

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

RATLARDA FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE
OZON GAZININ ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Mehmet Haşim GÜNER

UZMANLIK TEZİ

2014

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A. Eksal KARGI

TEZ ONAY TUTANAĞI

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

Tez Başlığı : Ratlarda Flep Yaşayabilirliğine Ozon Gazının Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Mehmet Haşim GÜNER

Tez Savunma Tarihi: 14/02/2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. A. Eksal KARGI

Prof. Dr. A. Eksal KARGI
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Murat KALAYCI
Üye

Yrd. DoÇ. Dr. Tahsin GÖRGÜLÜ
Üye

UYGUNDUR
17/04/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan Vekili



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve hayat 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 Babucçu ve 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. Ramazan Güler ve Dr. Abdülkerim Olğun'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. Figen Barut'a ve tüm patoloji birimi çalışanlarına.

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

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

Dr. Mehmet Haşim Güner

Zonguldak, 2014

ÖZET

Mehmet Haşim Güner, Ratlarda Flep Yaşayabilirliğine Ozon Gazının Etkisi, Deneysel Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2014.

Bu çalışmanın temel amacı, ozon gazının rekonstrüksiyon amaçlı uygulanan fleplerde, flep yaşayabilirliğine etkisini ortaya koymak ve ozon terapi yöntemlerinden hangisinin daha faydalı olduğunu belirlemektir. Literatürde yara iyileşmesi ve flep yaşayabilirliği ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda değişik ajanlar kullanılmıştır. Ozon gazının antioksidan, reperfüzyon ve immünomodülatör etkinliği birçok çalışmada çalışılmış olup, başarılı sonuçlar alınmıştır. Literatürde ozon gazının flep yaşayabilirliğindeki etkisini gösteren bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada, ozon gazının flep yaşayabilirliğine özellikle antioksidan ve reperfüzyon sağlayıcı etkileri ile olumlu yönde katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Bu amaçla yapılan çalışmada 40 adet sıçan rastgele 4 gruba bölündü;

1.Grup kontrol (n=10): Herhangi bir ajan cerrahi sonrası uygulanmadı. Bir haftanın sonunda ratlar sakrifiye edildi.

2.Grup bitkisel yağ (n=10): Postoperatif dönemde, bitkisel yağ ile nemlendirilmiş gazlı bezle, 7 gün boyunca, günlük pansumanlar gerçekleştirildi. Bir haftanın sonunda ratlar sakrifiye edildi.

3.Grup ozon gazı ile perokside edilmiş bitkisel yağ (n=10): Postoperatif ozonla perokside edilmiş bitkisel yağ ile nemlendirilmiş gazlı bezle, 7 gün boyunca günlük pansumanlar gerçekleştirildi. Bir haftanın sonunda ratlar sakrifiye edildi.

4. Grup hemoozonterapi (n=10): Postoperatif rektal yoldan 7 gün boyunca, günde bir kez, hemoozonterapi uygulandı. Bir haftanın sonunda ratlar sakrifiye edildi.

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

Yaşayan yüzey flep ölçümleri yapıldığında; **grup 4**'de anlamlı olarak diğer 3 gruba göre en düşük flep nekroz oranlarının olduğu görüldü. **Grup 1**'de en düşük yaşam oranları varken, **grup 2-3**'de **grup 1**' e göre daha yüksek yaşam oranları görülmüş ancak kendi aralarında anlamlı bulunmamıştır. Histopatolojik skorlama puanları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmada kullanılan ozon gazının hedeflenen antioksidan ve reperfüzyon etkileri sonucu flep yaşayabilirliğini olumlu etkilediği bulunmuştur. Bitkisel yağ ile ozon gazı ile perokside edilmiş bitkisel yağ arasında flep viabilitesine etki açısından fark bulunmamıştır. Hemoozonterapi yöntemi ile yapılan uygulamada en yüksek oranda fayda sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ozon gazı, ozonlu yağ, ozon hemoterapi, flep, flep viabilitesi, flep perfüzyonu.

SUMMARY

Mehmet Haşim Güner, Effect of Ozone Gas Upon Viability of Flap in the Rats, Experimental, Bülent Ecevit Üiversity faculty of medicine, Thesis in Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Zonguldak, 2014.

The main purpose of this study is to reveal that ozone gas effect upon flap viability those flaps are aimed reconstruction and determine which type of application is useful for this issue. In the literature, there are many studies regarding to flap viability and wound healing: In these studies, various agents have been used. Antioxidant, immunomodulatory and reperfusion efficacy of ozone gas has been tried in many studies and successful results have been obtained. In the literature, a study investigating the effect of ozone gas upon flap viability is not available. In this study, especially, antioxidant and reperfusion effects of ozone gas have been thought to contribute positively to flap viability.

Totally 40 wistar kind, male gender rat were included in the experiment and rats were divided randomly into 4 groups consisting equal number of rats.

Group 1(n=10): Any pharmacological agent is not used after operation. After operation rats sacrificed in the seventh day and the studies are avaluated.

Group 2(n=10): Vegetable oil group. In postoperative term, vegetable oil impregnated gauzes were used for dressing during the following 7 days. At the end of the week, rats sacrificed

Group 3(n=10): Vegetable oil with ozone peroxide group. In postoperative term, vegetable oil with ozone peroxide impregnated gauzes were used for dressing during the following 7 days. At the end of the week, rats sacrificed

Group 4(n=10): Hemoozonetheraphy group. Hemoozonetheraphy applied once a day rectally for 7 days, postoperatively, Rats were sacrificed at the end of a week.

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 necrosis proportion was less in group 4 than the other three groups. 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.

Finally, It was found that the antioxidant and reperfusion effects of ozone gas used in the study affected the viability of the flap positively. It was not found differences between vegetable oil and vegetable oil with ozone peroxide groups in terms of effect to the flap viability. Greatest benefit ratio were found in the hemoozonetheraphy application.

Key words: Ozone gas, ozone vegetable oil, hemoozonetheraphy, flap, flap viability, flap perfusion

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiii
TABLO DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Derinin Yapısı.....	3
2.1.1. Epidermis.....	3
2.1.2. Dermis.....	5
2.2. Derinin kanlanması	6
2.3. Yara iyileşmesi.....	10
2.3.1 İnflamasyon fazı.....	11
2.3.2 Proliferatif faz.....	14
2.3.3 Remodeling fazı.....	15
2.4. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler.....	16
2.5. Flepler.....	18
2.5.1. Flep cerrahisinin tarihçesi	18
2.5.2. Fleplerin sınıflaması.....	19
2.5.3. Anjiozom konsepti.....	20

2.5.4 Flep fizyolojisi.....	22
2.5.5. Flep kaybı	23
2.5.6. Yeni damar oluşumu.....	24
2.5.7. Flep geciktirmesi (delay fenomeni).....	25
2.6. Ozon Gazı ve Klinik Kullanımı.....	26
2.6.1. Tarihçe.....	27
2.6.2. Etki mekanizması.....	28
2.6.3. Ozon gazının sistemik etkileri.....	29
2.6.4. Ozon gazının klinik uygulama yöntemleri ve etkileri.....	30
2.6.5. Ozon gazının plastik cerrahide kullanımı.....	33
2.6.6. Ozon gazının yan etkileri ve kontrendikasyonları.....	34
3. MATERYAL VE METOD.....	35
3.1. Denekler.....	35
3.2. Deney.....	37
3.2.1. Ameliyat öncesi hazırlık.....	37
3.2.2. Fleplerin kaldırılması.....	38
3.2.3. Pansumanlar ve rektal ozon gazı uygulaması.....	40
3.2.4. Ötenazi işlemi ve histopatolojik örneklerin alınması.....	41
3.2.5. Yüzey alan ölçümleri.....	42
3.3. Histopatolojik değerlendirme metodu.....	43
3.4. İstatiksel analiz	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Makroskopik Bulgular.....	44
4.2. Histopatoloji Değerlendirme Bulguları.....	46
4.3. İstatistik Değerlendirme Bulguları.....	49

5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	70
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	70

SİMGELER ve KISALTMALAR

CAT:	Katalaz
DNA:	Diadenil 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:	Monodialdehit
NO:	Nitrik oksit
O ₂ :	Oksijen
O ₃ :	Ozon
P _{O2} :	Parsiyel oksijen basıncı
PDGF:	Platelet derived growth factor
PCC:	Protein karbonil kontent
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:	Süperoksid dismutaz
TGF- β :	Transforming growth factor
TxA2:	Trombaxan A2
VEGF:	Vasküler endotelial growth factor
yy:	Yüzyıl

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1. Epidermisin yapısı.....	5
2. Dermisin yapısı.....	6
3. Derinin kanlanması.....	7
4. Arteriovenöz ağ ve prekapiller sfinkterler.....	7
5. İnflamasyon fazı.....	13
6. Yara iyileşmesinde hücreler.....	13
7. Proliferasyon fazı.....	14
8. Remodeling fazı.....	16
9. A) Direk veya indirekt kutanöz arteriyel perforatörlerin çıkış yerleri.....	21
B) Kutanöz perforatörlerin ve bunların bağlantısının şematik gösterilmesi	
10. Ozon gazı oluşumu.....	27
11. Sıçan derisinin makine ile traşlanması.....	37
12. Tıraşlanma sonrası kaldırılmaya hazır flep alanı.....	37
13. Flep çizim kalıbı.....	38
14. Flebin çizilmesi.....	38
15. Mc Farlen flebinin kaldırılması.....	39
16. Kaldırılmış flebin sütüre edilmiş hali.....	39
17. Günlük steril gazlı bez ile uygulanan kapalı pansuman.....	41
18. Rektal yoldan ozon gazı uygulanması.....	41
19. Visitrak digital cihazı.....	42
20. Nekroz alanının çizimi.....	42

21. Visitrak digital cihazında nekroz alanlarının ölçümü.....	43
22. Grup 1, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	44
23. Grup 2, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	45
24. Grup 3, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	45
25. Grup 4, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.....	46
26. Kontrol grubuna ait histopatolojik görünüm.....	47
27. Yağ tedavisi alan gruba ait histopatolojik görünüm.....	47
28. Ozonlu yağ tedavisi alan gruba ait histopatolojik görünüm.....	48
29. Hemoozonterapi grubuna ait histopatolojik görünüm.....	48

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1. Yara iyileşmesinde görev alan büyüme faktörleri, mediatörleri ve sitokinleri	12
2. Graplarda ki deneklerin operasyon sonrası 7. gündeki flep yaşayabilir alan ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler.	49

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunda oluşan cilt defektlerinin rekonstrüksiyonunda, flep cerrahisi en üst basamağı oluşturmaktadır. Plastik cerrahinin son yüzyıldaki en önemli ilerlemelerinden biri de gelişen flep cerrahisidir. Ancak randomize cilt fleplerinde ki tüm gelişmelere rağmen distal bölgede nekroz oluşumu sorun olmaya devam etmektedir. Bu yüzden flep nekroz oranlarını azaltmaya yönelik araştırmalar plastik cerrahide önemli bir yer edinmiştir.

Randomize fleplerde, en önemli nekroz oluşturuvcu faktörlerden biri intrensek faktör başlığında incelenen, kan akımının azalmasıdır. Vücudumuzun en geniş yüzeyle organı olan derinin bütünlüğünün zedelenmesi ve bu bölge ile ilgili uzamış iyileşme süreçleri hastalar açısından hem kozmetik hem de fonksiyonel açıdan problem oluşturmaktadır. İçinde bulunduğumuz çağda, plastik cerrahlardan iyileşme sürecinin hızlı olmasının yanında, kozmetik açıdan da kabul edilebilir sonuçlar beklenmektedir. Flep dokusunda gelişen nekroz sonucu, ek cerrahi işlemler gerekebileceği ve buna bağlı oluşan skar dokusunun fazla olacağı unutulmamalıdır. İşte bu noktada, mutlak başarı gereksinimi ön plana çıkmaktadır.

Flep distalinde kan akımı azalmasıyla, reaktif oksijen radikalleri bol miktarda oluşur ve intrensek antioksidan sistem yetersizliğinden dolayı, doku hasarı kaçınılmaz hale gelir. Bu noktada flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik olarak, antioksidanların veya antioksidan sisteme destek olan ajanların çokça kullanıldığı ve başarılı sonuçların alındığı yayınlar mevcuttur. Ancak gerek antioksidan maddenin temini ve gerek kliniğe uygulanabilirliği açısından, çoğu başarılı çalışma klinik uygulanabilirlikten uzaktır.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ile antioksidan sistemi güçlendirerek etki ettiği kanıtlanmış olan ozon terapiye, ülkemizde de ilginin arttığını, ulusal ve uluslararası dergilerde çıkan ülkemiz orijinli çalışmalardan görmekteyiz. Literatürde

plastik cerrahi ile ilgili olarak yara ve yanık alanında denenmiş olan ozon terapinin, flep yaşayabilirliğinde çalışılmadığını görmekteyiz. Plastik cerrahlar, yarada ve yanıkta almış oldukları başarılı sonuçlardan sonra, çalışmamızın katkısıyla flep cerrahisinde de ozon terapiyi kullanarak başarılı sonuçlar alacaklardır.

Çoğu klinikte yerini almaya başlayan ozon terapi sistemlerinin flep cerrahisi planlanan hastalarda kullanımı ile sağlanacak antioksidan ve reperfüzyon desteğinin, flep cerrahisinde başarı oranını yükselteceği kanatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Yapısı

İnsan derisi, vücudumuzun en geniş yüzeyli organı olup, esas olarak epidermis ve dermis adlı iki katmandan oluşur. Embriyolojik olarak ektoderm ve mezodermden köken alır. Deri kalınlığı vücut bölgesine göre 1,5 mm – 4 mm arası değişkenlik göstermektedir. En ince yer göz kapağı, en kalın yer ise ayak tabanıdır. Epidermis daha yüzye de olup, altında dermis bulunmakta, dermisin altında ise yağ dokusu içeren gevşek bağ dokusu bulunmaktadır. Epidermis içerisinde keratin hücrelerini, langerhans adacıklarını, duyu sinirlerini bulundurur.

Epidermis ve dermis arasındaki kısma, dermoepidermal bileşke denir. Bu bileşke papiller şekilde olup düzenli bir yapı seyretnemektedir. Dermis içerisinde kan damarları, lenfatik sistemler, ektrin ve apoktrin bezleri bulundurur. Dermisin tümü epidermisten 15-40 kat daha kalındır (1).

2.1.1. Epidermis

Epidermis, çok katlı yassı keratenize epitelden oluşmaktadır. Dıştan içe doğru stratum korneum, lucidum, granulosum, spinosum ve basale olmak üzere 5 tabakaya ayrılır (Şekil 1). Bu tabakaları inceleyecek olursak:

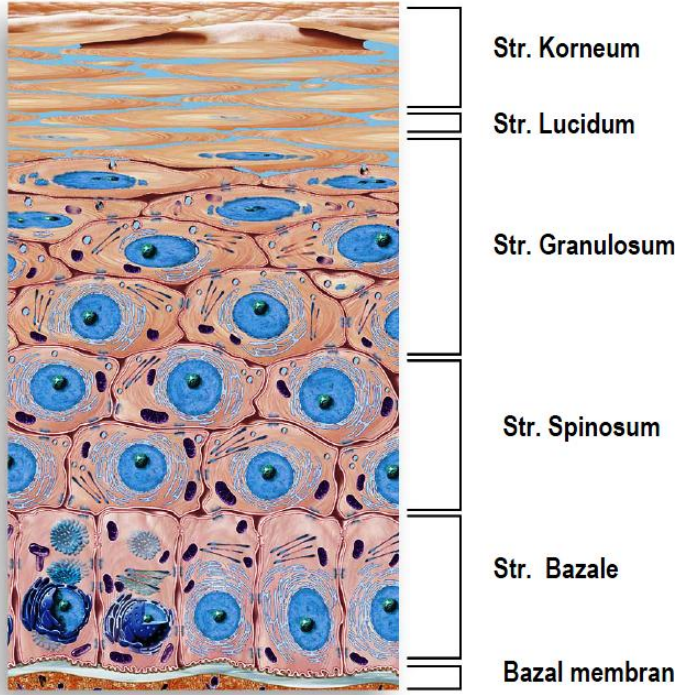
1. Stratum bazale: En alt tabakadır. Bu tabakada yoğun mitotik aktivite vardır ve epidermisin sürekli yenilenmesinden sorumludur. Epidermis, lokalizasyon ve yaşa bağlı olarak değişmekle beraber her 15-20 günde bir yenilenmektedir. Melanosit hücreleri bu tabakada bulunur. Dokunma duyusunu algılayıcı merkel hücreleri de bu tabakada bulunur.

2. Stratum spinosum: Bu tabaka, sitoplazması filamentlerle dolu olan poligonal hücrelerden oluşurlar. Bu filamentlere tonofibriller denilir ve sürtünme ile baskıya karşı direnç oluştururlar. Bu yüzden ayak tabanında daha bol miktarda bulunur. Stratum bazale ve stratum spinosuma “Malpighi tabakası” denilir ve epidermisteki tüm mitozlar bu bölgede olur. Langerhans hücreleri yıldız şekilli hücrelerdir ve özellikle stratum spinosumda bulunur. Bunlar kemik iliğinde yapılan makrofajlardır. Antijenleri T-lenfositlere tanıtırlar ve immun reaksiyonlarda rol oynarlar.

