının daha iyi sonuçlar vereceği kanısına varmış ve bu metod ile çok sayıda iyi sonuç aldığını iddia etmiştir. Kendi ülkesi Fransa'nın Bray-lu bölgesinde başlattığı bu çalışmada araştırmalarını genişletmiş, Paris'e taşınmış ve ilk yayını 1958'de sunarak bu tekniğe mezoterapi adını vermiştir (78). Fransız Tıp Akademisi 1987 yılında mezoterapiyi tanımıştır (79).

2.6.2. Mezoterapinin etki mekanizması teorileri

Mezoterapi tedavi tekniğinin etki mekanizması tam aydınlanmamış olduğundan, etki mekanizması ile ilgili birkaç teori vardır;

Pistorun refleks teorisi:

Dr. Pistor'un gözlemleri bir patoloji ve bu patolojinin kutanöz yansımaları arasında bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Bu refleks teoriye göre mezoterapi; dermal seviyeden orjin alan inhibitör uyarı ile lateral medüller seviyedeki visseral-medüller-serebral yolu (burada vegetatif sistem serebral spinal sistemle bağlantılıdır) bloke eder (75). Bu dermal inhibitör uyarı hem mekanik (iğne ile arttırılabilen) hem de fizyokimyasal-farmakolojiktir (iğne ile verilen ilaçlardan dolayı) (75). Bu durumun lateral meduller sempatik merkez üzerinde tekrarlayan vurulara sahip lokalize bir şok sağladığı savunulmuştur (75).

Lichwitz'in 1929 da yaptığı çalışmada, dermal seviyede enjekte edilen maddeye bağlı olarak visseral seviyede etkiler üretebilen serebral medüller ve vegetatif reaksiyonlar olduğunu iddia etmiştir (75).

Bicheron'un mikrosirkülatuar teorisi:

Bölgesel uygulanan ilaç lezyondaki değişime uğramış mikrosirkülasyona uyarıcı etki yapar. Hasta bir organ, tendon yada eklem, mevcut problemi daha da kötüye götüren mikrosirkülatuar vasküler hasara yol açar. Mikrosirkülasyonun rolü üzerine olan bu teori tedavi öncesi ve sonrası değişimleri ortaya koyan termografik çalışmalarla desteklenmiştir (75). Bu bulgular baş ve sırt ağrısı, dejeneratif osteoartiküler hastalık, vasküler akrosendromlar ya da selülit gibi birbirinden farklı patolojilerde mezoterapinin etki mekanizmasını açıklamakta kullanılmıştır (75).

Mezodermik teori:

Pistor'a göre mezoterapi mezodermden köken alan bağ dokusunun tedavisidir.

Mezodermik teori üç ünitenin etkisi ile açıklanabilir.

1. Mikrosirkülatuar ünite: Küçük kapiller ve venöz boşluklardan oluşur. Bu venöz boşluklar bağ dokusu hücrelerinden salgılanan ve mezoderme ulaşan ilaçların kanla karışmasına olanak sağlar (75).
2. Nöral-vegetatif ünite: Sempatik sistem elemanlarının dermiste olmasından dolayı sinir sisteminin regülasyonu da mümkün olmaktadır (75).
3. İmmünolojik ünite: Bağ dokusu cilde penetre olan ürüne karşı özel hücreleri (plazma ve mast) ile defans zonları üretir. Bu durum da mezoterapinin immünolojik sistem üzerindeki etkisini açıklar(75).

Üçüncü dolaşım (sirkülasyon) teorisi: İnterstisyel kompartman üçüncü dolaşım olarak bilinir. İnterstisyel kompartman yada üçüncü dolaşım mezoterapi için seçilmiş alandır. Mezoterapi ajanları, prokain gibi membran stabilizatör etkisi olan ve bu yolla ilacın venöz ve kapiller dolaşıma girmesini engelleyebilen ajanlarla uygulanabilir. Bunlar damarlar tarafından absorbe edilmeksizin derin dokulardaki hedef bölgelerde interstisyel alanda çözüleceklerdir. Bu yolla mezoterapötik infiltrasyon minimal dozlarda bile terapötik etkinliğe sahip olacaktır (75).

2.6.3. Mezoterapinin Kullanıldığı Alanlar

Mezoterapi sellülit, yüz ve boyun gençleştirme, cilt bakımı (deri sarkması, kırışıklıklar, gerginlik çizgileri, cilt tonusunun sağlanması), lipoliz, bölgesel zayıflatma, skarlar, hiperpigmentasyon, akne, alopesi, pruritis, hiperkeratozis, psöriazis, telenjektaziler, migren baş ağrısı, tendinitler, artritler ve spor yaralanmaları gibi birçok hastalıkta kullanılabilir (80,81,82).

2.6.4. Mezoterapi Uygulama Şekilleri

Mezoterapi ajanları birçok teknik ile uygulanabilir. Teknik seçimi patolojiye, uygulama alanına, dermisin yapısına ve ürünün çeşidine bağlıdır. Genelde epidermisten hipodermise doğru uygulanır (79,81,83).

İntraepidermal uygulama: Bu teknikte ajan direkt epidermise injeksiyon şeklinde verilir. Ağrısız bir uygulamadır. Genelde ağrı eşiği düşük hastalarda kullanılır.

Papül Tekniği: Süperfisiyal intradermal injeksiyon olarak bilinir. Epidermis dermis birleşim noktasına injeksiyon yapılır. Bazal laminadan epidermis ayrılır. İğne ile yaklaşık 1-2 mm kadar girilir. İnjesiyon alanında solukluk ve hafif bir şişlik oluşur. Solukluk 30 dakika içinde kaybolur. Bu teknik genelde ciltte kırışıklıklar ve immünstimulasyon için kullanılır. Çalışmamızda glutatyon papül tekniği ile uygulanmıştır.

Napaj (Napage) Tekniği: Dalloz Bourguignon tarafından geliştirilmiştir. En çok kullanılan yöntemdir. Bu süperfisiyal intradermal teknik yaklaşık 2-4 mm derinliğe yapılır. İğne ucuna 30-60 derecelik bir açı verilir. İlaç verilirken 2-4 mm lik tüm hat boyunca düzenli ve aynı hızda sürekli verilmelidir. Bu teknikte kanama olmaz. Napaj ağrısız ve iyi kutanoz stimulasyon sağlayan bir tekniktir. Geniş uygulama alanları ve yüz için uygundur. Dezavantajı düşük orantılı karışım kullanılması gerekmesidir (84).

Nokta (Point by point) Tekniği: Derin intradermal injeksiyon tekniğinde 4-12 mm den 15 mm derinliğe kadar yapılır. Genelde spor yaralanmaları, romatoloji ve sellülitte bu teknik kullanılır. Fibro - skleroz sellülit veya derin yerleşimli nodullerde

uygundur. Tedavi edilmesi planlanan bozukluğa göre seyreltilmiş ilaç (0.05 – 0.1 ml) karışımları uygulama yapılacak vücut alanına verilir (85).

2.6.5. Mezoterapide Kullanılan Ajanlar

Biotin (H vitamini):

Biotin, Vit H olarak da bilinir.

Suda eriyen bir vitamindir. İntestinal bakterilerin genel tiplerinin ürünüdür.

Endikasyonlar: Saç kaybı ve tırnak problemleri. Sebum ürünlerinin regülasyonu, seboreik dermatit ve kuru egzema.

Toksisite: 30-600 mcg arasındaki dozaj yararlı ve güvenlidir. Biotin nontoksik bir moleküldür (85).

Hyaluronik asit:

Bir glikozaminoglikandır. Hyaluronik asit vucuttaki her hücrede doğal olarak bulunur. Vücuttaki hyaluronik asitin %50'sini deri dokusu içerir. Hyaluronik asit deride elastin ve kollajen lifler arasındaki boşluğu doldurur.

Endikasyon: Mezolift, yaşlı ve dehidrate deri, deri boşluklarının doldurulması, destek amaçlı.

Toksisite: Nonimmünojeniktir, iyi tolere edilir, güvenli ve etkilidir(85).

Bilobine G:

Ginkgo biloba türevi bir ajandır.

Etki: Doku etkisi: Membran stabilizatör, antioksidandır. Oksijen ve glukozun kullanımını artırır. Vit C den daha güçlü bir antioksidandır. Serbest radikalleri uzaklaştırır.

Vasküler etkisi: Kan sirkülasyonunu artırır. Kapiller permaabiliteyi azaltır. Platelet inhibisyonunu önler.

Endikasyon: Saç kaybı, sellülit ve mezolift “antiaging”.

Toksisite: Literatürde yüksek doza bağlı yan etki rapor edilmemiştir (85).

Centellasia:

Aynı adlı sarmaşıktan elde edilen bir ekstredir.

Etki: Yara iyileşmesi, sellülit, sklerozu azaltır, konnektif dokuyu artırır. Antiinflamatuvar ve antioksidan. Fibroblastların kontraksiyonunu artırır deride “antiaging” etki gösterir.

Endikasyonlar: Dermatitler, cilt ülserleri, keloidler, cerrahi yaralar, venöz hastalıklar, lazer peeling dermabrazyon sonrasında yara iyileşmesi, sellülit.

Toksisite: Kontak dermatit rapor edilmiştir (85).

K- Bromine:

K-Bromine kafein içerir.

Etki: Kafeinin ana etkisi adenozin reseptörlerinin blokajıdır. Kafein fosfodiesterazı inhibe eder ve cAMP yi inaktivasyondan (hidrolizden) korur. Lokal adipolitik etkisi yoktur. Kafein diüretiktir.

Endikasyon: Sellülit, lipoliz.

Toksisite: Rapor edilen toksik etkisi yoktur (85).

Melirutol:

Melirutol 200 mg melilot 1 mg coumarin içerir. Rutin bir bioflavonoiddir. Vit P olarak bilinir.

Etki: Antioksidan, antiinflamatuvar, antitrombotik ve vazoprotektif. Rutin biyolojik antioksidanların seviyesinin devamını sağlar.

Endikasyon: Venöz yetmezlik, varikoz venler, gece krampları, huzursuz ve yorgun bacaklar, lenfödem, posttravmatik veya postcerrahi lenfödem ve vasküler sellülit.

Toksisite: Rapor edilen toksik etkisi yok (85).

Silorgamine:

DMAE ve Organik silisyum karışımından oluşur.

Etki: DMAE dermis ve epidermiste önemli rol oynayan nöromedyatör asetil kolinin prekürsörüdür. DMAE; keratinositler, fibroblastlar, myofibroblastlar, ter bezleri ve endotel hücreleri membran reseptörleri içerir ve bunlarda asetil koline cevap verir. DMAE'nin direnç etkisi myofibroblastların membran reseptörlerinin kolinerjik

stimulasyonuna neden olur. Sitosol miyoflamanlarının kontraksiyonu stimule olur. DMAE antiradikal ve antilipofuksin aktivitesi vardır.

Endikasyonlar: “Antiaging”, yüz ve vücut derisinin tonusunun arttırılması.

Toksisite: Yüksek dozlarda alerjik kontakt dermatit (85).

Dermastabilon:

Fosfotidilkolin ve Deoksikolat karışımından oluşur.

Etki: **Deoksicholat;** Biliyer bir tuzdur. Hücre membranını harap eder.

Fosfotidilkolin; Yağların suda çözülmesini sağlar.

Endikasyon: Yağ depozitleri, buffalo neck, lipomalar, lipoliz.

Toksisite: Rapor edilmiş toksisitesi yoktur (85).

Purascorbol 10/20 (Vit C) :

Askorbik asit.

Etki: Vit C, 3 geni (Pro a1, a2, a3) kontrol eder ve prokollajenin sentezini kodlar. Kollajen sentezini stimüle eder ve yara onarımı ile iyileşme/rejenerasyon sürecinde önemlidir. Fotoprotektif etkisi mevcuttur. Vit C keratinositleri UV ışınlarından korur. Melanogenezise inhibitör etki yapar. Deri hiperpigmentasyonunu antitirozinaz ve antioksidan etki ile azaltabilir.

Endikasyonlar: Antiaging, melazma, psoriasis, atopik dermatit, saç kaybı ve deri iyileşmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Toksisite: Askorbik asit suda eriyen bir vitamindir. İdrarla rahatlıkla atılır (85).

Pyrustim:

Sodyum piruvate.

Etki: Vücutta aminoasitlerin sentezi için purivik asit kullanılır. Kollajen sentezini artırma; Alfa hidroksiasit ve alfa ketoasitin dermal kollajen sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Antioksidan; Vazo – kardiyo koruyucu ve lipoliz etkisi de olduğu gösterilmiştir.

Endikasyonlar: Antiaging, orta fasial deri gençleştirme ve foto-aging, kollajen sentez stimülasyonu, lipoliz.

Toksisite: Belirgin yan etkisi yok. 500- 1000 mg/kg dozunda sodyum piruvatın rat intraperitoneal injeksiyonunda beyin iskemisi, noron ölümleri gözlenmiştir (85).

Dexenol:

Dekspanthenol pantotenik asidin alkol derivesidir.

Etki: Asetil CoA proteinler ve peptidlerin asetilizasyonunda yer alır. CoA biyosentezinde prekürsürüdür. Pantenol saç ve deride absorbe edilir. Deri iyileşmesini stimüle eder, nemlendirir ve kalınlığını artırır. Pantetoik asid radyasyon etkisine karşı koruyucudur ve antioksidandır. Antiinflamatuvar, antiviral etkileri vardır. Pantotenik asit hayvanlarda yara iyileşmesini olumlu etkilemiştir. Doku kültürlerinde insan dermal fibroblastların yara alanına göçünü hızlandırdığı gözlenmiştir.

Endikasyon: Yara iyileşmesi, saç kaybı, melazma.

Toksisite: Dekspantenolün topikal kullanımı ile kontak dermatit rapor edilmiştir.

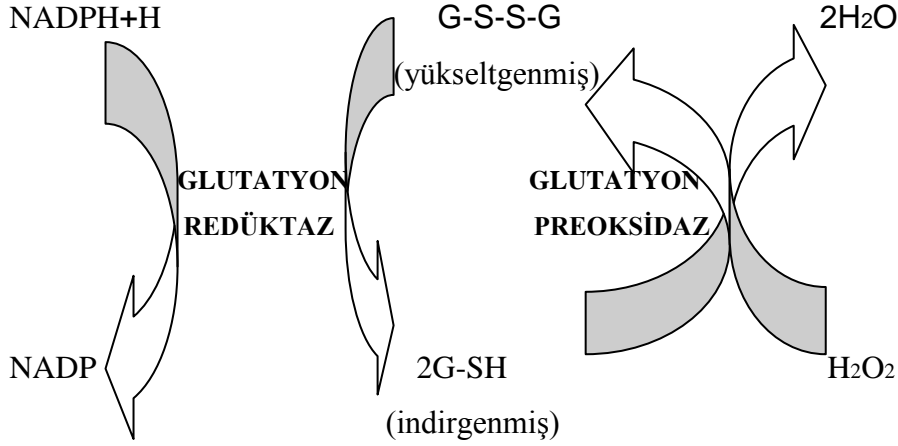
Mezoterapide kullanılan diğer ajanlar:

- Yohimbine ● Alfa Lipoikasıit ● Pentoksifilin ● Glikolikasıit
- Finasterid ● Minoksidil ● Kollajenaz ● Fosfotidilkolin
- Aminoasıitler ● D – Panthenol ● Hyaluronidaz
- Aminofilin ● Retinoikasıit ● Eser elementler

2.6.6. Deneyde Kullanılan Mezoterapi Ajanları

Glutasyon (GSH):

GSH antioksidan reaksiyonları katalizleyen enzimlerin başında gelir. Birçok hücrede bulunan ve bir tripeptid-tiol (γ -glutamil sisteinil glisin) olan redükte glutasyon hidrojen peroksidi kimyasal olarak detoksifiye edebilir (86). Glutasyon peroksidaz tarafından katalizlenen bu reaksiyon artık koruyucu özellikleri olmayan okside glutasyonu oluşturur (86). Hücre, indirgeyici elektronların kaynağı olarak NADPH'ı kullanan glutasyon redüktazın katalizlediği bu reaksiyon ile indirgenmiş glutasyonu tekrar oluşturur (Şekil 12).



Şekil 12: Hidrojen peroksidin NADPH ve glutatyon aracılığı ile indirgenmesi.

Hidrojen peroksit, moleküler oksijenin kısmi indirgenmesi ile oluşan reaktif oksijen ara ürünleri gurubundan biridir. Bu bileşikler aerobik metabolizma, ilaçlar, çevresel toksinler ile oluşan reaksiyonların yan ürünleri olarak sürekli meydana gelirler. İleri derece reaktiftirler ve DNA, proteinler ve doymamış yağlarda ciddi kimyasal değişikliklere neden olurlar. Reaktif oksijen ara ürünleri reperfüzyon hasarı, kanser, inflamatuvar hastalıklar ve yaşlanma gibi bir çok patolojik süreçte sorumlu tutulmuşlardır.

GSH'ın sentezi ve salgılanması ile okside formun ortamdan uzaklaştırılması oksidatif stresle başa çıkmada en etkin yollardan biridir. Kutanöz yara iyileşmesinde oksidanlar ve antioksidanlar önemli yer oynamaktadır. Lokal akut ve kronik yaralarda oksidanların hücre harabiyetine neden oldukları bilinmektedir.

Etki: GSH vücut tarafından üretilen bir antioksidandır ve oksidatif streslere karşı en önemli hücre koruyucu mekanizmalardan biridir (87,88).

Endikasyon: Melazma, "antiaging" ve yara iyileşmesi.

Toksisite: Literatürde glutatyonun doz yüksekliğine bağlı toksisitesi yoktur (88,89)(Şekil 13).



Şekil 13: Glutatyon, deneyde kullanılan orijinal ürün (GSH, Aesthetic Dermal, İspanya).

2.6.7. Mezoterapide Kullanılan Ekipmanlar

Mezoterapi’de verilen ilaçların lokal emilimini kolaylaştırmak ve sistemik emilimini geciktirmek için, geniş ve derin enjeksiyonlar yerine, deri içine yüzeysel olarak çok küçük damlalar şeklinde dağıtılması amaçlanır. Bu amaçla üretilmiş özel enjeksiyon tabancaları, enjektör uçları ilaçların eşit derinlikte ve eşit dozda, pek çok noktaya süratle dağıtılmasını sağlar (Şekil 14). Böylece tedavinin etkisi bölgesel olarak kısa zamanda kendisini ortaya koyar. Mezoterapi’de genel kan dolaşımına karışan ilaç miktarı çok küçük dozda olduğundan, herhangi bir yan etki olasılığı çok düşüktür.

Mezoterapi için üretilmiş değişik formasyonlarda enjektörler (sirküler, lineer çok uçlu gibi) vardır. Daha sık kullanımı olan 4 ve 6 mm’lik uçlardır. 4 mm’lik uçlar baş ve boyun bölgesinde tercih edilirken, 6 mm lik uçlar gövde ve ekstremitelerde kullanılır. Enjektör olarak, insülin enjektörü, 2 cc, 5 cc ve 10 cc lik enjektörler kullanılmaktadır.



Şekil 14: Mezoterapide kullanılan tabanca ve iğneler.

2.6.8. Mezoterapinin Kontrendike Olduğu Durumlar

- Cilt enfeksiyonları
- Maligniteler
- Herpes
- Otoimmün Hastalıklar
- Antikoagulan tedavi
- Gebelik
- Atopik bünye, alerjik reaksiyon hikayesi
- Serebrovasküler olay hikayesi
- Diyabetes mellitus

2.6.9. Mezoterapinin Yan Etkileri

Mezoterapinin yan etkileri genelde minördür ve düzelebilir yan etkilidir:

Allerji: Kullanılan maddeye göre alerjik reaksiyonlar gözlenebilir. Ancak şoka varan alerjik bir reaksiyon bildirilmemiştir. Gelişen alerjik döküntüler 2-3 gün içinde kendiliğinden kaybolur. Uygulama esnasında alerjik reaksiyon görüldüğünde işlem durdurulmalıdır.

Ağrı: Kişinin ağrı eşiğine bağlıdır. Ağrıyı azaltmak için enjeksiyon işlemi hızlı ve dikkatli yapılmalı, tabanca veya iğne iyi kalitede olmalıdır. Uygulama sırasında uçlar sıkça değiştirilmelidir.

Enfeksiyon: Deri bariyeri bozulduğu için enfeksiyon riski her zaman vardır. Enfeksiyon gelişimini engellemek için steril ürünler kullanmak, malzemelerin tek kullanımlık olması, kullanılan alanların dikkatlice dezenfekte edilmesi, hastaya hijyen konusunda gerekli bilgilerin verilmesi gibi basit ve oldukça etkili önlemler alınabilir.

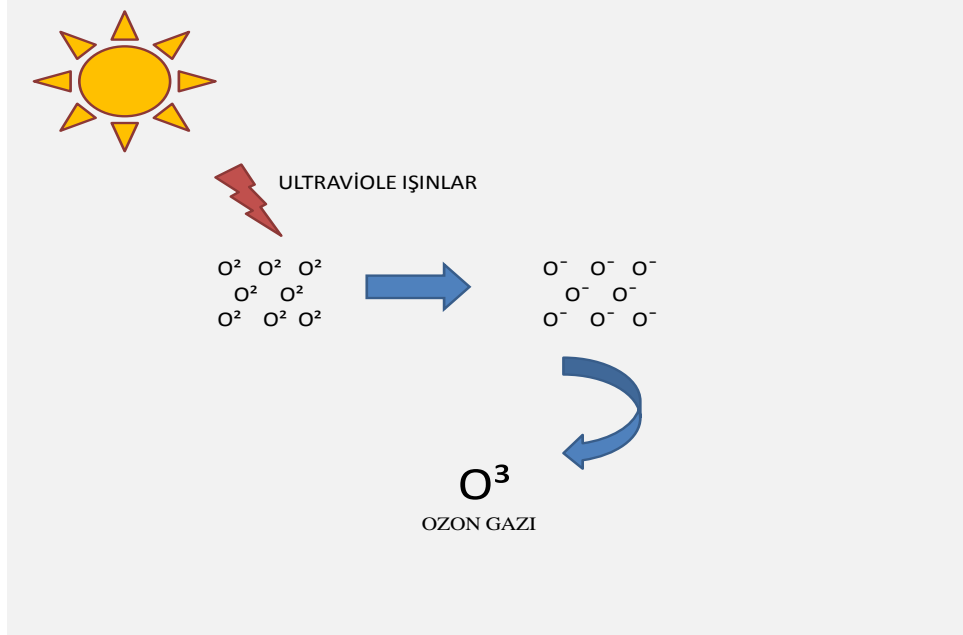
Hematom: Tüm tedbirlerin alınmasına rağmen hematom olabilmektedir. Tedaviden 2-3 gün sonra masaj ile hematom kaybolur (90,91,92).

Geçici tirotoksikoz tablosu, granülo-matoz pannikülit, kutanöz ülser, granuloma annulare, abdominal hematom, nontüberkuloz mikobakteri enfeksiyonu, alopesi gibi durumlar nadir olsada gözlenebilmektedir (90,91,93).

