

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA RANDOM DERİ FLEBİ YAŞAYABİLİRLİĞİNE
SIĞLA YAĞININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ADEM USTA**

**DANIŞMAN
PROF. DR. B. İNCİ GÖKALAN KARA**

DENİZLİ - 2020

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA RANDOM DERİ FLEBİ YAŞAYABİLİRLİĞİNE
SIĞLA YAĞININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ADEM USTA


DANIŞMAN


PROF. DR. B. İNCİ GÖKALAN KARA


Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 09/08/2019 tarih ve 2019TIPF014 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2020

Prof. Dr. B. İnci Gökalan Kara danışmanlığında Dr. Adem Usta tarafından yapılan "Sıçanlarda random deri flebi yaşayabilirliğine sıgla yağının etkisinin araştırılması" başlıklı tez çalışması 04./03/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. B. İnci Gökalan Kara


ÜYE: Dr. R. Habes Çayan


ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Dudu Dilek Tuzer


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ


TEŞEKKÜR

Hayal edileni ve imkânsız denileni başarıyla gerçekleştirebilen cerrahi öngörüş ve becerisi, sınırsız bilgi ve tecrübesi, iyi bir insan olmayı donanımlı bir eğitimci olmayla buluşturan kişiliği ile mesleki hayatım boyunca rol model alacağım, tez çalışmamın hazırlanmasının her aşamasında büyük fedakârlıkla yanımda yer alan, gösterdiği sabır ve hoşgörüyü bana destek olup bana olan inancını yitirmeyen ve her zaman birlikte çalışmış olmanın onurunu taşıyacağım tez danışman hocam sayın Prof. Dr. B. İnci GÖKALAN KARA'ya,

Uzmanlık eğitimimin süregelen yıllarında, kliniğimizde yönetici kişiliği ile mesleğine duyduğu sevgisinden ve disiplininden etkilendiğim, bizden esirgemediği değerli bilgi ve cerrahi deneyimini zevkle paylaştığına inandığım, öğütlerine her zaman ihtiyaç duyacağım çok değerli hocam Doktor Öğretim Üyesi R. Hakan ÖZCAN'a,

İyi bir plastik cerrah olma yolunda uzmanlık eğitimim sırasında bilgi, davranış ve tecrübelerini bizlerle sürekli paylaşan klinik ve cerrahi deneyiminin yanı sıra etik ve kültürünü bizlere yansıtan hocam Doktor Öğretim Üyesi Özgen KIVANÇ'a ve tüm plastik cerrahi çalışanlarına,

Tezimin deney kısımlarını gerçekleştirdiğim PAÜ Deneysel Hayvan Araştırmaları Laboratuvarı çalışanlarına, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ferda BİR ve Doktor Öğretim Üyesi Emel KILIÇARSLAN, asistan ve çalışanlarına Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doktor Öğretim Üyesi Esin AVCI, asistan ve çalışanlarına ayrıca N. Atalay ÇELİKYÜREK'e,

Gösterdiği sabır ve anlayış ile her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim değerli eşim Buse CUNDA USTA'ya,

Hayatımın en değerli parçası olan, saf sevgisinin bana verdiği güç ile yoluma devam ettiğim, fedakârlıkların en ağırını minicik omuzlarına yüklediğim, mesleğimin zorluklarını kalbinin derinliklerinde hisseden biricik kızım Alya İnci USTA'ya,

Hayatımın her döneminde benden emeğini ve özenini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

sonsuz teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
FLEPLERİN TANIMLANMASI VE SINIFLANDIRILMASI.....	3
Flep Tanımı ve Tarihçesi	3
Fleplerin Sınıflandırılması.....	4
Deri Fleplerinin Sınıflandırılması.....	5
1.Deri Fleplerinin Kanlanmalarına (Vasküler Anatomiye) Göre	
Sınıflandırılması	5
<i>1.1. Random Paternli (Rastgele Dolaşımli) Flepler</i>	<i>5</i>
<i>1.2.Aksiyel Paternli (Arteriyel Dolaşımli) Flepler</i>	<i>5</i>
2. Deri Fleplerinin Hareket Şekline Göre Sınıflandırılması	6
2.1.Lokal Flepler	6
<i>2.1.1.Rotasyon Flebi</i>	<i>6</i>
<i>2.1.2.Transpozisyon Flebi.....</i>	<i>7</i>
<i>2.1.3.İnterpolasyon Flebi.....</i>	<i>7</i>
<i>2.1.4. İlerletme Flepleri</i>	<i>8</i>
2.2. Uzak Flepler	9

2.2.1. Direkt Flepler	9
2.2.2. İndirek Flepler	9
2.2.3. Serbest Flepler	9
FLEP FİZYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ.....	10
Flep Kan Akımının Düzenlenmesi.....	12
Flep Nekrozu.....	15
Flep Yaşayabilirliğine Etki Eden Faktörler	18
1-Fiziksel Faktörler	18
2-Farmakolojik Faktörler	19
2.1. Antikoagülanlar	19
2.2. Reseptör ve Akson Blokörleri.....	20
2.3. Direkt Düz Kas Gevşeticiler.....	21
2.4. Kanın Reolitik Özelliğini Değiştiren Ajanlar	22
2.5. İskemiye Toleransı Arttıran Ajanlar	22
2.6. Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Ajanlar.....	23
HAYVAN MODELİ	24
Sıçan Derisinin Anatomisi	24
Sıçan Sırt Derisinin Arteriyel Kanlanması.....	25
Sıçan Sırt Yarımada Flebi.....	26
SIĞLA YAĞI	27
Sığla Yağı ve Tarihçesi.....	27
Sığla Yağının Elde Edilmesi	29
Sığla Yağının Komponentleri.....	31
Sığla Yağının Geleneksel Kullanım Alanları	32
Sığla Yağının Bilimsel Kullanım Alanları.....	33
GEREÇ YÖNTEM	35

Çalışmaya Katılan Bölümler	35
Çalışmada Kullanılan Sığıla Yağı Ekstraktlarının Elde Edilmesi.....	35
Kullanılan Denekler	38
Kullanılan Alet ve Malzemeler	39
Cerrahi Yöntem.....	40
Deney Protokolü ve Deneklerin Gruplandırılması	42
Flep Nekroz Alanlarının Fotoğrafik Değerlendirilmesi	43
Histopatolojik Değerlendirme	45
Biyokimyasal Değerlendirme	45
İstatiksel Değerlendirme.....	46
BULGULAR	47
 GÖZLEMSEL DEĞERLENDİRME BULGULARI	47
 FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİ BULGULARI	47
 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI.....	52
 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME BULGULARI.....	61
TARTIŞMA	68
SONUÇ.....	82
KAYNAKLAR	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

AT III	: Antitrombin 3
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
Ax	: aksiyel
BAP	: Bilimsel Araştırma Projesi
Ca	: Kalsiyum
c-AMP	: Siklik adenozin monofosfat
cc	: Santilitre
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
cm	: Santimetre
CO ₂	: Karbondioksit
dk	: Dakika
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleikasit
DSİA	: Derin Sirkümfleks İliak Arter
E	: Epinefrin
g	: Gram
GC-MS	: Gas Chromatography-Mass Spectrometry
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GST	: Glutatyon-S-transferazlar
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
H&E	: Hematoksilen-Eozin
HBO	: Hiperbarik oksijen
HES	: Hydroxyethyl starch
İLTAM	: İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi
im	: İntramüsküler
i-NOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
kg	: Kilogram
kV	: Kilovolt
LTC ₄	: Lökotrien C ₄
LTD ₄	: Lökotrien D ₄

mAs	: Miliamper Saniye
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
μm	: Mikrometre
M.Ö.	: Milattan Önce
NE	: Norepinefrin
NIR	: Near-Infrared Irradiation
O ₂	: Oksijen
PAÜTF	: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
PGE1	: Prostaglandin E1
PGF2	: Prostaglandin F2
PGI2	: Prostaglandin I2 (prostosiklin)
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
ROS	: Reaktif Oksijen Radikalleri
SOD	: Süperoksitdismutaz
TAS	: Total Antioksidatif Status
TOS	: Total Oksidatif Status
TXA2	: Tromboxan A2
Ü/ml	: Ünite/ml
VEGF	: Vasküler endotelial growth factor
yy	: Yüzyıl

ŞEKİLLERDİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Deri fleplerinin kanlanmalarına göre sınıflandırılması	6
Şekil 2: Rotasyon flebi.	6
Şekil 3: Transpozisyon flebi.	7
Şekil 4: İnterpolasyon flebi.....	7
Şekil 5: V-Y ilerletme flebi.	8
Şekil 6: Random paternli flep ve aksiyel paternli flep	14
Şekil 7: Reperfüzyon sırasında oksijen radikallerinin oluşumu	17
Şekil 8: Nötrofil aracılıklı hücre ve doku hasarı.....	18
Şekil 9: Sıçan sırt derisinin kanlanması.....	26
Şekil 10: Anadolu sığla ağacının Türkiye'de yayılışı	29
Şekil 11: Anadolu sığla yağı üretimi yapılmış sahadan görünüm	30
Şekil 12: Anadolu sığla yağı üretiminde kullanılan kaşık aleti-damar açma	30
Şekil 13: Anadolu sığla yağı üretim sürecinden görünümler	31
Şekil 14: Üretim sonucunda ortaya çıkan Anadolu sığla yağı ve buhur.....	31
Şekil 15: Sığla yağının hekszanda ve suda çözünmüş iki fazlı hali	36
Şekil 16: Sığla yağının hekszanda çözünen formu 3 beherde.....	36
Şekil 17: Filtre kâğıdı yerleştirilmiş huni düzeği	37
Şekil 18: Sığla yağının saf suda çözünen kısmı.....	37
Şekil 19: Elde edilen sığla ekstraktlarının steril enjektörlerde saklanması	38
Şekil 20: Sığla yağının ekstrakte edimeden önceki ve sonraki hali.....	38
Şekil 21: Cerrahi öncesi plastik kalıp yardımıyla 3x9 cm dorsal flep çizimi.....	40
Şekil 22: Cerrahi öncesi 3x9 cm dorsal flebin çizilmiş hali	41
Şekil 23: Flebin usule uygun şekilde eleve edilmesi.....	41
Şekil 24: Sıçanların postoperatif görünümü	42
Şekil 25: Sıçanların kafeslere yerleştirilmesi ad libitum beslenme şekli	43
Şekil 26: Sıçanlara postoperatif 3. gün tedavi uygulanması.....	43
Şekil 27: Sığla hekzan ekstraktı uygulanan 23 numaralı sıçanda nekroz.....	44
Şekil 28: Sığla su ekstraktı uygulanan 16 numaralı sıçanda nekroz.....	44
Şekil 29: 16 numaralı sıçanda yaşayan yüzey alanı hesaplanması	45
Şekil 30: Dört grubun flep yaşayan alanlarının ortalama değerleri.....	50

Şekil 31: Dört grubun flep nekroze alanlarının ortalama değerleri	51
Şekil 32: Geçiş zonu	52
Şekil 33: Dokularda PMNL infiltrasyonu.....	55
Şekil 34: Dokularda ödem ve eritrosit ekstravazasyonu.....	56
Şekil 35: Dört grubun histopatolojik skora ortalamaları	56
Şekil 36: CD-31 ile immünohistokimyasal boyama.....	58
Şekil 37: Dört grubun ortalama damar sayısı	58
Şekil 38: Kollajen tutulumu.....	59
Şekil 39: Dört grubun ortalama kollajen yoğunluğu	60
Şekil 40: Dört grubun serum TOS seviyelerinin ortalama değerleri	62
Şekil 41: Dört grubun serum TAS seviyelerinin ortalama değerleri	63
Şekil 42: Dört grubun serum nativ tiyol seviyelerinin ortalama değerleri	64
Şekil 43: Dört grubun serum total tiyol seviyelerinin ortalama değerleri	66
Şekil 44: Dört grubun serum nativ tiyol/total tiyol oranları	67

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Dört grubun flep yaşayabilirlik ve flep nekroze alanlarının yüzdelik olarak hesaplanmış sonuçları	48
Tablo 2: Dört grubun flep yaşayan alanlarının ortalama, standart sapma, orta değer, minimum değer ve maksimum değerlerinin gösterilmesi.....	49
Tablo 3: Dört grubun flep nekroze alanlarının ortalama, standart sapma, orta değer, minimum değer ve maksimum değerlerinin gösterilmesi.....	50
Tablo 4: Dört grubun skorlandığı PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstrasvaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerini gösteren cetvel	53
Tablo 5: Dört grubun kollajenizasyon değerlendirmesi.....	53
Tablo 6: Kontrol grubunun PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstrasvaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerinin skorlanması	54
Tablo 7: Sığla + Su grubunun PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstrasvaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerinin skorlanması	54
Tablo 8: Sığla + Hekzan grubunun PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstrasvaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerinin skorlanması	54
Tablo 9: Sığla grubunun PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstrasvaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerinin skorlanması	55
Tablo 10: Dört grubun histopatolojik skora sonucunda ortalama ve standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri.	57
Tablo 11: Dört grubun damar sayım sonuçları.....	57
Tablo 12: Dört grubunun kollajen yoğunluğu sonuçları	59
Tablo 13: Dört grubun damar sayımı ve kollajen yoğunluğu ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri.	59
Tablo 14: Dört grubun TOS sonuçları.....	61

Tablo 15: Dört grubun serum TOS düzeylerinin ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri	61
Tablo 16: Dört grubun TAS sonuçları.....	62
Tablo 17: Dört grubun serum TAS düzeylerinin ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri	63
Tablo 18: Dört grubun nativ tiyol sonuçları.....	64
Tablo19: Dört grubun serum nativ tiyol düzeylerinin ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri	64
Tablo 20: Dört grubun total tiyol sonuçları.....	65
Tablo 21: Dört grubun serum total tiyol düzeylerinin ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri	65
Tablo 22: Dört grubun nativ tiyol/total tiyol oranlama sonuçları	66
Tablo 23: Dört grubun serum nativ tiyol/total tiyol ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri	67

ÖZET

Sıçanlarda random deri flebi yaşayabilirliğine sığla yağının etkisinin araştırılması

Dr. Adem USTA

Plastik cerrahide deri defektlerinin onarımında aksiyel paternli fleplerin uygun olmadığı durumlarda çoğu zaman random deri flepleri tercih edilir. Random deri flebi uygulamalarında optimum şartlar sağlansa da flep distalinde gelişen nekroz hem hastayı hem cerrahı hayal kırıklığına uğratabilir. Flepte oluşan nekroz plastik cerrahi için geri dönüşü olmayan doku kaybının en önemli nedenidir.

Çeşitli çalışmalarda etnofarmasotik maddelerin lokal uygulamalarının flep yaşayabilirliğine olumlu etkileri gösterilmiştir. Literatürde yara iyileşmesinde epitelizasyon ve granülasyon dokusuna olumlu etkileri gösterilen bir etnofarmasotik olan sığla yağının flep yaşayabilirliği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı sıçanlarda oluşturulmuş deneysel cilt flebi modeline sığla yağının etkisini araştırmaktır. Bu amaçla yapılan çalışmada 32 adet erkek wistar sıçanlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Sıçanlarda 1:3 en-boy oranında olacak şekilde 3x9 santimetrelik (cm) kaudal tabanlı dorsal yarımada (Mc Farlane) flebi kaldırıldı. Flepler donör alana suture edildi. Grup 1 (n=8) topikal serum fizyolojik ile pansumanı yapıldı. Grup 2 (n=8) topikal sığla su ekstraktı ile pansumanı yapıldı. Grup 3 (n=8) topikal sığla yağının hekzan ekstraktı ile pansumanı yapıldı. Grup 4 (n=8) topikal sığla yağı ile pansumanı yapıldı. 7. Günün sonunda sıçanlardan biyokimyasal oksidatif stres belirteçleri olan total oksidatif status (TOS) total anti oksidatif status (TAS) ve tiyol serum seviyelerini değerlendirme amacıyla 2 mililitre (ml) kan alındı. Sıçanlara yüksek doz ketamin ile ötenazi yapıldı. Sıçanlar nekroze alan hesaplanması için eşit mesafeden fotoğraflandı. Histopatolojik olarak değerlendirme amaçlı nekroz geçiş zonu doku örnekleri alındı. Sıçanlarda yaşayan flep yüzey alanı, histopatolojik örneklerde ise PMNL infiltrasyonu, papiller ve retiküler dermis ödemi, ektravaze eritrosit, kolajen ve damar yoğunlukları karşılaştırıldı.

Tüm grupların nekrotik alan yüzdeleri karşılaştırıldığında sığla yağı grubunda en az nekroz görüldü. Histopatolojik değerlendirmede sığla yağı ile tedavi grubunda PMNL ve eritrosit ektravazasyonu daha az görülürken yeni damar oluşumu diğer

gruplara göre daha yüksek bulundu. Ayrıca en az doku ödemi sığla ile tedavi grubunda görüldü. Serum TOS (Total Oksidatif Status) seviye ortalaması en yüksek kontrol grubunda ölçülürken en düşük ortalama sığla grubundaydı. Diğer yandan sığla hekzan ekstraktı grubu serum TOS seviyesi sığla grubuna yakın olarak ölçülmüştür.

Grupların serum TAS (Total anti-oksidatif durum) düzeyleri değerlendirildiğinde, sığla grubu en yüksek ortalama değere sahipti. Beklendiği gibi en düşük ortalama kontrol grubu tarafından elde edildi.

Sonuç olarak sığla yağının flep yaşayabilirliğini arttırdığını gösterdik. Flebe olumlu etkisini azalmış inflamatuvar doku cevabı ve doku ödeminin yanı sıra artmış yeni damar sayısı ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca çalışmada sığla yağının antioksidan etkisi de gösterilmiştir. Literatürde sığla yağının flep yaşayabilirliği ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla çalışmamız bu konuda bir ilk olup gerek doz gerek süre ile ilgili ideal sonuçların elde edilmesi açısından yapılacak çalışmalara öncü olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Sıçanlarda Mc Farlane Deri Flebi, Sığla Yağı, Flep Yaşayabilirliği

SUMMARY

Investigation of the effect of sweetgum oil on random skin flap viability in rats

Adem USTA M.D.

Randomized skin flaps are often preferred in cases where axial pattern flaps are not suitable for the repair of skin defects in plastic surgery. Although optimal conditions are provided for random skin flap applications, necrosis in the distal flap may disappoint both the patient and the surgeon. Necrosis in the flap is the most important cause of irreversible tissue loss of plastic surgery.

Various studies have shown the positive effects of local applications of ethnopharmasotic agents on flap viability. In the literature, there is no study on flap viability of sweetgum oil which is an ethnopharmacologic agent which has positive effects on epithelization and granulation tissue in wound healing. The aim of this study is to investigate the effects of sweetgum oil on experimental skin flap model in rats. 32 wistar kind, male gender rat were included in the experiment and rats were divided randomly into 4 groups in the study. The 3x9 centimeter (cm) caudal-based dorsal peninsular flap (Mc Farlane) was removed at a 1:3 aspect ratio in rats. Flaps were sutured to the donor area. Group 1 (n = 8) was applied topically saline. Group 2 (n = 8) was applied topically sweetgum oil water extract. Group 3 (n = 8) was applied topically hexane extract of sweetgum oil. Group 4 (n = 8) was applied topically sweetgum oil. All flaps were photographed at equal distance for the calculation of necrosis area. At the end of the 7th day, two milliliters (ml) of blood were collected from rats to evaluate biochemical oxidative stress markers total oxidative status (TOS), total anti oxidative status (TAS) and thiol serum levels. Rats were euthanized with high doses of ketamine. Tissue samples were taken from the necrosis transition zone for histopathological evaluation. Flap surface area in rats and PMNL infiltration, papillary and reticular dermis edema, extravasated erythrocytes, collagen and vessel densities were evaluated.

When all groups were examined in terms of percentage of necrotic areas, the least necrosis area was seen in group 4. PMNL and extravasated erythrocyte counts were found to be less abundant whereas new vessel formation were found to be more abundant in histopathologic assessments of the animals in sweetgum treatment group compared to other groups. Additionally the group with the lowest tissue edema is

sweetgum group. The mean serum TOS level was highest in the control grup and the lovest in the sweetgum group. On the other hand, the serum level of TOS of the sweetgum hexane extract group was measured close to the sweetgum group.

When serum TAS levels of the groups were evaluated, sweetgum group had the highest mean value. As expected, the lowest average was obtained by the control group.

In conclusion, sweetgum oil increased flap viability. We think that the positive effect of sweetgum oil on the flap is related to decreased inflammatory tissue response and tissue edema as well as increased number of new vessels. In addition, antioxidant effect of sweetgum oil was shown in the study. There are no studies in the literature regarding flap viability of sweetgum oil. Therefore, our study is a first in this subject and we think that it will pioneer the studies to be performed in terms of obtaining ideal results regarding both dosage and duration.

Keywords: Mc Farlane Skin Flap in rats, Sweetgum Oil, Flap Viability

GİRİŞ

Rekonstruktif cerrahide aksiyel paternli fleplerin uygun olmadığı durumlarda genellikle random deri flepleri tercih edilir (1). Bu yüzden random deri flepleri rekonstruktif cerrahide oldukça yaygın şekilde kullanılmaktadır. Random deri flepleri ne kadar iyi planlanıp ne kadar iyi cerrahi teknik uygulansada distal uç nekrozu yeterli sonuç alınmasının önüne geçebilir (2).

Flep nekrozu halen rekonstruktif cerrahi için geri dönüşsüz doku kaybına neden olabilen, istenmeyen sonuçlara yol açabilen zorlu bir problemdir. Flep nekrozu ile ilişkili bazı lokal ve sistemik nedenleri içeren birçok faktör vardır fakat genellikle ana sebep arteriel yetmezlik, venöz konjesyon veya her ikisidir (3).

Random deri flebi yaşayabilirliğini arttırmak için çeşitli yöntemler mevcuttur. Cerrahi geciktirme (delay) flep yaşayabilirliğini arttırmak için etkilidir ancak iki aşamalı olduğu için zaman ve imkân kaybettirir (2). Random deri flebi yaşayabilirliğini arttırmak için antiadrenerjikler, vazodilatatörler, antispazmodikler, antikoagülanlar ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılmış flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Diğer yandan istenmeyen yan etkiler sistemik medikal tedavilerin pahalılığı, uzun dönem preoperatif ve postoperatif kullanım süreleri olduğundan klinik kullanımları kısıtlıdır (4).

Bazı çalışmalarda ise fleplerin yaşayabilirliğini arttırmak için sistemik yan etkileri minimize eden lokal etkili maddeleri topikal olarak kullanmışlardır. Üç farklı çalışmada topikal olarak kullanılan hirüdoit, minoksidil ve nitrogliserin gibi medikal ajanların flep yaşayabilirliğine olumlu etkisi gösterilmiştir (2, 3, 5).

Kapsaisin, copaiba oil, ozonlanmış zeytinyağı gibi etnofarmasotik maddelerinde flep yaşayabilirliğine olumlu etkileri gösterilmiştir (4, 6, 7).

Tarafımızdan yapılan literatür taramasında yara iyileşmesinde epitelizasyon ve granülasyon dokusuna olumlu etkileri gösterilen bir etnofarmasotik olan sığla yağının flep yaşayabilirliğine etkisi ile ilgili çalışmaya rastlamadık (8). Sığla yağının ratlarda karbontetraklorür ile indüklenmiş hepatotoksisiteye karşı koruyucu ve antioksidan etkisi gösterilmiştir (9). Farklı bir çalışmada ratlarda etanol ile indüklenmiş ülser modelinde sığla yağının antiülserojenik etkisi gösterilmiştir (10). Yine sıçanlarda yanık yara iyileşmesinde topikal olarak uygulanan sığla yağının olumlu etkileri gösterilmiştir (11).

Sığla yağının antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiülserojenik etkileri nedeni ile sıçanlarda cilt fleplerinin yaşayabilirliğine olumlu etkisi tarafımızca öngörölerek çalışmamızı planladık.

GENEL BİLGİLER

FLEPLERİN TANIMLANMASI VE SINIFLANDIRILMASI

Flep Tanımı ve Tarihçesi

Flepler; Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi’de yaygın olarak kullanılan, çeşitli nedenlerle oluşan doku eksikliklerinin onarımı için vücudun belirli bölgelerinden hazırlanabilen, kan dolaşımı korunarak verici alandan alıcı alana aktarılan estetik ve fonksiyonel doku birimidir (12). Flep cerrahisinde temel amaç; kompleks doku defektlerinin onarımının, minimal verici alan deformitesi ile benzer dokularla yapılmasıdır (13). Flebin hazırlandığı bolgeye verici (donör) alan, taşındığı bölgeye (defekt) de alıcı alan adı verilir. Flebin verici alana bağlı kalan proksimalindeki deri kısmına tabanı ya da pedikülü denilmektedir. Flebin vasküler kaynağı deri, derialtı, derin fasya ve kas içerebilen bu pedikül içerisinde ilerler.

Flep teriminin kökeni, bir taraftan bağlanan geniş ve gevşek olarak asılı olan anlamına gelen 16. Yüzyılda (yy) Hollandaca bir sözcük olan ‘flappe’ kelimesinden gelmektedir. Fakat fleplerle onarımın tarihi Sushruta Samhita’nın yanak flebi ile burun rekonstrüksiyonunu açıkladığı milattan önce (M.Ö.) 600’e kadar uzanmaktadır (14). Baş-boyun bölgesi ve alt ekstremitelerde oluşan defektlerin tedavisindeki zorluk, fleplerin özellikle bu bölgelerde uygulanmasına neden olmuştur. Başlangıçta belirli pediküle ve kan akımına sahip olmayan ve nasıl yaşadıkları bilinmeyen random paternli flepler kullanılmış ve ilk plastik cerrahi kitabı 1597 yılında Gaspare Tagliacozzi tarafından yayınlanmıştır (15). Bu kitapta Tagliacozzi burun onarımında kol fleplerinin kullanımını detaylı şekilde açıklayarak modern plastik cerrahinin ilk adımlarını atmıştır.

Carl Manchot cildi besleyen damarların anatomik dağılımlarını 1889’ da yayınlamasıyla derinin beslenmesinin fizyolojisi daha iyi anlaşılmış sonuç olarak farklı flep modellerinin geliştirilmesine sağlamıştır (16). İngiliz Cerrah Carpué’nin 19.yy’da burun defektlerinin onarımında alın flebini kullanmasının ardından 20.yy’da random paternli tüp flepler kullanılmıştır. O dönemlerde random paternli fleplerin yaşayabilirliğinin arttırılmasının tek yönteminin cerrahi geciktirme olduğu sanılmaktaydı. Davis 1919’da aksiyal pediküllü kas fasya flepleriyle birlikte kompozit flepleri tanımlamıştır (17).

Mc Gregor’ın tanımladığı temporal flep donör saha morbiditesini minimize ettiğinden alın flebi popülerliğini yitirmiştir (18). Yine yüz bölgesinin alt 1/3

bölümünün, oral ve özefageal defektlerin onarımı Bakamjian'nın deltopektoral flebi tanımlamasıyla onarımı mümkün kılmıştır (18).

Alt ekstremitede muskulokutanöz fleplerini, Ger 1971'de kasık flebini 1972'de Mc Gregor ve Jackson yine aynı yılda Orticochea muskulokutanöz flepleri tanımlamıştır (19).

1970'ler ve 1980'ler arasında dönemde birçok yeni flep tanımlanmış, kas ve kas-deri flebi kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Fasya-deri ve kas-deri fleplerindeki olağan üstü gelişmelere ek olarak, cerrahi mikroskobunun kullanılmaya başlanmasıyla birlikte serbest doku aktarımları gündeme gelmiş ve cerrahide yeni bir çağ açılmıştır.

1980'lerde perforatör flepler geliştirilmiştir. 1984'te Song ve ark. serbest uyluk flebini (20) ve Koshima ve Soeda, 1989'da rektus abdominis kas perforatörü üzerinden inferior epigastrik arter tabanlı deri flebini bildirmişlerdir (21).

Buncke, Harii, Taylor, Daniel ve diğerlerinin öncülüğünde çeşitli mikrovasküler serbest doku aktarımları gerçekleştirilmiştir (22-25).

Fleplerin Sınıflandırılması

Çok sayıda flep sınıflaması vardır ancak Daniel ve Kerrigan tarafından yapılan flep sınıflaması hala geçerliliğini korumaktadır. Daniel ve Kerrigan'a göre flepler kanlanmalarına, hareket şekillerine ve doku içeriklerine göre 3 ana başlıkta sınıflandırılmıştır:

1) Doku İçeriklerine Göre Flepler

- 1) Tek bir doku içeren flepler
 - a) Kutanöz (Deri) flepler
 - b) Fasyal flep
 - c) Kas flebi
 - d) Kemik flebi
 - e) Visseral flep
- 2) Birden çok doku içeren flepler
 - a) Fasiyokutan flepler (Radial önkol flebi)
 - b) Kas-deri flepleri (Transvers rektus abdominis flebi)
 - c) Osseokutanöz flepler (Fibula flebi)
 - d) Tendokutanöz flepler (Dorsalis pedis flebi)
 - e) Duyusal flepler (Derin peroneal sinir içeren dorsalis pedis flebi)

II) Hareket Şekline Göre Flepler

1) Lokal Flepler:

a) İlerletme: V-Y, Y-V, tek pedikül, iki pedikül

b) Pivot: Rotasyon, transpozisyon, interpolasyon, ada

2) Uzak Flepler:

a) Direkt Flepler

b) İndirekt Flepler: Tüp Flepler

c) Serbest Flepler

III) Vasküler Anatomiye Göre Flepler

1) Rastgele Tasarımlı Deri Flepleri (Kutanöz Flepler)

2) Aksiyel Tasarımlı Flepler (Arteriyel Kutanöz Flepler)

Deri Fleplerinin Sınıflandırılması

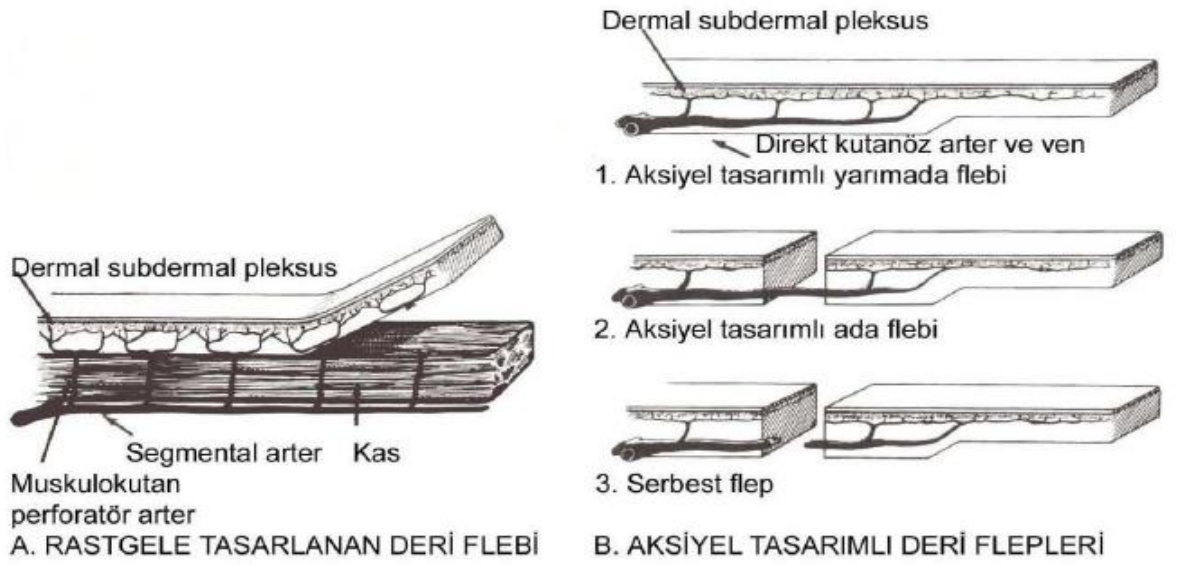
1. Deri Fleplerinin Kanlanmalarına (Vasküler Anatomiye) Göre Sınıflandırılması

1.1. Random Paternli (Rastgele Dolaşımli) Flepler

Dolaşımını subdermal pleksustan alan bu flepler dikdörtgen şeklinde planlanır. Bu fleplerin en-boy oranı kaldırılacağı bölgeye göre değişmekle birlikte en güvenli oran 1:1,5-2'dir. Vücudun her alanında kullanılabilen lokal fleplerdir.

1.2. Aksiyel Paternli (Arteriyel Dolaşımli) Flepler

Kaldırılan aksiyel paternli flebin içinde arteriyel-venöz dolaşımı sağlayan anatomik olarak bilinen damarlar vardır. Cilt altı dokuda flebin aksı boyunca uzanan direkt veya indirekt kutanöz arterle beslenir. Direkt kutanöz arterin boyuna ek olarak, flebin distalindeki dermal-subdermal pleksusla beslenen derinin de flebe katılmasıyla flebin boyu uzatılabilir. Random paternli fleplerden boyca daha uzun planlanabilir. Venöz drenajlar hem yüzeysel hemde derin venlerle olur. Flebin en boy oranı 1:5-6'ya kadar çıkabilir. Aksiyel paternli flepler; ada, yarımada ve serbest flep olarak hazırlanabilir (Şekil 1).



Şekil 1: Deri fleplerinin kanlanmalarına göre sınıflandırılması (26).

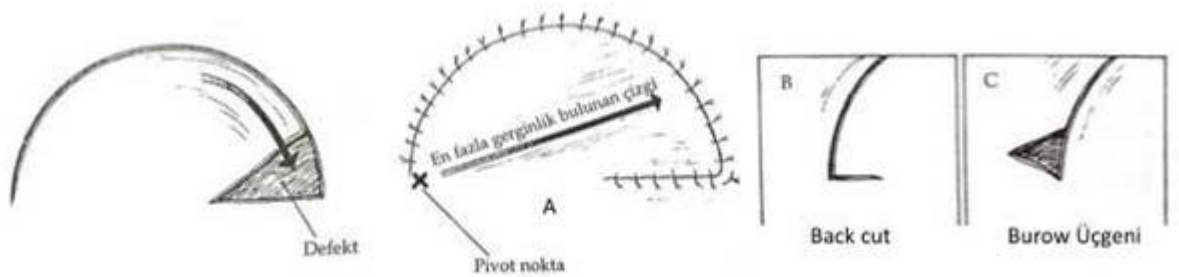
2. Deri Fleplerinin Hareket Şekline Göre Sınıflandırılması

2.1. Lokal Flepler

Çoğunlukla donör sahaya yakın olan defektlerin kapatılmasında kullanılırlar. Renk vedoku uyumu alıcı alan ile aynıdır.

2.1.1. Rotasyon Flebi

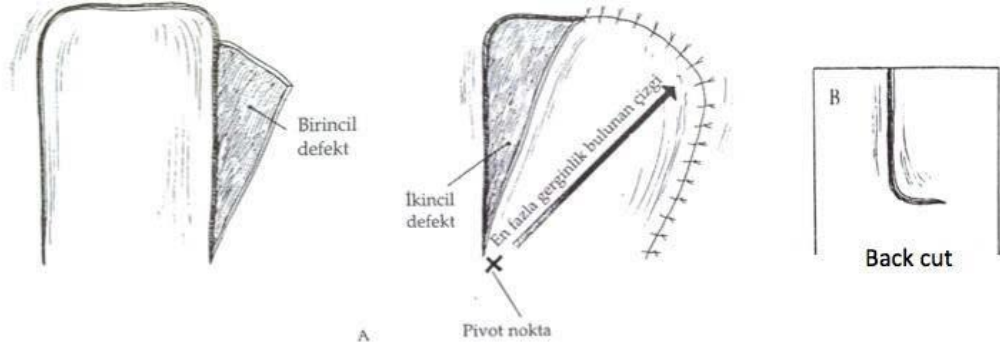
Flep pivot (sabit) bir nokta etrafında dönecek şekilde yarım daire şeklinde hazırlanır. Flebin daha çok döndürülebilmesi için pivot noktasında “back cut” yapılabilir ya da Burow’un tariflediği gibi üçgen şekilli doku çıkartılabilir. Donör saha primer olarak veya deri grefti ile kapatılır (Şekil 2).