3. Stratum granulosum: Sitoplazmalarında keratohyalin denilen madde bulunduran hücrelerden oluşur. Ayrıca lameller granüllerde bulunur. Bu granüller lipid içerir ve hücreler arası boşlukta bariyer görevi yaparak yabancı maddelerin penetrasyonunu engeller.

4. Stratum lucidum: Derinin kalın olduğu bölgelerde daha belirgin olan bir tabakadır. Yassı hücrelerden oluşur.

5. Stratum corneum: En üst tabakadır. Sitoplazması keratin ile dolu, nükleussuz yassı hücrelerden oluşur. Bu hücreler keratini salgıladıktan sonra boynuzsu hücrelere (horny cell) dönüşürler. Daha sonra da yüzeyden dökülürler.



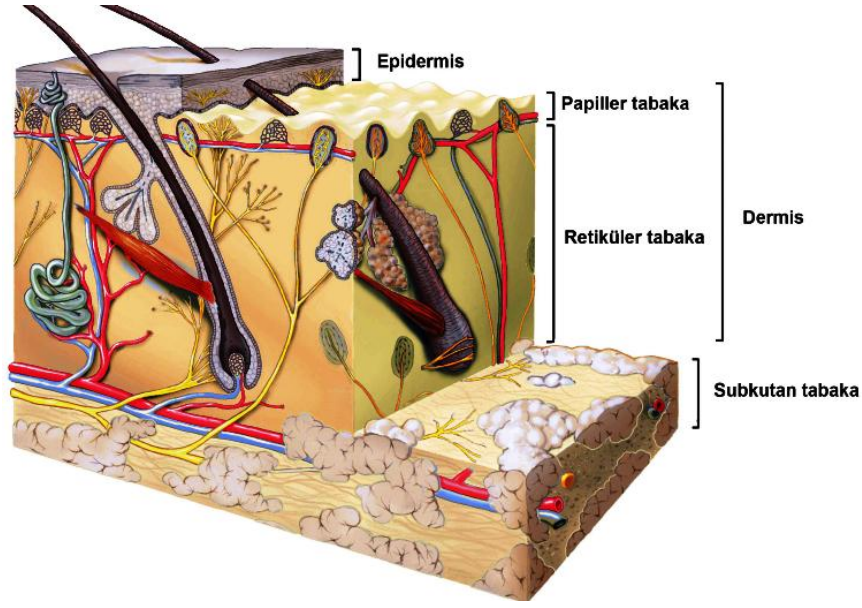
Şekil 1: Epiderminin yapısı

2.1.2. Dermis

Dermis; papiller ve retiküler olmak üzere iki tabakaya ayrılır (Şekil 2).

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.

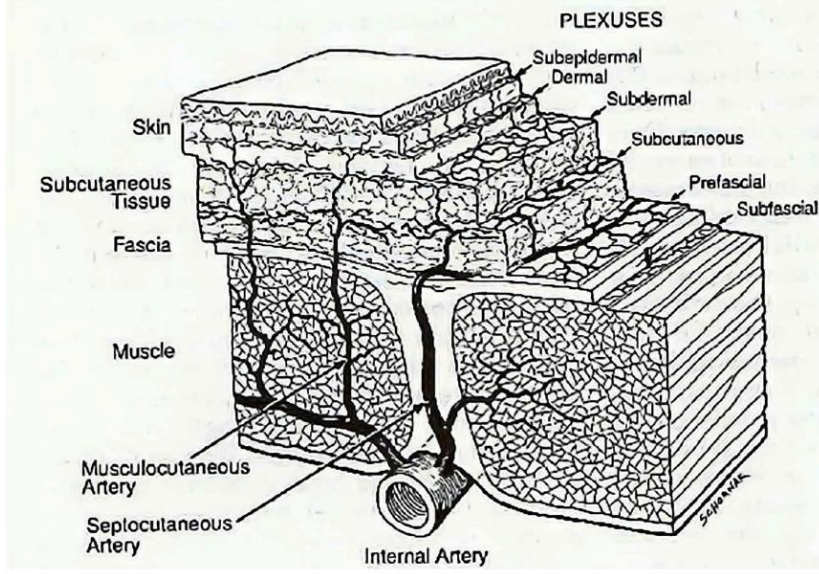
2. Retiküler tabaka: Papiller tabakaya göre daha az hücre bulundurur, daha kalındır ve özellikle tip 1 kollajenden oluşan düzensiz bağ dokusu içerir. Zengin bir kan ve lenf damar ağı mevcuttur. Ter ve yağ bezlerinin salgı hücreleri ve kıl folikülleri bu tabakada bulunur. Sinir bakımından zengindir, sempatik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



Şekil 2: Dermisin yapısı

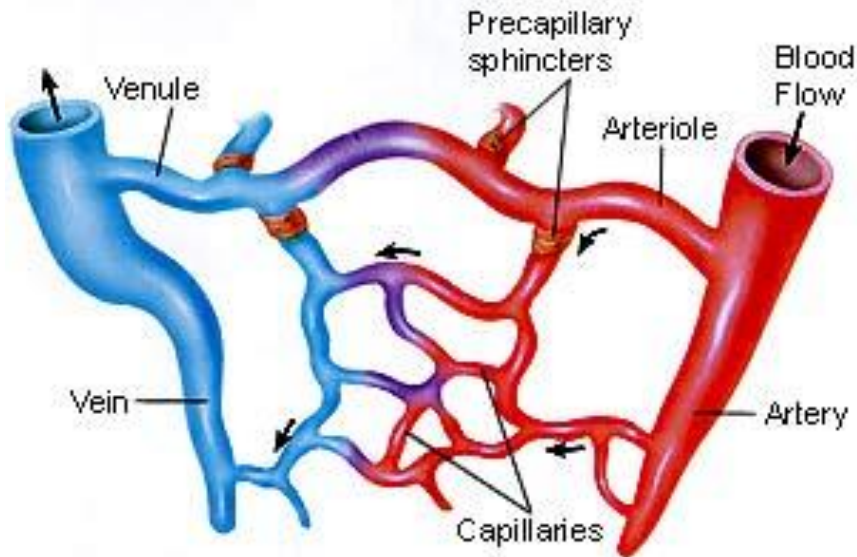
2.2. Derinin Kanlanması

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 ağını ise, fasyal pleksus, subkutanöz pleksus, subdermal pleksus, dermal pleksus ve subepidermal pleksustan oluşur (1). İnsan derisine gelen kan akımı muskulokutanöz arterler ve septokutanöz arterler aracılığı ile olur (2, 3, 4) (Şekil 3). Muskulokutanöz arterler random patern fleplerin kaldırılabilmesine olanak tanırken septokutanöz arterler, aksiyel patern fleplerin oluşmasını sağlarlar (4).



Şekil 3: Derinin kanlanması

Deri perfüzyonunu sağlayan mikrosirkülasyon ünitesi arteriyol, prekapiller sfinkter, kapiller, postkapiller sfinkter, venül ve bu yapının proksimalinde yer alan arteriyovenöz şanttır. Arteriyovenöz şantlar, sempatik inervasyon ile kontrol edilir ve arteriollerde ve prekapiller sfinkterlerdeki vazokonstriksiyon veya vazodilatasyonu kontrol ederek deriye gelen kan akımının kontrolünü sağlarlar (5, 6) (Şekil 4).



Şekil 4: Arteriyovenöz ağ ve prekapiller sfinkterler

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, 6, 7, 8).

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 (8). 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 artırmaktadır. 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 (8).

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 eşik edebilir. Vena komitantesler subkutanöz yağdokunun derin kısmını drene eder, direkt veya indirekt yollarla derin venlere dökülürler. Subdermal pleksus, derinin primer kan kaynağı sayılmaktadır.

Lenfatik sistem; lenfatik kapiller, toplayıcı lenfatikler ve lenf kanallarından oluşur ve mikro dolaşımın bir alt yapısıdır. Flep kaldırıldığında bu lenfatik kanallar hasara uğrayarak flepte ödem gelişimine yol açabilirler. Flep kaldırılması ile hücre içi ve

dışı basınçlardaki değişiklikler sonucu oluşan ödem, hücrelerin beslenmesi için gerekli diffüzyonu ve dolaşımı zorlaştırır.

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 vazodilatör etkilidir. Prostaglandin güçlü bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Lökotrienlerin deri dolaşımını artırdıkları gösterilmiştir (9).

Deri dolaşımının lokal kontrolü: Metabolik düzenleme deride fazla olmamakla birlikte; 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

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 üç fazdan oluşur. Bunlar; inflamasyon, proliferasyon ve remodeling fazlarıdır.

2.3.1. İnflamasyon fazı

İlk olarak oluşan fazdır (Şekil 5). Doku hasarı ve bundan dolayı aktive olan hemostaz sistemi ile faz başlar. İlk olarak hemostaz sistemi içerisinde ki pıhtılaşma kaskadı ve kompleman sistemleri aktive olur ve akabinde fibrin oluşumu ve trombositlerin aktivasyonu ile onlardan salınan PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) ve TGF- β (transforming growth factor- β) yara ortamına çıkarlar. Kompleman sistem aktivasyonu ve trombositlerden salınan mediatörler bölgede vazodilatasyon ve ödem ve bunlara bağlı ısı artışı ve eritem oluşumu, ayrıca PMNL'rin (polimorf nüveli lökosit) bölgeye çağırılması ve PMNL'rin gelmesi ile bakterisidal etkinin başlaması ve bölgedeki yangının devamlılığı sağlanmış olur. İlk 48 saat bölgede hakim hücre PMNL'dir. Daha sonra bölgeye yoğun miktarda monosit göçü başlar. 48. saatten sonra bölgede yavaş yavaş monosit hakimiyeti ve ardından bunların olgunlaşması sonucu oluşan makrofaj hakimiyeti başlar (Şekil 6). Makrofajlar bölgede çöpçül görevi görür ve bakterisidal etkinliğin devamı dışında fagositoz ile yaranın ölü dokulardan temizlenmesini sağlar. Primer yara iyileşmesinde makrofajlar bölgede haftalarca kalabilmektedir ve salgıladığı EGF (epidermal growth factor), TGF- β , FGF, IL-8 (interlökin 8) ve daha birçok mediatör ile doku onarımının temel taşlarını oluştururlar. Yapılan çalışmalarda nötrofil yokluğunda yara iyileşmesinin durmadığı fakat makrofaj yokluğunda ise yara iyileşmesinin kötü yönde etkilendiği biliniyor (11). Lenfositler yara bölgesine gelen en son hücrelerdir. Yaklaşık olarak 5-7. günler arası gelirler. T lenfositlerin hücre popülasyonunun yara iyileşmesinin ileriki proliferatif aşamasını kolaylaştırdıkları yönünde görüşler vardır (12).

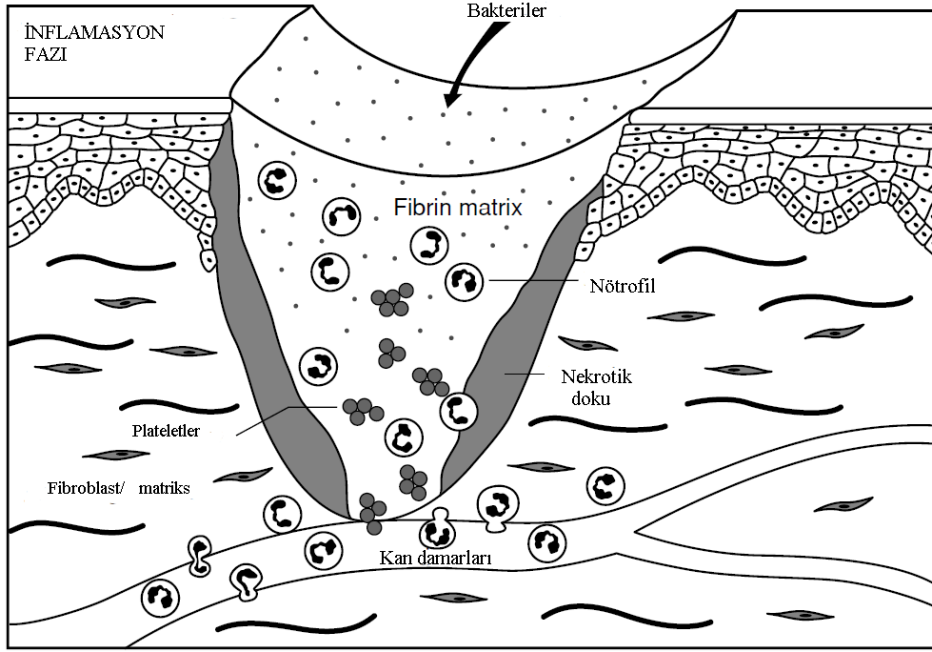
Tablo 1' de yara iyileşmesinde ortama salgılanan mediatörler ile ilgili kısa bir liste vardır ve mediatörler ile ilgili etkilerini arttırmak, azaltmak ve bu şekilde skar oluşumunu azaltmak için tedaviler geliştirilmektedir (13).

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

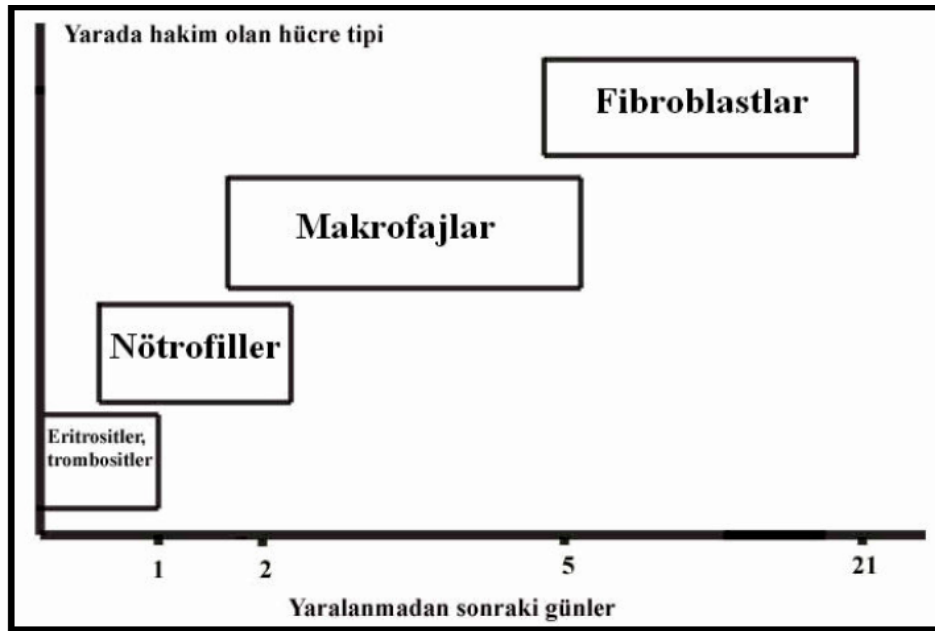
Yara İyileşmesinde Görev Alan Büyüme Faktörleri, Mediatörleri ve Sitokinleri			
İsim	Kısaltma	Kaynak	Etkisi
Transforming growth factor- beta	TGF- β	Trombosit, makrofaj, T ve B lenfosit.	Angiogenez , hücre migrasyonu ve ekstrasellüler matrix oluşumunu uyarıcı, proteaz aktivite inhibisyonu.
Platelet-derived 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 hücrelerini migrasyonu ve çoğalması yönünde uyarır.
Vascular endothelial growth factor	VEGF	Endotel hücresi.	Angiogenezi artırır
İnterlökin 8	İL-8	Monosit, nötrofil, fibroblast, keratonosit, endotel hücresi.	PMN ve makrofaj kemotaksisi, keratonositlerin migrasyonu ve olgunlaşması

Epitelizasyon, yara iyileşmesinin en öncelikli olayıdır. Epitelial hücreler ancak enfeksiyon yoksa ve zeminde canlı bir doku varsa ilerleyebilirler. Açık bir yara epitel ile kapatılmadığı sürece sürekli olarak inflamatuvar fazda kalmakta ve etkin bir kollajen sentezi olmamaktadır. Yaranın dış ortamla ilişkisi kesilene kadar

inflamasyon fazının devam ettiğini bilmek önemlidir. Çünkü bir yara inflamasyon fazında ne kadar uzun süre kalırsa, oluşacak skar dokusu da o derece belirgin olacaktır.