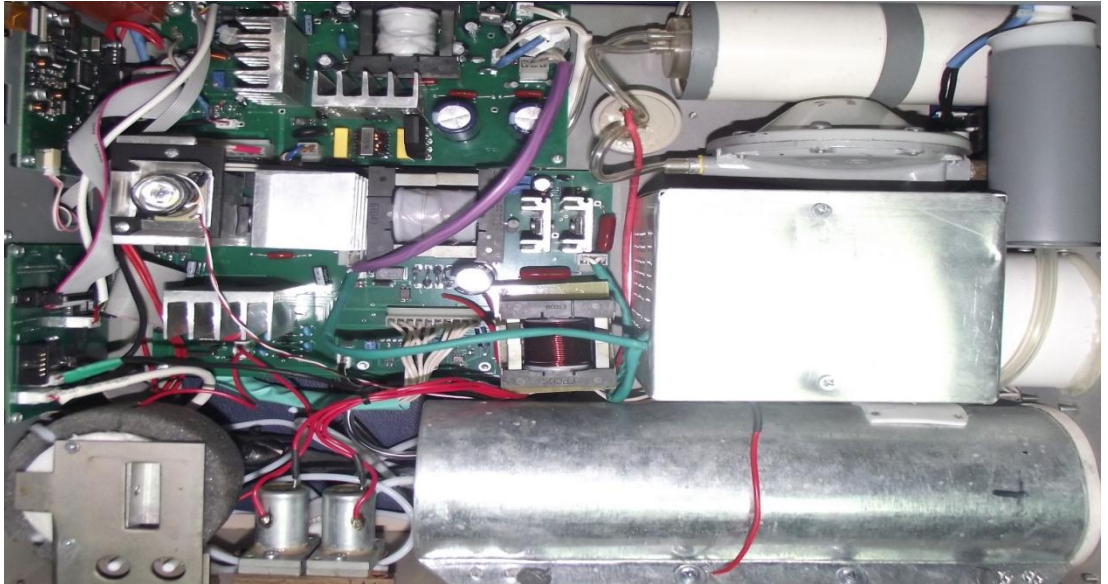
2.7. Ozon Gazı ve Klinik Kullanımı

Ozon (O₃) çembersel üç oksijen atomundan oluşan, kararsız, depolanamayan, çok açık mavi renkli, keskin kokulu ve havadan daha ağır bir gazdır. Oksijenden 1,6 kat daha yoğundur ve suda çözünürlüğü 10 kat daha fazladır. Yarılanma ömrü 20 °C de 40 dakikadır (94). Güneşden gelen güçlü ultraviyole ışınların enerjisi ile atomlarına ayrılan oksijen moleküllerinin birleşip, üçlü yapı oluşturması ile meydana gelir (Şekil 15). Ozonun stratosferdeki (%90 lık kısmı) varlığı güneşten gelen ultraviyole B ve C ışınlarını engellediği için hayati önem taşır. Yaşadığımız hava katmanı olan troposferde (%10'luk kısmı) bulunması solunum yolları için çok tehlikelidir ve hava kirliliği olarak kabul edilir (94). Tıpta kullanılan ozon jeneratörlerinde saf oksijenin yüksek voltaj farkından geçmesi sonucu elde edilir(Şekil 16). Ozon jeneratöründen çıkan gazın sadece %3 ile %5'i ozondan oluşmaktadır, geriye kalan kısım ise oksijenden ibarettir. Ozonu tıpta kullanabilmemiz için konsantrasyon ve hacmi anlık ölçebilecek özelliklere sahip cihazlar gereklidir. Ayrıca bu cihazların ozon üreten kısımlarının çelik (V4A kalitesinde), özel olarak anodlanmış alüminyum, seramik, cam yada teflon (PTFE) gibi reaksiyona girmeyen maddelerden yapılması

gerekirken, ozon vermek için kullanılan donanımların ise cam, polietilen, polipropilen veya teflon olması önerilmektedir (94).



Şekil 15: Ozon gazı oluşumu



Şekil 16: Ozon jeneratörü makinasının iç mekanik şekli görünümü

2.7.1. Tarihçe

Tıpta kullanılan ilk ozon jeneratörü Doktor Joachim Hansler tarafından 1958 de tasarlanmıştır. Klinikte rutin kullanıma H.Wolff tarafından 1960'ların sonlarına doğru sokulmuştur.1915'lerde ozonun enfekte yaralarda kullanılması ile başlayan süreç O. Rokitsky (1977) ve H.Werkmeister (1981)in kronik yaraların tedavisinde ozonu kullanmaya başlaması ile yeni bir ivme kazanmıştır. Günümüzde ise İtalyan Fizyolog Bocci ozon tedavisinin önderliğini yapmaktadır.

2.7.2. Etki Mekanizması

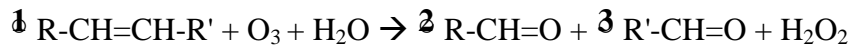
Kimyasal mekanizma

Sıvı ortamlarda etki gösteren ozon tüm gazlar gibi Henry yasasına uyar, yani çözünürlüğü gazın basıncına, konsantrasyonuna ve sıcaklığa bağlıdır. Su, plazma, lenf, serum, yada idrarda eriyen ozon, reaksiyona girecek bir biyomolekül bulunduğu bu molekülü oksitler.



1. Ozon ilk olarak çoklu doymamış yağ asitleri (polianstüre yağ asidi) ile reaksiyona girer, bunu askorbik asit, ürik asit gibi antioksidanlar, sistein gibi –SH grupları içeren tiyol bileşikleri, redükte glutatyon (GSH) ve albumin izler. Konsantrasyona bağlı olarak ozon karbonhidratlarla, enzimlerle, RNA ve DNA ile de reaksiyona girebilir. Tüm bu biomoleküller elektron alıcısı olarak rol oynarlar (95).

2. Ana reaksiyon şu şekilde formülize edilebilir.



3. Burada 1 nolu komponent poliansatüre yağ asitleri, 2 ve 3 nolu komponentler ise okside olmuş yağ asitleridirler. (lipid oksidasyon ürünleri -LOP-) Bu reaksiyondan ortaya çıkan hidrojen peroksit (H₂O₂) başlıca reaktive oksijen türevidir (reactive oxygen species -ROS-)(96).

4. Ozonun yağlarla reaksiyonunda her zaman karbon atomları arasındaki çift bağlar etkilenirken, proteinlerle olan reaksiyonunda çoklu amino asit içeren işlevsel yan zincir bağları etkilenir (97).

2.7.3. Ozon Gazının Klinik Etkileri

Ozonun vücuda verilen “kontrollü” bir oksidatif stres olduğunu söyleyebiliriz(98). Ozonun etki mekanizması uygulama biçimine göre değişiklik gösterir. Temel mekanizma hücre membranında Bocci'nin “Terapötik Şok” olarak adlandırdığı etki ile ilk başta reaktif oksijen ürünlerini ve lipid oksidasyon ürünlerinin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda vücuttaki superoksit dismutaz (SOD), GSH-peroksidaz (GSH-Px), GSH-redüktaz_(GSH-Rd) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin üretimi artar (95).

2.7.4. Hücre Düzeyi Etkileri

- 1 .Kemik iliği:** Kök hücrelerinin kemik iliğinden ayrılmasını uyarır (99).
- 2. Alyuvar:** Hücrede ATP miktarında artma, hemoglobin oksijen ayrılma eğrisinin sağa kayması ve dokulara oksijen verilmesinde artma (100).
- 3. Endotel hücreleri:** Damarlarda vazodilatasyon (100).
- 4. Plateletler:** Platelet agregasyonda artma (101).
- 5. Bağışıklık hücreleri:** Akut faz reaktanları, interlökinler, sitokinlerde (IL-1, IL-2, GM-CSF, IFN- β , IFN- γ , ve IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α) artma (10).

2.7.5. Ozon Uygulama Yöntemleri

Ozon solunum yolu hariç tüm yollardan uygulanabilir.

a.Majör otohemoterapi (MOH)

Hastadan 200-270 mL ye kadar kan alınır ve uygun doz ozon gazı aynı kabın içine verilerek kanla 5-10 dakika kadar temas etmesine izin verilir, takiben 15 dakika içerisinde ozonlanmış kan damardan geri verilir. Bir merkez MOH da her mL kana

15µg/mL ile 80 µg/mL arasında ozon miktarı verilmesinin güvenli tedavi penceresi içerisinde olduğu kabul etmekteyken (102), bir başka merkez ise güvenlik sınırını her mL kan için 10-40 µg önerebilmektedir (94).

b.Minör otohemoterapi (MİH)

Beş ml kan alınır, eşit hacimde ozonla karıştırılır hemen gluteal bölgeye intramuskular olarak verilir.

c. Lokal tedaviler

Birinci Dünya savaşı sırasında ozon/oksijen gaz karışımı yaraların dezenfektasyonu ve kokunun giderilmesinde kullanılmıştır. Günümüzde ise gaz karışımının yanında ozonlanmış damıtık su ve ozonlanmış yağ ve kremler (ozonidler) de çeşitli formlarda kullanılmaktadır.

d.Ozonlu su

Serum fizyolojik kullandığımızda oluşan reaksiyonlar sonucunda hipoklorik asit oluşabileceği için distile su kullanılmalıdır. Ozon suyun içinde triatomik oksijen olarak durur. 20 °C de, en iyi koşullarda dahi suda sağlayabileceğimiz maksimum ozon saturasyonu 18-20µg ozon/ml suyu geçemez. Ozonlu su tedavisinde doz aşımı diye bir şey söz konusu değildir.

e.Peroksidik yağlar

İçinden ozon geçirilen bitkisel (zeytin yağı, ayçiçek yağı ve susam yağı) yağda peroksitler ve ozonidler oluşur. Ozon poliansatüre yağlarda çift bağ içeren karbonlara bağlanır. Açığa çıkan peroksitler antioksidan enzimlerin aktivasyonunda önemli rol oynar. Bu uygulamanın gerek yanıklarda gerekse diğer yaralarda iyileşmeyi %40 oranında hızlandırdığı bildirilmektedir (103).

- Oral alımı halinde ; 100 mm bitkisel yağ 10 dk. 20 mg/l (O3/O2) ile ozonize edilmeli ya da 40mg/l (O3/O2) ile 5 dk. süre ile ozonize edilmelidir.

- Eksternal olarak kullanımı halinde; 100 mm bitkisel yağ 15 dk. 20 mg/l (O3/O2) ile ozonize edilmeli ya da 10mg/l (O3/O2) ile 30 dk. süre ile ozonize edilmelidir.

- Mantar için eksternal kullanımı halinde; 100 mm bitkisel yağ 15 dk. 24 mg/l (O3/O2) ile ozonize edilmeli ya da 50mg/l (O3/O2) ile 8 dk. süre ile ozonize edilmelidir.

Ozonize edilmiş bitkisel yağ ışık görmeyen cam kaplarda saklanmalıdır. En son verilere göre, oda sıcaklığında uygun saklama koşullarında 4 ay etkinliğini koruyabilmektedir. Buzdolabında saklanması halinde ise 2 yıla kadar etkisinin devam ettiği belirtilmektedir. Oral kullanımındaki doz; yemeklerden 20-30 dakika önce bir çay kaşığı şeklindedir. Oral alıma devam ettikçe alınan miktar bir çorba kaşığına kadar çıkartılmalıdır.

Bizim çalışmamızda da ozon gazı bu yöntem ile uygulanmıştır.

f.Ozon/oksijen gaz karışımı

Yara alanı ıslak olmalı ve tedavi uygulanacak alan gaz kaçmıyacak şekilde bir torba içine alınmalıdır. Daha sonra ise hacim ozon/oksijen gaz karışımı ile doldurulur.

g.Vücut boşluklarına ozon verme

Bu yöntem damar sorunu olan hastalarda yada çocuklarda rektal gaz verme yada vajinal enfeksiyonlarda direk vajinanın içine ozon gazı verme şeklinde uygulanır. Yetişkinlerde 10-25 µg ozon/ml oksijen-ozon karışımı, 150-300 ml hacminde; çocuklarda ise 10-20 µg/ml ozon/ml oksijen-ozon karışımı 10-30 ml hacminde rektal tüp vasıtası ile yavaşça verilir. Burada da tedavi bitiminde ozon gazı kontrollü olarak ortamdan uzaklaştırılmalıdır.

h.Ozon gazı enjeksiyonu

Belirli bölgelerdeki yağların eritilmesi amacıyla gaz direk doku içine enjekte edilir.

2.7.6. Ozonunun Plastik Cerrahide Kullanım Alanları

Ozon, plastik cerrahide başlıca yara ve yanık bakımında olmak üzere daha bir çok yerde kullanılmaktadır.

a.Yara iyileşmesi ve kronik yaralar

Ateşli silah yaralanmasına maruz kalan ve deri grefti konulan hastalarda ozon gazı uygulaması ile greft başarısının %40'dan %75'e çıktığı rapor edilmiştir (104). Bir başka çalışmada ise 200 kronik yaralı hastanın 187'sinin ozon tedavisi sonucunda belirgin iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (105). Ozonun sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmada TNF μ , IFN-y ve IL-2 ve diğer interlökin seviyelerinin belirgin bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir (106).

Ozon terapinin radyoterapi sonrası oluşan cilt reaksiyonlarında ağrıyı ve cilt reaksiyonlarını azaltmada etkili olduğunu savunan çalışma mevcuttur ancak hasta sayısı sınırlı ve kontrol grubu olmadığından güvenilirliği tartışmalıdır(107). Yara iyileşmesini desteklemesinin ötesinde endotelial seviyede NO/O₂ oranının tekrar dengelenmesini sağlayan ozon terapinin aslında diyabetik ayak oluşumuna giden aşamaları en baştan engellediği iddia edilmektedir (108).

Ozon tedavisinin kronik iskemik yaralarda yara iyileşmesini % 40 oranında artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (109).

b.Antibakteriyel etki

Ozonun antibakteriyel etkisi bu maddenin ilk kullanım alanıdır. İlk olarak suların sanitizasyonu, ardından besin endüstrisi ve veterinerlikte sıkça kullanılmıştır. Sharma ve Hudson tarafından yapılan bir çalışmada ortama verilen 25 ppm lik bir ozon gazının 20 dakika içerisinde kuru yüzeyler ve gereçler dahil ortamdaki hastane kökenli pek çok bakteriden birkaçı olan acinetobacter baumanii, clostridium difficile, ve metisiline rezistans staphylococcus aureusa için bakterisidal etkili olduğu gösterilmiştir (110). Lokal tedavilerde 80 ve 100 μ g/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda ozon “yarayı temizlediği”, diğer bir deyişle dezenfektan görevi gördüğü, 10-40 μ g/mL civarında ise “yarayı iyileştirdiği” ya da epitelizasyonu ve granülasyonu arttırdığı rapor edilmiştir (94).

c.Mandibula avasküler nekroz

Mandibulanın avasküler nekrozunda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (111).

2.7.7. Ozonun yan etkileri ve kontrendikasyonları

En sık rastlanılan yan etkisi hemolizdir, teropatik dozlarda dahi bu oran %0,4 ile % 1.2 arasında tanımlanmıştır ancak bu rakamın ifade edildiği makalede bu oranın “göz ardı edilebilir” olduğu söylenmektedir (98).

Ozonun hemoglobin ve kolesterol molekülleri üzerindeki yıkıcı etkilerini göstermişlerdir(112).

Özellikle kronik akciğer patolojisi olan hastalarda ozondan uzak durmak akıllıca olacaktır.

Ozonun özellikle majör otohemoterapinin kontrendike olduğu durumlar;

- Ciddi G6PD eksikliği olan hastalar (Favizm)
- Hamilelik
- ACE inhibitörü kullanan hastalar
- Hipertiroidizm, trombositopeni ve kalp sorunları olanlar olarak bildirilmektedir

Ozonlu yağ ile yapılan lokal yara tedavilerinde henüz herhangi bir komplikasyon ve dolayısı ile kontrendikasyon bildirilmemiştir.

Ozoterapi tek başına tedavi yöntemi değildir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından toksik kabul edilmekte ve hiçbir tedavi yönteminde kabul edilmemektedir.

Kliniğimizde mevcut ozon jeneratörü [Bozon N,ECONICA, Ukrayna] İle topikal tedavilerde kullanılabilir karışımlar elde edilebilmektedir (Şekil 17).



Şekil 17. Ozon üretici makine ve yağlı ozon oluşturma

2.8. Susam Yağı ve Klinik Kullanımı

Susam (*Sesamum indicum* Linn) dünyada yaklaşık 4000 yıldır tarımı yapılan en eski yağ bitkilerinden birisidir. Günümüzde özellikle Hindistan, Çin, Afganistan, Pakistan, Banglades, Endonezya ve Sri Lanka gibi Asya ülkelerinde üretilmektedir. Önemli bir yağlı tohum olmasının yanında içerdiği antioksidan bileşiklerden dolayı ilaç ve kozmetik sanayinde de geniş bir kullanım alanı bulmuştur.

Susamda bir çok farklı yağ, protein ve esansiyel aminoasit bileşikleri mevcuttur. Susam tohumu özellikle lizin, metionin ve sistein aminoasitlerince oldukça zengindir. Susam tohumu %40-50 oranında yağ içermektedir. Susam yağında en çok bulunan yağ asitleri sırasıyla; % 35,9 - 42,3 oleik asit , % 41,5 - 47,9 linoleik asit, % 7,9 -10,2 palmitik asit, % 4,8 - 6,1 stearik asit ve düşük oranda (% 0,3 - 0,4) linolenik asit ile arasidik (% 0,3 - 0,6) asitlerdir (113) .

Susam yağı bileşiminde bir çok önemli antioksidan madde bulunması nedeni ile oldukça stabildir. Sesamol ve sesaminol gibi sadece bu yağa özgü kuvvetli antioksidan etki gösteren bileşiklerden başka diğer yağlarda da bulunan tokoferoller, bazı hidrokarbonlar ve bazı sterollerin antioksidan etkili oldukları gösterilmiştir. (113).

Tokoferoller ile sentetik ve doğal diğer antioksidanlar olağan sıcaklıklarda, $\Delta_{24,28}$ etilidin steroller ise yüksek sıcaklıklarda uzun süre ısıtmada antipolimerizasyon etki göstererek yağı oksidasyona karşı korurlar. Bu etkiden etilidin yan zinciri ($\Delta_{24,28}$) sorumludur. Susam yağında bu yönde etki gösteren steroller; Δ_5 ve Δ_7 avenasteroller ve sitrostadienol'dür.

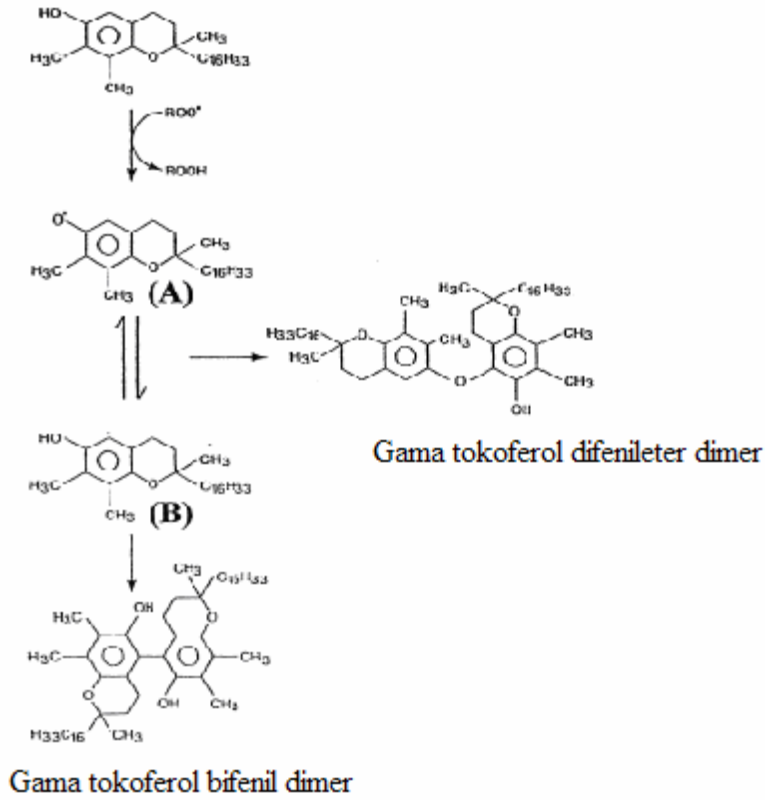
Susam yağında bulunan ve asıl antioksidan etkiden sorumlu olan lignanların miktarı türe ve uygulanan işlem basamaklarına göre değişiklik göstermektedir. Susamın işlenmesinde en önemli basamaklardan biri kavurma işlemidir. 180 - 200 °C'de kavrulmuş susam tohumları kavrulmamış susam tohumu yağlarından çok daha fazla antioksidan aktivite gösterir.

Susam tohumu ve yağı yaşlanmayı geciktirici, yara iyileşmesini hızlandırıcı ve bazı hastalıkları önleyici etkisi nedeniyle birçok ülkede fonksiyonel gıda olarak kullanılmaktadır. Canlı sistemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, lipit peroksidasyonunu baskılamada susamda bulunan fenolik lignanların etkisinin tokoferollere eşdeğer ya da daha yüksek bulunmuştur. Deney fareleriyle yapılan çalışmada sesamin doğal bir hipokolesterolemik ajan gibi davranmıştır (114).

2.8.1. Tokoferollerin Antioksidan Etkisi

Tokoferollerin antioksidan etkisi; lipit radikallerine fenolik hidroksit gruplarının hidrojenlerini verme yeteneğine atfedilir. Lipit antioksidan olarak tokoferoller peroksit radikali ile reaksiyona girerek zincir reaksiyonunu kırarlar.

Tokoferol bir hidrojenini radikale verdiğinde tokoferil yarı kinon radikali oluşur. Antioksidan özelliğe sahip olmayan bu bileşik yüksek sıcaklıklarda reaksiyonun ileri safhalarında farklı etkiler gösterir. Tokoferil yarı kinon serbest radikalleri arasındaki reaksiyonlar antioksidan özelliğe sahip 2 tokoferil dimerinin oluşumuna neden olur (Şekil 18).



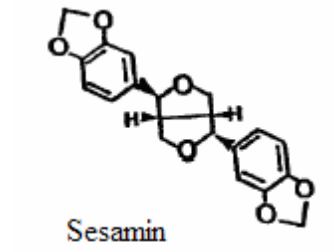
Şekil 18: Gama tokoferolün zincir kırma reaksiyonu ve 2 antioksidan dimerin Oluşumu.

2.8.2. Lignanların Antioksidan Etkisi

Susam lignanlarının antioksidan etkisi, hidrojen verme yeteneğine ve hidroksil radikallerini tutma etkisine atfedilir. Yapısal olarak sesamin, sesangolin ve 2-episesalatin fenolik grup içermediği için antioksidan etkileri yoktur. Sesamin, vücutta bir veya daha fazla fenolik grup içeren bileşiklerle metabolize olursa in vivoda antioksidan gibi davranır (115). Sesamol içerdiği fenolik hidroksil gruba bağlı olarak oldukça aktif bir antioksidandır. Sesaminol ve sesamol radikal tutucu antioksidan olarak kullanılır.

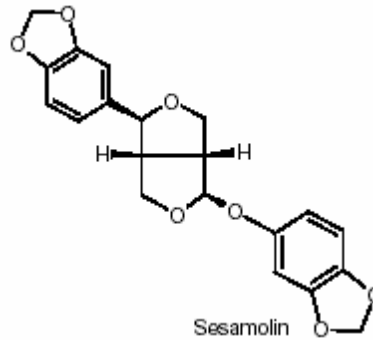
Başlıca antioksidan etkili lignan bileşikleri;

Sesamin; Sesaminin kaba kimyasal formülü $C_{20}H_{18}O_6$ 'dır (Şekil 19). Susam lignanlarının başlıca bileşiğidir. Fenolik fonksiyonu olmadığı için antioksidan etkisi yoktur. Bununla birlikte vücutta bir veya daha fazla fenolik gruplu bileşiklere metabolize olursa in vivo'da antioksidan görevi görür. Susam lignanlarından özellikle sesaminin fizyolojik olarak lipit metabolizması üzerine $\Delta 5$ -doymamış aktiviteyi inhibe edici, HMGCoA (Hidroksimetilglutaril CoA) redüktaz aktiviteyi inhibe edici ve damar hücrelerinde CoA kolesterol açıl transferaz (ACAT) aktiviteyi inhibe edici özelliği vardır.



