



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RAT KARIN EPİGASTRİK ARTER PERFORATÖR PERVANE
FASYOKUTAN FLEP MODELİNDE KAS İÇİ BOTULİNUM
TOKSİN-A UYGULAMASININ FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE
ETKİSİ**

[DENEYSEL ÇALIŞMA]

Dr. Umut ZEREYAK

UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2018



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RAT KARIN EPİGASTRİK ARTER PERFORATÖR PERVANE
FASYOKUTAN FLEP MODELİNDE KAS İÇİ BOTULİNUM
TOKSİN-A UYGULAMASININ FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE
ETKİSİ**

[DENEYSEL ÇALIŞMA]

Dr. Umut ZEREYAK

UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Neşe KURT ÖZKAYA

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2018



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Sarper YILMAZ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Neşe KURT ÖZKAYA

Üye: Prof. Dr. Zekeriya TOSUN

Bu tez 06/04/2017 tarih ve 2017/32 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekanı

Çok değerli annem, babam, kardeşime ithaf olunur...



TEŞEKKÜRLER

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarım, başta Prof. Dr. Sarper YILMAZ olmak üzere, Yrd. Doç Dr. Neşe KURT ÖZKAYA, Yrd. Doç Dr. Handan DEREBAŞINLIOĞLU ve kısa süre çalışma fırsatı bulduğum Doç Dr. Nazım GÜMÜŞ' e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında katkıda bulunan hastanemiz Nükleer Tıp bölümünden Doç. Dr. Zekiye HASBEK hocamıza ve tüm tekniker, hemşire ve personeline,

Tez çalışma sürecinde istatistiksel değerlendirme konusunda yardımları için Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yalçın KARAGÖZ' e ve fakültemiz istatistik biriminde çalışan Sayın Selim Çam' a, Doç Dr. Özge KORKMAZ' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, hayatımın tüm safhalarında olduğu gibi asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, desteğini benden esirgemeyen çok değerli annem, babam, cankardeşim ve ailesine, sevgilime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

RAT KARIN EPİGASTRİK ARTER PERFÖRATÖR PERVANE FASYOKUTAN FLEP MODELİNDE KAS İÇİ BOTULİNUM TOKSİN-A UYGULAMASININ FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİ.

Dr. Umut ZEREYAK,

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK
ANABİLİM DALI, SİVAS, 2018

Perforatör propeller flepler plastik ve rekonstrüktif cerrahide son zamanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bazen kaldırılan flep kenarlarında veya flebin tamamında nekroz gelişebilmektedir. Çalışmamızda botulinium toksin A' nın rat karın ön duvardan hazırlanan rektangüler epigastrik arter kaynaklı perforatör pediküllü propeller fleplerde pedikülün çıktığı kasa uygulayarak flep kanlanmasını ve yaşayabilirliğini arttırmayı amaçladık. Toplam 24 adet Wistar cinsi erkek rat; kas içi BoTA uygulanan BoTA grubu, kas içi serum fizyolojik uygulanan sham grubu ve kas içi herhangi bir uygulama yapılmayan null grubu olmak üzere 8'erli üç gruba ayrıldı. BoTA grubuna ultrasonografik görüntüleme eşliğinde 16IU/0.4 ml BoTA, Sham grubuna aynı miktarda serum fizyolojik uygulandı. Null grubuna ise hiçbir işlem yapılmadı. Tüm gruplar dört hafta boyunca takip süresi sonrasında çalışmadaki tüm ratlardan tanımlı flep fasyokutan olarak kaldırıldı ve saat yönünde 180 derece rotasyon yapılarak flebin radyonüklid sintigrafisi çekildi. Flep yeni yerine primer sütürasyon ile tespit edildi. Kontrol ve çalışma grupları arasında flep nekroz ve kontraksiyon oranları; işlem önce ve sonrası standart çekilen fotoğraflarda topografik olarak piksel sayımı ile ölçüldü. Ayrıca tüm gruplardaki kaldırılan fleplerin radyonüklid sintigrafi yöntemi ile metabolizması karşılaştırıldı. Topografik değerlendirmede fasyokutan flep modelinde; başlangıçtaki ve sekizinci gündeki flep kontraksiyon oranı; BoTA grubunda (% 39.77), Sham (%59.81) ve Null grubuna (%63.14) göre anlamlı miktarda azdı. Sekizinci gündeki nekroz oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında; BoTA grubunda (%5.17), Sham (%13.59) ve Null (%17.87) grubuna göre flep nekroz

oranı anlamlı derecede azdı. Flep radyofarmösitik tutulum yüzdesi değişkeninde BoTA (%11,54) grubunda Sham (%6,25) ve Null (%6,87) gruplarından daha yüksek oranda radyofarmösitik tutulum saptandı. Bu çalışma ile rat karın epigastrik arter perforatör pervane fasyokutan flep modelinde cerrahi öncesi uygulanan kas içi BoTA' nın flep nekrozunu ve kontraksiyon miktarını azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Propeller, perföratör flep, botolinyum toksin, nekroz



ABSTRACT

THE EFFECTS OF BOTOLINUM TOXIN-A IN MUSCULUS INJECTION ON EPIGASTRIC ARTERY PERFORATOR PROPELLER FASYOCUTANEUS FLAP SURVIVAL IN RATS.

Dr. Umut ZEREYAK

CUMHURIYET UNIVERSITY PLASTIC RECONSTRUCTIVE and
AESTHETIC SURGERY, SIVAS, 2018

Perforator based proller flaps are widely used in reconstructive surgery practice in the recent years. With this design, however, the flap edges are occasionally under the risk of marginal necrosis, and, total flap necrosis may ensue rarely. In this study we aimed to enhance the flap vascularity and viability in epigastic artery based perforator pedicled propeller abdominal front wall rectanguler fasciocutaneous flaps through the administration of Botulinum A toxin to the muscle itself.

24 male Wistar rats were divided in to three groups (n=8); intramuscular BoTa injected group, intramuscular saline injected sham group and no injection group. BoTa group received 16IU/0.4 ml BoTA under ultrasonographic visualizaton, sham group received same amount of saline. Four weeks after following in the muscular injections, fasciocutaneous flaps were elevated and immediately rotated 1800 clockwise. Then radionuclide scintigraphic evaluation was performed. The flaps were fixed to their new positions wih sutures. On the 8th day, the necrosis and contraction rates were measured by means of topographic pixel count via standart photographs in experimental and control groups. Additionally, in all groups the metabolism of the flaps were evaluated and compared by means of radionuclide scintigraphy method.

In topographic evaluation, the contraction rate was 39.77 % in the BoTa group, 59.81 % in sham group and 63.14 % in the null group. The contraction rate in the BoTa group was significantly lower than sham and null gorups.

The necrosis rates were 5.17 % in the BoTa group, 13.59 % in sham group and 17.87 % in null group. The necrosis rate in the BoTa group were

significantly lower than the sham and null groups. Flap radiopharmaceutical involvement percentage was 11.54 % in the BoTa group. It was higher than Sham (6.25 %) and Null (6.87) groups.

In this study, preoperative administration of intramuscular BoTa has been shown to decrease the necrosis and contraction rates in the rat epigastric artery perforator propeller flap model.

Key words: Propeller, perforatör flap, botulinum toxin, necrosis



İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Derinin Yapısı	4
2.2. Fleplere Genel Bakış	5
2.3. Fasyokutan ve Perföratör Flepler.....	6
2.4. Propeller Perföratör Flepler	8
2.5. Fleplerin Fizyolojisi ve Kan Akım Regülasyonu	9
2.6. Flep Kaybı	10
2.7. Rat Karın Deri Fleplerine Genel Bakış.....	11
2.8. Nöromusküler Bileşke.....	12
2.9.1. Moleküler yapısı	13
2.9.2. Uygulama Dozu	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Kullanılan Hayvanların Seçimi, Barınma ve Bakım Koşulları	16
3.2. Kullanılan Anestezik Ajanlar	16
3.3. Botulinum Toksin- A' nın Hazırlanması.....	17
3.4. Ratların Gruplandırılması.....	17
3.5. Çalışma Yöntemi	17
3.8. Klinik Takip Ve Değerlendirme	23
3.8.1. Klinik Gözlem	23
3.8.2.Radyonüklid Sintigrafik İnceleme	24

3.8.4 İstatiksel İnceleme	24
4. BULGULAR	25
4.1 Radyonüklid Sintigrafik Sonuçları	25
4.2 Topografik Bulgular	27
4.3 İstatistiksel Bulgular	31
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Derinin kanlanması	4
Şekil 2.2: Fasyokutanöz Perforatör tipleri.....	7
Şekil 2.3: Propeller flep pedikül tipine göre sınıflandırılması.....	8
Şekil 2.4: Propeller flep pedikül pozisyonuna göre sınıflandırılması	9
Şekil 3.1; Flep çizimi	18
Şekil 3.2: USG eşliğinde kas içi BoTA uygulanması.....	20
Şekil 3.3: Flep ve pedikül görüntüsü.	21
Şekil 3.4; Radyofarmasötik incelemede kullanılan malzemelerin ve düzeneğin görüntüsü.....	22
Şekil 3.5: Flep rotasyonunun ve yer değişiminin şematik görünümü	23
Şekil 3.6: Flebin saat yönüne 180° döndürülmesi ve sütür ile tespit edilmesi.	23
Şekil 4.1: Grupların radyofarmasötik ölçüm değerlendirilmesi.....	25
Şekil 4.2: Gruplar arası radyofarmasötik tutulum yüzdesi	27
Şekil 4.3: BoTA grubunun Topoğrafik Bulguları	28
Şekil 4.4: Sham grubunun flep topoğrafik bulguları	28
Şekil 4.5: Null grubunun topoğrafik bulguları	29
Şekil 4.6: Gruplar arası flep kontraksiyon oranları	29
Şekil 4.7: Gruplar arası nekroz oranları	29
Şekil 4.8: Başlangıç aşamasında grup boyutları	30
Şekil 4.9: Grupların kontraksiyon ve nekroz yüzde olarak değerlendirilmesi	30
Şekil 4.10: Tüm grupların topografik değerlendirme sonuçları	34

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Tüm grupların planlanan flep alanlarının piksel ve santimetrekare (cm ²) değerleri	19
Tablo 2: Tüm gruplarda rat ve flep te alınan radyöfarmösitik sayım	26
Tablo 3: Gruplar arası ortalama kontraksiyon ve nekroz yüzdeleri.....	28
Tablo 4: Tüm grupların topografik değerlendirme ile nekroz ve kontraksiyon oranı (%).....	31
Tablo 5: Kolmogorov-Smirnov Z testi anlamlılık sonuçları	31
Tablo 6: Değişkenlerin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri ve F testi anlamlılık sonuçları	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ach: Asetilkolin

ATP: Adenozin Trifosfat

AV: Arteriyo-venöz

BoTA: Botolinium toksin A

Ca: Kalsiyum

C: Karbon

DİEP: Derin İnferior Epigastrik Perforatör

Gr: Gram

kD: Kilo Dalton

LD50: Median lethal döşe

Na: Sodyum

N: Azot

ROI: Region of interest

SNARE: Solubl N-ethyl maleimide-sensitiv factor attachment proteine receptor

SNAP-25: Synaptosome-associated protein-25

Teknesyum 99m MIBI: Teknesyum 99m (Metoksiizobütil-izonitril)

VAMP: Vesicle-associated membrane protein

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Zn: Çinko

°: Derece

%: Yüzde

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Doğumsal defektler veya travma, yanık, tümör rezeksiyonları gibi edinsel defektler sonucunda oluşan geniş doku defektlerinin onarımında primer cilt suturasyonu, sekonder onarım, greft uygulamaları, yakın veya uzak flep cerrahilerine uzanan farklı yöntemler mevcuttur. Plastik ve rekonstrüktif cerrahide bir defektin kapatılması için primer iyileşme, sekonder iyileşme, deri greftiyle onarım, yakın flepler, uzak flepler ve serbest doku aktarım sırası izler (1). Hastaya ait faktörler, defektin yeri, derinliği büyüklüğü gibi koşullara göre bazı durumlarda daha üst basamaklar olan lokal yada serbest flep ilk tedavi seçeneği olabilmektedir (2).

Flep, kendi dolaşımına sahip olan, verici bir alandan alıcı bir başka alana aktarılabilen doku ünitesidir (3). Defekte uygun flep çeşidi seçilerek kullanılırsa, defektin rekonstrüksiyonu kolaylaşmakta ve verici alan morbiditesinin azaltılması da mümkün olmaktadır. Aksiyel ve random paternli lokal flepler, hastanın serbest doku aktarımına gerek olmadığı durumlarda sıkça kullanılmaktadır. Random paternli deri flepleri subdermal-dermal pleksusdan beslenirler. Bu fleplerin yaşayabilmesinde flep boyutları (en-boy oranı) ve flebin kaldırılacağı bölge önem taşır. Gövdede bu oran 1/3'e iken, baş-boyun bölgesinin kanlaması iyi olduğundan 1/6 oranında flep hazırlanabilir. Random flepler küçük defektleri onarmada başarılı olsalar da daha geniş defektlerde yetersiz kalmıştır (4).

Daniel ve Kerrigan ile Esser'in 1918 yılında tanımladığı aksiyel paternli flepler ise direkt kutanoz arter ve vene sahiptir (5). Aksiyel paternli flepler tanımlandıktan sonra flepler; muskulokutan, fasyokutan, serbest fleplere evrilmiş ve sonrasında muskulokutanöz ya da fasyokutanöz perforatör fleplere doğru devam etmiştir. Bu ilerlemelerde minimal donör saha morbiditesi büyük rol oynamıştır. Literatürde derin fasya kökenli perforatör damarların üzerinden kaldırılan Koshima ve Soeda' nın 1989 yılında yaptıkları derin inferior epigastrik perforatör (DiEP) cilt flebi çalışmasında ilk kez perforatör flep tanımı kullanılmıştır (6).

Propeller pediküllü flepler ise dönör saha morbiditesi minimal olması kolay ve hızlı kaldıralabilmesi, dolaşımı güvenli ve tek seans defekt onarımı avantajları olarak sayılabilir (7).

Cildin vasküler anatomisinin detaylı ortaya konması, flep ile rekonstrüksiyonun daha sık kullanılması ve cerrahi tekniklerin gelişmesiyle flep kayıplarının patofizyolojisi daha iyi anlaşılmıştır. Bu ilerlemelere rağmen bazı fleplerin tamamı yaşarken, bazılarının distal veya periferik kısımlarında kayıp olmaktadır (8). Bir flebin yaşamasında; hastanın yaşı, mevcut hastalıkları, defektin bölgesi flep çizimi gibi birçok değişken ile ilişkili olmasına rağmen, vasküler anatomi en önemli etkidir. Yapılan birçok çalışma ile flep elevasyonunun fizyolojik etkileri ve cilt fleplerinin transferleri hakkındaki bilgiler elde edilmeye çalışılmıştır (9, 10). Bir flebin kaldırılması ve defekt alanına aktarımından önce vaskülariteyi arttırmak için parsiyel kan akımı kesilerek dokuyu iskemide bırakma ve flebin sağlam kalan yerlerden kanlanmasının artırılmasına delay prosedürü denir (11-13). Bu işlem sonrasında elde edilen kazanç delay fenomeni olarak adlandırılır. Cerrahi geciktirme işlemi ile flep yaşayabilirliğinin arttığını ilk kez Tagliacozzi 16. yüzyılda kol flebinde ortaya koymuştur. Gillies 1920 de tanımladığı tüp pedikül fleplerinde cerrahi geciktirmenin önemini göstermiştir (14). Fizyolojik vasküler alanlar, cerrahi geciktirme gibi bir uyarana cevap olarak, anastomotik (choke) damarların genişlemesiyle birbirleriyle bağlantı kurarlar (15). Flepde geciktirme uygulaması; yaşayabilen flep uzunluğunu arttırmada kullanılan bir yöntemdir (13). Cerrahi geciktirme işlemi flep yaşam oranlarında artışla sonuçlansa da iki aşamalı bir cerrahi işlem gerektirmektedir.

Cerrahi yöntem dışında eleve edilen flebin canlılığını arttırmak amaçlı farmakolojik ajanların kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmış ancak, sistemik yoldan verildiğinde istenmeyen etkilere yol açtığı ve istenilen etkiye ulaşmak için kullanılan yüksek dozlarda ise potansiyel sistemik yan etki sıklığının arttığı sonucuna varılmıştır (16). Bunların dışında bölgesel olarak uygulanan farmakolojik ajanların, flep sağkalımını ve yaşayabilirliğini artırdığına dair birçok deneysel flep modelinde, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ketorolak, topikal lidokain ve prilokain, deksametazon ya da karnitin,

epigallokatekin, topikal oleik asit ya da nitrik oksit gibi farmakolojik ajanların yanı sıra (17,18) sempatotikler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri, prostoglandin inhibitörleri, antikoagulanlar, glukokortikoidler ve serbest radikal kullanılmıştır (10,19-22).

Flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik bilinen en güçlü toksinlerden biri olan botulinum toksini de denenmiştir. Botulinum toksinin clostridium botulinum tarafından ekzositoz yoluyla salındığı ve motor nöronlarda asetilkolin salınımını inhibe ettiği bilinmektedir (23,24). Toksinin moleküler yapısı ve etki mekanizmasının anlaşılmasıyla sadece motor nöronlar üzerinden değil, otonom sinir sistemi üzerinden de etki edebileceği deneysel olarak gösterilmiştir (25-27). Bu etki ise genel olarak sempatik sinir sistem üzerinden olmakta ve vazokonstriktör etkinin azalmasıyla sonuçlanmaktadır.

Rohrich flep sağ kalımlarının artırılmasında kullanılacak farmakolojik ajanların özelliklerini; "kolay bulunmalı, kolay uygulanabilmeli, yüksek töropatik indekse sahip olmalı, tekrar uygulamalarda aynı sonuçlar oluşturmalı, ucuz olmalı (kost-efektif özellik), etki mekanizması biliniyor ve nekroz oranlarında azalma göstermeli" şeklinde özetlemiştir (1).