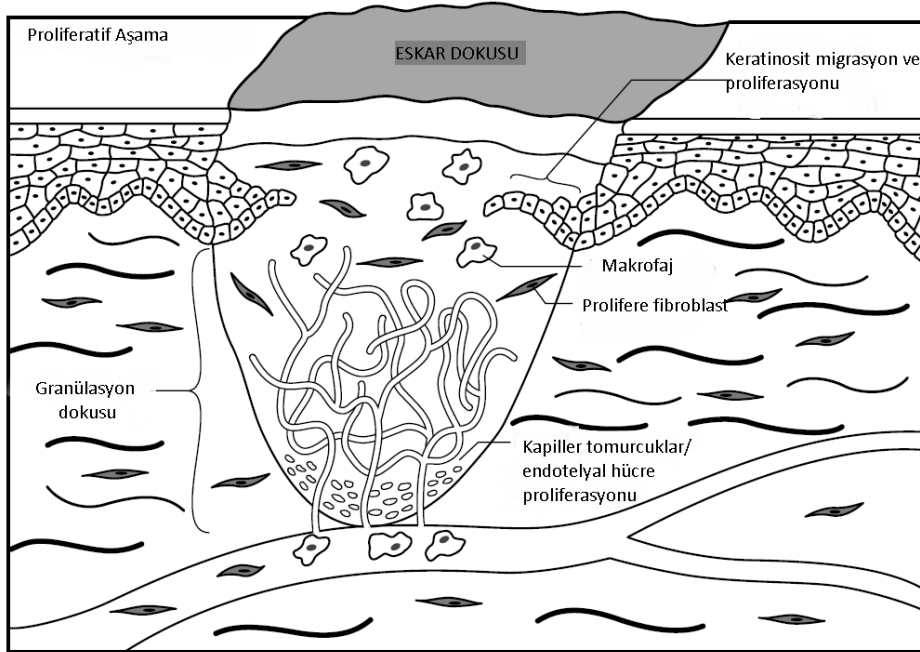
Şekil 5: İnflamasyon fazı



Şekil 6: Yara iyileşmesinde hücreler

2.3.2. Proliferatif faz

5. gün ile 3. haftalar arasındaki süreyi kapsar. Bu dönemde epitel ve konnektif dokuda proliferasyon görülür. Yara iyileşmesinin proliferatif fazında, hücresel düzeyde makrofajlar, fibroblastlar, myofibroblastlar ve endotelial hücreler bulunmaktadır. Yaralanmayı takiben, komşu keratonsitler fenotiplerini değiştirmeye başlarlar. Keratonsitlerin kendi aralarındaki ve bazal membranla aralarındaki desmosomal bağlantılarda regresyon gelişir ve bu sayede hücreler rahatlıkla laterale yer değiştirebilir. Bu olaylar ile eş zamanlı olarak keratonsitlerin sitoplazmasında aktin filamentleri oluşur ve bu durum da yara içerisinde keratonsitlerin rahatlıkla hareket etmelerine olanak sağlar. Daha sonraki süreçte bu serbest hale gelen keratonsit hücreleri kurumuş olan skar ve bu skar altındaki geçici fibrin matriks arasında ilerlerken, özel integrin mediyatörleri aracılığıyla, ekstrasellüler matriks proteinleri (fibronektin, vitronektin ve tip 1 kollajen gibi) ile etkileşim içine girerler (Şekil 7).



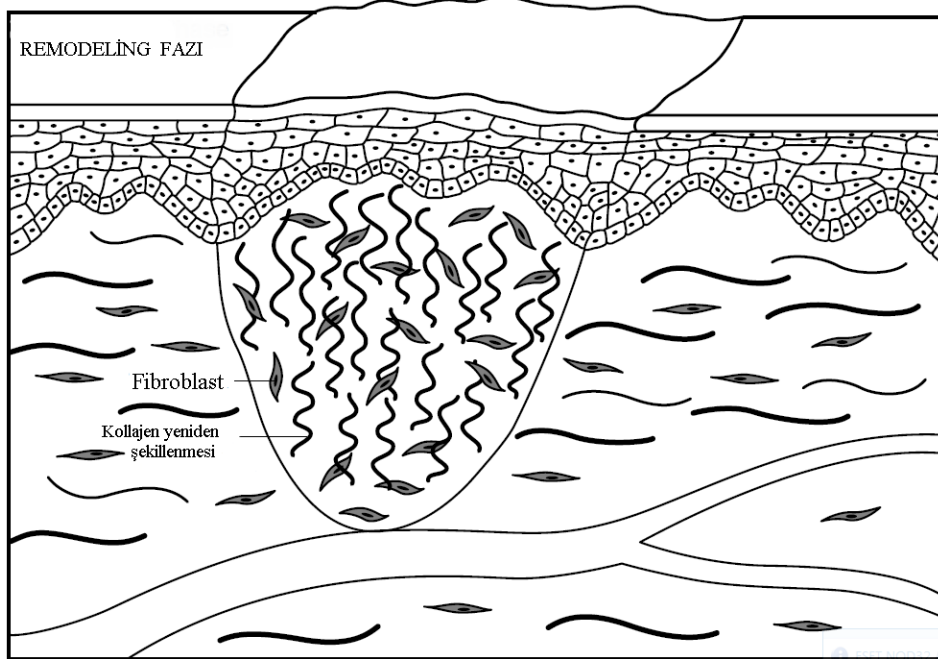
Şekil 7: Proliferasyon fazı

Geçici fibrin matriksi kademeli olarak granülasyon dokusuna dönüşür. Granülasyon dokusu fibroblast, makrofaj ve endotelial hücrelerden oluşur. Bu hücreler granülasyon dokusunun birleşenlerini oluşturan ekstrasellüler matriks ve kan damarlarını meydana getirirler. Granülasyon dokusu yaklaşık olarak 4. günde ortaya çıkar ve granülasyon dokusu oluşana kadar geçen sürede çalışıp ekstrasellüler matriksi oluşturan hücre fibroblastlardır. Fibroblastlar, kollajen, peptid büyüme faktörleri ve diğer ekstrasellüler matriks moleküllerini sentezlediklerinden, proliferatif fazda önemli rolleri olan hücrelerdirler. Fibroblastlar, yara iyileşme sırasında ortaya çıkan kollajen, glikozaminoglikan ve elastin lifleri gibi yapı taşlarının kaynağıdır (14, 15). Makrofajların uyarısı ile fibroblastlar aktive olur ve salgılanan büyüme faktörleri ile endotelial hücreler aktive olarak yeni kan damarları oluşum süreci başlatılır. Proliferasyon aşamasının ikinci önemli olayı da yara kontraksiyonunun başlamasıdır. Bu kontraksiyondan myofibroblastlar sorumludur. 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 (16).

2.3.3. Remodeling fazı

En uzun süren fazdır ve yaklaşık olarak 21 gün ila 1 yıl arası sürdüğüne inanılır. Yara bir kez granülasyon dokusu ile doldurulduğunda ve keratinosit migrasyonu ile üzeri reepitelize edildiğinde bu süreç başlamış olur. En uzun süren aşama olmasına rağmen hala en az açıklanabilen aşama olmayı sürdürmektedir. İnsanlarda, remodeling fazı, yaranın kontraksiyonu ve kollajen şekillendirilmesi süreçlerinin her ikisinin birlikteliği ile karakterizedir (Şekil 8). 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. Fibroblastlar tarafından başta tip 3 kollajen sentezlenirken, remodeling sürecine girilmesi ile birlikte ortamdaki tip 3 kollajen hakimiyeti yavaş yavaş son bulup, yerini tip 1 kollajene bırakacaktır. 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 olamayacağı anlamına gelmektedir. Remodeling fazının sonunda skarda bulunan fibroblastlar da ortamdan çekilirler ve skar dokusu asellüler bir karakter kazanır (17).



Şekil 8: Remodeling 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 (fibroplazi ve gerim kuvveti gecikir) bilinmektedir.

2. Vitamin C: Kollajen sentezi sırasındaki prolin ve lizin hidroksilasyonunda kofaktör olarak görev almaktadır. İnsanlarda c vitamini sentezi yoktur ve 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: Yara iyileşmesi için gerekli en önemli faktörlerden birisidir. İyileşmekte olan bir yara normal dokuya göre çok daha fazla oksijen tüketmektedir. İyileşmekte olan bir yaradaki 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 direk 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 (18).

2.5. Flepler

Flep kan dolaşımının korunarak alıcı alandan verici alana aktarılabilen doku birimidir. Çok sayıda flep tipleri ve sınıflandırma şekilleri mevcuttur. Flepler içerdikleri dokulara (örneğin deri, kas-deri, kemik-deri), defekt ile olan özel ilişkilerine (lokal, bölgesel veya uzak), kan dolaşım şekline (random veya aksiyel) ve ilişkili defekti kapatmak için hareketine göre (örneğin ilerletme, dönme, transpozisyon) tanımlanabilir.

2.5.1. 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. Daha sonraki süreçte, uzun süre flep cerrahisinde çok fazla gelişim olamamış. 1597'de Gaspare Tagliacozzi, italyan metodu olarak bilinen, distal pediküllü kol flebini gerçekleştirmiş.1840'da Carpue'nun 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 (19). 1965'de Bakamjian ilk aksiyel flep olan deltopektoral flebi gerçekleştirmiştir (20). 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 (21, 22, 23, 24). 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 (25, 26, 27). 1981' de Cormack ve Lamberty, fasyiokutan fleplerin altında yatan anatomik prensipleri ve bu fleplerle ilgili sınıflandırmalarını yayınlamıştır (28, 29). Taylor ve Palmer anjiozomları tarif etmiştir (30, 31, 32). Koshima ve Soeda' nın 1989 yılında yaptıkları çalışma sonrasında ilk kez perforatör flep tanımını kullandılar (33).

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 (34, 35, 36).

2.5.2. Fleplerin sınıflaması

Flepler genel olarak alıcı saha kanlanması yetersiz olduğu, özel anatomik yapıların (damar, sinir, vb.) açığa çıktığı bölgelerde gereklidirler. Bu bölgelerde greftin difüzyonla beslenmesi sağlanamadığından, flep ile rekonstrüksiyonu gereklidir (37,38). Flepleri değişik özelliklerine göre sınıflandırmak mümkündür.

A- Kompozisyonuna göre flepler:

Bu sınıflama altında flepler içerdikleri dokunun tipine göre sınıflandırılırlar.

- Kutanöz flepler,
- Fasiyokutan flepler,
- Kas ve kas-deri flepleri,
- Osseokutanöz flepler,
- Kompozit 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. Ayırt edici olarak bu fleplerin vasküler ve anatomik tabanları birbirleri ile çakışır. Klasik bilgi olarak random fleplerde en /boy oranı 1/3 olmalıdır. Flepler delay işlemi ile %50-100 oranında daha uzun kaldırılabilir (39).

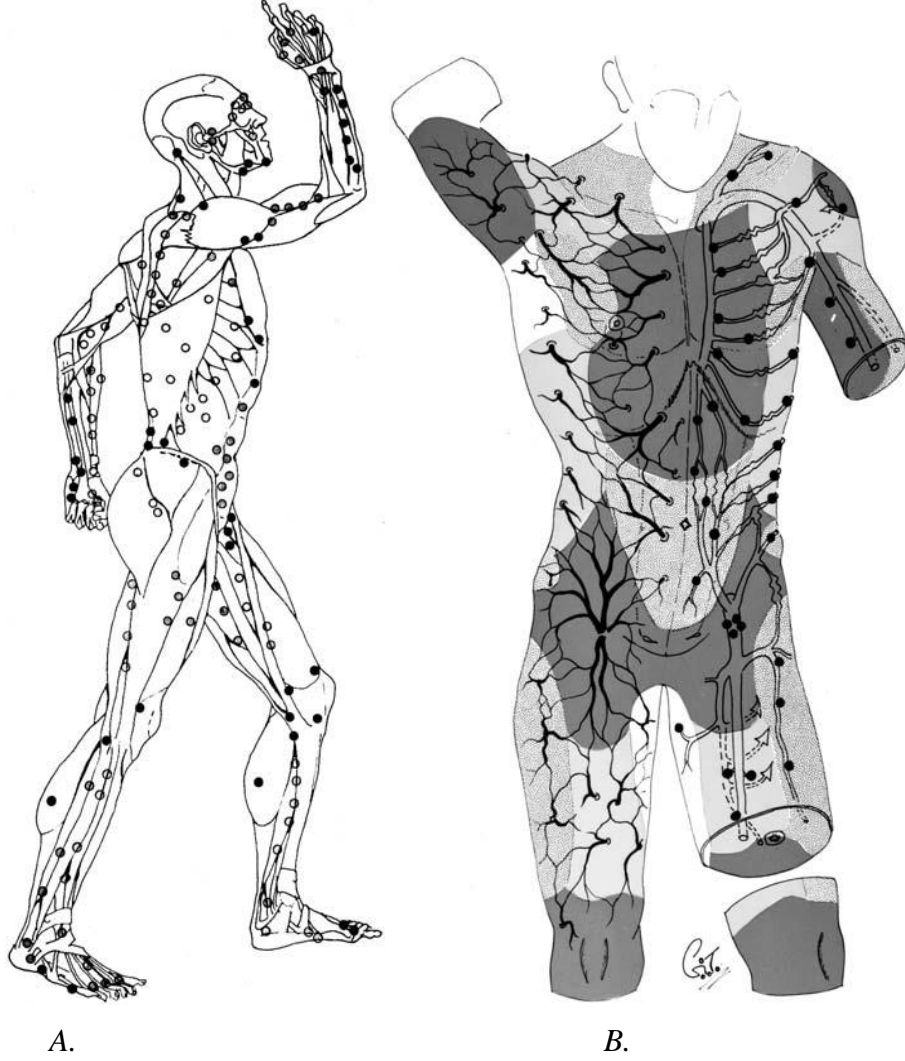
2) Aksiyel patern flepleri (arteriyel kutanöz flepler):

Bu tip deri flepleri, 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. 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 distalde ki 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 (40).

2.5.3 Anjiozom konsepti

Derinin arter ve venlerinin bilinmesi flep ve insizyonlarının planlanması için gereklidir. 1889'da Manchot (41) ve 1936'da Salmon (42) 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 (43). Bu üç boyutlu anatomik alanlar deri ve

kemik arasında uzanan bir kaynak arter ve buna eşlik eden ven(ler) tarafından beslenir (Şekil 9).



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

Her anjiozom eşleşen arterizom (arteriyel alanlar) ve venozom (venöz alanlar) alt gruplarına ayrılabilir. Taylor, başta 40 anjiozom tarif etmiştir (31) ancak bu alanlar da kendi içinde küçük alt birimlere ayrılabilirdiğinden, basit bir tariflemidir.

Klinik uygulamada ise anlamları:

1. Her anjiozom, alttaki kaynak arter ve ven üzerinden kompozit flep olarak birlikte veya ayrı olarak aktarılabilir. 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.

2.5.4. Flep fizyolojisi

1 - Flep Kan Akımının Düzenlenmesi:

Deri kan akımı esas olarak arterioller seviyede düzenlenir. Sempatik etki, prekapiller sfinkter, arteriol ve arteriovenöz anastomozlarda kan akımını düzenler. Sempatik etki sonrası prekapiller sfinkterin kasılmasıyla kan doğrudan arteriovenöz anastomoza yönelir (44, 45). 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 (46).

Deriye olan kan akımı yaklaşık olarak 100 gr doku için 20 ml.'dir. Bu miktar artan metabolik aktivite nedeniyle kaslarda çok daha yüksektir. 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 vazokonstriksiyon gerçekleştiren alfa adrenerjik reseptörler uyarılır. Parasempatik sistem aktivasyonu ile ise vazodilatasyon gerçekleştiren beta adrenerjik sistem reseptörleri uyarılır. Bu hakimiyet arteriyol ve arteriyovenöz anastomoz seviyesindeki damar düz kas tonusuna etki ile gerçekleşir (9, 43, 44).

B: Hormonal dengeleme: Sistemik vazoaaktif maddelerin salınımı sonucu gerçekleşir. Salınım sonucu bu maddeler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak damar tonusuna etki ederler. Sistemik vazokonstriktörler; serotonin, TxA2 ve PGF2 α 'yı içerirken vazodilatatörler ise PGE1, PGI2, histamin, bradikinin ve lökotrien C4 ve D4 ten oluşur.

Flep kaldırılmasını takiben flebin pedikülündeki akım korunsa bile flebin ucundaki akım, ilk 6-12 saatte normalin %20'sinin altına düşer. İlk 12-18 saat süresince ise (ilerleyen lökosit aracılı endotel hasarı, sempatik vazokonstriktörlerin salınımı ve düşen perfüzyon basıncının kombinasyonu nedeniyle) flep distal kısımlarında akım düşüşü devam eder. Distal 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, mikro damarlar iflas eder ve doku ölümü olur (47, 48).

2.5.5. Flep kaybı

Flep kaybının en önemli sebeplerinden birisi yanlış planlama ve yetersiz cerrahi işlemdir. 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 (44, 47). Sigara kullanımı, diyabet hastalığı, hipotansiyon vs gibi sistemik dolaşımı etkileyene faktörlerin olması, cerrahi sonrası gelişen hematoma ve enfeksiyon, cerrahi işlem sonrası pedikülde katlanma, flebe lokal bası gibi faktörler sonucu kan dolaşımında

azalmaya bağlı olarak flep kaybı gerekleŒebilir. Hipoksi sonrası artan reaktif oksijen ürünleri ile de hücre hasarı olabilmektedir (48, 49, 50). Oksijen yetersizliğine bağlı anaerobik solunum başlar ve metabolik ürün olarak serbest oksijen radikalleri oluşur. Flep kaldırılmasını takiben serbest radikaller ile savaŒan süperoksit dismutaz (SOD) enzim oranında akut düşme meydana gelir, glutatyon oranında ise değişim olmaz (51). Süperoksit radikaller endotelde lipit peroksidasyonu ve hücrede membran hasarı yaparak hücre zararına yol açar (52, 53). SOD enzimi verilmesi ile flep yaşayabilirliğinin arttığı gösterilmiştir (50, 51, 54). İskemik dokunun reperfüzyonu sonrası ise ortamda yoğun miktarda oksijen radikalleri oluşur. OluŒan radikaller nötrofil kemotaksisine yol açar. Yoğun miktarda radikal oluşması halinde yoğun miktarda nötrofil göçü başlar ve yoęunlaŒan bu nötrofiller mikrovasküler düzeyde oklüzyona yol açabilmektedir (55). Flep kaldırıldıktan sonra distalde akım %20'nin de altına düşer ve bu yüzden proksimaldeki kan desteğinin distalde kayıp oluşmaması için aksamaması gerekir. İlk başta anlık lokal iskemi sonucu damarlarda vazodilatasyon meydana gelir ancak proksimaldeki perfüzyon basıncında yetersizlik olursa bu vazodilatasyon distal kısmın beslenmesi için gereken kan akımını sağlayamaz.