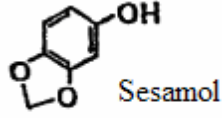
Şekil 19. Sesaminin yapısal formülü

Sesamol; Tek başına antioksidan aktivitesi yoktur. Sesamolün rafinasyon ve kızartma sırasında 2 fenolik antioksidan olan sesamol ve sesaminol'in oluşumundan sorumlu olduğu için susam yağında yüksek oranda bulunması istenen bir bileşiktir (Şekil 20).



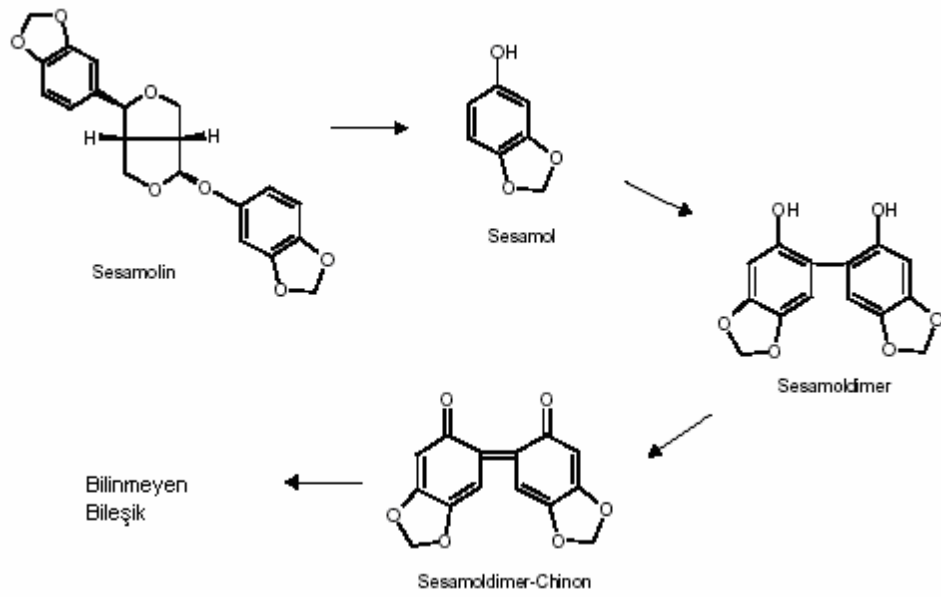
Şekil 20: Sesamolünün yapısal formülü

Sesamol; Sesamol ve sesamol dimerleri içerdikleri fenolik hidroksil gruba bağlı olarak oldukça aktiftir ve susam tohumunun en önemli antioksidan bileşiğidir (Şekil 21).



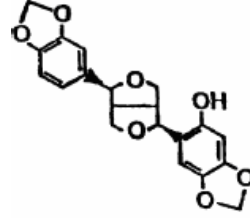
Şekil 21: Sesamol'ün yapısal formülü

Sesamol dimer; Isı etkisi ile sesamolin yıkıma uğrar ve sesamol serbest hale gelir. Bu sırada sesamol dimerler ve sesamol dimer-kinon oluşur. Sesamol dimer ham yağda sesamolden daha güçlü antioksidan özellik gösterir (116)(Şekil 22).



Şekil 22: Sesamolinden ısı etkisi ile sesamol ve dimerlerinin oluşumu

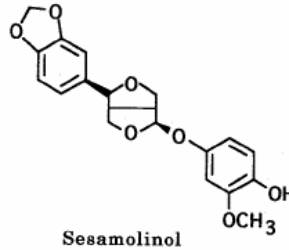
Sesaminol; Rafine yağda baskın bir antioksidan olan sesaminol susam tohumunda az miktarda bulunur (Şekil 23).



Sesaminol

Şekil 23: Sesaminol'ün yapısal formülü

Sesamolol; Yağlı sistemde sesamolol'ün aktivitesi sesamol kadar güçlü değildir (Şekil 24).



Sesamolol

Şekil 24: Sesamolol'ün yapısal formülü

Lignan glikozidleri; Lignan glikozitleri sesaminol glikozitler, pinoselinol glikozitler ve sesamolol glikozitlerdir. Lignan glikozitleri hidrofilik antioksidanlardır. Lignan glikozitleri yağ alınmış susam ununda gözlenirken susam yağında belirlenememiştir (Şekil 25).



Şekil 25: Susam yağı

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız hayvan modelinde deneysel çalışma olarak tasarlandı. Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 11/07/2012 tarih ve 2012/09 sayılı toplantı ile BEÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul ilkelerine uygunluk kararı alınarak başlatıldı. Çalışma BEÜ Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

3.1. Denekler

Çalışmada 60 adet Albino Wistar türü erkek rat kullanıldı. Ratlar yaş olarak 24 haftasını doldurmuş ve her biri 350-550 gr ağırlığındaydı. Ratlar rastgele olarak her grupta 10'ar adet olmak üzere altı gruba ayrıldı. Hayvan modeli olarak daha önce bu tür çalışmalarda kullanılmakta olan rat sırt bölgesinden kaldırılan distal bazlı 3×11 cm'lik modifiye Mc Farlane flebi kullanıldı (117).

Gruplar şu şekilde sıralandı: Kontrol grubu, zeytinyağı grubu, ozonlu zeytinyağı grubu (peroksidik yağ), susamyağı grubu, ozonlu susamyağı grubu(peroksidik yağ) ve glutatyon grubu.

Tüm gruplarda intraperitoneal pentotal anestezisini takiben rat sırtı derisinden distal bazlı 3×11 cm'lik modifiye "Mc Farlane" flebi pannikulus karnosusu içerecek şekilde kaldırıldı. Flep 4/0 atravmatik ipek ile devamlı sütür tekniği ile yatağına geri sütüre edildi.

Gruplar

1. Grup kontrol (n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine sütüre edildikten sonra postoperatif serum fizyolojik ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile flep alanı kapalı pansuman edildi. Günlük pansumanlar aynı şekilde gerçekleştirildi. Yedinci gün sonunda ratlar sakrifiye edildikten sonra yüzey ölçümlerini takiben, flepler eksize edildi ve patolojik inceleme amaçlı uygun kaplarda saklandı.

2. Grup zeytinyağı (n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine sütüre edildikten sonra postoperatif zeytinyağı ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile flep alanının kapalı

pansumanı gerçekleştirildi. Günlük pansumanlar aynı Şekilde, yedinci güne kadar uygulandı. Günlük pansumanlar esnasında ratlar kontrol edilerek, flep alanlarının digital fotoğraf kaydı gerçekleştirildi ve aynı Şekilde günlük pansumanlar gerçekleştirildi. Yedinci gün sonunda ratlar sakrifiye edildikten sonra yüzey ölçümlerini takiben, flepler eksize edildi ve patolojik inceleme amaçlı uygun kaplarda saklandı.

3. Grup ozon gazı ile perokside edilmiş zeytinyağı (n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine sütüre edildikten sonra, postoperatif flep alanı pansumanı ozon gazı ile perokside edilmiş zeytinyağı ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi. Günlük pansumanlar aynı Şekilde yedinci güne kadar gerçekleştirildi. Günlük pansumanlar esnasında, ratlar kontrol edildi ve flep alanlarının digital kayıtları alındı. Yedinci gün sonunda ratlar sakrifiye edildikten sonra yüzey ölçümlerini takiben, flepler eksize edildi ve patolojik inceleme amaçlı uygun kaplarda saklandı.

4.Grup susamyağı (n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine sütüre edildikten sonra postoperatif flep alanı pansumanı susamyağı ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi. Günlük pansumanlarda aynı Şekilde yedinci güne kadar gerçekleştirildi. Günlük pansumanlar esnasında, ratlar kontrol edildi ve flep alanlarının digital kayıtları alındı. Yedinci gün sonunda ratlar sakrifiye edildikten sonra yüzey ölçümlerini takiben, flepler eksize edildi ve patolojik inceleme amaçlı uygun kaplarda saklandı.

5.Grup ozon gazı ile perokside edilmiş susamyağı(n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine sütüre edildikten sonra, postoperatif flep alanı pansumanı ozon gazı ile perokside edilmiş susamyağı ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi. Günlük pansumanlarda aynı Şekilde yedinci güne kadar gerçekleştirildi. Günlük pansumanlar esnasında, ratlar kontrol edildi ve flep alanlarının digital kayıtları alındı. Yedinci gün sonunda ratlar sakrifiye edildikten sonra yüzey ölçümlerini takiben, flepler eksize edildi ve patolojik inceleme amaçlı uygun kaplarda saklandı.

6.Grup glutatyon(GSH) (n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine suture edildikten sonra fleplere GSH(1 cm²/ 0,05 mg) ile mezoterapi yapıldı. Serum fizyolojik ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile flep alanı kapalı pansuman edildi. Gnlk pansumanlar aynı şekilde gerçekleştirildi. Yedinci gün sonunda ratlar sakrifiye edildikten sonra yüzey ölümlerini takiben, flepler eksize edildi ve patolojik inceleme amaçlı uygun kaplarda saklandı.

3.2. Deney

3.2.1. Ameliyat ncesi Hazırlık

Hayvanlara anestezi amaçlı 40 mg/kg dozunda pentotal sodyum (İ.E. Ulugay, Türkiye) intraperitoneal olarak ve 8 mg/kg Ketamin (Pfiser, Türkiye) intramuskuler olarak yapıldı. Anestezi derinliği çene ve iskelet kas tonusuyla izlendikten sonra, elektrikli traş makinası yardımı ile tüm deneklerin sırt bölgeleri traşlandı (şekil 26, şekil 27).



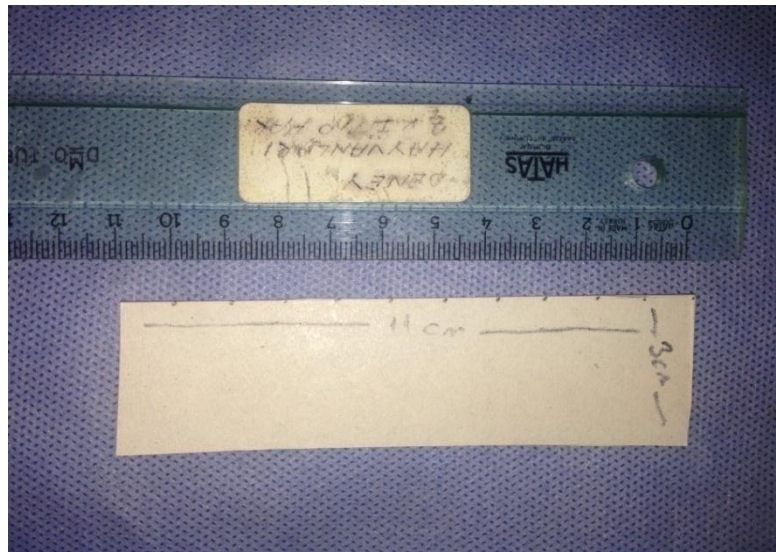
şekil 26: Sıçan derisinin makine ile traşlama



Şekil 27: Tıraşlama sonrası kaldırılmaya hazır flep alanı

3.2.2. Fleplerin Kaldırılması

Ameliyat öncesinde uygulanan anestezi derinliği tekrar kontrol edildi. Tüm işlemlerde asepsi kurallarına uyuldu. Polivinilpirolidon iyot (Batticon sol 1000 ml Adeka, Türkiye) ile lokal saha temizliği yapıldıktan sonra ameliyat alanı steril örtüler ile kapatıldı. Distal bazlı modifiye McFarlane flebi, 3×11 cm boyutlarında hazırlanan karton kalıp yardımıyla sıçan sırt derisine cilt çizim kalemi kullanılarak işaretlendi (Şekil 28, Şekil 29).

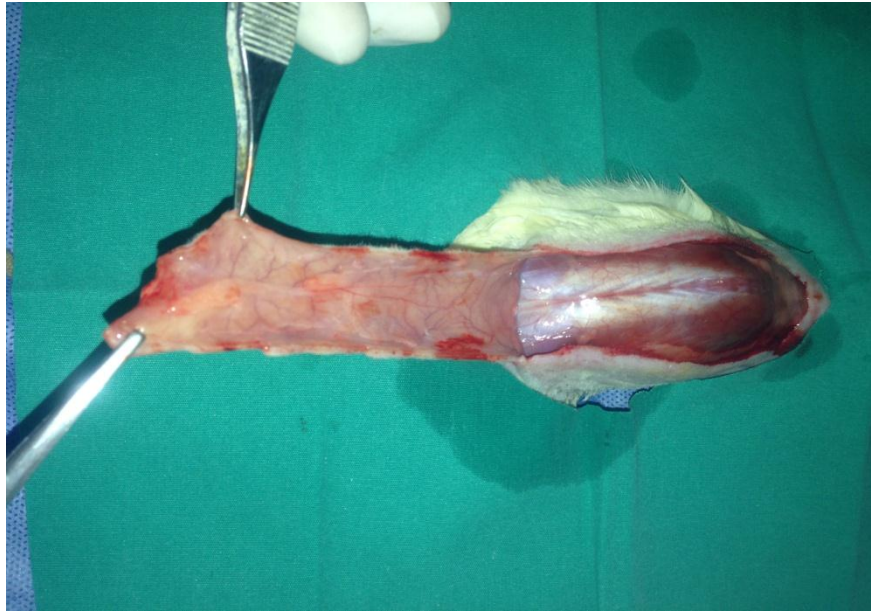


Şekil 28: Flep çizim kalıbı



Şekil 29: Flebin çizilmesi

Random flep sınırları çizimle belirlendikten sonra 15 numara bistüri ile sınırlarından insizyon yapıldı. Pannikulus karnosus da dahil edilerek künt diseksiyonla eleve edildi (Şekil 30). Hemostaz sağlandıktan sonra flep 4/0 keskin ipek suture materyali kullanılarak ve devamlı suture tekniği ile yerine suture edildi (Şekil 31). Operasyon sırasında sıçanın idrar ve dışkı çıkarması durumunda uygulanan ilk dozun üçte bir oranında yeniden anestezik ajan verilerek anestezinin devamı sağlandı. Bu işlemlerin hepsi tüm deney gruplarına aynen uygulandı.



Şekil 30: Modifiye McFarlane flebinin kaldırılması



Şekil 31: Kaldırılmış flebin suture edilmiş hali

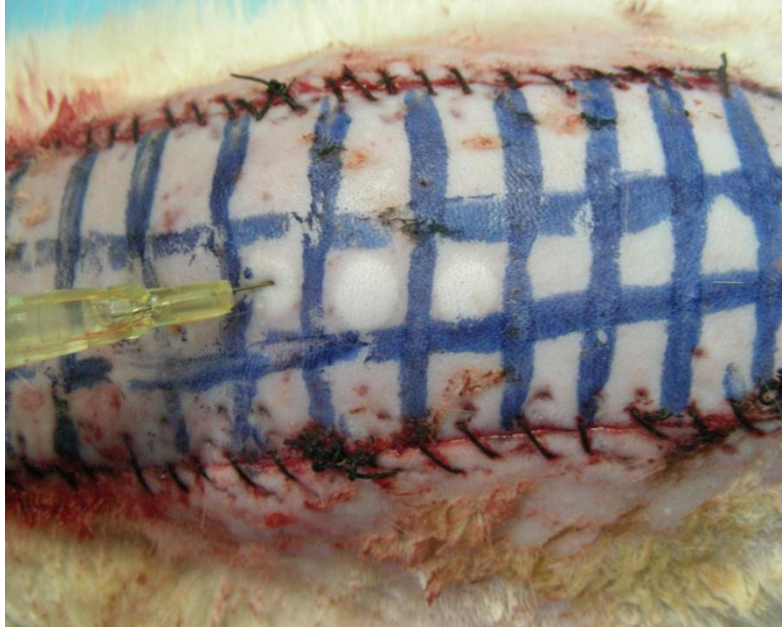
Flebin yerine sutureasyonunu takiben, hayvanın grubuna uygun olarak planlanan pansuman gerçekleştirildi. Her grup kendi içinde aynı kafese yerleştirildi. Isı ve nem oranı kontrol altında tutulan aynı odada muhafaza edildi ve aynı miktarda yem ve su verilerek çevresel etkenler sabit tutulmuş oldu.

3.2.3. GSH Uygulama Prosedürü

GSH grubunda flepler yerine suture edildikten sonra mezoterapi yapılacak noktalar kalem ile işaretlendi. 3x11 cm boyundaki flepler 1 cm² lik alanlara ayrıldı (Şekil 32). Her 1 cm² ye 0,05 cc GSH maddesi enjekte edildi. İnjesiyonlar özel mezoterapi iğneleri ile yapıldı. Papül tekniği olarak bilinen intradermal injesiyonlar yapıldı (85)(Şekil 33). İnjesiyona bağlı fleplerdeki travmayı azaltma amacı ile iğneler aralıklı olarak değiştirildi. GSH enjesiyonları postoperatif hemen, postop 6 saat sonra, 12. saat, 1. gün ve 2. günlerde uygulandı.



Şekil 32: Mezoterapi uygulanacak alanların çizimi



Şekil 33: GSH Mezoterapi şeklinde yapılırken (İnjesiyon sırasında oluşan geçici papüller gözlenmektedir)

3.2.4. Pansumanlar

1. Grup kontrol: Flep alanının pansumanı günlük olarak serum fizyolojik (%0,05 NaCl) ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi (şekil 34).

2.Grup zeytinyağı: Flep alanının pansumanı günlük olarak 50 ml zeytinyağı ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi.

3.Grup ozonlu zeytinyağı: Flep alanının pansumanı günlük olarak ozon gazı ile perokside edilmiş zeytinyağı ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi. Ozon gazı ile perokside edilmiş zeytin yağı günlük olarak 20 mg/l(O₃/O₂)oranında oluşturuldu.

4.Grup susamyağı: Flep alanının pansumanı günlük olarak 50 ml susamyağı ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi.

5.Grup Ozonlu Susamyağı: Flep alanının pansumanı günlük olarak ozon gazı ile perokside edilmiş susamyağı ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi. Ozon gazı ile perokside edilmiş susamyağı günlük olarak 20 mg/l(O₃/O₂)oranında oluşturuldu.

6.Grup Glutasyon(GSH): GSH enjeksiyonları postoperatif hemen, postop 6 saat sonra, 12. saat, 1. gün ve 2. günlerde uygulandı. Ardından serum fizyolojik ile ıslatılmış sargı bezi ile kapalı pansuman yapıldı.



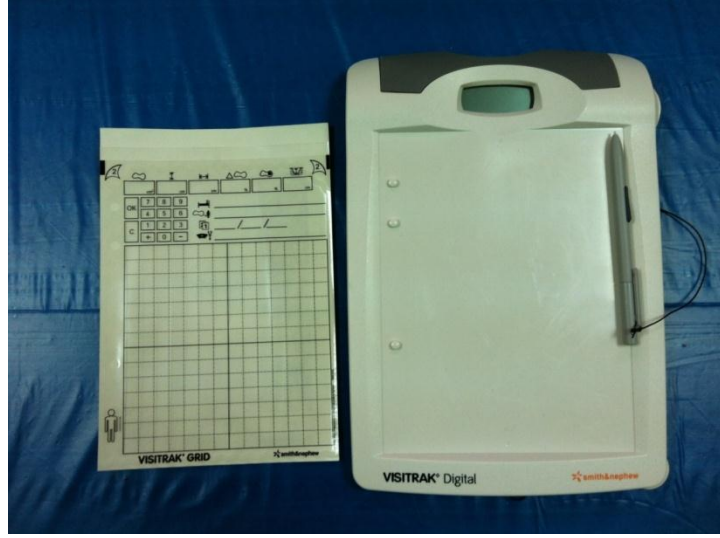
Şekil 34: Günlük steril gazlı bez ile uygulanan kapalı pansuman

3.2.5. Sakrifikasyon İşlemi

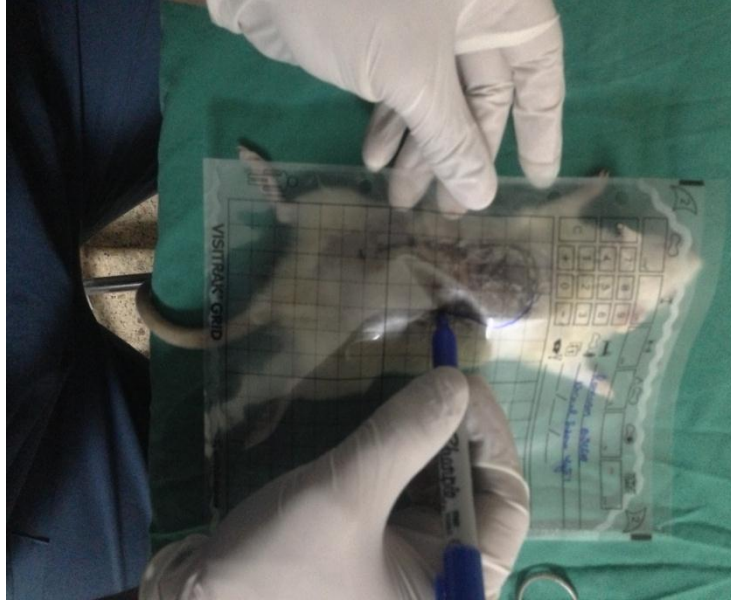
Postoperatif dönemde hayvanlar ayrı kafeslere yerleştirildi. Isı ve nem oranı sabit bir odada aynı yem ile beslenerek çevresel etkenler açısından standardize edildi. Yedinci günde her gruptaki sıçanlar 100 mg/kg pentotal intrakardiyak uygulanması şeklinde sakrifiye edildi. Ardından dijital fotoğrafları çekildi, tüm fleplerin nekroz ve sağ kalan alanlarının ölçümleri gerçekleştirildi ve histopatolojik incelemeler için örnek alındı. Deri örneği patolojik değerlendirme amaçlı % 10'luk formolle muamele edildi.

3.3. Fleplerde Yaşayabilir Alanların ve Oranlarının Hesaplanması

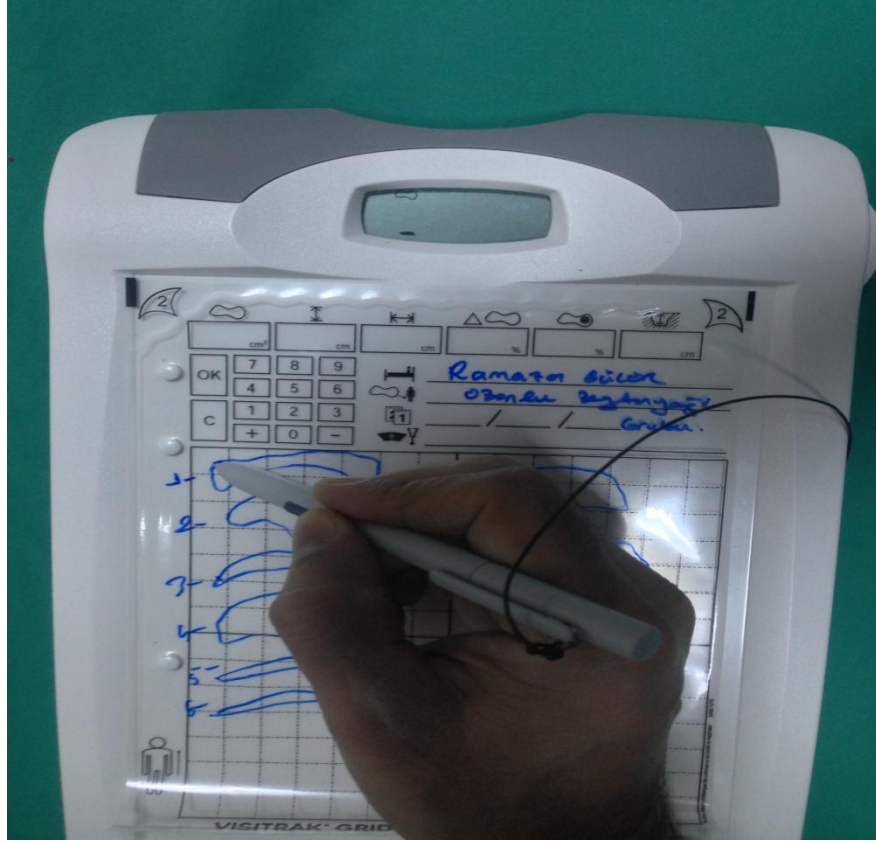
Ölçüm için Visitrak digital ölçüm cihazı (Smith Nephew) kullanıldı (Şekil 35). Yedinci günde flepler eksizilmeden önce, ötanaziyi takiben nekroze ve sağ kalan flep alanları çizildi ve ölçüldü (Şekil 36, Şekil 37). Flepteki epidermoliz alanları, sonrasında epitelizasyonla iyileştiği için sağlam deri alanları kapsamında değerlendirildi.