Şekil 2: Rotasyon Flebi (A) Flebin kenarı defekt kenarından 4.5 kat daha uzun olmalıdır. (B) Flep aşırı gerginse “back cut” yapılabilir veya (C) Burow üçgeni çıkartılabilir (26).

2.1.2. Transpozisyon Flebi

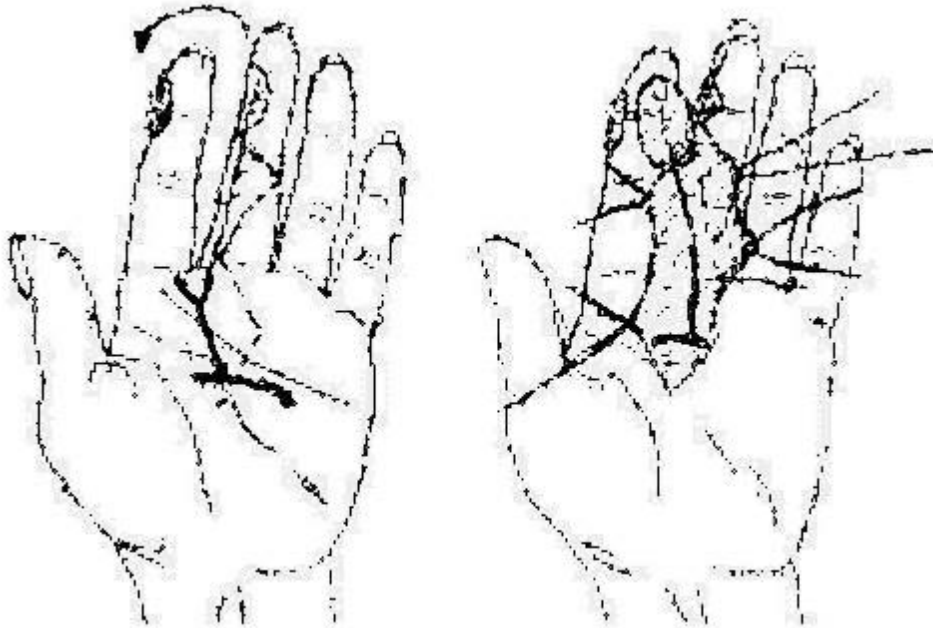
Transpozisyon flepleri hemen yanındaki bir doku eksikliğini kapatmak için birpivot noktası üzerinde yanlara doğru hareket eder. Donör saha kendi içinde deri grefti ya da bir başka flep ile kapatılabilir (Şekil 3).



Şekil 3: Transpozisyon flebi. (A) Birincil defekt transpozisyon flebiyle kapatıldıktan sonra ikincil defekt çoğunlukla greft ile kapatılır. (B) Flep aşırı gerginse "back cut" yapılabilir (26).

2.1.3. İnterpolasyon Flebi

İnterpolasyon flepleri raket şeklinde tasarlanırlar ve bu flepler transpozisyon fleplerine benzeyen fleplerdir. Farkları hemen defekt alanı yanından planlanmazlar. Defekt ile aralarında köprü olan sağlam cilt dokusu bulunur. Pedikül köprü olan bu dokunun üstünden veya altından geçirilir. Flep vaskülarizasyonu sonrasında pedikül flepten ayrılabilir. Genelde bu tür flepler kompozit ada flebi olarak bilinirler (Şekil 4)



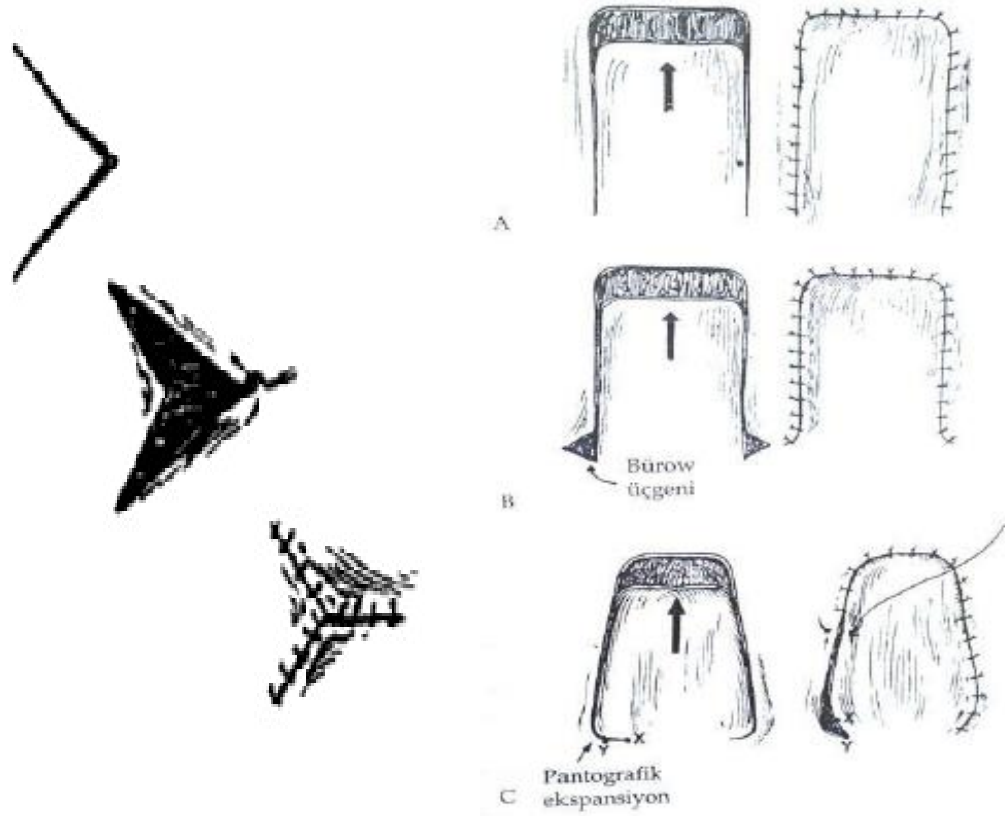
Şekil 4: İnterpolasyon flebi (27).

2.1.4. İlerletme Flepleri

İlerletme flepleri rotasyon ya da yana hareket olmaksızın, derinin esnetilerek düz bir hat üzerinde direkt doku eksikliği olan bölgeye kaydırılarak planlanan bir flep türüdür. Tek pediküllü, iki pediküllü, V-Y ve Y-V ilerletme flepleri vardır. Doku genişletme yapılan derinin yaptığı hareket de ilerlemedir.

Tek pediküllü ilerletme flebi dikdörtgen ya da kare şeklindedir ve cilt ile cilt altı dokunun esnetilmesiyle flep ilerletilir. Ayrıca Burow üçgenlerinin çıkartılması da flebe ilave bir ilerleme kazandırır (Şekil 5).

V-Y ilerletme flebinde V şeklinde bir kesi yapılır, doku ilerletildikten sonra Y şeklinde kapama olur. Bu flep doku eksikliğini kapatılması (örneğin parmak ucu yaralanmalarında) kolumellanın uzatılması veya dudaktaki çentiğin düzeltilmesinde kullanılabilir.



Şekil 5: V-Y ilerletme flebi (sol) ve Tek pediküllü ilerletme flebi (sağ) (26). (A) Cilt elastikiyeti avantajı kullanılarak ilerletme. (B) Flep ve yara dudaklarını eşitlemek amacıyla Burow'un üçgenleri çıkartılarak ilerletme. (C) Pantografik ekspansiyon, cilt genişletme sonrasında kullanılmaktadır.

Y-V ilerletme flebinde ise tam aksine Y şeklinde bir kesi yapılır ve V şeklinde kapama olur. Bu flep sıklıkla oral komissür veya lateral kantusun oluşturulmasında kullanılır. Bipediküllü ilerletme fleplerinde defektin uzun eksenine paralel iki kesi yapılır ve flep tabandan ayrılarak laterale ilerletilir. Donör saha deri grefti ile kapatılır.

2.2. Uzak Flepler

Alıcı alana uzak bir bölgeden genellikle de vücudun başka bir bölgesinden hazırlanan fleplerdir.

2.2.1. Direkt Flepler

Genellikle üst ekstremité rekonstruksiyonlarında kullanılan fleplerdir. Sıklıkla random fleplerdir. Çapraz parmak flebi, tenar flep, çapraz bacak flebi bu fleplere birer örnektir. Fakat serbest flepler bu fleplere alternatif olarak kullanıma girmiştir. Üst ekstremité rekonstruksiyonlarında kasık flebi (groin flap) Mc Gregor ve Jackson tarafından tanımlanmıştır (28). El rekonstruksiyonlarında bu flep sıklıkla kullanılan bir fleptir. Pedikül yardımı ile 3 hafta kadar bir süre alıcısahada revaskülerize olan flep pedikülü ayrılır, yalnızca alıcı sahadan kanlanabilecek duruma gelir.

2.2.2. İndirek Flepler

Tüp pedikülü vardır ve kademeli olarak defekt alanına aktarılırlar. Flep kaldırıldıktan sonra, kaldırılan kısım tüp haline getirilerek kola aktarılır. Üç hafta sonra pedikülü ayrılarak, kesilen uç defekt alanına aktarılır. Üç hafta sonra flebin koldaki pedikülü kesilir. Sadece tarihi önemi olup günümüzde ender sıklıkta kullanılan bu flep ve yerini serbest fleplere bırakmıştır.

2.2.3. Serbest Flepler

Vasküler olarak uygun yapıdaki fleplerin besleyici vasküler veya nörovasküler pedikülü ile birlikte verici alandan alınıp, uzaktaki alıcı alana mikrocerrahi teknikle taşınması prensibine dayanır. Serbest flepler aksiyel tabanlı kas ve kas-deri fleplerinin doğal uzantılarıdır ve rekonstruksiyon seçeneklerinin artmasını sağlamıştır. Pediküllü flepler rotasyon arklarından dolayı buldukları bölge ile sınırlıyken mikrovasküler serbest doku aktarımları, fleplerin vücudun tüm bölgelerinde kullanımını yaygınlaştırmıştır (26).

FLEP FİZYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Flepler plastik cerrahinin temelini oluşturmaktadır. Flepleri greftten ayıran temel özellik kan akımını sağlayan damarlara sahip olmasıdır. Flepler her dokuda olduğu gibi makro ve mikrodolaşıma sahiptirler. Makrodolaşım anatomisi flep planlanmasında yardımcıdır. Makrodolaşımı sağlayan ana arteriyel ve venöz akım, flep metabolizmasının temelini oluşturur (29). Mikrodolaşım düzeyinde, arteriol, kapiller, venül ve arterio-venöz anastomozlarda; besin, oksijen (O₂), karbondioksit (CO₂) ve atık ürünlerin değişimi yapılır ve kan akımı kontrol edilir (27, 30).

Derinin kan akımının düzenlenmesi mikrodolaşım düzeyinde başlar. Mikrodolaşım ile deriye gelen kan akımının büyük miktarı termoregülasyonda rol oynar. Deri kan akımının düzenlenmesi sistemik ve lokal olmak üzere iki şekilde olur. Sistemik kontrolün bileşenleri nöral ve humoral düzenlemedir. Kan akımının lokal kontrolü tüm vücutta birçok doku için özellikle de yüksek metabolik aktiviteli dokular için çok önemlidir. Deri kan akımını lokal olarak etkileyen metabolik faktörler arasında hipoksi, hiperkapni ve asidoz sayılabilir. Bunlar vazodilatasyona neden olurlar (31). Flep kaldırma işlemi sırasında, flebin kan akımı dengesini bozulmaktadır. Hızlı bir şekilde sempatik innervasyon kaybolmakta ve sonucunda spontan bir şekilde vazokonstrüktör maddelerin salınmaktadır. Bu sonucun iç akım damarların fiziki olarak kesilmesi ile birleşmesi flebin periferinin akut iskemiyeye gitmesine yol açmaktadır. Flebin kaldırıldıktan sonraki dönemde canlı kalacağı kısmı ilk 24 saatte periferel alandaki mikrosirkülasyonda meydana gelen olaylar belirlemektedir (29, 32).

Flep kaldırılırken meydana gelen iske mi nedeniyle bazı metabolik etkiler ortaya çıkar. Yetersiz doku oksijenizasyonu ile aerobik metabolizma anaerobik metabolizmaya dönerek süperoksit radikallerin seviyesinde artışına neden olur. Glukoz tüketimi, laktat üretimi artar ve glikojen tükenir. Doku iskemisi ile oluşan bu metabolik değişim kanın akışkanlığı ve pıhtılaşma gibi özelliklerini de etkiler. Manson ve arkadaşları anaerobik metabolizma esnasında toksik süperoksit radikallerin artmış üretimini göstermişlerdir (31). Ortaklanmamış elektron taşıyan ve diğer biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimi taşıyan atom veya moleküllere serbest radikal adı verilmektedir (33). Serbest radikal molekülleri eşlenmemiş elektron içeren, çok kararsız, diğer moleküllerle çok hızlı reaksiyona giren ve kimyasal olarak kararlı hale gelebilmek için elektron almaya gereksinim duyan

moleküllerdir. Bir moleküle saldırdığında onun elektronunu çalarak okside eder ve bu yeni molekülün kendisi bir serbest radikal haline dönüşür. Bu şekilde başlayan bir zincir reaksiyonlar dizisi canlı hücrenin zarar görmesi ile sonuçlanır (34). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, deoksiribonükleik asit (DNA), karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar (35). Serbest radikallerin konsantrasyonları glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalazın antioksidan aktiviteleri ile sıkıca düzenlenirler (36).

Flep kan akımını sempatik sistem prekapiller sifinkterleri arteriollerini ve arteriovenöz anastomozları kasarak kontrol eder. Flep kan akımını kontrol eden diğer başka faktörler de mevcuttur. Bunlar sistemik kan basıncı ve hücrel faktörlerdir (29).

İnsan derisindeki ortalama kan akımı 100 g dokuya 20 ml kandır. Bu kas dokusunda daha fazladır. Kan akımı, kas ve derinin metabolik ihtiyaçlarına göre değişir. Flep canlılığının bu ihtiyaç ve kan akımı oranlarına bağlılığından dolayı, flep canlılığını korumak açısından yapılan müdahaleler, flep planlaması ve flep oluşturulmasında bu durum doku özelliklerine göre dikkate alınmalıdır. Fleplerin mikrodolaşım perfüzyonu en yakındaki besleyici damarlara yakınlığına bağlı olduğundan aksiyel beslenme özelliğine sahip olan fleplerin canlılığı diğerlerine oranla daha iyidir. Random flepler ise dominant bir artere sahip olmayıp ancak bunun yerine subdermal ya da subfasyal pleksuslardan beslenen fleplerdir. Sonuç olarak random flepler aksiyel fleplere oranla daha az güvenilir flepler olup uzunlukları pedikül orijinine olan daha kısa bir mesafe ile sınırlanmıştır. Flepleri sınıflamada tek ve en önemli faktör fleplerin random veya aksiyel olmasıdır (29).

Tamamen random tabanlı beslenen flebin (R) olası perfüzyon alanı A, Random tabanlı beslenen flebin olası perfüzyon alanı ötesinde hazırlanması nedeni ile oluşan distal nekroz B, Bir flebin aksiyel (Ax) tabanlı planlanması ile distal kısmının random tabanlı perfüzyonu ile flebin boyunda uzama sağlanır (29).

Derinin kan dolaşımı deriye sadece oksijen sağlamakla kalmaz, bunun yanında, bu kan akımı sayesinde, termoregülatuar ve immünolojik bir dizi işlev yerine getirilmiş olur. Derinin damarsal ağı bölgeden bölgeye farklılık gösterebilir. Cormack ve Lamberty deri fleplerinin arteriyel anatomisini, fasiokutanöz arterler, muskulokutanöz perforatör arterler ve direk kutanöz arterler şeklinde sınıflamıştır (37).

Çoğu zaman flepler random pediküllü olarak planlanır ve planlanırken uzunluk ve genişlik arasındaki denge baş ve boyun fleplerinde 4:1, 5:1 iken alt ekstremitte fleplerinde güvenli oran 1:1, 1:2'dir. Derinin kanlanması ile ilgili topografik tasvir çalışmaları ilk olarak bir Alman anatomist Manchot tarafından 1889'da kadavralar üzerinde yapılmıştır. Sonraki dönemlerde Fransız cerrah-anatomist Salmon 1936'da geliştirmiştir. Kadavralarda intraarteriyel radyografik madde enjeksiyonları yaparak deride arteriyel sisteme ait detayları elde etmiştir. 1983 yılında Spalteholz tarafından kaslar ve sonrasında fasyal septalar arasından deriye ulaşan arteriyel sistemleri tanımlanmıştır. Bu çalışma da fasyakutanöz ve muskulokutanöz fleplerin temelini oluşturmuştur. Bu çalışmalar anatomik temelde açıklayıcı ancak; potansiyel bölgesel vasküler perfüzyon hakkında yetersizdi. Periferik vasküler topografik çalışmaları yapan Manchot ve Salmon, Taylor ve arkadaşları anjiyozom konseptini tanımlamışlardır. Bu konseptte kompozit doku bloklarında bölgesel perfüzyonu sağlamada arter ve ona ait ven sisteminin birlikte perfüzyonu sağladığını göstermişlerdir (27, 29).

Anjiyozom kavramı dinamik ve değişkendir. Her anjiyozom alt tiplerine arteriyozom ve venozomlarına ayrılırlar. Her anjiyozom yanındaki anjiyozom ile ya bağlantı halindedir ve anostomoz yapar buna 'true anostomoses' denir. Ya da kalibrasyonu inceleyerek diğer anostomoz ile bağlantı kurar bunlara da 'choke anostomoses' adı verilir. Flep 'delay' prosedürü uygulandığında 'choke anostomoses', 'true anostomoses' kalibrasyonuna dilate olurlar. Bir sonraki aşamada Taylor ve Minabe vasküler bölgeleri tam olarak tanımlayabilmek amacıyla Salmon'un 'retiform anostomoses' kavramını 'choke anostomoses' kavramı ile birleştirmişlerdir. Arteriyel sisteme eşlik eden venöz bağlantıların ('oscillating veins') olduğunu söylemişlerdir. Bu venlerin kapakları olmadığı için her iki yönde kan akımına olanak sağladığı belirtilmiştir. Bunun sonucunda ters akımlı fleplerin fizyolojileri açıklanmış ve klinik uygulamalara imkân tanınmıştır (27, 29).

Flep Kan Akımının Düzenlenmesi

Derinin kan akımının düzenlenmesi sistemik ve lokal olarak iki şekilde olur. Sistemik kontrolü nöral ve humoral regülasyon ile oluşturur. Nöral regülasyon sistemik regülasyona baskındır. Nöral regülasyon primer olarak, vazokonstriksiyon yapan sempatik lifler ve alfa adrenerjik reseptörler ile ve vazodilatasyon yapan beta adrenerjik reseptörler ile sağlanmaktadır. Bunlara ilave olarak arteriovenöz

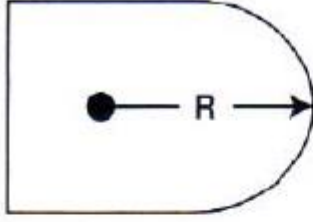
anastomozlarda bulunan serotonerjik reseptörler de vazokonstrüksiyonu indüklemektedir.

Humoral regülasyon vazoaaktif maddelerin spesifik reseptörler aracılığı sayesinde gerçekleşir. Örnek olarak adrenalin ve noradrenalinin alfa reseptörler üzerine olan etkileri gösterilebilir. Diğer sistemik vazokonstrüktörler ise, serotonin, tromboxan A₂ (TXA₂) ve prostaglandin F₂'dir (PGF₂). Buna ters olarak vazodilatasyon yapanlar ise prostaglandin E₁ (PGE₁), prostaglandin I₂ (prostosiklin-PGI₂), histamin, bradikinin ve lökotrien C₄ (LTC₄) ve Lökotrien D₄ (LTD₄)'tür.

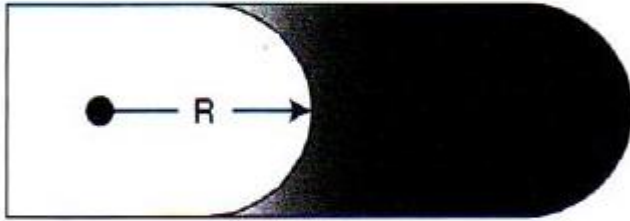
Vücutta kan akımının lokal kontrolü birçok doku için özellikle yüksek metabolik aktiviteye sahip dokular için kritik önem taşır. Deri kan akımını lokal olarak etkileyen metabolik faktörler arasında hiperkapni, hipoksi ve asidoz sayılabilir. Bunlar vazodilatasyona neden olurlar. Ayrıca kan akımını etkileyebilen birçok fiziksel etkiler vardır. Arteriyel perfüzyon basıncından bağımsız olarak, artmış doku perfüzyon basıncı myojenik refleksi tetikler ve sonucunda sabit kapiller kan akımını sağlamak için vazokonstrüksiyon meydana gelebilir. Lokal hipotermi ayrıca kan akımını azaltabilir. Bunu kan damarlarının düz kaslarına etki ederek yapar. Buna zıt olarak hipertermide tam ters etki olabilir. Sadece anormal durumlarda olsa da reolojik faktörlerin kan akımına etkisi vardır. Mevcut olan anemi durumu reolojik faktörleri artırır ve flep kan akımını artırır. Bazı çalışmalarda bu durumun distal flep canlılığını artırdığı gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda bu etkinin minimal olduğu ya da hiç olmadığı, muhtemel azalmış O₂ sunumuna bağlı olarak azalmış reolojik faktörlere bağlı olarak, gösterilmiştir. Endotelin hem sağladığı vazoaaktif maddeler ile hem de dolaşan lokositler ve trombositler üzerine olan etkisi ile kan akımının düzenlenmesine etki eder. Bu ikinci etki yaralanmaya bağlı olarak oluşur ve flep dolaşımında önemli fizyolojik rol oynamaktadır. Flep elevasyonu hassas bir şekilde kurulu olan kan akımı dengesini bozmaktadır. Hızlı bir şekilde sempatik innervasyon kaybolmakta ve bu durum dokunun kendisinden vazokonstrüktör maddelerin salınmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda iç akım damarlarının fiziki olarak kesilmesi ile birleşmesi flebin periferal kısımlarının akut iskemiye gitmesine yol açmaktadır. Flebin elevasyonunu takip eden ilk 24 saatte periferal alandaki mikrodolaşımın durumu, flebin daha sonra ki dönemde ne kadarının canlı kalacağını gösterir. İlk olarak hiperadrenerjik faz, sonra nonadrenerjik faz; bu

dönemde vazodilatasyon olur, daha sonrada sentisize dönem; bu dönemde ise artmış kapiller perfüzyon ve vazoaktif maddelere karşı aşırı cevap oluşur (29).

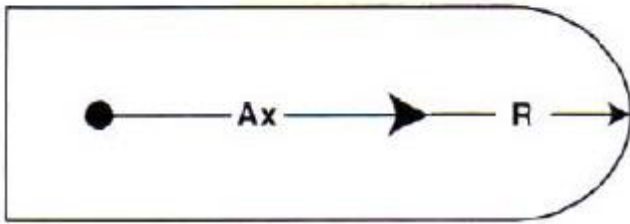
A. yaşayabilen random flep



B. uzatılmış random flepteki distal nekroz



C. yaşayan distal random kompenenti ile birlikte aksiyel flep



Şekil 6: Random paternli flep ve aksiyel paternli flep (32)

Flep yaşayabilirliğinin sonucunu, flep kaldırılması ile oluşan hemodinamik, anatomik ve metabolik değişiklikler belirlemektedir. Hemodinamik değişiklikler en belirgin değişikliktir. İşaretlenmiş mikrosferler ile yapılan birçok çalışma göstermiştir ki kaldırıldıktan sonra pediküllü flebin bazal kısmında akım devam etse de flebin uç kısmındaki akım ilk 6-12 saat içinde genellikle %20 den daha aza düşmektedir. Akım ilk 1-2 hafta içinde normal kan akımının %75'ine daha sonra da 3-4 hafta içinde de %100'e kadar yükselmektedir (31).

Muskulokutanöz fleplerin kutanöz kısımları altta yatan aksiyel kas fleplerinin perforatörlerinden kanlanmaktadır. Muskulokutanöz fleplerin kaldırıldıktan sonra erken ve devamlı artan kan akımına sahip olduklarını buna karşın random deri fleplerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Doku O₂ basıncının da kaldırıldıktan 6 gün sonra muskulokutan flepler de random deri fleplerine göre daha yüksek olduğu ve bu

durumun her iki flebin proksimal kısımlarında da olduğu gösterilmiştir. Proksimal ile distal bölgeler arasındaki farklılığın random fleplerde muskulokutan fleplere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Doku defektlerinin onarımında kullanıldıklarında random ve muskulokutanöz flepler arasında bu O₂ düzey farkı muskulokutanöz fleplerin neden daha güvenilir olduklarını, kas ve muskulokutanöz fleplerin neden daha iyi bakteriyel savunma sağlamasının nedenini göstermektedir (29).

Flep Nekrozu

Flepler içerdikleri dokuların cinsine bağlı olarak iskemi reperfüzyon dayanıklılıkları farklılık gösterirler. Kas fleplerinde kapiller ağlarının daha fazla olmasına rağmen iskemi dayanıklılık süreleri fasyokutan fleplere göre daha azdır. Flep nekrozunun flep distalinde gerçekleşmesinin nedeni ise flep elevasyonu sonrasında perfüzyon basıncının en düşük olduğu yerin flebin distali olmasıdır. Flep distalindeki arteriyollerde gerçekleşen vazokonstriksiyon bu sürece neden olmaktadır. Flep kaldırılmasını takip eden süreçte flebi besleyen damarlar ve sempatik sinirler flepten ayrılır. İlk 12-18 saat içerisinde flep distalinde kan akımı önemli ölçüde azalır. Kan akımı azalmasının sonucu vazokonstriktör maddeler salınır bunun da sonucunda kan akımı daha da azalır. Sempatik nörotransmitterler 12-24 saat içerisinde tükenirler. 2-3 gün sonra da flep yatağından revaskülarizasyon oluşmaya başlar. Flep distalinde bulunan iskemi 6-12 saat kadar sürerse dolaşım sağlansa bile reperfüzyon yaralanması nedeniyle mikrovasküler kapanma meydana gelir ve çoğunlukla dokularda nekroz gelişir (29).

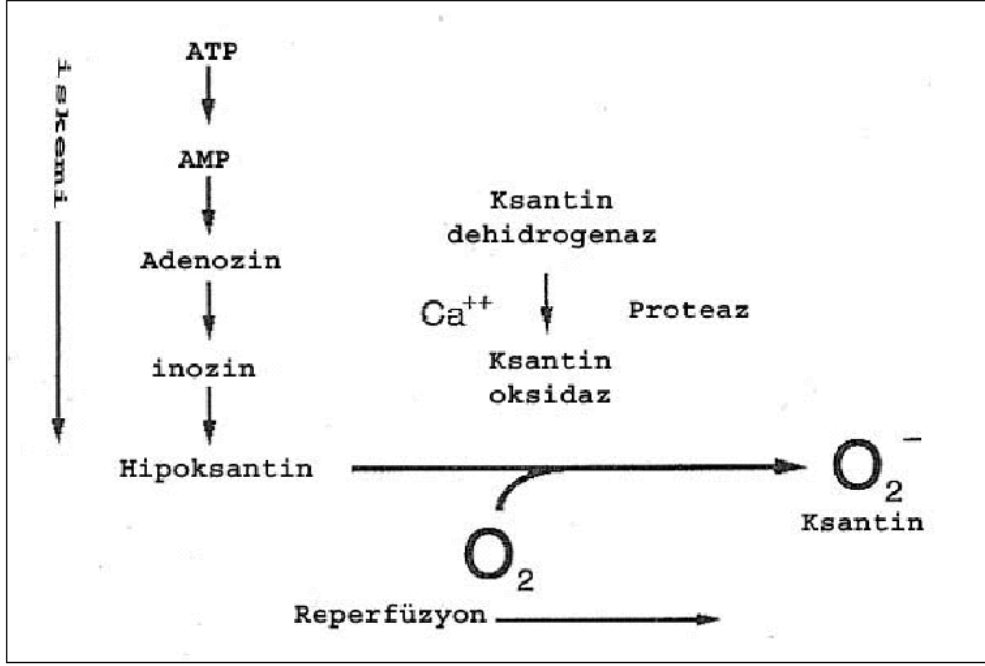
Khiabani ve Kerrigan çalışmalarında iskemi reperfüzyon durumunda kas ve deri fleplerinin elevasyon sonrası süreçlerinde farklılıklar göstermişlerdir (38). Kas fleplerinde reperfüzyon sonrasında erken hiperemik fazda vazoaktif maddeler etkisi ile kan akımının arttığını gösterirken, yine bu vazoaktif maddeler nedeni ile deri fleplerinde vazokonstriksiyon olmaktadır. Arteriyel yetmezlikler flep nekrozunda oldukça önemli olmasına rağmen venöz dönüş de oldukça önemlidir. Mikrocerrahi ile serbest doku aktarımları sonrası gelişen venöz dönüş bozukluklarına bağlı flep kayıpları ön plandadır (39).

Hayvan çalışmalarında sekonder iskeminin primer iskemiye oranla flep kaybında daha kötü sonuçlarının olduğu gösterilmiştir. Kerrigan ve arkadaşları flebin herhangi bir yerinde gelişebilecek nekrozda üç teori tanımlamışlardır: Birincisi geniş flep dizayn edilmesine bağlı beslenme yetersizliği, ikincisi arteriyel tromboz,

üçüncüsü venöz trombozudur. Random ve aksiyel pediküllü fleplerde vasküler sistemde tromboz; flep pedikülüne bası, sepsis, hipotansiyon, sigara kullanımı, vazokonstriktörler nedeni olur. Bu sayılan olaylar nedeni ile mikrosirkülasyonda kan akım debisi düşmekte ve staz nedeni ile tromboz oluşmaktadır. Serbest fleplerde isetrombozun ana nedeni genellikle anostomoz hattındaki endotel yüzey bozukluklarıdır. Antitrombotik ve antiplatelet ve tedavi seçenekleri bu nedenle flep yaşayabilirliğini arttırabilir (40).

Flep kaldırılmasını takiben, hemodinamik, anatomik, metabolik değişimler meydana gelir. Metabolik olan değişiklikler özellikle flep distalinde daha yoğun yaşanır. İskemik dokularda CO₂, laktik asit seviyesi artarken; O₂, glukoz ve adenzin trifosfat (ATP) seviyeleri düşer. Anaerobik metabolizma ile glikolizasyon gerçekleşmeye başlar. PGI₂ ve TX gibi vazokonstriktör madde salınımları ve seviyeleri artar. Glukoz ve glikojen tüketimi artar; glukoz tüketimi üçüncü günde en yüksek seviyesine ulaşır ve yedinci günde normale döner (29). Anaerobik glikolizasyonla birlikte reaktif oksijen radikallerinde (ROS) artış meydana gelir. Artan radikaller direk olarak hücre zarında lipit peroksidasyonuna neden olarak toksik etki gösterirler. Lokal olarak akut inflamasyona, lökositlerin birikimine ve adezyona, sonuçta mikrovasküler kapanmaya yol açacak endotel hasarına neden olurlar. Antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) seviyeleri, süperoksit oksijen radikalini oksijene çevirerek tüketildiği için flep distalinde oldukça azalır (29, 41).

İskemi reperfüzyon hasarı sonrası ATP yıkım sürecinde, oksijenle birleşerek ksantin oksidaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla sürekli olarak hipoksantine dönüşür. Bu oluşan ürün bir süperoksit anyonudur. Bu anyon diğer oksijen radikallerinin bir formudur ve onların oluşmasında tetiği çeken maddedir. İskemik periyotta düşen enerji seviyeleri, iyon konsantrasyonunun bozulmasına neden olur. Sitoplazma içine kalsiyum girişi artar. Kalsiyum (Ca) sitozolik enzimleri aktive eder. Böylece endotelde bulunan ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Bu enzimde normalde, ATP yıkımı sonrasında oluşan hipoksantini redükte edecekken, iskemiye takip eden reperfüzyon ile ortama gelen oksijenle reaksiyona sokarak, okside eder ve oksijen radikalleri oluşur (42).

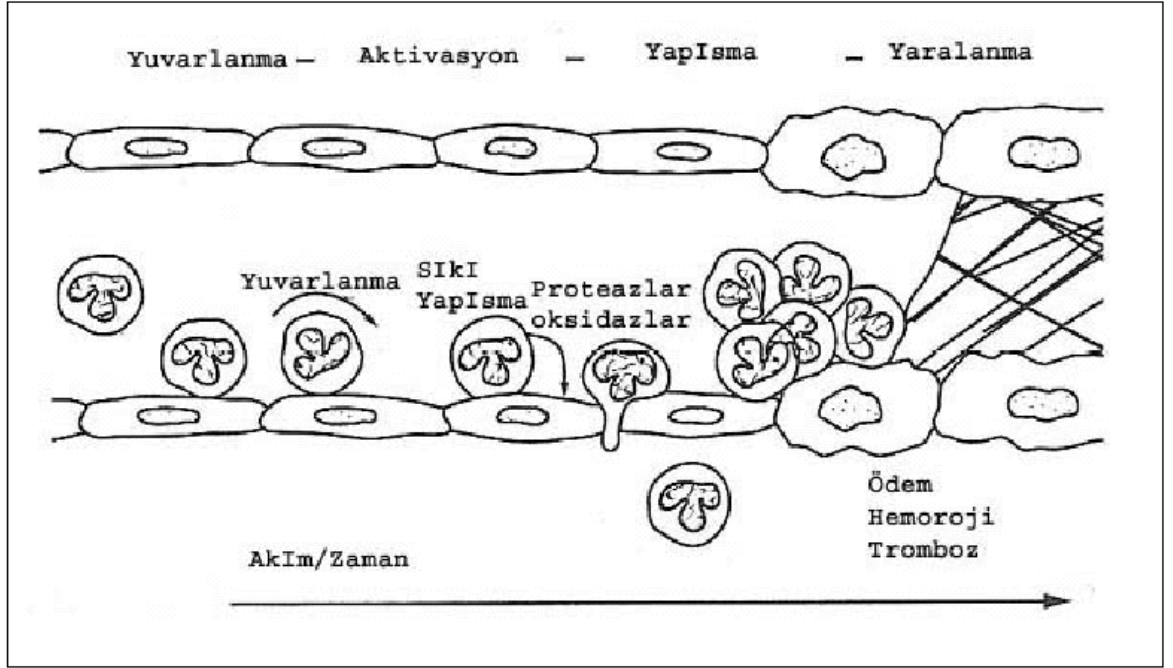


Şekil 7: Reperfüzyon sırasında direkt olarak hücresel hasar oluşturabilen toksik oksijen radikallerinin oluşumu (42).

Reperfüzyon ardından primeri süperoksit radikali olan hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri oluşur. İn vitro ortamda oksijen radikalleri veya endotel hipoksisi nötrofillere etki eden kemoatraktanları artırır. Böylece inflamatuvar nötrofil göçü artmış olur.

İki ana mekanizma ile hücresel hasar meydana gelir. Endotel membranını oluşturan lipidler peroksitde olurken membran proteinleri parçalanır. Hücre sitoplazmasının bütünlüğü bozulur. İkinci mekanizma da ise oksijen metabolitleri direkt olarak kendileri kemoatraktan özellik gösterir. Reperfüze alana nötrofil göçü gerçekleşir. Nötrofil bu alanda doku harabiyetine neden olur (29).

İnfarktüs, vasküler hastalıklar, organ transplantasyonu ve şok gibi hastalıkların patogeneğinde iskemi reperfüzyon hasarı rol almaktadır. Yapılan çalışmalarda dokularda bulunan nötrofil kümelenmesi ile doku hasarı arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki polimorf nüveli lokosit (PMNL)'ler yok edilerek iskemi sonrası reperfüzyon hasarının azaltıldığı bilinmektedir. Dolaşımda hızlı nötrofil artışı reperfüzyonda ani azalmaya neden olmaktadır. Nötrofiller ya intravasküler yoğunlaşarak kümeler oluşturmakta ve mikrovasküler oklüzyona neden olmaktadır ya da direkt olarak endotel harabiyetine yol açmaktadırlar (Şekil 8) (43).