2.5.6 Yeni damar oluşumu

İki mekanizma ile oluşur; angiogenez ve vaskülogenez. Angiogenez; VEGF, PDGF, vb. büyüme faktörlerinin uyarısı ile endotel hücrelerinin aktivasyonunu, göçünü ve proliferasyonunu içeren aşamalıdır. Büyüme faktörleri ile flep yaşayabilirliğinin arttığı gösterilmiştir (56).

Vaskülogenez; endotel öncü hücrelerine dayandırılmıştır. Doku hasarı, iskemi ve yanık gibi uyarılarla endotel öncü hücrelerinin uyarıldığı düşünülmektedir. Endotel öncü hücre artışında VEGF artışının eşlik ettiği görülmüştür (57).

2.5.7 Flep geciktirmesi (delay fenomeni)

Flebin planlanan operasyondan daha önce, yapılan cerrahi işlem ile kan dolaşımının bir miktar azaltılarak, flep olarak kaldırılacak alanda yeni damarlanma sağlayarak iskemiye toleransın arttırılması işlemidir. Bu işleme “delay fenomeni” denmiştir. Random deri flebinin periferinde kan akımı kesildiğinde, buna cevap olarak flep pedikülünün aksı boyunca kan akımının güçlendiği ve delay işlemi ile hipoksiye hücrelerin alıştığı ve bu sayede total flep kaldırılması sonucu meydana gelen iskemiye daha iyi tolere ettikleri belirtilmiştir. Bu sayede doku nekrozunun azaldığı vurgulanmıştır (39, 58, 59).

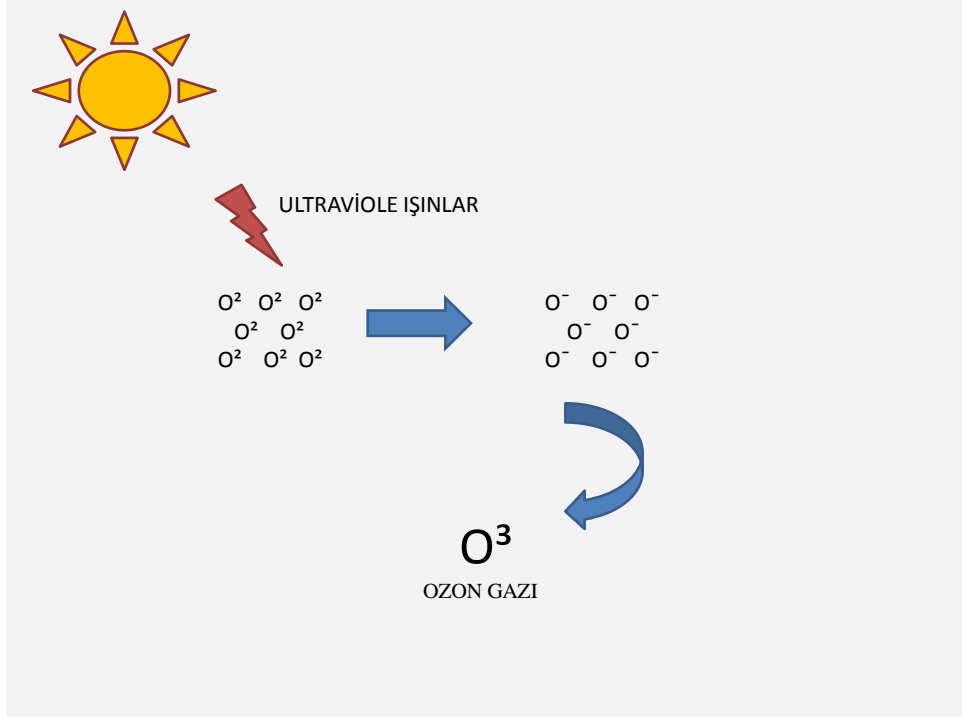
Delay fenomeni sonrası oluşan kısmi iskemi sonucu:

- a) Normalde kapalı olan damarların açılarak flep bölgesine giden kan akımının artması.
- b) Flep içerisindeki damarların, flep uzun ekseni doğrultusunda yeniden düzenlenmesi.
- c) Angiogenez ve muhtemelen vaskülogenezis ile flep içinde yeni damarların oluşumu.
- d) Flep içerisindeki mevcut damarların çapında genişleme meydana gelir.

Sağlıklı bir flep geciktirilmesi için, cerrahi işlemden 10 ile 21 gün önce uygulama yeterli olmaktadır. Klasik cerrahi geciktirme tekniği flep kaldırılacak alana yapılan iki adet paralel insizyonla yapılır (60). Günümüzde ise daha çok flep distalinin kaldırılması ile delay işlemi gerçekleştirilmektedir. Cerrahi delay işlemi ilk olarak Tagliacozzi tarafından 16. yüzyılda burun rekonstrüksiyonu için koldan kaldırılan deri flebinde kullanılmıştır (61). 1965 yılında Milton mevcut olan delay yöntemlerini kıyaslamış ve undermining yönteminin en etkin olduğunu savunmuştur (62). İşlemin adı olan “delay” terimini ise Myers ve Chery kazandırmıştır. Delay işlemi ana operasyondan 3 hafta önce başlatılması halinde, planlanmış olan flepte yeni damar oluşumları gerçekleşmektedir. Günümüzde flep cerrahisindeki gelişmelerden dolayı, delay işlemi daha çok diyabet, sigara vb. predispozan faktörleri olan hastalarda tercih edilmektedir.

2.6 Ozon Gazı ve Klinik Kullanımı

Ozon gazı bilindiği üzere, stratosfer katmanında bulunan ve güneşin zararlı ultraviyole ışınları kıran bir gaz katmanıdır. Yüzeyden yaklaşık 20-30 km yukarıda bulunur. 2-3 mm kalınlığa ve 1mg/m^3 yoğunluğa sahiptir. Ozon (O_3) çembersel üç oksijen atomundan oluşur. Kararsız, depolanamayan, çok açık mavi renkli, keskin kokulu ve havadan daha ağır bir gazdır. Oksijenden 1,6 kat daha yoğundur. Suda çözünürlüğü, oksijene göre 10 kat daha fazladır. Yarılanma ömrü hava sıcaklığında yaklaşık kırk dakikadır. Güneşden gelen güçlü ultraviyole ışınların enerjisi ile atomlarına ayrılan oksijen moleküllerinin birleşip, üçlü yapı oluşturması ile meydana gelir (Şekil 10). Günümüzde ozon gazı oluşturulması için, doğadaki sisteme benzer olarak çalışan yüksek enerjili ozon jenarötörleri kullanılır. Ozon jenareatöründen çıkan gazın yaklaşık %3-5'i ozon gazından oluşmaktadır. Çıkan gazın geriye kalan kısmını havadaki oksijen oluşturur. 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 gibi reaksiyona girmeyen maddelerden yapılması gerekirken, ozon vermek için kullanılan donanımların ise cam, polietilen, polipropilen veya teflon olması önerilmektedir (64).



Şekil 10: Ozon gazı oluşumu

Oksijen molekülü doğada üç formda bulunabilir;

Monoatomik form: Aşırı reaktif ve unstabil formdur. İki adet boş kovalent bağ içerir.

Diatomik form: En sık bulunan ve en stabil olan formudur. Serbest bağı yoktur.

Ozon formu: Aşırı reaktif serbest bağ içerir.

2.6.1 Tarihçe

Ozon gazı elementi ilk olarak XVIII yy. sonlarında keşfedildi. 1785 yılında hollandalı fizikçi Martinus Van Marum, oksijeni elektrik ile temas ettirdi ve bir koku oluştuğunu belirtti. 1848 yılında alman fizikçi C. Schonbein aynı deneyi tekrarladı ve koklanan gaza ozon ismini verdi ve bazı özelliklerini tarifledi. Mariniak ve Delarive, ozonun oksijenin allotropik formu olduğunu belirtti. 1915 yılında A.Wolff birinci

dünya savaşı yıllarında enfekte ve nekrotik olan yaralar ile kemik kırıklarının ozon uygulaması başarı ile tedavi edildiğini, inflamasyon ve apselerin iyileştiğini rapor etmiş. 1957 yılında Warner çalışma amaçlı ozon üretmek için özel geniş manyetik tüpler oluşturdu. 1958 yılında tıpta ilk kullanılan ozon jeneratörü doktor Joachim Hansler tarafından tasarlandı. Klinikte ilk kullanımı ise 1960'ların sonlarına doğru H. Wolff tarafından gerçekleştirilmiştir. Tıpta kullanılan ilk ozon jeneratörü Doktor Joachim Hansler tarafından 1958 de tasarlanmıştır. Klinikte rutin kullanıma H.Wolff tarafından 1960'ların sonlarına doğru sokulmuştur. İlk olarak antiseptik özelliğinden dolayı yara tedavisinde kullanılan ozon gazı, günümüzde bir çok alanda kullanılır hale gelmiştir. Auburg isimli Fransız hekim ise ozon şiringası ile rektal insuflasyon yöntemini geliştirerek enfeksiyonlu bağırsak hastalıklarında lokal etkisinden faydalanmıştır. Daha sonra Knoch adlı hekim rektal insuflasyonunu proktolojiye dahil etmiştir (65).

2.6.2 Etki mekanizması

Sıvı ortamlarda etkisi gazın basıncına, çözünürlüğüne ve sıcaklığına bağlıdır. Vücudun sıvı kısımlarında (kan, idrar, lenf, vs) eriyen ozon gazı, reaksiyona girebileceği bir biyomolekül bulması halinde, bu molekülü oksitler. İlk olarak çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girer ve bunu askorbik asit, ürik asit, glutatyon gibi antioksidanlar, -SH grubu içeren tiyol bileşikleri ve albumin izler. Konsantrasyonuna bağlı olarak karbonhidratlar, enzimler, DNA ve RNA ile de reaksiyona girebilir. Ozon gazı ile reaksiyona giren biyomoleküller, elektron alıcısı olarak görev alırlar (65). Ozon gazı yağlarla reaksiyonunda, her zaman karbon atomları arasındaki çift bağlar etkilenir ancak proteinler ile olan reaksiyonunda ise çoklu aminoasit içeren işlevsel yan zincir bağları etkilenir. Sonuç olarak kontrollü oksidatif stres yaratarak etkisini gerçekleştirir. (66)

2.6.3 Ozon gazının sistemik etkileri

a) Bakterisidal, fungosidal ve virosidal etkinlik:

Ozone gazı oksidatif olarak mikroorganizmaların membranında, yüksek konsantrasyonlarda etki eder ve bu sayede bakterisidal etki sağlar. Lipid zarlı virüsler, funguslar ve gram (+) bakterilerde de etkinliği mevcuttur. Virüslerin tutunma reseptörlerini bloke eder. Ayrıca sitokinlerin ve interleukinlerin salınımını uyararak bağışıklığı artırır (63). Bu mediatörlerdeki artış doza bağlı değildir (67). Sharma ve Hudson tarafından 2008 yılında yayınlanan makalede, ortama verilen 25 ppm [part(s) per million] lik bir ozon gazının 20 dakika içerisinde kuru yüzeyler ve gereçler dahil ortamdaki hastane kökenli pek çok bakteri için (*acinetobacter baumannii*, *clostridium difficile*, ve *metisiline rezistans staphylococcus aureusa*, vb.) bakterisidal olduğu gösterilmiştir (68).

b) Antiinflamatuvar etkinlik:

Araşidonik asit ve türevleri olan prostaglandin ve lökotrienleri okside ederek, antiinflamatuvar etkinliği olan bu maddelerin etkinliğini azaltmış olur. Bu durum bronşial astıma, ozon terapinin olumlu etkisinin sebebidir (65).

c) Analjezik etki:

Allopeptit olarak adlandırılan ve albuminoliz ürünleri olan bu maddelerin oksidasyonu ile bu etkisini sağlar. Allopeptitler hasar görmüş dokuda sinir duyusunun yoğunluğuna etki ederler (68).

d) Detoksifikasyon:

Karaciğerde ki ve böbrekte ki metabolik aktiviteleri uyararak, bu organların detoksifikasyon oranını artırır (67).

e) Antioksidan etki:

Kontrollü oksidatif strese yol açar, hücre membranındaki lipidlerin oksidasyonunu gerçekleştirerek. Oksidatif stres sonrası, vücutta bulunan SOD, GSH-

peroksidaz (GSH-Px), GSH-redüktaz (GSH-Rd) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin üretimi artar (66).

f) Hemostatik etki:

Yüksek dozda eksternal kullanılışı yoğun hiperkoagülasyona yol açmaktadır ancak düşük dozda parenteral kullanışı ise fibrinolitik aktiviteyi artırarak trombolitik aktivitenin azalmasını sağlamaktadır (70).

g) İmmün-modülatör etki:

Bu etkisi ozonun dozuna bağlı olarak değişir. Düşük dozlarda ozon gazı, makrofaj ve monosit zarına etki ederek ozonoit ürünlerin oluşumuna yol açar ve bu ürünlerin oluşmasına cevap olarak bu hücrelerden sitokin salınımı gerçekleşir. Bu salınan sitokinler sonucu non-spesifik savunma sistemini (vücut sıcaklık artışı, akut faz reaktan artışı) aktive eder ve daha sonra humoral savunma sistemi aktive olur. Yüksek konsantrasyonlarda ise yine makrofaj ve monositlerin zarında yoğun lipid peroksidasyonuna yol açar ve bunun sonucunda bu hücrelerden sitokin salınımı durur. Bu hücrelerin aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak, onlarla ilişkili T ve B lenfositlerin aktivitelerinde azalma olur. Bu etkisi romatoid artrit, skleroderma, vb sistemik hastalıklarda ilaçsız tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. (63)

h) Spesifik hücrelere etkisi:

- Kemik iliğinden kök hücrelerin ayrılmasını sağlar (70).
- Alyuvarlarda Hemoglobin eğrisini sağa kaydırarak, doku perfüzyonuna yardımcı olur (71).
- Endotel hücrelerinde vazodilatasyona yol açar (72).

2.6.4 Ozon gazının klinik uygulama yöntemleri ve etkileri

a) Ozonlu su:

Burada dikkat edilmesi gereken ilk husus serum fizyolojik yerine, distile su kullanılmasıdır. Çünkü serum fizyolojik kullanıldığı taktirde, reaksiyon sonucu hipoklorik asit oluşma riski mevcuttur. Ozonlu sudaki ozon miktarı yaklaşık olarak 5mg/l (O3/O2) , saturasyonu ise 18-20 µg/ml dir. Ozonlu su cerahide yıkama ve irrigasyon amaçlı kullanılabilir. Oral alımı halinde, özafajit, gastrit ve ülsere iyi gelmektedir. Ağız içi gargara yapılarak, ağız içi kontamine yaraların temizliğinde, stomatitde, oral candida enfeksiyonunda kullanılmaktadır. Yarılanma ömrü kısa olduğundan , ozonlu suyun 30 dk. içerisinde kullanımı gerekmektedir.

b) Peroksidik yağlar:

Bitkisel yağların (zeytin yağ, ayçiçek yağı, vb.) içerisinde ozon gazı geçirilmesi halinde, ozonidler ve peroksit lipit ürünleri oluşmaktadır. Ozon içerikli yağlar, ozon içerikli suya göre daha yüksek antiseptik etkinliğe sahiptirler. Ozonlanmış olan yağda açığa çıkan peroksit ürünlerin ve ozonidlerin antioksidan enzimleri arttırdığı bilinmektedir. Yanık ve yara tedavisinde, iyileşmeyi %40 oranında hızlandırdığı yönünde bilgiler mevcuttur (73). Farklı konsantrasyonlarda ve alımlarda, farklı tedavi türleri için kullanılmaktadırlar.

- 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.

c) Rektal–vaginal kullanımı:

Bu uygulama için jenil şırınga veya özel poli-klor-vinil tüpler kullanılmaktadır. İşlemden 1-2 saat önce lavman yapılarak rektum boşaltılmaktadır. Hasta soluna yatmalı ve dizlerini karnına çekerek pozisyon almalıdır. Rektal yolla uygulanması hastaya rahatsızlık vermez, çünkü O₃ gazı direkt olarak intestinal mukozası tarafından emilir; buna ek olarak tüp ve torbalar tek kullanımlık olduğundan tamamen sağlıklıdır. Verilecek ozon gazı miktarı 10-60 mg/l (O₃/O₂) ile volüm aralığı 150-1000 ml arası olacak şekilde, etki planlanan patolojiye göre seçilebilmektedir. Yenidoğan için volüm 20-50ml arası, çocuklar için 50-100 ml arası tutulmalıdır (74). İlk olarak bölgedeki bakterileri ve patojenleri etkisi hale getirir ve bölgede diğer lokal etkilerini oluşturur. Ayrıca rektal emilim yoluyla kan dolaşımına ozon gazı karışarak ikincil etkilerini oluşturur. Aynı şekilde farklı dozlarda vaginal hastalıklar için de kullanılabilir.

d) Minör otohemoterapi:

Uygulaması kolaydır. İmmuniteyi güçlendirmek amaçlı kullanılır. Hastadan 5-10 ml alınan venöz kan 10-40mg/l (O₃/O₂) oran olacak şekilde ozonlandıktan sonra, intramuskuler olarak enjekte edilir.

e) Major otohemoterapi:

Hastadan intravenöz yolla alınan kan, içinde antikoagülan bulunan steril bir kan torbasına toplanır. Kan torbasının hacmine uygun olarak 300 cc ye kadar kan alınabilir. Burada dikkat edilmesi gereken, kan torbasına ozon gazı verildikten sonra, torbanın gaz ile dolarak patlamamasıdır. Torbadaki kandaki ozon miktarının 40 mg/l (O₃/O₂) geçmesi halinde hemoliz yaptığı belirtilmiştir (75). S. Rilling ve R. Vieban (1987), ozon dozunun 6-10 mg/l tutulması halinde immün süpresif etkisinin olduğunu ve otoimmün hastalıklarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir (76). R.D.Rentschke (1986), 1-3 mg/l tutulması halinde aterosklerozda, kontamine cerrahi alanlarda ve immün stümlasyon gerekli kronik hastalıklarda kullanılabileceğini

belirtmiştir (77). Akut hepatitte ozon dozunun 8-9 mg/l olması gerektiği H. Wolf tarafından belirtilmiştir (78).

f) Lokal tedaviler:

Kronik yara ve ülserlerde, bölge serum fizyolojik ile temizlendikten sonra özel torba ile sarılır ve torbanın içine ozon gazı verilerek 15-20 dakika yaranın teması sağlanır. Ülserlerde başlangıçta 5-6 mg/l ozon dozu kullanılırken, granülasyon aşamasında ise 1-1,3 mg/l ozon dozu kullanılmalıdır (63). Kas ağrıları gibi durumlarda yada belirli bölgelerdeki yağların eritilmesi amacıyla gaz direk doku içine enjekte edilebilir. Ayrıca kozmetik sektöründe antiaging olarak ozonlanmış yağ ve kremler tüketiciye sunulmaktadır.

2.6.5 Ozon gazının plastik cerrahide kullanımı

Pek çok alanda kullanılan ozon tedavisi, plastik cerrahide daha çok yara ve yanık tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik yaralarda ve ülserlerde, rus kaynaklarında, bakterisidal etki amaçlı, ozon gazı dolu poşet ile yaranın 15-20 dakika günde 2-3 kez teması önerilmektedir (63). Yine aynı şekilde ozonlu gazı dolu poşet ile ülser aşamasında 5-6 mg/l ve ilerleyen süreçte granülasyon gelişmesi halinde dozun düşürülerek 1-1,3 mg/l şeklinde uygulanması önerilmektedir. Kronik yaraların epitelizasyon aşamasında ozonlu yağında kullanılabileceği belirtilmiştir. Ateşli silah yaralanması sonucu, greft ile rekonstrüksiyon edilen hastalarda, ozon gazı uygulamasının greft başarısını %40'dan % 70'e çıkarttığı bildirilmiştir (79). S. Dolphin 1979 yılında 200 kronik yaralı hastanın 187 tanesinin, ozon tedavisi sonucu iyileştiğini bildirmiştir (80). Ozon terapinin, endotelial seviyede NO/02 oranının tekrar dengelenmesini sağlayarak, diyabetik ayak oluşumunu önlediği iddia edilmektedir (81). Ozon tedavisi ile kronik yaralarda iyileşmenin %40 oranında arttığı vurgulanmıştır (82). Lokal tedavilerde 80 ve 100 µg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda ozon "yarayı temizlediği", diğer bir deyişle dezenfektan görevi gördüğü, 10-40 µg/mL civarında ise "yarayı iyileştirdiği" ya da epitelizasyonu ve granülasyonu arttırdığı rapor edilmiştir (64). A. Agrillo 2007 yılında yayınlanan

makalesinde, mandibular osteomyelit tedavisinde ozon terapinin etkili olduğunu belirtmiştir (83).

2.6.6 Ozon gazının yan etkileri ve kontrendikasyonları

En sık rastlanan yan etkisi hemolizdir. Teropatik dozlarda dahi %0,4 - % 1,2 arasında olabileceği belirtilmiştir ve F. Cataldo, 2005 yılında yaptığı çalışmada, hemoglobin ve kolesterol molekülleri üzerine ozonun yıkıcı etkisi olduğunu belirtmiştir (84). Ancak 2007 yılında A. Agrillo ise insan kanı üzerinde yapılan çalışmada F. Cataldo'nun bulgularının aksi yönünde tespitler elde etmiştir (85). Daha çok major hemoterapinin kontrendikasyonları net bir şekilde belirtilmiş olup, bunlar:

1. Hamilelik
2. ACE inhibitörü kullanan hastalar
3. Kanama diatez bozuklukları ve hemorajik felç öyküsü bulunanlar
4. Trombositopeni, hipertiroidizm ve kalp sorunları olan hastalar olarak bildirilmektedir.

Ozon teraphi düşük dozlarda koagülasyonu azalttığından, hastaların tedavi sürecinde antikoagülan tedavi alıyorlarsa, kesmeleri gerekmektedir. Ozonlu yağ ile yapılan lokal yara tedavilerinde henüz herhangi bir komplikasyon ve dolayısı ile kontrendikasyon bildirilmemiştir. Ozon günümüzde daha çok Avrupa ve doğuda uygulanmakta olan bir tedavi seçeneği olup, ana tedaviden ziyade yardımcı tedavi seçeneği olarak görülmektedir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından ozon toksik kabul edildiğinden, amerikada kullanımı söz konusu değildir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Ünitesi Etik Kurulu toplantısında görüşülerek etik kurul açısından onaylanmış olup Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Hayvanlarda Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Denekler

Çalışmada deney hayvanı olarak 40 adet dişi erişkin, 250-300gr ağırlığında Wistar rat kullanıldı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldılar. Grupların her biri 10'ar adetten oluşmaktaydı.

Gruplar şu şekilde sıralandı: Kontrol, bitkisel yağ, ozonlu bitkisel yağ(peroksidik yağ) ve hemoozonterapi grubu.

İntraperitoneal pentotal anestezisini takiben sıçan sırtıderisinden kranial bazlı 3×11 cm'lik modifiye McFarlane flebi pannikulus karnosus'üiçerecek şekilde kaldırıldı. Flep 3/0 atravmatik keskin prolen ile yatağına 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 uygulandı. 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 bitkisel yağ (n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine sütüre edildikten sonra postoperatif takipte bitkisel yağ ile nemlendirilmiş steril gazlı bez kullanılarak flep alanının kapalı pansumanı gerçekleştirildi. Günlük pansumanlar aynı şekilde, yedinci

güne kadar uygulandı. Günlük pansumanlar esnasında ratlar kontrol edilerek, flep alanlarının digital kaydı alındı ve aynı şekilde günlük pansumanlar uygulandı. 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 bitkisel yağ (n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine suture edildikten sonra, postoperatif flep alanı pansumanı ozon gazı ile perokside edilmiş yağ ile nemlendirilmiş steril gazlı bez kullanılarak kapalı olarak uygulandı. 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.

4. Grup hemoozonterapi (n=10): Flepler kaldırıldıktan ve yerine suture edildikten sonra postoperatif rektal yoldan ozon gazı verilerek sistemik dolaşımı ozon gazının difüze olması sağlandı. Flep alanlarının pansumanı, serum fizyolojik ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi ve günlük pansumanlar aynı şekilde yedinci güne kadar uygulandı. Günlük pansumanlar esnasında rektal yoldan ozon gazı enjekte 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.

3.2. Deney

3.2.1. Ameliyat öncesi hazırlık

Hayvanlara intraperitoneal 40mg/kg dozunda pental sodyum (İ.E. Ulugay, Türkiye) ve 8mg/kg im. Ketamin (Pfiser, Türkiye) anestezisi yapıldı. Anestezi derinliği çene ve iskelet kas tonusuyla izlendikten sonra, elektrikli traş makinası yardımı ile tüm deneklerin sırt bölgeleri traşlandı (Şekil 11,12).



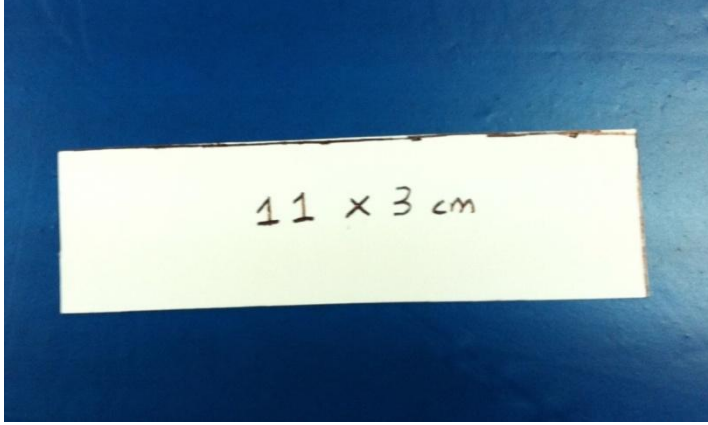
Şekil 11: Sıçan derisinin makine ile tıraşlama



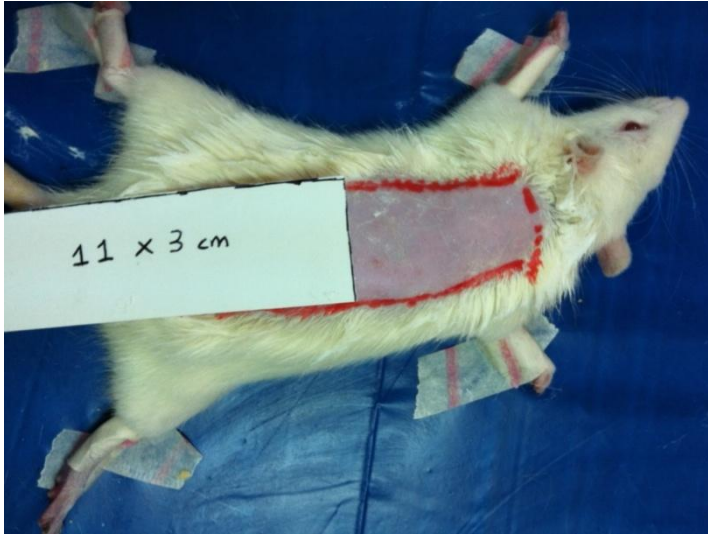
Şekil 12: Tıraşlama sonrası kaldırılmaya hazır flep alanı

3.2.2. Fleplerin kaldırılması

Ameliyat öncesi sıçanlara uygulanan anestezi derinliği tekrar kontrol edildi. Modifiye McFarlane flebi kranial bazlı olarak, 3×11 cm boyutlarında hazırlanan karton kalıp yardımıyla sıçan sırt derisine cilt çizim kalemı kullanılarak işaretlendi. (Şekil 10,11).



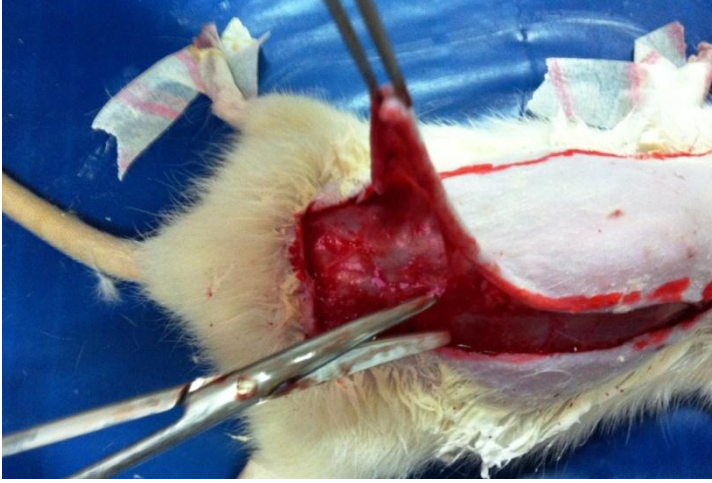
Şekil 13: Flep çizim kalıbı



Şekil 14: Flebin çizilmesi

Polivinilpirolidon iyot (batticon sol 1000ml Adeka) ile lokal saha temizliği yapıldıktan sonra bistüri yardımı ile random flep sınırlarından insize edildi. Pannikulus karnosus da dahil edilerek künt diseksiyonla eleve edildi (Şekil 15). Hemostaz sağlandıktan sonra 3/0 keskin propiolen suture materyali ile flep yerine

sütüre edildi (Şekil 16). İşlemler sırasında asepsi kurallarına uyuldu. Operasyon sırasında sıçanın idrar ve dışkı çıkarması durumunda uygulanan ilk dozun üçte bir oranında yeniden anestezi ajanı verilerek anestezinin devamı sağlandı. Bu işlemlerin hepsi tüm deney gruplarına aynen uygulandı.



Şekil 15: McFarlane flebinin kaldırılması



Şekil 16: Kaldırılmış flebin sütüre edilmiş hali

Flebin yerine s t rasyonunu takiben, hayvanın grubuna uygun olarak planlanan pansuman ve rektal yoldan ozon uygulaması 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. Pansumanlar ve rektal ozon gazı uygulaması

Grup 1: Flep alanının pansumanı günlük olarak serum fizyolojik (%0,05 NaCl) ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi (şekil 17).

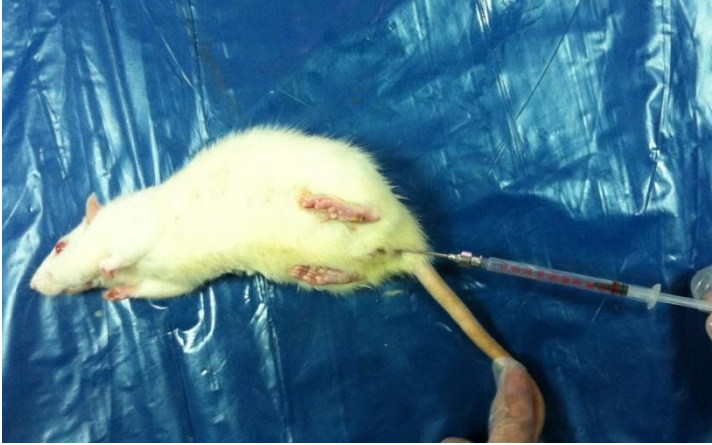
Grup 2: Flep alanının pansumanı günlük olarak 50 ml bitkisel yağ ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak gerçekleştirildi.

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

Grup 4: Pansuman  ncesi 0,5mg/kg (O₃/O₂) oranına uygun olarak, ozon reaktörü ile 10 mg/l(O₃/O₂) oranında üretilen ozon gazı enjektörde muhafaza edilerek, ml sinde 50  g/ml olacak şekilde hayvan laboratuvarına taşındı ve hayvanların ağırlığına uygun olarak uygulandı. Uygulama  ncesi ilk olarak metal kanül ile rektal uyarı verilerek, ratların defekasyonu sağlandı. Defekasyon sonrası metal kanül aracılığı ile rektal yoldan deneklere ağırlığına uygun dozda (0,5mg/kg O₃/O₂) ozon gazı uygulanarak, sistemik dolaşıma ozon gazının geçmesi sağlandı (şekil 18). Daha sonra flep alanının pansumanı günlük olarak serum fizyolojik (%0,05 NaCl) ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile kapalı olarak yapıldı.



Şekil 17: Günlük steril gazlı bez ile uygulanan kapalı pansuman



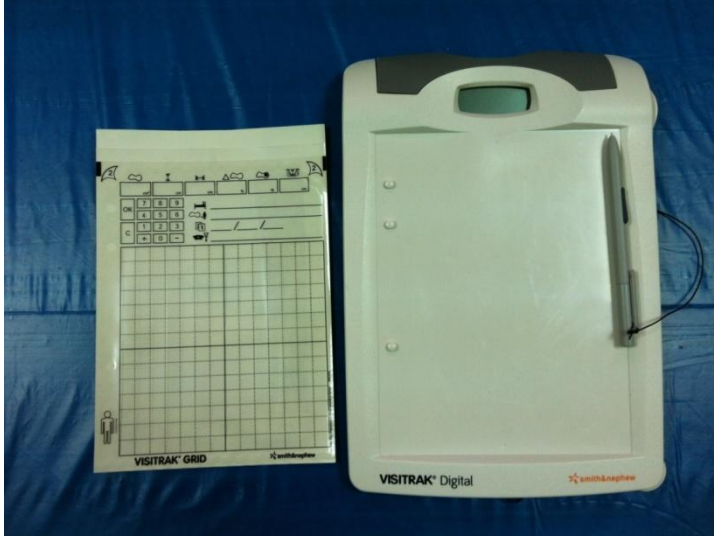
Şekil 18: Rektal yoldan ozon gazının uygulanması

3.2.4. Ötenazi işlemi ve örneklerin alınması

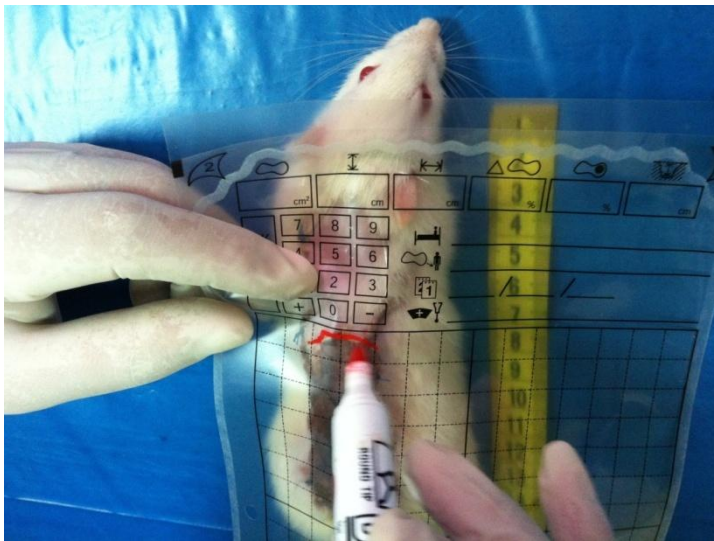
Postoperatif 7. günde, tüm hayvanlar intraperitoneal 40 mg/kg dozunda pentotal enjekte edildikten sonra anestezi altında servikal dislokasyon gerçekleştirildi. Sakrifikasyon sonrası nekroze alanların ölçümleri ve digital fotoğraflamaları yapıldı. Daha sonra, flepler eksize edildi ve ayrı kaplarda olmak üzere patolojik inceleme amaçlı %10'luk nötral formalin solüsyonunda fikse edildi.

3.2.5. Yüzey Alan Ölçümleri

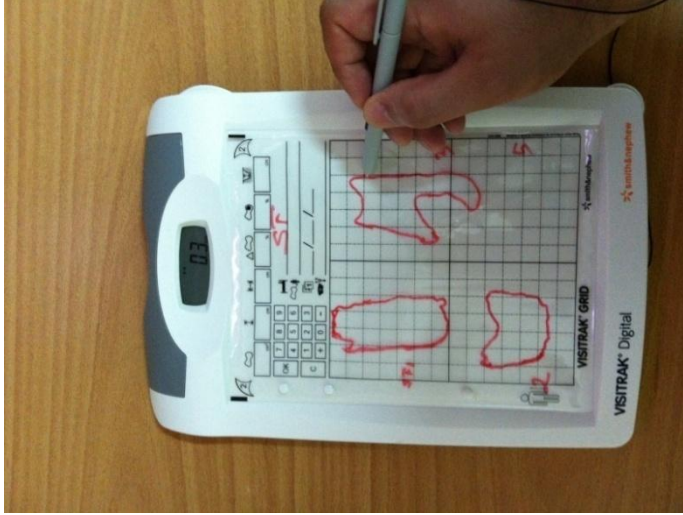
Ölçüm için visitrak vigital ölçüm cihazı (Smith Nephew) kullanıldı (Şekil 19). Yedinci günde flepler eksize edilmeden önce, ötanaziyi takiben nekroze flep alanları çizildi ve ölçüldü (Şekil 20). Flepte ki epidermoliz alanları, sonrasında epitelizasyonla iyileştiği için sağlam deri alanları kapsamında değerlendirildi.



Şekil 19: Visitrak digital cihazı



Şekil 20: Nekroz alanının çizimi



Şekil 21: Visitrak digital cihazında nekroz alanlarının ölçümü

3.3. Histopatolojik Değerlendirme Metodu

Değerlendirme, 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 arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanmış olan ‘tavşan modelinde vajinal ve abdominal cerrahi yaraların iyileşmesinin histolojik karakteristiği’ nin incelendiği makalesi baz alınarak yapıldı (86). 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.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19,0 paket programı kullanılmıştır. Ölçüm değişkenleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verilmiştir. Ölçüm değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin 4 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Bulgular

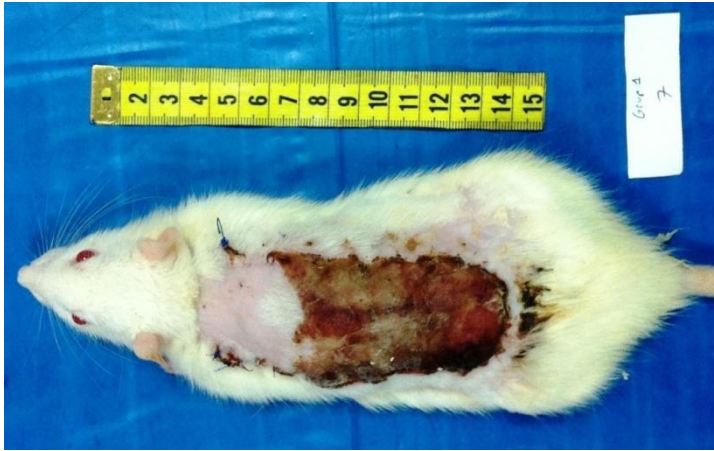
Gruplardaki tüm ratlar yedinci gün sonunda flepdeki nekroze kısımlar “visitrak digital” cihazı kullanılarak ölçüldü. Tam kalınlıktaki nekroz alanları, flebin nekroze alanları olarak incelenirken, epidermoliz alanları daha sonra epitelize olacağından yaşayan alanlar olarak değerlendirildi.

Grup 1(kontrol):

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **43,61**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **18,79**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **67,50** olarak tespit edildi.



Şekil 22: Grup 1, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

Grup 2(bitkisel yağ):

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **76,38**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **34,55**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **85,16** olarak tespit edildi



Şekil 23: Grup 2, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

Grup 3 (ozonla perokside edilmiş bitkisel yağ) :

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **77,81**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **34,64**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **89,40** olarak tespit edildi.



Şekil 24: Grup 3, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

Grup 4 (hemoozonterapi) :

Flebin yaşayan alanları ortalaması: % **88,65**

Flebin ölçülen en düşük yaşayan alanı: % **78,19**

Flebin ölçülen en yüksek yaşayan alanı: % **99,10** olarak tespit edildi.

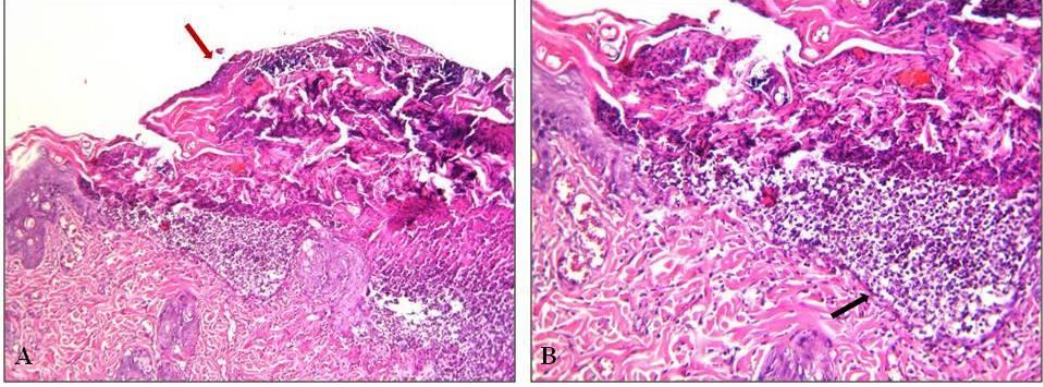


Şekil 25: Grup 4, ameliyat sonrası 7. günden görünüm.

4.2. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

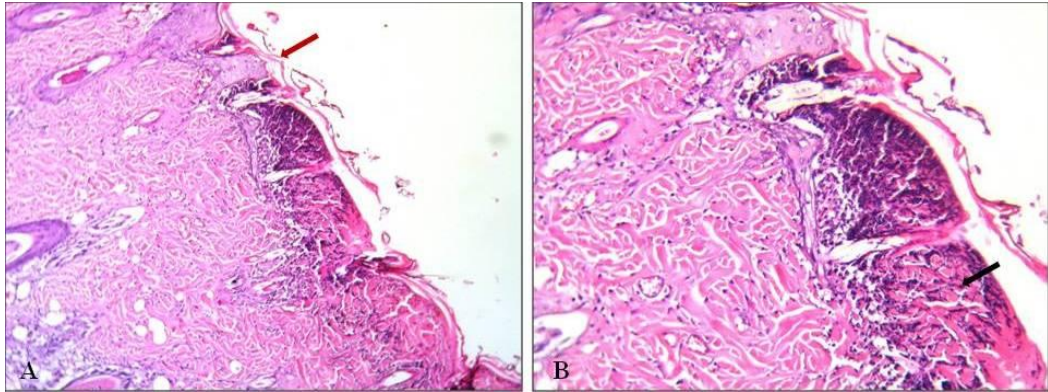
Abramov ve arkadaşlarının histolojik skorlama sistemi temel alınarak yapılan histopatolojik değerlendirmedeki akut inflamasyon parametresi nötrofil lökosit hakimiyeti temsili olarak kabul edilirken, kronik inflamasyon plazma, lenfosit gibi mononükleer tipte iltihabi hücrelerin varlığı ile tanımlandı. Granulasyon dokusunun varlığı ve fibroblast maturasyon derecesi, fibroblastların dizilimi ve şekilleri ile tanımlandı. Matür fibroblastlar ince ve genellikle sıkışık, paralel tabakalar halde dizilim gösterirken, immatür fibroblastların yıldız şekilli ve daha az organize halde oldukları gözlemlendi.

Kontrol grubuna ait preparatlarda, tüm parametreler göz önünde bulundurulduğunda yara iyileşmesinin diğer gruplara göre daha kötü olduğu, geniş ülserasyon alanı içerdiği, yüzey reepitelizasyonun olmadığı, yüzeyinin eksudayla örtülü olduğu ve granulasyon dokusunun varlığı gözlemlenmiştir (Şekil 26).

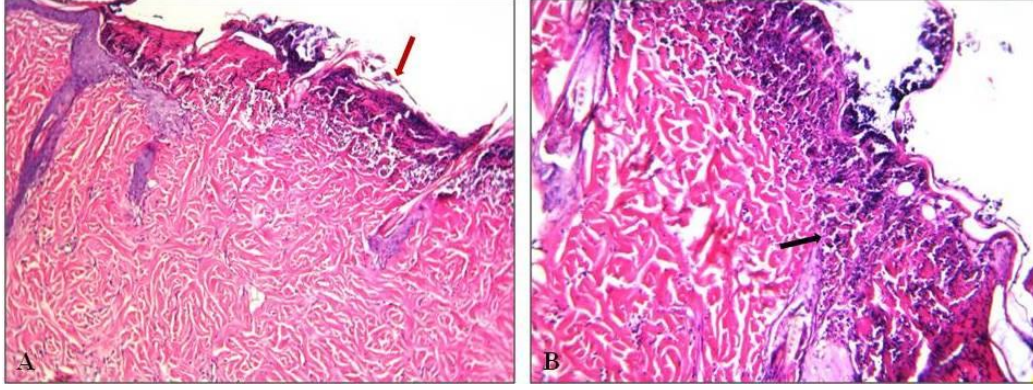


Şekil 26: Kontrol grubuna ait histopatolojik görünüm. A) Kalın eksuda tabakası ve geniş ülserasyon alanları. (kırmızı ok) B) Akut inflamasyonun hakim olduğu (siyah ok), yüzey reepitelizasyonun olmadığı deri kesitleri (H&E, A,B; X100, X200).

Yağ ve ozonlu yağ tedavisi alan gruplara ait preparatların incelenmesinde, birbirine benzer yakınlıkta iyileşme izlenirken, kontrol grubuna göre daha iyi, hemoozonterapi grubuna göre ise daha kötü iyileşme olduğu saptanmıştır (Şekil 27-28).

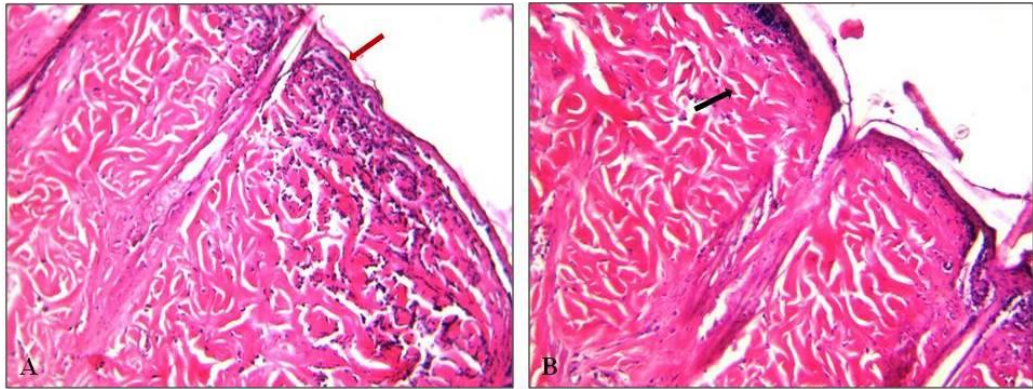


Şekil 27: Yağ tedavisi alan gruba ait histopatolojik görünüm. A) Yüzeyde parsiyel reepitelizasyon alanlarının izlendiği, granülasyon dokusuyla karakterize iyileşme alanları. (kırmızı ok) B) Akut ve kronik inflamasyonun gözlemlendiği, immatür fibroblastik maturasyonun (siyah ok) olduğu deri kesitleri (H&E, A,B; X100, X200).



Şekil 28: Ozonlu yağ tedavisi alan gruba ait yara iyileşmesinin histopatolojik görünüm. A) Yüzeyde yer yer ülserasyon ve parsiyel reepitelizasyon alanları (kırmızı ok) izlenmekte. B) Akut ve kronik inflamasyonun gözleendiği, granülasyon dokusu (siyah ok) ve immatür fibroblastik maturasyonun olduğu deri kesitleri (H&E, A,B; X100, X200).

Hemoozonterapi grubuna ait preparatlarda yara iyileşmesi diğer gruplara göre daha iyi olmakla beraber tama yakın yara iyileşmesi gözlenmemiştir. İyileşmenin izlendiği alanlarda, reepitelizasyon, dermiste iyi gelişmiş kollajen bantlar ve matür fibroblastların varlığı gözlenmiştir (Şekil 29).



Şekil 29: Hemoozonterapi grubuna ait histopatolojik görünüm. A) Yüzeyde tama yakın matür reepitelizasyon alanları (kırmızı ok) ve hafif kronik inflamasyon bulguları içeren deri örnekleri. B) Reepitelizasyon altında dermiste iyi gelişmiş kollajen bantlar (siyah ok), iğsi şekilli matür fibroblastlar izlenmektedir (H&E, A,B; X100, X200)

4.3. İstatiksel Bulgular

Yaşama oranlarına ait değerler normal dağılım göstermektedir ($p<0.000$). Yapılan hesaplamalar sonucunda kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ancak grup 2-3-4'ün kendi içindeki karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamıştır. En düşük yaşama oranları kontrol grubunda iken, en yüksek yaşama oranları hemoozonterapi grubunda bulunmuştur. Bitkisel yağ grubu ile ozon gazı ile perokside edilmiş bitkisel yağ grubu sonuçları birbirine çok yakın çıkmıştır (Tablo 2). Abramov ve arkadaşlarının histolojik skorlama sistemi temel alınarak yapılan histopatolojik değerlendirmede ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 2: Gruplardaki deneklerin operasyon sonrası 7. gündeki flep yaşayabilir alan ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

	N	Median± Std. Deviasyon	Mean	Minimum	Maximum
G1	10	43,61 ± 17,42	41,05	18,79	67,50
G2	10	76,38 ± 17,85	68,90	34,55	85,16
G3	10	77,81 ± 17,07	69,22	34,64	89,40
G4	10	88,65 ± 7,38	87,37	78,19	99,10
Toplam	10	71,61 ± 21,57	69,43	18,79	99,10

5. TARTIŞMA

Vücudumuzu saran ve en büyük organımız olan deri, son derece hayati bir önem teşkil etmektedir. Doku kaybı sonucu oluşan defekt alanının rekonstrüksiyonunda, rekonstrüksiyon piramidinde en alt basamağı yara bakımı oluşturmaktadır. Piramidin üst basamaklarında flep ile rekonstrüksiyonu, en üst basamağında ise serbest flep ile rekonstrüksiyonu görmekteyiz. İnsan vücudunun en geniş yüzeyli organı olan derinin kaybı sonucu oluşan defekt tedavisinde, kozmetik ve fonksiyonellik açısından en başarılı sonuçlar flep cerrahisi ile sağlanmaktadır. Bu suretle, flep cerrahisi ve viabilitesi plastik cerrahide her zaman en önemli konulardan birisi olmayı sürdürmektedir.

Gün geçtikçe popülaritesinden bir şey kaybetmeden yoluna devam eden ve gelişen plastik cerrahideki tüm ilerlemelere rağmen flep sağ kalım oranları hala ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Kazanılmış olan tüm teknolojik alt yapılara ve özen gösterilmiş cerrahi işlemlere ve ameliyat öncesi planlamaya rağmen başarısız sonuçlar alınabilmektedir. Randomize fleplerde, aksiyel paternli fleplere göre nekroz görülme oranları daha yüksek olmaktadır. Bu yüzden nekroz problemleri yaşanan randomize flepler ile ilgili, klinik başarı oranlarını arttıracaklarını düşündüğümüz bir çalışma planladık.

Literatüre baktığımızda, flep yaşayabilirliği ile ilgili birçok çalışma yapıldığını görmekteyiz (87-91). Kullanılan farmakolojik ajanlar oral, intravenöz, intramuskuler, topikal, rektal, subkutan ve intralezyonel ve intraperitoneal olarak kullanılmıştır. Bu çalışmaların çoğu randomize flepler ile ilgili olsada, diğer flep çeşitlerinin viabiliteleri içinde çalışmalar mevcuttur. Pazoki ve arkadaşlarının çalışmasında, 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 (92). Kargı ve arkadaşlarının 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 uygulamışlar. İki ajanın kombine edildiği grupta, viabilitenin daha iyi olduğu belirtilmiştir (93). Kılınç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, revers pediküllü fleplerde oral vazodilatatör ajanları çalışmışlar, verapamil ve daflonun terapötik dozda etkili olduğu belirtilmiştir (94). Goshen ve arkadaşları deri flep viabilitesinde alfa bloker ajanlar olan fenoksibenzamin ile fentolamini topikal ve lokal injeksiyon olarak uygulamışlardır. Her iki uygulama şeklinde, flep yaşayabilirliğini artırdığını ancak topikal uygulamanın daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (95).

Literatürde flep viabilite çalışmalarında denek olarak ratların ve flep modeli olarak Mc farlen flebinin sık kullanıldığını görmekteyiz (92, 93, 96, 97). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, denek olarak rat, flep modeli olarak ise yerini sağlamlaştırmış olan Mc Farlen randomize flebi, model olarak seçilmiştir. Flep yaşayabilirliği ile ilgili olarak yeni uygulamalar sürekli çalışılmaktadır. Flep viabilitesini arttıracak farmakolojik ajan veya cerrahi tekniğin ortaya konması, bu alandaki cerrahi başarıyı arttırmakla beraber, tedavi maliyetini de düşürecektir.

Günümüzde farklı tedavi alanlarında kullanılan ilaçlar, ekipmanlar ve tedaviler yeni bir umut ışığı olarak flep viabilitesinin arttırılması amacıyla çalışılmaktadır. Ama çalışmalar sonucu başarılı sonuçlar alınabilse de, çoğunun klinik uygulanımı ilaç ve ekipmanların temininin zorlukları veya kullanılacak ajanların yasal onaylarının eksik olmasından dolayı mümkün olmamaktadır. Bu durumda, mevcut çalışmalarının literatüre katkısı istenilen ölçüde sağlanamamaktadır.

Flep kaldırılmasını takiben, flebin pedikülündeki akım korunsa bile, flebin ucundaki akım, ilk 6-12 saatte normalin %20'sinin altına 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 iskemik kalırsa, akım geri dönmesi reperfüzyon hasarına yol açar, mikro damarlar iflas eder ve doku nekroze olur (47, 48). Hipoksik dokuda reperfüzyon ile birlikte yoğun toksik serbest oksijen radikalleri oluşur. Serbest

oksijen radikalleri endotel ile doğrudan etkileşir ve lipit peroksidasyonu, membran proteinlerinde ayrışma, hücre geçirgenliğinde artış, sitoplazmik şişme ve işlev bozukluğuna yol açar (52, 53). Bu serbest oksijen radikalleri ile intrinsek antioksidan olarak adlandırılan enzimler savaşı. Uzun süre hipoksi sonucu anaerobik solunum gerçekleştirmek zorunda kalan flep distalinde, anerobik solunumdan dolayı serbest oksijen radikallerinde artış meydana gelir ve intrinsek antioksidan sistem enzimleri bir süre sonra yetersiz hale gelmekte ve doku hasarı kaçınılmaz olmaktadır. Bu mekanizmaların öneminin anlaşılması ile antioksidan etki ile flep yaşayabilirliğini arttırabileceğini düşünen plastik cerrahlar bu konuda çalışmalar gerçekleştirdiler.

Topikal ve sistemik antioksidan desteği ile flep yaşayabilirliğinin arttığını vurgulayan literatürde birçok yayın mevcuttur (98-101). Aydoğan ve arkadaşları 2007 yılında random rat flep modelinde, antioksidan ajan olan aminoguanidinini intraperitoneal olarak enjekte etmiştir ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak flep viabilitesinin arttığını tespit etmişlerdir (102). Kerem ve arkadaşları 2013 yılında yayınlanan çalışmasında, güçlü bir antioksidan ajan olarak bilinen melatoninin bu özelliğinden yararlanarak, farklı dozlarda random rat flep modelinde uyguladı. Kontrol grubuna ek işlem uygulamadı. Melatonin ile ilgili 3 grup oluşturuldu ve flepler kaldırıldıktan ve suture edildikten sonra, bir gruba subcutanöz melatonin enjekte edildi ve diğer gruba düşük doz intraperitoneal melatonin enjekte edildi. Son gruba da yüksek doz intraperitoneal melatonin verildi. Sonuç olarak doz arttıkça, flep viabilitesinin arttığını tespit etmişlerdir (103).

Kliniğimizde mevcut olan ozon cihazının bize kazandırdığı tecrübelerle dayanarak, flep viabilitesinde ozon terapinin kullanımı ile başarı sağlanabileceğini amaçladık. Ozon terapiyi tercih etmemizdeki amaç, multisistemik etkilerinin flep cerrahisinde başarıyı arttıracak olması ve klinik uygulamanın kolay ve seans maliyetlerinin düşük olmasıdır. FDA onayı bulunmadığından Birleşik Devletlerde kullanımı mümkün olmayan ozon tedavisi ile ilgili kayda değer çalışmalar Avrupa kaynaklıdır. Rus literatüründe, konu ile ilgili çok detay olmasına rağmen çoğunun İngilizce çevirisi olmamasından dikkat çekmemektedir. 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 (66, 67, 70, 71, 72, 75).

Ozon tedavisi ülkemizde de ilgi uyandırmış olup, konu ile ilgili literatüre katkı sağlamış ülkemiz orjinli yayınlar mevcuttur: Güven ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ozon tedavisinin GSH-Px ve SOD düzeyini artırırken MDA (malondialdehit) ve PCC (protein karbonil kontent) düzeyini azalttığını ve bu şekilde yara iyileşmesinin daha iyi olduğu belirtilmiştir. (104). Uysal ve arkadaşları, akut nekrotizan pankreatitte hiperbarik oksijen tedavisini ve intraperitoneal ozon terapiyi karşılaştırmışlardır. Kontrol grubuna göre her iki tedavinin de mortaliteyi düşürdüğü, hatta kombine tedavinin daha etkili olduğu vurgulanmıştır (105). Kutlubay ve arkadaşlarının ozon tedavisinin klinik kullanımı ile ilgili başarılı sonuçları yayınlanmıştır (107). Babuççu, konuya değinmiş ve literatürde ozon terapinin kullanımı ile ilgili başarılı sonuçların dikkat çekici olduğunu vurgulamıştır (106).

Ozon gazının multi sistemik etkileri olduğunu bilmekteyiz (63). Özellikle ozon gazının kana karışması ile kontrollü oksidatif stres yaratarak mevcut antioksidan enzimlerin miktarını arttırdığı bilinmektedir (66, 70, 71). Antioksidanlar son yüzyıl sonlarına doğru büyük ilgi uyandırmış olup plastik cerrahi ile ilgili olan yara ve flep viabilitesinde çokça araştırılmaktadır. Ozon gazının düşük dozlarda antioksidan etkinlik sağladığını biliyoruz (107, 108). Antioksidan desteğinin flep viabilitesine katkısını düşünürsek, çalışmalar ile doğru orantılı olarak ozon gazı kullanımı ile flep viabilitesinin artması gerekmektedir. İskemik dokuda oluşan serbest oksijen radikalleri ile savaşılan antioksidan sisteme, ozon gazının etkisini inceleyen yayınlar mevcuttur. Aslan ve arkadaşları 2012 yılında ozon terapinin antioksidan etkinliğini over torsiyon modeli oluşturdukları tavşanlar üzerinde çalıştılar. 2 saatlik iskeminin sonunda reperfüzyon sağlandığında, intraperitoneal ozon terapi görmüş olan tavşanlarda, over viabilitesi çalışmışlar. Ozon grubunun kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha iyi olduğu tespit edilmiştir (109). Ozon terapinin antioksidan desteğe etkisi ile ilgili kapsamlı klinik çalışmalardan biriside Sancez ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı araştırmadır: Çalışmada, antioksidan mekanizması bozulan diyabet hastalarında, ozonun bu mekanizmaya destek

oluşturarak, yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyebileceğine kanaat getirilmiştir (110).

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 (70). Bu etkileri gözden geçirecek olursak eritrositlerde oksidatif strese yanıt olarak 2-3 difosfogliserat miktarını artırır (111). Bu etki sonucu oksijen hemoglobin disiasasyon 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 (112). 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 (113). Plateletler üzerindeki etki mekanizması, H₂O₂' nin (hidrojen proksit) hücre içi Ca⁺⁺ seviyesini artırması ile oluşmaktadır (19). Platelet kaynaklı büyüme hormonu ve TGF- β salınımını artırır (114). Ayrıca plateletlerden salınan büyüme faktörü ile de proteoglikan ve kollajen sentezinin arttığı, makrofaj ve fibroblastın uyarılmasının sağlandığı bilinmektedir.

Ozon gazının bu etkileri sayesinde, cerrahi işlem sonrası flep distalinde azalan kan akımının oluşturduğu negatif etkiler sonucunda oluşan doku nekrozu azalacaktır. İskemik flep distalinde, ozon terapi sonrası kan akışkanlığı ve hemoglobin disiasasyon eğrisinde değişiklik sonucu flep distali oksijenasyon artacaktır. Ayrıca iskemi sonucu oluşan serbest radikaller ile savaşan antioksidan sisteme destek sağlanmasıyla, flep distalinde doku hasarı azalacaktır. Sonuçta flep yaşayabilirliği artmış olacaktır. Literatür bilgileri sonucu, ozon terapinin etkisi ile özellikle iskemik haldeki flep distalinde, oksijenasyonda ve rejenerasyonda ozon gazının destek sağlayacağı aşikar olmaktadır.

Ozon terapi ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalara baktığımızda topikal, intramuskuler, intreavenöz, rektal, intraperitoneal ve lokal torbaya sararak denendiğini görmekteyiz (115, 116). Paoloni ve arkadaşları lumbal hernisi olan ve ağrı şikayeti olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarda, intramuskuler paravertebral alana ozon gazı enjeksiyonunun ağrı palyasyonunda etkili olduğunu bulmuşlardır (117). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aynı hayvanda 4 farklı punch biyopsi alarak tam kalınlıkta cilt defekti oluşturarak, yara modeli oluşturduklarını görmekteyiz. Bu defeklerde iki tanesine günlük ozon ile okside edilmiş bitkisel yağ topikal olarak uygulamışlar, üçüncü defekte ise normal bitkisel yağ uygulamışlardır. Dördüncü defekt alanını, kontrol grubu yaparak, ek bir pansuman uygulamamışlar. Yedinci gün sonunda deney sonlandırılarak ölçümleri gerçekleştirmişlerdir. Ölçümler sonucunda 5. günden itibaren ozonla peroksidedilmiş bitkisel yağ alanının anlamlı derecede diğer iki gruba göre daha iyi iyileştiği tespit edilmiştir (118). Patel ve arkadaşları ise kronik periodontitte ozon ile okside edilmiş ozonlu yağ topikal olarak kullanmış ve tedavide kontrol grubuna göre etkili olduğunu vurgulamıştır (119).

Flep cerrahisinde başarı sağlayacağımızı düşündüğümüz ozon terapinin, kullanımında sistemik ve topikal kullanımının flep viabilitesi açısından daha etkili olacağını düşündük. Topikal olarak ozon ile okside edilmiş yağ, sistemik olarak ise hemoozonterapi yöntemini seçtik. Ozon ile okside 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 (63). Ozonlu yağın avantajları sayesinde, hastalarda taburculuk sonrasında ozon terapi yapılabilecektir. Okside edilmiş bitkisel yağ ile kıyaslandığında, ozon gazı kana direk nüfus ettiğinden, hemoozonterapinin daha yüksek etkinliği mevcuttur ancak uygulama için hastane şartları gerekmektedir. Flep cerrahisi planlanan ve geçiren hastaların hastanede yatış sürelerinin uzunluğu düşünüldüğünde, bu süreç esnasında hemoozonterapi uygulaması rahatça uygulanabilecektir. Bizde bu doğrultuda, çalışmamızda ozon ile peroksidedilmiş bitkisel yağ ile hemoozonterapiyi kullandık.

Hemoozonterapiye baktığımızda; intravenöz yoldan ve rektal yoldan kullanılabilirimizi görmekteyiz. Klinik uygulamalarda çocuk hastalarda daha çok rektal, yetişkin hastalarda ise intravenöz yol tercih edilmektedir. Hayvan deneylerine göz geçirdiğimizde ise ratlarda rektal yolun tercih edildiğini görmekteyiz (120).

Ozon gazının ratlarda flep yaşayabilirliğine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda: Kontrol grubunda beklendiği gibi en düşük sağ kalım oranları gerçekleşti. Flep viabilitesine yönelik, viabiliteyi arttırıcı ek ajanın kullanılmadığı grupta, Mc Farlen randomize flebinin pedikül taban darlığı gereği distalde beklenen oranda nekroz gelişmiştir. Histopatolojik incelemede kontrol grubuna ait preparatlarda, tüm parametreler göz önünde bulundurulduğunda yara iyileşmesinin diğer gruplara göre daha kötü olduğu, geniş ülserasyon alanı içerdiği, yüzey reepitelizasyonun olmadığı, yüzeyinin eksuda ile örtülü olduğu ve granülasyon dokusunun varlığı gözlenmiştir.

Antioksidan etkinliği literatürde belirtilen bitkisel yağ grubu, ozon ile perokside edilmiş bitkisel yağ grubuna kontrol oluşturması amacıyla planlanmıştır. Bitkisel yağ grubunda beklenen doğrultuda kontrol grubuna göre anlamlı fark çıktı. Bitkisel yağlar, içerdikleri yüksek E vitamini ve bunun gibi fenol bileşiklerinden dolayı, antioksidan madde açısından zengin hale gelirler. Çalışmamızda zeytin yağını tercih etmemizde ki neden, zeytin yağının yüksek oranda antioksidan etkinliğinin olmasıdır (120,121). Bu grup göstermiştir ki, antioksidan mekanizma flep viabilitesini arttırıcı etki sağlamakta ve antioksidan içeriği yüksek bitkisel yağlar, topikal kullanılması halinde flep viabilitesini arttırmaktadır. Ozon gazı ile okside edilmiş olan bitkisel yağ ile daha güçlü bir antioksidan etkinliği olan yağ oluşturulacağını ozon gazının diğer multisistemik etkileriyle, ozonlanmamış bitkisel yağa göre, flep yaşayabilirliğini daha çok arttırması beklenmekteydi. Fakat ozon ile okside edilmiş olan bitkisel yağ ile okside edilmemiş olan bitkisel yağ arasında bir fark çıkmadı. Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde (118, 119, 123, 124), ozon ile perokside edilmiş bitkisel yağın topikal kullanımı ile ilgili flep yaşayabilirliğine yönelik etkinlik çalışması mevcut değildir. Bir ilk olan çalışmamızda ozon gazı ile perokside edilmiş bitkisel yağın, ozonlanmamış yağa göre etki artışı sağlamamasındaki sebep, ozon gazının istenilen etkiyi yaratacak oranda flep dokusuna nüfus etmemesi veya mevcut yağda ki ozon gazı miktarının istenilen etkiyi yaratmaması olabilir çünkü ozon ile perokside

edilmiş bitkisel yağın topikal kullanımı ile ilgili literatürdeki yapılan çalışmalarda, açık yara ve mukoza gibi alanlara uygulandığını ve olumlu etkinlik sağlandığını görmekteyiz. Literatür bilgileri doğrultusunda başarı sağlanabileceğini düşündüğümüz ozon ile perokside edilmiş bitkisel yağ ile ilgili yeni çalışmalar yapılmalı ve daha yüksek konsantrasyonlarda ozon gazı oranları çalışılmalıdır.

Çalışmamızda ozon gazının sistemik etkilerini en iyi şekilde yansıtacağını düşündüğümüz hemoozonterapi grubunda başarılı olunmuştur. Ozon gazı ameliyat sonrası rektal yoldan kana nüfus ettikten sonra iskemik flep kan dolaşımına karışmış ve multisistemik etkileri sayesinde flep distalinde oksijenasyon desteğini arttırmış ve antioksidan mekanizmaların aktiflenmesiyle serbest radikallerin oluşturabileceği zararlı etkileri azaltmıştır. Hemoozonterapi grubuna ait preparatlarda yara iyileşmesi diğer gruplara göre daha iyi tespit edilmiştir. İyileşmenin izlendiği alanlarda, reepitelizasyon, dermisde iyi gelişmiş kollajen bantlar ve matür fibroblastların varlığı gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre sağ kalım oranı ciddi derecede yüksek olan hemoozonterapi grubunda, sistemik dolaşıma verilen ozon gazının flep dokusunda istenilen etkiyi yaptığını görmekteyiz. Literatürde bir ilk olan çalışmamız sayesinde, daha detaylı çalışmalar ile ozon gazının flep viabilitesindeki pozitif etkinliğinin mekanizmaları daha detaylı anlaşılacaktır.

6. SONUÇ

Ozon terapinin etkinliğini araştıran çalışmalar her geçen gün artmakta, eş zamanlı olarak da flep viabilitesini araştıran yeni çalışmalar literatüre kazandırılmaktadır. Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki, ozon terapi ile flep sağ kalımı anlamlı şekilde artmaktadır. Ancak ozon gazının flep alanına nüfusu topikal yolla olamamaktadır. Flep viabilitesini arttırmak amaçlı ozon terapi kullanılacaksa seçilecek tedavi yöntemi hemoozonterapi olmalıdır. Çalışmamız literatürde bu konu ile ilgili yapılmış ilk çalışmayı oluşturacaktır. Yapılacak paralel yeni çalışmalar sayesinde, ozon terapinin rutin tedavi protokolleri arasında yer alacağını ummaktayız. Böylelikle maliyeti ucuz, uygulaması kolay bu yöntem ile hastanede yatış süresi kısılacak ve flep cerrahisinde ki başarı oranları artacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Textbook of Human Histology - With Colour Atlas and Practical Guide, Singh Inderbir, chapter 12. Isbn: 9789380704340
2. 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
3. Cormack GC, Lamberty BGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.
4. Kayser MRMD. Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery 1999; 9(2).
5. Guyton textbook of medical physiology 12th edition. Chapter 16, The Microcirculation and the Lymphatic System: Capillary Fluid Exchange, Interstitial Fluid, and Lymph Flow
6. Rhodin J. Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules and small collecting veins. J Ultrastr Res 15: 452-5000, 1968.
7. Braverman İM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. III. The vessel in the mid-and lower dermis and subcutaneous fat. J Invest Dermatol 77: 297-304, 1981.
8. Braverman İM, Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary lops of dermal papillae. J Invest Dermatol 68: 44-52, 1977.
9. Guyton textbook of medical physiology 12th edition. Chapter 18, Nervous Regulation of the Circulation, and Rapid Control of Arterial Pressure
10. Grabb and Smith's Plastic Surgery, Sixth Edition by Charles H. Thorne. Part 1, chapter 2, page 17.
11. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum. Am J Pathol. 1992; 78: 71
12. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. Am J Surg. 2004;187:11S–16S.
13. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. Adv Skin Wound Care. 2004; 17: 24–25
14. Monaco J, Lawrence W. Acute wound healing: An overview. Clinics in Plastic Surgery. 1-12, 2003.

15. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 15 (45): 314-321, 2008.
16. 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.
17. Rodrich R, Robinson J. Wound Healing. *Selected Readings in Plastic Surgery*, 1999.
18. 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.
19. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*. 40: 113-141, 1987.
20. 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.
21. Myers, M. B., and Cherry, G. Augmentation of tissue survival by delay: An experimental study in rabbits. *Plast. Reconstr. Surg*. 39: 397, 1967
22. Myers MB, Cherry G. Design of skin flaps to study vascular insufficiency. *J Surg Res*. 7: 399-405, 1967
23. Myers, M. B. and Cherry, G. Mechanism of the delay phenomenon. *Plast. Reconstr. Surg*. 44: 52, 1969.
24. Myers, M. B., and Cherry, G. Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat, and pig. *Plast. Reconstr. Surg*. 47: 73, 1971
25. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: Experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 67: 1177-1187, 1981.
26. Mathes SJ, Nahai F. *Clinical Atlas of Muscle and Musculocutaneous Flaps*. St Louis: Mosby, 1979.
27. Mathes SJ, Nahai F. *Clinical Applications for Muscle and Musculocutaneous Flaps*. St Louis: Mosby, 1982.
28. Bakamjian VY. A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast Reconstr Surg* 36: 173-184, 1965.
29. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg* 26(3): 202-213, 1973.

- 30.** Smith JD, Pribaz J. J. Flaps. Achauer B. M. M.D. FACS, Eriksson E. M.D. FACS (Eds.) Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes. Th. By Mosby. 2000.
- 31.** Taylor GI, Miller G, Ham FJ. The free vascularized bone graft. *Plast Reconstr Surg* 55: 533-544, 1975.
- 32.** Taylor GI, VWatson N. One stage repair of compound leg defects with revascularized flaps of groin skin and iliac bone. *Plast Reconstr Surg* 61: 494-506, 1978.
- 33.** Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominus muscle. *Br J Plast Surg*. 42: 645, 1989
- 34.** Cormack GC, Lamberty BG. A classification of fasciocutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. *Br J Plast Surg* 37: 80-87, 1984.
- 35.** Cormack G, Lamberty B. Alternative flap nomenclature and classification. In *The Arterial Anatomy of Skin Flaps*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 514-522, 1994.
- 36.** Cormack G, Lamberty B. *The Anatomical Basis for Fasciocutaneous Flaps*, Cambridge, Mass: Blackwell Scientific Publicatio, 1992.
- 37.** Brown DL, Borschel GH. Flaps. In: Brown GH, editor. *Michigan Manuel of Plastic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 22-33, 2004.
- 38.** Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. Basic Techniques and Principles in Plastic Srgery. In: Aston SJ, editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philedelphia: Lippincott Raven. 13-25, 1997.
- 39.** 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.
- 40.** 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.
- 41.** Manchot C. *The Cutaneous Arteries of the Human Body*. New York: Springer-Verlag, 1983.
- 42.** Salmon M. Arteries of the skin. In: Taylor GI, Tempest M, eds. London: Churchill-Livingstone; 1988.

- 43.** Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br Plast Surg*. 1987; 40: 113.
- 44.** Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 72(6): 766-777, 1983.
- 45.** Hentz V. Flap physiology. Ed: Mc Carthy J, Mathes Plastic Surgery, Mathes Plastic Surgery. pp. 483-506, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2006.
- 46.** 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.
- 47.** Kerrigan CL, Daniel RK. Skin flap research: a candid view. *Ann Plast Surg* 13(5): 383-387, 1984.
- 48.** 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.
- 49.** 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.
- 50.** 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.
- 51.** M.G.W. van den Heuvel , A. Bast , G.R.M.M. Haenen , A.W. Ambergen , J.F. Mermans, R.R.W.J. van der Hulst. The role of antioxidants in ischaemia-reperfusion in a human DIEP flap model. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2012) 65, 1706e1711
- 52.** 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
- 53.** 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.
- 54.** 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.
- 55.** Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation*. 67(5):1016-1023, 1983.

- 56.** Zhang F, Waller W, Lineaweaver WC. Growth factors and flap survival. *Microsurgery* 24(3): 162-167, 2004.
- 57.** 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
- 58.** Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plast Reconstr Surg* 104(7): 2079-2091, 1999.
- 59.** 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
- 60.** Macionis V. Clamp delay: an effective new method of nonsurgical delay. *Plast Reconstr Surg* 106(6): 1321-1325, 2000
- 61.** Tagliacozzi G. e *Curtorum Chirurgia per Insitionem. Venetiis: G Bindonus, 1597*
- 62.** Milton SH. The effects of "delay" on the survival of experimental pedicled skin flaps. *Br J Plast Surg* 22: 244-252, 1965.
- 63.** Oleg V. Maslennikov, Claudia N. Kontorshchikova, Irina A. Gribkova. *Ozone therapy in Practice. Health Manual. - Nizhny Novgorod 2008.*
- 64.** Beck EG, Wasser G, Viebahn-Hänsler R. The current status of ozone therapy empirical developments and basic research. *Forsch Komplementärmed.* 1989; 5: 61-75.
- 65.** Renate Viebahn-Haensler. *Ozonun Tıpta Kullanımı, 2006*
- 66.** Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res.* 2006; 37(4): 425-35
- 67.** 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.
- 68.** Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone: 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica* 1990;75(6):510-5.
- 69.** Sharma M, Hudson JB. Ozone gas is an effective and practical antibacterial agent. *Am J Infect Control.* 2008;36(8):559-63.
- 70.** Bocci V. *Ozone. A New Medical Drug. Dordrecht, The Netherlands: Springer;2005.*

- 71.** 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.
- 72.** Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells. *Mediat Inflamm*. 2000;9(6):271-6.
- 73.** 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]. *Dtsch Tierärztl Wochenschr Ger Vet Med Weekly* 1981; 88: 60-64.
- 74.** Dorstewitz H,(1981) Wasser. 5. Ozon- Weltkongress-1981. Colloquium Verlag, Berlin.
- 75.** Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. // *Areapprais*. 1. *Int. Med. Res.*-1994. 5-6.-№ 22(3).-p.131-144.
- 76.** Rilling S.,Viebahn R. *The Use of Ozone in Medicine*. New Jork. Haug. 1987.
- 77.** Rentschke R.D. *Ozonotherapie in der Praxis*.// *Ozonrichten*, 4(1985), 66.
- 78.** Wolf H.H. *Das Medizinische Ozon*. Z. aufl. Verlag für Medizin. Heidelberg, Germany. 1982
- 79.** 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.
- 80.** Dolphin S, Walker M. Healing accelerated by ionozone therapy. *Physiotherapy*. 1979; 65(3):81-2.
- 81.** 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 (basimda); 1-5.
- 82.** 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.

- 83.** Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone Therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg*. 2007;18(5): 1071-75.
- 84.** Bocci VA. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Arch Med Res*. 2007;38(2): 265-67.
- 85.** Cataldo F, Gentilini L. On the action of ozone on whole bovine blood. *Polym Degrad Stab*. 2005;89(3): 527-33.
- 86.** 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.
- 87.** 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.
- 88.** 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.
- 89.** Dvali LT, Dagum AB, Pang CY, Kerluke LD, Catton P, Pennock P, et al. Effect of radiation on skin expansion and skin flap viability in pigs. *Plast Reconstr Surg* 106(3): 624-629, 2000.
- 90.** Khan A, Ashrafpour H, Huang N, Neligan PC, Kontos C, Zhong A, et al. Acute local subcutaneous VEGF165 injection for augmentation of skin flap viability: efficacy and mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287(5): 1219-1229, 2004.
- 91.** Ruser Baris, M.D. Yuksel Kankaya, M.D. Kadri Ozer, M.D. Ruya Gokhan Kocer, Ph. D. Cem Inan Bektas, M.D. Arzu Karatas, M.D. Ugur Kocer, M.D. Gokhan Koca, M.D. Hesna Muzeyyen Astarci, M.D. The Effect of Microneedling with a RollerDevice on the Viability of Random Skin Flapsin Rats. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182879edf
- 92.** 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

93. 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*. Nov;53(5):488-91, 2004.

94. Hidir Kilinc, MD, Suleyman Serkan Aslan, MD, Bilge Turk Bilen, MD, Ahmet Tuna Eren, MD, Nese Karadag, MD, and Aysun Bay Karabulut, MD. Effects of Verapamil, Nifedipine, and Daflon on the Viability of Reverse-Flow Island Flaps in Rats. *Ann Plast Surg* 2013;00: 00-00. ISSN: 0148-7043/13/0000-0000

95. 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

96. Bülent Tekerekoğlu. Mezoterapinin flep yaşayabilirliğine etkisi, deneysel çalışma. Uzmanlık tezi, 2008, Bülent Ecevit Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

97. Ruser Baris, M.D. Yuksel Kankaya, M.D. Kadri Ozer, M.D. Ruya Gokhan Kocer, Ph. D. Cem Inan Bektas, M.D. Arzu Karatas, M.D. Ugur Kocer, M.D. Gokhan Koca, M.D. Hesna Muzeyyen Astarci, M.D. The Effect of Microneedling with a Roller Device on the Viability of Random Skin Flaps in Rats. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182879edf

98. Ayse Ozturk, Cemal Fırat, Hakan Parlakpınar, Aysun Bay-Karabulut, Hale Kirimlioglu, and Ali Gurlek. Beneficial Effects of Aminoguanidine on Skin Flap Survival in Diabetic Rats. Hindawi Publishing Corporation *Experimental Diabetes Research* Volume 2012, Article ID 721256, 8 pages doi:10.1155/2012/721256

99. Mehmet Bozkurt, Emin Kapi, Yalcin Kulahci, Ercan Gedik, Selver Ozekinci, Fatma Birgul Isik, Yusuf Celik, Caferi Tayyar Selcuk & Samet Vasfi Kuvat. Antioxidant support in composite musculo-adipose-fasciocutaneous flap applications: An experimental study. *J Plast Surg Hand Surg*, 2013 ISSN: 2000-656X

100. M.G.W. van den Heuvel, A. Bast, G.R.M.M. Haenen, A.W. Ambergenc, J.F. Mermans, R.R.W.J. van der Hulst. The role of antioxidants in ischaemia-reperfusion in a human DIEP flap model. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2012) 65, 1706e1711

- 101.** 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.
- 102.** Hakan AYDOĞAN, Ali GÜRLEK, Hakan PARLAKPINAR, Nilay AYDOĞAN, Ahmet ACET. Aminoguanidin'in Random Paternli Cilt Flebi Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi: Sıçanlarda Deneysel Çalışma. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(1):36-43
- 103.** 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.
- 104.** Güven. A, Gündoğdu. G, Sadir. S, The Efficacy of ozone Therapy in Experimental Caustic Esophagel Burn *Journal of Pediatric Surgery* 2008: 43; 1679-1684
- 105.** Bulent Uysal, MD, Mehmet Yasar, MD, Nail Ersoz, MD, Omer Coskun, MD, Abdullah Kilic, MD, Tuncer Caycı, MD, Bulent Kurt, MD, Sukru Oter, MD, Ahmet Korkmaz, MD, and Ahmet Guven, MD. Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy and Medical Ozone Therapy in Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas* 2010;39: 9-15. Lippincott Williams & Wilkins
- 106.** Orhan Babuçcu. Ozon Terapi: Mit ve Gerçek. *Turkish Journal of Plastic Surgery*. 2011, cilt 19, sayı 3. ISSN:1300-6878
- 107.** 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.
- 108.** Ozler M, Oter S, Korkmaz A. The use of ozone gas for medical purposes. *TAF Prev Med Bull* 2009;8: 59-64.
- 109.** Mustafa Kemal Aslana, 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

- 110.** 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.
- 111.** Aldinucci C., Rational bases for using oxygen-ozonotherapy as a biological response modifier in sickle cell anemia and β -thalassemia: A therapeutic perspective *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2004;18: 38-44 V.Bocci.
- 112.** Rokitansky O. "Klinik und Biochemie der Ozontherapie.", *Hospitalis* 1982; 2: 643-647
- 113.** V. Bocci Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful: *Mediators of inflammation* 2004; 13 3-11
- 114.** 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
- 115.** 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
- 116.** Alessandro Segà, Iacopo Zanardi, Luisa Chiasserini, Alessandro Gabbrielli, Velio Bocci, Valter Travagli, Properties of sesame oil by detailed H and C NMR assignments before and after ozonation and their correlation with iodine value, peroxide value, and viscosity measurements. *Chemistry and Physics of Lipids* 163 (2010) 148–156
- 117.** Travagli, Valter; Zanardi, Iacopo; Bocci, Velio. Topical Applications of Ozone and Ozonated Oils as Anti-Infective Agents: An Insight into the Patent Claims. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, Volume 4, Number 2, June 2009, pp. 130-142(13)
- 118.** 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

119. 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.

120. F, S. Mene'ndez, O. S. Leo'n, M. O. Barber, N. Merino, J. L. Calunga, E. Cruz and V. Bocci. Prevention of renal injury after induction of ozone tolerance in rats submitted to warm ischaemia. *Mediators of Inflammation*, 8, 37–41 (1999)

121. Jos'e Luis Calunga, Zullyt B. Zamora, Aluet Borrego, Sarah'ı del R'ıo, Ernesto Barber, Silvia Men'endez, Frank Hern'andez, Teresita Montero, and Dunia Taboada. Ozone Therapy on Rats Submitted to Subtotal Nephrectomy: Role of Antioxidant System. *Mediators of Inflammation* 2005:4 (2005) 221–227 PII: S0962935105506057 DOI: 10.1155/MI.2005.221



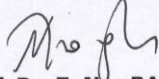
122. Haşım Kelebek, Songül Kesen, ığdem Sabbağ, Serkan Selli. Gemlik Zeytin eşidinden Elde Edilen Natürel Zeytin yağında Fenol Bileşiklerinin ve Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi. *GIDA* (2012) 37 (3): 133-140

123. Monica Deiana, Antonella Rosa, Giulia Corona, Angela Atzeri, Alessandra Incani, Francesco Visioli, M. Paola Melis, M. Assunta Dessi. Protective effect of olive oil minor polar components against oxidative damage in rats treated with ferric-nitrioltriacetate. *Food and Chemical Toxicology* 45 (2007) 2434–2440

124. Punit Vaibhav Patel, Veerendra Kumar, Sheela Kumar, Vidya GD, Amrita Patel. Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* Volume 2, Issue 4, pages 248–258, November 2011

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

	T.C. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu	
TOPLANTI TARİHİ : 07/03/2012 TOPLANTI NO : 2012/02		
<p>4- ZKÜ Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. A. Eksal KARGI'nın 2012-08-07/03 Protokol no'lu "Ratlarda Flep Yaşayabilirliğine Ozon Gazının Etkisi : Deneysel Çalışma" konulu başvurusunun Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,</p> <p>Oy birliği ile karar verildi.</p>		
ASLI GİBİDİR  Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı		
<hr/> <small>Z.K.Ü. HADYEK , 67600 Kozlu/ZONGULDAK, Tel:0 372 261 3135-3136-3139 Fax: 0 372 261 02 64</small>		