Şekil 35: Visitrak digital ölçüm cihazı



Şekil 36: Nekroz ve sağ kalan alanların çizimi



Şekil 37: Visitrak digital ölçüm cihazında fleplerde nekroz ve sağ kalan alanların ölçümü

3.4. Histopatolojik Değerlendirme Metodu

Çalışmada ratların dorsal cildinden kaldırılan fleplerin nekroze kısmı ve sağ kalan kısmının tümünü içerecek şekilde (6 grup, 60 örnek) eksizyonel biyopsi alındı. Ardından flepler inceleme için 2 mm genişliğinde, flep distal ve proksimal uçlarını içerecek şekilde striplere ayrıldı ve % 102'lük nötral formalin solüsyonu ile fikse edildi. Takiben parafin bloklara gömme işlemi yapıldı. Parafin bloklardaki örneklerden mikrotom bıçağı ile kesitler alındı; her örnek rutin hematoksilin & eozin boyası ile boyandı. Boyanmış hazır preparatlar aynı patolog tarafından ışık mikroskobunda altında x40, x100, x200 büyütmelemler ile incelendi.

Patolojik incelemede flep ve yaralarda akut inflamasyon, kronik inflamasyon, granülasyon dokusu miktarı, fibroblast matürasyonu, kollajen depozitleri, reepitelizasyon, neovaskülarizasyon ve ülser derinliği gibi yara iyileşme parametreleri ile yapıldı. Parametrelerin skorlanması, Abramov ve ark. 2007 yılında

yayınlanmış olan ‘tavşan modelinde vajinal ve abdominal cerrahi yaralarının iyileşmesinin histolojik karakteristiği’nin incelendiği makalesi baz alınarak yapıldı (118). Abramov ve arkadaşları, yayınlanan bu makalesinde Greenhalg ve arkadaşlarının önerdiği skorlama sistemini modifiye etmiş, her bir parametreyi bağımsız olarak incelemiş ve 0 ile 3 arasında skorlar vermişlerdir (Tablo 2).

3.5. İstatistik Değerlendirme Metodları

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Veri setinde yer alan kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilecektir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 6 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan değişkenler için 2’li alt grup karşılaştırmaları Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2: Histolojik parametrelerin skorlanması. BBA: Büyük büyütme alanı.

Parametre	Skor			
	0	1	2	3
Akut inflamasyon	Yok	Az	Orta	İyi
Kronik inflamasyon	Yok	Az	Orta	İyi
Granülasyon dokusu	Yok	Az	Orta	İyi
Fibroblast maturasyonu	İmmatur	Az matür	Orta matür	Tam matür
Kollajen depozitleri	Yok	Az	Orta	İyi
Reepitelizasyon	Yok	Minimal immatür	Parsiyel immatür	Komplet matür
Neovaskülarizasyon	Yok	BBA da 5 ten az damar	BBA da 6-10 damar	BBA da 10’ - dan fazla damar
Ülser derinliği	Yok	Yüzey epitelyum kaybı	Dermal dokuda sınırlı ülser	Kas dokusuna varan ülser

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Bulgular

Gruplardaki tüm ratlar yedinci gün sonunda fleplerdeki nekroz alanları ve sağ kalan alanlar “Visitrak digital ölçüm ” cihazı kullanılarak ölçüldü. Tam kalınlıktaki nekroz alanları, flebin nekroze alanları olarak incelenirken, epidermoliz alanları daha sonra epitelize olacağından yaşayan alanlar olarak değerlendirildi.

Grup 1(kontrol):

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **67,69±10,67**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **52,70**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **81,20** olarak tespit edildi (Şekil 38).



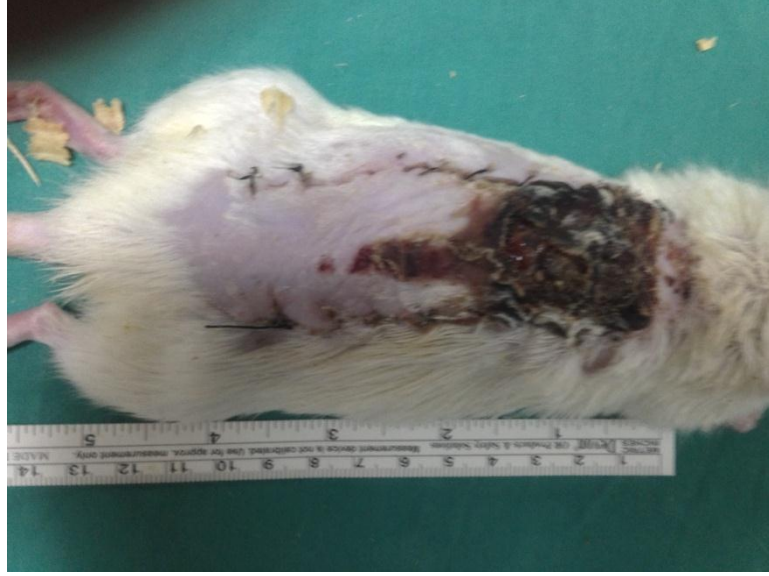
Şekil 38: Grup 1, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

Grup 2(zeytinyağı):

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **71,45±11,20**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **50,9**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **87,2** olarak tespit edildi (Şekil 39).



Şekil 39: Grup 2, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

Grup 3 (ozonla perokside zeytinyağı) :

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **90,52±4,71**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **84,50**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **97,80** olarak tespit edildi (Şekil 40).



Şekil 40: Grup 3, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

Grup 4 (susamyacı) :

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **88,91±5,45**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **78,70**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **94,80** olarak tespit edildi (Şekil 41).



Şekil 41: Grup 4, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

Grup 5 (ozon ile perokside edilmiş susamyağı) :

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **89,34±7,19**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **78,10**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **96,90** olarak tespit edildi (Şekil 42).



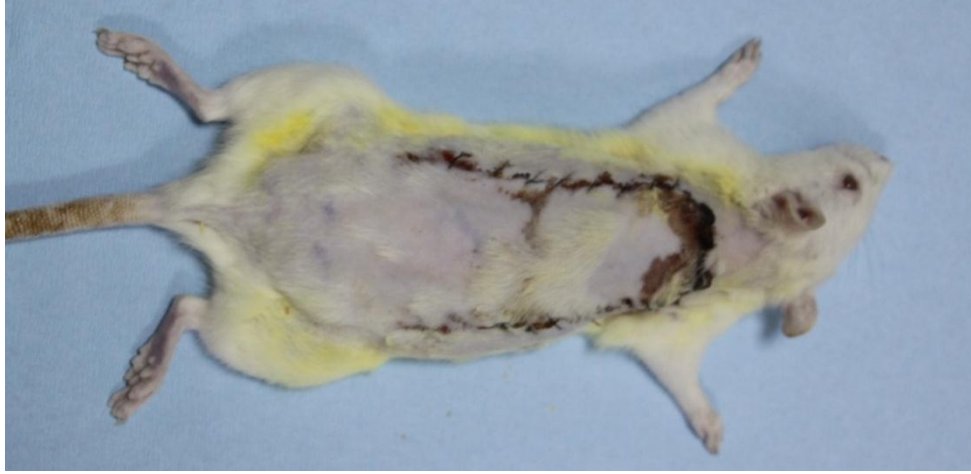
Şekil 42: Grup 5, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

Grup 6 (glutatyon) :

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **86,49±5,01**

Flebin ölçülen en düşük yaşıyan alanı: % **75,10**

Flebin ölçülen en yüksek yaşıyan alanı: % **93,60** olarak tespit edildi (Şekil 43).

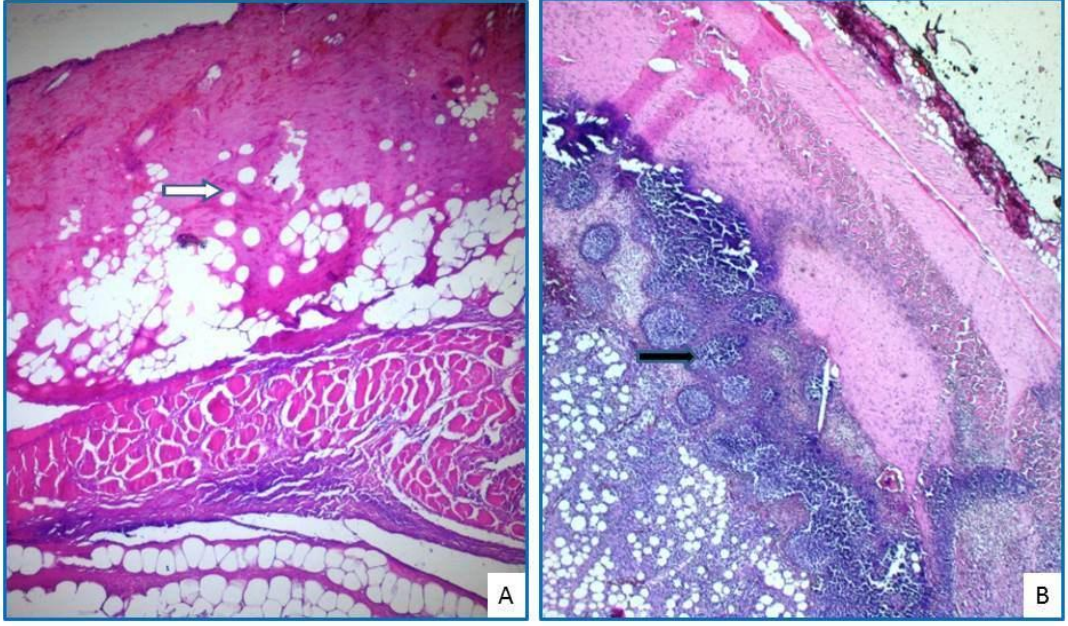


Şekil 43: Grup 6, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

4.2. Patoloji Değerlendirme Bulguları

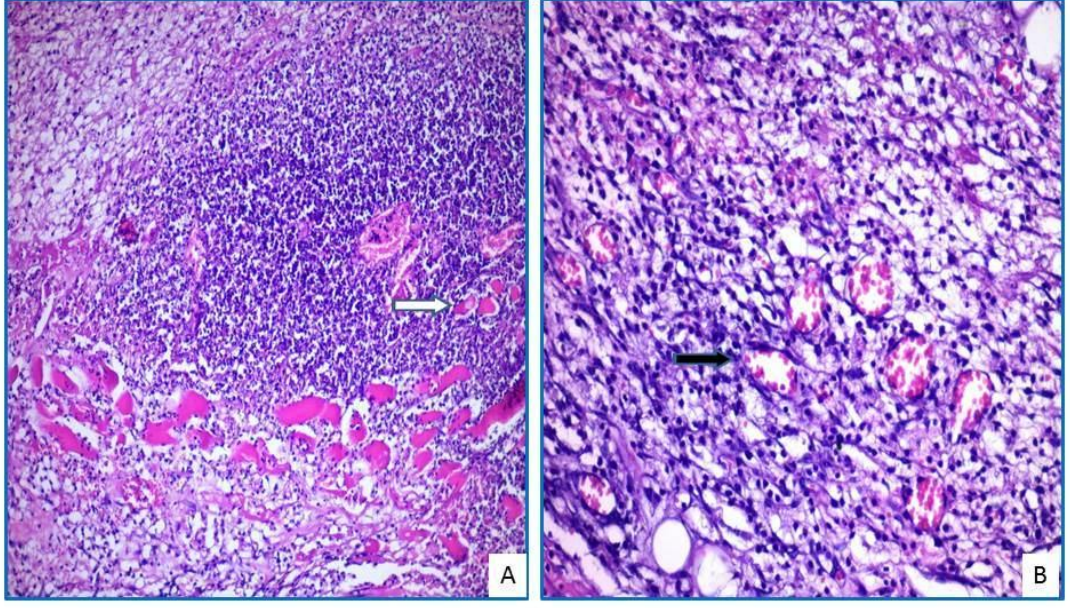
Abramov ve arkadaşlarının histolojik skorlama sistemi referans alınarak yapılan skorlama ve parametrelerin histolojik değerlendirmesinde akut enflamasyonda nötrofil hakimiyeti temsili olarak kabul edilirken kronik inflamasyon plazma ve monositik hücrelerin varlığı ile tanımlandı. Granülasyon dokusunun matürasyon derecesi fibroblastların dizilimi ve şekilleri ile tanımlandı. Matür fibroblastlar ince ve genellikle sıkışık, paralel tabakalar halinde dizilim gösterirken, immatür fibroblastların yıldız şekilli ve daha az organize oldukları izlendi.

Patolojik değerlendirmede kontrol grubunda reepitelizasyonun olmadığı, flebin tüm katlarını tutan iskemik nekroz alanları ve subkutan dokuda mikst tipte inflamatuvar hücreler ve kollajen dokusundan oluşan granülasyon dokusu dikkat çekmiştir (Şekil 44-A). Susamyağı grubunun patolojik değerlendirmesinde de yine yüzey epitelizasyonun olmadığı, flebin tüm katlarını tutan iskemik nekroz alanlarının yanı sıra flep tabanında yoğun süpüratif inflamasyon alanları ve subkutan dokuda mikst tipte inflamatuvar hücreler dikkati çekmiştir (Şekil 44-B).



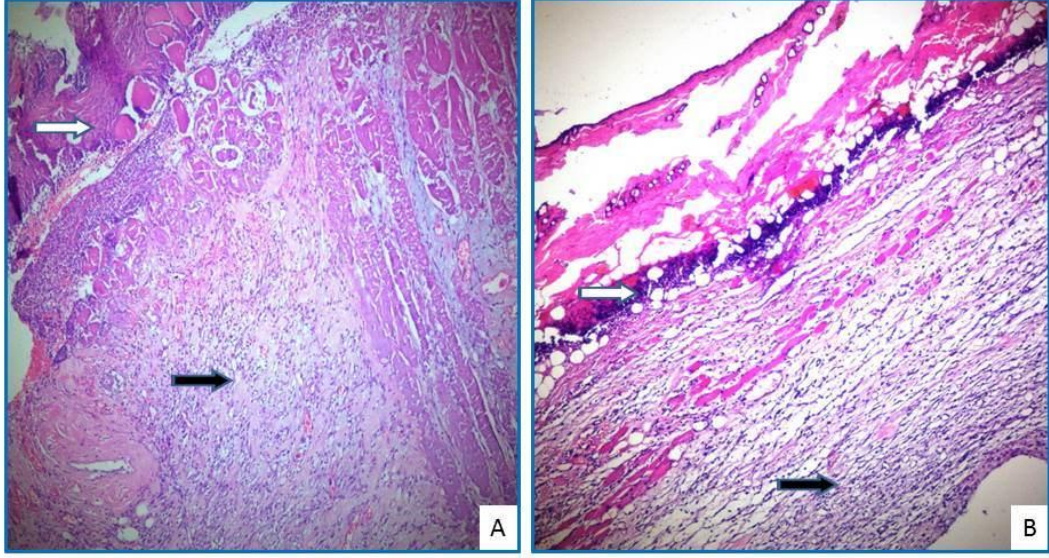
Şekil 44: Flep kontrol ve flep susam yağı gruplarından alınan deri-deri altı doku örneklerine ait ışık mikroskopik görünüm (A-B, H-E). A) Flep kontrol grubu: Kesitlerde flepin tüm katlarını tutan iskemik nekroz (beyaz ok) izlenmektedir (A,x 40). **B) Flep susam yağı grubu:** Kesitlerde flepte tam kat iskemik nekroz yanı sıra flep tabanında yoğun süpüratif inflamasyon (siyah ok) izlenmektedir (B, x40).

Zeytinyağı grubunun patolojik değerlendirmesinde ise flep tabanında yoğun kas nekrozunun yanı sıra subkutan dokuda miks tipte inflamatuvar hücreler dikkati çekmektedir (Şekil 45-A). Yine aynı grupta konjesyona uğramış damar yapıları ve bunların etrafını çevrelemiş nötrofil lökositlerin oluşturdukları mikroapse odakları dikkati çekmiştir (Şekil 45-B).



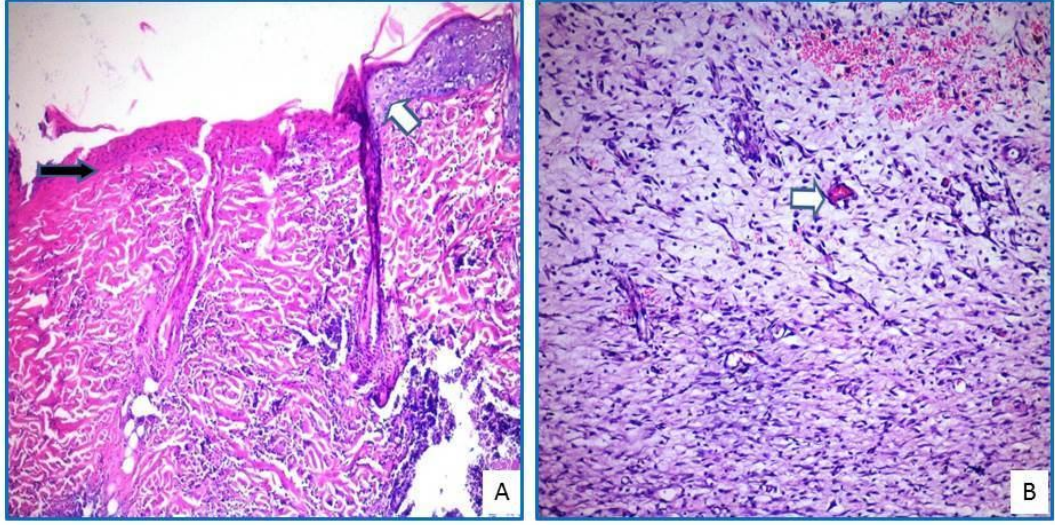
Şekil 45. Flep zeytinyağı gruplarından alınan deri-deri altı doku örneklerine ait ışık mikroskopik görünümler (A-B, H-E). Flep tabanında çizgili kas nekrozu (A, beyaz ok) yanı sıra nötrofil lokositlerin oluşturduğu mikroabse odakları ve konjesyona uğramış damar yapıları (B, siyah ok) izlenmektedir (A, x100; B, x200).

Ozonlu susam yağı grubunun patolojik değerlendirmesinde ise subkutan dokuyu etkilemeyen, epidermis ve dermis ile sınırlı nekrozun yanı sıra subkutan dokuda iyi gelişmiş bir granülasyon dokusu dikkati çekmiştir (Şekil 46-A). Ozonlu zeytinyağı grubunda ise kısmen flep tabanındaki çizgili kas dokusunu da etkileyen iskemik nekrozun yanı sıra orta derecede inflamasyon içeren ödemli granülasyon dokusu dikkati çekmiştir (Şekil 46-B).



Şekil 46: Flep ozon+susam yağı ve flep ozon+zeytin yağı gruplarından alınan deri-deri altı doku örneklerine ait ışık mikroskopik görünüm (A-B, H-E). A) Flep ozon+susam yağı grubu: Epidermis ve dermiste sınırlı nekroz (beyaz ok) yanı sıra subkutan dokuda iyi gelişmiş granülasyon dokusu (siyah ok) izlenmektedir (A, x100). **B) Flep ozon+zeytin yağı grubu:** Kısmen flep tabanındaki çizgili kas dokusunu da etkileyen iskemik nekroz (beyaz ok) yanı sıra orta derecede inflamasyon içeren ödemli granülasyon dokusu (siyah ok) izlenmektedir (B, x40).

Glutasyon grubunda ise yüzey epitelinde inkomplet reepitelizasyon ve epitelyal tabada sınırlı nekroz gözlenmiştir (Şekil 47-A). Ayrıca flep tabanında ödem, kronik tipte inflamatuvar hücreler, aktif fibroblastlar ve immatür vasküler yapılardan oluşan granülasyon dokusu izlenmiştir (Şekil 47-B).



Şekil 47: A-B) Flep glutatyon grubu: Yüzey epitelinde inkomplet re-epitelizasyon (beyaz ok) ve epitelyal tabakada sınırlı nekroz (siyah ok) görülmektedir (A, x100). Flep tabanında ödem, kronik tipte inflamatuvar hücreler, aktif fibroblastlar ve immatür vasküler yapılardan oluşan granülasyon dokusu (beyaz ok) izlenmektedir (B, x200).

4.3. İstatistik Değerlendirme Bulguları

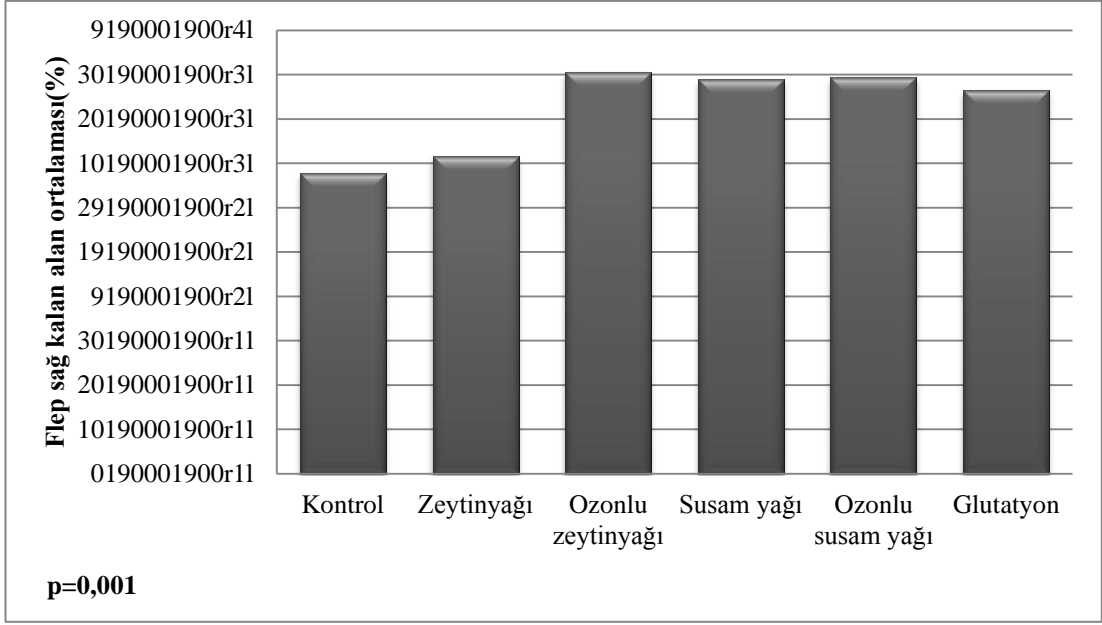
4.3.1. Fleplerde Sağ Kalan Alan İstatistik Değerlendirme Bulguları

Yapılan istatistiksel hesaplamaların sonucunda flep sağ kalan alanları bakımından gruplar arasında anlamlı farkın olduğu görülmüştür ($p=0,0001$). Elde edilen bu sonuçtan yola çıkarak hangi grupların birbirinden anlamlı düzeyde farklı olduklarını tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldığında ise; kontrol grubunda flep sağ kalan ortalamasının ozonlu zeytinyağı (grup 3), susamyağı (grup 4), ozonlu susamyağı (grup 5), ve glutatyon (grup 6) grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (her birisi için p değeri $=0,001$). Flep sağ kalımı bakımından kontrol grubu ile zeytinyağı (grup 2) grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,497$). Aynı şekilde susamyağı (grup 4) grubu ile zeytinyağı (grup 2) kendi aralarında karşılaştırılınca sağ kalım oranının susam yağı grubunda daha fazla olduğu görüldü ($p=0,001$). Susamyağı (grup 4) ile ozonlu susamyağı (grup 5), glutatyon (grup 6) ve ozonlu zeytin yağı (grup 3) arasında anlamlı bir fark saptanmadı (her biri için p değeri

sırası ile $p=0,780$, $p=0,140$, $p=0,739$). Zeytinyağı (grup 2) grubunda flep sağ kalımı ozonlu susamyağı (grup 5), glutatyon (grup 6) ve ozonlu zeytinyağına (grup 3) göre daha düşük bulundu (her biri için p değeri sırası ile $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). Yine aynı şekilde ozonlu susamyağı (grup 5) ile glutatyon (grup 6), ve ozonlu zeytinyağı (grup grup 3) arasında anlamlı bir fark saptanmadı(her birisi için p değeri sırası ile $p=0,315$, $p=0,905$). Ozonlu zeytinyağı (grup 3) ile glutatyon (grup 6) arasında da anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,190$)(Tablo 3, Şekil 48).