Şekil 8: Nötrofil aracılıklı hücre ve doku hasarı (43).

Flep Yaşayabilirliğine Etki Eden Faktörler

Flep yaşayabilirliğini arttırmak için bilinen en önemli operatif faktörler; flep seçiminin ve dizaynının iyi yapılması, alıcı sahaya dikkatli ve titiz debridman uygulanması, sistemik parametrelerin uygun hale getirilmesi, bakteri yükünün azaltılması, kan akımının optimize edilmesi, ödemin azaltılması, flebin dikkatli elevasyonu ve yerleştirilmesi post operatif dönemde de flebin takibinde non invaziv monitörizasyon metodlarının uygulanmasıdır (29).

Flep yaşamına etki eden faktörleri fiziksel ve farmakolojik faktörler olarak iki ana grupta sınıflandırabiliriz.

1-Fiziksel Faktörler

Çevresel fiziksel faktörlerden olan nemli ortam yara iyileşmesinde de gibi flep yaşayabilirliğinde de olumlu etkide olduğu gösterilmiştir. Çünkü nemli ortam iskemik dokunun kurumaya bağlı kaybını azaltmaktadır. Lokal ısı uygulanması hipotermiye neden olduğu vazokonstriksiyonu, kan viskozitesindeki artışı engelleyerek flep yaşamına olumlu etki sağlar. Ayrıca hipotermiye metabolik hızı azaltarak reperfüzyon yaralanmasından koruyucu etkide olduğu da bir gerçektir (29, 44, 45).

Hayvanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda, vücut ısılarının üzerinde ısıya maruz kaldıklarında stres durumuna geçtikleri ve “ısı şok proteinleri” sentez ettikleri bilinir. Buna “ısı şok cevabı” denilir. Isı şok proteinleri endotele affinitesi yüksek olan proteinlerdir. Isı şok cevabı hipoksi, hipoglisemi ve toksin maruziyeti durumlarında da oluşur. Flep canlılığı bu cevapla artar. Mounsey 30 dakikalık iskemi ile flep canlılığını %20 artırdığını ifade etmiştir.

Flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilen diğer bir tedavi de Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisidir. Nemli ortam gibi bu tedavi metoduda yara iyileşmesinde başarı ile uygulanmaktadır. Postkapiller venüllerde nötrofil adezyonunu azaltarak, SOD enzim etkisini artırarak etki göstermektedir (31).

2-Farmakolojik Faktörler

2.1. Antikoagülanlar

Bakterilerin sükrözden sentezlediği bir makromolekül olan dekstran flep cerrahisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Dekstran 40 (40000 moleküler ağırlık) ve 70 (70000 moleküler ağırlık) olmak üzere iki formu Rothkopf ve arkadaşları tarafından denenmiştir. Bu özelliği sebebi ile intravasküler sıvı volümünü artırmaktadır. Volüm genişletici olarak kullanımı vardır. Anaflaksi, pulmoner ödem, aşırı volüm genişlemesi, kanama, karaciğer harabiyeti gibi yan etkileri vardır. Dekstran, süre ve doz kısıtlı olarak dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda rölatif kontrendikedir. Kan vizkozitesini azaltır, trombosit agregasyonunu ve adezyonunu engeller, kanama zamanını uzatır. İskemik flepte ise faydası tartışmalıdır (29, 44).

Plazma hacim genişletici olarak kullanılan *Hydroxyethyl starch* (HES) yeni bir kolloiddir. Dekstrana üstün yanı HES uygun dozlarda verildiğinde kanama komplikasyonu olmamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda etkili olduğu gösterilememiştir (29).

Antifibrin ajan olan heparin antitrombin III'e (AT III) bağlanarak çalışır. Bu sayede trombin gibi birçok pıhtılaşma faktörü inhibe olur. Anastomoz hatlarında lokal irrije edici olarak ya da sistemik olarak kullanılmaktadır. Mikrocerrahide irristasyonda 100 Ünite/mililitre (Ü/ml) dozunda kullanılmaktadır. Kanama ve hematoma neden olabilir. Rumbolo ve arkadaşları mikrovasküler prosedürlerde irrije solüsyonlara eklenen heparin ve ürokinazın etkilerini araştırmışlardır (29). Güçlü antikoagülan etkilerine rağmen hiçbir ajan serbest fleplerin canlılığında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Sülükle tedavi geleneksel tedavi metodlarından olup ısırıkları yerde venöz konjesyonu önlemek, buna bağlı dekompresyon yapmak, vazodilatatör etkiler göstermek gibi etkileri ile özellikle serbest fleplerde kullanılmışlardır. Isırıkları yere enjekte ettikleri hirüdin antikoagülan etkilere sahiptir ve aktive olmak için heparin gibi AT III'e ihtiyaç duymaz. Vazodilatatör etkilerini ise hyalüronidaz ile gösterirler. Ayrıca hyalüronidaz bağ dokuda parçalanma sağlar ve heparinin derin venöz dokulara ulaşmasını sağlar. Arteriyel yetmezlikte kontrendikedir. Sülükler kanama ve "Aeromonas hydrophila" gibi bakteriyel enfeksiyonlara yol açabilecek komplikasyonlara neden olabilir. Bakteriyel enfeksiyon riskini en aza indirmek için ikinci kuşak sefalosporinlerin tedavi sürecinde verilmesi uygundur (29).

2.2. Reseptör ve Akson Blokörleri

Flebin elevasyonunu takiben cerrahi olarak sempatik sinir blokajı da gerçekleştiğinden katekolamin deşarjı olur. Norepinefrin (NE), epinefrin (E), serotonin, PGF₂, TXA₂, endotelinler flepten vazokonstriktör olarak salgılanırlar. Alfa adrenerjik sistem sayesinde gerçekleşen bu vazokonstriksiyon flebin en fazla distal kısımlarında iskemi nedenidir (27).

Antiadrenerjik ilaçların enjekte edilerek sıçan deri fleplerinin distal, orta ve proksimal bölgelerinde norepinefrin, ATP, siklik adenozin monofosfat (c-AMP) ve laktat düzeyleri ölçülerek flep canlılığı değerlendirilmiştir. Antiadrenerjik etkilerini nörotransmitter salınımı ya da adrenerjik sinire geri alınımını bozarak gösterirler. Rezerpin ve guanetidinin flep canlılığını artırırken norepinefrin düzeyini düşürdüğü, ATP ve c-AMP seviyelerini artırdığı görülmüştür (27, 46, 47). Yapılan bir çalışmada baş ve boyun bölgesi defekt onarımında kullanılan fleplerde fentolaminin flep yaşayabilirliğine olumlu etkileri bildirilmiştir (46).

Yapılan diğer bir çalışmada sellüler iskemik yaralanmada ve sonrasında oluşan oksijen radikalleri oluşumunda hücre içi kalsiyum dengesi patogeneizde sıklıkla tartışılan faktörlerdendir. Verapamilin kalsiyum kanal blokörü etkisi ile oksijen radikallerine karşı özellikle kısa dönemde yaşanan iskemiye karşı flebi koruyucu etkisi bildirilmiştir (48).

Mc Farlene flepleriyle yapılan çalışmada nitrik oksit sentaz inhibitörlerle elevasyon sonrası 24 saatte ödem ve hiperemiyi azaltarak flep yaşayabilirliğini artırdığı gösterilmiştir (49).

Beta adrenerjik reseptör blokörü olan isoksipürin intraperitoneal olarak elevasyondan bir hafta öncesinde uygulandığında abdominal ada deri fleplerinin yaşayan alan artışı sağlamıştır (50).

Angel ve arkadaşları klorpromazinin flep yaşayabilirliğinde yararlı etkileri olduğunu bulmuşlardır. Etki mekanizmasının norepinefrinin vazokonstriktif etkisini azaltarak ve vazodilatasyon yapan alfa adrenerjik blokaj yaparak olmaktadır (29).

Cordeiro ve arkadaşları fenilepinefrin ve dopaminin flep yaşamına etki etmediğini, dobutamin ile hem flep kan akımı hem de kardiyak out-put ta artışı olduğunu açıklamışlardır. Ichioka ve arkadaşları selektif fosfodiesteraz-3 inhibitörü olan Amrinone'nun pozitif inotropik ve vazodilatör etkileri nedeniyle flep mikrosirkülasyonunda artışa neden olduğunu gözlemlemişler (31).

2.3. Direkt Düz Kas Gevşeticiler

Birçok çalışmada diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil gibi damar düz kaslarında vazodilatasyona neden olan kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen sıçanlarda flep canlılığının artırdığı gösterilmiştir. Bu ajanlarda farklı etki mekanizmaları mevcuttur. Diltiazem damar endotel hücrelerinde potent vazodilatördür. Trombositlerin agregasyonunu, prostosiklin salınımını uyardığını bilinmektedir. Jernbeck ve arkadaşları dolaşımı bozulmuş fleplerin tedavisinde intravenöz kalsitonin geniyle ilişkili peptidin klinik uygulamasını tarif etmişlerdir (31). Topikal olarak kullanılan dimetilsülfoksit (DMSO), 88 hastada mastektomi sonrası flep distalindeki nekrozu azaltmada başarılı bulunmuştur (51). Antioksidan ve demir şelatörü olan desferoksamin sıçanlarda antioksidan etkileri ile flep yaşayabilirliğini arttırmıştır (52).

Rand-Luby ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DMSO'nun topikal uygulamasının serbest radikal yakalamayı veya trombosit agregasyonunu azaltarak ve vazodilatasyonla deri iskemisini kontrol ederek insanlarda flep yaşayabilirliğini artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca DMSO'nun klinik kullanımı için güvenilirajan olduğunu bulmuşlardır (31).

Yapılan bir çalışmada Saetzler ve Gala kronik periferel vasküler oblitere edici hastalıkların tedavisinde kullanılan vazoaktif bir ilaç olan "buflomedil" in etkilerini değerlendirmişlerdir. Eritrositlerin deforme olma özelliğini arttırarak trombosit ve lökosit adezyonunu azaltarak etki eden bu ilacın iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan flepleri koruduğunu keşfetmişlerdir. Alfa adrenerjik aktivasyonu inhibe ettiği

düşünülmesine rağmen Saetzler buflomedil'in intrasellüler ATP ve c-AMP konsantrasyonlarını artırdığını düşünmektedir.

Nieto ve arkadaşlarının Hidralazine ile yaptıkları çalışmada ajanın intrasellüler c-AMP konsantrasyonlarını artırarak arteriyal düz kaslarda relaksasyona neden olduğu ve bu mekanizma vasıtasıyla flep yaşayabilirliğini önemli ölçüde arttırdığını tespit etmişlerdir (31).

Fare kulaklarında ki saçsız alandan kaldırılan fleplere topikal olarak uygulanan Buflomedil hydrochloride ile yapılan çalışmada, fleplerin mikrovasküler perfüzyonları flep orta distal ve proksimali de dopler ile incelenmiş. 1.günün sonunda flebin tüm bölgelerinde flep yaşamını arttırdığı gösterilmiştir (53).

2.4. Kanın Reolitik Özelliğini Değiştiren Ajanlar

Kanın reolitik özelliğini değiştiren ajanlar kanın oksijen taşıma kapasitesini artırır, kan vizkozitesini azaltır ve bu sayede mikroosikülasyonu düzeltirler. Bu ajanlardan Pentoksifilin hemorajik özelliktedir ve eritrositlerin deforme olma özelliğini artırarak kan akımı özelliğini değiştirir. Pentoksifilin kan vizkozitesinde azalmayla sonuçlanan fibrinojen seviyelerinde azalmaya neden olur. Yapılan çalışmalarda oral pentoksifilin flep canlılığını artırdığı gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada eritrositlerin damar endoteline yapışmasını azaltıp ve eritrositlerin deforme olma özelliğini arttırarak etki gösteren piracetam verilerek sıçan deri fleplerinde distal nekrozun azaldığı doza bağımlı olarak gösterilmiştir (31).

2.5. İskemiye Toleransı Artıran Ajanlar

İskemi toleransını artırmada steroidler kullanılmaktadır. Etki mekanizmalarının membran stabilizasyonunu arttırmak olduğu düşünülmektedir. Steroidler non-spesifik anti inflamatuvar etki gösterirler ve erken dönemde antinötrofilik mekanizma ile bunu sağlarlar. Steroidler doku ödemi azaltır ancak enfeksiyon riskini arttırmaları ve sistemik yan etkileri nedeni ile dikkatli şekilde kullanılmalıdırlar (29).

Mes, Mendelson ve Woods yaptıkları çalışmada prednizolonun allopürinol ile birlikte kullanımının tek başına prednizolon kullanımına göre flep yaşayabilirliğini daha fazla arttırdığını göstermiştir. Prednizolon daha etkili olması için operasyon öncesi dönemde başlanması gerekmektedir. Steroidin operasyon sonrası 48 saat daha kullanılmasının gerektiğini ayrıca prednizolonun random paternli fleplere göre aksiyel paternli fleplerde daha etkili olduğunu savunmuşlardır (54).

Deksametazonun flep yaşamını arttırdığını gösteren çeşitli çalışmalar vardır (31, 39). Kargı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deksametazon ile karnitinin beraber kullanımında flep yaşayabilirliğini arttırmada sinerjistik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (55).

Hoşnuter ve arkadaşları tarafından flebe lokal deksametazon uygulaması ve 'ischemic preconditioning' metodu birlikte uygulanmış, sadece deksametazon uygulanan ve sadece pedikülü klemlenen flep gruplarına göre anlamlı düzeyde flep yaşayabilirliğinde artış olduğu yayınlanmıştır (31, 56).

Venöz oklüzyon yapılarak nekroz oluşturulan deri fleplerinde mannitolün ve anisodaminin etkileri araştırılmış. Sıçan modellerinde, toksik oksijen radikallerine bağlı hasarı önledikleri ve kapiller reperfüzyonu arttırdıkları tespit edilmiştir (31).

Yokoyama ve arkadaşları sıçan modellerinde Koenzim-Q10'nun antioksidan özelliği sayesinde iskemiye bağlı reperfüzyon hasarından dokuyu koruduğunu göstermişlerdir (31).

Flepte kapiller kapanma ve süperoksit radikalleri sentezleme yoluyla flep nekrozuna neden olan granülositlerle ilgili yapılan çalışmada adenzin iskemik hücrelerden salgılanarak granülositik süperoksit radikallerin sentezini bloke eder. "5-Aminoimidazole-4-carboxamide" molekülü ise adenzinin iskemik hücrelerden salınımını sağlayarak indirek olarak radikallerin sentezini bloklar. Pürin analogunun yüksek dozlarının flep distalinde nekrozu azalttığı gösterilmiştir (56).

Çeşitli ajanlarla tedavi kombinasyonları flep yaşayabilirliğini arttırmak için denenmiştir. Antioksidan olan allopurinolle vazodilatör nitrogliserin hayvan deri fleplerinde birlikte çalışılmış. Transdermal olarak uygulanan nitrogliserin, flep yaşayabilirliğini arttırmada allopurinol ile additif olarak etki göstermiştir (57).

2.6. Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Ajanlar

Antioksidan maddeler vücutta serbest radikallerin oluşumunu önler ya da biyokimyasal reaksiyonların zararlı ikincil ürünlerini etkisizleştirmek için çalışırlar. Endojen antioksidan enzimler, glutatyon (GSH), bilirubin, ürik asit, metal bağlayıcı proteinler, antioksidan özellikteki bazı elementler, çeşitli besinsel faktörler ve antioksidan vitaminler serbest radikallere karşı savunma sistemini oluşturur (58, 59).

Hücre içi savunma sisteminin büyük bir bölümünü antioksidan enzimler oluşturur. Bu enzimlerden biri olan SOD mitokondride doğal olarak bulunur ve süperoksiti daha az aktif bileşik olan hidrojen peroksit (H₂O₂)'e dönüştürür (60, 61).

Katalaz enzimi ise hücre içindeki peroksizomlarda bulunur (62, 63). H_2O_2 'yi su ve oksijene çevirerek etkisiz hale getirir (64, 65). Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ise antioksidan enzimlerin en etkin olanıdır. H_2O_2 'yi suya çevirerek methemoglobin oluşumunu engeller (66). Membran lipidlerini peroksit anyona karşı koruyarak hücre membranının bütünlüğünü korur. Glutasyon peroksidazın E vitamini ile sinerjik etkileşimi söz konusudur. Glutasyon peroksidaz ayrıca büyüme, gelişme ve üreme için gerekli bir eser element olan selenyum içerir. Selenyum eksikliği glutasyon peroksidaz aktivitesini azaltır (67). Glutasyon-S-transferazlar (GST), birçok reaktif bileşiğin biotransformasyonunda görev alan bir izoenzim ailesidir (68). Hücre membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı korur. Lipid hidroperoksitlere karşı glutasyon peroksidaz aktivitesi gösterir (69). Glutasyon redüktaz ise GSH-Px aktivasyonu ile oluşan okside GSH'yi tekrar kullanılmak üzere redükte forma dönüştürür (70). Glutasyon oldukça önemli bir intraselüler antioksidandır. Okside edilmiş şekli doğrudan serbest radikalleri yok edebildiği gibi glutasyon peroksidazın kofaktörü olarak da görev yapar (71). Çeşitli kimyasalların karaciğerde detoksifikasyonunda rol oynar (67).

Metal-bağlayıcı proteinler hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin oluşumu mekanizmasında rol alan metalleri bağlayarak serbest radikal oluşumunu önler(58). Yine kompleks proteinlerden olan albumin antioksidan etkisini, yapısındaki sülfidril grubu aracılığıyla bakır iyonlarını sıkıca bağlayarak yapar (72). Bakır ve çinko gibi metaller antioksidan enzimlerin özellikle superoksit dismutazın yapısına katılarak serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı önlerler (73).

Antioksidan savunma sistemlerinin diğer bir önemli parçalarından birini de vitaminler oluşturmaktadır. Bu vitaminlerden E vitamini hücre membranlarını lipid peroksitlere karşı koruyan ve membran geçirgenliğini düzenleyen en etkili antioksidandır (74). C vitamininin antioksidan etkisi uzun zamandır bilinmektedir. C Vitamini superoksit ve hidroksil radikallerinin üzerinde oldukça etkilidir. Antioksidan vitaminler içerisinde sayılan diğer bir vitamin olan A vitamininin prekürsörü B-karotendir (75).

HAYVAN MODELİ

Sıçan Derisinin Anatomisi

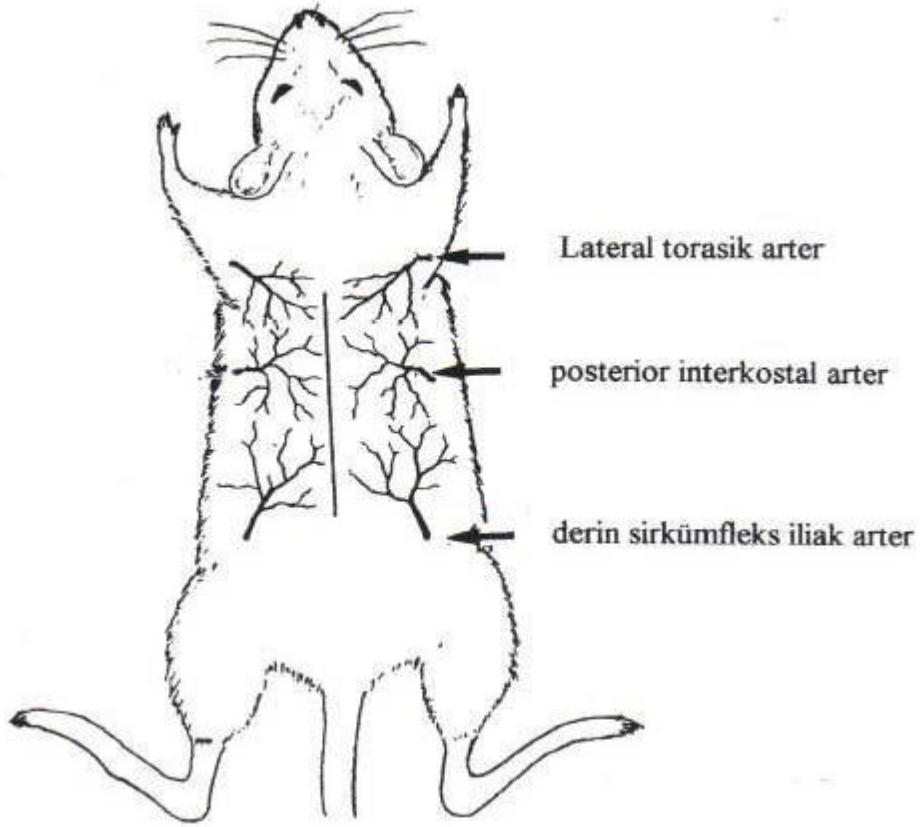
Sıçanlarda epidermis göreceli olarak ince olup, kalınlığı ortalama 22-23 mikrometredir (μm). Vücut alanının tamamına yakını kıllar ile kaplıdır. Stratum

basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum korneum tabakaları belirgindir. Ayrıca stratum lucidum tabakası yoktur. Dermis, yüzeysel, papiller ve derin retiküler tabakalardan oluşur. Kollajen, elastik ve retiküler lif içeriği yoğundur. Kıl folikülleri, kandamarları ve yağ bezleri retiküler tabaka içinde, retiküler tabakanın altındaki bazal membranın hemen üzerinde bulunurlar. Sıçan sırt derisinin altında pannikulus karnozus (panniculus carnosus) denilen kas tabakası ve damarlardan zengin fasyası vardır. Sırt derisinin bağ dokusu lifleri ve yağ dokusu içeriği karın derisinden azdır. Normal beslenen bir sıçanın cilt altında hafif derecede yağ doku bulunur. Skapulalar arasında, boyun ön kısmında, aksiller ve inguinal bölgede kahverengi yağ dokusu, diğer cilt bölgelerinde beyaz yağ dokusu bulunur. Kılların büyümesi ve gelişmesinde cilt altı yağ dokusu etkilidir. Yağ dokusu ve kılcıl damarlar özellikle kıl folikülleri etrafında yoğun olarak bulunurlar. Parmak uçları, palmar ve plantar bölge, skrotumve burun bölgesi derileri vücudun diğer bölgelerindeki deriden farklı özellikleri olan modifiye deri alanlarıdır. Pannikulus karnozus tabakası nedeniyle sıçanların gevşek derileri insan derisinden farklı gibi görünse de, insan derisinde subkutan dokunun niteliğinin pannikulus karnozusa eşdeğer olduğu gösterilmiştir (76).

Sıçan Sırt Derisinin Arteriyel Kanlanması

Sıçan sırt derisi, muskulokutan perforatör arterler ve aksiyel arterler ile kanlanır. Muskulokutan perforatör arterlerin bilinen belirli anatomik yerleri yoktur. Sıçan sırt derisini kanlandıran aksiyel arterler, kraniyalde sağ ve sol torakodorsal arterler (a.thoracodorsalis), kaudalde orta sakral arter (a.sacralis mediana) ve dallarıdır (rr. sacrales).

Torakodorsal arter, subskapular (a.subscapularis) arterin dalıdır. Subskapulararter, aksiller (a.axillaris) arterin dalı olan trunkus sirkumfleks subskapularisden (tr.circumflexo-subscapular) dallanır. Subskapular arter hemen sonra skapulanın lateral kenarına doğru yönelerek, omuz bölgesi kaslarına dallar verir. Torakodorsal arter, teres majör kasını geçerek sırtta doğru uzanır. Sırt derisini, cilt altı dokularını ve en son latissimus dorsi kasını besler. Orta sakral arter, abdominal aortun (aorta abdominalis) sağ ve sol iliak arterlere ayrıldığı seviyede, abdominal aortdan çıkar. Yanlara, yukarıya ve aşağıya doğru, dorsal (r.dorsalis), spinal (r.spinalis) ve lateral (a.sacralis lateralis- a.caudalis lateralis) dallar verir. Sıçan sırt derisinin kaudal kısmının kanlanmasını sağlar (Şekil 9) (76).



Şekil 9: Sıçan sırt derisinin kanlanması (76).

Sıçan Sırt Yarımada Flebi

Sıçanlarda düşük maliyetle çalışmalar yapılabilmesi nedeniyle, deri flebi araştırmalarının en sık yapıldığı denektir. Fakat bu çalışmalarda sıçanlarda karşılaşılan en büyük sorun, hayvanın kendisi tarafından flebin yenmesidir. Sırt bölgesinde planlanmış fleplerde bu risk en az olarak belirlenmiştir (77).

1965 yılında sıçan sırt bölgesinden hazırlanan flep modeli Robert Mc Farlane ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (78). Mc Farlane ve arkadaşlarının tanımladığı flepte, her iki skapula ve posterior iliyak çıkıntılar işaretlenip, bu noktalar arasında flep planlanmıştır. Bu yüzden flebin boyutları hayvanın büyüklüğüne göre de değişik olabilmekteydi. Sabit anatomik noktaların baz alınması hayvan büyüklüğünden bağımsız olarak flebin daima aynı damarlardan kanlanmasını sağladığı için bir üstünlük olarak öne sürülmüş olmasına rağmen nekroz alanları birbirine yakın büyüklükte olmuyordu. Mc Farlane ve arkadaşlarının bu tanıma uygun olarak hazırladıkları fleplerin distalinde hemen hemen her zaman bulunan nekroz alanları tüm flep alanının %22'si ile %50'si arasında değişen büyüklüklerdeydi. Myers ve Cherry'nin benzer bir çalışmasında ise nekroz oranları

%23 ile %52 arasında bildirilmişti (79). Nekroz yüzdesi aralıklarının geniş olması nedeniyle istatistiksel olarak tutarlı sonuç elde etmek için çok hayvanlı deney gruplarının oluşturulması gerektiriyordu. Roger, Khouri ve arkadaşları sırttaki yarımada fleplerinde tutarlı nekroz oranı elde etmek amacıyla modeli standardize etmek için kaudal ve kraniyal tabanlı, eni 3 ve 4 cm olan iki farklı yarımada flep tasarımını kullandılar. En tutarlı nekroz oranları kaudal ve kraniyal tabanlı hazırlanan 3 cm enindeki fleplerle yapılan çalışmada gösterildi (80, 81). Nekroz oranının büyük değişiklikler göstermemesi daha az sayıda hayvan kullanarak tutarlı istatistiksel sonuç almayı sağlayacağı için kaudal veya kraniyal tabanlı ‘dar’ flepler üstün kabul edildi. Eni 3, boyu 9 cm’lik kaudal ve kraniyal tabanlı fleplerin daha tutarlı sonuçlar verdiği ve deney gruplarında daha az hayvanla istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilebildiği düşünülmektedir (77).

Flep disseke edilirken, deri altındaki pannikulus karnozus kası flebe dahiledilecek şekilde flep kenarları derin kas fasyası üzerine kadar kesilir. Deri ve altındaki pannikulus karnozus kasından oluşan flep, kas üzerindeki planda kolayca çıkarılarak kaldırılır. Flep kaldırıldıktan sonra tekrar aynı yere dikilir ve araştırma protokolüne uygun şekilde takip edilir. Deri flebi çalışmalarında sonuçları etkileyebilecek bütün faktörlere özen göstermek gerekir. Laboratuvarlarda çevre koşulları ve ortam ısısı denetimli ve sabit olmalıdır (77).

SİĞLA YAĞI

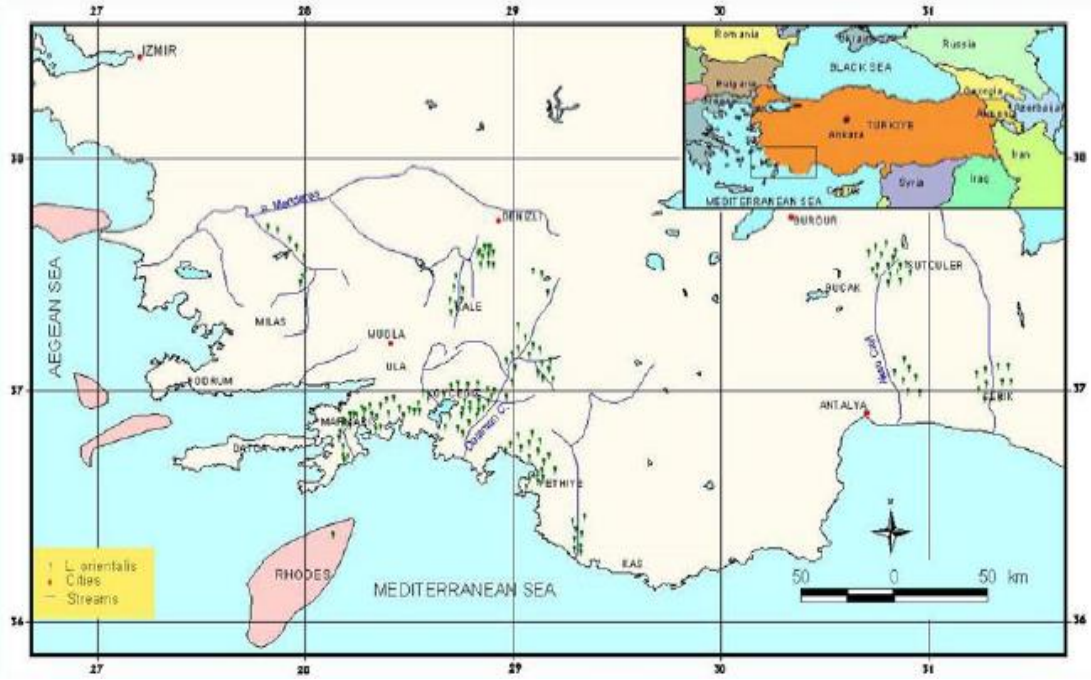
Sığla Yağı ve Tarihçesi

Sığla yağının kaynağı ülkemizde halk arasında “günlük ağacı” olarak da tanımlanan Anadolu sığla ağacı (*Liquidambar orientalis* Miller) Hamamelidaceae familyasından, *Bucklandioidae* alt familyasının, *Liquidambar* cinsi olarak Türkiye’nin güneybatısına yayılış yapan bir türdür. *Liquidambar*; Latince sıvı anlamına gelen “liquidus” ve Arapça güzel kokulu maddelere verilen ortak anlamına gelen “amber” sözcüklerinin birleşmesinden oluşmuştur ve dolayısıyla güzel kokulu sıvı anlamına gelmektedir. Sığlanın dünya genelinde kuzey yarım kürede yaklaşık aynı enlemlerde Asya (*L. formosana* ve *L. edentata*) ve Amerika (*L. styraciflua* ve *L. macrophylla*)’da 2’şer tane olmak üzere 4 türü daha bulunmaktadır. Ülkemizde kapladığı alan 1950’li yıllardan sonra hızla azalan Anadolu sığlası esas yayılışını Türkiye’nin güneybatısında oluşturmuştur. Anadolu sığla ağacının yoğun yayılış gösterdiği bölgeler Muğla’nın Marmaris, Fethiye, Köyceğiz, Dalaman ve Ula

ilçeleridir. Bu bölgelerin yanında Aydın, Denizli, Burdur ve Antalya illerinin bazı bölgelerinde az miktarda yayılış göstermektedir. Anadolu sığla ağacının Türkiye'deki yayılışı Şekil 10'da gösterilmiştir (82).

Sığla yağı çok eski devirlerden beri bilinmektedir. İlk ticaretinin Fenikeliler tarafından yapıldığı düşünülmektedir. Mısırlılar bu yağı mumyaların hazırlanmasında kullanmışlardır. Ayrıca Kleopatra'nın güzellik iksiri olarak bilinir. Tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat (MÖ 460-377) döneminden başlayarak ilaç olarak kullanıldığı bilinmektedir. 3. yüzyılda yaşamış ve mide ülserinden rahatsız olan Roma imparatoru Caracalla'nın zamanın sağlık merkezlerinden olan Epidaurus, Kos ve Bergama'daki Asklepionlar'da tedavi gördüğü, bunlardan Bergama Asklepion'unda sığla yağı, çam reçinesi ve bal ile yapılan bir tür karışımdan şifa bulunduğu, iyileşmesinden sonra şehre ve doktorlara minnet borcunu ödemek için bağışlarda bulunduğu bilinmektedir. Osmanlı'da Kanuni döneminde (1520-1566) Marmaris-Fethiye arasında kalan bölge Kanuni'nin kız kardeşi olan Mihrişah Sultan'a verilmiştir. Mihrişah Sultan adına kurulan vakfın gelir elde etmesi için eşi Mısır Hidivi Ali Paşa bu bölgenin sığla yağlarını Mısır'a ihraç edermiş (83-88).

Anadolu sığla ağacının odunu yerine, odun dışı orman ürünü olarak değerlendiren balsamı önemli olarak değerlendirilmiştir. Diğer isimleri 'Storax' ve 'sweetgum' olarak da bilinen Anadolu sığla yağı kahverengimsi sarı renktedir. Yüzeyi oksidasyona maruz kaldığında grimsi bir renge dönüşmektedir. Saydam görünüme sahip olan balsam oldukça kıvamlı ve yapışkandır yapıdadır. Vanilyayı anımsatan aromatik kokuya sahiptir ve balsam ısıtıldığında tarçın kokusuna benzemektedir. Özgül ağırlığı 1,091-1,113 g/ml arasındadır (82, 89).



Şekil 10: Anadolu sığla ağacının Türkiye'de yayılışı (90).

Sığla Yağının Elde Edilmesi

Üretimi için öncelikle uygun ağaç seçimi gerçekleştirilmektedir. Gövde yapısı düzgün, göğüs çapı taban günlüklerinde 15 cm, dağ günlüklerinde 10 cm'den az olmayan ağaçlar işaretlenmektedir. Daha düşük çapa sahip ağaçlarda hem verim az olmakta hem de ağacın gelişimi olumsuz etkilenmektedir.

Uygun ağaçların mart ayı itibariyle gövdelerinin 1/3'lük kısmı sağlam kalacak şekilde 2/3'lük kısmında, ağaç çapına göre değişen sayıda 10 cm genişlikte 50 cm uzunlukta şeritler oluşturacak biçimde kambiyuma kadar kabuklar sıyrılmaktadır. Kabuk soyma işlemi gerçekleştirilirken kambiyum zedelenmemelidir. Açılacak yara yüzeylerinde kabuğun yontulmasındaki amaç, damar açmayı kolaylaştırmak için düzgün bir yüzey hazırlamak ve diri odun kısmını güneşin etkisine maruz bırakarak patolojik balsam kanallarının oluşmasına zemin hazırlamaktır.

Bir ay boyunca bu şekilde bekletilen ağaçlarda, mayıs ayı içerisinde kaşık ismi verilen bir alet yardımıyla yara açılması işlemi yapılır. Diri oduna yaklaşık 3-4 mm girilerek 4-5 cm genişliğinde yara oluşturma işlemi "damar açma" olarak isimlendirilmektedir. Damar sayısı ağaç çapına göre değişebilir. Bu işlem mayıs ayının sonuna kadar devam eder. Damar açma işlemi tamamlandıktan 1 hafta sonra yara yüzeyleri tekrar kaşıkla kazınır ve bu işleme 'sur' adı verilir.

Sur işleminden 15 gün sonra yağ alma gerçekleşmekte ve bu işleme de "sur arkası" denir. 15 gün sonrasında "sefer" adı verilen asıl yağ alma işlemi başlamakta

ve temmuz ayından ekim sonuna kadar her 15 günde bir damarlar kaşıkla sıyrılarak devam eder. Bu süre içinde ağaçta biriken çeşitli etkiler ile katlaşıp rengi değişen sızıntılar son ürün olarak sıyrılır. Bu işleme de ‘karakap’ adı verilmektedir.

Kıldan yapılmış torbalarda toplanan yağın içinde odun ve kabuk parçacıkları da bulunmaktadır ki bu karışıma “sıyrıntı” denir. Torbalardan çuvallara aktarılan sıyrıntılar sıkıldıktan sonra 1/3’ü su ile dolu kazanlarda yaklaşık 30 dk kaynatılır. Yağın mekanik ya da hidrolik yollarla odun ve kabuk sıyrıntularından ayrılması işlemi ise “presleme” olarak adlandırılmaktadır. Presten arta kalan ve az da olsa yağ içeren sıyrıntılara “buhur” ismi verilmektedir. Su ile karışık Anadolu sığla yağı havuzlarda dinlendirilmektedir. Karışımın üstünde kalan su uzaklaştırılsa da bünyesinde yaklaşık %25-30 su bulunduran Anadolu sığla yağı piyasaya sunulacak hale getirilmiştir. Anadolu sığla yağının üretim sürecininin bir kısmı şekil 11’de gösterilmiştir (82, 89, 91-94).