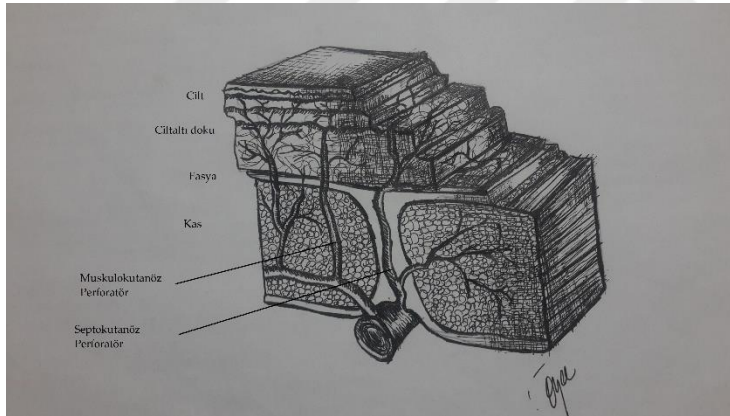
Bu çalışmamızda lokal olarak kullanılabilen, uygulama dozlarında sistemik yan etkisi olmayan bu farmakolojik ajanın, muskülokutanöz perforatör propeller flep modelinde uygulanmasının flep yaşayabilirliğine etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Yapısı

İnsan derisi, vücudumuzun en geniş yüzeyli organı olup, esas olarak epidermis ve dermis olarak iki katmandan oluşur. Embriyolojik olarak ektoderm ve mezodermden köken alır. Deri kalınlığı vücut bölgesine göre 1,5-4 mm arası değişkenlik göstermektedir. En ince yer göz kapağı, en kalın yer ise ayak tabanıdır. Dermisin tümü epidermisten 15-40 kat daha kalındır.

Derinin kan desteği; üç farklı anatomik seviyede fasya, subkutan yağ dokusu ve deride; anatomik olarak beş ayrı katman yer alır. Bu damarların birbirileri ile bağlantı oluşturması ile meydana getirdiği damar ağı; fasyal, subkutanöz, subdermal, dermal ve subepidermal pleksus ile oluşur. Deriye gelen kan akımı ya muskulokutanöz ya da septokutanöz arterler aracılığı ile olur (3,28-31).



Şekil 2.1: Derinin kanlanması

Dokuların kanlanması segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden sağlanır. Segmental arterler, direkt olarak aortadan köken alır, gövde ile ekstremiteleri kanlandıran büyük ana damarlardır. Perforatör damarlar ise segmental ile kutanöz damarlar arasındaki bağlantıyı sağlar. Kutanöz arterler muskulokutan ve septokutan olarak ikiye ayrılırlar. Muskulokutan arterler kası besledikten sonra üzerinde yer alan dermal pleksusa doğru ilerler. Random deri flebi, deri ve derialtı dokusu içerir ve pedikülden pivot noktadan giren

muskulokutan damarlar ile beslenir (32). Septokutan arterler, segmental veya muskuler arterlerden kaynaklanıp kaslar arasındaki fasyal septalardan geçerek bulunduğu bölge üzerindeki fasya ve deriyi besler.

Derinin ana görevlerinden biri ısı regülasyonudur ve bu fonksiyon deri kan akımının düzenlenmesiyle sağlanır. Deri kan akımının ana düzenlenmesi arteriolar düzeydedir. Sempatik etki, prekapiller sfinkter, arteriol ve arteriovenöz anastomozlar da kan akımını düzenler. Sempatik etki sonrası prekapiller sfinkterin kasılmasıyla kan doğrudan arteriovenöz anastomoza yönelir (33,34).

2.2 Fleplere Genel Bakış

Flep; doku eksikliklerinin onarımı için vücudun belirli bölgelerinden hazırlanan, tabanı veya pedikülünden giren arter ve venle beslenen deri, derialtı, fasya, kas, kemik ya da bu dokuların bir kısmını bir arada içerebilen doku parçasıdır. Hazırlandığı bölgeye verici (donör) alan, taşındığı bölgeye alıcı (defekt) alan denir. Flebin verici alana bağlı kalan proksimal deri kısmına tabanı ya da pedikülü denilmektedir. Genel olarak alıcı saha kanlanmasının yetersiz olduğu, özel anatomik yapıların (damar, sinir, vb.) açığa çıktığı bölgelerde ve travma veya dış etkenlere daha dirençli yumuşak doku gereksinimi olan alanlarda flep ile onarım gerekir (35,36).

Flebin yaşayabilirliği için kendine ait tanımlı bir damar ya da random pleksuslar aracılığıyla kanlanan bir damarsal yapısının olması gerekir. Kanlanma; flep planlamasında yaşayabilirliği arttıran en önemli etkidir. Flepleri kompozisyonları, hareket şekli, vasküler anatomisi gibi değişik özelliklerine göre sınıflamak mümkündür. Flepler içerdikleri doku komponentlerine ya da pedikül özelliklerine göre beş ana grupta incelenir (37).

1. Kas, kas-deri flebi
2. Fasya, fasyokutan flep
3. Perförator flep
4. Abdominal visseral flep
5. Modifiye flepler

Fasyokutan flep, septokutan bir damar üzerinden güvenle hazırlanabilir. Deriye paralel olarak seyreden septokutan arterler çok sayıda yan dal vererek geniş boyutlu arteryel fleplerin hazırlanmasına olanak sağlar (32).

Taylor ve Palmer; anjiozomu kaynak bir damardan köken alan üç boyutlu kompozit bir ünite olarak tanımladı. Anjiozomlar genel olarak düşük kalibreli choke damarların anastomozundan oluşur (38-41).

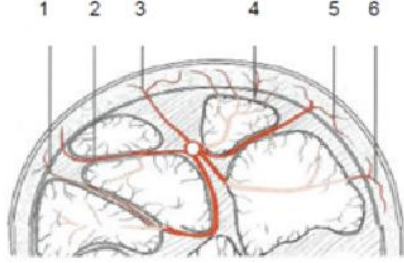
2.3. Fasyokutan ve Perforatör Flepler

Random flepler cildin bir damarsal yapının varlığı gözetilmeksizin subdermal pleksus kanlanması ile eleve edilen fleplerdir (42,43). Aksiyel fleplerin tanımlanması sonrası, aksiyel damarın ilerlediği uzunlukta, büyük kutanöz fleplerin eleve edilebilmiştir (44).

Cildin intrinsek kanlanmasının öğrenilmesinden sonra flep yaşayabilirliğinde gelişmeler olmuş ve flep yaşayabilirliğinde vasküler anatominin önemi farkedilmiştir (45). Ponten'in 1981 yılında alt bacak defekti üzerine yaptığı çalışma ile fasyokutan flepleri tanımlamıştır (46). Cormack ve Lamberty tüm vücutta fasya ve cilde uzanan septalar ile ilgili vasküler anatominin detaylarını tanımlamışlardır. Subdermal pleksusdaki dolaşımın kökeni direk kutanöz, muskulokutanöz ve fasyokutanöz perforatörler kaynak damar olarak tanımlanmıştır. Direk kutanöz damarlar kaynak bir damardan köken alan ve cilde direkt olarak uzanan damarlardır. Bu perforatörler septa ya da fasya arasında devam ederek cildi besler (47,48). Septokutanöz perforatör kavramı, fasyadan çıkan ve intermuskuler septumda ilerleyen damarları tanımlamaktadır (49,50). Bu perforatör damarlar ise aksiyel paternli cilt fleplerinin temelini oluştururlar ve cilt flebinin altına fasya eklenmeden eleve edilebilmesine olanak verir. Gerçek bir fasyokutan flep, fasyal pleksusdan aldığı vaskülaritesi ile tanımlanır ve cilt ile derin fasya arasındaki tüm dokuları içerebilir (51).

Nakajima ve arkadaşları; kas damarının direkt kutanöz dalı ve kas damarının perforatör kutanöz dalı olarak iki adet tamamen yeni derin fasya perforatörünü tanımlamıştır. Birbirinden farklı 6 çeşit derin fasyal perforatörü

saptamışlar ve bu perforatörlerle adlandırılan 6 tip fasyokutanöz flep tanımlamışlardır (**Şekil 2-2**) (52).



Şekil 2-2: Fasyokutanöz Perforatör Tipleri

Şekil 2.2: Fasyokutanöz Perforatör tipleri

- Tip 1. Kas damarının direkt kutanöz dalı
- Tip 2. Septokutanöz perforatör
- Tip 3. Direkt kutanöz perforatör
- Tip 4. Muskulokutanöz perforatör
- Tip 5. Direkt septokutanöz perforatör
- Tip 6. Kas damarının perforatör kutanöz dalı

Bununla beraber muskuler damarların kutanöz dallarının perforatörleri, kas perforatör fleplerinin omurgası olmuştur. Tip 4 perforatör kutanöz dallarla beslenen fasyokutanöz flepler, bugünkü gerçek perforatör flep olarak tanımlanmıştır (53).

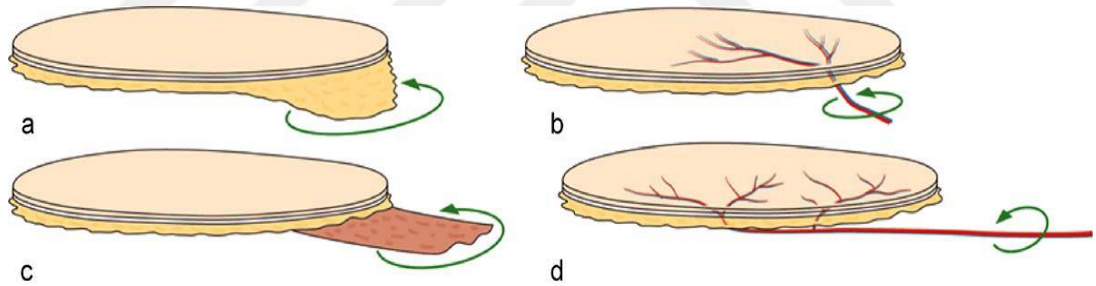
Koshima ve Soeda 1989 yılında, derin fasya kökenli perforatör damarların üzerinden eleve edilen "derin inferior epigastrik perforatör (DiEP)" cilt flebini tanımladılar (54,55). Sonrasında Blondeel ve diğer cerrahlar yeni nesil perforatör flepleri tanımladı (56).

2.4. Propeller Perforatör Flepler

Perforatör propeller flep; dört tarafı kesilerek herhangi bir aksta perforan pedikül etrafında çevrilen fleptir (57). Hyakusoku el bileği ve axilladaki yanık skarına adipodermal pediküllü 90° rasyon flebi ilk propeller flep olarak tanımlayıp uygulamıştır (58). Propeller flepler kolay ve hızlı kaldırılabilir, dolaşımı güvenli olması ve tek seans ile defekt onarım sağlaması avantajları olarak sayılabilir (59,60).

Propeller flep sınıflamasında pedikül tipine göre dört gruba ayrılır (**Şekil 2-3**) (61).

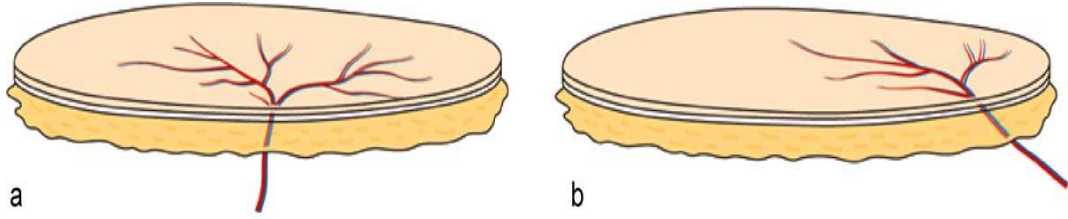
- Subkutan Pediküllü Propeller Flep
- Perforatör Pediküllü Propeller Flep
- Muskuler Pediküllü Propeller Flep
- Superşarj Propeller Flep



Şekil 2.3: Propeller flep pedikül tipine göre sınıflandırılması

Pedikül pozisyonuna göre iki gruba ayrılır (**Şekil 2.4.**) (61).

- Santral Akslı Propeller Flep
- Periferik Akslı Propeller Flep



Şekil 2.4: Propeller flep pedikül pozisyonuna göre sınıflandırılması

2.5. Fleplerin Fizyolojisi ve Kan Akım Regülasyonu

Tüm dokularda olduğu gibi flebin vasküler dolaşımı, mikrosirkülasyon ile olur. Kan akımına etkili 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 oynar (62).

Arteriyal akımı ve venöz geri dönüşün mikrosirkülasyon yatağı sayesinde flebin beslenmesi ve metabolik atıkların flepten uzaklaştırılması sağlanır. Bu mikrosirkülasyon arterioller, venüller, kapiller damarlar ile arteriovenöz anastomozlarda oluşur ve perfüzyon kontrolünün en fazla olduğu, asıl metabolik değişimin gerçekleştiği yerdir.

Derinin normal kan akımı her 100 gr. doku için yaklaşık 100 ml'dir. Kasların kan akımı ise bu orandan fazladır (5). Flebin yaşayabilirliği; kan akımı ve metabolik ihtiyaçlar arasındaki kritik dengeye bağlı olduğundan flep dizaynı ve hazırlanması esnasında dokunun ihtiyaçlarının akılda tutulması gerekir (63).

Flep kan akımının düzenlenmesini nöral ve hormonal etkilerle olabilmektedir.

Nöral dengeleme: Hormonal sisteme göre daha baskındır. Sempatik sistem aktivasyonu ile vazokonstrüksiyon gerçekleştiren alfa adrenerjik reseptörler uyarılır. Parasempatik sistem aktivasyonu ile ise vazodilatasyon gerçekleştiren beta adrenerjik sistem reseptörleri uyarılır. Bu etki arteriyol ve arteriovenöz anastomoz seviyesindeki damar düz kas tonusuna etki ile gerçekleşir (61, 63, 64).

Hormonal dengeleme: Sistemik vazoaaktif maddelerin salınımı sonucunda oluşur. Bu maddeler kendilerine özgü resöptörlere bağlanır ve damar tonusuna etki eder.

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 lökosit aracılı endotel hasarı, sempatik vazokonstriktörlerin salınımı ve düşen perfüzyon basıncı gibi sebeplerle flep distal kısımlarında akım düşer. Distal kısmın yaşayabilmesi için yeterli akım, 6-12 saat devam etmelidir. Uç kısımlar 6-12 saat süreyle ciddi seviyede iskemiye maruz kaldıktan sonra, akım geri döndüğünde reperfüzyon hasarı oluşur ve doku ölümü olur (65- 68).

2.6. Flep Kaybı

Deri flepleri kas fleplerine göre çok daha az kan akımına, daha düşük metabolik ihtiyaca sahiptir ve iskemi toleransı kas fleplerine göre daha iyidir. Distal flep yaşayabilirliğinin artırılması için klinikte en uygulanabilir ve güvenilir yöntemlerden biri de geciktirme yöntemidir. Reinisch distal flep yaşayabilirliğinde arteriyo-venöz şantın önemli rol oynadığını göstermiştir (69).

Pediküllü fleplerin kaldırılmasından sonra proksimal kısımda sempatektomi, katekolamin salınımı ve oluşan doku hasarı lokal cevap olarak kan akımı azalır. Distal kısımda ise lokal iskemi, vazodilatasyona neden olur ancak proksimal kısımdaki yetersiz perfüzyon basıncı distalde yeterli akımı sağlayamaz ve distalde akımın azalmasına neden olur (70,71). Flep derisinde ise akım oranında ciddi azalma vardır. Bu durumda flep yaşayabilirliğinin artırılması için intravenöz yolla verilen terapötik ajanların uygulanması önemlidir. Ayrıca arteriyele karşın venöz yetmezlik pediküllü fleplerde başlıca nekroz nedeni de olabilir (72). Bu durumda heparin tedavisi, kullanılabilir ancak flep altında hematoma riski oluşturabilir (73). Venöz yetmezlik tedavisinde sülükler uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (74, 75)

2.7. Rat Karın Deri Fleplerine Genel Bakış

Araştırma projelerinin en önemli basamağı deneysel model belirlemektir. Araştırmacının hangi modeli uygulayacağını önündeki en büyük zorluk, deneysel modelin klinik uygulanabilirliğidir (76). Genel olarak gevşek derili ve sıkı derili canlıların deri kanlanmaları birbirinden farklılık gösterir. Gevşek derili canlıların deri dolaşımı ana damardan kaynaklanan direk perforatörle sağlanırken sıkı derili canlıların dolaşımı yine ana damardan kaynaklanan muskulokutan perforatör damarlarla olmaktadır (76).

Deney ratı, flep cerrahisinde sıklıkla kullanılır. Göreceli düşük maliyeti, kolay bulunabilir olması ve hastalıklara karşı dirençli olması rat modelinin avantajlarındandır.

Rat rektus abdominis kası karın öndüvarda dikey yerleşmiş olan simetrik bir çift kastır. Klavikulaya kadar tüm sternal kaburga kıkırdaklarından başlayıp aşağıda simfisis pubise kadar şerit şeklinde uzanan kas olan rektus abdominis kası gövde fleksiyonunda görev alır. İnsan rektus abdominis kasına benzer şekilde yukarıdan ve aşağıdan kasa giren iki ana damar sistemi ortada birleşerek 'flow-through' dolaşım kalıbı oluşturur. İnsanda aşağıdan kasa ulaşan inferior epigastrik damarlar, superior epigastrik damarlara göre daha geniş çap ve debiye sahip oldukları için daha güçlü doku dolaşımı sağlar. Ratlar da ise tam tersi olarak superior epigastrik sistem daha güvenilir ve geniş damarlara sahiptir (77,78).

Ratlarda karın ve sırt bölgesinde, insanda gerileyip yerini scarpa fasyası gibi aponevrotik yapılara bırakmış olan, pannikulus karnosus kası deri altı planı kaplar ve üzerindeki deri bölgelerinin baskın kan dolaşımı aksiyel damarlardan sağlanır. Buna karşılık karın duvarı kaslarından gelen kas-deri perforatörleri güvenilir deri dolaşımı sağlayamamaktadır. Pannikulus karnosus kası karnın her iki yanında uzanır ve orta hatta yakın fasya tabakasına dönüşür (77). Rat rektus abdominis kasından ise bu bölgede deriye nispeten güvenilir 6-7 adet perforatör damar çıkar ve gerçek fasyokutan flep modeli mümkün olmaktadır (78).

2.8. Nöromusküler Bileşke

İskelet kas lifleri, spinal kord anterior boynuzundan ayrılan ve çoğunlukla myelin kılıf taşıyan motor nöron tarafından inerve edilir. Sinir lifi, kasa girdiği andan itibaren yüzlerce dallanma göstererek kas liflerine uyarı taşır. Sinir lifinin sonlandığı ve kas liflerinin başladığı bu alan nöromusküler bileşke olarak adlandırılır ve nörotransmitter adı verilen uyarıcı sistem tarafından yönetilir. Mylenli bir akson kas lifine girerken onlarca sayıda terminal sinir sonlanması oluşturarak kas liflerine doğru invajinasyon gösterir. Terminal sinir sonlanmaları ve kas lifine bir bütün olarak motor son plak adı verilir.

Aksonal yapının invajine olan kısmına sinaptik aralık kas lifi ile arasındaki boşluğa ise sinaptik boşluk adı verilir. Kas lifi içerisindeki subnöral yarıklar ise motor son plakta yüzey alanını genişletme görevini yerine getirir. Aksonal sonlanma bölgeleri mitokondrial açıdan zengindir ve Asetilkolin (Ach) üretimi için gereken Adenozin Trifosfat (ATP) 'in sentezlenmesi bu şekilde sağlanır. Kas lifi ekzitasyonunda görev alan asıl transmitter olan Ach terminal sinir sonlanmalarında sentezlenir fakat sinaptik boşluğa salınmadan terminal veziküllerde depolanır. Terminal sinir sonlanmasına gelen ekzitasyon sonrası sinaptik vezikülden Ach deşarjı sinaptik aralığa doğru olur ve birkaç milisaniyede asetilkolinesteraz enzimi tarafından yıkılır. Merkezden gelen sinir uyarısı nöromusküler bileşkeye ulaştığında terminal sinir sonlanmalarında bulunan voltaj bağımlı kalsiyum (Ca) kanalları açılarak sinaptik aralıkta bulunan Ca'un sinir membranına girmesini sağlar. Ca'un hücre içine girmesi ile sinaptik veziküllerin sinir membranı ile füzyon olayı gerçekleşecek ve ekzostoz yolu ile sinaptik boşluğa Ach salınacaktır.

Subnöral yarığa boşalan Ach, kas lifi mebranındaki reseptörler tarafından algılanır. Ach reseptörleri protein yapıda olup 5 alt ünite içerirler. Bunlar 2 alfa(α), beta(β), delta(σ) ve gamma(γ) alt üniteleridir. Ach'in reseptörlerinin α alt ünitesine yapışması, iyon bağımlı kanalların açılmasına ve ekzitasyonun kas lifi boyunca yayılmasına sebep olur. Sodyum (Na) kanallarının açılmasıyla hücre içinde artan pozitif iyon konsantrasyonuna son plak potansiyeli adı verilir. Kas lifi boyunca yayılması beklenen aksiyon potansiyeli son plak potansiyelinin başlamasıyla elde edilir.

Sinaptik aralıkta kaldığı sürece kas lifinde kontraksiyona sebep olan Ach iki mekanizma ile yıkıma uğrar. Asetilkolinesteraz enzimi ile yıkım esas yolu oluşurken Ach'in difüzyon yoluyla kas ve sinir membranlarına girişi ikinci eliminasyon mekanizmasıdır. Ach'in sinaptik aralıktan eliminasyonu, kas liflerinde ekzitasyonun durmasına, istirahat aksiyon potansiyeline dönmesine ve bir sonraki ekzitasyona hazırlanmasına sebep olur (79).

2.9. Botulinum Toksin-A'nın (BoTA) Genel Özellikleri

Botulinum toksininin tedavi amaçlı kullanılabileceğini ilk Justinus Kerner göstermiştir (80). Botulinum A toksini 1920 yılında Dr. Herman Sommer tarafından izole edilmiş (81), 1950 de Vernon Brooks botulinum toksininin, nöromusküler kavşakta Ach salınımını bloke edip hedef kası felç ettiğini göstermiştir (82).

Botulinum toksin; presinaptik alanda bulunan veziküllerin üzerindeki protein yapılı reseptörlere bağlanarak, vezikülün sinaptik membranla olan füzyonu ve ekzostozu engeller (83). Böylelikle Ach salınımını geri dönüşümsüz olarak bloke edilmiş olur. Sinaptik iletinin engellenmesiyle birlikte inerve edilemeyen kas zayıflamaya başlar ve atrofi gelişir (84). Etkilenen sinir terminali dejenere olmaz, nörotransmitter blokajı geri dönüşümsüzdür. Fonksiyonun geri dönmesi ancak yeni sinapsların oluşmasıyla ortaya çıkar (24).

2.9.1. Moleküler yapısı

Toksin birbirine disülfid bağı ile bağlanmış molekül ağırlığı 100 kD (kilo dalton) olan ağır ve molekül ağırlığı 50kD olan hafif iki zincirden oluşur. Hafif zincir Çinko (Zn) ile ilişkilidir. Presinaptik kolinerjik reseptörlere geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Ağır zincirin Karbon (C) ve Azot (N) terminaleri bulunmaktadır. C terminali, kolinerjik sistem terminaline afiniteden ve presinaptik reseptörlerin aracılığı ile hücreye bağlanır. Nörotoksin reseptör bağımlı endositoz ile hücre içine girdikten sonra terminali toksinin hücre içinde yer değiştirmesini ve hafif zincirin endozomal alana geçişini sağlar. Hafif zincir intraselüler etkili nörotoksin parçasını oluşturmaktadır. Bu parça membranların

birleşmesinden sorumlu SNARE (solubl N-ethyl maleimide-sensitiv factor attachment proteine receptor) proteinlerine bağlanır. BoTA hedefi, hücre duvarındaki SNARE proteindir. Klinik kullanımı en sık olan BoTA preparatı bir SNARE proteini olan (synaptosome-associated protein-25) SNAP-25' e bağlanarak etkisini gösterir (85,90).

Nörotransmitter salınımının inhibisyonu; Ach taşıyan veziküllerin hücre zarı ile birleşerek, içerdği Ach'i nöromusküler kavşağa veya ekrin bezlerinin otonomik boşluklarına bırakması için hücre içinde aktif SNARE kompleksinin bulunması gereklidir. BoTA'nın hafif zinciri intrasellüler etkili nörotoksin parçasını oluşturur. Bu parça, endozom membranı ile presinaptik membranın birleşmesinden sorumlu SNARE proteinlerine bağlanır (91,92).

Daha sonra çinko bağımlı endopeptidaz aktivitesi ile birkaçını parçalayarak kalsiyum kanalı aracılığı ile olan membran füzyonunu önler ve böylece Ach salınımı engellenmiş olur (85,90-92).

Kısaca botulinum toksini presinaptik alanda bulunan veziküller üzerindeki protein yapılı reseptörlere bağlanarak, Ach taşıyan vezikülün sinaptik membranla olan füzyonunu, dolayısıyla ekzositozu engeller (81).

2.9.2. Uygulama Dozu

70 kg ağırlığındaki bir kişi için LD50 (median lethal dose) 2500-3000 ünite BoTA olup, spastisite tedavisi amacıyla kullanılan en yüksek doz ise 400 ünitedir (93).

BoTA aktivitesini ölçmek için Mouse Unit (MU, LD50, IU) birimi kullanılmaktadır. 1 MU aktivitesi 18-20 gramlık dişi İsviçre Webster türü fare grubuna yapılan intraperitoneal BoTA enjeksiyonu ile farelerin % 50 sini öldürebilen doz olarak tanımlanmaktadır (94).

Aoki 2002 yılında farelerde yaptığı çalışmada BoTA'nın maksimum kas paralizisi oluşturan dozu 29 ünite/kg etki süresini 36 gün olarak, hayvanların % 50'sini öldüren dozun 81,4 ünite/kg olduğunu (95), Clemens ve ark. 2009 yılında yaptığı bir çalışmada ratlarda femoral bölgede perivasküler etki için 10 ünite BoTA'nın uygulanabileceğini bildirmişlerdir (96). Kim ve ark. 2008 yılında gelişigüzel kanlanan patern flep yaşayabilirliğini arttırmayı hedefledikleri

çalışmada flep içine uygulanacak BoTA doz aralığının 0,5-2,5 IU (en uygun 1,5 ünite) arasında olduğunu bildirmişlerdir (97). Kemirgenlerde BoTA enjeksiyonu sonrası, etkinin 24. saat içinde başladığı ve 4-6 hafta etkinin devam ettiği belirtilmiştir (98).

2.9.3.Tedavi Endikasyonları ve Flep Cerrahisinde Kullanımı

BoTA blefarospazm, spazmodik tortikollis, ekstremitte distonisi, disfoni, hemifasyal spazm, serebral palsi, spastik dipleji, esansiyel baş tremoru, distonik tikler, gerilim tipi baş ağrısı, tenisçi dirseği, palatal myoklonus, kekeleme, pelvi-rektal spazmlar ve nistagmus gibi nörolojik ve oftalmik endikasyonlarla kullanılmakla beraber, hiperhidrozis, hipersialore, fasyal asimetri ve yüzdeki mimik kırışıklıkların giderilmesi amacıyla estetik alanında da kullanılmaktadır (99-102).

BoTA uygulamasının rat deri fleplerinde, sağkalımı arttırdığını gösteren çalışmalar (97,103) ve perivasküler alana uygulanan 5 IU BoTA sonrası 1., 14. ve 28. günlerde damar çaplarını ölçüp ve tüm ölçümlerde arter ve ven çaplarının anlamlı şekilde arttığını tespit etmişler. Bu artışın 14. günde maksimum seviyede olduğu bildirilmiştir (103-105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun onayı alınarak yapılmıştır. Çalışma sırasında herhangi bir mali destek alınmamıştır.

3.1. Kullanılan Hayvanların Seçimi, Barınma ve Bakım Koşulları

Çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nde üretilip ortalama ağırlıkları 320 (\pm 30) gram (gr.) olan 24 adet, Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Dişi hayvanlardaki östrojen siklusu flep yaşama, nekroz oranlarını ve flep kontraksiyonunu etkileyerek sonuçların güvenilirliğini etkileyebilmektedir (107). Çalışmamızda; erişkin erkek rat kullanılma amacı yapılacak olan cerrahi girişimlere hormonal etkinin azaltılmasıdır. Tüm hayvanlar çalışmaya başlamadan 2 hafta önce deney laboratuvarına yerleştirildi.

Ratların bakımı cerrahi öncesi ve sonrası dönemler göz önünde bulundurularak düzenlendi. Cerrahi müdahale öncesi her kafeste 1 hayvan olacak şekilde 21-22 °C sıcaklıkta, 12 saat gece/ 12 saat gündüz fotoperiyodunda , %18-20 protein içeren pellet rat yemi içme suyu sağlanan 12 adet polikarbon, kafeste bakımları yapıldı. Cerrahi müdahale sonrası ratlar aynı besi ve çevre şartlarında tekli kafeslerde olacak şekilde yeniden yerleştirildi.

3.2. Kullanılan Anestezik Ajanlar

Çalışma sırasında ratların anestezisi için Ketamin 100 mg/kg dozunda Xsylasine 3 mg/kg dozunda intraperitoneal uygulandı. Çalışmanın bitiminde ötenazi amacıyla ratlara yüksek doz intraperitoneal pentobarbital 150 mg/kg enjeksiyonu yapıldı.

3.3. Botulinum Toksin- A' nın Hazırlanması

Bir botulinum flakonu (Botox® Allergan, USA); steril liyofilize formda 100IU Clostridium botulinum toksini tip A-hemaglutinin kompleksi, 0.5 mg insan albumini ve 0.9 mg sodyum klorür içerir.

BoTA, koruyucusuz steril serum fizyolojik ile (% 0,9 NaCl) sulandırılarak hazırlanır. Çalışmada 2.5 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak 4U/0,1 ml olarak formülize edilmiştir.

3.4. Ratların Gruplandırılması

Hayvanlar, her biri 8'er adetten oluşan BoTA, Sham, Kontrol (Null) grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı.

BoTA grubu, Bu gruptaki hayvanlara (n=8) USG eşliğinde sağ rektus kasının 2. kranial perföratörü belirlenerek, dört kadrana etrafına, her kadrana 0.1ml toplam 0.4ml (16IU) BoTA intramuskuler olarak uygulandı. Dört hafta tekli kafeslerde barındırıldı.

Sham grubu, Bu gruptaki hayvanlara (n=8) USG eşliğinde sağ rektus kasının 2. kranial perföratörü belirlenerek, dört kadrana, her kadrana 0.1ml olacak şekilde, toplam 0.4ml serum fizyolojik intramuskuler olarak uygulandı. Dört hafta tekli kafeslerde barındırıldı.

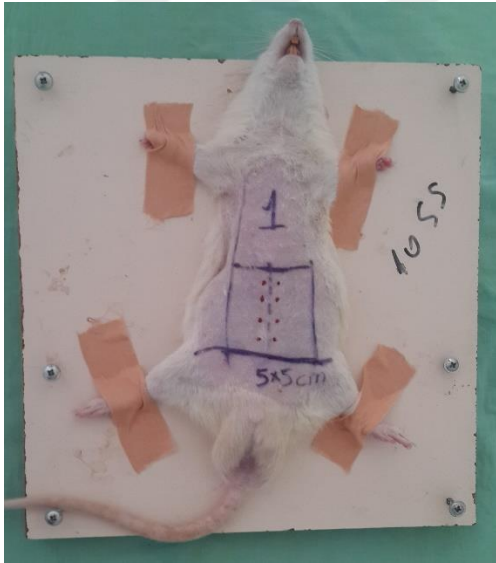
Null grubu, Bu gruptaki hayvanlara herhangi cerrahi öncesi herhangi bir işlem uygulanmadı. (n=8), dört hafta tekli kafeslerde barındırıldı.

3.5. Çalışma Yöntemi

Ratlara eter inhalasyonu sonrasında intramuskuler ketamine hidroklorid 100 mg/kg ve ksilazin hidroklorür 3 mg/kg dozunda uygulanarak anestezi verildi. Anestezi derinliği ekstremite çekme yanıtı ile değerlendirildi. Deney devam ederken ratın idrar ve dışkılaması durumunda uygulanan dozun üçte biri oranında yeniden anestezi ilaç verilerek anestezinin devamı sağlandı. Hayvanlar uyuduktan sonra ameliyat alanları elektrikli traş makinesi ile temizlendi ve cerrahi masasına yüzüstü gelecek şekilde dört ekstremiteden germe ve herhangi bir uzama oluşturmada flaster ile tespit edildi. Ameliyat

alanı povidon iyot ile temizlendi ve cerrahi boyunca steriliteye gerekli önem gösterildi.

Ratın karın epigastrik arter kaynaklı 2. kranial perforatör tabanlı fasyokutan flebi planlanırken; superiorda xiphoidden geçen horizontal çizgi, inferiorda her iki spina iliaca anterior-superiordan geçen horizontal çizgi ve lateralde anterior axillar folddan geçen vertikal çizgi ile dikdörtgen şekilli bir fasyokutan flep çizimi yapıldı (108) (**Şekil 3-1**). Perforatör tabanlı fasyokutan flebi anatomik noktalara gör bu şekilde belirlenerek ağırlıkları farklı, perforatör çapları farklı olan ratlarda standardizasyon sağlanmaya çalışıldı. Cilt adasının uzunlukları cetvel ile insizyon öncesi ölçüldü, çalışma için belirlenen standartlarda (Fujifilm FinePix J40, makro çekim modunda 50cm uzaklıktan, çözünürlük 250dpi, odak uzunluğu 6mm, fotometrik yorum RGB (Red-Green-Blue)) fotoğraflama tekniği fotoğraf çekimi yapıldı ve fotoshop programına (Adobe Fotoshop CS6 Creative Suite) yüklenerek piksel olarak alan hesaplandı.



Şekil 3.1; Flep çizimi (anatomik noktaların birleştirilmesi ile oluşan flep modeli, flep alanı yaklaşık olarak $5 \times 5 \text{cm}^2$ ve 242064 piksel)

Rat	BoTA flep alanları (n:8)	Sham flep alanları (n:8)	Null flep alanları (n:8)
no	piksel - cm ²	piksel - cm ²	piksel - cm ²
1	295316 - 30	246512 - 25	348160 - 36
2	242064 - 25	290872 - 30	242480 - 25
3	265312 - 27.5	290836 - 30	265682 - 27.5
4	242264 - 25	290248 - 30	242600 - 25
5	290364 - 30	290462 - 30	242546 - 25
6	265236 - 27.5	290300 - 30	242640 - 27.5
7	265256 - 27.5	348102 - 36	242364 - 25
8	348204 - 36	320816 - 33	242064 - 25

Tablo 1: Tüm grupların planlanan flep alanlarının piksel ve santimetrekare (cm²) değerleri

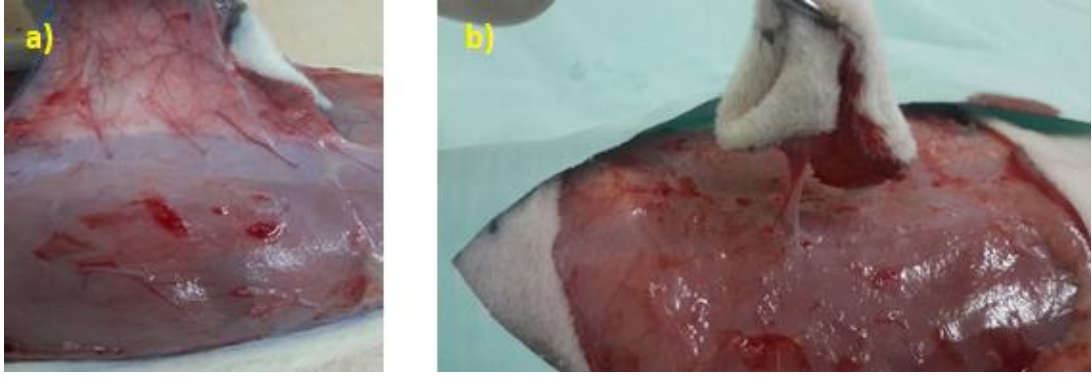
BoTA grubu ve sham grubunda karın cildi povidin iodin ile temizlendi ve steril band ile örtülerek supin pozisyonunda düz plak zemine sabitlenen deney hayvanının ultrasonografi (USG) (TOSHIBA Famio 8) eşliğinde rektus abdominis kası görüldü. İkinci kranial perforatöre uyan izdüşüm noktası belirlenerek, saat 12-3-6-9 hizasında pedikül etrafına, her kadrana; çalışma grubunda 0.1ml toplam 0.4 ml (16 IU) BoTA, Sham grubunda her kadrana 0.1ml, toplam 0.4ml SF uygulandı (**Şekil 3-2.a- b**) Null grubuna flep elevasyonu öncesinde herhangi bir işlem uygulanmadı.



Şekil 3.2: USG eşliğinde kas içi BoTA uygulanması **a)** USG'de batın ön duvarı ve M. rektus abdominis görüntüsü. **b)** Düz zeminde pozisyon verilerek USG eşliğinde BoTA uygulanması

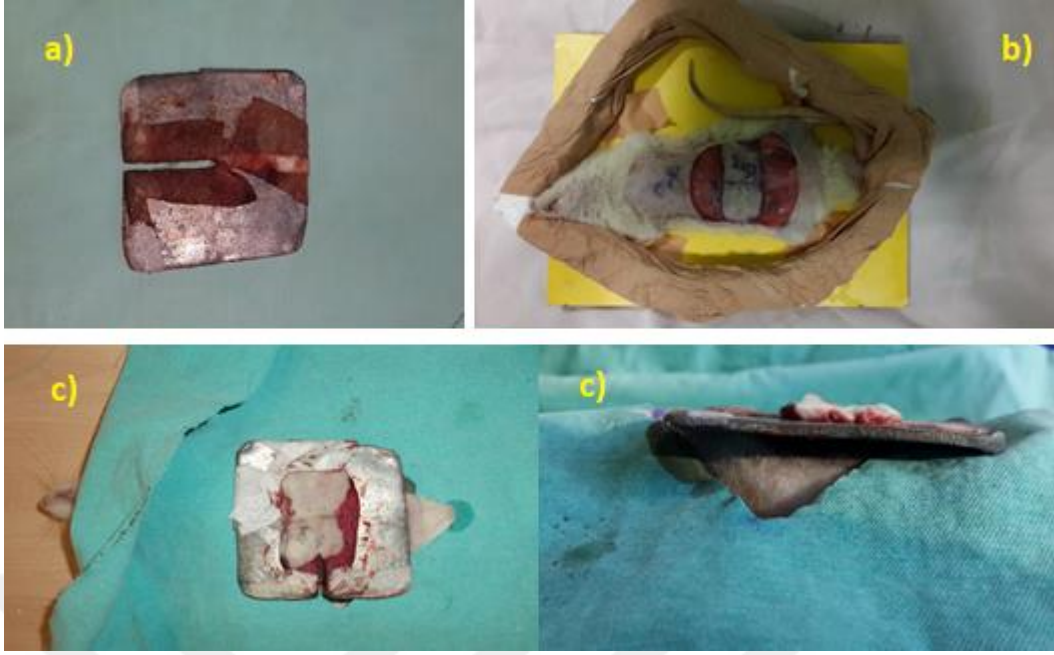
Hayvanlar dört hafta boyunca cerrahi müdahale öncesi her kafeste bir hayvan olacak şekilde 21-22°C sıcaklıkta, 12 saat gece/ 12 saat gündüz fotoperiyodunda, %18-20 protein içeren yem ve içme suyu sağlanan polikarbon kafeste barındırıldı.

Tüm hayvanlara dört hafta sonunda karın ön duvarından hazırlanan fasyokutan perforatör flep kaldırılmak amaçlı anestezi uygulandı. 4X büyütme cerrahi loupe (7033- OBO 4X Carl Zeiss, Germany) ve yan cerrahi sınırı planlanan flepler standart mikrocerrahi aletler kullanılarak, tabanda panikulus karnesusun altından lateralinden mediale doğru sağ 2. rektus kası perforatörü pedikülü üzerinde kaldırıldı (**Şekil 3.3.a-b**).



Şekil 3.3: Flep ve pedikül görüntüsü **a)** Rat rektus abdominis kası içerisinde çıkarılan 6 adet perföratör. **b)** M. Rektus abdominis 2. kranial perföratörden eleve edilen fasyokutan flep ve pedikülün görünüşü.

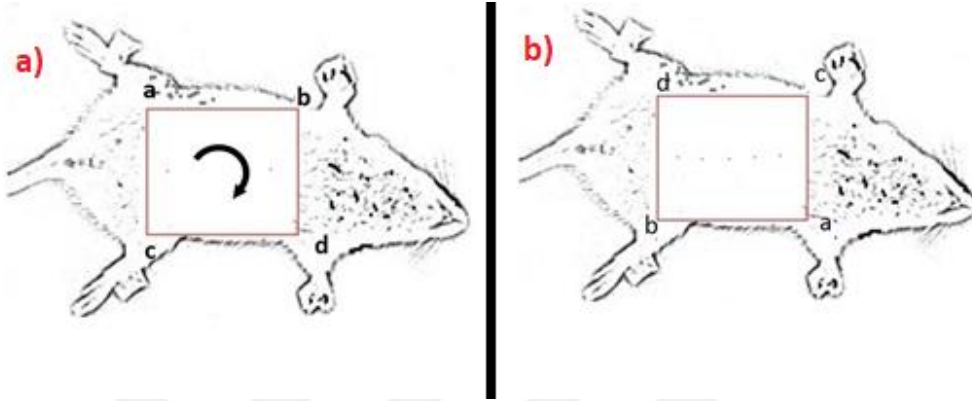
Tüm ratlara sintigrafi çekimi için kuyruk veninden Teknesyum 99m (Metoksiizobütil-izonitril) (Tc99m MIBI) enjekte edildi. Karın ön duvarı tarafımızca hazırlanan sadece perforatörün kurşun blok yüzeyinde kaldığı hayvan karın öndüvar yüzeyini kaplayan kurşun plak (**Şekil 3-4.a**) ile örtüldü. Hayvanın derin ve yüzeysel damarların kurşun blok ağırlığından korumak ve flebin perfüzyonunu değiştirmemek amaçlı; poliüretan köpük separatörden yapılan destek, kurşun plağın altına yerleştirildi (**Şekil 3-4.b**). Böylelikle gama kamera ile karın iç organlardan yansıyan radyoaktiviteden korunarak sadece eleve edilen fasyokutan flep metabolizması ölçümü sağlanmaya çalışıldı (**Şekil 3-4.c**) ve veriler kayıt edildi.



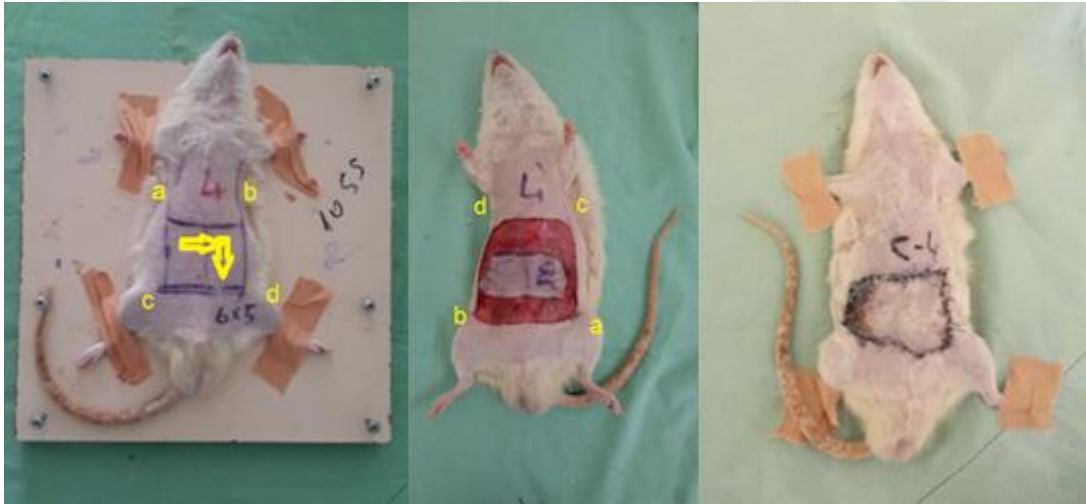
Şekil 3.4; Radyofarmasötik incelemede kullanılan malzemelerin ve düzeneğin görüntüsü. **a)** Kurşun blok, 17mm kalınlığında ortasında damarın yerleşebileceği oluk. **b)** Kurşun blok ağırlığının hayvana zarar vermesini engellemek amaçlı poliüretan seperatör destek **c)** Flebin üstten, yandan görüntüsü.

Çalışma grubu ve Sham grubu enjeksiyonunun 4 hafta sonrası, tüm gruplar rektus abdominis kası 2. kranial perföratör fasyokutan flep olarak kaldırıldı ve kurşun plak üzerinde saat yönünde 180° döndürülerek yerleştirildi. Kurşun plak alttaki köpük düzenek ile rat üzerine ağırlık oluşturması engellendi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD' da flebin sintigrafik görüntülenmesi amacı ile kuyruk veninden 0.2ml volümünde 1 mCi (37 MBq) Teknesyum-99m Metoksiizobütil-izonitril (Tc-99m MIBI) enjekte edildi. Ardından planar teknikle, çift başlı gama kamerada (DDD- CorCam-UFOV360x204mm) düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak, 5 dakikalık görüntüler alındı. Görüntüler üzerinde hem tüm ratı çevreleyen alanda, hem de flep alanında ROI (region of interest) çizildi. Hem rat genelinde hem de flep alanında her bir pikselde alınan sayımlar elde edildi. Flep alanındaki sayımların tüm rat genelinde alınan sayımlara göre (%) yüzde oranları hesaplandı.

Radyonüklid Sintigrafik işlemi sonrası rotasyon yapılan flepler (**Şekil 3-5**). 5/0 emilmeyen suture ile (Propilen: Doğsan, Türkiye) primer sutureasyon ile tespit edildi. (**Şekil 3-6**). Hayvanın suture hattına zarar vermemesi ve dış koşullardan flebin korunması amaçlı günlük pansuman ve tüm vücuda file bandaj geçirilerek otohannibalizm engellendi.



Şekil 3.5: Flep rotasyonunun ve yer değişiminin şematik görünümü a) Flebin köşelerinin isimlendirilerek eleve edilip saat yönünde 180° rotasyonu, b) Flebin yeni yerine sutureasyonu köşelerinin yer değişiminin gösterilmesi



Şekil 3.6: Flebin saat yönüne 180° döndürülmesi ve suture ile tespit edilmesi.

3.8. Klinik Takip Ve Değerlendirme

3.8.1. Klinik Gözlem

Çalışmada BoTA ve Sham grubundan ikişer, kontrol grubundan üç hayvanda radyofarmösitik madde tutulumu sağlanamamasına rağmen yüzey

alanı değerlendirilmesi amacı ile çalışmadan çıkarılmadı. Tüm ratlar anestezi, cerrahi ve barınak koşullarına uyum sağladı.

3.8.2. Radyonüklid Sintigrafik İnceleme

Radyonüklid sintigrafik inceleme ile elde edilen görüntüler üzerinde, hem tüm ratı çevreleyen alanda, hem de flep alanında ROI (region of interest) çizildi. Hem rat genelinde hem de flep alanında her bir pikselde alınan sayımlar elde edildi. Flep alanındaki sayımların tüm rat genelinde alınan sayımlara göre (%) yüzde oranları hesaplandı.

3.8.3 Yüzey Alanı Değerlendirilmesi (Fotografik Değerlendirme)

Düz zemine sabitlenip, flep çizimi yapıldıktan sonra standart fotoğrafı yapıldı. (Fujifilm FinePix J40). Karın ön duvarından kaldırılan flepler saat yönünde 180° rotasyon yapılarak sintigrafik işlemi uygulandı. Sonrası 5/0 emilmeyen sütür ile yeni yerine adapte edildi. Hayvanlar dikiş hattına zarar vermemesi ve dış koşullardan korunması amaçlı günlük kapalı pansuman ile takip edildi. Tüm vücuda file-bandaj geçirilerek otohannibalizm engellendi. 8. günde tekrar standart fotoğrafı tüm gruplara uygulandı. Fotoğraflar orijinal boyutlarında foto analiz yöntemi ile (Adobe Photoshop Systems, CS Creative Suite) kantitatif veri elde etmek amaçlı programa yüklendi ve piksel değerleri kayıt altına alındı. Piksel oranlarına göre yüzde olarak kontraksiyon oranı, nekroz oranı ve flep sağkalım oranı hesaplandı.

3.8.4 İstatiksel İnceleme

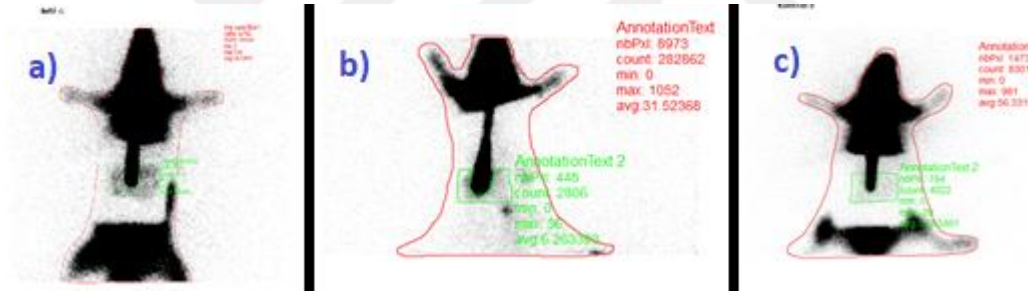
Tüm veriler SPSS 22. 0 programına yüklendi ve istatiksel olarak Kolmogorov-Simirnov Z testi ile değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığı kontrol edildi. Çıkan sonuçlarda tüm oransal ölçek değişkenlerinin normal dağılıma uygun olduğu tespit edildi. ($p>0,05$). Gruplar arasındaki ortalama farklılığın test edilmesi için F testi kullanıldı. Ortaya çıkabilecek farklılığın gözlenmesi halinde farkın hangi iki grup arasında bulunduğu LSD (Least Square Difference) ile test edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçmek için de Pearson Correlation testi uygulandı. Tüm analizler %95 güven seviyesinde test edildi.

4. BULGULAR

4.1 Radyonüklid Sintigrafik Sonuçları

Görüntüler üzerinde hem tüm hayvanı çevreleyen alanda hem de flep alanında ROI (region of interest) çizilerek (**Şekil 4-1**) hem hayvan geneli hem de flep alanında her bir pikselde alınan sayımlar elde edildi. Tüm grupların flep alanındaki sayımlarının hayvanın vücudunun tümünde alınan sayımlara göre % oranları hesaplandı (**Tablo 2**).

Çalışmada BoTA ve Sham grubundan ikişer, kontrol grubundan üç hayvanda radyofarmösitik madde tutulumu sağlanamamasına rağmen yüzey alanı değerlendirilmesi amacı ile çalışmadan çıkarılmadı. Tüm ratlar anestezi, cerrahi ve barınak koşullarına uyum sağladı.



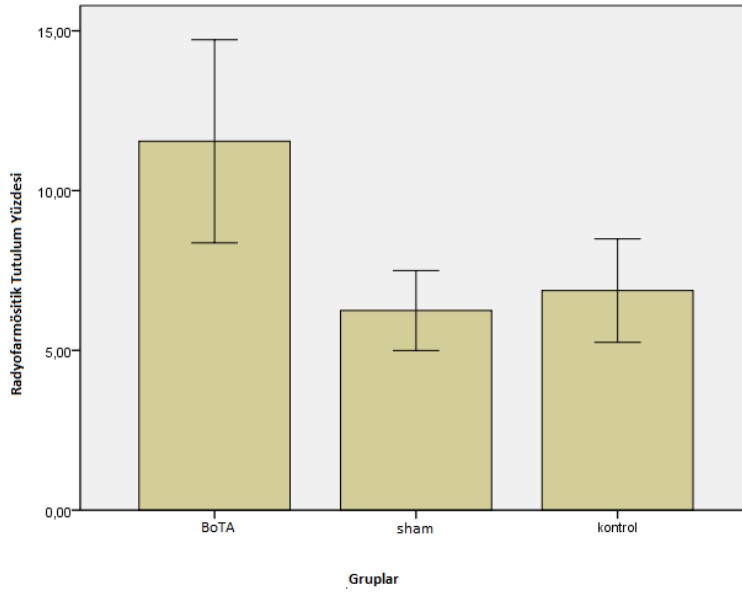
Şekil 4.1: Grupların radyofarmasötik ölçüm değerlendirilmesi **a)** BoTA grubunun radyofarmösitik ölçümü. **b)** Sham grup radyofarmösitik ölçümü. **c)** Kontrol grup radyofarmösitik ölçümü.

GRUP	RAT		FLEP		Tutulum oranı :%
	Radyofarmösitik Ölçüm	Oran	Radyofarmösitik Ölçüm	Oran	
		%		%	
BoTA-1	P:14693	16.54	P:975	2.88	17.4
	C:243531.5		C:2817		
BoTA-2	P:12230	18.79	P:1024	2.18	11.6
	C:229801.7		C:2236		
BoTA-3	P:10254	24.16	P:919	3.42	14.15
	C:247802.5		C:3146		
BoTA-4	P:13942	21.98	P:958	1.81	8.2
	C:306504.5		C:1735		
BoTA-5	P:12328	30.26	P:1142	3.39	11.2
	C:373045		C:3872		
BoTA-6	P:13622	21.21	P:1036	1.42	6.71
	C:288929		C:1477.5		
Sham-1	P:16321	89.9	P:950	6.72	7.47
	C:1468234		C:6384		
Sham-3	P:13681	59.45	P:1173	2.17	3.65
	C:813425		C:2547		
Sham-4	P:13751	81.65	P:1136	5.82	7.12
	C:1122808.5		C:6614		
Sham-5	P:14355	74.9	P:822	3.98	5.13
	C:1075189.5		C:3279		
Sham-6	P:14840	30.78	P:1210	2.34	7.6
	C:456775		C:2840		
Sham-8	P:11452	90.7	P:940	5.76	6.35
	C:1038696		C:5422		
Null-1	P:15893	43.7	P:1437	4.19	9.6
	C:694617		C:6030		
Null-3	P:13724	50.72	P:1177	3.22	6.35
	C:695982		C:3793		
Null-5	P:15132	47.03	P:1083	2.59	5.5
	C:71725		C:2806		
Null-6	P:16355	50.97	P:1661	3.93	7.7
	C:833748		C:6534		
Null-8	P:13246	74.2	P:1406	3.86	5.2
	C:982853		C:5428		

Tablo 2: Tüm gruplarda rat ve flep te alınan radyofarmösitik sayım

(P: Piksel C:Count)

Flep Radyofarmositik Tutulum Yüzdesi; BoTA grubunda Sham ($p=0,011$) ve Kontrol ($p<0,05$) gruplarından daha yüksek oranda radyofarmasötik tutulumu saptanmıştır. Bu oran istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0,05$). Sham ve Kontrol grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.2: Gruplar arası radyofarmasötik tutulum yüzdesi

4.2 Topografik Bulgular

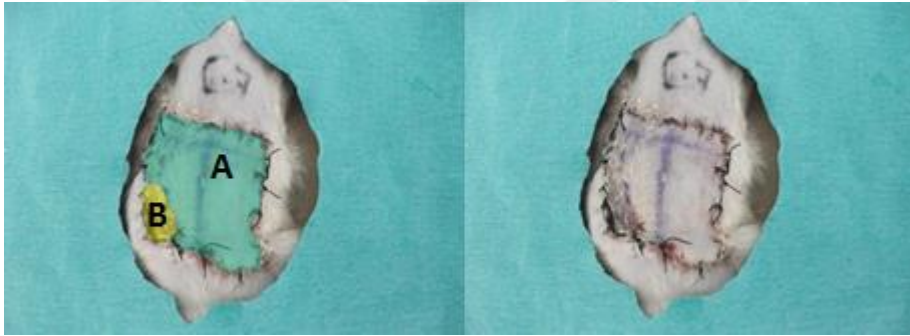
Flep kontraksiyon oranları; BoTA fasyokutan propeller musküler perforatör flep modelinde; flep kontraksiyonu üzerine etkisi tablo üzerinde gösterilmiştir (**Tablo 3**) (**Şekil 4-6**). Başlangıçtaki flep boyutunun, 8. günde ki kontraksiyon sonrası flep boyutuna oranı; makroskopik gözlem ile de belirgin olmakla birlikte BoTA grubundan, Sham ($p<0,001$) ve Null ($p<0,001$) grubuna göre istatistiksel olarak kontraksiyon oranlarında anlamlı fark vardır. BoTA grubundan (% 39.77) Sham (% 59.81) ve Null grubuna (% 63.14) göre daha az kontraksiyon oluşmuştur. Sham ile Null grubu arasında ise istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Flep nekroz oranları; 8. gündeki nekroz oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında; BoTA grubunda (%5.17) Sham (% 13.59) ve Null grubuna (% 17.87) göre daha az oranda nekroz oluşmuştur (**Tablo 3**) (**Şekil 4-7**). Bu

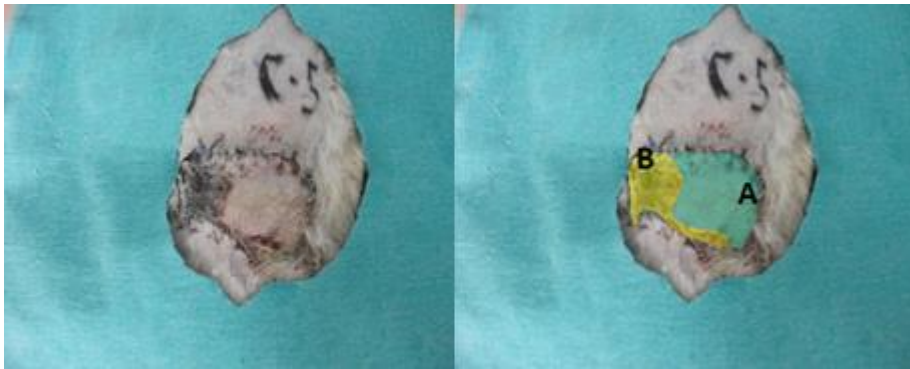
oran istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p < 0,05$). Sham grup ile Null grup arasında ise istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Gruplar	n	Ortalama Kontraksiyon Oranı	Ortalama Nekroz Oranı
BoTA	8	%39.77	%5.17
Sham	8	%59.81	%13.59
Null	8	%63.14	%17.87

Tablo 3: Gruplar arası ortalama kontraksiyon ve nekroz yüzdeleri



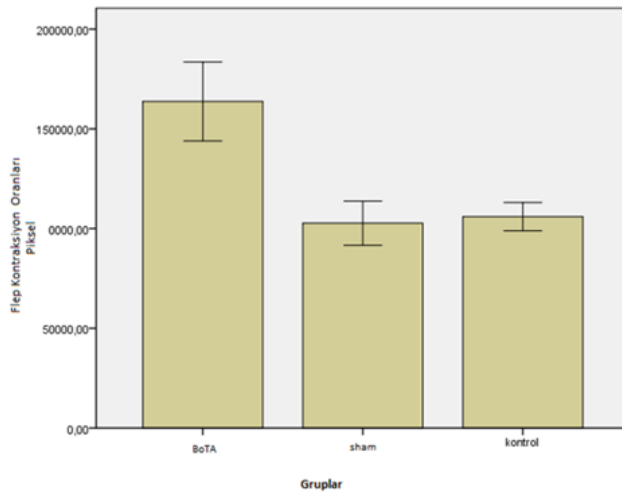
Şekil 4.3: BoTA grubunun Topoğrafik Bulguları; 8. Gün yaşayan flep alanı A (Yeşil taralı alan), B (Sarı taralı alan); nekroze olan flep alanı



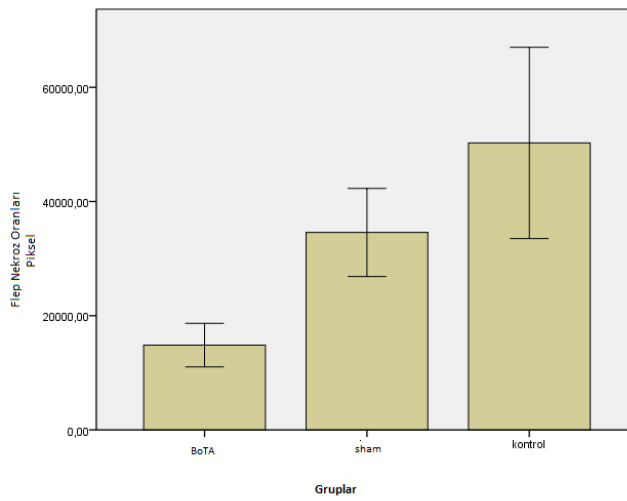
Şekil 4.4: Sham grubunun flep topoğrafik bulguları; 8. Gün yaşayan flep alanı A (Yeşil taralı alan), B (Sarı taralı alan); nekroze olan flep alanı



Şekil 4.5: Null grubunun topoğrafik bulguları ; 8. Gün yaşayan flep alanı A (Yeşil taralı alan), B (Sarı taralı alan); nekroze olan flep alanı

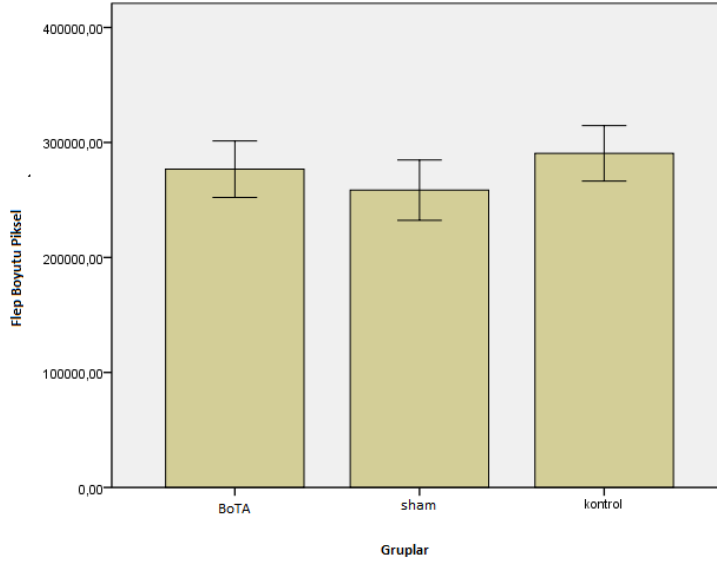


Şekil 4.6: Gruplar arası flep kontraksiyon oranları



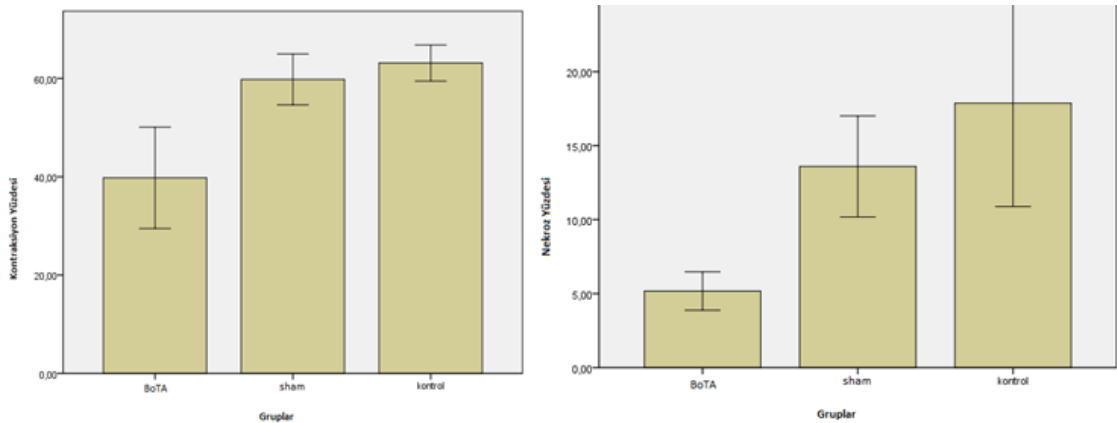
Şekil 4.7: Gruplar arası nekroz oranları

Başlangıçtaki flep boyutları arasındaki istatistiksel analizde anlamlı farklılık olmamasına rağmen ($p>0,05$) kontraksiyon ve nekroz yüzdeleri hesaplanarak, bu yeni değişkenler ile F testi yinelenmiştir (**Şekil 4.8**).



Şekil 4.8: Başlangıç aşamasında grup boyutları (Piksel)

Tüm grupların başlangıç flep değerleri, 8. Gün nekroz değerleri, kontraksiyon değerleri şekil ve tabloda gösterilmiştir. (**Şekil 4.9**) (**Tablo 4**).



Şekil 4.9: Grupların kontraksiyon ve nekroz yüzde olarak değerlendirilmesi
a) Kontraksiyon yüzdeleri b) Nekroz yüzdeleri

GRUP	BoTA-1	BoTA -2	BoTA -3	BoTA -4	BoTA -5	BoTA -6	BoTA -7	BoTA -8
Flep kontraks. Oranı (%)	52,48	36,63	49,79	11,05	52,4	34,16	30,84	50,86
Flep Nekroz Oranı (%)	2,25	5,55	6,23	6,24	6,79	5,4	6,58	2,35

GRUP	Sham-1	Sham-2	Sham-3	Sham-4	Sham-5	Sham-6	Sham-7	Sham-8
Flep kontraks. Oranı (%)	69,47	64,51	57,77	69,87	51,04	54,03	53,11	58,69
Flep Nekroz Oranı (%)	9,55	10,9	12,12	9,23	14,89	23,7	16,83	11,55

GRUP	Null-1	Null-2	Null-3	Null-4	Null-5	Null-6	Null-7	Null-8
Flep kontraks. Oranı (%)	61,39	69,7	59,75	54,07	63,11	61,27	67,76	68,08
Flep Nekroz Oranı (%)	14,8	12,08	14,1	37,77	13,68	28,57	12,18	9,79

Tablo 4: Tüm grupların topografik değerlendirme ile nekroz ve kontraksiyon oranı (%)

4.3 İstatistiksel Bulgular

Uygun testin seçilebilmesi amacıyla yapılan normallik sınavında; tüm değişkenlerin normal dağılıma uygun olduğu anlaşılmıştır ($p>0,05$). Kolmogorov-Smirnov Z normallik testinde değişkenlere ait sonuçlar (**Tablo 5**) değişkenlerin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri ve F testi anlamlılık sonuçları da tabloda gösterilmektedir (**Tablo 6**).

	Flep Boyutu	Flep Kontraksiyon Sonrası Boyutu	Flep Nekroz Boyutu	Flep Kontraksiyon Yüzdeleri Kayıp Oranı	Flep Nekroz Yüzdeleri Oranı	Flep Radyofarmösitlik Tutulum Yüzdesi
p	,278	,161	,264	,240	,265	,399

Tablo 5: Kolmogorov-Smirnov Z testi anlamlılık sonuçları

Başlangıç flep boyutları arasındaki istatistiksel analizde anlamlı farklılık hesaplanamamıştır ($p>0,05$).

Flep kontraksiyonu değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık hesaplanmıştır ($p<0,05$). Flep kontraksiyonu değişkeninde LSD testi ile incelenen gruplar arası farklılık; BoTA grubu Sham ($p<0,001$) ve Kontrol ($p<0,001$) gruplarından farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Tablo incelendiğinde flep kontraksiyonunun BoTA grubunda ($\mu=163726,38$) diğerlerine göre ($\mu_{\text{Sham}}=102697,75$; $\mu_{\text{Kontrol}}=105963,63$) daha az olduğu hesaplanmıştır **(Tablo- 6)**.

Flep Nekroz Boyutu değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık hesaplanmıştır ($p<0,05$). Flep nekroz boyutu değişkeninde LSD testi ile incelenen gruplar arası farklılık; BoTA grubunun Sham ($p=0,045$) ve Kontrol ($p<0,001$) gruplarından farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Tablo incelendiğinde Flep Nekroz Boyutunun BoTA grubunda ($\mu=14836,13$) diğerlerine göre ($\mu_{\text{Sham}}=34578$; $\mu_{\text{Kontrol}}=50260,13$) daha az olduğu hesaplanmıştır **(Tablo 6)**.

Flep Kontraksiyon Yüzdesi değişkeninde LSD testi ile BoTA grubunun Sham ($p=0,002$.) ve Kontrol ($p<0,001$) gruplarından anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir. Tablo incelendiğinde Flep Kontraksiyon Yüzdesi BoTA grubunda ($\mu=39,78$) diğerlerine göre ($\mu_{\text{Sham}}=59,81$; $\mu_{\text{Kontrol}}=63,14$) daha az olduğu hesaplanmıştır **(Tablo 6)**.

Flep Nekroz Yüzdesi değişkeninde LSD testi ile BoTA grubunun Sham ($p=0,041$.) ve Kontrol ($p=0,002$) gruplarından anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir. Tablo incelendiğinde Flep Nekroz Yüzdesinin BoTA grubunda ($\mu=5,17$) diğerlerine göre ($\mu_{\text{Sham}}=13,60$; $\mu_{\text{Kontrol}}=17,87$) daha az olduğu hesaplanmıştır **(Tablo 6)**.

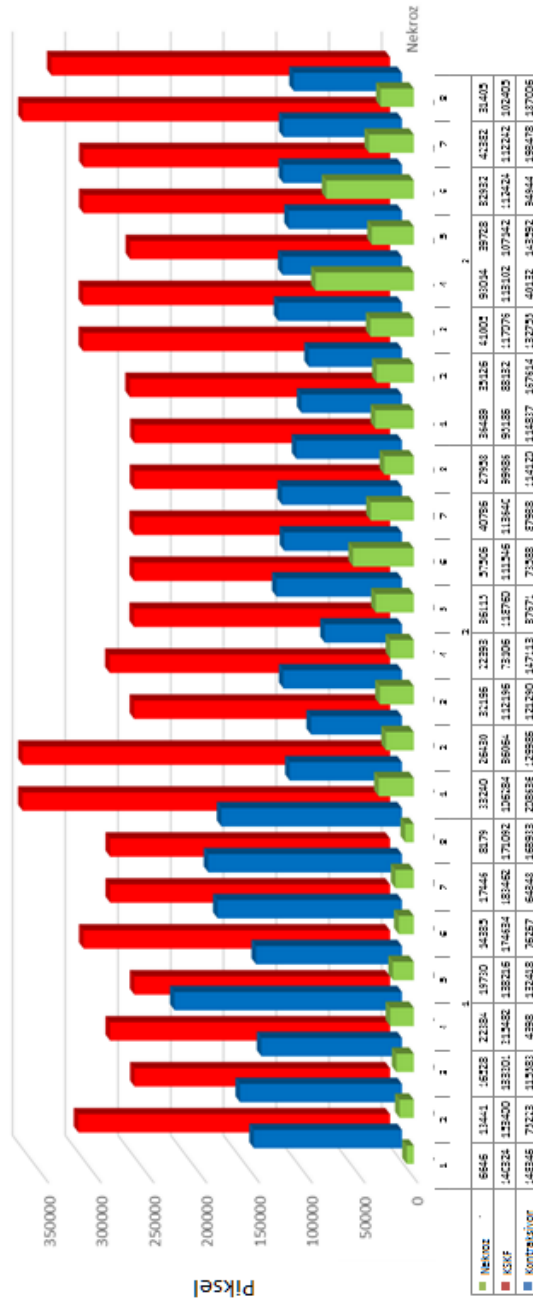
Flep Radyofarmösitik Tutulum Yüzdesi değişkeninde LSD testi ile BoTA grubunun Sham ($p=0,011$) ve Kontrol ($p=0,031$) gruplarından anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir. Tablo incelendiğinde Flep Radyofarmösitik Tutulum Yüzdesi; BoTA grubunda ($\mu=11,54$) diğerlerine göre ($\mu_{\text{Sham}}=6,25$; $\mu_{\text{Kontrol}}=6,87$) daha çok olduğu hesaplanmıştır **(Tablo 6)**. Tüm grupların

topografik olarak başlangıç flep boyutu, kontraksiyon ve nekroz oranlarının grafik olarak verilmiştir. (Şekil 4-10).

Değişkenler	Gruplar	Ortalama±std.	Min.-Maks.	p
Flep Boyutu	BoTA	276752±34689,70	242064-348204	0,216
	Sham	258568,5±37102,39	242064-348160	
	Kontrol	290515,5±34080,84	246248-348102	
Flep Kontraksiyon Sonrası Boyutu	BoTA	163726,38±27978,12	133201-215482	<0,001 ^a
	Sham	102697,75±15669,83	73106-118760	
	Kontrol	105963,63±10026,91	88132-117076	
Flep Nekroz Boyutu	BoTA	14836,13±5400,89	6646-22384	0,001 ^b
	Sham	34578±10907,06	22393-57506	
	Kontrol	50260,13±23689,04	31405-93014	
Flep Kontraksiyon Yüzdeleri Kayıp Oranı	BoTA	39,78±14,59	11,05-52,48	<0,001 ^c
	Sham	59,81±7,34	51,04-69,87	
	Kontrol	63,14±5,20	54,07-69,71	
Flep Nekroz Yüzdeleri Oranı	BoTA	5,17±1,84	2,25-6,80	0,003 ^d
	Sham	13,60±4,83	9,23-23,70	
	Kontrol	17,87±9,88	9,79-37,78	
Flep Radyofarmösitik Tutulum Yüzdesi	BoTA	11,54±3,89	6,71-17,4	0,008 ^e
	Sham	6,25±1,53	3,65-7,6	
	Kontrol	6,87±1,81	5,2-9,6	
a: BoTA ile Sham grupları ve BoTA ile Kontrol grubu arasında farklılık vardır (<0,001).				
b: BoTA ile Sham grupları (0,045) ve BoTA ile Kontrol grupları arasında farklılık vardır (<0,001).				
c: BoTA ile Sham grupları (0,002) ve BoTA ile Kontrol grupları arasında farklılık vardır (<0,001).				
d: BoTA ile Sham grupları (0,041) ve BoTA ile Kontrol grupları arasında farklılık vardır (0,002).				
e: BoTA ile Sham grupları (0,011) ve BoTA ile Kontrol grupları arasında farklılık vardır (0,031).				

Tablo 6: Değişkenlerin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri ve F testi anlamlılık sonuçları

Topografik Dağılım



4.10: Tüm grupların topografik değerlendirme sonuçları; başlangıç boyutu, kontraksiyon ve nekroz piksel değeri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda rat karın ön duvar rektus abdominis kası içerisinde çıkan perföratör pediküllü fasyokutan flebi, insan karın öndüvar anatomisine uygun olduğundan model olarak seçtik (78,107). Propeller flep sınıflamasında pedikül tipine göre muskulokutanöz perforatör flep modelinde (61), propeller olarak planlandık. Cerrahi öncesi kas içine lokal botulinum toksin A uygulanması ile pedikülde kimyasal sempatektomi (25,103) ile damar çapını ve kan akım hızını arttırarak aynı pedikül üzerinden kaldırılabilir flep boyutunu arttırmayı amaçladık.

Fizyolojik vasküler alanlar, cerrahi geciktirme gibi koşullandırmaya cevap olarak, kapalı olan anastomotik (choke) damarların genişlemesiyle birbirleri ile bağlantı kurar ve dolaşım sağlanmış olur (15,109). Klinik çalışmalar cerrahi geciktirme işleminin kas ve etraf cilt dokusunda kan akımını choke damarları aktive ederek arttırdığını göstermiştir (110). Lokal veya uzak fleplerin yaşayabilirliğini etkileyen pek çok faktör vardır. Kısmi ya da total flep kaybında, tekrarlayan ameliyat sayısı, uzayan hastanede kalış süresi, ekonomik ve iş gücü kaybı, psikolojik stres artışı gibi birçok sorun ortaya çıkmaktadır (8,111). Gillies 1920' de tanımladığı tüp pedikül fleplerinde cerrahi geciktirme işlemini uygulamıştır (14), Myers delay yönteminin, flebin yaşayabilirliğini arttırdığını, random fleplerin boy-en oranını arttırdığını ve aksiyel fleplerde daha fazla miktarlarda doku transferini mümkün kıldığını belirtmiştir (13,112) Geciktirme yöntemi dokuyu iskemiye hazırlar ve flebin iskemiye toleransını arttırır (113). Bir diğer etkisi ise geciktirme işleminin vaskülariteyi arttırmasıdır (63).

Milton; ilk deneysel incelemeyi yapmış ve en uygun doku transferi zamanının geciktirme işleminden iki hafta sonra yapılmasını önermiştir (11), ancak geciktirme zamanlaması için birkaç gün ile birkaç hafta arasında zaman dilimleri arasında da uygulanabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (114-118).

Cerrahi geciktirme işleminin flep sağ kalımını arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte bu yöntemin ayrı bir ameliyat gerekmesi, hastanede kalış süresinin uzaması, ek morbidite, artmış enfeksiyon riski ve sağlık

harcaması gibi olumsuz yanları mevcuttur (119,120). Bu nedenle sistemik yada lokal olarak flep sağkalımını arttırmaya yönelik birçok farmakolojik ajan denenmiştir.

Hynes; 1948'de pedikülleri tüp haline getirmiş ve fleplere atropin enjekte ederek fleplerin vaskülaritesinin derecesini araştırmıştır (121). Literatürde araştırmalarda çoğunlukla random ya da aksiyel paternli, kas flepleri, ve serbest fleplerin sağkalımı ve perfüzyonu sağlanması, flep nekrozunun azaltılmasına yönelik farklı farmakolojik ajanlar denenmiştir. Deneysel flep modellerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (122,123), fenoksibenzamin ve fentolamin (124) kapsasin (125) ya da nitrogliserin (126) gibi farmakolojik ajanların yanı sıra sempatolitikler, fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan sildenafilin (127) human eritropoetin (128), ketorolak, topikal lidokain ve prilokain, vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) (129), PG-E1, heparin (109) ve aspirin (130) vazodilatatörler kullanılmıştır. Epigallocatechin intraperitoneal olarak kullanılmasının, vazodilatasyon etkisiyle deri fleplerinde nekroz oranını azalttığını bildirilmiştir (131).

Fasyokutan fleplerin yaşayabilirliğinde en önemli faktör cilt tabakasındaki kan dolaşımıdır. Flep kayıplarındaki esas faktörün arteriyel yetmezliğin sebep olduğu iskemi olduğu ileri sürülmüştür (61). Flep kaldırıldıktan hemen sonra oluşan iskemiden vazokonstriksiyon sorumlu tutulmuş ve bu etkiyi oluşturan muhtemel mekanizma olarak; adrenalın ve noradrenalin, ya da TXA2 ve Prostaglandin F2 α gibi araşidonik asit türevleri sorumlu tutulmuştur (13). Bu dolaşım hücrel ve nöral faktörlerin etkisinde olmakla birlikte daha fazla etki eden nöral faktördür (133). Nöral sistem genel olarak sempatik adrenarjik sistem vazokonstrüksiyon ve sempatik non-adrenarjik sistemin aktive ettiği vazodilatasyon kontrollü ile gerçekleşir.(5). Bunun yanında humoral sistem; vazokonstriktör etkili epinefrin, norepinefrin, tromboksan ve Prostaglandin F2 yer alırken vazodilatatör olarak da Prostaglandin E1, prostoglandin I2, histamin, bradikinin, nitrik oksit, lökotrien C4 ile lökotrien D4 yer almaktadır (5). BoTA ın da membran proteinlerine bağlanarak ve presinaptik terminalden norepinefrin salınımını artırdığı ve kimyasal sempatektomi gösterilmiştir (25). Bu etkiyi membranı üzerinde

bulunan SNARE-25 proteinlerine bağlanarak etki göstermekte ve nöromüsküler bileşkede asetilkolin salınımını bloke etmekte sonuç olarak motor nöronlarda ve çizgili kasta geçici felç etkisi yaratmaktadır (134). Çalışmamızda cerrahiden dört hafta önce lokal olarak kas içine BoTA uygulaması sonrası; flep kontraksiyon oranlarında sham ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha az oranda oluşmuştur.

Plastik cerrahideki temel kullanımı estetik amaçlı uygulamaları olsa da BoTA blefarospazm, spazmodik tortikollis, ekstremitte distonisi ve disfoni, hemifasyal spazm, spastisite, esansiyel baş tremoru, distonik tikler, palmar ve aksiller hiperhidrosis, Frey sendromu tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (99,135- 138).

BoTA'ın deneysel amaçlı kullanımı ilk kas fleplerinde olmuş ve bu amaçla kullanımı son 15 yılda artış göstermiştir. BoTA ile kas innervasyonunu azalttıktan sonra eleve edilen kas transpozisyon fleplerinde; hareket kabiliyetine olumlu etkisi ile flep yaşayabilirliğinin artırıldığı gösterilmiştir (102). İlerleyen süreçte BoTA toksininin perivasküler uygulamasında kontrol grubuna göre damar çapını ve doku kan akımını, (103), subkutanöz uygulamada flep sağkalımını arttırdığı görülmüştür (105,139). Ratlarda yapılan deneysel çalışmada dermise BoTA enjeksiyonu sonrası kontrol grubuna göre damar çapı ve anjiyogenez artışı histolojik olarak gösterilmiştir (97,105). Anjiyogenez; yara iyileşmesini, flep sağ kalımını artırır ve iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada rol alır (97).

Rat süperior pediküllü (Transvers Rektus Abdominis Muskulus) TRAM flep modelinde yapılan BoTA çalışmalarında; cerrahi öncesi BoTA tedavisinin HIF-1 α / VEGF ile aracılığı ile anjiyogeneziyi artırarak (140) vazospazm trombositoz arteriolar dilatasyonu azaltarak (139,141) kontrolateral cilt adasında perfüzyonu, vazodilatasyonu ve endotel proliferasyonunu artırarak flep yaşayabilirliğini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca BoTA'nın kas flep modelinde apoptozisi azalttığı (142) gösterilmiştir. Tavşanlarda yapılan deneysel çalışmada BoTA'nın subkutan uygulanması sonrası cilt altına yerleştirilen doku genişleticilerde kontrol grubuna göre daha geniş boyutlarda flep elde

edilebilmiştir, ayrıca histolojik incelemede BoTA uygulanan grupta damarlanmada hafif düzeyde artış tespit edilmiştir (143).

Çalışmamızda BoTA'nın muskulokutanöz perforatör propeller flep yaşayabilirliğini anlamlı derecede artırdığı görülmüş ve istatikselsel olarak anlamlı derecede nekroz oranlarında azalma gösterilmiştir.

1989 yılında, derin fasya kökenli perforatör damarların üzerinden eleve edilen "derin inferior epigastrik perforatör (DiEP) " cilt flebi tanımlandı (6). İlerleyen dönemde rektus kası dahil edilmeden fasyokutan flebin meme rekonstrüksiyonunda kullanılabileceği gösterildi (49). DiEP sonrası, superior gluteal arter, anterolateral uyluk perforatör flebi tanımlandı (144,145). Perforatör flepler, kasın korunması ve mikrocerrahi gerektirmemesi ve dolaşımının güvenilirliği nedeniyle bir seçenek haline gelmiştir (146).

Propeller perforatör fleplerin gelişim sürecinde; ilk propeller flep tanımı Hyakusoku (58) tarafından yapılmış ve uygulanmıştır. Aksiyel yada random deri fleplerdeki korunan cilt kısmından beslenmenin aksine tüm cildin kesilebileceği ve ciltaltı dokularından beslenecek flebin bir pervane gibi döndürülebileceği fikri, bir çok flep alternatifini de beraberinde getirmiştir (57).

Torakanterik ve sakral bası yaralarında yapılan çalışmalarda perforatör propeller fleplerin lokal fleplere göre, daha geniş rotasyon arkına sahip olması (147) ve kasta herhangi bir atrofi oluşturmaması önemli bir avantajdır.(148). Cerrahi olarak zor anatomik bölgeler olan topuk (149) ve alt extremitede 1/3 distal bölgede perineal ve tibial perforatör propeller flepler ile onarım yapılmıştır (150,151).

Alt extremitte rekonstrüksiyonunda kullanılan propeller flep komplikasyon oranlarında, birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sadece venöz konjesyon ile sınırlı kalabilirken total flep nekrozu da gelişen vakalar bulunmaktadır (152-154). Alt extremitte rekonstrüksiyonunda propeller perforatör flep onarımında komplikasyon oranının diğer bölgelere göre daha sık karşılaşılmamasının sebebi olarak hastanın yaşı, defektin etiyojisi, oluş şekli ve boyutları, rotasyon derecesi olarak belirtilmiştir (155).

Karın öndüvar defektlerinde DİEP flepler (156), ve perföratör propeller anterolateral uyluk flebi kullanılmış (157) ve deri greftlerine göre daha kabul edilebilir bir skar bırakmış kontur ve estetik açıdan daha iyi sonuçlar alınmıştır.

Propeller flep mevcut defekti örtmek için kaldırılan flep boyutu konvansiyonel fleplere göre daha küçüktür. Konvansiyonel flepler literatürde de tariflendiği üzere defektin 3-5 katı büyüklüğünde olmalıdır. Propeller flepler ise “custom design” denilen defekte göre flep çizimi sayesinde bire bire planlanabilmektedir (158). Konvansiyonel flepler, propeller fleplere göre donör saha morbiditesi yüksek olarak bulunmuştur. Literatürde de tarif edildiği üzere propeller fleplerin en büyük özelliği donör sahadaki minimal morbiditedir (159). Ayrıca Propeller flepler kolay ve hızlı kaldırılabilir olması, dolaşımı güvenli ve tek seans ile defekt onarım avantajları olarak sayılabilir (7).

Sadece cilde ulaşan zayıf kan akımı, flep bölgesinde cilt problemleri, enfeksiyon lenfatik konjesyon propeller fleplerin kullanımında kontendike durumlardır. Sigara kullanımı, diabet periferik arter ve ven hastalıkları propeller fleplerde kontrendike durumlar değildir. Bu da propeller fleplerin kullanım alanlarının genişlemesine sebep olmuştur (154).

Perföratör propeller flep yaşayabilirliğinde rotasyon arki önemli yer tutar. Literatürde geniş olarak üzerinde durulan konu propeller fleplerin 180° 'ye kadar güvenilir olarak çevrilebileceğidir (51). Konvansiyonel fleplerde ise rotasyon arki 60° geçmemektedir. Bu avantaj propeller fleplerin farklı bölgelerde farklı şekilde planlanabilmesini sağlamaktadır. Alt extremitede uygulanan propeller perföratör flep rotasyonunda 90° ye kadar yapılan rotasyonun, 91-180° arasında yapılan rotasyona göre komplikasyon oranı daha düşük bulunmuştur (154).

Bazı çalışmalarda da propeller perföratör fleplerdeki pedikül katlanmasının flep yaşayabilirliğine olan olumsuz etkisi gösterilmiştir (160,161). Pedikül katlanmasını ve dolayısıyla flep yaşayabilirliğini artırmaya yönelik olarak; 180° ve 360° rotasyona edilen unilaterale rat DİEP perföratörlerinde; cerrahi öncesi uygulanan BoTA tedavisinin propeller perföratör fleplerde pedikülün burkulmasına bağlı nekrozdan korunmasında olumlu etkisi gösterilmiştir (162).

180° rotasyon yaparak elde ettiğimiz propeller flep modelinde; BoTA'nın vazokonstriksiyonu azaltması sonucu çalışma grubunda diğer gruplara göre eleve edilen flep radyofarmasötik tutulumu daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Tek bazlı rat abdominal duvarı fasyokutan flep eleve edilip 180° rotasyon edildikten sonra uygulanan radyonüklid sintigrafi işleminde Tc99m MIBI kullanıldı. Tc99m MIBI, rutinde koroner arter hastalığının (163) tanısında kullanılan hassasiyeti ve spesifikliğı oldukça yüksek, lipofilik monovalan bir katyon perfüzyon ajanıdır. Membran potansiyellerinin negatif ve lipit yapıda olması nedeni ile plazma ve mitokondri membranını pasif difüzyonla geçer ve hücre içinde önemli oranda mitokondrilerde tutulur. Mitokondri içerisinde bağlanması ve yüksek parankimal hücre permeabilitesi özelliğı sebebiyle hücreyel canlılık için de önemlidir. Tc99m MIBI'nin tutulumu mitokondri membranının elektrokimyasal gradientine, hücreyel pH'a ve sağlam bir enerji üretim yoluna bağlıdır. Yani Tc-99m MIBI'nin hücre içerisinde tutulabilmesi için hücre membran bütünlüğünün korunmuş, hücreyi besleyen kan akımının sağlanmış olması gereklidir (164-166).

Flep cerrahisinde uzun yıllardır radyofarmasötik kullanılmaktadır. Mandibula maxilla tümörleri rezeksiyonu sonrası serbest flep ile rekonstrüktif cerrahi uygulanan hastalara erken radyofarmasötik sintigrafi (167) ya da kemik greft ile onarım sonrası (168) prognostik değeri, kompozit fleplerde (169) de viabilitesi değerlendirilebilmiştir. Kemik ve yumuşak dokudaki iyileşme gösterilmiş ve erken dönem kısmi nekroz hakkında bilgi edinilmesi sağlanılmıştır. Çalışmamıza benzer olarak random cilt fleplerinde dermal roller sonrası, flep viabilitesini ölçüm amacı ile radyonüklid sintigrafi başarılı şekilde kullanılmıştır (170).

Rohrich'e göre flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik kullanılacak bir ilaç veya uygulama için ideal özelliklerinin; kolay uygulanabilir, güvenilir, ucuz, kolay ulaşılabilir ve etki mekanizması tam olarak bilinen bir ajan olması gerektiğini bildirmişlerdir (1).

Bizim çalışmamızda, ucuz ve kolay erişebilir olan BoTA uygulanan perforatör propeller fleplerde daha yüksek oranlarda radyofarmasötik tutulumu

ile düşük nekroz oranları gösterilmiş, eleve edilen fleplerin kontraksiyonunu da anlamlı oranda önlemiştir.

Ancak BoTA dozu ile ilgili çok farklı oranlarda etki ortaya çıktığından literatürde birçok çalışma vardır ve son zamanlarda yapılan araştırmalarda etki oluşturabilecek dozların daha yüksek dozlar olduğu öne sürülmektedir.(140, 171-173) BoTA'nın dozajı, bir doz-yanıt eğrisi ve etkilerini karşılaştıran başka bir çalışmanın konusu olabilir. Bu çalışmada herbir ratta, her kadrana 4 IU olmak üzere toplam 16 IU propeller perföratör flebe eleve edilmeden BoTA uygulayarak flep yaşayabilirliğine ve flep kontraksiyonuna olan etkisini inceledik, serum fizyolojik grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlemledik.

BoTA uygulanan muskuler perföratör propeller fleplerde pedikül burkulmasını da etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir olup ilerleyen zamanlardaki özellikle onarımı zor anatomik bölgelerde klinik uygulamalarda yerini alacaktır. Ancak yaptığımız çalışma da eleve edilen flep 180° rotasyon yapılarak yaşayabilirlik üzerine etkileri incelenmiştir, daha ileri araştırmalar da daha büyük rotasyon değerlerinde flep yaşam oranları incelenebilir. Histopatolojik değerlendirme, damarlanma miktarı ve kan akım hızı da çalışmaya dahil edilebilir ve BoTA'nın bu etmenlere etkileri ayrı ayrı değerlendirilebilir. Ayrıca flep cerrahisinde BoTA uygulamasının optimal etki oluşturduğu doz yanıt cevabı da ileriki çalışmalara konu olabilir.

6. SONUÇ

Perforatör pediküllü propeller fleplerin kullanımının artmasıyla ve mikrocerrahideki ilerleme rağmen hala flep kayıplarının görülmesi, "delay fenomenin" ek cerrahi gerektirmesi ve uzun bir süreç olması nedeniyle perforatör fleplerde, kimyasal etki ile flep yaşayabilirliğini artırmak amacıyla yapılan bu çalışmada topografik ve radyonüklid sintiğrafik değerlendirme sonuçları, BoTA'nın rat epigastrik arter perforatör pediküllü propeller flep modelinde flep sağ kalımı üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

BoTA grubu hem flep nekroz oranları hem de flep kontraksiyon oranları bakımından diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu nedenle; flep cerrahisinde yüksek riskli hastalarda (sigara kullanımı, periferik arter ve ven rahatsızlıkları, diyabet gibi) rekonstrüksiyon ihtiyacı olduğunda kullanılacak perforatör propeller flep modellerinde flep eleve edilmeden lokal olarak pedikülün çıktığı kas içine BoTA uygulanmasını önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg.* 73 (6):943-8, 1984
2. Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology.*104(12):2068-76, 1997
3. Kayser MR, Hodges PL Surgical flaps. *Select Read Plast Surg.* 8: 1-58, 1995
4. Pang CY, Forrest CR, Neligan PC, et al. Augmentation of blood flow in delayed random skin flaps in the pig: effect of length of delay period and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 78: 68-74, 1986.
5. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. In McCarthy JG, ed. *Plastic Surgery.* Philadelphia: WB Saunders, 275- 328, 1990
6. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominus muscle. *Br J Plast Surg.* 42: 645, 1989
7. Aslan G, Tuncali D, Cigsar B, Barutcu AY, Terzioglu A. The propeller flap for postburn elbow contractures. *Burns.* 32: 112–115, 2006
8. Atterson P.A, Bostwick J., Taylor G.I.: TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. *Plast Reconstr Surg.* 95: 1185-1194,1995
9. Milton SH. The tubed pedicle flap. *Br J Plast Surg.* 22: 53-59, 1969.
10. Kerrigan CL, Daniel RK. Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg.* 70: 541-548, 1982.
11. Milton SH. The effects of "delay" on the survival of experimental pedicled skin flaps. *Br J Plast Surg* 22: 244-252, 1965.
12. Pang CY, Morris SF, Forrest CR. Pharmacologic augmentation of skin viability in pedicled skin flaps: A working hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon. *Ann Plast Surg.* 22: 293-304, 1989
13. Myers, M. B, and Cherry, G. Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat, and pig. *Plast Reconstr Surg.* 47: 73, 1971

14. Gillies H. The tubed pedicle in plastic surgery. *N. Y. J. Med.* 111: 1, 1920
15. Cohen BE, Harmon CS, Phizackerley PJ: Glucose metabolism in experimental skin flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* 71: 79-86, 1983
16. Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, Gurunluoglu R, Pizakatzner H, Schoeller T. Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with a topically applied combination of nonivamide and nicoboxil. *Plast Reconstr Surg.* 111(3):1207-11, 2003
17. Myers B. Understanding flap necrosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 78: 813–814, 1986
18. İ. A. Aksakal, İ. Küçükler, M. E. Önger, M. S. Engin, M. K. Keleş, A. Demir. The Effect of Epigallocatechin Gallate on Flap Viability of Rat Perforator Abdominal Flaps. *J Reconstr Microsurg.* 32: 256–261, 2016
19. Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, Perlyn CA, Agrama MH. Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random-pattern skin flaps in rats. *Arch Facial Plast Surg.* 1: 27, 1999
20. Emery FM, Kodey TR, Bomberger RA, McGregor DB. The effect of nifedipine on skin-flap survival. *Plast Reconst Surg.* 85: 61, 1990
21. Shalom A, Herbert M, Westreich M. Effect of aspirin on random pattern flap survival in rats. *Plast Reconst Surg.* 23: 21, 2000
22. Miyawaki T, Jackson IT, Bier UC, Andrus L, Williams F, Bradford M. The effect of capsaicin ointment on skin for the survival of a cutaneous flap. *Eur J Plast Surg.* 24: 28, 2001
23. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic use of botulinum toxin. *N Engl J Med.* 324:1186, 1991
24. Niamtu JB. Botulinum toxin A: a review of 1085 oral and maxillofacial patient treatments. *J Oral Maxillofac Surg.* 61: 317-324, 2003
25. Morris JL, Jobling P, Gibbins IL. Botulinum neurotoxin A attenuates release of norepinephrine but not NPY from vasoconstrictor neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 283(6):2627-35, 2002

26. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camili P, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 365:160-163, 1993
27. Brock JA, Cunnane TC. Electropysiology of neuroeffector transmission in smooth muscle. In *Autonomic Neuroeffector Mechanisms*. Switzerland: Harwood, p. 121-213, 1992
28. 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
29. Cormack GC, Lamberty BGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986
30. Rhodin J. Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules and small collecting veins. *J Ultrastr Res* 15: 452-5000, 1968.
31. Braverman IM, 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
32. Lamberty B.G.H, Healy C. Flaps: Physiology, principles of design and pitfalls. *Mastery of Plastic Reconstructive Surgery*. 1th Ed. 56-70, 1994
33. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 72(6): 766-777, 1983.
34. Hentz V. Flap physiology. Ed: Mc Carthy J, Mathes Plastic Surgery, Mathes Plastic Surgery. pp. 483-506, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2006.
35. Brown DL, Borschel GH. Flaps. In: Brown GH, editor. *Michigan Manuel of Plastic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 22-33, 2004
36. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. Basic Techniques and Principles in Plastic Surgery. In: Editor Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philedelphia: Lippincott Raven. 13-25, 1997.
37. Mathes SJ, Nahai F: Classification of the vascular anatomy of the muscles: experimental and clinical correlation. *Plast. Reconstr. Surg*. 67: 177, 1981

38. Taylor GI, Doyle M, McCarten F. The Doppler probe for planing flaps: Anatomical study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 43: 1-16, 1990
39. Cormack GC, Lamberty BGH. Cadaver studies of correlation between vessel size and anatomical territory of cutaneous supply. *Br J Plast Surg* 39: 300-306, 1986
40. Taylor GI, Miller G, Ham FJ. The free vascularized bone graft. *Plast Reconstr. Surg* 55: 533-544, 1975
41. Taylor GI, Watson N. One stage repair of compound leg defects with revascularized flaps of groin skin and iliac bone. *Plast Reconstr Surg.* 61; 494-506, 1978.
42. Mathes S, Nahai F, The reconstructive triangle: A paradigm for surgical decision making. In Mathes S, Nahai F, eds. *Reconstructive Surgery; Principles, Anatomy, & technique.* New York:Churchill Livingstone. 936 p, 1997
43. Pearl RM, Johnson D. The vascular supply to the skin: An anatomical and physiological reappraisal (Part II). *Ann Plast Surg.* 11: 196-205, 1983
44. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg.* 26: 202, 1973.
45. Milton SH. Pedicled skin flaps: The fallacy of the length: width ratio. *Br J Plast Surg.* 57: 502-508, 1970.
46. Ponten B. The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. *Br J Plast Surg* 34: 215-220, 1981
47. Cormack GC, Lamberty BG. A classification of fasciocutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. *Br J Plast Surg.* 37: 80-87, 1984.
48. Cormack G, Lamberty B. Alternative flap nomenclature and classification. In *The Arterial Anatomy of Skin Flaps*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 514-522 p, 1994
49. Cormack G, Lamberty B. *The Anatomical Basis for Fasciocutaneous Flaps*, Cambridge, Mass: Blackwell Scientific Publicatio. 108, 1992
50. Cormack G, Lamberty B. The fasciocutaneous system of vessels. In *The Arterial Anatomy of Skin Flaps*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 105-129, 1994.

51. Hallock G. Principles of Fascia and Fasciocutaneous Flaps. Philadelphia: Hanley & Belfus. 308, 1999
52. Nakajima H, Fujino T, Adachi S. A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. *Ann Plast Surg.* 16: 119, 1986
53. Wei FC, Jain V, Suominen S, et al. Confusion among perforator flaps: What is a true perforator flap? *Plast Reconstr Surg.* 107:874-876, 2001
54. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominus muscle. *Br J Plast Surg.* 42: 645, 1989
55. Allen RJ, Treece P, Dupin CL, et al. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Plastic Surgical Forum.* 16: 85, 1993
56. Blondeel PN. Free Perforator Flaps in Breast Reconstruction. Gent, University of Gent. 508, 1998
57. Pignatti M, Ogawa R, Hallock GG, et al. The "Tokyo" consensus on propeller flaps. *Plast Reconstr Surg.* 127: 716–722, 2011
58. Hyakusoku H, Yamamoto T, Fumiiri M. The propeller flap method. *Br J Plast Surg.* 44: 53–54, 1991
59. Hallock G, Hong JP. Freestyle propeller flaps to reconstruct defects of the posterior trunk: a simple approach to a difficult problem. *Ann Plast Surg.* 68(1):7982, 2012
60. Aslan G, Tuncali D, Cigsar B, Barutcu AY, Terzioglu A. The propeller flap for postburn elbow contractures. *Burns.* 2006, 32: 112–115.
61. Ayestaray B, Ogawa R, Ono S, Hyakusoku H. Propeller flaps: classification and clinical applications. *Ann Chir Plast Esthet.* 56: 90–98, 2011
62. 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
63. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br Plast Surg.* 40: 113, 1987
64. Guyton textbook of medical physiology 10th edition. Chapter 7, Nervous Regulation of the Circulation, and Rapid Control of Arterial Pressure. p80-85, 2001

65. Kerrigan CL, Daniel RK. Skin flap research: a candid view. *Ann Plast Surg* 13(5): 383-387, 1984.
66. 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.
67. Taylor GI, Minabe T: The angiosomes of the mammals and other vertebrates. *Plast. Reconstr. Surg.*1992;89: 181-215, 1992
68. Houseman ND, Taylor GI, Pan WR: The angiosomes of the head and neck: : anatomic study and clinical applications. *Plast. Reconstr. Surg*, 105:2287-2313, 2000
69. Reinisch JF. The pathophysiology skin flap circulation. The delay phenomenon. *Plast. Reconstr. Surg*. 1974;54: 585-589, 1974
70. Kerrigan CL, Daniel RK. Monitoring acute skin-flap failure. *Plast Reconstr Surg*. 71: 519-524, 1983
71. Fujino T. Contribution of the axial and perforator vasculature to circulation in flaps. *Plast Reconstr Surg*. 39: 125-137, 1967
72. Hjortdal VE, Hauge E, Hansen ES. Differential effects of venous stasis and arterial insufficiency on tissue oxygenation in myocutaneous island flaps: an experimental study in pigs. *Plast Reconstr Surg*. 89: 521-529, 1992
73. Chen IC, Yang RS, Ou IF, et al. The influence of intra-graft heparin injection on the survival of composite grafts. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 346-52.
74. Batchelor A., Davison P., Sully L. The salvage of congested skin flaps by the application of leeches. *Br J Plast Surg*, 37: 358-60, 1984.
75. Vedder N.B. Flap physiology. *Mathes Plastic Surgery*, 2nd edition Philadelphia: Saunders Elsevier Inc, vol:1;483-506, 2006.
76. Dunn RM, Mancoll J. Flap models in the rat: A review and reappraisal. *Plast Reconst Surg*, 54: 121, 1992
77. Tezel E, Numanoğlu A, Bayramiçli M, Sav A: Fat prefabrication by fascial flap *British J Plast Surg*. 53: 155, 2000
78. Özgentas HE, Shena, Spira M - Development of a tram flap model in the rat and study of vascular dominance *Plast. Reconstr. Surg* 94:1012,1994

79. Arthur C. Gayton, John E. ,Hall Textbook of Medical Physiology.-11 th edit, 81-85, 2001
80. Goschel H,Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies: therapeutic consequences. *Exp Neurology*, 147: 96–102, 1997
81. Chen R, Karp BI, Hallett M. Botulinum toxin type F for the treatment of dystonia: long-term experience. *Neurology*. 51: 1494–1496, 1998
82. Flaminia P, Siro L. Botulinum; Neurotoxin for Pain Management: Insights from Animal Models. *Toxins*, 2890-2913 p, 2010
83. Göbel, H., Heinze, A., Heinze-Kuhn, K., and Austermann, K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain* 91: 195, 2001.
84. Munchau A, Bhatia KP. Regular review: Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ*; 320:161-165, 2000
85. Herreros J, Marti E, Ruiz-Montasell B, Casanova A, Niemann H, Blasi J. Localization of putative receptors for tetanus toxin and botulinum neurotoxin type A in rat central nervous system. *Eur J Neurosci*, 9: 2677-2686, 1997
86. Inagi K, Rodriguez AA, Ford CN, Heisey DM. Transoral electromyographic recordings in botulinum toxin-injected rat larynges. *Ann OtolRhinol Laryngol*, 106: 956-964, 1997
87. Aoki R. The development of botox. *Pain Digest*: 337-341, 1998
88. Lu L, Atchabahian A, Mackinnon SE, Hunter DA. Nerve injection injury with botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg*. 101: 1875-1880, 1998
89. White CM, Greensmith L, Vrbova G. Repeated stimuli for axonal growth causes motoneuron death in adult rats: the effect of botulinum toxin followed by partial denervation. *Neuroscience*, 95: 1101-9. 2000
90. Freund BJ, Schwartz M. Relief of tensiontype headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache*, 42: 1033-1037, 2002
91. Kane, M, Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH. Botulinum Toxin. Sixth Edition. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philedelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 475-9, 2007

92. Lam, S.M. The basic science of botulinum toxin. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 11: 431-8, 119-127, 2003
93. Scott, A.B., Suzuki, D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov. Disord.* 3: 333-335, 1998
94. Quinn N, Hallet M. Dose standardisation of botulinum toxin. *The Lancet.* 1: 964, 1989
95. K. R. Aoki, "A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B and F in mice. *Toxicon*, vol. 39, p. 1815, 2001
96. Mark W. Clemens, James P. Higgins, E.F. Shaw Wilgis. Prevention of Anastomotic Thrombosis by Botulinum Toxin A in an Animal Model. *Plast Reconstr Surg.* 123: 64, 2009
97. Taek K. K, Eun J. O, Jae Y. C, Jae Woo Park, Byung C. C, Ho Y. C. The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap *Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 62,906-913, 2009
98. Matic DB, Lee TY, Wells RG, Gan BS. The effects of botulinum toxin type A on muscle blood perfusion and metabolism. *Plast Reconstr Surg*, 120(7):1823-33, 2007
99. Shelosky, L. Botulinum toxin type A use in neurology. In Sommer, B., Sattler, G. (Eds.), *Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine*. 1st edition. Berlin-Vienna: Blackwell Science, 1-7, 2001
100. Cohen, JL, Solish, N. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 11: 493-502, 2003
101. Stupak, H.D, Maas, C.S. New procedures in facial plastic surgery using botulinum toxin A. 11: 515-520, 2003
102. Celik E, Tercan M, Uzunismail A, Sağlam A. Versatility of botulinum toxin: a use in stabilization of pedicled muscle flaps. *Plast Reconstr Surg.* 17(2):462-7, 2006
103. Arnold PB, Merit W, Rodeheaver GT, Campbell CA, Morgan RF, Drake DB. Effects of perivascular Botulinum Toxin-A application on vascular smooth muscle and flap viability in the rat. *Ann Plast Surg*, 62(5):463-7, 2009

104. Arnold PB, Campbell CA, Rodeheaver G, Merritt W, Morgan RF, Drake DB. Modification of blood vessel diameter following perivascular application of botulinum toxin-a. *Hand (N Y)*. (3):302-7. Epub, 2009
105. Yildirim AM, Okur I, Orter Z, Uysal A. Nonsurgical delay of dorsal rat cutaneous flap using botulinum toxin type A. *Plast Reconstr Surg*. 122(1):53e-54e, 2008
106. Taek K. K, Eun J. O, Jae Y. C, Jae W. P, Byung C. C, et al. The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap. *Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 62,906-913, 2009
107. Bayramiçli M. Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri(1. Baskı). İstanbul: Argos. 455 s, May 1995
108. Oksar HS, Coskunfirat OK, Ozgentas HE. Perforator based flap in rats: A new experimental model. *Plast Reconstr Surg*. 108: 44–47, 2001
109. Akyurek M, Kayıkcıoğlu A, Şafak T. ve ark: The arteriovenous crossflow flap of the rat. *Plast. Reconstr. Surg*. 101(7): 2012
110. Hisham Seify, Ufuk Bilkay, Glyn Jones. Improvement of TRAM Flap Viability Using Human VEGF-Induced Angiogenesis: A Comparative Study of Delay Techniques. *Plastic And Reconstructive Surgery*, 112, (4) 2003,
111. Bakhach J. 1984-1994: Ten years of skin flaps. Recent advances in experimental surgery. *Ann. Chir. Plast. Esthet*. 40(5):583-95, 1995.
112. Myers, M. B, and Cherry, G. Mechanism of the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg*. 44: 52, 1969.
113. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, et al. An anatomic review of delay phenomenon. Experimental studies. *Plast Reconstr Surg* 89: 397-407, 1992.
114. Smith JD, Pribaz JJ, Achauer BM, Erikson E. *Plastic Surgery: indications, operations, and outcomes*. St. Louis, Mosby. 261 p. 2000
115. Barker JH, Frank J, Bidiwala SB, Stengel CK, Carroll SM, Carroll CM. An animal model to study microcirculatory changes associated with vascular delay. *Br J Plast Surg*. 52: 133-42, 1999
116. Ghali S, Butler PE, Tepper OM, Gurtner GC. Vascular delay revisited. *Plast Reconstr Surg*. 119: 1735-44, 2007

117. Morris SF, Taylor GI. The time sequence of the delay phenomenon: when is asurgical delay effective? An experimental study. *Plast Reconstr Surg*, 52: 633, 1995
118. Restifo RJ, Syed SA, Ward BA, Scoutt LM, Taylor K. Surgical delay in TRAM flap breast reconstruction: a comparison of 7- and 14-day delay periods. *Ann Plast Surg*. 38: 330-3, 1997
119. Adanalı G, Özer K, Siemonow M. Early and late effects of ischemi preconditioning on microcirculation of skeletal muscle flaps. *Plast Reconstr Surg*, 109(4):1344-52, 2002
120. Orticochea M: The musculocutaneous flap method: an immediate and heroic substitute for the method of delay. *Br J Plast Surg*. 25: 106, 1972
121. Hynes W. A simple method of estimating blood flow with special reference to the circulation in pedicled skin flaps and tubes. *Br J Plast Surg* 1: 159, 1948
122. Kryger Z, Dogan T, Zhang F, Komorowska –timek E Shi DY. Effects of VEGF administration following ischemia on survival of the gracilis muscle flap in the rat. *Annals of Plastic Surgery*. 43(2):172-178, 1999
123. Lineaweaver WC, Lei M-P, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular Endothelium Growth Factor, Surgical Delay and Skin Flap Survival. *Annals of Surgery*. 239: 866-87, 2004
124. 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: 431-5, 1985
125. Linuma T, Sawada Y. Topical application of capsaicin and flap survival. *Br J Plast Surg*. 49: 319-20, 1996
126. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT. Efficacy of topical nitroglycerin for random-pattern skin-flap salvage. *Plast Reconst Surg*. 75: 847-52, 1985
127. Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, et al. Short- and long- term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *Laryngoscope*. 116(4):522-8, 2006

128. Eun Key Kim, Joon Pio Hong. The Effect of Recombinant Human Erythropoietin on Ischemia-Reperfusion Injury: An Experimental Study in a Rat TRAM Flap Model. *Plast Reconstr Surg.* 120: 1774, 2007
129. Seify H, Bulky U, Jones, G. Effect of vaskular endothelial growth factor-induced angiogenesis on TRAM flap harvesting after abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 11: 12, 2003.
130. Shalom A, Westreich M. Effect of High dose and low dose Aspirin on Survival of Random Pattern Flap in Rats. *Scand J Plast Surg Hand Surg.* 35: 117-121, 2001
131. Aksakal İ.A, Küçüker İ, Önger M. E, Engin M. S, Keleş M. K, Demir A, The Effect of Epigallocatechin Gallate on Flap Viability of Rat Perforator Abdominal Flaps, *J Reconstr Microsurg,* 32: 256–261, 2016
132. Cheon YW, Tark KC, Kim YW. Better survival of random pattern skin flaps through the use of epigallocatechin gallate. *Dermatol Surg,* 38(11):1835–1842, 2012
133. Holzbach T, Taskov C, Henke J, et al. Evaluation of perfusion in skin flaps by laser-induced indocyanine green fluorescence. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 37:396e402, 2005
134. Van Beek AL, Lim PK, Gear AJ, et al. Management of Vasospastic Disorders with Botulinum Toxin A. *Plast Reconstr Surg.* 119: 217-226, 2007
135. Carruthers, J. , Carruthers, A. About Botulinum Neurotoxins. In: *Using Botulinum Toxins Cosmetically: A Practical Guide.* 1st edition. Martin Dunitz: Taylor&Francis Group, London, 2003
136. Karatepe AG. Spastisite Tedavisi. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi;* 10: 93-102, 2004
137. Morris J, Jobling L, Gibbins IL. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons, *Am. J. Physiol;* 281: 2124; 2001
138. Guntinas-Lichius, O. Management of Frey's syndrome and hypersialorrhea with botulinum toxin. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 11: 503-513, 2003.

139. Young S. K, Tai S. R, Won-Jai L, Won M. Y, Kwan-Chul T, The effect of botulinum toxin A on skin flap survival in rats, *Wound Rep Reg* 17 411–417, 2009
140. Tae H. P, Song H. L, Yun J. P, Young S. L, Dong K. R, Sung Y. K. Presurgical Botulinum Toxin A Treatment Increases Angiogenesis by Hypoxia-Inducible Factor-1 α /Vascular Endothelial Growth Factor and Subsequent Superiorly Based Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap Survival in a Rat Model. *Annals of Plastic Surgery*, 76 (69) 2016
141. Park BY, Kim HK, Kim WS, et al. The effect of botulinum toxin B pretreatment to the blood flow in the microvascular anastomosis. *Ann Plast Surg*. 72: 214–219, 2014
142. Kucuker I, Tuncer S, Sencan A, et al. The effects of surgical and chemical denervation on ischemia/reperfusion injury of skeletal muscle. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 65: (240-248), 2012
143. İpek K, Tavşanlarda botulinum toksin a'nın doku genişletici ile elde edilen fleplere olan etkisi. *Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas*, 89 s. 2017
144. Blondeel PN, Morris SF, Hallock GG, et al. *Anatomy, Technique & Clinical Applications*. Quality Medical Publications, Inc. 80-264, 2005
145. Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay E, et al. Bernart T. Lee, Grabb's *Encyclopedia of Flaps*. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1425-1431, 2009
146. Moustapha H, Koenraad V. L, Stan M, Phillip B, Pedicled perforator flaps in breast reconstruction: a new concept. *The British Association of Plastic Surgeons*. 57, 531–539, 2004
147. Geoffrey G. Hallock, The Propeller Flap Version of the Adductor Muscle Perforator Flap for Coverage of Ischial or Trochanteric Pressure Sores. *Annals of Plastic Surgery*, 56, 2006
148. Yamamoto Y, Tsutsumida A, Murazumi M, et al. Long-term outcome of pressure sores treated with flap coverage. *Plast Reconstr Surg*. 00: 1212–1217, 1997

149. Deok Ki Ahn, Dae Hyun Lew, Tai Suk Roh, Won Jai Lee, Reconstruction of Ankle and Heel Defects with Peroneal Artery Perforator-Based Pedicled Flaps, *Arch Plast Surg.* 42: 619-625, 2015
150. Kai-xuan D, Yong-qing X, Xin-yu F, Long-jiang X, Xi-xiong S, Hai L, Li-qi X, Xiao-qing H, Perforator Pedicled Propeller Flaps for Soft Tissue Coverage of Lower Leg and Foot Defects *Orthopaedic Surgery.* 6: 42–46, 2014
151. Alexandru V. Georgescu. Propeller Perforator Flaps in Distal Lower Leg: Evolution and Clinical Applications. *Arch Plast Surg.* 39: 94-105, 2012
152. Gir P, Cheng A, Oni G, Mojallal A, Saint-Cyr M. Pedicled-perforator (propeller) flaps in lower extremity defects: a systematic review. *J Reconstr Microsurg.* 28: 595–602, 2012
153. Nelson JA, Fischer JP, Brazio PS, Kovach SJ, Rosson GD, Rad AN. A review of propeller flaps for distal lower extremity soft tissue reconstruction: is flap loss too high? *Microsurgery.*33: 578–586, 2013
154. Marco I, Giulio M, Carla B, Luca D, Livia V, Pierluigi T, Are There Risk Factors for Complications of Perforator-based Propeller Flaps for Lower-extremity Reconstruction? *Clin Orthop Relat Res,* 472:2276–228, 2014
155. Blondeel PN, Van Landuyt K, Monstrey SJ, Hamdi M, Matton GE, Allen RJ, et al. The “Gent” consensus on perforator flap terminology: preliminary definitions. *Plast Reconstr Surg.* 112:1378– 1382, 2003
156. Kyong-Je W, Jai-Kyong P, So-Young L, Goo-Hyun M, Sa-Ik B, Kap-Sung O, Deep superior epigastric artery perforator ‘propeller’ flap for abdominal wall reconstruction: A case report. *Journal of Plastic, Reconstructive Aesthetic Surgery.* 63 1223-1226 p , 2010
157. Joonchul J, Seong-ho j, Seung-Kyu H, Woo-Kyung, Reconstruction of Extensive of Abdominal Wall Defect Using an Eccentric Perforator-Based Pedicled Anterolateral Thigt flap: A Case Report. *Wiley Periodicals, Inc. Microsurgery.* 33: 482-486, 2013.
158. Ono S, Sebastin SJ, Yazaki N, Hyakusoku H, Chung KC. Clinical applications of perforator-based propeller flaps in upper limb soft tissue reconstruction. *J Hand Surg Am.* 36(5):853-63, 2011

159. D'Arpa S, Cordova A, Pignatti M, Moschella F. Freestyle pedicled perforator flaps: safety, prevention of complications, and management based on 85 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 128(4): 892-906, 2011
160. Demir A, Acar M, Yıldız L, et al. The effect of twisting on perforator flap viability: an experimental study in rats. *Ann Plast Surg.* 56: 186–18, 2006
161. Lee HJ, Lim SY, Pyon JK, et al. The influence of pedicle tension and twist on perforator flap viability in rats. *J Reconstr Microsurg.* 27: 433–438, 2011
162. Sung Y. K, Song H. L, Boram L, Yun J. P, Ji H. P, Young S. L, Dong K. R, et al. The Protective Effects of Botulinum Toxin A Against Flap Necrosis After Perforator Twisting and Its Underlying Molecular Mechanism in a Rat Model. *Annals of Plastic Surgery*, 77 (2), 2016
163. Vasken D, James A. A, Jean G. D, Arshed A. Q, Karim A, Stephen L, et al. Myocardial Viability in Patients With Chronic Coronary Artery Disease Comparison of ^{99m}Tc-Sestamibi With Thallium Reinjection and [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Circulation. 89: 578- 587, 1994
164. Vattimo A, Bertelli P, Burrioni L. Effective visualization of suppressed thyroid tissue by means of baseline Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrile in comparison with Tc-99m pertechnetate scintigraphy after TSH stimulation. *J Nucl Biol Med*, 36: 315-8, 1992
165. Erdil TY, Öncel Ç, Kanmaz B, Caner B, Sönmezoğlu K, Çiftçi I, et al. Comparison of ^{99m}Tcmethoxyisobutyl isonitrile and ²⁰¹Tlscintigraphy in visualization of suppressed thyroid tissue. *J Nucl Med*, 41: 1163-7, 2000
166. A. M. Al-Shammari, A. H. Elgazzar, and Rasha A. Ashkanani, ^{99m}Tc-MIBI Whole Body Scan: A Potentially Useful Technique for Evaluating Metabolic Bone Disease, *World J Nucl Med.* 12(1): 8–13, Jan-Mar, 2013
167. Reingard M. A, Guenter S, Erich S, Diagnostic and prognostic value of ^{99m}Tc-tetrofosmin scintigraphy in maxillofacial flaps, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30 (2) 2003
168. Jonas Schuepbach, Olivier Dassonville, Gilles Poissonnet, Francois Demard, Early postoperative bone scintigraphy in the evaluation of

microvascular bone grafts in head and neck reconstruction, *Head Face Medicine* 3: 20, 2007

169. Simin O, Can C, Can O, Ibrahim Y. A New Composite Flap Model in the Rat Combined Cremaster Muscle and Pubic Bone Flap *Annals of Plastic Surgery* 60 (6), 2008

170. Ruser B, Yuksel K, Kadri O, Ruya G. K, Cem I. B, Arzu K, et al. The Effect of Microneedling with a Roller Device on the Viability of Random Skin Flaps in Rats. *Plastic and Reconstructive Surgery*,131 (5) 2013

171. Chen C, Stott N, Smith S. Effects of botulinum toxin A injection and exercise on the growth of juvenile rat gastrocnemius muscle. *J. Appl. Physiol.* 93: 1437-1447, 2002.

172. Aoki K. Preclinical update on botox (botulinum toxin type A)-purified neurotoxin preparations. *Eur. J. Neurol.* 6: 3-10, 1999

173. Brown, M.C, Holland, R. L, Hopkins W.G. Restoration of focal multiple innervation in rat muscles by transmission block during a critical stage of development. *J Physiol London*: 318: 355-364, 1981

ÖZGEÇMİŞ

Ağustos 1985 yılında Adana' da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Adana' da tamamladı. 2003 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde yüksek öğrenime başlayıp, 2009 yılında mezun oldu. Mecburi hizmet kurası ile Aksaray, Ağaçoören İlçe Devlet Hastanesi' ne atandı. Mecburi hizmet sonrası Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği kliniğinde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Nisan 2012 yılında tekrar Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya hak kazandı

Eğitim ;

1. Macaristan, Budapeşte, General Surgery, Semmelweis University, Haziran 2007
2. İngiltere, Londra, Oral and Maxillofacial Surgery, St George's University, Ocak- Nisan 2016
3. Almanya, Bremen, Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery, Klinikum Bremen-Mitte, Mayıs 2016
4. Almanya, Bremen, Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery, Klinikum Bremen-Mitte, Mart 2017

Katıldığı Kongreler ;

1. Türkiye Ulusal Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Derneği Kurultayı, İstanbul, 2013
2. International Symposium on Diabetic Foot, Aydın, 2015
3. Türkiye Ulusal Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Derneği Kurultayı, Antalya, 2016
4. Uluslararası 3. Damak Dudak Yarıkları Derneği Kongresi, Konya, 2016

Katıldığı Sempozyumlar;

1. Bası Ülseri ve Genital Rekonstrüksiyon Bölge Toplantısı, Ankara, 2014
2. Burun Okulu; Sivas Workshop, Sivas 2015
3. Sık Görülen Deri Kanserlerinin Tanı ve Tedavisi, Sivas, 2016
4. Dudak Damak Yarıklarına Multidisipliner Yaklaşım, Sivas, 2016
5. Diabetik Ayak Tedavi Yöntemleri ve Deneyimlerimiz, Sivas, 2017
6. Baş Boyun Kanserleri Sempozyumu, Sivas, 2017

Katıldığı Kurslar;

1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Cumhuriyet Üniversitesi, 2014
2. Saç Ekim Kursu, İstanbul, 2016
3. 30. Mikrocerrahi Kursu, Ankara, 2017
4. Temel ve İleri Yaşam Destegi Kursu, Sivas, 2017

Bildiri ve Posterler ;

1. Nadir Bir Olgu: Desmoplastik Triloepitelyoma TPCD, 38. Ulusal Kurultay
2. İhmal Edilmiş Yarık Damak: Tek Tedavi Yöntemi Cerrahi, DDY 3. Uluslararası Kongresi, 2016
3. Akut Psikozun neden olduğu çift el amputasyonunun başarılı replantasyonu, 9. Fleboloji Kongresi, Girne, 2017
4. Gökyüzündeki Özgürlüğün Boyundaki Hüzünlü İzi, TPCD, 38. Ulusal Kurultay
5. Kolda Atipik Kistik Kitle: Soğuk Apse TPCD, 35. Ulusal Kurultay,
6. Nüks Lipoma Atipik Lipomatöz Tümör Olabilir: Olgu Sunumu TPCD, 35. Ulusal Kurultay