Tablo 3: Gruplardaki deneklerin operasyon sonrası 7. gündeki flep yaşayan alan ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler

Gruplar	N	Median (%)	Mean±SD (%)	Min	Maks	p
I: Kontrol	10	67,25	67,69±10,67	52,7	81,2	<0.0001
II: Zeytinyağı	10	73,90	71,45±11,2	50,9	87,2	
III: Ozonlu zeytinyağı	10	90,55	90,52±4,71	84,5	97,8	
IV: Susam yağı	10	90,0	88,91±5,45	78,7	94,8	
V: Ozonlu susam yağı	10	90,0	89,34±7,19	78,1	96,9	
VI: Glutatyon	10	87,8	86,49±5,01	75,1	93,6	
Toplam	60	86,75	82,47±11,89	50,9	97,8	



Şekil 48: Fleplerde Sağ Kalan Alanların Ortalamasının Karşılaştırılması

Tablo 4: Patolojik değerlendirme sonuçlarının (skorların) istatistiksel bulguları.

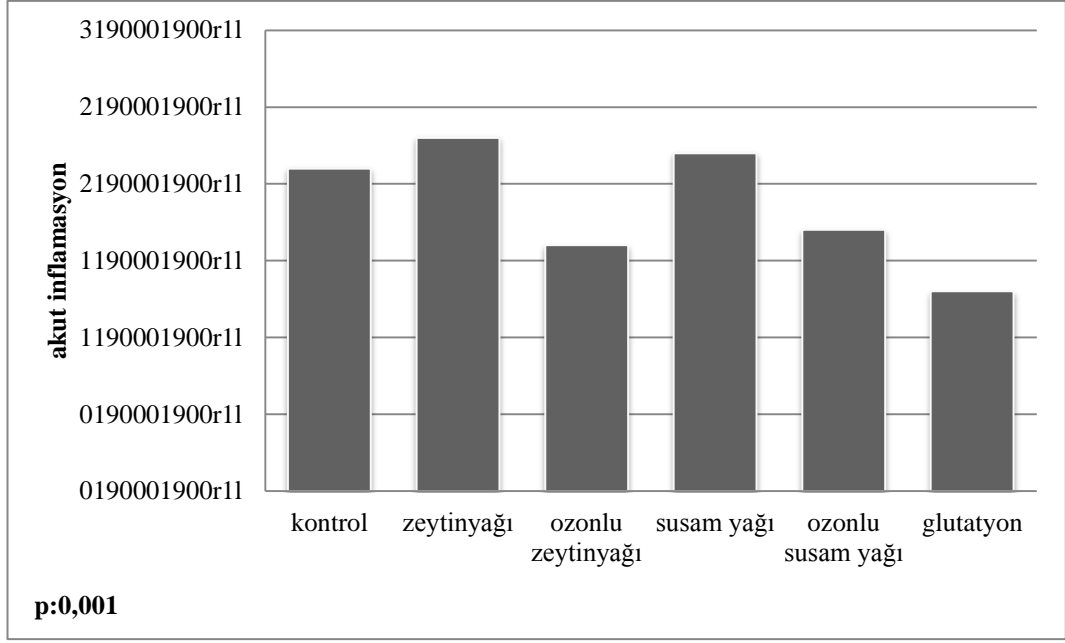
Parametreler	G1			G2			G3			G4			G5			G6			p
	median	min	max	median	Min	max	median	min	max	median	min	max	median	min	max	median	min	max	
Akut inflamasyon	2	1	3	2	2	3	2	1	2	2	2	3	2	1	3	1	1	2	0,001
Kronik inflamasyon	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	0,102
Granülasyon dokusu	2	2	3	2	2	2	2	2	3	2	1	3	2	2	2	3	2	3	0,001
Fibroblast matürasyonu	1	1	2	1	1	1	2	2	3	1,5	1	2	2	1	2	2,5	2	3	0,001
Kollajen depozisyonu	1	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	1	1	2	2	2	2	0,001
Reepitelizasyon	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	0,115
Neovaskularizasyon	2	2	2	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	2	2	3	2	3	0,001
Ülser derinliği	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	2	3	1	1	2	1	1	2	0,001

Tablo 4 (devamı): Patolojik değerlendirme sonuçlarının (skorların) istatistiksel bulguları.

	grup 1	grup 2	grup 3	grup 4	grup 5	grup 6
	mean±sd	mean±sd	mean±sd	mean±sd	mean±sd	mean±sd
Akut inflamasyon	2,1±0,5	2,3±0,5	1,6±0,5	2,2±0,4	1,7±0,6	1,3±0,4
Kronik inflamasyon	1,2±0,4	1,4±0,5	1,0±0	1,3±0,4	1,2±0,4	1,0±0,0
Granülasyon dokusu	2,1±0,3	2±0	2,4±0,5	2,0±0,4	2,0±0	2,7±0,4
Fibroblast maturasyonu	1,1±0,3	1,0±0	2,4±0,5	1,5±0,5	1,6±0,5	2,4±0,5
Kollajen depozisyonu	1,1±0,3	1,0±0	2,0±0	1,2±0,4	1,2±0,4	2,0±0
Reepitelizasyon	1,8±0,4	1,6±0,5	2,0±0	1,8±0,4	2,0±0	2,0±0
Neovaskularizasyon	2,0±0	1,8±0,3	2,4±0,5	1,6±0,5	2,0±0	2,7±0,4
Ülser derinliği	1,9±0,3	2,2±0,4	1,6±0,5	2,4±0,5	1,3±0,5	1,3±0,4

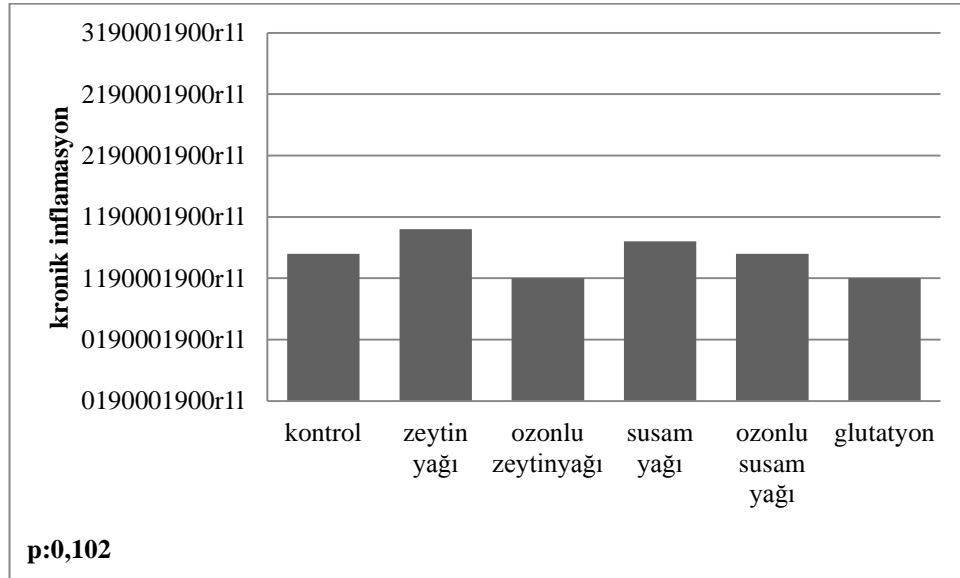
4.3.2. Patolojik Değerlendirme (skorlama) Sonuçlarının İstatistik Değerlendirme Bulguları

Akut inflamasyon bakımından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Farkı yaratan grubun susam yağı ve zeytinyağı grubu olduğu saptandı. Bu iki grupta akut inflamasyon diğer dört gruba göre daha yoğun olarak saptandı. İki grup kendi arasında karşılaştırılınca anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,661$). Diğer dört grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4, Şekil 49).



Şekil 49: Gruplar arasında akut inflamasyon bakımından karşılaştırma

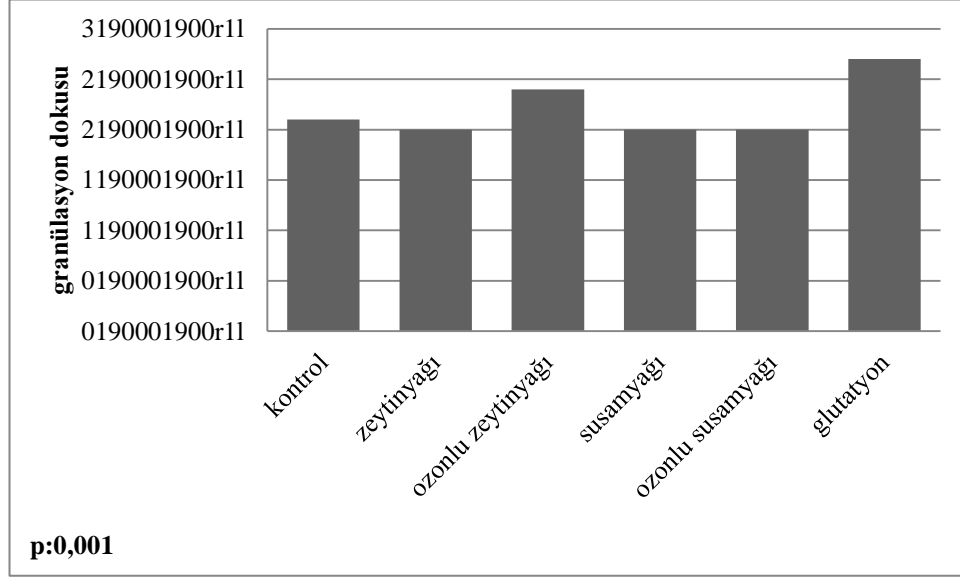
Kronik inflamasyon bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.102)(Tablo 4, Şekil 50).



Şekil 50: Gruplar arasında kronik inflamasyon bakımından karşılaştırma

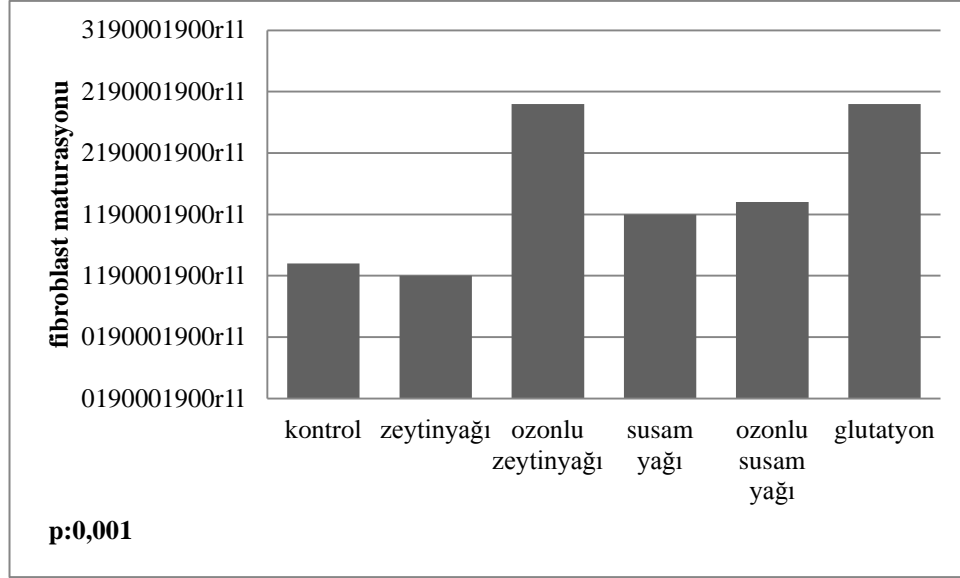
Granülasyon miktarı bakımından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001). Glutatyon grubunda granülasyon dokusu diğer gruplara göre belirgin olarak fazla bulundu. Ozonlu zeytinyağı ile birbirine yakın olarak bulunsa da

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer grupların kendi içerisinde benzer bulundu (Tablo 4, Şekil 51).



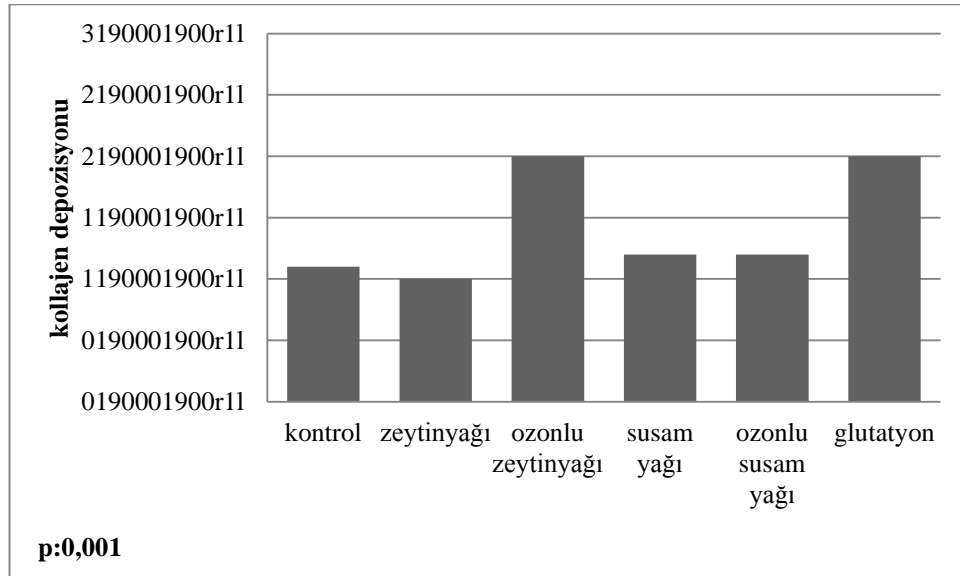
Şekil 51: Gruplar arasında granülasyon dokusu miktarı bakımından karşılaştırma

Fibroblast maturasyonu bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0.001$). Bu farkı oluşturanlar ozonlu zeytinyağı ve glutatyon olarak gibi görünse de bu iki grubun kendi içerisinde anlamlı bir fark görülmemiştir ($p:0,739$). Ozonlu susam yağı ile glutatyon da kendi içinde birbirleriyle karşılaştırılınca anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p:0,013$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4, Şekil 52).



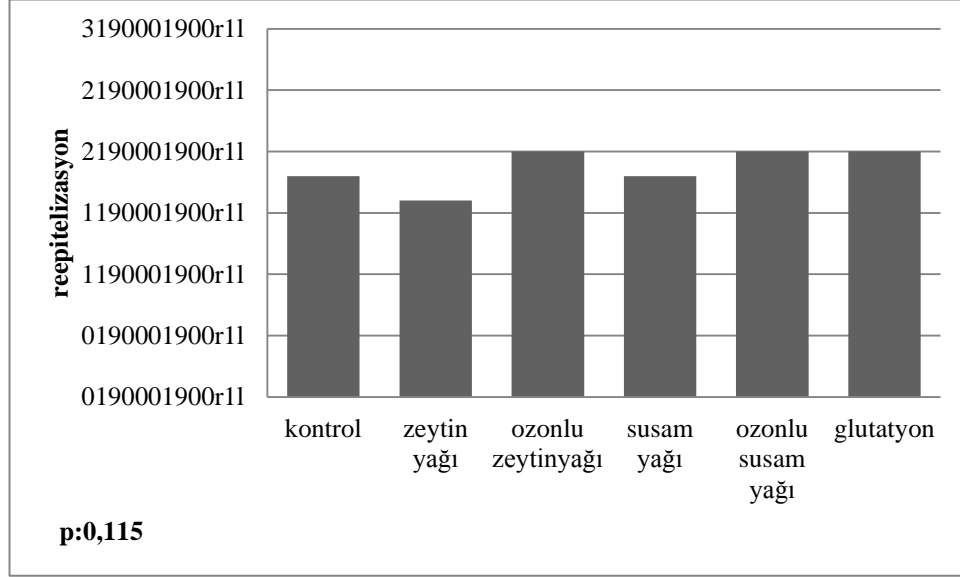
Şekil 52: Gruplar arasında fibroblast maturasyonu bakımından karşılaştırma

Kollojen depozitleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.001$). Bu farkı oluşturanlar ozonlu zeytinyağı ve glutatyon olarak görünse de iki grubun kendisi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p:1,0$). Diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırılınca anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4, Şekil 53).



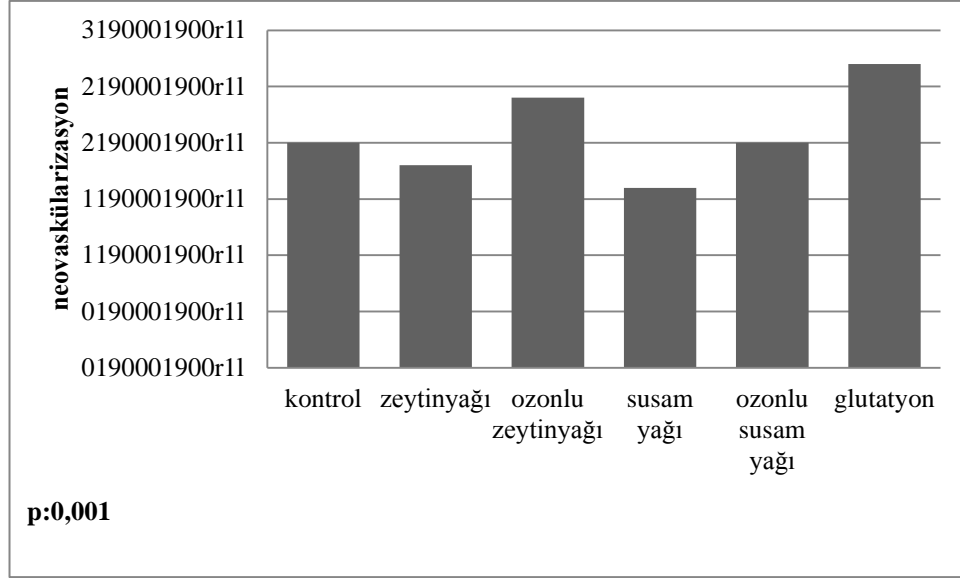
Şekil 53: Gruplar arasında kollajen depozisyonu bakımından karşılaştırma

Reepitelizasyon bakımından gruplar arasında fark anlamlı bulunmamıştır (p=0.115)(Tablo 4, Şekil 54).



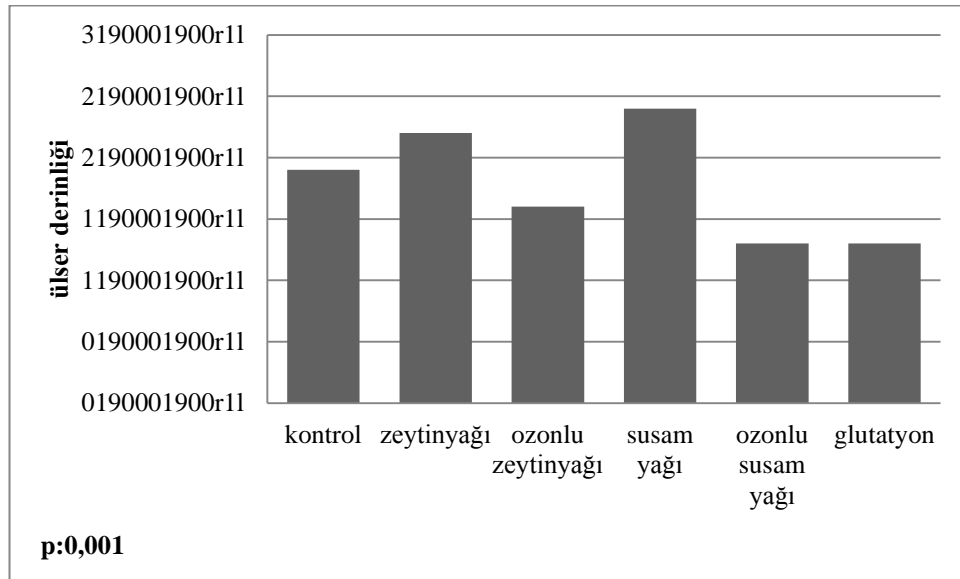
Şekil 54: Gruplar arasında reepitelizasyon bakımından karşılaştırma

Neovaskülarizasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Bu fark glutatyondan kaynaklanmaktadır. Glutatyon grubu susam yağı ile karşılaştırılınca anlamlı bir fark saptanmış olmasına rağmen diğer gruplar ile herhangi bir fark saptanmamıştır. Diğer beş grup neovaskülarizasyon açısından farklı bulunmadı (Tablo 4, Şekil 55).



Şekil 55: Gruplar arasında neovaskülarizasyon bakımından karşılaştırma

Ülser derinliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.001$). Susam yağı grubu ve zeytinyağı grubunda ortalama ülser derinliği diğer tüm gruplardan daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Fakat bu iki grup kendi içerisinde karşılaştırılınca anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p:0,549$). Diğer dört grup arasında ülser derinliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4, Şekil 56).



Şekil 56: Gruplar arasında ülser derinliği bakımından karşılaştırma

5. TARTIŞMA

Plastik ve rekonstruktif cerrahide gerek tümör eksizyonları ve travma gibi kazanılmış nedenlerle olsun gerekse de konjenital anomalilerden kaynaklanan cilt defektlerinin onarımları olsun, hem anatomik hem de fonksiyonel olarak, onarım piramidine göre en basit yöntemden en karmaşık yönetime doğru yapılır. Onarım piramidindeki sıralama defektin ikincil iyileşmeye bırakılması, primer onarım, deri greftleri ile onarım, lokal, uzak ve serbest flepler ile onarım şeklindedir. Özellikle damar, sinir, tendon ve kemik gibi hayati önemi olan organların üzerini kapatmak için deri flepleri oldukça sık kullanılmaktadır. Fakat gittikçe artan anatomik çalışmalar ile yeni flep tasarımlarının ve anjiozomlarının tanımlanmasına rağmen flep distal uçlarındaki nekroz rekonstruktif plastik cerrahide hala önemli bir sorun olarak durmaktadır.

Plastik Cerrahide cilt defektlerinin onarımı için gerek random paternde gerekse de aksiyel paternde cilt flepleri dizayn edilsin kan akımı az olan flep distal ucunda nekrozlara oldukça sık rastlanmaktadır. Flep distal ucundaki nekroz hastanede kalma süresinin ve tedavi maliyetinin artmasına, iş gücü kaybının oluşmasına, ek cerrahi müdahale gereksinimine, fonksiyonel ve kozmetik sonucun kötü olmasına, bu da poliklinik kontrollerinin artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı flep yaşayan alanlarının artırılması ve distal uçtaki nekroz miktarının azaltılması rekonstruktif plastik cerrahinin önemli bir araştırma konusu olmuştur.