Şekil 11: Anadolu sığla yağı üretimi yapılmış sahadan görünüm



Şekil 12: Anadolu sığla yağı üretiminde kullanılan kaşık aleti ve damar açma işlemi



Şekil 13: Anadolu sığla yağı üretim sürecinden görünümeler



Şekil 14: Üretim sonucunda ortaya çıkan Anadolu sığla yağı ve buhur (82).

Sığla Yağının Komponentleri

Anadolu sığla yağının yapısı asit, ester, alkol, fenolik ve uçucu bileşiklerden oluşur. Başlıca bileşenleri ise sinamik asit, styracin, styrol, stoyrone, storesinol, storesin, sinamil sinamat, 3- fenilpropil sinamat, benzil sinamat, styrene, trans-cinnamyl alkol, hydrocinnamyl alkol ve vanillindir. Öne çıkan uçucu yağları ise styrene, α -pinen, cinnamyl alcohol ve β -pinendir. Anadolu (*L. orientalis*) ve Amerika sığla (*L. styraciflua*) yağlarını uçucu bileşen oranı olarak ayıran en önemli bileşenler styrene ve β -Caryophyllene'dir. Anadolu sığla yağında styrene, Amerika sığla yağında β -Caryophyllene daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır (10, 89, 95-99). Anadolu sığlasının yaprakları terpinen-4-ol, α -terpineol, sabinen, α -pinen, viridiflorene ve germance D gibi uçucu yağlar ile protocatchuic asit, epicatechin ve gallik asit gibi fenolik bileşenler içermektedir (100, 101). Anadolu sığla yapraklarının uçucu bileşenleri yetiştirme yerine göre farklılık gösterebilmektedir. Örnek olarak Fethiye ve Marmaris bölgelerinde yetişen Anadolu sığla yaprakları terpinolen içermezken, Köyceğiz bölgesinde yetişen sığla yaprakları tujen-a ve b-karyofilen gibi bileşenleri barındırmamaktadır (102).

Biz de çalışmamızda kullandığımız sığla yağının komponentlerinin değerlendirilmesi amacıyla Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Gıda Analizleri Laboratuvarı'na gönderdik. Yapılan gaz kromatografik kütle spektrometre (GC-MS) analizinde sinamik asit (%53,81), sinamil alkol (%14,15), sinamil asetat (%13,89), 3-fenil propanol (%8,51), linolenik asit (C18:2) (%4,55), estragole (%1,15) olarak saptandı. Mevcut analiz sonucunun literatürle uyum içinde olduğu görüldü (10).

Sığla Yağının Geleneksel Kullanım Alanları

Sığla balsamının insanlar tarafından çok eski zamanlardan günümüze kadar ve çeşitli tedavilerin yanı sıra farklı amaçlar için de kullanıldığı bilinmektedir. Sığla balsamı alındıktan sonra kalan odunsu kısma buhur denir ve buhur eski çağlardan beri kiliselerde ve mabedlerde dini ritüellerde tütsü olarak kullanılmaktadır. Ayrıca günümüzde böcek öldürücü ve parazit kovucu özeliğinden dolayı ortamdaki sinekleri uzaklaştırmak amacıyla buhur yakıldığı gözlenmiştir. Batık Fenike gemilerinden çıkartılan içlerinde sığla balzamu bulunan amorflar sayesinde geçmişte Akdeniz bölgesinde ticaretinin yapıldığı düşünülmektedir. Mısırlılar mumyalamada balzamu kullanmış hatta Kraliçe Kleopatra tarafından bu yağdan elde edilen madde parfüm olarak kullanılmıştır. Hipokrat döneminde çeşitli iyileştirici etkilerinden dolayı eski çağ hekimleri tarafından yaygın şekilde ilaç olarak kullanılmıştır. Halk arasında sığla balzamu, balgam söktürücü özelliği, astıma iyi gelmesi nedeniyle bronş ve akciğer hastalıklarının tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır (99, 103, 104) .

Sığla balzamının hem yatıştırıcı hem de analjezik özelliği olduğu düşünüldüğünden romatizma ağrılarını azaltmakta kullanılmıştır. Aynı zamanda parazit kovucu özelliği bulunduğundan mantar ve uyuz gibi deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Antibakteriyel ve skatrizan etkisi nedeniyle antiseptik ve yaraların iyileşmesinde pomad yerine kullanılmış, sünnet operasyonlarının ardından yaranın çabuk iyileşmesi amacıyla sığla balzamu ve bal karışımı emdirilmiş temiz bir bezi sünnet yarası üzerine uygulamışlar. Diş etini güçlendirdiği için ağızda çiğnenmiştir. Mide ülseri gibi mide hastalıklarında şeker veya balla karıştırılarak kullanılmıştır (99, 104-107). Kuru üzümle birlikte yenirse, zihni açtığına inanılmış ve bu amaçla da kullanılmıştır. Ter kokularını gidermede etkilidir. Günümüzde sığla yağı parfüm sanayisinde sabitleyici-fiksator olarak kullanılır. Parfümde kullanılan güzel kokulu uçucu yağlar, sığla yağı ile sabitlenerek 24 hatta 36 saate kadar

uçmamaları sağlanır. Sığla yağı bu özelliğinden dolayı parfüm sanayisinin önemli bir hammaddesidir. Sığla yağı ile yapılan sabunlar güzel kokusu, cildi yumuşatan etkisi ile özellikle kadınların tercih sebebidir. Türkiye'nin de bir ihraç ürünüdür (85, 99, 105).

Sığla Yağının Bilimsel Kullanım Alanları

Sığla yağının topikal kullanımda yara iyileşmesi, epitelizasyon ve granülasyon dokusu gelişimine olumlu etkileri gösterilmiştir (8). Farklı bir çalışmada sığla yağının sıçanlarda yanık yara iyileşmesinde topikal olarak uygulanmasının iyileşmeye olumlu etkisi saptanmıştır (11).

Sığla yağının antioksidan etkinliği ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Sığla yağının içeriğindeki asit, alkol, ester ve fenol bileşiklerin bu etkinlikten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sıçanlarda karbon tetrakloritle indüklenmiş toksikasyon durumunda kullanılan sığla yağının serum malondialdehit seviyelerinin kontrol grubuyla anlamlı derecede farklı olduğu gösterilmiştir (108).

Ratlarda yapılan karbon tetraklorit ile indüklenmiş hepatotoksisite ve oksidatif strese karşı sığla yağının koruyucu ve antioksidan etkisi olmuştur (9).

Sığla yağının hekzan, diklorometan, metanol ve su ekstraktlarının sitotoksik ve antioksidan etkilerinin in vitro olarak araştırıldığı çalışmada en güçlü sitotoksik aktiviteyi diklorometan ekstraktı göstermiştir. Metanolik ekstrakt dışındaki ekstraktlar orta düzeyde iNOS inhibisyonu ve hekzan ekstraktı dışındaki ekstraktlar potansiyel antioksidan etki göstermişlerdir (109).

Sığla yağının agar difüzyon yöntemi ile antibakteriyel etkilerinin araştırıldığı çalışmada en aktif konsantrasyon olan %10 B. brevis, B. cereus, B. subtilis, C. xerosis, E. aerogenes, E. faecalis, K. pneumoniae, M. luteus, M. smegmatis, P. vulgaris, P. aeruginosa, P. fluorescens ve S. aureus türlerinin üremelerinin tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada B. cereus, B. subtilis, E. aerogenes, P. vulgaris ve P. Fluorescens türlerinin %1 konsantrasyonda inhibitör etki ettiği görüldü. Sığla yağının %0,1 konsantrasyonda çalışmadaki bakterilerden herhangi birine etki etmediği görüldü. Ancak konsantrasyon %0,2 iken sadece E. aerogenes ve P. vulgaris türlerine inhibitör etkisi görüldü (83).

İlginç şekilde deri endüstrisindeki doğal biyoaktif maddelere eğiliminin olması ve sığla yağının antibakteriyel etkinliğinin olması nedeni ile ıslatma aşamasında kullanılabilirliği araştırılmış. Sonuçlar sığla yağının artan konsantrasyonlarda ıslatma

aşamasında antibakteriyel etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca sığla yağının kekik yağı ile karıştırıldığında bakterisidal etkisi artmıştır. Bu etkiden cinnamik asidin dekarboksilasyonu ile oluşan styrene türevlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (110).

Hem bitkisel materyalden izole edilmiş hem de sentezlenmiş sinamik asit türevlerinin antibakteriyel oldukları bildirilmiştir. Fenolik bileşikler iyi bilinen antioksidanlardır. Yüksek redoks potansiyeli olan indirgeyici ajan olarak fonksiyon gösterirler. Bitkilerde ki yaygın fenolik bileşiklerden bazıları hidroksisinamik asit türevleridir (111).

Ratlarda ethanol ile indüklenmiş mide ülseri modelinde oral yolla verilen 150 ve 300 mg/kg sığla yağı dozunun %83,3 ve %66,7 oranında ülseri inhibe ettiği bulunmuştur. Bu çalışmada sığla yağının kendisi, kloroform ekstraktı ve n-butanol ekstraktı kullanılmış olup kloroform ekstraktı istatistiksel olarak önemli gastroprotektif etki göstermiştir (10).

Antimikrobiyal özelliklerine ek olarak sığla yağı özütlerinin antifungal aktiviteye sahiptir. Yaygın fitopatogenik mantarlar olan *Phytophthora cactorum*, *Cryphonectria parasitica* ve *Fusarium circinatum*'a karşı sığla yağının 0.028, 0.017, 0.007 ve 0.0035 mg/ml dozunda uygulandı. Sonuç olarak *P. cactorum* %100 inhibe etmiştir. *C. parasitica* yaklaşık %40 ve *F. circinatum* %45 oranında inhibe olmuştur (98). Birçok ortak komponenti de olan *Liquidambar formosana*dan elde edilen balsam içeriğindeki bornyl cinnamate ve 3 α , 25- dihidroksiol-12-en-28-oik asit en belirgin antifungal aktiviteyi göstermiştir (112). *L. styraciflua*'nın yaprak ve gövdelerinden elde edilen yağda inflamasyonu 5-lipoksijenaz aktivitesini inhibe ederek baskıladığı gösterilmiştir. Bu etkisinden yapılan analizler sonucu β -caryophyllene oxide maddesinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Buna ek olarak β -caryophyllene ve α -humulene etken maddeleri siklooksijenaz-2 inhibisyonu yaptığı sonuç olarak *L. Styraciflua*'nın anti-enflamatuar etkisinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (98).

Farelerde pentilentetrazol ile indüklenmiş konvülziyon modelinde sığla yağının sedatif, hipnotik ve antikonvülzan etkilerinin oral uygulama ve nazal uygulama sonrası karşılaştırmaları yapılmıştır. Sonuç olarak sığla yağının sakinleştirici ve antikonvülzan aktivitesi mevcuttur. Ayrıca intranasal uygulama intraoral uygulamadan daha düşük dozda ve daha hızlı başlangıca sahiptir (113).

GEREÇ YÖNTEM

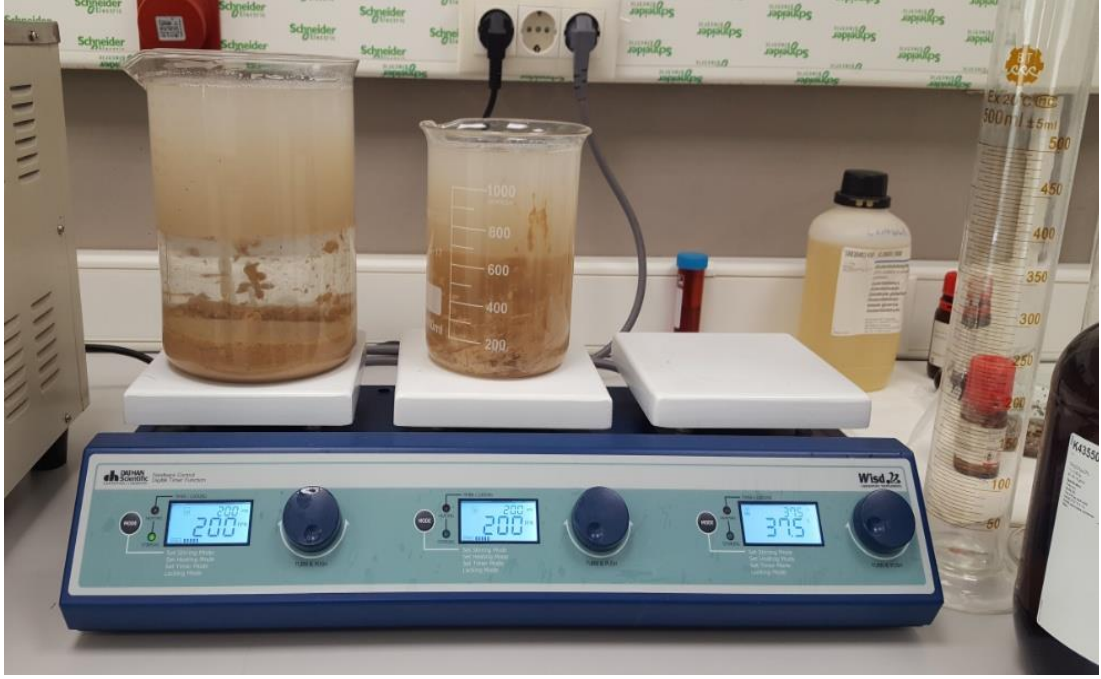
Bu deneysel çalışma için, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 29/01/2019 tarih ve 60758568-020/13971 sayılı yazısı ile onay alınması sonrası çalışmanın yürütülmesi amacıyla Pamukkale Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) Koordinasyon Müdürlüğü'nden destek alınmıştır.

Çalışmaya Katılan Bölümler

Tüm cerrahi işlemler steril koşul esasları göz önüne alınarak PAÜTF Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmış olup materyallerin histomorfolojik ve immunohistokimyasal incelemeleri PAÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada oksidatif stres seviyesini gösteren biyokimyasal değerler olan TAS, TOS, tiyol serum seviyeleri PAÜTF Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı Laboratuvarı'nda incelenmiştir.

Çalışmada Kullanılan Sığla Yağı Ekstraktlarının Elde Edilmesi

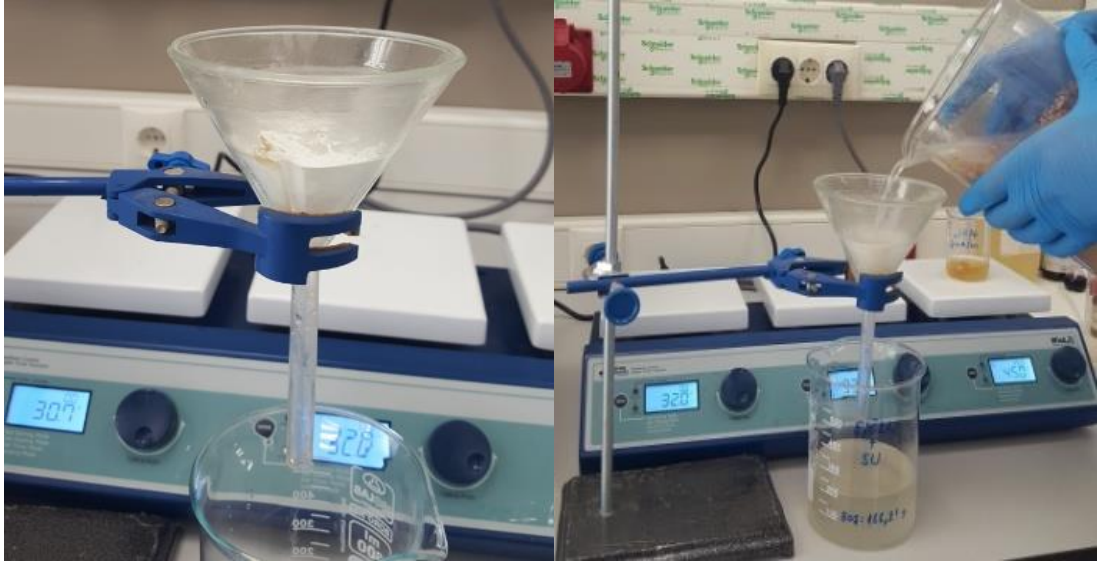
Muğla Fethiye Orman İşletme Müdürlüğü'nden temin edilen sığla yağının özelliklerinin literatüre uygunluğunun tespiti Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi'nde yapılan analizle belirlendi. Analiz sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu görülen sığla yağının 300 gramlık kısmı PAÜ-İLTAM da önce 1500 ml hekzanla 10 dk boyunca manyetik karıştırıcı yardımıyla çözünmesi sağlanmıştır. Ardından oda sıcaklığında 1500 ml saf su eklenerek 10 dk daha karışması sağlanmıştır. Sığla yağının hekzanla çözülmüş ve suyla çözülmüş kısımları nedeniyle iki fazlı görünüm üstte hekzanda çözünen kısım altta su da çözünen kısım olacak şekilde izlendi (Şekil 15). Hekzanın çözdüğü kısım otomatik pipetle ayrılmış buharlaşma yüzey alanını artırmak için 3 farklı Erlen-mayer kabında toplamda 1425 ml olacak şekilde çeker ocak kabinde buharlaşmaya bırakıldı (Şekil 16). Arta kalan suda çözünen kısımda görülen tortu oluşumları huni ve filtre kâğıdı yardımıyla süzülerek ayrıldı (Şekil 17). Sığla yağının suda çözünen kısmında 3 farklı erlen mayerde toplamda 1350 ml olacak şekilde 3 gözlü ısıtıcı sistemde 37 C de buharlaşmaya bırakıldı (Şekil 18). Sonuç olarak 300 gram sığla yağının yaklaşık 120 gramlık kısmı hekzanda 110 gramlık kısmı suda çözüldürülerek ekstrakte edildi. Elde edilen ekstraktlar deney zamanına kadar +4 C' de 10 ml lik steril enjektörlerde muhafaza edilmiştir (Şekil 19). Sığla yağının ekstraksiyon öncesi ve sonrası fotoğrafladı (Şekil 20).



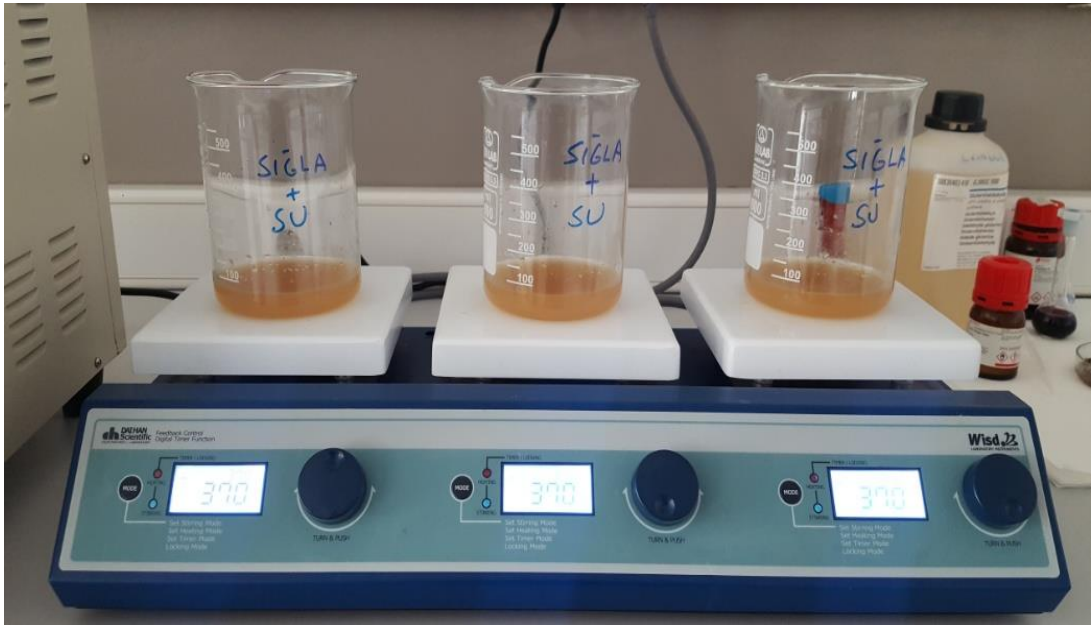
Şekil 15: Sığla yağının hekzanda ve suda çözülmüş iki fazlı hali



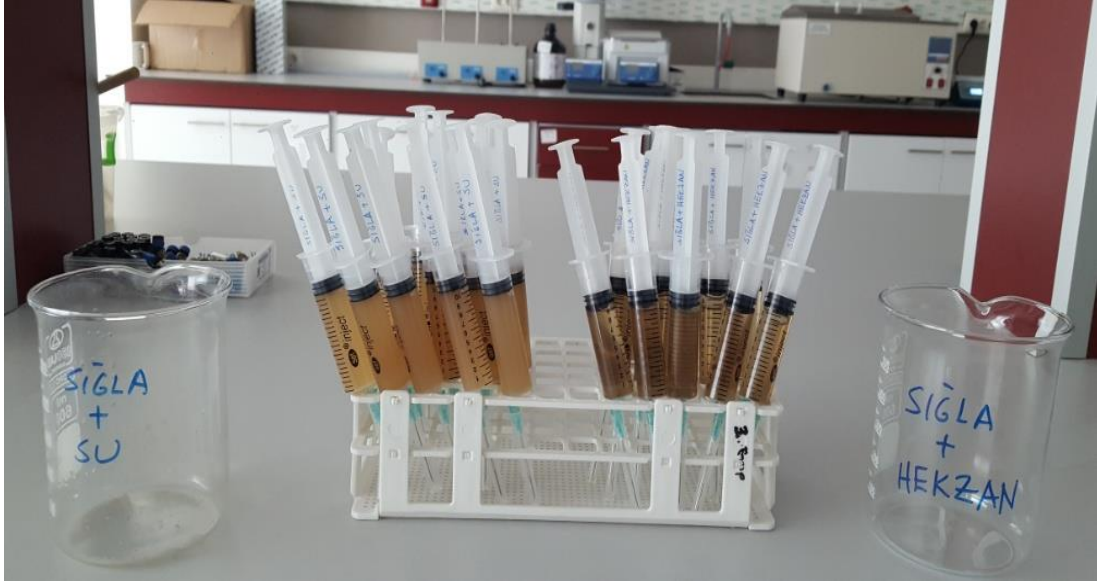
Şekil 16: Sığla yağının hekzanda çözünen formu 3 beher içerisinde, beherler çeker ocak kabininde hekzanın buharlaşma aşamasında



Şekil 17: Filtre kâğıdı yerleştirilmiş huni düzeği ve bunun yardımıyla süzülen sığla yağının suda çözünen kısmı



Şekil 18: Sığla yağının saf suda çözünen kısmı ve 37 °C'de suyun buharlaşarak ayrıştırılmaya bırakılması



Şekil 19: Elde edilen sıgla ekstraktlarının steril enjektörlerde saklanması



Şekil 20: Sıgla yağının ekstrakte edmeden önceki ve sonraki hali

Kullanılan Denekler

Çalışma 32 adet 250-300 g ağırlığında Wistar suşu sıçanlar üzerinde yapıldı. PAÜTF Deneş Hayvanları Araştırmaları Laboratuvarı tarafından sağlanan hayvanlar yine

aynı laboratuarda 'PAÜTF Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Usul ve İşleyiş Esasları' doğrultusunda bakım ve değerlendirmeye alındı.

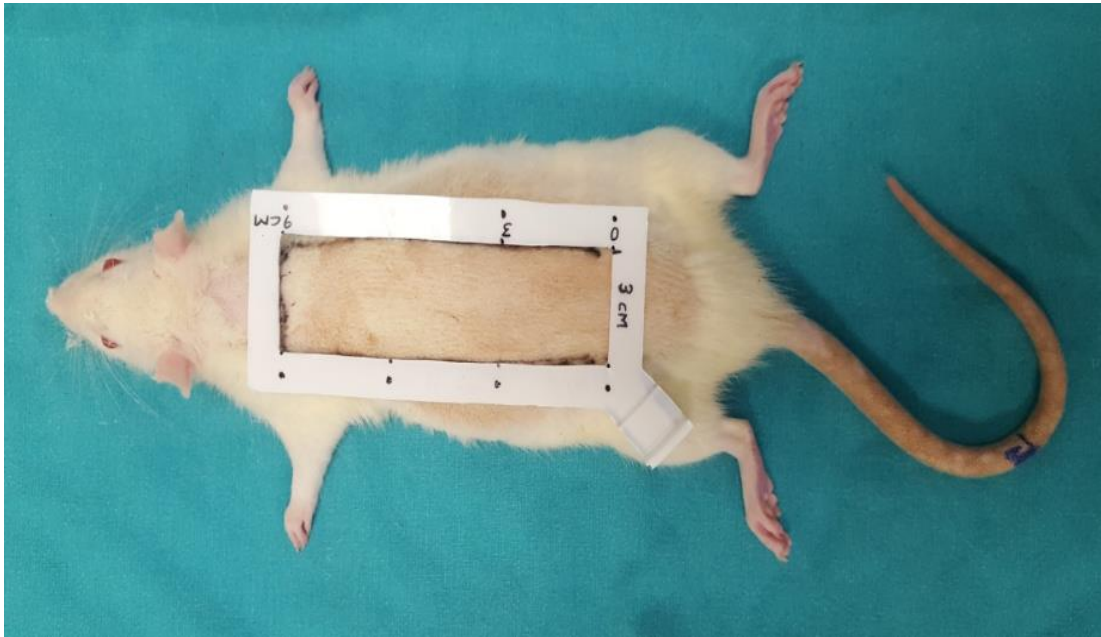
Sıçanlar uygun kafeslerde, 22±20 °C sıcaklıkta ve 12 saat karanlık 12 saat aydınlık ortamın sağlandığı koşullarda barındırıldı. Hayvanların beslenme ihtiyaçları standart laboratuvar yemi ve su verilerek düzenli olarak karşılandı. Sıçanlar basit rastgele örnekleme yöntemiyle her biri 8'er adetten oluşan 4 gruba ayrıldı.

Kullanılan Alet ve Malzemeler

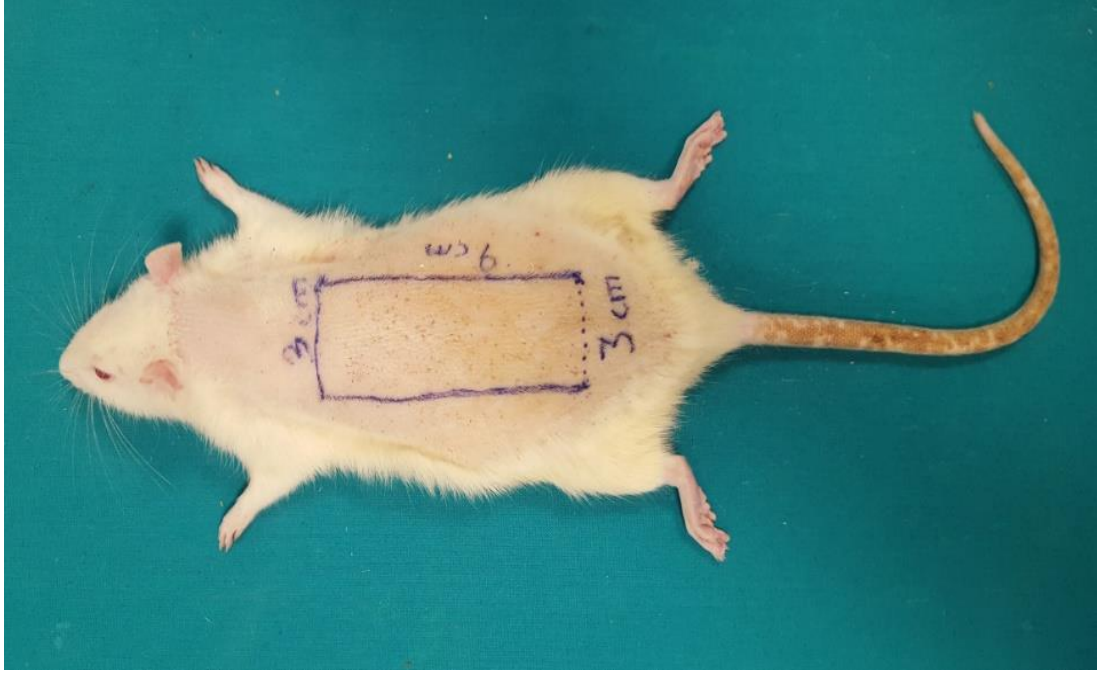
1. Ksilazin %2 (Rompun® flakon, Bayer, Leverkusen-Almanya)
2. Ketamin (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye)
3. Sığıla yağı
4. Steril enjektör (1, 2.5 ve 10 ml'lik)
5. Traş makinesi
6. Çizim Kalem
7. Flep çizimi için plastik kalıp
8. Cetvel
9. Povidon iodin-antiseptik solüsyon
10. 15 numara bistüri
11. İğne tutucu (Portegü)
12. Adson penset
13. Steven's doku makası
14. İp makası
15. 5/0 emilmeyen monofilaman keskin iğneli naylon dikiş
16. Steril gazlı bez
17. Tartı aleti
18. Flaster
19. Damar yolu seti
20. Batikon
21. Spesimen kabı
22. Formaldehit
23. Lastik
24. Fotoğraf makinesi (CANON-EOS5)

Cerrahi Yöntem

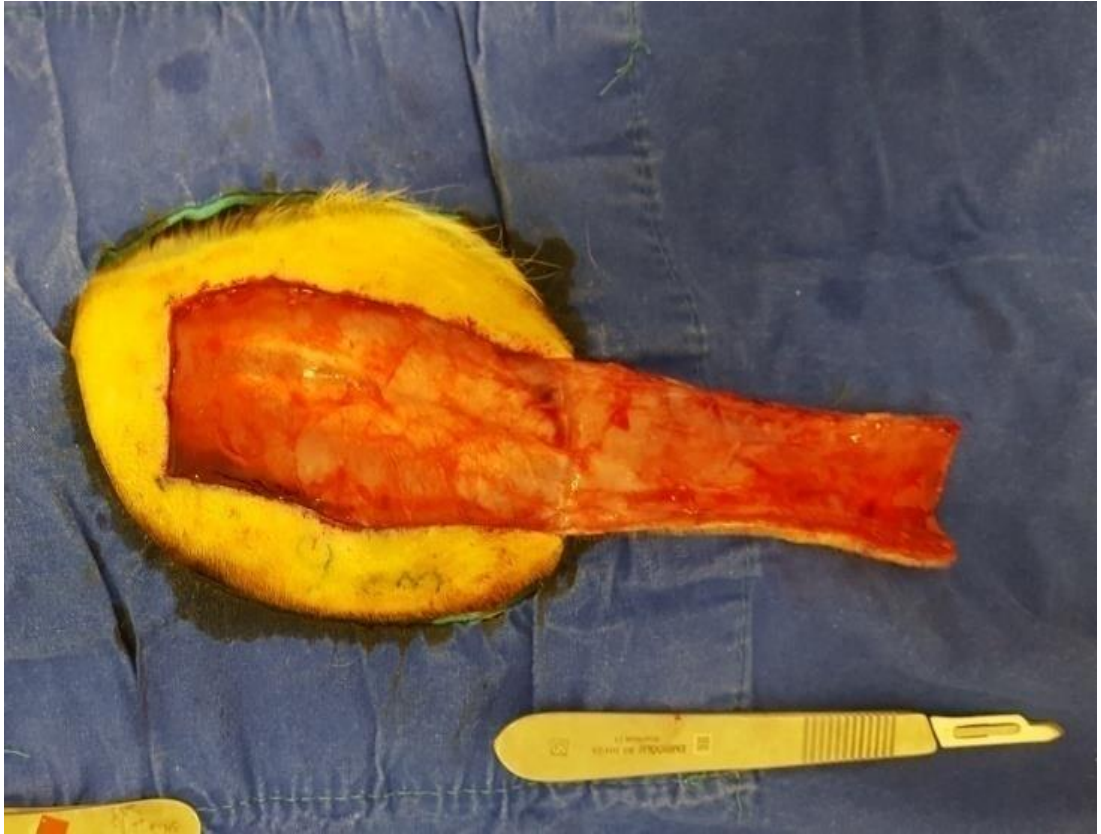
Sıçanlara intramüsküler (im) Ketamin 75-100 miligram/kilogram (mg/kg) ve %2 Ksilazin 10 mg/kg enjeksiyonu yapılarak anestezi sağlandı. Uygulanan anestezi derinliği uzuv çekme yanıtı ile değerlendirildi. Deney sırasında sıçanların idrar ve dışkı çıkarmaları halinde, anestezi için sıçanlara verilen ilk dozun üçte biri oranında anestetik madde tekrar verilerek anestezinin devamlılığı sağlandı. Hayvanlar uyutulduktan sonra tüm sırt bölgesi tüyleri elektrikli traş makinesi ile tıraşlandı. Cerrahi masasına yüzüstü yatırılan sıçanlar dört uzuvlarından da flaster yardımıyla tespit edildi. Cerrahi işlemlerin hepsi asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Operasyon alanı povidon iodin ile temizlenmesinin ardından her iki iliak kemik çıkıntısının yeri parmakla dokunularak bulundu ve çizim kalemiyle işaretlendi (Şekil 21-22). İşaretlenen bu iki nokta arasındaki hat flep tabanı olarak belirlendi. İşlem öncesinde hazırlanmış olduğumuz 3x9 cm boyutlarındaki plastikten oluşturulan kalıp yardımıyla çizim gerçekleştirildikten sonra 15 numara bistüri yardımıyla 3x9 cm'lik dorsal yarımada fasyokütan flebi pannikulus karnosus kasıda dahil edilerek kaudal bazlı olarak eleve edildi. Flebin içine giren DSİA'da kesilerek flebin rastgele dolaşımına beslenmesi sağlandı (Şekil 23). Daha sonra flep 5/0 keskin iğneli atravmatik cerrahi naylon dikiş ile yerine dikilerek iadesi sağlandı (Şekil 24). Sıçanlar birbirlerinin fleplerine zarar vermemesi amacıyla ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi (Şekil 25-26).



Şekil 21: Cerrahi öncesi plastik kalıp yardımıyla 3x9 cm'lik dorsal flep çizimi



Şekil 22: Cerrahi öncesi 3x9 cm'lik dorsal flebin çizilmiş hali



Şekil 23: Flebin usule uygun şekilde eleve edilmesi

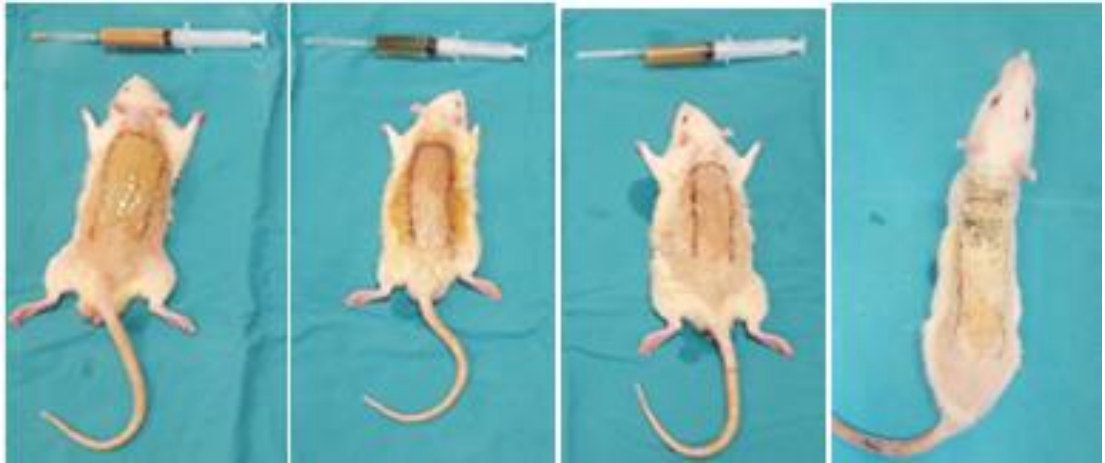
Deney Protokolü ve Deneklerin Gruplandırılması

Grup 1 (kontrol serum fizyolojik pansumanıyla tedavi): Cerrahi işlem sonrasında flep üzeri ve suture hattı günde 1 defa serum fizyolojik ile silinerek temizlendi. 7 gün boyunca açık pansumanla takip edildi (Şekil 24).