Rekonstruktif cerrahinin gelişim sürecinde flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik birçok profilaktik ve terapötik önlem alınmıştır. Bu amaçla flep distal ucunda kan akımını arttıran bir çok sempatolitik ajan ve vazodilatör ajan kullanımı, pıhtılaşmayı azaltmaya yönelik antitrombotik ve antikoagülan ajan kullanımı, reaktif oksijen radikallerini temizlemeye yönelik antioksidan ajanların kullanımı, glukokortikoidler gibi antienflamatuar kimyasal ajanların kullanımı, kimyasal veya cerrahi delay gibi bir çok yöntem uygulanmış olmasına rağmen bütün bu yöntemlerin etkileri sınırlı kalmıştır ve en etkili yöntem arayışı hala devam etmektedir.

Flep planlamasının yanlış yapıldığı ve/ veya flep dolaşımını bozacak herhangi bir travma varlığında, flep distal ucundaki kan akımı azalmakta ve bunun sonucunda bol miktarda serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Bütün bunlara intrensek

antioksidan sistemdeki yetersizlik eklenince flep distal ucunda nekroz kaçınılmaz olacaktır.

Literatürde flep sağ kalımını arttırmaya yönelik, antioksidanların veya antioksidan sistemi destekleyen ajanların topikal veya sistemik olarak kullanıldığı ve başarılı sonuçların alındığı birçok deneysel çalışma mevcuttur. Aydoğan ve ark. random rat flep modelinde, antioksidan ajan olan aminoguanidini intraperitoneal olarak enjekte etmişler ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak flep viabilitesinin arttığını tespit etmişlerdir (119). Kerem ve ark. yaptıkları bir çalışmada güçlü bir antioksidan ajan olarak bilinen melatoninin bu özelliğinden yararlanarak, farklı dozlarda random rat flep modelinde uygulamışlardır. Bu amaçla melatonin ile ilgili 3 grup oluşturarak bir gruba subkutanöz melatonin enjeksiyonu, diğer gruba düşük doz intraperitoneal melatonin enjeksiyonu ve son gruba da yüksek doz intraperitoneal melatonin uygulamışlardır. Sonuç olarak doz arttıkça, flep viabilitesinin arttığını göstermişlerdir (120).

Yine literatür taramalarımızda flep sağ kalımı ve yara iyileşmesini artırma amacı ile kullanılan ajanların oral, intravenöz, intramusküler, topikal ve subkutan olmak üzere farklı şekillerde uygulanmış olduğunu görmekteyiz. Hart ve ark. sildenafilin flep viabilitesine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada ajan intraperitoneal olarak verilmiş ve erken dönem flep viabilitesine önemli katkısının olduğu gözlenmiştir (121). Erçöçen ve ark. flep sağkalımını artırma amacı ile L-Arginin ve Iloprost'u intravenöz infüzyon olarak uygulamışlardır. Çalışma sonucunda intravenöz infüzyon uygulanan grupta flep viabilitesinin arttığını gözlemişlerdir (122). Pickens ve ark. da domuzlarda random deri flebi kaldırmadan 3 ay önce oral pentoksifilin uygulamışlar, ancak çalışma sonucunda kontrol grubu ile önemli bir fark saptayamamışlardır (123). Pazoki ve ark. çalışmalarında, rat dorsumunda planladıkları randomize flep distaline, flebi kaldırmadan önce anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan enalapril farklı dozlarda intralezyonel enjekte ederek viabiliteyi araştırmışlar ve doz artışı ile birlikte flep viabilitesinde de artış tespit edilmiştir (124). Kargı ve ark. 2004 yılında yaptıkları çalışmada, randomize rat dorsal flebinde sistemik karnitin, lokal deksametazon ve ikisinin kombinasyonunu, ek işlem yapılmayan kontrol grubu ile kıyaslamışlardır. Karnitini intraperitoneal olarak, deksametazonu ise topikal olarak uygulamışlardır. İki ajanın

kombine edildiği grupta, viabilitenin daha iyi olduğu belirtmişlerdir(62). Goshen ve ark. deri flep viabilitesinde alfa bloker ajanlar olan fenoksibenzamin ile fentolamini topikal ve lokal injeksiyon olarak uygulamışlardır. Her iki uygulama şeklinin de flep sağkalımını artırdığı ortaya koymuşlardır (125). Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi literatürde flep sağ kalımı ve yara iyileşmesine birçok ajanın farklı uygulanma şekilleri ve farklı dozajları ile etkileri çalışılmıştır.

Fujihara ve ark. fibroblast büyüme faktörünü flep alıcı yatağına enjeksiyon yöntemi ile uygulamışlar. Çalışma sonucunda büyüme faktörü uygulanan grupta flep viabilitesinin artmış olduğunu gözlemişlerdir (126). Huemer ve ark. random paternli deri fleplerinin viabilitesinin artırma amacı ile nonivamid ve nicoboksil kombinasyonunu 6 gün süre ile topikal olarak uygulamışlardır. Çalışma sonucunda topikal kombinasyonun uygulandığı grupta flep viabilitesinin önemli derecede arttığını göstermişlerdir (127).

Literatürde flep sağ kalımı çalışılan bir çok deneysel çalışmada denek olarak ratların ve flep modeli olarak da modifiye Mc Farlen flebinin kullanıldığını görmekteyiz. Bizim de çalışmamızda denek olarak rat, flep modeli olarak da modifiye Mc Farlene randomize flebi seçilmiştir.

Deneysel çalışmamızda flep sağ kalımına hepsi de antioksidan olarak bilinen glutasyon, ozon gazı ve susam yağının etkileri çalışılmış ve bunların etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Flep distal ucundaki iskemiye bağlı serbest oksijen radikallerinde artış ve bunların sebep oldukları doku hasarı, metabolik dengenin bozulmasının yara iyileşmesine olumsuz etkisi, yara iyileşmesi parametreleri göz önüne alınarak mezoterapötik ajan olarak glutasyon seçilmiştir. Literatür taramalarında antioksidan özelliği ile ilgili birçok yayın olan, temin edilmesi kolay, maliyeti de düşük olan ozon gazı ve susam yağı da kullanılmıştır. Ozon gazının kendi başına doku içerisine geçisi iyi olmayıp doku ve hücre içine geçişini artırmak amacı ile bitkisel yağlar ile peroksidasyonu önerilmektedir (128). Bu nedenle ozon gazı hem susamyağı hem de zeytinyağı ile peroksidasyon sonrasında uygulanmıştır. Literatürde flep sağ kalımı üzerine mezoterapinin ve ozon gazının olumlu etkilerini gösteren birçok deneysel çalışma ve yayın mevcut olmasına rağmen susam yağının çalışıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca glutasyon, ozon gazı ve susam yağının etkinliklerini karşılaştıran herhangi bir çalışma da yapılmamıştır. Çalışmamızda flep

sağ kalımına susam yağının etkisini araştırıp, flep sağ kalımını artırması halinde flep cerrahisinde kullanımını sağlamayı amaçladık.

Mezoterapi tedavi edici ajanın, uygun endikasyonda, hastalığın bulunduğu lokalizasyona, belirlenen konsantrasyonda, lokal enjeksiyon şeklinde uygulanması esasına dayanır. Geçerliliği halen tartışılmaktadır ve literatürde daha çok komplikasyonlarına yönelik yayın mevcuttur. Bunlara rağmen son yıllarda dermatoloji ve plastik cerrahinin mezoterapiye olan ilgisi artmıştır. Prensip olarak mezoterapide uygulanan ajanın düşük dozda lezyonun olduğu bölgeye verilmesi sistemik dolaşıma önemsenmeyecek kadar az karışması diğer bir avantajıdır. Bu durumda tedavi edici mezoterapi ajanı hastalık olan bölgede kolayca istenen konsantrasyona ulaşacak ve sistemik tedaviye göre yan etki daha az olacaktır.

Çalışmamızda mezoterapide kullanılan ajanlardan flep yaşamını artıran ve yara iyileşmesine olumlu etkisinin olacağına inandığımız glutatyonu (GSH) seçerek çalışma gruplarına uyguladık. Glutatyonu random deri flebine mezoterapi şeklinde uyguladık. Literatür taramalarımızda glutatyonun flep yaşamına ve yara iyileşmesine olan etkilerinin çalışılmış olduğunu gördük. Çoban ve ark. ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada ise buthionine sulfoximine ile glutatyon seviyesi azaltılması yapılan ratlarda flep yaşamını incelemişlerdir. 28 adet sıçan kontrol, sham ve çalışma gruplarına ayrılmıştır. Buthionine sulfoximine ile glutatyon azaltılması yapılan grupta flep nekrozunun önemli derecede arttığı ortaya konmuştur (129). Buz ve ark. glutatyonun yanık yarasına olan etkisini araştırdıkları rat deneyi çalışmasında yanık yarasının epitelizasyonunda, salin uygulanan kontrol grubuna göre etkili olduğunu göstermişlerdir (130). Glutatyonun flep sağ kalımına olan olumlu etkisi ile ilgili bu yayınlar ışığında biz de çalışmamızda bu olumlu etkiyi susamyağı ve ozon gazı ile karşılaştırmayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda mezoterapi uygulaması şekli ile glutatyon uygulaması sonucu elde edilen bulgular yorumlandığında;

Flep sağ kalımı; Çalışmamızda glutatyon grubu, kontrol ve zeytinyağı grubu ile karşılaştırıldığında flep sağ kalan alanların ortalamasının glutatyon grubunda diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (her biri için p değeri 0,001). Elde edilen bu sonuç kendisi güçlü bir antioksidan olan glutatyonun flep sağ kalımını, diğer çalışmalara benzer

olarak, olumlu nitelikte etkilediğini göstermektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Jing ve ark. intraperitoneal olarak verilen glutatyonun random flep yaşamına olan etkisini araştırmak için yaptıkları deneysel çalışmada glutatyon ve kontrol grubu olmak üzere iki grup tasarlanmış. Glutatyon grubuna 250 mg/kg GSH intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Çalışmanın sonunda flep sağ kalımı, histopatoloji, doku superoksit dismutase (SOD) aktivitesi ve malonyldialdehide (MDA) düzeyleri bakılmıştır. Sonuç olarak glutatyon verilen grupta flep sağ kalımı ve doku SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre daha yüksek, MDA düzeyinin ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (131). Benzer şekilde Hayden ve ark. hepsi birer antioksidan olan glutatyon, vitamin A, vitamine C ve vitamin E` nin iskemik deri fleplerinde reperfüzyon hasarına olan etkilerini çalıştıkları hayvan deneyi çalışmalarında tüm vitaminlerin ve GSH nın flep sağ kalımını salin verilen kontrol grubuna göre belirgin olarak arttırdıklarını göstermişlerdir (132). Fakat çalışmamızda glutatyon grubundaki veriler susam yağı, ozonlu susam yağı ve ozonlu zeytinyağı ile karşılaştırıldığı zaman sonuçlar istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (her biri için p değeri sırası ile 0.14, 0.4 ve 0.19). Tüm gruplarda oluşan oksidatif hasarın yaklaşık olarak benzer olduğu kabul edilince kendileri de birer antioksidan oldukları bilinen susamyağı ve ozon gazı flep sağ kalımını en az glutatyon kadar olumlu etkileyip arttırmışlardır. Bu da bizim çalışmamızın amacı ile doğru orantılı bir bulgu olup flep viabilitesine benzer etkili olduklarını göstermektedir.

Histopatolojik değerlendirme; Glutatyon grubu, kontrol ve zeytinyağı grubu ile karşılaştırıldığı zaman iki grupta görülen tam kat nekrozlar glutatyon grubunda epitelyal tabakayla sınırlı kalmakta ve yüzey reepitelizasyonun glutatyon grubunda daha iyi olduğu gözlenmektedir. Bu da glutatyonun diğer iki gruptan farklı olarak antioksidan etki ile doku harabiyetini engellediği söylenebilir. Yine glutatyon uygulanmış olan grupta diğer grupların hepsinden farklı olarak kollajen ve matür fibroblastları içeren yoğun granülasyon dokusu saptanmıştır. Glutatyon grubunda akut inflamasyon reaksiyonunun susam yağı ve zeytinyağı grubuna göre daha az yoğun olması da glutatyonun güçlü antioksidan etkisinden kaynaklanmaktadır ve buna bağlı olarak doku harabiyeti daha az olmakta ve dokunun rejenerasyonu daha iyidir. Benzer şekilde Deveci ve ark. 40 diyabetik ayak yarası olan hastada topikal olarak glutatyonun etkisini incelemişlerdir. Tedavi grubunda yaraya günde bir kez

fosfat tampon solusyonu içinde 100 mg glutatyon ve ardından aynı oranda glutatyon içeren karboksimetilselülöz uygulamışlardır. Yara boyutları 5 gün aralar ile 30 gün boyunca değerlendirilmiştir. Yara sıvısından alınan örneklerde malonildialdehit, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri ölçülmüştür. Deney grubunda yara boyutunda %75 oranında küçülme sağlanmış, kontrol grubunda ise bu küçülme sadece % 35 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada glutatyon uygulanan gruptan 8. Günde alınan patolojik örneklerde yüzeyde reepitelizasyonun daha iyi olduğu, granülasyonun ise daha yoğun olduğundan yola çıkarak topikal glutatyon uygulamasının diyabetik yarası olan hastalarda faydalı olacağını önermektedirler (133). Yine çalışmamızda glutatyon grubunda neovaskularizasyonun diğer tüm gruplardan daha yoğun olduğu görülmüştür. Tüm bu veriler GSH'nın koruyucu etki ile serbest oksijen radikallerinin ortamdaki uzaklaştırılması ve oksidatif hasarın onarımında esansiyel bileşen olarak yara iyileşmesi ve flep sağ kalımını oldukça iyi düzeyde etkilediğini göstermektedir.

Son yıllarda yara iyileşmesinde susam yağı olarak bilinen Sesame Indicum içerikli yağların kullanımı da gündeme gelmiştir. Bununla ilgili olarak literatürde susamyağının antioksidan etkisini ve yara iyileşmesine olan olumlu etkisini göstermiş olan birçok çalışma mevcuttur. Suja ve ark. tarafından yapılan çalışma ile bu yağların içeriğindeki sesamin, sesamolin ve sesamol ajanlarının antioksidan etkileri gösterilmiştir (134). Kang ve ark. tarafından in vivo ve in vitro çalışmada da sesamolün en önemli serbest radikal hasarı önleyici ajan olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada bu ajanların membran lipid peroksidasyonunda inhibitör etkili oldukları gösterilmiştir (135). Arumugam ve ark. tarafından yapılan çalışmada susam yağının 4 Nitroquinoline- 1- oxide (4 – NQO) kaynaklı oksidatif DNA hasarlarında ve lipid peroksidasyonunda koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (136). Chiang ve ark. sistemik oksidatif stres ile ilgili olarak susam yağının etkisini araştırdıkları bir çalışmada topikal olarak susam yağı uygulanmış olan grupta lipid peroksidasyonun belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada susam yağının ksantin oksidaz aktivitesini azaltıp nitrik oksid üretimini azalttığını tespit etmişlerdir (137). Ramesh ve ark. streptozotocin ile diyabetik yapılmış ratlar ve normal ratları 42 gün boyunca takip etmişler ve tüm ratlar günlük olarak %6 susam yağı içeren yem ile beslenmişlerdir. Çalışmanın sonunda susam yağı ile beslenen

diyabetik farelerde diğer farelere göre kan glukoz seviyelerinde düşme, glikolize hemoglobin düzeyinde düşüklük ve lipid hidroksiperoksidaz, glukoz-6- fosfataz ve fruktoz -1-6- bifosfataz aktivitelerinde düşme gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada aynı grupta hemoglobin, vitamin E ve GSH düzeylerinde artış gösterilmiştir (138). Ayrıca literatürde susam yağının antioksidan etkilerinin dışında önemli antifungal ve antimikrobial etkisinin olduğu ile ilgili birçok yayın da mevcuttur. Oqawa ve ark. susam yağının farklı konsantrasyonlarının oral aftlara neden olan candida albikansa karşı olan etkilerini araştırmışlar ve çalışmanın sonucunda susamyağının önemli antifungal etkinlik göstererek mantar üremesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (139).

Literatürde susam yağının flep sağ kalımına olan etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Susamyağının ya da ozon ile peroksidedilmiş halde susamyağının yara iyileşmesinde olumlu etkinliğini gösteren çalışmalardan yola çıkarak biz de flep sağ kalımına olumlu etkisinin olacağını düşündük. Literatürde topikal ozonun tek başına doku ve hücre içerisine geçişinin iyi olmadığı, bitkisel poliansatüre yağ asitleri ile etkileşime geçince, doku ve hücre içine daha iyi geçip antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (128). Bundan yola çıkarak biz de çalışmamızı bu doğrultuda planladık. Grup 4 sadece susamyağı ile grup 5 ise ozon gazı ile peroksidedilmiş susamyağı ile tedavi edildi. Bu planlamayı zeytinyağı ve ozonlu zeytinyağı grupları içinde yaptık. Böylelikle her biri antioksidan oldukları bilinen susamyağı ve ozon gazının hem flep sağ kalımına olan etkilerini araştırıp bu etkileri karşılaştırmayı hem de kombinasyon şeklinde uyguladıkları takdirde herhangi bir sinerjistik etki yapıp yapmayacaklarını araştırmayı amaçladık. Ayrıca çıkan sonucu flep sağ kalımına olumlu etkisi daha önce gösterilmiş olan glutatyon ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda susam yağı ile topikal olarak tedavi edilmiş gruptan elde edilen sonuçlar yorumlandığında:

Flep sağ kalımı; susam yağı grubundaki ortalama flep sağ kalımı oranı kontrol ve zeytinyağı grubuna göre daha yüksek bulundu (p:0,001). Bundan yola çıkarak susamyağının antioksidan etkisi ile flepde serbest oksijen radikallerini temizleyerek doku yıkımını engellediğini ve bunun sonucunda flep sağ kalımını kontrol ve zeytinyağı grubuna göre belirgin olarak artırdığını söyleyebiliriz. Buna benzer şekilde Saleem ve ark. ratlarda İzoproterenol ile miyokardial hasar modeli

oluşturmuşlar ve susamyağının bu hasarı engelleyici etkisini araştırmışlardır. Bu nedenle gruplardan iki tanesine ise uzun süreli oral susam yağı verilmiş ve çalışmanın sonucunda ise tüm gruplarda biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler yapılmış. İzoproterenol ile uyarılan miyokardial hasar, doku endojen antioksidan enzimleri, miyokardial marker enzimleri ile değerlendirilmiştir. Uzun süreli susamyağı verilen iki grupta diğer gruplara göre thiobarbütirkasit reaktif substance (TBARS) düzeyinde düşme, endojen antioksidan enzim miktarında artma gösterilmiştir. Aynı çalışmada laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi miyokardial enzimlerin azaldığını göstermişlerdir (140). Fakat susamyağı grubu flep sağ kalımı bakımından ozonlu susam yağı, glutatyon ve ozonlu zeytinyağı ile benzer bulundu. Diğer maddelerin antioksidan etkileri ve flep sağ kalımına olan olumlu etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olduğu için buradan yola çıkarak susamyağının tek başına antioksidan etkisi ile flep sağ kalımına en az diğer maddeler kadar artırdığını söyleyebiliriz.

Histopatolojik değerlendirme; susamyağı uygulanan grupta fleplerde tam kat nekroz görülmesine rağmen kontrol ve zeytinyağı grubunda bu nekroz çizgili kas dokusunu da içermektedir. Bu da yine Saleem ve ark. yaptıkları çalışmada da gösterdikleri gibi susamyağının güçlü antioksidan etki ile oksidatif strese oldukça duyarlı olan kas dokusunu nekrozdan koruduğunu göstermektedir (140).

Çalışmamızın ozonlu susamyağı ile topikal olarak tedavi edilen grubundan elde edilen sonuçlar yorumlandığında;

Flep sağ kalımı; ozonlu susamyağı ile tedavi edilen gruptaki ortalama flep sağ kalan alanı susam yağı, glutatyon ve ozonlu zeytinyağı ile tedavi edilen gruplar ile benzer bulundu. Bunun ile benzer olarak Valacchi ve ark. farklı dozlarda ozon ile perokside edilmiş susam yağı kullanımının yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla bir grup düşük doz (949 meq/1000gr), diğer bir grup orta doz (1631 meq/1000 gr) ve diğer bir grup da yüksek doz (3170 meq/1000 gr) ozon ile perokside edilmiş susamyağı ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonucunda ozonlu susamyağı ile tedavi edilmiş olan tüm gruplarda kontrol grubuna göre yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu gösterilmiş. Fakat ozonlu susamyağı içeren üç grup kendi içerisinde karşılaştırıldığı zaman ozon dozu arttırıldıkça yara iyileşme hızının

daha da arttığı gösterilmiştir (128). Hem bu çalışmadan hem de ozonlu zeytinyağı grubunda flep sağ kalımının zeytinyağı grubuna göre yüksek bulunmuş olmasından yola çıkarak ozonun flep sağ kalımına etkisinin olmadığı şeklinde bir sonuç değil de çalışmamızdaki susamyağına uygulanan ozon dozunun düşük olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu da literatürde buna yönelik bir standardizasyonun olmamasından kaynaklanmış olabilir. Fakat ozonlu susamyağının kontrol ve zeytinyağına göre flep sağ kalımına daha fazla etki göstermiş olması hipotezimizi desteklemektedir. Flep sağ kalımına etkisi ile ilgili daha önce yapılmış benzer çalışma olmamasına rağmen yara ile ilgili yapılan çalışmalardaki olumlu etkilerine benzer sonuç elde edilmiştir. Buradan yola çıkarak ozonlu susamyağı flep cerrahisinde glutasyon ve diğer tedavilere alternatif olarak uygulanabilir.

Histopatolojik değerlendirme; ozonlu susamyağı uygulanmış olan grupta görülen nekroz kontrol, zeytinyağı ve susamyağına göre daha yüzeysel olup epidermis ve dermis ile sınırlı kalmaktadır. Ayrıca subkutan dokuda iyi gelişmiş granülasyon dokusu içinde ince ve tabakalar şeklinde dizilmiş çok az sayıdaki matür fibroblastların varlığı ve kollajen liflerinin dizilimi glutasyon grubu ile benzerlik göstermektedir. Buna benzer şekilde Pai ve ark. ozonlu susamyağının yara iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırdıkları deneysel hayvan modeli çalışmasında dört grup oluşturulmuş. Birinci grupta oluşturulan yara modeli sadece susamyağı ile ikinci grup standart olarak framsetin ile üçüncü grup 500 meq/1000 gr ozonla peroksidedilmiş susamyağı ile ve dördüncü grup ise 700 meq/1000 gr ozon ile peroksidedilmiş susamyağı ile topikal olarak tedavi edilmiştir. 12 günlük çalışmanın sonunda gruplardaki yara iyileşmeleri yarada kontraksiyon sonucu boyutunda değişme, yara gerimi, kollajen içeriği ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi parametrelerle karşılaştırılmış olup sonuç olarak yüksek doz ozon gazı ile peroksidedilmiş susamyağı ile tedavi edilmiş olan grupta sadece susam yağı ile tedavi edilmiş olan gruba göre yara boyutunda belirgin küçülme gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada yüksek doz ozon ile peroksidedilmiş susamyağı grupları kendi içinde karşılaştırılınca alınan histopatolojik örneklerde grup 4 grup 3' e göre yara geriminde, kollajen içeriğinde ve süperoksit dismutaz seviyelerinde belirgin fazlalık gözlenmiştir (141). Buna paralel olarak bizim çalışmamızda da ozonlu susamyağı uygulanmış grupta ozonun antioksidan ve doku rejenerasyonu etkisi ile susamyağı,

kontrol grubu ve zeytinyağına göre flep nekrozunu azaltıp, yara iyileşmesinin komponentlerinden olan fibroblast maturasyonu ve kollajen depozisyonu sonucu granülasyon dokusunu arttırdığı sonucuna varılabilir.

Literatürde ozonun yara iyileşmesi ve yanıkta iyileşmeye olumlu etkisinin olduğunu gösteren çok çalışma olduğu saptanmıştır, fakat flep sağ kalımı ile ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir. Biz de bu nedenle flep viabilitesinde ozon terapinin kullanımı ile başarı sağlanabileceğini amaçladık. Konu ile ilgili araştırmaları incelediğimizde İtalyan Bucci'nin bu konuyla çok ilgilendiği ve ozon terapinin klinik uygulanımı ve vücuttaki yaptığı kimyasal değişiklikler ile ilgili yaptığı çalışmalarla, literatüre sağlam kaynak oluşturduğunu görmekteyiz (95).

Ozon gazının multi-sistemik etkileri olduğu bilinmektedir. Özellikle kana karışması ile kontrollü oksidatif stres yaratarak mevcut antioksidan enzimlerin miktarını arttırmaktadır (95). Ozon gazının düşük dozlarda antioksidan etkinlik sağladığı biliniyor (142). İskemik dokuda oluşan serbest oksijen radikalleri ile savaşılan antioksidan sisteme, ozon gazının etkisini inceleyen yayınlar mevcuttur. Aslan ve ark. 2012 yılında ozon terapinin antioksidan etkinliğini over torsiyon modeli oluşturdukları tavşanlar üzerinde çalışmışlardır. 2 saatlik iskeminin sonunda reperfüzyon sağlandığında, intraperitoneal ozon terapi görmüş olan tavşanlarda, over viabilitesi çalışmışlardır. Ozon grubunun kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha iyi olduğu tespit edilmiştir (143).

Ozon gazı antioksidan bir bileşen olmamasına rağmen multisistemik etkileri ile antioksidan etki sağlar. Kana ozon gazı karışması ile kontrollü bir oksidatif stres siklusu başlar ve bu etki endotel hücresi, eritrosit hücresi, kemik iliği, vb ulaştığı tüm yerlerde gerçekleşir (99). Bu etkileri gözden geçirecek olursak eritrositlerde oksidatif strese yanıt olarak 2-3 difosfogliserat miktarını artırır (144). Bu etki sonucu oksijen hemoglobinin disiasiyon eğrisi sağa kayar. Bu kayma sonucu hemoglobinin oksijene ilgisi azalır ve hipoksik dokuda oksijeni daha kolay bırakır. Bununla birlikte eritrosit membranları üzerinde negatif yükü artırarak daha akışkan bir yapıya kavuşmasına yol açar (145). Ozonlu plazma endotel hücresi ile temasa geçince oluşan kontrollü oksidatif stres sonucu, ortamda oksidatif stresden koruyucu enzim olarak başta demir (Fe) oluşumu artar ve Fe etkisi sonucu nitrik oksit (NO) sentaz enzimi aktivitesi artar. Sonuçta güçlü bir vazodilatatör olan NO bol miktarda oluşur (146). Plateletler

üzerindeki etki mekanizması, H₂O₂' nin (hidrojen proksit) hücre içi Ca⁺⁺ seviyesini arttırması ile oluşmaktadır. Platelet kaynaklı büyüme hormonu ve TGF-β salınımını artırır (147). Ayrıca plateletlerden salınan büyüme faktörü ile de proteoglikan ve kollajen sentezinin arttığı, makrofaj ve fibroblastın uyarılmasının sağlandığı bilinmektedir.

Ozon terapi ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalara baktığımızda topikal, intramuskuler, intravenöz, rektal, intraperitoneal ve lokal torbaya sararak denendiğini görmekteyiz. Paolini ve ark. 60 adet lumbur disk herniasyonu nedeni ile bel ağrısı olan hastada yapmış oldukları çalışmada çalışma grubuna paravertebral intramuskuler oksijen-ozon gazı injeksiyonu yapmışlar ve kontrol grubuna göre ağrıda daha hızlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir (148). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aynı hayvanda 4 farklı punch biyopsi olarak tam kalınlıkta cilt defekti oluşturarak, yara modeli oluşturmuşlardır. Bu defektlerde iki tanesine günlük ozon ile okside edilmiş bitkisel yağı topikal olarak uygulamışlar, üçüncü defekte ise normal bitkisel yağ uygulamışlardır ve dördüncü defekt alanını, kontrol grubu yaparak, ek bir pansuman uygulamamışlardır. Yedinci gün sonunda deney sonlandırılarak ölçümleri gerçekleştirmişlerdir. Ölçümler sonucunda 5. günden itibaren ozonla perokside edilmiş bitkisel yağ alanının anlamlı derecede diğer iki gruba göre daha iyi iyileştiği tespit edilmiştir (149). Patel ve arkadaşları ise kronik periodontitte ozon ile okside edilmiş ozonlu yağı topikal olarak kullanmış ve tedavide kontrol grubuna göre etkili olduğunu vurgulamışlardır (150). Huang ve ark. enfekte yaralarda ozonlu suyun iyileşmeye olan etkisini araştırmak için yaptıkları deneysel çalışmada klorheksidin uygulanan, ozonlu su uygulanan 3 farklı grup (5, 10 ve 20 mg/l) ve herhangi bir şey uygulanmayan kontrol grubu tasarlamışlardır. Çalışmanın sonunda ise ozon verilen grupta enfekte yarada iyileşmenin diğer tüm gruplardan daha hızlı olduğu ve kendi içinde ise doz arttıkça iyileşme hızının yine arttığını göstermişlerdir (151).

Ozon gazının antioksidan desteğinin flep sağ kalımına katkısını düşünürsek, literatürdeki daha önceki çalışmalar ile paralel olarak, ozon gazının zeytinyağı ve susam yağı gibi bitkisel yağlar ile topikal olarak kullanımı ile doku ve hücre içine geçişini arttırıp antioksidan etkisinin artması ile flep viabilitesinin artmasını bekledik. Ayrıca ozon ile perokside edilmiş yağ uzun ömürlü olup, hastane dışı

kullanımı da mümkün kılmaktadır. Ozon ile okside edilmiş yağın maliyeti ucuz olup, ozonun bakterisidal etkinliğinden dolayı da ek sterilizasyon işlemlerine gerek duyulmamaktadır ve ışık görmeyen kapta saklanarak hastane dışı pansuman tedavisinde topikal kullanımı da mümkün olmaktadır (152). Bu amaçla zeytinyağı ve susam yağını ozon gazı ile peroksidedettikten sonra topikal olarak kullandık ve özellikle susamyağı ile ozon gazının sinerjistik etkili olup olmadıklarını da görmeyi amaçladık. Martines ve ark. ayak yaraları olan tip-2 diyabet hastalarında ozon gazının etkinliğini araştırmak için yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmada bir gruba lokal ve rektal ozon uygulanmış ve diğer gruba ise topikal ve sistemik antibiyotik ile tedavi uygulanmıştır. Çalışma boyunca tedavi etkinliği glisemik indeks, yara boyutu, oksidatif stressin biyokimyasal markerleri ile bakılmış ve çalışmanın sonuna ozon tedavinin diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde alternatif bir tedavi olabileceği kanaatine varılmıştır (153).

Sadece ozonlu zeytinyağı ile topikal tedavi edilen gruptan elde edilen sonuçlar yorumlandığında;

Flep sağ kalımı; ozonlu zeytinyağı verilen grupta flep sağ kalımı ortalaması kontrol ve zeytinyağı grubuna göre yüksek bulunmuştur. Patel ve ark. ozonlu zeytinyağının gingival greftlerin iyileşmesine olan etkilerini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada çalışma grubuna ozonlu zeytinyağı topikal olarak uygulanmış ve çalışma süresince değişik zamanlarda doku biyopsileri alınmış ve sitolojik olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonunda ozonlu zeytinyağı uygulanmış olan grupta tüm süreçlerde alınan biyopsilerde epitelizasyon kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (154). Bu çalışmada da gösterilmiş olduğu gibi ozonlanmış zeytinyağının normal zeytinyağına göre ozonun yüksek antioksidan etkisi ile doku nekrozunu azaltıp flep sağ kalımını yükselttiğini göstermektedir. Ozonlu zeytinyağı grubundaki ortalama flep sağ kalımı oranı susamyağı, glutatyon ve ozonlu susamyağı ile benzer bulunmuştur ki bu da ozonlu zeytinyağı ve ozonlu susamyağı ile susamyağının flep cerrahisinde sağ kalımı arttırmak için alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceğini gösterebilir.

Histopatolojik değerlendirme; Yer yer flep tabanındaki kas dokusuna kadar inen nekroz alanları dikkati çekmektedir. Orta derecede inflamasyon göstergesi olan nötrofil varlığı susam yağı ve zeytinyağı grubundan daha az olmak üzere diğer

gruplar ile benzerdir. Çalışmamızdan çıkan bu sonuca benzer olarak Azuma ve ark. ratlarda oluşturulan steril peritonit tedavisinde ozonlu suyun etkinliğini göstermek için deneysel rat çalışması planlamışlardır. Bu amaçla tüm gruplarda lipopolisakkarit enjeksiyonu ile akut peritonit oluşturulmuş ve çalışma grubuna 10 ppm ozonlu su intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Çalışmanın sonucunda ozonlu su enjekte edilen grupta kontrol grubuna göre daha düşük tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve daha yüksek süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri saptanmıştır. Bundan da ozonlu suyun antiinflamatuvar etkisinin olduğunu ve akut inflamasyon tedavisinde potansiyel bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varmışlardır (155). Bizim çalışmamızda da ozonlu zeytinyağı ve ozonlu susamyağı gruplarında ozonun antiinflamatuvar etkisi ile flepteki oksidatif stresle savaşarak akut inflamasyonu azaltıp doku yıkımına engel olduğu ve böylelikle susamyağı, kontrol grubu ve zeytinyağı gruplarına göre flep sağkalımını daha çok arttırdığını söyleyebiliriz. Çalışmamızın ozonlu zeytinyağı grubunda fibroblast matürasyonun glutasyon grubu ile benzer olduğu ve bu iki grubun diğer tüm gruplardan yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca tüm gruplar içinde granülasyon dokusunun glutasyon grubunda en yüksek olduğu, fakat ozonlu zeytinyağı grubunda istatistiksel olarak farklı olmayan bununla bir benzerlik saptanmıştır. Yine bu sonuçla uyumlu olarak Dmitrieva ve ark. pürülan cilt defekti olan ratlarda ozonlu perftorane uygulamasının yara iyileşmesine olan etkilerini araştırmışlardır. Bunun için çalışmadaki tüm ratlarda benzer cilt defekti oluşturulmuş ve aynı miktarda mikroorganizma ile kontamine edilmiştir(St. Aureus, Ps. Aeruginosa ve E. Coli). Birinci grup sadece perftorane ile ikinci grup ozonlu perftorane ile ve üçüncü grup ise salin ile irrije edilmiş. 30 günlük çalışmanın sonucunda ortalama mikroorganizma miktarının ozonlu perftorane grubunda diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük olduğu, yine aynı grupta granülasyon dokusu ve yara reepitelizasyonun diğer gruplardan belirgin olarak hızlı olduğu gösterilmiştir(156). Bu çalışmayla doğru orantılı olarak bizim çalışmamızdaki granülasyon dokusu fazlalığı ve matür fibroblastların yoğunluğu ozon gazının sadece antimikrobial bir ajan olmadığını aynı zamanda lokal immüneyi önemli oranda aktive eden bir ajan olması nedeni ile yara iyileşmesi ve flep sağ kalımına önemli oranda olumlu etkisi olduğunu söyleyebiliriz. Bu bulgular ozonlu susamyağı ile ilgili literatürdeki diğer

çalışmalar ile benzer olarak ozonlanmış zeytinyağının normal zeytinyağına göre antioksidan etkinliğinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Sadece zeytinyağı ile topikal olarak tedavi edilen gruptan elde edilen veriler yorumlandığında;

Flep sağ kalımı; zeytinyağı grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında flep sağ kalan alan ortalaması bakımından benzer bulundu. Susam yağı ile karşılaştırılınca sağ kalan flep alanı ortalaması daha az bulundu. Aynı şekilde ozonlu susam yağı, glutatyon ve ozonlu zeytinyağı ile karşılaştırılınca flep sağ kalan alan ortalaması zeytinyağı grubunda daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular bize zeytinyağının çalışmamızda flep sağ kalımını arttıracak kadar antioksidan etkisinin olmadığını, sadece ozonun doku ve hücre içine transportunda yardımcı olduğunu göstermektedir.

Histopatolojik değerlendirme; zeytinyağı grubunda flep tabanında kas nekrozunun neden olduğu derin ülserasyonlar dikkati çekmektedir. Bu ülserasyonlar ile susamyağı grubuna benzerlik göstermektedir. Bunun yanı sıra kontrol grubu ile benzer olarak ılımlı miktarda nötrofil yoğunluğu dikkati çekmekte olup yer yer mikroapse odakları gözlenmektedir. Ayrıca çok az monosit hücresi, çok az fibroblast aynı şekilde yetersiz kollajen depozisyonu dikkati çekmektedir. Bu şekli ile sadece zeytinyağı ile tedavi edilen grupta flep sağ kalımının diğer gruplardan daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

Yaptığımız çalışmada elde edilen sonuçlar mikroskopik değerlendirilme açısından yorumlandığında akut inflamasyon düzeyi, kronik inflamasyon düzeyi, granülasyon dokusu miktarı, fibroblast maturasyonu, kollajen depozitleri, reepitelizasyon düzeyi, neovaskülarizasyon miktarı ve ülser derinliği gibi yara iyileşme unsurlarını oluşturan parametreler değerlendirilerek ayrı ayrı yorumlandığında;

Akut inflamasyon; tüm gruplar karşılaştırıldığında susamyağı ve zeytinyağı grubunda akut inflamasyonun diğer gruplara göre daha yoğun olduğu saptanmıştır (p:0,001). Fakat her iki grup kendi içerisinde karşılaştırılınca benzer bulunmuştur (p:0.066). Histopatolojik incelemede de her iki grupta akut inflamasyonun şiddetini gösteren bol miktarda nötrofil lökosit varlığı bundan sorumlu tutulabilir. Yoğun olan akut inflamasyon her iki grupta doku hasarını da arttırmıştır.

Kronik inflamasyon; tüm gruplar arasında kronik inflamasyon bakımından benzer sonuçlar bulunmuştur (p:0,102).

Granülasyon miktarı; glutatyon grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak yoğun bulunmuştur. Ozonlu zeytinyağı grubunda glutatyon grubu ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir benzerlik mevcuttur. Bu sonuç glutatyon ve ozonun antioksidan etkilerinin yanı sıra lokal immüniteyi aktive edebilme potansiyellerinden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Fibroblast matürasyonu; ozonlu zeytinyağı ve glutatyon grubunda daha yüksek olarak bulunmuş olsa da iki grubun kendi içerisinde anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0,739). Ozonlu susam yağı ile glutatyon da kendi içinde birbirleriyle karşılaştırılınca anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,013). Bunlardan yola çıkarak glutatyon, ozon gazı ve susamyağının benzer oranlarda fibroblast matürasyonunu uyarıp kollajen ve granülasyon dokusunun oluşmasını hızlandırdıkları sonucuna varılabilir. Böylelikle susamyağı da glutatyon ve ozon gazı gibi flep sağ kalımını artırmak için alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir.

Kollajen depozitleri; ozonlu zeytinyağı ve glutatyon grubunda diğer gruplardan daha fazla olarak görülmüş olsa da iki grubun kendisi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:1,0). Ozon gazı ve glutatyonun fibroblast matürasyonunu benzer şekilde uyarmasından kaynaklanan bir sonuç gibi görünmektedir. Bu sonuca göre ozonlu zeytinyağı ve glutatyon yara iyileşmesinde olduğu gibi flep cerrahisinde sütür hattındaki flep gerimini arttırmak şeklinde de etkili olabilir.

Reepitelizasyon; gruplar kendi arasında karşılaştırılınca benzer sonuçlar görülmüştür.

Neovaskülarizasyon; glutatyon susam yağı ile karşılaştırılınca neovaskülarizasyon açısından daha yüksek bulunmuştur fakat diğer gruplar ile benzer sonuç elde edilmiştir.

Ülser derinliği; susam yağı ve zeytinyağı ülser derinliği bakımından diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Fakat kendi içerisinde benzer bulunmuştur. Diğer gruplar kendi içlerinde karşılaştırılınca herhangi bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kontrol ve zeytinyağı grubuna göre flep sağ kalım oranı önemli oranda yüksek ve aynı zamanda birbirine benzer olan glutatyon, ozon gazı ve susamyağı topikal olarak kullanıldıkları zaman flep dokusunda antioksidan etki ile

serbest oksijen radikallerini temizleyerek doku hasarını azalttıklarını görmekteyiz. Bundan dolayı bu maddeler flep cerrahisinde flep sağ kalımını artırmak için alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Literatürde ilk olan çalışmamız ile ozon gazının ve susamyasının flep sağ kalımında pozitif etkilerinin olduğu ortaya konmuş olup ileri çalışmalar ile bu etkinliğin mekanizmaları daha ayrıntılı olarak anlaşılacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneysel çalışmamızda, random flep sağ kalımında, topikal olarak ve aynı zamanda kombine olarak da kullanılan ozon gazı, susam yağı ve glutatyondan hem makroskobik hem de mikroskobik olarak elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde benzer etkili oldukları bulunmuştur. Plastik, rekonstruktif ve estetik cerrahi ve dermatolojide daha çok kozmetik amaçlı olarak kullanılan bu maddeler flep cerrahisinde flep sağ kalımını arttırmak amacı ile kullanıldıkları zaman ozon gazı ve susamyağı gibi alternatif tedavi yöntemlerinin birçok avantajı mevcuttur;

- 1- Oldukça ucuz olmaları,
- 2- Kolay temin edilebilmeleri,
- 3- Özellikle ozon gazı ve susamyağının ek olarak antimikrobiyal etkilerinin olması ve başka antibiyotik tedavilerine gereksinimin olmaması,
- 4- Kendilerinin antimikrobial etkilerinden dolayı ek sterilizasyona gereksinimin olmaması,

Susam yağı, ozon gazı ve glutatyonun random flep cerrahisinde flep sağ kalımını arttırmada topikal olarak hem tek başına hem de kombine olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Textbook of Human Histology - With Colour Atlas and Practical Guide, Singh Inderbir, chapter 12. Isbn: 9789380704340.
- 2- Guyton textbook of medical physiology 12th edition. Chapter 16, The Microcirculation and the Lymphatic System: Capillary Fluid Exchange, Interstitial Fluid, and Lymph Flow
- 3- Cormack GC, Lamberty BGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986
- 4- Taylot G, Palmer J, Mc Mamy D. The vascular territories of the body (angiosome) and their clinical applications. Ed: Mc Carthy J, May J, Litter J, Mathes Plastic Surgery. pp. 353-355, WB Saunders company;. Philadelphia, USA, 1990
- 5- Kayser MRMD. Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery 1999; 9(2).
- 6- Braverman İM, Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary loops of dermal papillae. J Invest Dermatol 68: 44-52, 1977.
- 7- Transforming Growth Factor) yara ortamına çıkarlar(Monaco J, Lawrence W. Acute wound healing: An overview. Clinics in Plastic Surgery. 1-12, 2003.-
- 8- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature 15 (45): 314-321, 2008.
- 9- Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. Adv Skin Wound Care. 2004; 17:24–25
- 10- Mast B, Cohen I. Normal wound healing. Ed: Bruce MA, Eriksson E, Vander C, Robert CR. pp. 37-52, Plastic Surgery: Indications, Operations, Outcomes, 2000.
- 11- Rodrich R, Robinson J. Wound Healing. Selected Readings in Plastic Surgery, 1999.

- 12- Lorenz H, Longaker M. Wound healing: Repair biology and wound and scar treatment. Ed: Mc Carthy J, May J, Litter J, Mathes Plastic Surgery. pp. 209-34, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2006.
- 13- Vedder N. Flap Physiology. Ed: Mc Carthy J, May J, Litter J, Mathes Plastic Surgery. pp. 483-506, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2006.
- 14- Bakamjian VY, Long M, Rigg B. Experience with the medially based deltopectoral flap in reconstructive surgery of the head and neck. *Br J Plast Surg.* 1971;24(2):174–183.
- 15- Myers, M. B. and Cherry, G. Augmentation of tissue survival by delay: An experimental study in rabbits. *Plast. Reconstr. Surg.* 39: 397, 1967.
- 16- Myers MB, Cherry G. Design of skin flaps to study vascular insufficiency. *J Surg Res.*7:399-405, 1967.
- 17- Myers, M. B., and Cherry, G. Mechanism of the delay phenomenon. *Plast. Reconstr. Surg.* 44: 52, 1969.
- 18- Myers, M. B., and Cherry, G. differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat, and pig. *Plast. Reconstr. Surg.* 47: 73, 1971.
- 19- Mathes SJ. Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: Experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 67: 1177-1187, 1981.
- 20- Mathes SJ. Nahai F. *Clinical Atlas of Muscle and Musculocutaneous Flaps.* St Louis: Mosby, 1979.
- 21- Mathes SJ. Nahai F. *Clinical Applications for Muscle and Musculocutaneous Flaps.* St Louis: Mosby, 1982.
- 22- Bakamjian VY. A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast Reconstr Surg* 36: 173-184, 1965.
- 23- McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg* 26(3): 202-213, 1973.

- 24- Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominus muscle. *Br J Plast Surg*. 42: 645, 1989.
- 25- Cormack GC, Lamberty BG. A classification of fasciocutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. *Br J Plast Surg* 37: 80-87, 1984.
- 26 Cormack G, Lamberty B. Alternative flap nomenclature and classification. In *The Arterial Anatomy of Skin Flaps*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 514-522, 1994.
- 27- Cormack G, Lamberty B. *The Anatomical Basis for Fasciocutaneous Flaps*, Cambridge, Mass: Blackwell Scientific Publicatio, 1992.
- 28- Daniel R, Kerrigan C. Principle and physiology of skin flap surgery. Ed: Mc Carthy J, Mathes Plastic Surgery. pp. 275-328, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 1990.
- 29- Fisher J, Gingras M. Basic Principles of Skin Flaps. Ed: Georgiade G, Riefkohl R, Levin L, Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconsructive Surgery. pp. 19-28, Williams&Wilkins, Baltimore, USA, 1997.
- 30- Manchot C. *The Cutaneous Arteries of the Human Body*. New York: Springer-Verlag, 1983.
- 31- Salmon M. Arteries of the skin. In: Taylor GI, Tempest M, eds. London: Churchill-Livingstone; 1988.
- 32- Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br Plast Surg*. 1987; 40: 113.
- 33- Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 72(6): 766-777, 1983.
- 34- Hentz V. Flap physiology. Ed: Mc Carthy J, Mathes Plastic Surgery, Mathes Plastic Surgery. pp. 483-506, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2006.