Grup 2 (topikal sıgla yağı su ile ekstrakte formulla tedavi): Cerrahi işlem sonrasında flep üzeri ve suture hattı günde 1 defa serum fizyolojik ile silinerek temizlendi sıgla yağının polar komponenti yani su içinde çözünerek hazırlanmış ekstraktı 1 ml miktarında topikal olarak sürüldü açık pansumanla takibi yapıldı (Şekil 24).

Grup 3 (topikal sıgla yağı hekzan ile ekstrakte formulla tedavi): Cerrahi işlem sonrasında flep üzeri ve suture hattı günde 1 defa serum fizyolojik ile silinerek temizlendi sıgla yağının apolar komponenti yani hekzan içinde çözünerek hazırlanmış ekstraktı 1 ml miktarında topikal olarak sürüldü açık pansumanla takibi yapıldı (Şekil 24).

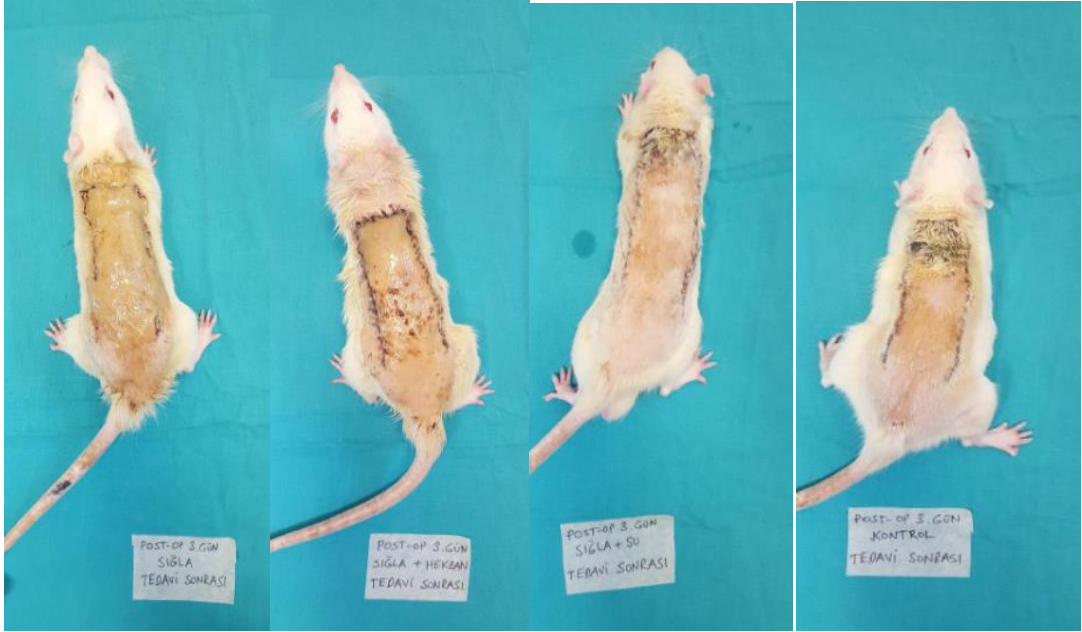
Grup 4 (topikal sıgla yağıyla tedavi): Cerrahi işlem sonrasında flep üzeri ve suture hattı günde 1 defa serum fizyolojik ile silinerek temizlendi sıgla yağı 1 ml miktarında topikal olarak sürüldü açık pansumanla takibi yapıldı (Şekil 24).



Şekil 24: Sıçanlara postoperatif kafeslere yerleştirilmeden tedavi uygulanması soldan sağa sıgla grubu - sıgla hekzan ekstraktı grubu – sıgla su ekstraktı grubu ve kontrol grubu



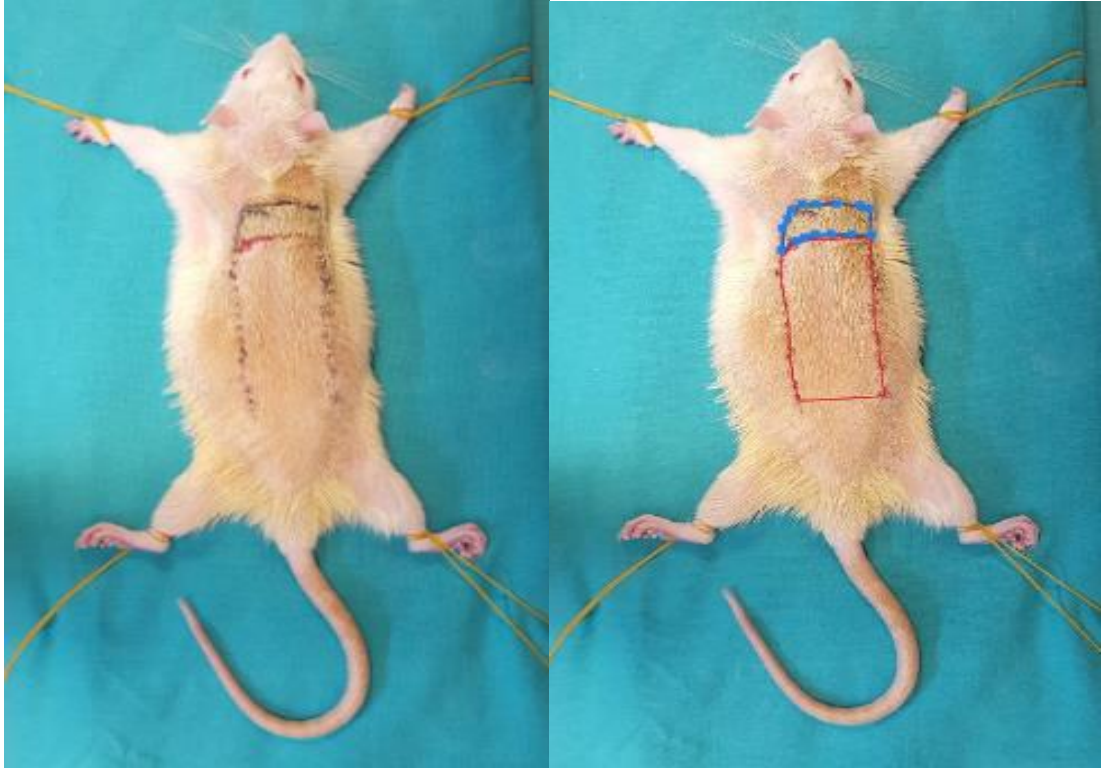
Şekil 25: Sıçanların tek tek kafeslere yerleştirilmesi ad libitum beslenme şekli



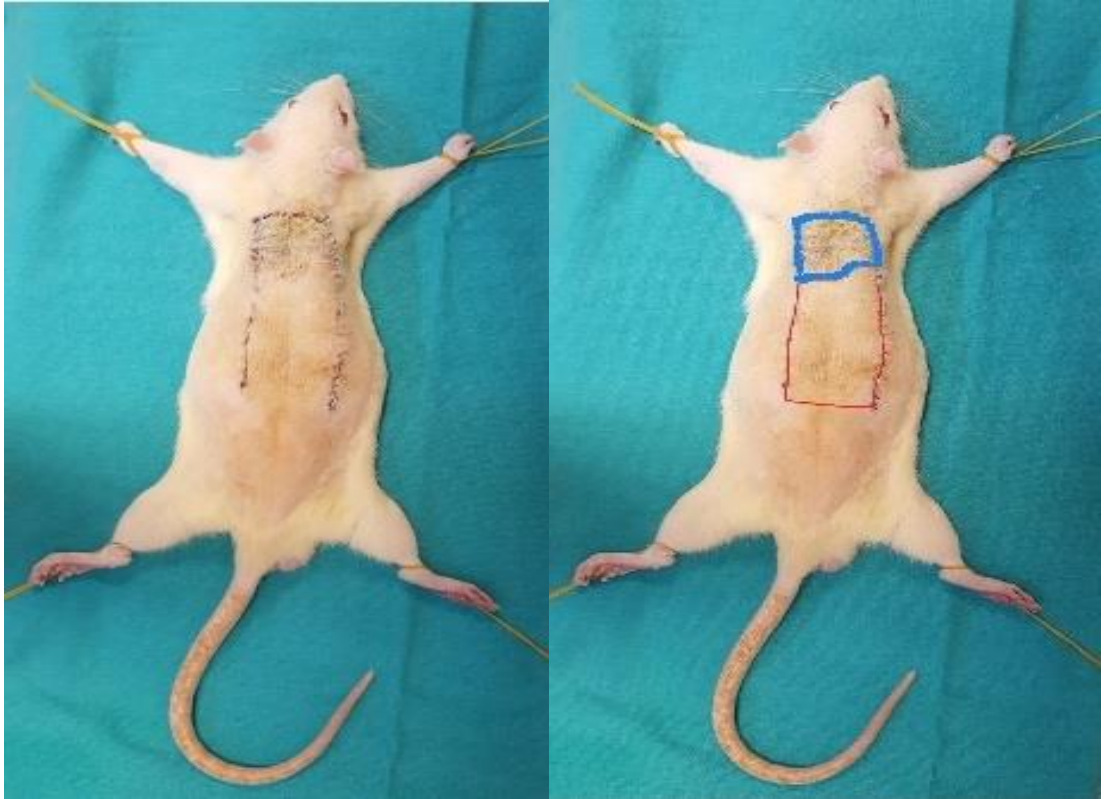
Şekil 26: Sıçanlara postoperatif 3. gün tedavi uygulanması soldan sağa sıgla grubu - sıgla hekzan ekstraktı grubu – sıgla su ekstraktı grubu ve kontrol grubu

Flep Nekroz Alanlarının Fotoğrafik Değerlendirmesi

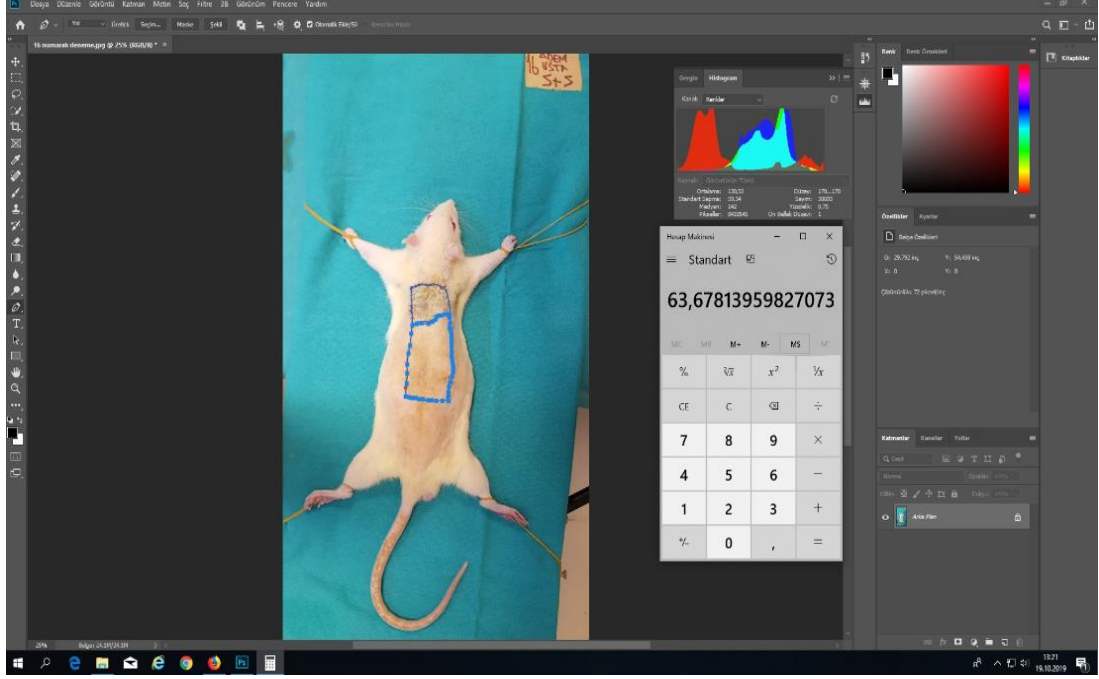
7 günün sonunda sıçanlar lastik yardımıyla sabitlendikten sonra eşit mesafeden, digital fotoğraf makinası ile fotoğraflama yapıldı. Fotoğraflar Adobe Photoshop CS6 (Adobe Systems. USA) ve Windows 8 (Microsoft Corporation. USA) programı kullanılarak grafikleştirildikten sonra photoshop programında, önce nekrotik alan çizimi sonra tüm flebin alan çizimi yapılarak piksel sayıları kaydedildi. Değerler birbirine oranlandıktan sonra, yüzde alan olarak ifade edildi (Şekil 27-29).



Şekil 27: Sıġla hekzan ekstraktı uygulanan 23 numaralı sıçanda nekroze alanın bilgisayar programında gösterilmesi



Şekil 28: Sıġla su ekstraktı uygulanan 16 numaralı sıçanda nekroze alanın bilgisayar programında gösterilmesi



Şekil 29: 16 numaralı sıçanda bilgisayar programı yardımıyla yaşayan yüzey alanı yüzdesinin hesaplanması

Histopatolojik Değerlendirme

Postoperatif yedinci günde flep nekroz-normal doku geçiş zonundan alınan doku örneklerinde PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem yoğunluğu, ekstrasvaze eritrosit yaygınlığı, retiküler dermiste ödem yoğunluğu, olmak üzere dört parametre Hematoksilen-Eosin (H&E) boyasıyla değerlendirildi. Ayrıca damar yoğunluğu değerlendirilmesi açısından CD-31 ile immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Her sıçana ait kesitlerden birisi geliş güzel seçilerek x10 büyütmede rastgele seçilen 4 alandaki tüm damarlar büyüklüklerine bakılmaksızın sayıldı, toplamı 4'e bölündü.

Kollajen yoğunluğunun değerlendirilmesi amacıyla preparatlar masson trikrom boyasıyla kollajenizasyon açısından histokimyasal olarak değerlendirildi. Fokal ya da diffüz şekilde dermis, hipodermis, çizgili kasta tutulum olup olmadığına göre değerlendirilerek skorlandı. Kıl shaftı çevresi yangı tipi bölgeler, enfeksiyon abses odakları, granümatöz tip reaksiyon bölgeleri değerlendirmeye alınmadı.

Biyokimyasal Değerlendirme

Sıçanların sakrifikasyon öncesi kanları en az 2 ml olacak şekilde sarı serum tüpüne alındı ve oksidatif stresle ilişkili olduğu düşünülen TOS (total oksidatif durum) TAS (total anti-oksidatif durum) ve tiyol seviyelerinin değerlendirilmesi

amacıyla pıhtılaştıktan sonrası santrifüj işlemi ile serumu ayrıldı. Çalışma anına kadar -80 °C’de ependorf tüplerde saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığına getirilen serum örneklerinden enzim bağı immünoabsorban (ELISA) yöntemiyle nativ tiyol, total tiyol, TAS, TOS düzeyleri analiz edildi.

Nativ tiyol ölçüm aralığı 0,1-40 pg/ml ve duyarlılığı 0,036 pg/ml olan, total tiyol ölçüm aralığı 0,2-60 pg/ml ve duyarlılığı 0,013 pg/ml olan, TOS ölçüm aralığı 0,02-60 U/ml duyarlılığı 0,013 U/ml olan, TAS ölçüm aralığı 1-30 pg/ml duyarlılığı 0,54 pg/ml olan YL Biont (Shanghai YL Biotech Co. Ltd, China) kiti kullanılarak çalışıldı. Ölçüm içi ve ölçümler arası CV sırası ile <%8 ve <%10 idi.

İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen tüm veriler SPSS 17.0 paket programıyla analiz edildi olup, gruplar için sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, medyan (min.-maks. değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilecektir. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

BULGULAR

GÖZLEMSEL DEĞERLENDİRME BULGULARI

Yapılan bu deneysel çalışmada 32 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. 8'er hayvandan oluşan kontrol ve tedavi gruplarından tüm hayvanlar operasyon sonrası 1. hafta sakrifiye edilinceye kadar yaşamını sürdürdü.

Fleplerin pansumanları ve bakımları günlük olarak yapıldı. İşlem sonrasındaki yedinci güne kadar rutin takibi yapılan hayvanlarda enfeksiyon, abse, seroma, total nekroz gibi bulgulara rastlanmadı. Her dört grupta da ameliyat sonrası ikinci günde flep distallerinde renk değişikliği ve soğukluk saptandı. Dördüncü günden itibaren flep distallerinde çeşitli oranlarda nekroz gelişimi ve demarkasyon hatları gözlenmeye başladı. Yedinci günde fleplerde oturmuş olan nekroz alanları görüldü. Yaşayan alan ile nekroze alan arasında demarkasyon hattının olduğu gözlemlendi.

FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİ BULGULARI

Bütün fleplerde postoperatif 7. günde gelişen nekroz alanlarının ve yaşayabilen flep alanlarının yüzdesi hesaplandı. Elde edilen yüzdeler grupların karşılaştırılmasında kullanıldı.

Cerrahi işlem sonrasında flep üzeri ve suture hattı günde 1 defa serum fizyolojik ile silinerek temizlenen grup 1 kontrol grubu olarak 7 gün boyunca açık pansumanla takip edildi. Grupta flep yaşayabilirliği en yüksek %81,40 olarak en düşük ise %53,65 olarak hesaplandı (Tablo 1). Grup 1 kontrol grubunun ortalama flep yaşayabilirliği %64,27 olarak bulundu (Şekil 30).

Cerrahi işlem sonrasında flep üzeri ve suture hattı günde 1 defa serum fizyolojik ile silinerek temizlenen sığla yağının su içinde çözünerek hazırlanmış ekstraktı 1 ml miktarında topikal olarak sürülerek 7 gün takibi yapılan grup 2 sığla yağı su ile ekstrakte formulla tedavi grubunda flep yaşayabilirliği en yüksek %78,82 olarak en düşük ise %53,29 olarak bulundu (Tablo 1). Grup 2 sığla+su ekstraktı grubunun ortalama flep yaşayabilirliği %65,78 olarak elde edildi (Şekil 30).

Tablo 1: Dört grubun flep yaşayabilirlik ve flep nekroze alanlarının yüzdelik olarak hesaplanmış sonuçları

Sıçan	Grup	Sağ kalan flep yüzdesi (%)	Nekroze flep yüzdesi (%)
1	Grup 1 Kontrol	68,63	31,37
2		55,50	44,50
3		81,40	18,60
4		53,65	46,35
5		56,24	43,76
6		66,23	33,77
7		65,86	34,14
8		66,66	33,34
9	Grup 2 Sıgla + Su	78,82	21,18
10		55,33	44,67
11		53,29	46,71
12		68,65	31,35
13		68,09	31,91
14		65,87	34,13
15		72,53	27,47
16		63,68	36,32
17	Grup 3 Sıgla+ Hekzan	86,58	13,42
18		71,78	28,22
19		86,21	13,79
20		71,04	28,96
21		69,93	30,07
22		61,50	38,50
23		81,40	18,60
24		87,32	12,68
25	Grup 4 Sıgla	59,94	40,06
26		71,04	28,96
27		79,92	20,08
28		83,36	16,64
29		85,36	14,64
30		90,28	9,72
31		87,69	12,31
32		82,22	17,78

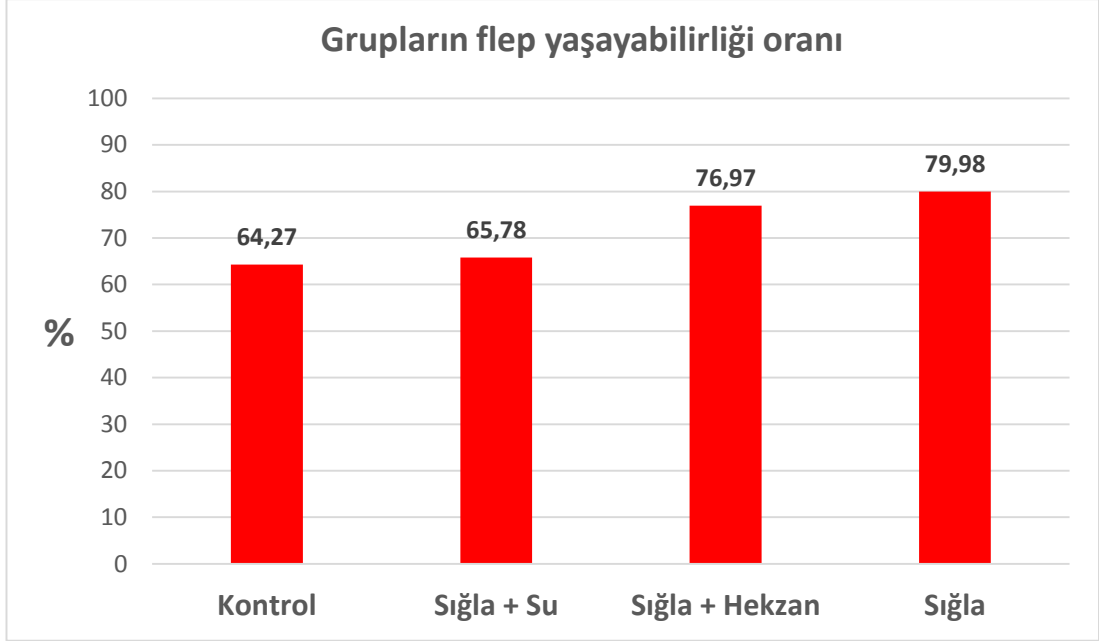
Cerrahi işlem sonrasında flep üzeri ve suture hattı günde 1 defa serum fizyolojik ile silinerek temizlenen sıgla yağının hekzan içinde çözünerek hazırlanmış ekstraktı 1 ml miktarında topikal olarak sürülerek 7 gün takibi yapılan grup 3 sıgla yağı hekzan ile ekstrakte formu ile tedavi grubunda flep yaşayabilirliği en yüksek %87,32 olarak en düşük ise %61,50 olarak bulundu (Tablo1). Grup 3 sıgla+hekzan ekstraktı grubunun ortalama flep yaşayabilirliği %76,97 olarak saptandı (Şekil 30).

Cerrahi işlem sonrasında flep üzeri ve suture hattı günde 1 defa serum fizyolojik ile silinerek temizlenen sıgla yağı 1 ml miktarında topikal olarak sürülerek 7 gün takibi yapılan grup 4 sıgla yağı ile tedavi grubunda flep yaşayabilirliği en yüksek %90,28 olarak en düşük ise %59,94 olarak bulundu (Tablo 1). Grup 4 sıgla grubunun ortalama flep yaşayabilirliği %79,98 olarak saptandı (Şekil 30).

Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı olup en yüksek flep yaşayabilirliği oranının grup 4 sıgla yağı uygulanan sıçanlarda olduğu görüldü (Tablo 2). Yine grup 3 sıgla hekzan ekstraktı ile tedavi grubunda da flep yaşayan alan yüzdesi grup 4 değerine yakın hesaplandı. Ancak grup 1 kontrol grubu ve grup 2 sıgla yağının su ile ekstrakte formu ile tedavi edilen grupta anlamlı şekilde flep yaşayan alan yüzdeleri birbirine yakın ve düşük olarak saptandı (Grup 1 Kontrol grubu: %64,27±9,09. Grup 2 Sıgla+Su grubu: %65,78±8,44. Grup 3 Sıgla+Hekzan grubu: %76,97±9,68. Grup 4 Sıgla grubu: %79,98±9,95. p<0,006).

Tablo 2: Dört grubun flep yaşayan alanlarının ortalama, standart sapma, orta değer, minimum değer ve maksimum değerlerinin gösterilmesi

GRUP	Yaşayan flep yüzdesi				
	Ortalama	Standart sapma	Orta	Minimum	Maximum
Kontrol	64,27	9,09	66,05	53,65	81,40
Sıgla + Su	65,78	8,44	66,98	53,29	78,82
Sıgla + Hekzan	76,97	9,68	76,59	61,50	87,32
Sıgla	79,98	9,95	82,79	59,94	90,28

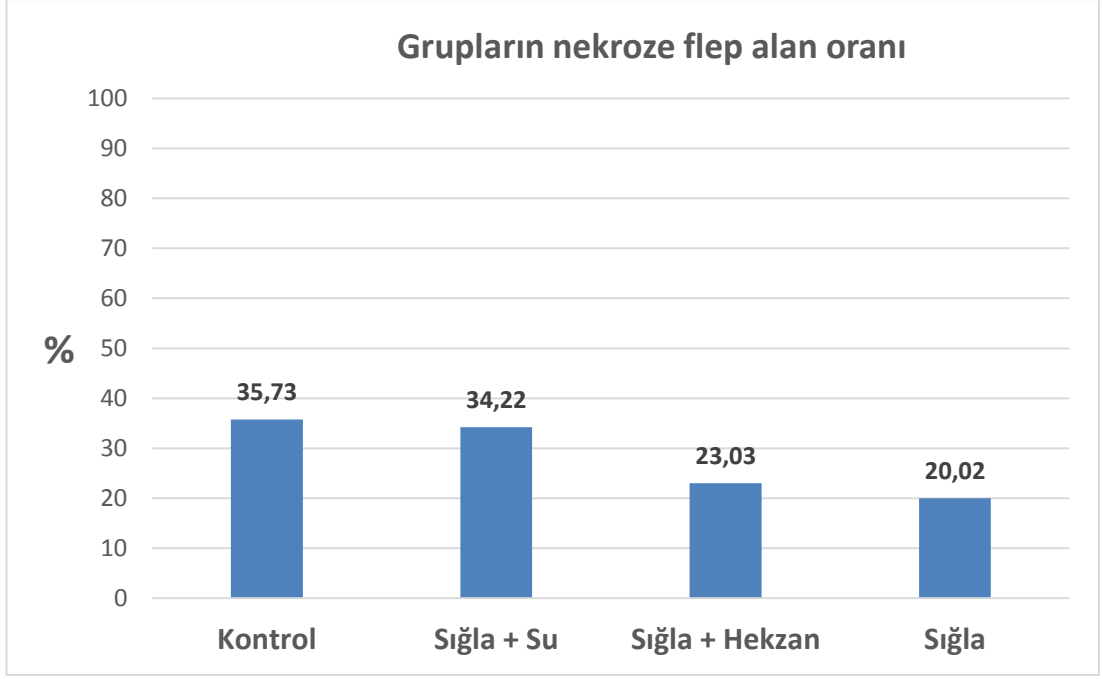


Şekil 30: Dört grubun flep yaşayan alanlarının ortalama değerlerinin sütun grafiğinde gösterilmesi

Flep nekrozu ile ilgili elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı olup en yüksek flep nekroz oranının grup 1 serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda olduğu görüldü (Tablo 3). Yine grup 2 sığla su ekstraktı ile tedavi grubunda da flep nekroze alan yüzdesi grup 1 değerine yakın olarak saptandı. Ancak grup 3 sığla+hekzan ekstraktı ile tedavi yapılan grup ve grup 4 sığla yağı ile tedavi edilen grupta anlamlı şekilde flep nekroze alan yüzdeleri birbirine yakın ve düşük olarak saptandı (Şekil 31) (Grup 1 Kontrol grubu: %35,73±9,09. Grup 2 Sığla+Su grubu: %34,22±8,44. Grup 3 Sığla+Hekzan grubu: %23,03±9,68. Grup 4 Sığla grubu: %20,02±9,95. $p < 0,006$).

Tablo 3: Dört grubun flep nekroze alanlarının ortalama, standart sapma, orta değer, minimum değer ve maksimum değerlerinin gösterilmesi

GRUP	Nekroze flep yüzdesi				
	Ortalama	Standart sapma	Orta	Minimum	Maximum
Kontrol	35,73	9,09	33,96	18,60	46,35
Sığla + Su	34,22	8,44	33,02	21,18	46,71
Sığla + Hekzan	23,03	9,68	23,41	12,68	38,50
Sığla	20,02	9,95	17,21	9,72	40,06

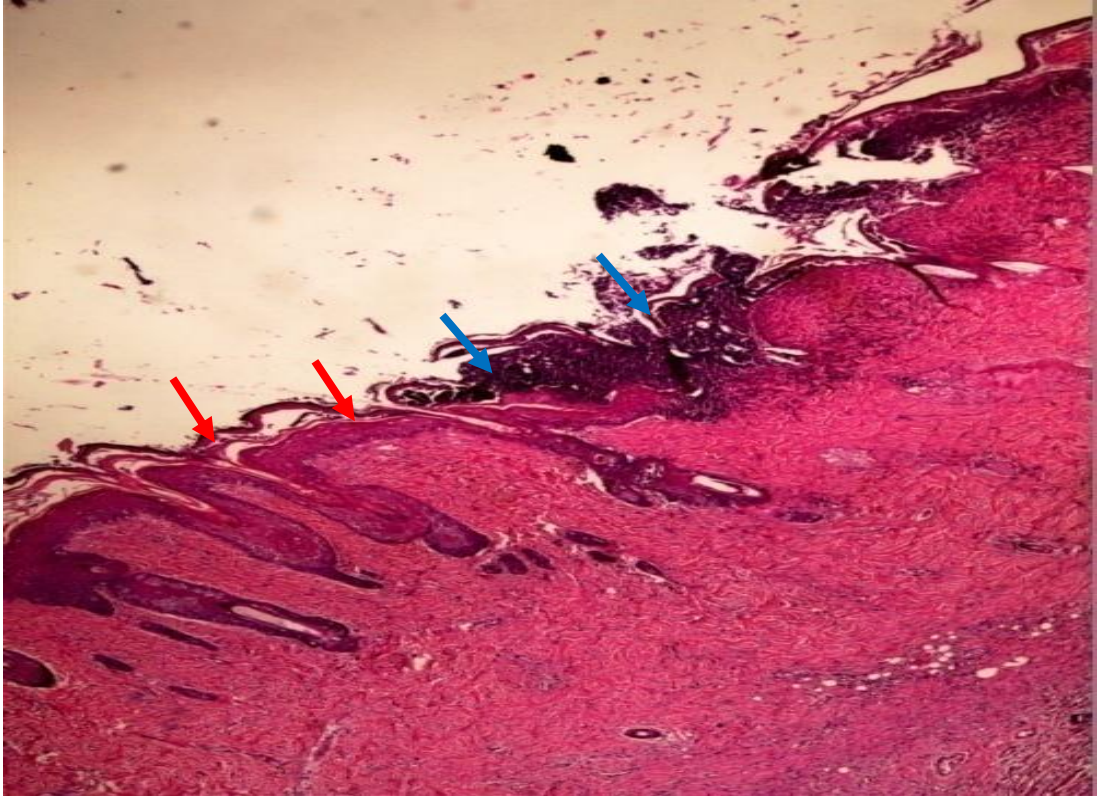


Şekil 31: Dört grubun flep nekroze alanlarının ortalama değerlerinin sütun grafiğinde gösterilmesi

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Fleplerin histopatolojik değerlendirmesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bir patoloji uzmanı tarafından, değerlendirilen materyalin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin (kör şekilde) yapıldı.

Post-operatif yedinci günde flep nekroz-normal doku geçiş zonundan alınan doku örneklerinde PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem yoğunluğu, ekstrasvaze eritrosit yaygınlığı, retiküler dermiste ödem yoğunluğu, olmak üzere dört parametre Hematoksilen-Eosin (H&E) boyasıyla değerlendirildi (Tablo 4,6-9, Şekil 32).



Şekil 32: Grup 4'e ait (sığla ile tedavi grubu) geçiş zonu fotoğrafında kırmızı oklar yaşayan sahayı, mavi oklar nekroze sahayı göstermektedir (H&E boyası 4X).

Damar yoğunluğunun değerlendirilmesi açısından preparatlar CD-31 ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Her sıçana ait kesitlerden birisi gelişi güzel seçilerek x10 büyütmede rastgele seçilen 4 alandaki tüm damarlar büyüklüklerine bakılmaksızın sayıldı, toplamı 4'e bölündü.

Kollajen yoğunluğunun değerlendirilmesi amacıyla preparatlar Masson-Trikrom boyasıyla kollajenizasyon açısından histokimyasal olarak değerlendirildi. Fokal ya da diffüz şekilde dermis, hipodermis, çizgili kasta tutulum olup olmadığına

göre değerlendirilerek skorlandı (Tablo 5). Kıl shaftı çevresi yangı tipi bölgeler, enfeksiyon, abse odakları, granümatöz tip reaksiyon bölgeleri değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 4: Dört grubun skorlandığı PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstrasvaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerini gösteren cetvel

	Yok	Az	Orta	Yoğun	Çok Yoğun
PMNL ve lenfosit yoğunluğu	0	1+	2+	3+	4+
Papiller dermiste ödem	0	1+	2+	3+	4+
Ekstrasvaze eritrositler	0	1+	2+	3+	4+
Retiküler dermiste ödem	0	1+	2+	3+	4+

Tablo 5: Dört grubun kollajenizasyon değerlendirmesi.

	Yok	Fokal	Diffüz-Yüzeyel	Diffüz-Tam Kat
Kollajen artışı ve homojenizasyon	0	1 (1-3 arası odak)	2 (dermiste diffüz tutulum)	3 (dermis+hipodermis+ çizgili kasta tutulum)

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen histopatolojik skorların grup ortalamaları göz önüne alınırsa anlamlı bir şekilde en düşük değer 6,25 ile sıgla grubunda olduğu görüldü. Sıgla+su ekstraktı ve kontrol grubunda 12,00 ve 12,50 değerlerinin birbirlerine oldukça yakın olduğu görüldü. Sıgla+hekzan ekstraktı grubunda ise 9,63 değeri elde edildi (Şekil 35).

Veriler incelendiğinde PMNL ve lenfosit infiltrasyonunun postoperatif 7. günde sıgla grubunda ortalaması 1,75 sıgla+hekzan ekstraktı grubunda 2,87 kontrol grubundave sıgla+su ekstraktı grubunda 3,38 çıkmış olup sıgla ve sıgla+hekzan ekstraktı grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü.

Papiller dermis ödemine ait veriler değerlendirildiğinde sıgla grubu ortalama 1,13 sıgla+hekzan ekstraktı grubu 1,50 olarak birbirlerine yakın değerlendirilmiştir. Sıgla+su ekstraktı grubu ve kontrol grubuna birbirine yakın şekilde 2,38 ve 2,75 olarak hesaplanmıştır. Bu veriler ışığında kontrol ve sıgla+su grubuyla diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır.

İstatistiksel olarak bu veriler incelendiğinde eritrosit ekstravazasyonu açısından yapılan değerlendirmede sıgla grubu 1,63 değeriyle anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır. Sıgla+hekzan ekstraktı grubunda 2,25 sıgla+su ekstraktı grubunda 3,00 kontrol grubunda ise bu değer 3,25 olarak saptanmıştır.

Retiküler dermis ödeme ait istatistiksel veriler değerlendirildiğinde en düşük değer 1,75 ile sıgla grubuna ait olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Sıgla+hekzan ekstraktı grubu 2,87 Sıgla+su ekstraktı grubu 3,13 ve kontrol grubu 2,88 sonuçları elde edilmiştir (Şekil 35).

Tablo 6: Kontrol grubunun PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstravaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerinin skorlanması

Kontrol	1	2	3	4	5	6	7	8
PMNL ve lenfosit yoğunluğu	+2	+4	+3	+2	+4	+4	+4	+4
Papillerdermiste ödem	+1	+3	+3	+2	+3	+3	+3	+4
Ekstravaze eritrositler	+2	+2	+4	+4	+3	+4	+3	+4
Retikülerdermiste ödem	+2	+3	+4	+4	+3	+2	+2	+3

Tablo 7: Sıgla + su grubunun PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstravaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerinin skorlanması

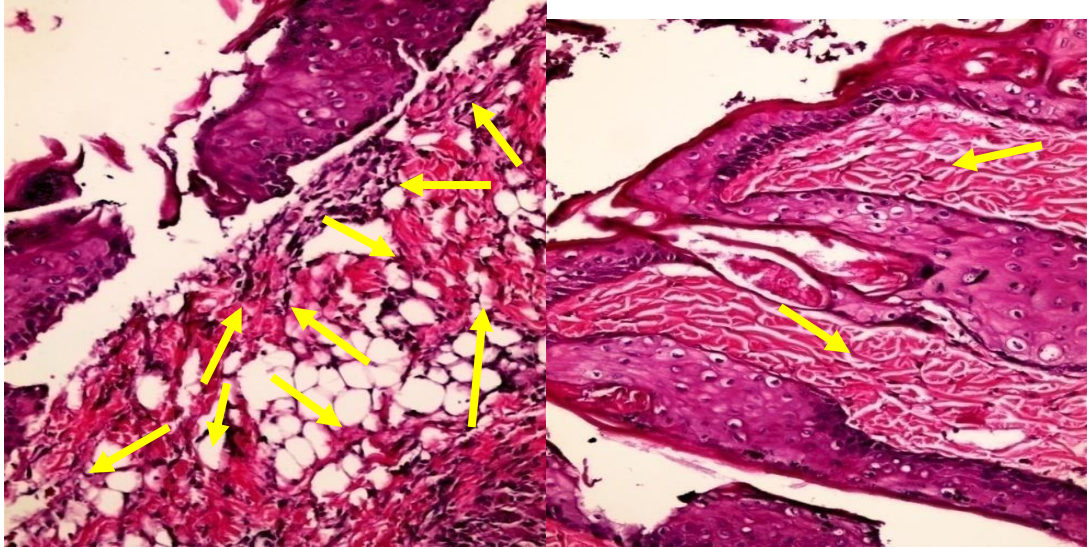
Sıgla+su	9	10	11	12	13	14	15	16
PMNL ve lenfosit yoğunluğu	+3	+4	+4	+3	+4	+3	+3	+3
Papillerdermiste ödem	+2	+3	+3	+1	+3	+3	+2	+2
Ekstravaze eritrositler	+3	+3	+4	+2	+4	+3	+3	+2
Retiküler dermiste ödem	+3	+4	+4	+1	+3	+4	+3	+3

Tablo 8: Sıgla + hekzan grubunun PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstravaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerinin skorlanması

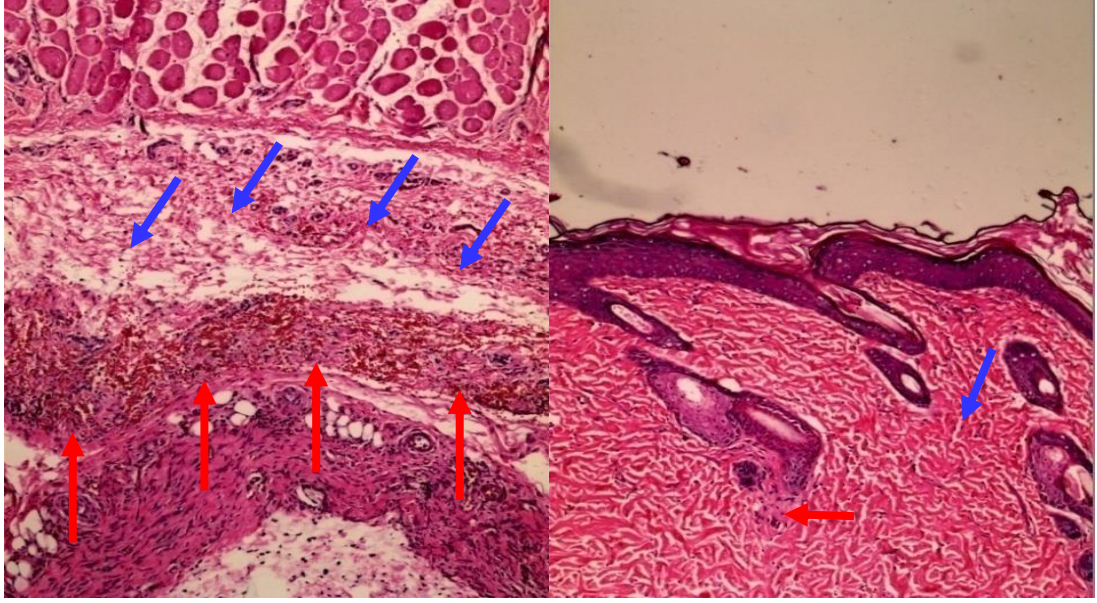
Sıgla+hekzan	17	18	19	20	21	22	23	24
PMNL ve lenfosit yoğunluğu	+2	+2	+4	+3	+3	+3	+3	+3
Papillerdermiste ödem	+2	+1	+2	+1	+1	+2	+1	+2
Ekstravaze eritrositler	+2	+2	+1	+3	+2	+3	+2	+3
Retiküler dermiste ödem	+4	+3	+3	+2	+2	+3	+3	+3

Tablo 9: Sıgla grubunun PMNL ve lenfosit yoğunluğu, papiller dermiste ödem, ekstravaze eritrositler, retiküler dermiste ödem parametrelerinin skorlanması

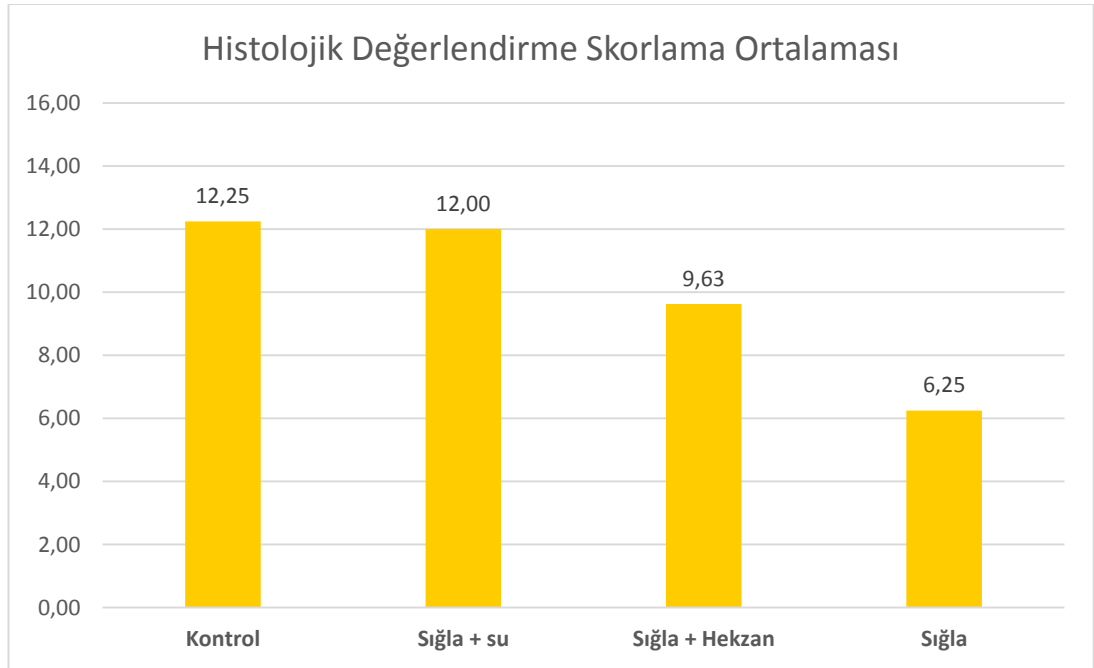
Sıgla	25	26	27	28	29	30	31	32
PMNL ve lenfosit yoğunluğu	+2	+1	+3	+1	+2	+2	+1	+2
Papillerdermiste ödem	+1	+1	+2	+1	+1	+1	+1	+1
Ekstravaze eritrositler	+2	+1	+3	+2	+2	+1	+1	+1
Retiküler dermiste ödem	+3	+1	+1	+1	+1	+2	+2	+3



Şekil 33: Soldaki fotoğraf grup 1 kontrol grubuna ait olup sarı renkli oklar yoğun PMNL infiltrasyonunu göstermektedir. Sağdaki fotoğraf grup 4 sıgla ile tedavi edilen gruba ait olup sarı renkli oklar düşük PMNL yoğunluğunu göstermektedir (H&E Boyası 10X).



Şekil 34: Soldaki fotoğraf grup 1 kontrol grubuna ait olup yoğun ödem ve eritrosit ekstravazasyonunu göstermektedir. Sağdaki fotoğraf grup 4 sığla ile tedavi edilen gruba ait olup az ödem ve az eritrosit ekstravazasyonunu göstermektedir. Kırmızı renkli oklar eritrosit ekstravazasyonu mavi renkli oklar ödemi göstermektedir (H&E Boyası 10X).



Şekil 35: Dört grubun histopatolojik skorlama ortalamaları

Tablo 10: Dört grubun histopatolojik skorumunda ortalama ve standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

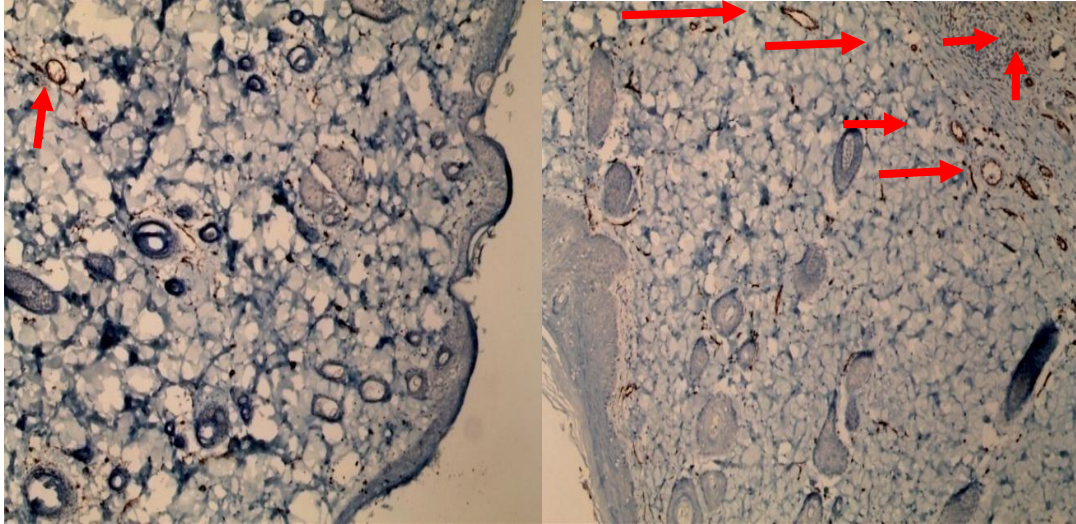
	Kontrol		Sığla + Su		Sığla + Hekzan		Sığla		P
	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	
Polimorf Nüveli Lökositler	3,38	0,92	3,38	0,52	2,87	0,64	1,75	0,71	0,002
Papiller Dermis Ödemi	2,75	0,89	2,38	0,74	1,50	0,53	1,13	0,35	0,001
Eritrosit Ekstravazasyonu	3,25	0,89	3,00	0,76	2,25	0,71	1,63	0,74	0,004
Retiküler Dermis Ödemi	2,88	0,83	3,13	0,99	2,87	0,64	1,75	0,89	0,029

Damar yoğunlukları her hayvana ait bir preparatta rastgele seçilen 4 alandaki damarların sayılıp toplanması ve dörde bölünmesi sonucu hesaplandı (Tablo 11).

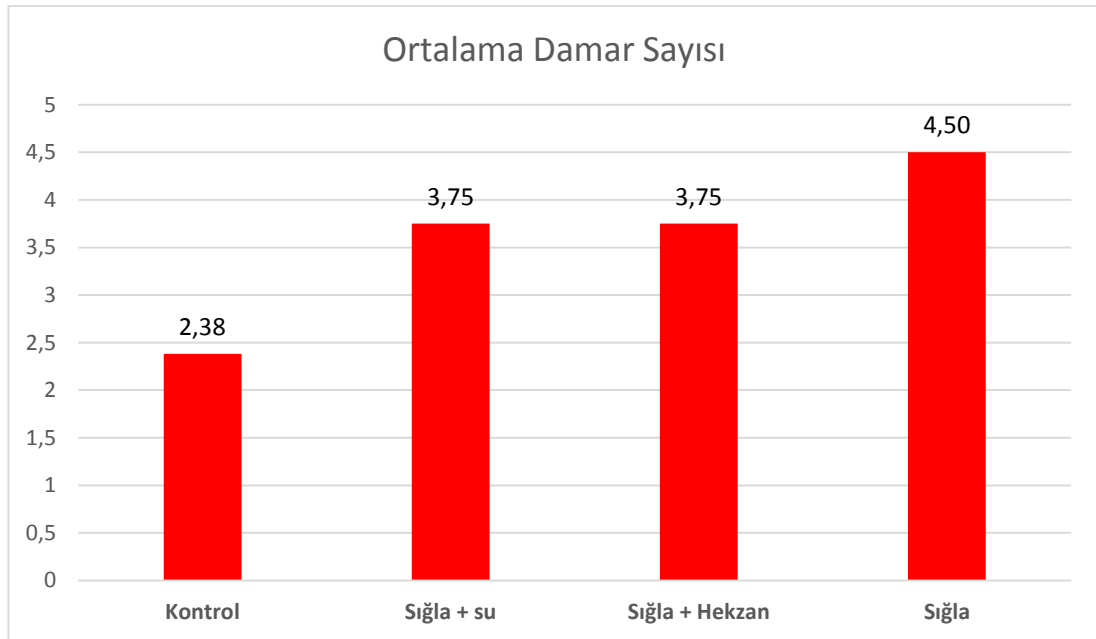
Kontrol ve deney gruplarından elde edilen veriler karşılaştırıldıklarında en düşük damar yoğunluğu kontrol grubunda olduğu görüldü (Şekil 36). Sığla+su ve sığla+hekzan ekstraktı grubunda birbirine eşit ancak sığla grubunda diğer üç gruba göre anlamlı ölçüde damar yoğunluğu gözlemlendi (Kontrol grubu: $2,38 \pm 0,92$. Sığla+Su grubu: $3,75 \pm 1,04$. Sığla+Hekzan grubu: $3,75 \pm 0,89$. Sığla grubu: $4,50 \pm 0,76$. $p < 0,002$) (Şekil 37).

Tablo 11: Dört grubun damar sayım sonuçları

Kontrol	1	2	3	4	5	6	7	8
Damar sayısı	3	2	3	1	3	3	1	3
Sığla+su	9	10	11	12	13	14	15	16
Damar sayısı	5	3	5	3	3	5	3	3
Sığla+hekzan	17	18	19	20	21	22	23	24
Damar sayısı	3	3	4	3	3	4	5	5
Sığla	25	26	27	28	29	30	31	32
Damar sayısı	4	6	4	4	5	4	5	4



Şekil 36: Soldaki fotoğraf kontrol grubuna ait olup büyütme sahasında sadece bir damar görülmektedir. Sağdaki fotoğraf sığla ile tedavi edilen grupta olup büyütme sahasında daha fazla damar görülmektedir. Kırmızı oklar damarları göstermektedir (CD-31 ile immünohistokimyasal boyama 10X).



Şekil 37: Dört grubun ortalama damar sayısı

Kollajen yoğunluğunun değerlendirilmesi amacıyla preparatlar Masson-Trikrom boyasıyla kollajenizasyon açısından histokimyasal olarak değerlendirildi (Tablo 12-13). Fokal ya da diffüz şekilde dermis, hipodermis, çizgili kasta tutulum olup olmadığına göre değerlendirilerek yapılan skorlamaya göre en yüksek değerler kontrol ve sığla+su ekstartkı grubunda 3,00 olarak hesaplandı. Yine sığla grubu ve sığla+hekzan ekstraktı grubunun değerleri birbirlerine yakın şekilde 2,38 ve 2,50

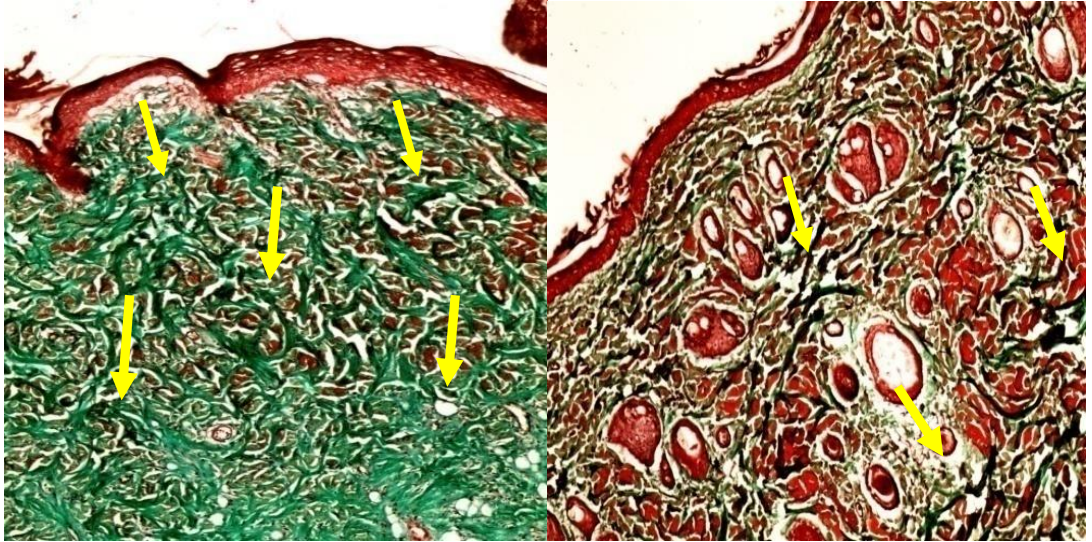
olarak hesaplandı (Şekil 38) (Kontrol grubu: $3,00 \pm 0,00$. Sığla+su grubu: $3,00 \pm 0,00$. Sığla+hekzan grubu: $2,50 \pm 0,53$. Sığla grubu: $2,38 \pm 0,52$. $p < 0,006$) (Şekil 39).

Tablo 12: Dört grubunun kollajen yoğunluğu sonuçları

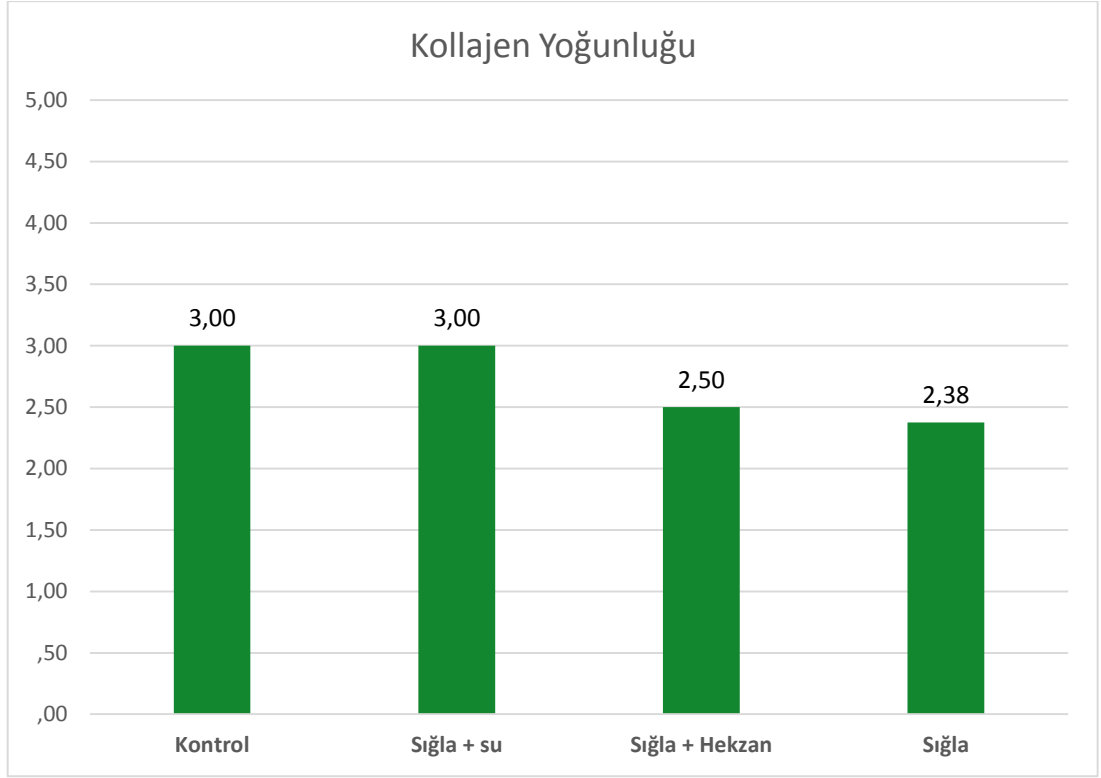
Kontrol	1	2	3	4	5	6	7	8
Kollajen yoğunluğu	3	3	3	3	3	3	3	3
Sığla+su	9	10	11	12	13	14	15	16
Kollajen yoğunluğu	3	3	3	3	3	3	3	3
Sığla+hekzan	17	18	19	20	21	22	23	24
Kollajen yoğunluğu	2	2	3	3	2	3	3	2
Sığla	25	26	27	28	29	30	31	32
Kollajen yoğunluğu	3	2	2	3	2	2	2	3

Tablo 13: Dört grubun damar sayımı ve kollajen yoğunluğu ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

	Kontrol		Sığla + Su		Sığla + Hekzan		Sığla		p
	Ort.	\pm SS	Ort.	\pm SS	Ort.	\pm SS	Ort.	\pm SS	
Kollajen Y.	3,00	0,00	3,00	0,00	2,50	0,53	2,38	0,52	0,006
Damar Sayısı	2,38	0,92	3,75	1,04	3,75	0,89	4,50	0,76	0,002



Şekil 38: Soldaki fotoğraf kontrol grubuna ait olup diffüz tam kat kollajen tutulumu mevcut. Sağdaki fotoğraf sığla ile tedavi grubuna ait olup kollajen tutulumu fokal olarak değerlendirildi. Sarı renkli oklar kollajen tutulumu göstermektedir (Masson Trikrom Boyası 10X).



Şekil 39: Dört grubun ortalama kollajen yoğunluğu

BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME BULGULARI

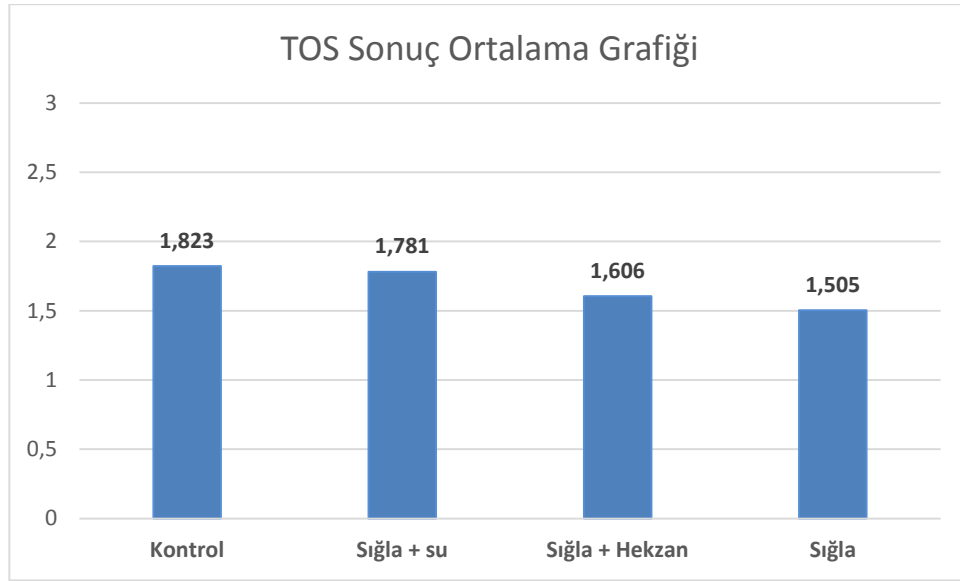
Her dört gruba ait sıçanların serum TOS seviyeleri değerlendirildi. 1,823 U/ml ortalama ile en yüksek değer kontrol grubunda görüldü. Sığla+su ekstraktı grubunda ise 1,781 U/ml olarak hesaplandı. Sığla+hekzan ekstraktı grubunun ortalama değeri 1,606 U/ml olarak hesaplandı. Sığla grubu en düşük ortalama olan 1,505 U/ml değerini elde etti (Kontrol grubu: 1,823±0,315. Sığla+Su grubu: 1,781±0,498. Sığla+Hekzan grubu: 1,606±0,445. Sığla grubu: 1,505±0,494. p<0,581) (Tablo 14-15, Şekil 40).

Tablo 14: Dört grubun TOS sonuçları U/ml

Kontrol	1	2	3	4	5	6	7	8
TOS	2,432	1,452	1,958	1,613	1,730	1,776	1,575	2,049
Sığla+su	9	10	11	12	13	14	15	16
TOS	1,904	1,815	1,843	1,987	1,038	2,674	1,775	1,209
Sığla+hekzan	17	18	19	20	21	22	23	24
TOS	0,877	1,612	1,118	1,871	2,090	1,564	2,159	1,561
Sığla	25	26	27	28	29	30	31	32
TOS	2,251	1,342	1,308	1,388	1,907	1,989	0,855	1,003

Tablo 15: Dört grubun serum TOS düzeylerinin ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

	Kontrol		Sığla + Su		Sığla + Hekzan		Sığla		P
	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	
TOS	1,823	0,315	1,781	0,498	1,606	0,445	1,505	0,494	0,581



Şekil 40: Dört grubun serum TOS seviyelerinin ortalama değerleri

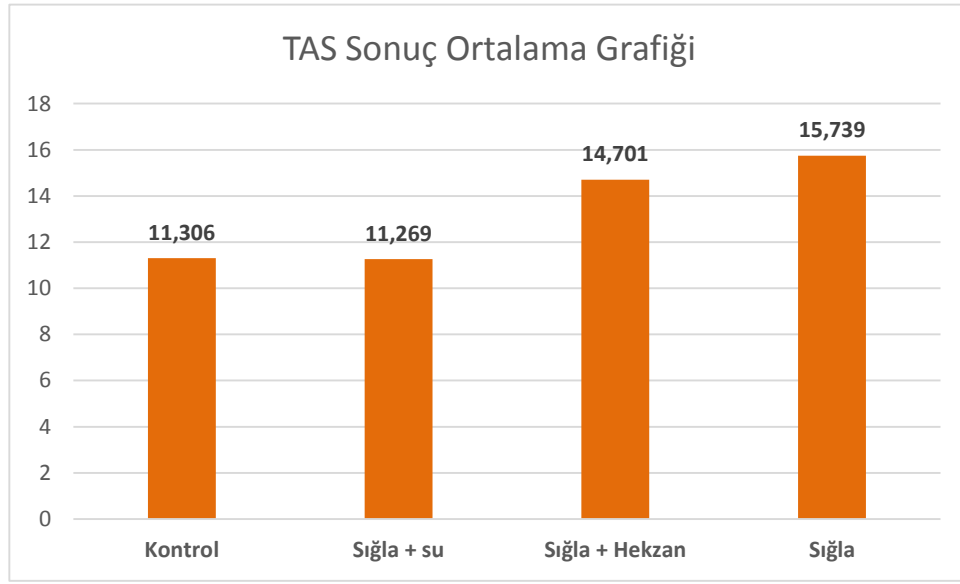
Her dört gruba ait sıçanların serum TAS seviyeleri değerlendirildi. Birbirine yakın ve en düşük iki değer sırasıyla 11,306 ve 11,269 pg/ml olarak kontrol ve sığla+su ekstraktı grubunda görüldü. Sığla+hekzan ekstraktı grubunda 14,701 pg/ml olarak hesaplandı. Sığla grubu en yüksek ortalama olan 15,739 pg/ml değerini elde etti (Kontrol grubu: 11,306±4,653. Sığla+Su grubu: 11,269±3,237. Sığla+Hekzan grubu: 14,701±2,714. Sığla grubu: 15,739±5,419. $p < 0,138$). (Tablo 16-17, Şekil 41).

Tablo 16: Dört grubun TAS sonuçları pg/ml

Kontrol	1	2	3	4	5	6	7	8
TAS	6,097	16,602	8,948	12,300	13,901	4,746	10,299	17,553
Sığla+su	9	10	11	12	13	14	15	16
TAS	9,549	16,452	10,099	14,401	12,700	12,100	7,347	7,500
Sığla+hekzan	17	18	19	20	21	22	23	24
TAS	13,501	19,454	14,101	11,399	13,200	12,650	17,703	15,602
Sığla	25	26	27	28	29	30	31	32
TAS	23,756	23,756	13,801	17,002	9,048	11,800	13,050	13,701

Tablo 17: Dört grubun serum TAS düzeylerinin ortalama, standart sapmadegerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

	Kontrol		Sığla + Su		Sığla + Hekzan		Sığla		p
	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	
TAS	11,306	4,653	11,269	3,237	14,701	2,714	15,739	5,419	0,138



Şekil 41: Dört grubun serum TAS seviyelerinin ortalama değeri

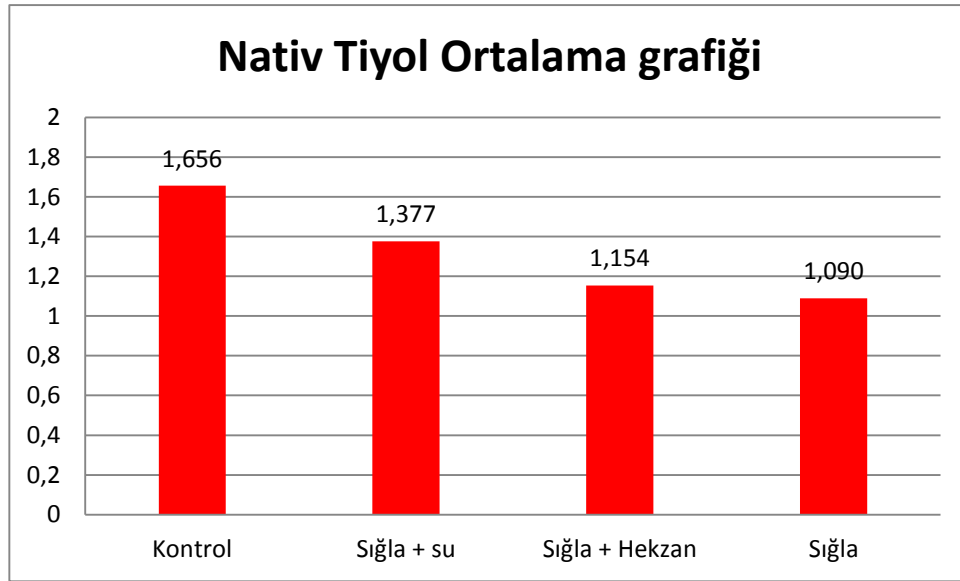
Her dört gruba ait sıçanların serum nativ tiyol seviyeleri değerlendirildi. Birbirine yakın ve en düşük iki değer sırasıyla 1,09 ve 1,154 pg/ml şeklinde sığla ve sığla+hekzan ekstraktı grubunda görüldü. Sığla+su ekstraktı grubunda 1,377 pg/ml olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise en yüksek ortalama olan 1,656 pg/ml değeri hesaplandı (Kontrol grubu: 1,656±0,163. Sığla+su grubu: 1,377±0,360. Sığla+hekzan grubu: 1,154±0,594. Sığla grubu: 1,090±0,424. p<0,025) (Tablo 18-19, Şekil 42).

Tablo 18: Dört grubun nativ tiyol sonuçları pg/ml

Kontrol	1	2	3	4	5	6	7	8
N-tiyol	1,552	1,652	1,721	1,628	1,564	1,566	2,029	1,535
Sığla+su	9	10	11	12	13	14	15	16
N-tiyol	1,074	0,94	1,706	1,988	1,359	1,29	1,582	1,074
Sığla+hekzan	17	18	19	20	21	22	23	24
N-tiyol	1,175	0,511	0,621	0,623	1,414	1,535	2,283	1,074
Sığla	25	26	27	28	29	30	31	32
N-tiyol	1,747	0,774	1,425	0,606	1,043	0,993	1,496	0,639

Tablo 19: Dört grubun serum nativ tiyol düzeylerinin ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

	Kontrol		Sığla + Su		Sığla + Hekzan		Sığla		p
	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	
Native Tiyol	1,656	0,163	1,377	0,360	1,154	0,594	1,090	0,424	0,025



Şekil 42: Dört grubun serum nativ tiyol seviyelerinin ortalama değerleri

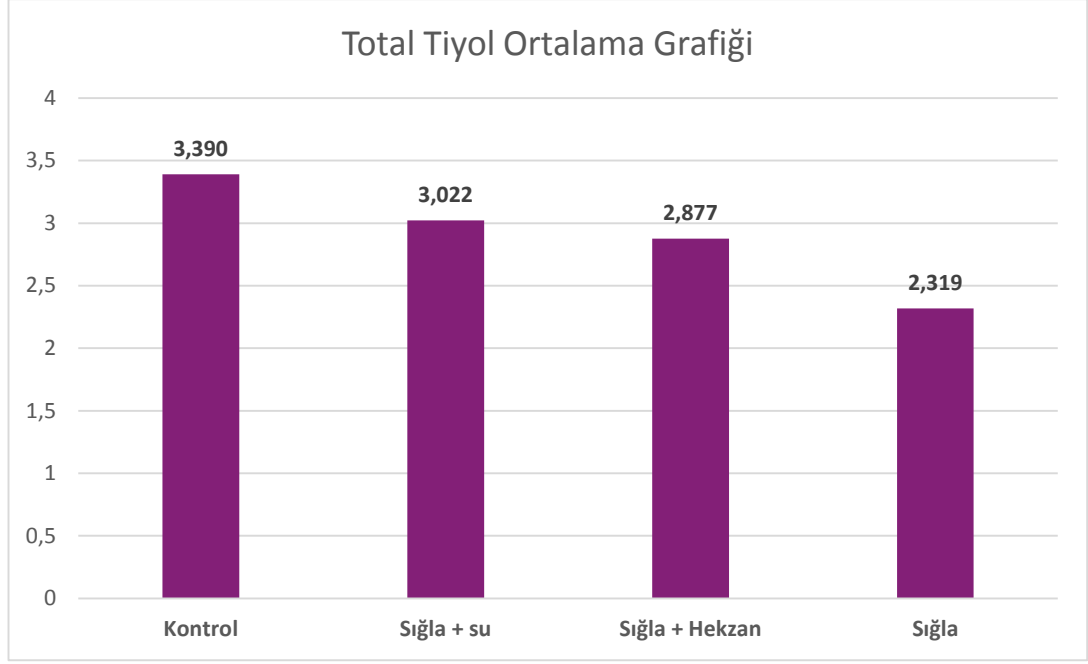
Her dört gruba ait sıçanların serum total tiyol seviyeleri değerlendirildi. Kontrol grunda 3,39 pg/ml, sığla+su ekstraktı grubunda 3,022 pg/ml, sığla+hekzan ekstraktı grubunda 2,877 pg/ml olarak hesaplandı. Sığla grubunda ise en düşük ortalama olan 2,319 pg/ml değeri hesaplandı (Kontrol grubu: 3,390±0,928. Sığla+Su grubu: 3,022±0,791. Sığla+Hekzan grubu: 2,877±1,016. Sığla grubu: 2,319±0,957. $p < 0,186$) (Tablo 20-21, Şekil 43).

Tablo 20: Dört grubun total tiyol sonuçları pg/ml

T-tiyol	3,197	3,240	2,243	2,882	0,865	0,855	2,719	2,547
Kontrol	1	2	3	4	5	6	7	8
T-tiyol	3,405	3,211	3,005	5,589	2,866	3,168	2,564	3,310
Sığla+su	9	10	11	12	13	14	15	16
T-tiyol	2,283	3,324	1,518	3,310	2,965	3,296	3,354	4,123
Sığla+hekzan	17	18	19	20	21	22	23	24
T-tiyol	1,689	2,582	1,895	1,916	3,729	3,791	4,376	3,036
Sığla	25	26	27	28	29	30	31	32
T-tiyol	3,197	3,240	2,243	2,882	0,865	0,855	2,719	2,547

Tablo 21: Dört grubun serum total tiyol düzeylerinin ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

	Kontrol		Sığla + Su		Sığla + Hekzan		Sığla		p
	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	
Total Tiyol	3,390	0,928	3,022	0,791	2,877	1,016	2,319	0,957	0,186



Şekil 43: Dört grubun serum total tiyol seviyelerinin ortalama değerleri

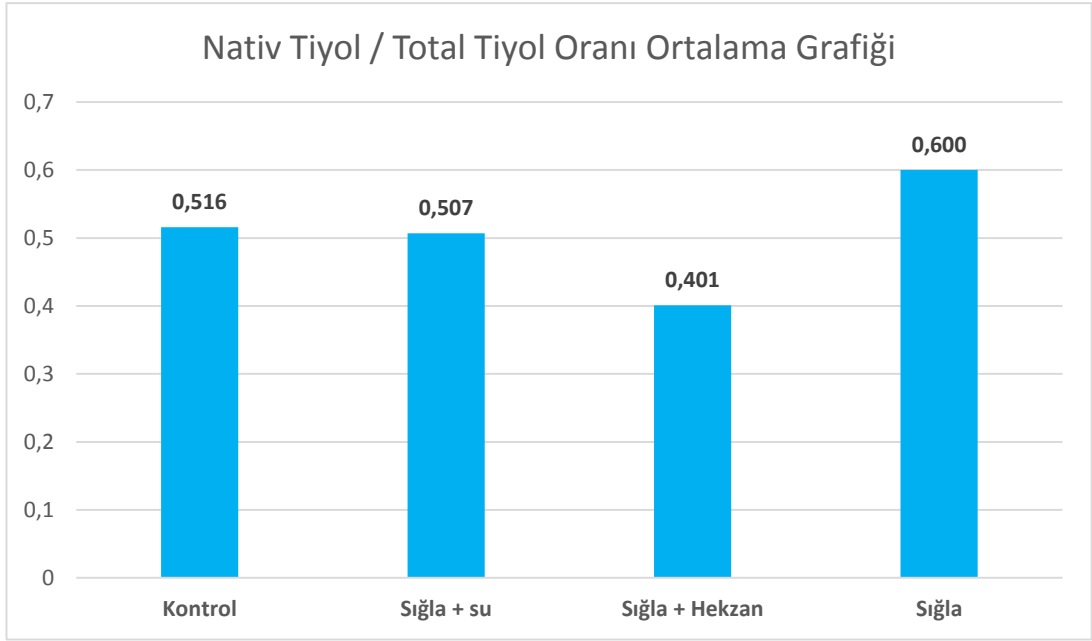
Her dört gruba ait sıçanların önce tek tek serum nativ tiyol ve total tiyol değerleri seviyeleri değerlendirildi. Her bir sıçanın nativ tiyol serum seviyesi değeri total tiyol serum seviyesi değerine oranlandı. Her sıçana ait oranların kendi grupları içinde ortalamaları alındı 0,600 ortalama ile en yüksek değer sığla grubunda görüldü. Kontrol grubu ve sığla+su ekstraktı grubu birbirine yakın şekilde sırasıyla 0,516 ve 0,507 oranlarında elde edildi. En düşük oran ise sığla+hekzan ekstraktı grubunun oran değerleri olan 0,401 idi (Kontrol grubu: $0,516 \pm 0,140$. Sığla+Su grubu: $0,507 \pm 0,272$. Sığla+Hekzan grubu: $0,401 \pm 0,150$. Sığla grubu: $0,600 \pm 0,395$. $p < 0,527$) (Tablo 22-23, Şekil 44).

Tablo 22: Dört grubun nativ tiyol/total tiyol oranlama sonuçları

Kontrol	1	2	3	4	5	6	7	8
N/T	0,456	0,514	0,573	0,291	0,546	0,494	0,791	0,464
Sığla+su	9	10	11	12	13	14	15	16
N/T	0,470	0,283	1,124	0,601	0,458	0,391	0,472	0,260
Sığla+hekzan	17	18	19	20	21	22	23	24
N/T	0,696	0,198	0,328	0,325	0,379	0,405	0,522	0,354
Sığla	25	26	27	28	29	30	31	32
N/T	0,546	0,239	0,635	0,210	1,206	1,161	0,550	0,251

Tablo 23: Dört grubun serum nativ tiyol/total tiyol ortalama, standart sapma değerleri, Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

	Kontrol		Sıgla + Su		Sıgla + Hekzan		Sıgla		p
	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	Ort.	±SS	
N-Titol/T-Tiyol	0,516	0,140	0,507	0,272	0,401	0,150	0,600	0,395	0,527



Şekil 44: Dört grubun serum nativ tiyol/total tiyol seviyelerinin oranı ortalama değerleri

TARTIŞMA

Plastik ve rekonstruktif cerrahinin en önemli uğraş alanlarından birisi de vücudun dış örtü tabakası olan cilt defektlerinin kapatılmasıdır. Gerek tümör eksizyonu travma gibi kazanılmış nedenlere bağlı gerekse de doğumsal anomaliler sonucu oluşan cilt defektlerinin tedavileri onarım piramidi sistemine gören basit yöntemden en karmaşık yöntemlere doğru yapılır. Onarım piramidindeki sıralama sırasıyla defektin sekonder iyileşmeye bırakılması, primer onarım, deri greftleri ile onarım, lokal, uzak ve serbest flepler ile onarım şeklindedir. Özellikle damar, sinir, tendon ve kemik gibi hayati ya da fonksiyonel önemi olan organ ve dokular üzerindeki cilt defektlerinin onarımı için deri flepleri oldukça sık kullanılmaktadır.

Plastik cerrahların en büyük silahı olan flep cerrahisi doku defektlerinin onarımında, şekil veya fonksiyonun tekrar sağlanması açısından sıklıkla kullanılır. Flep kullanımının geçmişi insanlık tarihi kadar eski olsa da flep yaşayabilirliğine ait soru işaretleri halen mevcuttur. Harold Gillies'in de dediği gibi "plastik cerrahi kan dolaşımı ile güzellik arasında bitmeyen bir savaş"tır (12).

Flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik birçok profilaktik ve terapötik önlem rekonstruktif cerrahinin gelişim sürecinde yer almıştır. Flep distalinde kan akımını arttıran sempatotik ajan ve vazodilatör ajan kullanımı, pıhtılaşmayı azaltmaya yönelik antitrombotik ve antikoagülan ajan kullanımı, serbest oksijen radikallerini temizlemeye yönelik antioksidan ajanların kullanımı, steroid ve non-steroid antiinflamatuvar ajanların kullanımı, kimyasal ya da cerrahi delay gibi birçok yöntem uygulanmış olmasına rağmen bütün bu yöntemlerin etkileri sınırlıdır ve daha etkili yöntem arayışı sürmektedir.

Yapılan birçok anatomik araştırma ile yeni flep tasarımlarına rağmen flep distal uçlarındaki nekroz rekonstruktif plastik cerrahide hala ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Flep kaybına yol açan iki ana nedenden biri primer iskemi iken diğer neden iskemi-reperfüzyon hasarıdır. İskemi reperfüzyon hasarına bağlı flep kayıpları ile ilgili sıçanlarla yapılmış deneysel patofizyolojik çeşitli çalışmalar mevcuttur (114, 115).

Flep kaybının önlenmesi amacıyla cerrahi geciktirmenin pediküllü flep üzerine etkisini incelemek için Mc Farlane ve ark. sıçanlarda kranial pediküllü dorsal deri

yarımada flebini her iki skapulayı birleştiren çizgi ile her iki posteriyor iliak çıkıntıları birleştiren çizgi arasında planlayarak literatüre kazandırmıştır (78).

Planlanan flebin büyüklüğü, sabit anatomik noktalara göre planlanması nedeniyle sıçanın büyüklüğüne göre değişmekteydi. Flebin aynı damarlar ile beslenmesi avantajdı, fakat nekroz alanlarının farklı büyüklükte olması ise dezavantaj oluşturuyordu. Yaptıkları çalışmada nekroz alanının toplam flep alanına oranı %22 ile %50 arasında değişmekteydi. Benzer nekroz oranlarını Myers ve Cherry'de yaptıkları çalışmada bulmuşlardır (79). Nekroz oranlarında bu denli büyük farklar olması istatistiksel olarak tutarlı sonuç elde edebilmek için deney gruplarında 100'ün üzerinde hayvan olmasını gerektiriyordu. Adamson ve ark. bu flebi kaudal pediküllü olarak 1:3 en boy oranıyla tasarlamışlardır. En tutarlı nekroz oranının kaudal bazlı hazırlanan 3 cm enindeki fleplerde olduğunu Khouri ve ark. yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (80). Flepler arası nekroz oranında büyük farklılıklar oluşmaması için kaudal tabanlı dar flepler avantajlı kabul edilmektedir. Bu flep modelinde birçok farklı modifikasyonlar yapılmış olsa da eni 3 cm, boyu 9 cm'lik kaudal tabanlı fleplerde daha az sayıda hayvanla daha anlamlı sonuçlar elde edildiği görülmüştür (81).

Yaptığımız çalışmamızda 3x9 cm büyüklüğündeki fleplerde, flebin pedikül kısmı her iki iliyak çıkıntıya uyacak şekilde kaudal bazlı şekilde planladık. Çalışma sonunda kontrol grubunda nekroze alanın toplam flep alanına oranını literatürdeki kontrol gruplarının nekroz oranlarına benzer olarak bulduk. Grup 1 Kontrol grubu: %35,73±9,09. Grup 2 Sığla+Su grubu: %34,22±8,44. Grup 3 Sığla+Hekzan grubu: %23,03±9,68. Grup 4 Sığla grubu: %20,02±9,95 (p<0,006).

Çalışmamızın istatistiksel verileri değerlendirildiğinde grup 4 sığla yağı ve grup 3 sığla+hekzan ekstraktı ile tedavi grubunda nekroz yüzdeleri birbirlerine yakın ve diğer iki gruba kıyasla anlamlı şekilde düşük olarak gözlendi (p<0,006).

Yasunaga ve ark. 2017 yılında cerrahi gecikterme uygulamasının yaş, komplikasyonlar, uzun hastanede yatış süresi gibi çeşitli nedenlerle yapılamadığı hastalara yeni bir alternatif olabilecek Near-Infrared Irradiation (Yakın Kızılötesi Işınlama-NIR) çalışması yapmışlardır. Çalışmanın sonuçlarında, NIR ışınlamasının flep yaşayabilirliğini arttırdığını gösterilmiştir (116).

Çalışmanın cerrahi geciktirmeye alternatif yöntem olabilecek diğer lazer türlerine göre uygulama şekli olarak üstünlüğü mevcuttur. Cerrahi geciktirme

amacıyla kullanılan çoğu lazer uygulamasının flep elevasyondan yaklaşık 7-14 gün kullanılması gerekmektedir (117-122). Er-YAG lazer ve CO₂ lazerin cerrahi geciktirme benzeri gösterebilmesi için 7 güne IPL Lazerin ise 14 güne ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (116, 123, 124).

Çalışmada NIR asisted non surgical delay yönteminde ışınlama ile flep elevasyonu arası bekleme periodu olmadığından instant delay (hazır delay) denilebilir. İdeal bir cerrahi geciktirme prosedürünün tek seansta, hemen etkili ve noninvaziv olup cerrahi geciktirme ile eşdeğer etkide olması beklenir. Bu yüzden NIR ışınlamasının bu üç şartıda sağlayan eşsiz bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (116).

Flep yaşayabilirliğinin arttırılmasına yönelik sistemik yolla trombolitik ajanlar, PGE1, heparin, aspirin ve steroid de klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Tüm bu ajanlar ek tedavi maliyeti, olası yan etki ve komplikasyonlar içermektedir. Bu nedenlerlen dolayı klinik uygulamada yaygınlaşmamıştır (125, 126). Flep yaşayabilirliğini arttırmak amacıyla daha düşük maliyetli, kullanımı kolay ve ulaşılabilir olmasının yanı sıra sistemik yan etkileri daha az olması nedeniyle topikal ajanlarla çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Saito ve ark. 2018 yılında ratlarda random paternli flep yaşayabilirliği üzerine transkütan CO₂ hidrojel tedavisinin flep sağ kalım bölgesinde yeni kan damarı sayısını ve VEGF ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Aynı zamanda topikal CO₂ hidrojel kullanılan grupta flep sağ kalım bölgesindeki kan akımı lazer doppler akım görüntülemesinde de arttığı gösterilmiştir. Topikal CO₂ hidrojel tedavisinin mekanizmasının Bohr etkisine bağlı olduğunu düşünmektedirler. Bu etki O₂-Hb ayrışmasının sağa kaymasına pCO₂'de artış ve ph'da azalmaya bağlıdır (127).

CO₂ tedavi grubunda HIF-1 α gen ekspresyonu anlamlı ölçüde düşük göstermiştir. Bunun HIF-1 α nın doku hipoksisi sonucunda anjiogenez kaskadı çalışmasının inhibisyonunda anahtar rolü oynadığından sonuç anlamlı olarak değerlendirilmiştir (127, 128).

CO₂ tedavi grubunda b-FGF gen ekspresyonu anlamlı şekilde fazla görüldü. FGF ailesinin en güçlü anjiogenetik etkili üyesi olan b-FGF yeni kan damarı oluşumunun tüm aşamalarında yer alır. Aynı zamanda makrofajların, fibroblastların ve endotel hücrelerinin yaralı dokulara göçünü indükleyerek yara iyileşmesi, kollajen sentezi, fibronektin ve proteoglikan senteziyle yeni epidermis oluşumunun tüm

basamaklarını etkiler (129). Bu nedenle transkutan CO₂ hidrojel tedavisi yara iyileşmesini uyaran anjiogenez ve fibroblast proliferasyonunu teşvik eder. Sonuç olarak çalışmada transkutan CO₂ hidrojel kullanımının cilt fleplerinin kan akımını arttırabileceğini ve bunun sonucunda da flep sağ kalımını arttırabileceğini göstermişlerdir (127).

Flep yaşayabilirliğinin arttırılması amacıyla kullanılan çeşitli topikal ajanlara göre maliyet açısından avantajı, kolay ve tekrarlanabilir olması nedeniyle A vitamini ve E vitamini ile ratlarda yapılan çalışmada olumlu sonuçlar elde edildi. Hassanpour ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada A ve E vitaminin rekonstruksiyon yapılmış dokularda serbest oksijen radikallerine karşı temizleyici ve flep sağ kalımını arttırıcı özellikte olduğu göstermişlerdir (130).

A Vitamini ve E Vitamini ile yapılan farklı bir çalışmada venöz iskemide kullanılması sonrasında flep yaşayabilirliğini arttırdığı fakat bu etkinin sinerjistik olduğu ortaya konmuş, vitaminlerin tek başına etkiyi göstermediği belirlenmiştir (131).

Topikal estradiol (E2) uygulamasının sıçanlarda iskemik deri flebinde sağ kalım üzerindeki etkisi olumlu olarak saptanmıştır. Düşük sistemik yan etki ve hedef dokuda lokal uygulama sayesinde suprafizyolojik konsantrasyonlara ulaşabilmesi klinik açıdan kolay uygulanabilir olması estradiol jelin avantajlarıdır. Estradiolun flep yaşayabilirliğindeki olumlu etkisini anti apoptotik etkisi, epitelyum rejenerasyonunu artırması, e-NOS ekspresyonunu arttırması ve NO seviyelerini arttırması sonucunda olduğu düşünülmektedir (132-135).

Topikal olarak kullanılan ajanlardan olan prostaglandinler arazişonik asit türevleridir. İnsan vücudunda metabolik olarak önemli bir rol oynamaktadır. Prostaglandinlerin flep sağkalımı üzerindeki faydalı etkileri iyi bilinmektedir. Prostaglandin E1 hem topikal hem de sistematik olarak kullanılır ve flepte sağkalıma olumlu etkileri bildirilmiştir (136, 137). Prostaglandinlerin topikal kullanımı, sistemik yolla kullanım yarı ömrü kısalttığından sistemik kullanımlarından daha başarılıdır. Prostaglandinler hem sıçan hem insan derisinden emilimlerinde etkilerini aynı yolla göstermişlerdir (138).

Prostanoidlerle tedavi edilen fleplerin hayatta kalma mekanizması cerrahi geciktirme benzeri etkisi olduğu düşünülmektedir (139). Cerrahi geciktirmede de

flep elevasyonunu takiben yaşayabilirliği arttırmak için vazodilatör etkili prostaglandinler sentezi artarken vazokonstriktör etkili olanların sentezi azalır.

Cerrahi geciktirme işlemi birden fazla ameliyat ve klinik takip gerektirmesi nedeniyle zahmetli ve yüksek maliyetlidir. Eskitaşçıoğlu ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bu çalışmada prostoglandinlerin flep mikrodolaşımında vazodilatasyon ve antitrombotik etki göstererek flep sağkalımını artırdığını göstermişlerdir (138).

Sistemik oksijen basıncının düşük olması flep dolaşımını etkileyen en önemlifaktörlerdendir. Buradan hareketle hiperbarik oksijen tedavisinin flep dolaşımı üzerine olan olumlu etkisi gösterilmiştir (140).

Ağır ve ark. yoğun HBO tedavisinin, sıçan aksiyal karın flebinde flep yaşayabilirliğini artırdığını ve iskemi reperfüzyon hasarının etkilerini azalttığını göstermişlerdir (141).

Arıcı ve ark. yaptığı çalışmada quercetin, iskemi/reperfüzyon (i/R) sırasında serbest radikallerin major kaynaklarından olan ksantin oksidaz enziminin aktivitesini inhibe ederek oksidatif hasarda azalma sağlanmasıyla kas flebindeki I/R hasarını azalttığı gösterilmiştir. Ksantin oksidaz sistemine etki ederek serbest oksijen radikali üretimini engelleyen allopurinol, karvedilol, superoksit dismutaz, resveratrol ve epoksisüksinil türevinin de deneysel olarak flep sağ kalımını artırdığı gösterilmiştir (142).

Oleik asidin topikal kullanımının ratlarda iskemi reperfüzyon hasarında ciltten penetre olabilen yağ asidi özelliği sayesinde flep sağ kalımını artırdığı Evans ve ark. tarafından 2004 yılında gösterilmiştir. Bu çalışma hem ameliyat öncesi dönemde iskemi reperfüzyona karşı profilaktik olarak kullanılabilmesi hem de invaziv olmayan kullanım şekli nedeniyle oleik asidin klinik açıdan önemli olabileceği vurgulanmıştır (143).

Kırkıl ve ark. 2016 yılında ozonlanmış zeytinyağının ratlarda deri flep modelinde neovaskülarizasyona etkisini araştırdıkları deneysel çalışmada hem ozonlanmış hem de normal zeytinyağının neovaskülarizasyonu artırdığını göstermişlerdir. Ozonlanmış zeytinyağının neovaskülarizasyona etkisi normal zeytinyağı ile tedavi grubuna göre daha yüksek olarak saptandı. Zeytinyağının fleplere topikal olarak uygulanmasının neovaskülarizasyona etkisini muhtemelen VEGF aracılı olduğunu düşünmekte (7).

Zeytinyağı esas olarak oleik asidin karışık trigliserit esterlerinden olan linoleik asit, palmitik asit ve stearik asit gibi bileşenlerden oluşur. Yağın bu kompozisyonu zeytin çeşidine, bölgeye, yüksekliğe, hasat zamanına ve ekstraksiyon sürecine bağlı olarak değişebilir (144). Pereira ve arkadaşlarının yara iyileşme modelinde kullandığı oleik ve linoleik asidin doza bağımlı şekilde VEGF- α ve interlökin 1 β seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (145). Smith ve arkadaşları da insan kemik iliği mezenkimal hücrelerinde oleik asit ve linoleik asitle indüklenen VEGF sekresyonunu göstermişlerdir (146). Sonuç olarak ozon ve zeytinyağının cilt flebine topikal uygulanması neovaskülarizasyonu artırır.

Yaptığımız çalışmada sığla yağı ve sığla yağının hekzan ekstraktı ile tedavi edilen deney gruplarında flep yaşayabilirliği diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0,006$).

Kargı ve ark. yaptığı çalışmada deksametazonun kullanımının flep yaşayabilirliğine doku ödemi ve inflamasyonu azalttığı ayrıca flep yaşayabilirliğini arttırdığını gösterilmiştir. Aynı çalışmada karnitin'in flep yaşayabilirliğindeki olumlu etkisini asetilkolin aracılığıyla vazodilatasyon mekanizmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada karnitin ve deksametazonun birlikte kullanımının flep yaşayabilirliğini ayrı ayrı kullanıma göre daha fazla olumlu etkilediği gösterilmiştir (55).

Yaptığımız çalışmada flep yaşayabilirliğinin yüksek görüldüğü sığla grubu ve sığla+hekzan ekstraktı grubunda papiller dermis ödemi ve retiküler dermis ödemi diğer gruplarla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak saptandı ($p < 0,001$ ve $p < 0,029$). Artmış flep yaşayabilirliğinin daha önce yapılmış birçok çalışmada da gösterildiği üzere azalmış doku ödemi ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Hücre içi glutatyonun (GSH) redoks döngüsü hücrenin antioksidanlara karşı savunma mekanizmalarının ana bileşenidir. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasara karşı artan toplam glutatyon düzeyleri ve glutatyon ile ilişkili enzimler en önemli biyokimyasal koruyucu sistemin parçalarıdır (147).

Glutatyon bir tripeptiddir (glutamat-sistein-glisin), hidrojen için elektron alıcısı olarak hizmet eder peroksit ve toksik olan okside olmuş her iki glutatyon (GSSG) arasında tiyol bağları oluşur. Başarılı yara iyileşmesi için endotel, keratinosit ve fibroblast gibi başlıca 3 farklı hücre tipi ve hücreler arası sitokinlerin fonksiyon gösterbileceği uygun mikroçevre gereklidir. İskemik yara iyileşmesi ya da flep

yaşayabilirliğinde yara iyileşmesine katılan hücrelerde oksidatif hasara karşı glutasyon seviyesi önemlidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iskemik yaralarda serbest oksijen radikallerinin hücre içi seviyelerinin arttığı ancak hücre içi glutasyon seviyelerinin ise azaldığı gösterilmiştir (148-150). Deveci ve arkadaşlarının ratlarda iskemi yarasında yaptıkları çalışmada topikal glutasyon uygulamasının yaradaki oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca topikal glutasyon tedavisi venöz ülser bası yaraları ve iskemik kronik yaralarda klinik olarak kullanılabilir (147).

Çalışmamızda oksidatif süreçteki etkinliği de araştırılan sıgla yağı ile tedavi edilen grup ve hekzan ekstraktı ile tedavi edilmiş grubun TOS seviyeleri düşük olarak gözlenmiştir ($p<0,581$). Elde edilen sonuçlar sıgla ile tedavi edilen fleplerde total toksidatif sürecin daha sınırlı olduğu hakkında fikir verebilir.

Literatürde flep sağ kalımını arttırmaya yönelik, antioksidanların veya antioksidan sistemi destekleyen ajanların topikal veya sistemik olarak kullanıldığı ve başarılı sonuçların alındığı birçok deneysel çalışma mevcuttur. Aydoğan ve ark. random rat flep modelinde, antioksidan ajan olan aminoguanidinini intraperitoneal olarak enjekte etmişler ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak flep viabilitesinin arttığını tespit etmişlerdir (151). Kerem ve ark. yaptıkları bir çalışmada güçlü bir antioksidan ajan olarak bilinen melatoninin bu özelliğinden yararlanarak, farklı dozlarda random rat flep modelinde uygulamışlardır. Bu amaçla melatonin ile ilgili 3 grup oluşturarak bir gruba subkutanöz melatonin enjeksiyonu, diğer gruba düşük doz intraperitoneal melatonin enjeksiyonu ve son gruba da yüksek doz intraperitoneal melatonin uygulamışlardır. Sonuç olarak doz arttıkça, flep viabilitesinin arttığını göstermişlerdir (152).

Süzek ve ark. 2015 yılında ratlarda karbon-tetraklorürle indüklenmiş karaciğer hasarı ve oksidatif strese karşı sıgla yağının koruyucu ve antioksidan etkisi hakkında yaptıkları çalışmada sıgla yağının serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu özellikte olduğunu göstermişlerdir (9).

Yaptığımız çalışmada oksidatif hasara karşı metabolizmanın kendini savunma sürecindeki genel durumu hakkında bilgi veren serum TAS düzeyleri de ölçüldü. Flep yaşayabilirliğinin yüksek olduğu gruplarda TAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p<0,138$).

Pazoki ve ark. çalışmalarında, rat dorsumunda planladıkları randomize flep distaline, flebi kaldırmadan önceanjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan

enalaprili farklı dozlarda intralezyonelenekte ederek viabiliteyi araştırmışlar ve doz artışı ile birlikte flep viabilitesinde deartış tespit edilmiştir (153).

Minoksidil aktif metaboliti minoksidil sülfat olan düz kaslarda direk gevşeme etki mekanizması ile hipertansiyona karşı kullanılan bir ajandır. Gümüş ve arkadaşları minoksidilin topikal etkisini rat dorsal cilt flebinde araştırmışlar ve flepte erken dönem etkisinin vazodilatasyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca çalışmada yer alan flep elevasyonundan 7 gün öncesinden itibaren minoksidil uygulanan grupta kontrol grubu ve elevasyondan itibaren minoksidil uygulanan gruba göre anlamlı derecede anjiogenezin yüksek olduğu ve flep yaşayabilirliğinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları minoksidilin flepte sadece vazodilatasyonu değil ayrıca anjiogenezi de indüklediğini göstermiştir. Minoksidil flep elevasyonundan yeterli zaman önce ve uygun dozda kullanılması durumunda flep vaskülaritesini artırmak için anjiogenetik olarak işlev gösterir (3).

2016 yılında nitrogliserin ve botulinum toksin-A'nın sıçanlarda random deri flebi yaşayabilirliği ile ilgili yapılan çalışmada botulinum toksininin flepte nekroz oranını daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu şekilde anlamlı ölçüde düşürdüğu gösterilmiştir (154, 155). Çalışmada aynı zamanda nitrogliserin ile botulinum toksini kendi aralarında kıyaslanmış olup botulinum toksin grubunun etkinliği daha yüksek bulunmuştur (5).

Abranson histamin gibi vazoaktif ajanların istenmeyen sistemik etki oluşturmadan topikal olarak kullanılabileceğini 1967 yılında göstermiştir (156). Junior ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada histaminin iontoforez yoluyla cilt flebi yaşayabilirliğini kontrol ve diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde arttırdığını göstermişlerdir (157).

Livaoğlu ve arkadaşları bir organoheparinoid olan mukopolisakkarid polisülfatı (Hirüdooid Krem) ratlarda random deri flebi yaşayabilirliğine etkisini araştırdıkları çalışmada flep sağ kalımını anlamlı derecede iyileştirdiğini göstermişlerdir (2).

Klinik olarak bir anti-inflamatuar ve anti-trombik olarak ajan olarak da kullanılan Hirüdooid'in topikal kullanım da fibrin oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak flep sağ kalımı konusunda kolay uygulanabilir, erişilebilir olması ve maliyet etkin olması bu farmakolojik ajanı klinik kullanım için ideal bir aday haline getirir (2).

Godoy ve ark. yaptığı çalışmada kapsaisinin topikal olarak uygulanması sıçanlarda random deri flebi yaşayabilirliğini anlamlı ölçüde arttırmıştır. Kapsaisinin topikal konsantrasyonlarında nörotransmitterler tükenir ve duyuşal sinir liflerinin iletkenliği tersine çevrilir. Bu nedenle kapsaisin ağrı tedavisinde kullanılır. Miyawaki ve arkadaşlarında kapsaisinin flep yaşayabilirliğindeki olumlu etkisini vazodilatatör nöropeptidler olan substans-P ve kalsitonin gen ilişkili peptide (CGRP) ayrıca artmış neovaskülarizasyona bağlamışlardır (4).

Goshen ve ark. deri flep viabilitesinde alfa bloker ajanlar olan fenoksibenzamin ile fentolaminitopikal ve lokal injeksiyon olarak uygulamışlardır. Her iki uygulama şeklinin de flep sağkalımını artırdığı ortaya koymuşlardır (158).

Huemer ve ark. random paternlileri fleplerinin viabilitesinin artırma amacı ile nonivamid ve nicoboksilkombinasyonunu 6 gün süre ile topikal olarak uygulamışlardır. Çalışma sonucundatopikal kombinasyonun uygulandığı grupta flep viabilitesinin önemli derecede arttığını göstermişlerdir (159).

2015 yılında Kumral ve ark. sığla yağı ile yapılan çalışmada sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan yanık yara modelinde sığla yağının yanık yara iyileşmesi üzerine etkileri gümüş sülfadiazine ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır (11).

Elde edilen sonuçlarda sığla yağının yanık yara iyileşmesini önemli düzeyde hızlandırdığı ve yara yerinde inflamasyon, kollajen birikimi, anjiogenez, granülasyon dokusu oluşumu ve epitelizasyon parametrelerinde olumlu etkileri ölçüldü. Sonuçlar yara iyileşmesinde gümüş silfadiazin ve sığla grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde olumlu görüldü. Ayrıca yara yerlerinden bakılan iyileşme düzeyi ile ilişkili olan hidrokşiprolin düzeylerinin de gümüş silfadiazin ve sığla ile tedavi gruplarında anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterildi ($p<0,05$). Bu sonuçlar sığla yağının yanık yara iyileşmesinde alternatif bir tedavi olabileceğini göstermiştir (11).

Ulusoy ve ark. flep yaşama oranını artırmak için sildenafil sitratın bir bölgeye lokal olarak uygulanabilmesi için fibrin yapıştırıcı ile birlikte kullanmışlar, bu

kullanım şekliyle hem sildenafilin hipotansiyon gibi sistemik yan etkilerinden korunmak istemişler hem de az miktarda etken madde ile sonuca ulaşmışlar. 2.5 mg/kg/gün ve 10 mg/kg/gün dozundan lokal sildenafil uygulaması yapılan gruplarda flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etki sağladığını görmüşlerdir (160). Çalışmamızda topikal olarak uygulamaya oldukça uygun olan sığla yağı kullanıldığından ilave herhangi bir yapıştırıcı ya da farklı bir ajana gerek kalmamıştır. Bu yüzden flep yaşayabilirliğini arttırmada kolay uygulanabilir, kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşünüyoruz.

Copaiba yağının topikal uygulamasının ratlarda deri flebi yaşayabilirliğine etkisini araştıran Estevao ve ark. flep nekroz alanlarında azalma, damar proliferasyonunda artış ve artmış doku onarımı bulgularına ulaştılar. Copaiba yağı ile tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fibroblast artışı ve neovaskülarizasyon ve artmış granülasyon dokusu göstermişlerdir. Copaiba yağının etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (161, 162). Anti-bakteriyel ve anti-fungal etkiler gibi birçok etkisinden içerdiği terpenoidler ve fenolik bileşiklerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca içerdiği terpenlerin birçok tıbbi amaçlı kullanılan bitkide aktif içeriğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (6).

Çalışmamızda kullandığımız sığla yağının literatürle uyumlu şekilde yapılan gaz kromatografik kütle spektrometre (GC-MS) analizinde sinnamik asit (%53,81), sinnamil alkol (%14,15), sinnamil asetat (%13,89), 3-fenil propanol (%8,51), linolenik asit (C18:2) (%4,55), estragole (%1,15) olarak saptandı. Mevcut istatistiksel verilerin sığla yağı içeriğinin yaklaşık %81,85 ini oluşturan ve biyoaktif etkileri birçok çalışmada da gösterilmiş olan sinnamik asit ve türevlerinin etkisi sonucunda gerçekleştiğini düşünüyoruz.

Öçsel ve ark. yaptığı domuzlarda kısmi ve tam kat kalınlıklı yara iyileşmesine sığla yağının etkilerinin araştırıldığı çalışmada hem re-epitelizasyon hem de granülasyon oluşumunun sığla yağı ile tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir. Çalışmada sığla yağının etkinliği yara bakımın

hidrokolloid yara örtüsü ve gümüş sülfadiazinle yapılan tedavi gruplarıyla da karşılaştırılmış sığla ile tedavi grubu gümüş sülfadiazinla benzer ancak hidrokolloid yara örtüsü grubundan üstün olarak görülmüştür (8).

Öçsel ve ark. sığla yağının etkilerini araştırdığı çalışma bizim çalışmamızın temelini oluşturmuş olup, yara iyileşmesi kadar flep yaşayabilirliğinin araştırılmasının da plastik cerrahi için önemi büyüktür. Çalışmamızın sonuçları Öçsel ve ark. çalışmasını destekler nitelikte olup sığla yağı tedavi grubu hem flep yaşayabilirliğini arttırmış, flep nekrozunu azaltmış olmasıyla diğer gruplara üstün bulunmuştur. Sığla yağı ile tedavi grubunda histolojik skorlama sonucunda ayrıca PMNL infiltrasyonu, eritrosit ekstrevasyonu, papiller ve retiküler dermis ödemi diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük olarak saptanmıştır. Sığla yağının bu etkilerini anti-inflamatuar etkinliğine bağlı olduğunu düşünüyoruz (8).

Zhang ve ark. yaptığı bir çalışmada sığla yağının yenidoğan Wistar ratlarından elde edilen kortikal astrositlerde deneysel oksijen-glukoz yoksunluğu ve reoksijenasyonun neden olduğu primer astrosit hasarında inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Sığla yağının bu etkiyi NF- κ B sinyal yolu aracılığı ile yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Oksijen-glukoz yoksunluğu /Reoksijenizasyonun neden olduğu primer astrosit hasarında sığla yağının nöroprotektif etkisinin bileşenlerini ve mekanizmalarının detaylarının nasıl işlediği ile ilgili gelecek araştırmalar oldukça önemlidir(163).

Yaptığımız çalışmada sığla yağının inflamatuvar hücrelerin aktivitelerinde etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Bu etkisini flep geçiş zonlarından yapılan biyopsilerde PMNL infiltrasyonun sığla yağı ile tedavi edilen sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde az olmasına bağlıyoruz. Veriler istatistiksel olarak incelendiğinde PMNL ve lenfosit infiltrasyonunun postoperatif 7. günde sığla grubunda sığla ve sığla+hekzan ekstraktı grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p<0,002$).

Ayrıca sığla yağı ile tedavi edilen flepte eritrosit ekstravazyonu ($p<0,004$), papiller dermis ödemi ($p<0,001$), retiküler dermis ödeminin ($p<0,029$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde az olmasının yine sığla yağının PMNL sayısındaki azalmaya ($p<0,002$) bağlı dolaylı antiinflamatuvar etkisine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Sığla yağı mide hastalıklarının tedavisi için kullanıldığında insan hücresi üzerinde sitotoksik ve genotoksik etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Karadeniz ve arkadaşlarının insan lenfosit hücreleri ile yaptığı in vitro çalışmanın sonuçları sığla yağının DNA hasarına neden olduğunu göstermektedir. İn vivo yapılan hayvan hücrelerinde yapılan çalışmalarda stiren ve sinnamil alkolün hücre çoğalmasının inhibisyonu ve sitotoksikite ile ilişkisi gösterilmiştir. Sığla yağının patojenik organizma üzerindeki toksik etkileri ise DNA hasarı, hücre zarının geçirgenliği üzerindeki etkileri ve hücre proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkileri ile açıklanmaktadır (164).

Çalışmamızda, Karadeniz ve ark. gibi sığla yağının hücre zarı geçirgenliği üzerindeki inhibitör etkisi ile örtüşür şekilde sığla yağı tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı şekilde eritrosit ekstravazyonununun az olduğunu gösterdik.

Aynı zamanda sığla yağının hücre proliferasyonu üzerindeki bu etkisi çalışmamızda biyopsi alanlarında nötrofil aktivitesini ve yoğunluğunu azalttığı görüldüğünden tarafımızca da desteklenmiştir.

Oskay ve ark. Türkiye’de bazı bitkilerin antimikrobiyal etkilerinin gösterilmesi ile ilgili yaptığı çalışmada Sığla yağının ethanolle hazırlanmış 8 mg/ml ile 22,2 mg/ml konsantrasyonlarda ekstraktının Staphylococcus aureus, Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Micrococcus luteus, Bacillus subtilis, Salmonella typhimurium, Pseudomonas fluorescens, Proteus vulgaris, Serratia marcescens, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes gibi mikroorganizmalara karşı etkinliği gösterilmiştir (165).

Lee ve ark. sıgla yağının ve komponentlerinin fitopatojenik funguslarla mücadele de antifungal özelliği ile kullanılabileceğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Bu çalışmada sıgla yağının bu etkinliğini sinnamil alkol ve hidroksi sinnamil alkol gibi içerdği organik bileşenlere bağlamıştır (166).

Çalışmamızda yalnızca cerrahi işlem gününde olmak üzere cerrahi saha temizliğinde antiseptik solüsyon olarak %10 povidon iyodür kullanılmış olup iyileşme ve flep takibi süresince ek antibiyotik profilaksisi ya da tedavisi uygulanmadı. Özellikle sıgla yağı ve sıgla yağının hekzan ekstraktı grubunda Oskay ve ark. yaptığı çalışmayı destekler nitelikte hiçbir enfeksiyon odağına rastlanmadı. Kontrol ve sıgla yağının su ekstraktı gruplarında birer sıçanda flep yaşayabilirliğini az düzeyde etkileyebilecek flep altında minimal püy görüldü.

Farklı bir çalışmada deri giyim endüstrisindeki doğal biyoaktif maddelere eğiliminin olması ve sıgla yağının antibakteriyel etkinliğinin olması nedeni ile ıslatma aşamasında kullanılabilirliği araştırılmış. Sonuçlar sıgla yağının artan konsantrasyonlarda ıslatma aşamasında antibakteriyel etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca sıgla yağının kekik yağı ile karıştırıldığında bakterisidal etkisi artmıştır. Bu etkiden cinnamik asidin dekarboksilasyonu ile oluşan styrene türevlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (110).

Nalbantsoy ve ark. 2016 yılında sıgla yağının hekzan, diklorometan ve methanol ile hazırlanan ekstraktlarla yaptıkları çalışmada antioksidan, sitotoksik ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (i-NOS) aktivitesini araştırmışlardır. İn-vitro olarak sıgla yağının belirli kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini göstermişlerdir. Sonuçlarda sıgla yağının su ekstraktı hariç diğer ekstraktlarının doz bağımlı şekilde aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Sıgla yağının anti-inflamatuar ve immünregülatör etki mekanizmasının i-NOS aktivitesine inhibisyon yapmasıyla etki ettiğini düşünmektedirler. Çalışmada ayrıca sıgla yağının antioksidan etkinliği de gösterilmiştir (109).

Çalışmamızda, Nalbantsoy ve ark. çalışmasına benzer şekilde sıçanlardan elde ettiğimiz TAS, TOS, nativ ve total tiyol serum seviyeleri biyokimyasal değerlendirme bulguları göz önüne alındığında sıgla yağının anti oksidan etkinliği bir kez daha göstermiş olduk.

Sıçanlarda random deri flebine sığla yağının etkilerini araştırdığımız çalışmada sığla yağının ve sığla yağının hekzan ekstraktının flep yaşayabilirliğini arttırdığını gösterdik. Sığla ve sığla hekzan ekstraktı grubunda nekroz alanlarının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını gösterdik. Ayrıca sığla yağının dokuda inflamasyona aracı olan hücrelerin fonksiyonlarını azalttığını, doku ödemi ve eritrosit ekstravazasyonunu azalttığını gözlemledik.

2015 yılında Kumral ve ark. sığla yağı ile yapılan yanık yara modelinde, sığla yağının yanık yara iyileşmesi üzerine etkilerini gümüş sülfadiazin ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır (11). Sığla yağının yanık yara iyileşmesini önemli düzeyde hızlandırdığı ve yara yerinde inflamasyon, kollajen birikimi, anjiogenez, granülasyon dokusu oluşumu ve epitelizasyon parametrelerinde olumlu etkileri ölçüldü.

Çalışmamızda Kumral ve ark. çalışmasına benzer şekilde flep yaşayabilirliği açısından vazgeçilmez bir unsur olan kan dolaşımının sağlanabilmesi için yeni damar oluşumunun ve flep damar yağunluğunun sığla ile tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığını gösterdik. Ayrıca sığla yağının iyileşme sürecinde doku fibroblast aktivitesini de etkileyerek flep yaşayabilirliğini arttırdığını düşünüyoruz.

Çalışmamızın, plastik cerrahların önemli tedavi enstrümanlarından olan fleplerin yaşayabilirliğinin daha iyi anlaşılabilmesi ve desteklenmesi için önemli buluyoruz. Literatürde sığla yağı ve flep cerrahisi ile ilgili daha önce çalışma bulunmadığından bu çalışmanın önemli bir eksiği dolduracağını düşünüyoruz. Sığla yağının flep dolaşımı üzerindeki etkilerinin yüzey alan ölçümleri, histolojik ve biyokimyasal analizler ile değerlendirildiği bu çalışmada yerel bir biyolojik ürün olan sığla yağının flep yaşayabilirliğine olumlu etkisi vurgulanmıştır. Sığla yağı ile ilgili gelecek çalışmaların hem plastik cerrahi hem de genel tıbbi literatürün gelişmesine faydalı olacağını umuyoruz.

SONUÇ

Doku defektlerin onarımında vazgeçilmez olan flepler rekonstrüktif cerrahinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Ancak gerek hastaya ait gerekse cerrahi tekniğe ait faktörler nedeniyle flep beslenme problemleri karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle çeşitli farmakolojik ajanların kullanımı, hiperbarik oksijen, cerrahi geciktirme gibi birçok yöntem denenmiş ve tüm bunlarla ilgili araştırmalar hızla devam etmektedir.

Deneysel çalışmamızda sıçanlarda, kaudal bazlı, random paternli, sırt cilt flebinin yaşayabilirliğini arttırmak üzere sığıla yağının farklı formlarının etkisini incelendi. Çalışmada topikal olarak kullanılan sığıla yağı ve yağın hekzan ekstraktının gözlemsel, histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirme bulguları olarak analiz edildiğinde flep yaşayabilirliğini arttırmada istatistiksel olarak etkin olduğu görüldü.

Sığıla yağı gibi etnofarmasötik tedavi yöntemlerinin birçok avantajı mevcuttur;

1- Oldukça ucuz olmaları,

2- Kolay temin edilebilmeleri, uygulanabilmeleri,

3- Lokal olarak kullanıldıklarından sistemik yan etkilerinin düşük olması

4-Antimikrobiyal etkilerinin olması ve ilave antibiyotik tedavilerine gereksinimin olmaması.

Sonuç olarak sığıla yağının flep yaşayabilirliğini arttırdığını gösterdik. Flebe olumlu etkisini azalmış inflamatuvar doku cevabı ve doku ödeminin yanı sıra artmış yeni damar sayısı ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. Çalışmanın biyokimyasal analiz değerlendirmesinde sığıla yağının antioksidan etkisi de gösterilmiştir. Literatürde sığıla yağının flep yaşayabilirliği ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla çalışmamız bu konuda bir ilk olup gerek doz gerek süre ile ilgili ideal sonuçların elde edilmesi açısından yapılacak çalışmalara öncü olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Serin M, Altinel D, Leblebici C, Biltekin B, Huseyinbas O, Kurt Yazar S, et al. Subdermal nitrous oxide delivery increases skin microcirculation and random flap survival in rats 2018. 1-8 p.
2. Livaoglu M, Kerimoglu S, Sonmez B, Livaoglu A, Karacal N. The effect of Hirudoid on random skin-flap survival in rats. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2010;63(6):1047-51.
3. Gumus N, Odemis Y, Yilmaz S, Tuncer E. Effect of topically applied minoxidil on the survival of rat dorsal skin flap. *Aesthetic plastic surgery*. 2012;36(6):1382-6.
4. Godoy GR, Liebano RE, Correa JB, Hochman B, Ferreira LM. Capsaicin on the viability of random-pattern skin flaps in rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2010;25(5):440-3.
5. Ghanbarzadeh K, Tabatabaie OR, Salehifar E, Amanlou M, Khorasani G. Effect of botulinum toxin A and nitroglycerin on random skin flap survival in rats. *Plastic surgery (Oakville, Ont)*. 2016;24(2):99-102.
6. Estevao LR, Medeiros JP, Baratella-Evencio L, Simoes RS, Mendonca Fde S, Evencio-Neto J. Effects of the topical administration of copaiba oil ointment (*Copaifera langsdorffii*) in skin flaps viability of rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2013;28(12):863-9.
7. Krkl C, Yigit MV, Ozercan IH, Aygen E, Gulturk B, Artas G. The Effect of Ozonated Olive Oil on Neovascularization in an Experimental Skin Flap Model. *Advances in skin & wound care*. 2016;29(7):322-7.
8. Ocsel H, Teke Z, Sacar M, Kabay B, Duzcan SE, Kara IG. Effects of oriental sweet gum storax on porcine wound healing. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2012;25(4):262-70.
9. Suzek H, Celik I, Dogan A, Yildirim S. Protective effect and antioxidant role of sweetgum (*Liquidambar orientalis*) oil against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Pharmaceutical biology*. 2016;54(3):451-7
10. Gurbuz I, Yesilada E, Demirci B, Sezik E, Demirci F, Baser KH. Characterization of volatiles and anti-ulcerogenic effect of Turkish sweetgum balsam (*Styrax liquidus*). *Journal of ethnopharmacology*. 2013;148(1):332-6.
11. Kumral B. Sıçanlarda Yanık Yara İyileşmesinde Topikal Olarak Uygulanan Sığla Yağının Etkileri 2015.
12. Taylor G, Palmer J. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *British journal of plastic surgery*. 1987;40(2):113-41.

13. Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator flaps: evolution, classification, and applications. *Annals of plastic surgery*. 2003;50(1):90-9.
14. Bhisagratna KL. An English translation of The Sushruta Samhita: based on original Sanskrit text: author; 1911.
15. Zimble MS. Gaspare Tagliacozzi (1545-1599): renaissance surgeon. *Archives of facial plastic surgery*. 2001;3(4):283-4.
16. Spalteholz W. Blutgefäße der Haut. *Anatomie der Haut*: Springer; 1927. p. 379-433.
17. Davis JS. *Plastic surgery: its principles and practice*: Blakiston; 1919.
18. Martín-Granizo R, Naval L, Costas A, Goizueta C, Rodriguez F, Monje F, et al. Use of buccal fat pad to repair intraoral defects: review of 30 cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997;35(2):81-4.
19. Orticochea M. The musculo-cutaneous flap method: an immediate and heroic substitute for the method of delay. *British Journal of Plastic Surgery*. 1972;25:106-108
20. Song Y-g, Chen G-z, Song Y-l. The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. *British journal of plastic surgery*. 1984;37(2):149-59.
21. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *British journal of plastic surgery*. 1989;42(6):645-8.
22. McGreor IA. "The arterial anatomy of skin flaps" by George C. Cormack and B. George H. Lamberty. First edition. Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 1986. £125. *Clinical Anatomy*. 1989;2(2):117-8.
23. Lamberty B, Healy C. Flaps: physiology, principles of design, and pitfalls. *Mastery of plastic and reconstructive surgery*. 1994;1:56-70.
24. Fisher J, Gingrass M. *Basic principles of skin flaps. Plastic, maxillofacial and reconstructive surgery* Baltimore: Williams and Wilkins. 1997:22-4.
25. Pavletic MM. Skin flaps in reconstructive surgery. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1990;20(1):81-103.
26. Thorne C, Chung KC, Gosain A, Guntner GC, Mehrara BJ. *Grabb and Smith's Plastic Surgery: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health*; 2014.
27. Achauer BM EE, Guyuron B, Coleman JJ, Russell RC, Vander, Kolk CA. *Flaps*. 2000. p. 261-90.
28. Lister G, McGregor I, Jackson I. The groin flap in hand injuries. *Injury*. 1973;4(3):229-39.
29. Mathes SJ, Hentz VR. *Plastic Surgery (8 volume set)*. Philadelphia PA: Saunders Elsevier. 2006.
30. McCarthy J. *Introduction to plastic surgery. Plastic Surgery*. W.B. Saunders Company, 1th edition 1990. 1-68 p.
31. Kayser M. R. PLH. *Surgical Flaps*. (In). *Selected Readings in Plastic Surgery*. 1995:1-58.
32. Vedder N. B. *Flap Physiology*. Mathes *Plastic Surgery*, 2nd ed., volume 1, Saunders Elsevier, Philadelphia,. 2006:483-506.
33. Akyol Ö. Şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004;5:15-25.
34. Gokpinar S, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. *Algal Anti-oxidans*2006.
35. Nilgün A, Sepici-Dinçel A, Koca C. *Diabetes Mellitus and Oxidative Stress*2006.

36. Khalil AA, Aziz FA, Hall JC. Reperfusion injury. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(3):1024-33.
37. Cormack GC, Lamberty BG. *The arterial anatomy of skin flaps*: Churchill Livingstone; 1994.
38. Khiabani KT, Kerrigan CL. Differing flow patterns between ischemically challenged flap skin and flap skeletal muscle: implications for salvage regimens. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(1):220-7.
39. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plastic and reconstructive surgery*. 1981;67(2):177-87.
40. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plastic and reconstructive surgery*. 1983;72(6):766-77.
41. Kaneko S, Okumura K, Numaguchi Y, Matsui H, Murase K, Mokuno S, et al. Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life sciences*. 2000;67(2):101-12.
42. A. I. Pinealektomize Ve Normal Sıçanlarda Melatonin Hormonunun Flep Yaşayabilirliğine Etkisi (Deneysel çalışma) Uzmanlık Tezi 2007.
43. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation*. 1983;67(5):1016-23.
44. MRMD. K. *Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery*, 1999; 9(2).
45. Sasaki A, Fukuda O, Soeda S. Attempts to increase the surviving length in skin flaps by a moist environment. *Plastic and reconstructive surgery*. 1979;64(4):526-31.
46. Toomey JM, Conoyer JM, Ogura JH. Vasodilating agents in augmentation of skin flap survival. *Otolaryngology and head and neck surgery*. 1979;87(6):757-62.
47. Mycek MJ HR, Champe PC. . Adrenergic antagonists. In: Mycek MJ, Champe PC, editors. *Lippincott s Illustrated Reviews: Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,. 2000:71-80.
48. Stein HJ, Fayman MS, Oosthuizen MM, Hinder RA. Verapamil improves survival of rat hyperemic island skin flaps. *Surgery*. 1989;106(4):617-22; discussion 22-3.
49. Knox LK, Stewart AG, Hayward PG, Morrison WA. Nitric oxide synthase inhibitors improve skin flap survival in the rat. *Microsurgery*. 1994;15(10):708-11.
50. Finseth F, Adelberg MG. Experimental work with isoxuprine for prevention of skin flap necrosis and for treatment of the failing flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 1979;63(1):94-100.
51. Celen O, Yildirim E, Berberoglu U. Prevention of wound edge necrosis by local application of dimethylsulfoxide. *Acta chirurgica Belgica*. 2005;105(3):287-90.
52. Angel MF, Narayanan K, Swartz WM, Ramasastry SS, Kuhns DB, Basford RE, et al. Deferoxamine increases skin flap survival: additional evidence of free radical involvement in ischaemic flap surgery. *Br J Plast Surg*. 1986;39(4):469-72.
53. Uhl E, Rosken F, Curri SB, Menger MD, Messmer K. Reduction of skin flap necrosis by transdermal application of buflomedil bound to liposomes. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;102(5):1598-604.
54. Mendelson BC, Woods JE. Effect of corticosteroids on the surviving length of skin flaps in pigs. *Br J Plast Surg*. 1978;31(4):293-4.
55. Kargi E, Deren O, Babuccu O, Hosnuter M, Erdogan B. Dual synergistic effect: the effect of dexamethasone plus carnitine on skin flap survival. *Annals of plastic surgery*. 2004;53(5):488-91.

56. Hosnuter M, Babuccu O, Kargi E, Altinyazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Annals of plastic surgery*. 2003;50(4):398-402.
57. Price MA, Pearl RM. Multiagent pharmacotherapy to enhance skin flap survival: lack of additive effect of nitroglycerin and allopurinol. *Annals of plastic surgery*. 1994;33(1):52-6.
58. Ji LL. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *The American journal of sports medicine*. 1996;24(6 Suppl):S20-4.
59. Parke DV. U-. Nutritional antioxidants and disease prevention; mechanism of laction, In: Basu TK, Temple NJ, Garg ML (eds). *Antioxidants in Human Health and Disease*, CABI Publishing. 1999:1-13.
60. JJ. K. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 3rd ed, Acedemic Press Inc. Ltd, London. 1980.
61. S. Y. Talasemi ve Demir Eksikliği Olgularında Oksidatif Hasarın Membran Proteinlerine Etkisi, Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana. 2002.
62. Robison WG, Jr., Kuwabara T. Vitamin A storage and peroxisomes in retinal pigment epithelium and liver. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1977;16(12):1110-7.
63. Beard ME, Davies T, Holloway M, Holtzman E. Peroxisomes in pigment epithelium and Muller cells of amphibian retina possess D-amino acid oxidase as well as catalase. *Experimental eye research*. 1988;47(6):795-806.
64. Chan AC, Chow CK, Chiu D. Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1999;222(3):274-82.
65. Draper HH. Nutritional modulation of oxygen radical pathology. *Advances in nutritional research*. 1990;8:119-45.
66. Kalaycıoğlu L SB, Nizamlıoğlu M, Bapınar N, Tiftik AM. . *Biyokimya Kitabı Konya Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayinevi Ünitesi*, Konya. 1998:43-66.
67. Karagül H FU, Altınta A, Sel T. *Klinik Biyokimya Meteksan*, Ankara 2000:249-56.
68. Vos RM, Van Bladeren PJ. Glutathione S-transferases in relation to their role in the biotransformation of xenobiotics. *Chemico-biological interactions*. 1990;75(3):241-65.
69. Mari M, Cederbaum AI. Induction of catalase, alpha, and microsomal glutathione S-transferase in CYP2E1 overexpressing HepG2 cells and protection against short-term oxidative stress. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;33(3):652-61.
70. Buhl R. Imbalance between oxidants and antioxidants in the lungs of HIV-seropositive individuals. *Chemico-biological interactions*. 1994;91(2-3):147-58.
71. Boehme DS, Hotchkiss JA, Henderson RF. Glutathione and GSH-dependent enzymes in bronchoalveolar lavage fluid cells in response to ozone. *Experimental and molecular pathology*. 1992;56(1):37-48.
72. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(24):16712-9.
73. Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clinics in laboratory medicine*. 1998;18(4):673-85.

74. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? Archives of biochemistry and biophysics. 1983;221(1):281-90.
75. Bendich A ML, Scandura O, Burton GW, Wayner DD. . The antioxidant role of vitamin C. Free Radic Biol Med. 1986;4:19-44.
76. Kobak Ö O, Anabilim MÜTFPvRC, Dalı S. Random Flep Modellerinde Farklı Geciktirme İşlemlerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması- Uzmanlık Tezi. 2001:49s.
77. M. B. Deneysel Mikrocerrahi. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret AŞ., 2005.
78. McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. THE DESIGN OF A PEDICLE FLAP IN THE RAT TO STUDY NECROSIS AND ITS PREVENTION. Plastic and reconstructive surgery. 1965;35:177-82.
79. Myers MB, Cherry G. Augmentation of survival in pedicle skin flaps by the chemical production of ischemia. Surgical forum. 1971;22:485-6.
80. Khouri RK, Angel MF, Edstrom LE. Standardizing the dorsal rat flap1986.
81. Khouri RK EL, Angel MF. The dorsal rat flap: an appraisal of the model. Surg Forum., 1986:598.
82. Arslan M, Sahin H. UNUTULAN BİR ORMAN ÜRÜNÜ KAYNAĞI: ANADOLU SIĞLA AĞACI (Liquidambar orientalis Miller) "A FORGOTTEN FOREST PRODUCT SOURCE: ANATOLIAN SWEETGUM TREE (Liquidambar orientalis Miller)"2016. 103-17 p.
83. Sağdıç O, Özkan G, Özcan M, Özçelik S. A Study on inhibitory effects of sıgla tree (Liquidambar orientalis Mill. var. orientalis) storax against several bacteria. Phytotherapy Research. 2005;19(6):549-51.
84. Acatay A. Sıgla Ağacı'nın (Liquidambar orientalis Mill.) Türkiye'de Yayılışı, Yeni Tespit Edilen Liquidambar orientalis var. suber varyetesi ve Sıgla Ağacı'na Musallat Olan Böcekler. İÜ Orman Fakültesi Dergisi, Seri A. 1963;8(2):40-56.
85. AYDINGÖZ M, BULUT S. Egenin Gizli Kalmış Şifa İksiri: Sıgla. Afyon Kocatepe University Journal of Science & Engineering. 2014;14(1).
86. ATAY Hİ. Sıgla Ağacının (Liquidamber oriemalis mill.)Önemi ve Silvikültürel Özellikleri. GÜ Orman Fakültesi Dergisi. 1985;35:15-21.
87. Davis PH. Flora of Turkey. Flora of Turkey. 1965.
88. İstek A, Hafizoğlu H. Sıgla ağacı (Liquidambar orientalis Mill.) odununun anatomik özelliklerinin belirlenmesi. Bartın Or Fak Dergisi. 2004(1).
89. İstek A. Sıgla Yağı (Storax)'nın Kimyasal Bileşenleri, KT Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 1994.
90. Velioğlu E, Kandemir G, İcgen Y, Çengel B, Alan M, Kaya Z. Türkiye'deki sıgla (Liquidambar orientalis Mill.) populasyonlarının genetik yapısının moleküler belirteçlerle belirlenmesi ve koruma stratejileri geliştirilmesi. Orman Ağaçları ve Tohumları Islah Araştırma Müdürlüğü Teknik Bülten. 2008(20):43.
91. Bozkurt Y, Göker Y. Sıgla odununun fiziksel ve mekanik özellikleri. İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi. 1990;40(2).
92. Gül GS. Sıgla ağacı (Liquidambar orientalis Mill.) kabuk siyrintilerinden yağ elde etme yöntemleri üzerine araştırmalar=. 1986.
93. İktüeren Ş, Acar İ. Sıgla Ağacı'nın (Liquidambar orientalis Mill.) Doğal Yayılışı, Sıgla Yağı Üretimi ve Pazarlaması. Ormancılık Araştırma Enstitüsü Yayınları Dergi Serisi. 1987;33(2):7-15.

94. BERKEL AA. Sığla Ağacı (*Liquidambar orientalis* Mill.) odununun makroskobik özellikleri ve anatomik strüktürü hakkında araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi A. 1955;5(1 ve 2).
95. Huş S. Orman mahsülleri kimyası: İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Yayınları; 1969.
96. Fernandez X, Lizzani-Cuvelier L, Loiseau AM, Perichet C, Delbecque C, Arnaudo JF. Chemical composition of the essential oils from Turkish and Honduras *Styrax*. *Flavour and Fragrance Journal*. 2005;20(1):70-3.
97. Kim J, Seo S-M, Lee S-G, Shin S-C, Park I-K. Nematicidal activity of plant essential oils and components from coriander (*Coriandrum sativum*), oriental sweetgum (*Liquidambar orientalis*), and valerian (*Valeriana wallichii*) essential oils against pine wood nematode (*Bursaphelenchus xylophilus*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008;56(16):7316-20.
98. Lingbeck JM, O'Bryan CA, Martin EM, Adams JP, Crandall PG. Sweetgum: An ancient source of beneficial compounds with modern benefits. *Pharmacognosy reviews*. 2015;9(17):1.
99. Guenther E. The essential oils. Vol. 5. The essential oils Vol 5. 1952.
100. Duru ME, Cakir A, Harmandar M. Composition of the volatile oils isolated from the leaves of *Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis* and *L. orientalis* var. *integriloba* from Turkey. *Flavour and fragrance journal*. 2002;17(2):95-8.
101. Saraç N, Şen B. Antioxidant, mutagenic, antimutagenic activities, and phenolic compounds of *Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis*. *Industrial Crops and Products*. 2014;53:60-4.
102. Akpolat O, Odabaş SÇ. KNIME Yazılımı İle Kimyasal Analiz Verilerinin Kümelenmesi. 18 Akademik Bilişim Konferansı; 03-06 Şubat 2016; Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2016.
103. Thomson G. The health benefits of traditional Chinese plant medicines: Weighing the scientific evidence. Rural Industries Research & Development Corporation, Publication No. 06/128, Project No. DAV-227A, 139 pp. 2007.
104. Fıçıcıoğlu S. Saflaştırılmış Sığla Balzamininin Analitik İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anadolu Üniversitesi, Eskişehir. 1988.
105. Aureli P, Costantini A, Zolea S. Antimicrobial activity of some plant essential oils against *Listeria monocytogenes*. *Journal of food protection*. 1992;55(5):344-8.
106. Baytop T. Therapy with medicinal plants in Turkey (p. 263). İstanbul: Sanal Press, Publication. 1984(3255).
107. Bozkurt Yılmaz GY. Orman Ürünlerinden Faydalanma Ders Kitabı İstanbul 1986.
108. AYDINGÖZ M, BULUT S. investigation of the Protective Effect of Sığla Oil Against Carbon Tetrachloride-induced Toxication in Kidney. *Journal of Applied Biological Sciences*. 2014(1):10-3.
109. Nalbantsoy A, Karış M, Karakaya L, Akgül Y. Antioxidant, cytotoxic and iNOS activity of *Liquidambar orientalis* Mill. resin extracts. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2016;41(3):198-205.
110. Bayramoğlu EE. Possibility of using Sigla tree (*Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis*) storax as bactericide in the soaking float. *Journal of the American Leather Chemists Association*. 2010.
111. Sova M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2012;12(8):749-67.

112. Chien S-C, Xiao J-H, Tseng Y-H, Kuo Y-H, Wang S-Y. Composition and antifungal activity of balsam from *Liquidambar formosana* Hance. *Holzforschung*. 2013;67(3):345-51.
113. Guo J, Duan J-a, Tang Y, Li Y. Sedative and anticonvulsant activities of styrax after oral and intranasal administration in mice. *Pharmaceutical biology*. 2011;49(10):1034-8.
114. Lorenzetti F, Salmi A, Ahovuo J, Tukiainen E, Asko-Seljavaara S. Postoperative changes in blood flow in free muscle flaps: a prospective study. *Microsurgery*. 1999;19(4):196-9.
115. Kerrigan CL, Stotland MA. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery*. 1993;14(3):165-75.
116. Yasunaga Y, Matsuo K, Tanaka Y, Yuzuriha S. Near-Infrared Irradiation Increases Length of Axial Pattern Flap Survival in Rats. *Eplasty*. 2017;17.
117. Acikel C, Kenkel JM, Ozturk S, Nojima K, Hoopman JE, Gokaslan ST, et al. Nonsurgical delay of dorsal rat cutaneous flap using a long-pulsed 1064-nm Nd: YAG laser with a contact cooling device. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;116(5):1411-20.
118. Odland RM, Poole DV, Rice RD, Koobs DH. Use of the tunable dye laser to delay McFarlane skin flaps. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1995;121(10):1158-61.
119. Odland RM, Rice Jr RD. Comparison of tunable dye and KTP lasers in nonsurgical delay of cutaneous flaps. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1995;113(1):92-8.
120. Cohen M, Kattan A, Gat A, Almogi N, Katzir A, Villan A, et al. Comparison of flash lamp pulsed-dye laser (585 nm) and conventional surgery in the delay of random dorsal rat flaps. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 1999;25(2):178-86.
121. Aslan G, Karacal N, Görgü M, Erdoğan B. Nonsurgical delay of cutaneous flaps using the flashlamp pumped pulsed dye laser. *Annals of plastic surgery*. 2000;44(3):277-81.
122. Erçöçen AR, Kono T, Kikuchi Y, Kitazawa Y, Nozaki M. Efficacy of the Flashlamp-Pumped Pulsed-Dye Laser in Nonsurgical Delay of Skin Flaps. *Dermatologic surgery*. 2003;29(7):692-9.
123. Reichner DR, Scholz T, Vanderkam VM, Gutierrez S. Laser flap delay: Comparison of erbium: YAG and CO (2) lasers. *The American surgeon*. 2003;69(1):69.
124. Cao Minh T, Do Hai X, Thi Ngoc P. Effects of intense pulsed light on tissue vascularity and wound healing: a study with mouse island skin flap model. *Plastic surgery international*. 2015;2015.
125. Vural E, Key JM. Complications, salvage, and enhancement of local flaps in facial reconstruction. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2001;34(4):739-51.
126. Akyürek M, Kayıkçıoğlu A, Safak T, Keçik A. The abdominal arteriovenous cross-flow flap of the rat. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;101(7):2012.
127. Saito I, Hasegawa T, Ueha T, Takeda D, Iwata E, Arimoto S, et al. Effect of local application of transcutaneous carbon dioxide on survival of random-pattern skin flaps. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2018;71(11):1644-51.
128. Schürmann C, Schmidt N, Seitz O, Pfeilschifter J, Frank S. Angiogenic response pattern during normal and impaired skin flap re-integration in mice: A comparative study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(8):1710-6.

129. Fayazzadeh E, Ahmadi SH, Rabbani S, Boroumand MA, Salavati A, Anvari MS. A comparative study of recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) and erythropoietin (EPO) in prevention of skin flap ischemic necrosis in rats. *Arch Iran Med.* 2012;15(9):553-6.
130. Hassanpour SE, Rostami K, Azargashb E, Saberi K, Hamraz SH, Vajari FF, et al. The Effect of Topical Vitamin A and E on Ischemic Random Skin Flap Survival. *World journal of plastic surgery.* 2019;8(1):58.
131. Bilgin-Karabulut A, Ademoğlu E, Aydın I, Erer M, Gökkuşu C. Protective effects of vitamins A and E pretreatment in venous ischemia/reperfusion injury. *Journal of reconstructive microsurgery.* 2001;17(06):425-30.
132. Shafighi M, Fathi AR, Brun C, Huemer GM, Wirth R, Hunger R, et al. Topical application of 17 β -estradiol (E 2) improves skin flap survival through activation of endothelial nitric oxide synthase in rats. *Wound repair and regeneration.* 2012;20(5):740-7.
133. Khalil RA. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension.* 2005;46(2):249-54.
134. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275(5302):964-6.
135. Satoh M, Matter CM, Ogita H, Takeshita K, Wang C-Y, Dorn GW, et al. Inhibition of apoptosis-regulated signaling kinase-1 and prevention of congestive heart failure by estrogen. *Circulation.* 2007;115(25):3197-204.
136. Senderoff DM, Israeli D, Zhang WX, Urken ML, Weinberg H. Iloprost improves survival of ischemic experimental skin flaps. *Annals of plastic surgery.* 1994;32(5):490-5.
137. Sawada Y, Sugawara M, Hatayama I, Sone K. A study of topical and systemic prostaglandin E1 and survival of experimental skin flaps. *British journal of plastic surgery.* 1993;46(8):670-2.
138. Eskitascioglu T, Gunay GK. The effects of topical prostacyclin and prostaglandin E1 on flap survival after nicotine application in rats. *Annals of plastic surgery.* 2005;55(2):202-6.
139. Knight K, Lepore D, O'Brien BM. Interrelationships between prostanoids and skin flap survival: a review. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids.* 1991;44(4):195-200.
140. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M, Newton GW, Yamaguchi KT. Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Archives of Surgery.* 1994;129(9):982-8.
141. Ağır H, Mersa B, Aktaş S, Olgaç V. Histologic effects of hyperbaric oxygen therapy administered immediately after or two hours after ischemia-reperfusion injury: a rat abdominal skin flap model. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat.* 2003;10(1):18-24.
142. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Annals of surgery.* 1985;201(3):357-9.
143. Hsu OK, Gabr E, Steward E, Chen H, Kobayashi MR, Calvert JW, et al. Pharmacologic enhancement of rat skin flap survival with topical oleic acid. *Plastic and reconstructive surgery.* 2004;113(7):2048-54.
144. Beltrán G, del Rio C, Sánchez S, Martínez L. Influence of harvest date and crop yield on the fatty acid composition of virgin olive oils from cv. Picual. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2004;52(11):3434-40.

145. Pereira LM, Hatanaka E, Martins EF, Oliveira F, Liberti EA, Farsky SH, et al. Effect of oleic and linoleic acids on the inflammatory phase of wound healing in rats. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*. 2008;26(2):197-204.
146. Smith AN, Muffley LA, Bell AN, Numhom S, Hocking AM. Unsaturated fatty acids induce mesenchymal stem cells to increase secretion of angiogenic mediators. *Journal of cellular physiology*. 2012;227(9):3225-33.
147. Kopal C, Deveci M, Öztürk S, Sengezer M. Effects of topical glutathione treatment in rat ischemic wound model. *Annals of plastic surgery*. 2007;58(4):449-55.
148. Rees R, Smith D, Li TD, Cashmer B, Garner W, Punch J, et al. The role of xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase in skin ischemia. *Journal of surgical Research*. 1994;56(2):162-7.
149. Adamson B, Schwarz D, Klugston P, Gilmont R, Perry L, Fisher J, et al. Delayed repair: the role of glutathione in a rat incisional wound model. *Journal of Surgical Research*. 1996;62(2):159-64.
150. Hwang C, Sinsky AJ, Lodish HF. Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum. *Science*. 1992;257(5076):1496-502.
151. Hakan Aydoğan AG, Hakan Parlakpınar, Nilay Aydoğan, Ahmet Acet. Aminoguanidinin Random Paternli Cilt Flebi Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi: Sıçanlarda Deneysel Çalışma. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:36-43.
152. Hakan Kerem OA, Utku Ates, Yigit Uyanıkgıl, Ebru Demirel, Sezer UB, Mehmet Turgut, Eser Sozmen, Ecmel Songur. The Effect of Melatonin on a Dorsal Skin Flap Model. . *Journal of Investigative Surgery*, Early Online, 1–8, ISSN: 0894-1939 print / 1521-0553 online. 2013;1-8:1-8.
153. Pazoki-Toroudi H, Ajami M, Habibey R, Hajiaboli E, Firooz A. The effect of enalapril on skin flap viability is independent of angiotensin II AT1 receptors. *Annals of plastic surgery*. 2009;62(6):699-702.
154. Kim TK, Oh EJ, Chung JY, Park JW, Cho BC, Chung HY. The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2009;62(7):906-13.
155. Kim YS, Roh TS, Lee WJ, Yoo WM, Tark KC. The effect of botulinum toxin A on skin flap survival in rats. *Wound repair and regeneration*. 2009;17(3):411-7.
156. Abramson D, Tuck JS, Buso E, Chu L. Physiologic and clinical basis for histamine by ion transfer. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1967;48(11):583-91.
157. Esteves Júnior I, Tacani PM, Liggieri VC, Ruggi BG, Ferreira LM, Liebano RE. Histamine iontophoresis on the viability of random skin flap in rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2009;24(1):48-51.
158. 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. *Annals of plastic surgery*. 1985;15(5):431-5.
159. Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, Gurunluoglu R, Piza-Katzer H, Schoeller T. Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with a topically applied combination of nonivamide and nicoboxil. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;111(3):1207-11.
160. Ulusoy MG, Uysal A, Kocer U, Karaaslan O, Cuzdan SS, Ayyildiz A, et al. Improved flap viability with site-specific delivery of sildenafil citrate using fibrin glue. *Annals of plastic surgery*. 2005;55(3):292-6.

161. Estevão LRM, Medeiros JPd, Baratella-Evêncio L, Simões RS, Mendonça FdS, Evêncio-Neto J. Effects of the topical administration of copaiba oil ointment (*Copaifera langsdorffii*) in skin flaps viability of rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2013;28(12):863-9.
162. Teixeira RKC, Yamaki VN, Yasojima EY, Brito MVH. Effect of copaiba oil in hepatic damage induced by acetaminophen in rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2013;28(7):526-30.
163. Zhang M, Ma Y, Chai L, Mao H, Zhang J, Fan X. Storax Protected Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation Induced Primary Astrocyte Injury by Inhibiting NF-kappaB Activation in vitro. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:1527.
164. Karadeniz B, Ulker Z, Alpsoy L. Genotoxic and cytotoxic effects of storax in vitro. *Toxicology and industrial health*. 2013;29(2):181-6.
165. Oskay M, Oskay D. Antimicrobial Screening of Some Turkish Medicinal Plants 2007. 176–81 p.
166. Lee Y-S, Kim J, Lee S-G, Oh E, Shin S-C, Park I-K. Effects of plant essential oils and components from Oriental sweetgum (*Liquidambar orientalis*) on growth and morphogenesis of three phytopathogenic fungi. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2009;93(3):138-43.