- 35- Burnstock G, Ralevic V. New insights into the local regulation of blood flow by perivascular nerves and endothelium. *Br J Plast Surg* 47(8): 527-543, 1994.
- 36- Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 54(5): 585-598, 1974.
- 37- Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 79(6): 990-997, 1987.
- 38- Kerrigan CL, Daniel RK. Monitoring acute skin-flap failure. *Plast Reconstr Surg* 71(4): 519-524, 1983.
- 39- Nathanson SE, Jackson RT. Blood flow measurements in skin flaps. *Arch Otolaryngol* 101(6): 354-357, 1975.
- 40- Hashimoto I, Nakanishi H, Shono Y, Yamano M, Toda M. The features of thrombus in a microvessel injury model and the antithrombotic efficacy of heparin, urokinase, and prostaglandin E1. *Plast Reconstr Surg* 111(7): 2307-2314, 2003.
- 41- Hattori R, Otani H, Maulik N, Das DK. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282(6): 88-95, 2002.
- 42- Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 10(6): 620-630, 2002.
- 43- Maeda M, Fukui A, Tamai S. Combined therapy with antithrombotic agents and radical scavengers for reperfusion injury of flaps. *J Reconstr Microsurg* 7(3): 233-243, 1991.
- 44- Olivas TP, Saylor TF, Wong HP, Stephenson LL, Zamboni WA. Timing of microcirculatory injury from ischemia reperfusion. *Plast Reconstr Surg* 107(3): 785-788, 2001.

- 45- Im MJ, Su CT, Hoopes JE, Anthenelli RM. Skin-flap metabolism in rats: oxygen consumption and lactate production. *Plast Reconstr Surg* 71(5): 685-688, 1983.
- 46- Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg* 198(1): 87-90, 1983.
- 47- Calhoun KH, Tan L, Seikaly H. An integrated theory of the no-reflow phenomenon and the beneficial effect of vascular washout on no-reflow. *Laryngoscope* 109(4): 528-535, 1999.
- 48-, Nathanson SE, Jackson RT. Blood flow measurements in skin flaps. *Arch Otolaryngol* 101(6): 354-357, 1975.- May JW, Jr., Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg* 61(2): 256-267, 1978.
- 49- Goossens DP, Rao VK, Harms BA, Starling JR. Superoxide dismutase and catalase in skin flaps during venous occlusion and reperfusion. *Ann Plast Surg* 25(1): 21-25, 1990.
- 50- Wilkins EG, Rees RS, Smith D, Cashmer B, Punch J, Till GO, et al. Identification of xanthine oxidase activity following reperfusion in human tissue. *Ann Plast Surg* 31(1): 60-65, 1993.
- 51- Suzuki S, Matsushita Y, Isshiki N, Hamanaka H, Miyachi Y. Salvage of distal flap necrosis by topical superoxide dismutase. *Ann Plast Surg* 27(3): 253-257, 1991.
- 52- Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Narayanan K, Basford RE, Futrell JW. Augmentation of skin flap survival with allopurinol. *Ann Plast Surg* 18(6): 494-498, 1987.
- 53- Green CJ, Dhimi L, Prasad S, Healing G, Shurey C. The effect of desferrioxamine on lipid peroxidation and survival of ischaemic island skin flaps in rats. *Br J Plast Surg* 42(5): 565-569, 1989.

- 54- Wong MS, Erdmann D, Sweis R, Pollmann C, Farrar M, Georgiade GS, et al. Basic fibroblast growth factor expression following surgical delay of rat transverse rectus abdominis myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 113(7): 2030-2036, 2004.
- 55- Zhang F, Waller W, Lineaweaver WC. Growth factors and flap survival. *Microsurgery* 24(3): 162-167, 2004.
- 56- Kryger Z, Zhang F, Dogan T, Cheng C, Lineaweaver WC, Buncke HJ. The effects of VEGF on survival of a random flap in the rat: examination of various routes of administration. *Br J Plast Surg* 53(3): 234-239, 2000.
- 57- Colwell AS, Beanes SR, Soo C, Dang C, Ting K, Longaker MT, et al. Increased angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor during scarless repair. *Plast Reconstr Surg* 115(1): 204-212, 2005.
- 58- Machens HG, Morgan JR, Berthiaume F, Stefanovich P, Siemers F, Krapohl B, et al. Platelet-derived growth factor-AA-mediated functional angiogenesis in the rat epigastric island flap after genetic modification of fibroblasts is ischemia dependent. *Surgery* 131(4): 393-400, 2002
- 59- Park S, Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Baharestani S, Kleinman ME, et al. Selective recruitment of endothelial progenitor cells to ischemic tissues with increased neovascularization. *Plast Reconstr Surg* 113(1): 284-293, 2004.
- 60- Akan M, Cakir B, Misirlioglu A, Yildirim S, Taylan G, Akoz T. Effects of clopidogrel and high dose aspirin on survival of skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 39(1): 7-10, 2005.
- 61- Hosnuter M, Babuccu O, Kargi E, Altinyazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 50(4): 398-402, 2003.
- 62- Kargi E, Deren O, Babuccu O, Hosnuter M, Erdogan B. Dual synergistic effect: the effect of dexamethasone plus carnitine on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 53(5): 488-491, 2004.

- 63- Achauer B, Ericson E, Guyuron B, Coleman J, Russel R, Vander Kolk C. Flaps. Ed: Achauer B, Ericson E. pp: 261-290, Louis: Mosby, Philadelphia, USA, 2000.
- 64- Hosnuter M, Gurel A, Babuccu O, Armutcu F, Kargi E, Isikdemir A. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns* 30(2): 121-125, 2004.
- 65- Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M, Payasli C, Ayoglu F. [The effect of combined use of vitamin C, vitamin E, and ibuprofen on flap viability: an experimental study]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 14(5-6): 116-120, 2005.
- 66- Macionis V. Clamp delay: an effective new method of nonsurgical delay. *Plast Reconstr Surg* 106(6): 1321-1325, 2000.
- 67- Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plast Reconstr Surg* 104(7): 2079-2091, 1999.
- 68- Karacaoglu E, Yuksel F, Turan SO, Zienowicz RJ. Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg* 49(1): 73-80, 2002.
- 69- Cutting C, Bumsted R, Bardach J, Mooney M, Johnson S. Changes in quantitative norepinephrine levels in delayed pig flank flaps. *Plast Reconstr Surg* 69(4): 652-655, 1982.
- 70- Jurell G. Adrenergic nerves and the delay phenomenon. *Ann Plast Surg* 17(6): 493-497, 1986.
- 71- Cho BC, Lee MS, Lee JH, Byun JS, Baik BS. The effects of surgical and chemical delay procedures on the survival of arterialized venous flaps in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 102(4): 1134-1143, 1998.
- 72- Erdmann D, Sundin BM, Moquin KJ, Young H, Georgiade GS. Delay in unipedicled TRAM flap reconstruction of the breast: a review of 76 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 110(3): 762-767, 2002.

- 73- Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival. *Ann Surg* 239(6): 866-873, 2004.
- 74- Smith RJ, Birndorf M, Gluck G, Hammond D, Moore WD. The effect of low-energy laser on skin-flap survival in the rat and porcine animal models. *Plast Reconstr Surg* 89(2): 306-310, 1992.
- 75- Gustawo Lefbaschoff, Denise Steher, Mesotherapy in the treatment of cellulite. Ed: Mitchel P. Goldman, Pier Antonio Balci, Gustawo Leibaschoff, Doris Hexel, Fabrizio Angelini, Cellulite pathophysiology and treatment, PP. 263-286, Taylor&Francis Group Newyork USA 2006.
- 76- Rohrich RJ. Mesotherapy: What is it? Does it work? *Plast Reconstr Surg* 2005 115(5):1425.
- 77- Mary K. Caruso, Andrew T. Roberts, Lionel Bissoon et all. An evuloitton of Meshotherapy solutions for inducing lipolysis and trating cellulite, *journal of plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgerg* (2007).
- 78- Pistor M. What is Mesotherapy? *Chir dest Fr.* 1976 46(288): 59-60.
- 79- Rotunda AM, Kolodney MS. Mesotherapy and phosplasticdylcholtne injections: historical claritication and review. *Dermatol surg* 2006; 32(4):465-480.
- 80- Bishara S. Atiyeh, Amir E. İbrahim, Saad A. Dibo. Cosmetik mesotherapy: Between Scientitic Cuidince, Science, fiction and lucrative busines *Aesth plast Surg* 2008, 32:842-849.
- 81- LarizzoM, De Padava MP, Tosti A. Mesotherapi in skin rejuvenation. Ed, Tosti A, De Padova MP *Atlas of Mesotherapy in skin Rejuvenation* PP. 1-8 informa UK Ltd, London UK 2007.
- 82- Mysore V. Mesotherapy in Menagement of nouirlass- is it of any use. *İnt J. Tricholoji* 2(4):45-46, 2010.- Vedamurthy M. Mesotherapy. *İndian J.Dermatol Venerol Lepral* 73(1):60-62, 2007.

- 83- Meskes CJ, Laoussadi S, Kac- Ohana N, Laseire O. Contralled trial of injektable diclotenal in mesotherapy fort he treatment of tendinitis. Rev Rhum Mal osteoartic 57(7): 589-591,1990.
- 84- Vedamurthy M. Mesotherapy. İndian J.Dermatol Venerol Lepral 73(1):60-62,2007.
- 85- Tekerekođlu B. Mezoterapinin flep yaşayabilirliğine etkisi: Deneysel alışma. Zonguldak Karaelmas Üniuersitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekostrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2008.
- 86- Chourge PC, Harvey RA. Lippincott’s İllustrated rewiews serisinden: Biyokimya Z. Edittory (ev. Ed: Tohullugil A, Dirican M, Ulukaya E) S.114-115 Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1997.
- 87- Gebichi JM, Nauser T, Domazou A, et al. Reduction of protein radicals by GSH and ascarbate: potential biological signficance. Amino Acids 2010, 39:1131-1137
- 88- Shan X, Aw TY, Jones DP. Glutathione – dependent protection again oxidative injury. Pharmacol Ther 47(1):61-71,1990.
- 89- Kashiveagi A, Asahina T, Nishio Y, et al. Glycation, oxidative stress and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. Diabetes 45(3): 84-86;1996.
- 90- Al- Khenazian S. Facial kutanous ulcers following mesotherapy. Dermantol Surg 34(6) 832-834, 2008.
- 91- Davis MD, Wright TI, Shehan JM. A complication of mesotherapy: noninfectious granulomatous panniculitis. Arch Dermatol 144(6):808-809, 2008.
- 92- Doutre MS, Beylot C. Side effects of mesotherapy. Therapie 52(2):93-96,1997.
- 93- Babacan T, Onat AM, Pehlivan Y et al. A cause of the Behcet’s disease diagnosed by the panniculits after mesotherapy. Rheumatol int 30:1657- 1659, 2010.

- 94- Beck EG, Wasser G, Viebahn-Hänsler R. The current status of ozone therapy empirical developments and basic research. *Forsch Komplementärmed.* 1989; 5:61-75.
- 95- Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res.* 2006; 37(4): 425-35.
- 96- Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: The role of lipid ozonation products. *Free Radic Biol Med* 1995 (6);19:935-41.
- 97- Hernandez, FA. To what extent does ozone therapy need a real biochemical control system? Assessment and importance of oxidative stress. *Arch Med Res.* 2007;38(5): 571-8.
- 98- Bocci VA. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Arch Med Res.* 2007;38(2): 265-67.
- 99- Bocci V. OZONE. A New Medical Drug. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2005.
- 100- Bocci V, Luzzi E, Conradeschi F, Paulescu L, Rossi R, Cardaioli E, et al. Studies on the biological effects of ozone. 4. Cytokine production and glutathion levels in erythrocytes. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1993(4); 7:133-8.
- 101- Tylicki L, Lizakowski S, Biedunkiewicz B, Skibowska A, Neweglowski T, Chamienia A, et al. Platelet function unaffected by ozonated autohaemotherapy in chronically haemodialysed patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15(7):619-22.
- 102- Goldstein BD, Balchum OJ. Effect of ozone on lipid peroxidation in the red blood cell. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 126(2): 356-8.
- 103- Schulz S: Ein neues Tiermodell zur integralen Messung von Heilvorgängen bei kleinen Labortieren am Beispiel von ozoniertem Olivenöl [A new animal model for the integral measurement of healing processes in small laboratory animals with ozonized olive oil as example.

- 104- Turcic J, Hancevic J, Antoljack T, Zic R, Alfrevic I. Effects of ozone on how well split-thickness skin grafts according to Thiersch take in war wounds. Results of prospective study. *Langenbecks Arch Chir.* 1995;380(3):144-8.
- 105- Dolphin S, Walker M. Healing accelerated by ionozone therapy. *Physiotherapy.* 1979; 65(3):81-2.
- 106- Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators Inflamm.* 1998; 7(5):313.
- 107- Jordan L, Beaver K, Foy S. Ozone treatment for radiotherapy skin reactions: Is there an evidence base for practice? *Eur J Oncol Nurs.* 2002; 6 (4): 220-227.
- 108- Bocci V, Zanardi I, Huijberts MSP, Travagli V. Diabetes and chronic oxidative stress. A perspective based on the possible usefulness of ozone therapy. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev.* 2010 (basımda); 1-5.
- 109- Tylicki L, Niew GT, Biedunkiewicz B, Burakowski S, Rutkowski B. Beneficial clinical effects of ozonated autohemotherapy in chronically dialysed patients with atherosclerotic ischemia of the lower limbs-pilot study. *Int J Artif Organs.* 2001;24(2):79–82.
- 110- Sharma M, Hudson JB. Ozone gas is an effective and practical antibacterial agent. *Am J Infect Control.* 2008;36(8):559-63.
- 111- Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone Therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofacial Surg.* 2007;18(5): 1071-75.
- 112- Cataldo F, Gentilini L. On the action of ozone on whole bovine blood. *Polym Degrad Stab.* 2005;89(3): 527-33.
- 113- Gülhan Bozkurt, susam yağının antioksidan özellikteki başlıca bileşenlerinin nitelik ve nicelikleri üzerine araştırmalar, ege üniversitesi fen bilimleri enstitüsü, yüksek lisans tezi, İzmir,2006.

- 114-(Kochhar, S.P. 2000, Sesame Oil- A Powerful antioxidant, Lipid Technology Newsletter, April, 35-39.
- 115- Eldin, K.A., Appelqvist,L.A., 1994, Variations in the Composition of Sterols, Tocopherols and Lignans in Seed Oils from Four Sesamum , Journal of American Oil Chemists' Society, 71(2): 149-156.
- 116-Kikugawa, K., Arai, M. and Kurechi, T., 1983, Participation of Sesamol in Stability of Sesame Oil, Journal of American Oil Chemists' Society, 60(8): 1528-1533.
- 117- Hurn IL, Fisher JC, Arganese T, Rudolph R. Standardization of the dorsal rat flap model. Ann Plast Surg 11(3): 210-213, 1983.
- 118- Yoram Abramov, MD; Barbara Golden, MD; Megan Sullivan, MD; Sylvia M. Botros, MD;Jay-James R. Miller, MD; Adeeb Alshahrour, MD; Roger P. Goldberg, MD, MPH; Peter K. Sand, MD. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgicalwound healing in a rabbit model. Wound Rep Reg (2007) 1580–86.
- 119- Hakan aydoğan, Ali gürlek, Hakan parlakpınar, Nilay aydoğan, Ahmet acet. aminoguanidinin random paternli cilt flebi yaşayabilirliği üzerine etkisi: sıçanlarda deneysel çalışma. turkiye klinikleri j med sci 2007;27(1):36-43.
- 120-Hakan Kerem, Ovunc Akdemir, Utku Ates, Yigit Uyanıkgıl, Ebru Demirel Sezer, Ufuk Bilkay, Mehmet Turgut, Eser Sozmen, Ecmel Songur. The Effect of Melatonin on a Dorsal Skin Flap Model. Journal of Investigative Surgery, Early Online, 1–8, 2013. ISSN: 0894-1939 print / 1521-0553 online.
- 121- Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, et al. Short- and long-term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. Laryngoscope 116(4): 522-528, 2006.
- 122- Ercocen AR, Apaydin I, Emiroglu M, Gultan SM, Ergun H, Yormuk E. The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 32(1): 19-25, 1998.

- 123- Pickens JP, Rodman SM, Wetmore SJ. The effects of extended perioperative pentoxifylline on random skin flap survival. *Am J Otolaryngol* 15(5): 358-369, 1994.
- 124- Hamidreza Pazoki-Toroudi, PhD, PharmD, Marjan Ajami, PhD, Rouhollah Habibey, MSc, Ehsan Hajiaboli, MD, and Alireza Firooz, MD. The Effect of Enalapril on Skin Flap Viability is Independent of Angiotensin II AT1 Receptors. *Ann Plast Surg* 2009;62: 699–702. ISSN: 0148-7043/09/6206-0699.
- 125- 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* 15(5): 431-435, 1985.
- 126- Fujihara Y, Koyama H, Ohba M, Tabata Y, Fujihara H, Yonehara Y, et al. Controlled delivery of bFGF to recipient bed enhances the vascularization and viability of an ischemic skin flap. *Wound Repair Regen* 16(1): 125-131, 2008.
- 127- 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* 111(3): 1207-1211, 2003.
- 128- Valacchi G. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair Regen*. 2011 Jan;19(1):107-15.
- 129- Çoban YK, Ergun Y, Ciralik H. Depletion of glutathione by buthionine sulfoximine decreases random-pattern skin flap viability in rats. *J Surg Res* 143(2): 247-252, 2007.
- 130- Ayhan Buz, Parsiyel Kalınlıkta Termal Yanıkların Tedavisinde Mezoterapinin Etkinliği, Deneysel Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2012.
- 131- Jing W, Cen Y, Zhang Y. Experimental study on effect of reduced glutathione on random flap survival in rats, *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2007 Sep;21(9):909-12.

- 132- Hayden RE, Paniello RC, Yeung CS, Bello SL, Dawson SM. The effect of glutathione and vitamins A, C, and E on acute skin flap survival. *Laryngoscope*. 1987 Oct;97(10):1176-9.
- 133- Deveci M, Öztürk S, Bayram Y, Aydın A, Eken A, Şengezer M. Diyabetik yaraların tedavisinde topikal glutatyon uygulaması. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 13(3): 179-184, 2005.
- 134- Suja K.P. antioksidant efficacy of sesame cake extract in vegetable oil protection. *Food Chem*. 1998; 84, 393 – 400.
- 135- Kang M.H. Mode of action of sesame ligands in protecting low– density lipoprotein against oxidative damage in vitro. *Life Sci*. 2000; 66, 161 – 171.
- 136- Arumugam P. Protective effects of sesame oil on 4-NQO-induced oxidative DNA damage and lipid peroxidation in rats. *Drug Cham Toksikol* 2011 Apr; 34(2):116-9.
- 137- Chiang JP, Hsu DZ, Tsai JC, Sheu HM, Liu MY., Effects of topical sesame oil on oxidative stress in rats. *Altern Ther Health Med*. 2005 Nov-Dec;11(6):40-5.
- 138- Ramesh B, Saravanan R, Pugalendi KV. Influence of sesame oil on blood glucose, lipid peroxidation, and antioxidant status in streptozotocin diabetic rats. *J Med Food*. 2005 Fall;8(3):377-81.
- 139- Oqawa T, Nishio J, Okada s. Effect of Edible Sesame Oil on Growth of Clinical Isolates of *Candida albicans*, *Biol Res Nurs* July 2014 16: 335-343.
- 140- Mohamed T.S. Saleem, Madhusudhana C. Chetty, S. Kavimani, Putative antioxidant property of sesame oil in an oxidative stress model of myocardial injury. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, Volume 4, Issue 3, Pages 177-181.
- 141- Pai S A, Gagangras S A, Kulkarni S S, Majumdar A S. Potential of ozonated sesame oil to augment wound healing in rats. *Indian J Pharm Sci* 2014;76:87-92.

- 142- Rodriguez ZZ, Guanche D, Álvarez RG, et al. Preconditioning with ozone/oxygen mixture induces reversion of some indicators of oxidative stress and prevents organic damage in rats with fecal peritonitis. *Inflamm Res* 2009;58: 371-5.
- 143- Mustafa Kemal Aslan, Özlem Boybeyi, Mine F. Şenyücel, Şebnem Ayva, Ücler Kısac, Nurkan Aksoy, Tutku Soyer, Özkan Cesur, Murat Çakmak. Protective effect of intraperitoneal ozone application in experimental ovarian ischemia/reperfusion injury. *Journal of Pediatric Surgery* (2012) 47, 1730–1734.
- 144- Georgopoulos S, Mastorakos D, Kondi-Pafiti A, Katsenis K, Arkadopoulos N, Kannas D, Archontaki M, Vestarchis N, Kokkalis G. Hydroxyzine, cimetidine and vitamin C in reducing skin flap necrosis in ischemia-reperfusion injury in rats. A comparative study. *J BUON*. 2012 Apr-Jun;17(2):377-82.
- 145- Rokitansky O. "Klinik und Biochemie der Ozontherapie.", *Hospitalis* 1982; 2: 643-647.
- 146- Bocci Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful: *Mediators of inflammation* 2004; 13 3-11.
- 147- Minetti M., Mallozzi C., Pietraforte D., "Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma", *Arch. Biochem. Biophys.* 1998; 352: 165- 174.
- 148- Marco Paoloni, MD, Luca Di Sante, MD, Angelo Cacchio, MD, Dario Apuzzo, MD, Salvatore Marotta, MD, Michele Razzano, MD, Marianno Franzini, MD, and Valter Santilli, MD. Intramuscular Oxygen-Ozone Therapy in the Treatment of Acute Back Pain With Lumbar Disc Herniation. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial of Active and Simulated Lumbar Paravertebral Injection. *SPINE* Volume 34, Number 13, pp 1337–1344. 2009, Lippincott Williams & Wilkins.
- 149- Hee Su Kim, Sun Up Noh, Ye Won Han, Kyoung Moon Kim, Hoon Kang, Hyung Ok Kim, and Young Min Park. Therapeutic Effects of Topical Application of Ozone on Acute Cutaneous Wound Healing. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 368-74 ISSN 1011-8934 DOI: 10. 3346/jkms.2009.24.3.368.

- 150-Patel PV, Patel A, Kumar S, Holmes JC. Effect of subgingival application of topical ozonated olive oil in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled, double blind, clinical and microbiological study.
- 151- Huang HJ, Yu B, Lin QR, Wang BW, Chen HQ., Effect of ozone water on the inflammation and repair in infected wounds, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010 Mar;30(3):515-8.
- 152- Rose JK, Desai MH, Mlakar JM, Herndon DN. Allograft is superior to topical antimicrobial therapy in the treatment of partial-thickness scald burns in children. *J Burn Care Rehabil* 1997;18: 338–41.
- 153- Gregorio Martínez-Sánchez, Saied M. Al-Dalain, Silvia Menéndez, Lamberto Re, Attilia Giuliani, Eduardo Candelario-Jalil, Hector Álvarez, José Ignacio Fernández-Montequín, Olga Sonia León, Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot, *European Journal of Pharmacology* 523 (2005) 151–161.
- 154- Patel PV, Kumar S, Vidya GD, Patel A, Holmes JC, Kumar V., Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial., *Acta Cytol*. 2012;56(3):277-84. Epub 2012 Apr 26.
- 155- Kazuo azuma, Takuro mori, Kinya kawamoto, Kohei kuroda, Takeshi Tsuka, Tomohiro Imagawa, tomohiro osaki, Fumio Itoh, Saburo Minami and Yoshiharu Okamoto, Anti-inflammatory effects of ozonated water in an experimental mouse model, *biomed rep*. sep 2014; 2(5): 671–674.
- 156- Dmitrieva NA, Zyrianova NV, Grigor'ian AS, Vasilishina Slu., Microflora dynamics in purulent skin wound in rats after ozonized perftorane applications, *stomatologiiiia (mosk)*.2009,88(4) 14-6.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



20

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 07/11/2012
TOPLANTI NO : 2012/09

- 1- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2012-36-07/11 Protokol no'lu "Ratlarda Flep Yaşayabilirliği Üzerine Glutasyon, Ozon Gazı Ve Susam Yağının Etkinliğinin Karşılaştırılması : Deneysel Çalışma" konulu çalışmasının BEÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı