



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**RATLARDA Mc. FARLANE FLEP MODELİNDE
MİKROİĞNELEME İLE YAPILAN ÖN KOŞULLAMANIN
FLEP YAŞAMI ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Faruk ÜNVERDİ

KAYSERİ-2016



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

RATLARDA Mc. FARLANE FLEP MODELİNDE
MİKROİĞNELEME İLE YAPILAN ÖN KOŞULLAMANIN
FLEP YAŞAMI ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Faruk ÜNVERDİ

Danışman

Prof. Dr. Atilla ÇORUH

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2015-5326 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince aldığım eğitime büyük katkıları bulunan, kurduğu klinik ve oluşturduğu iç disiplini ile bizlere örnek olan, güncel bilgilere ulaşmamıza her daim öncülük eden değerli hocam Prof. Dr. Galip Kemali Günay ve değerli eşi Zehra Günay'a;

İnsana ve insan hayatına verdiği değerle bizlere örnek olan, eğitimim ve tez çalışma sürecim boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Atilla Çoruh ve değerli eşi Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu Çoruh'a;

Klinik ve pratik tüm bilgilerini bizlere aktaran, bizlere her yeni günde bir önceki günden daha ileriye ulaşabilmemiz konusunda destek olan, en mutlu günlerimizde ve en zor günlerimizde yanımda olan sevgili hocam Prof. Dr. İrfan Özyazgan ve değerli eşi Işıl Özyazgan'a;

Maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan ve bizlere hem hocalık hem ağabeylik yapan değerli hocam Doç. Dr. Teoman Eskitaşçıoğlu'na;

Klinikteki ilk günlerimden itibaren bizlere her zaman güzel örnek olan, desteğini esirgemeyen ve yeni ufuklar açan değerli abim, hocam Yard. Doç. Dr. Cemal Alper Kemaloğlu'na;

İyi günde ve kötü günde yanımda olmaya söz verdiği gibi desteğini ve sevgisini her daim yanımda bulduğum bu yola birlikte çıktığımız sevgili eşim Gülçin Ünverdi ve bugünlere ulaşmamda büyük fedakarlıklara katlanan ruh dünyamın büyük mimarları babam Ahmet Ünverdi, annem Aklime Ünverdi ve tüm aile fertlerime;

Birlikte çalışmaktan ve zaman geçirmekten büyük mutluluk duyduğum asistanlık sürecim boyunca bana çok büyük katkıları bulunan değerli arkadaşlarıma, hemşire hanımlara, yardımcı sağlık personellerimize;

Sonsuz sevgilerimle teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ	v
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FLEPLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Flep Sınıflaması	3
2.1.2. Derinin Kanlanması	4
2.2. Flepde Doku Kayıplarının Nedenleri ve Kayıpları Önlemeye Yönelik Çalışmalar.....	5
2.2.1. Flep Geciktirmesi.....	5
2.2.1.1. Erken Dönem Etkileri	6
2.2.1.2. Geç Dönem Etkileri.....	7
2.2.2. Ön Koşullama	7
2.2.2.1. İskemik Ön Koşullama.....	8
2.2.2.2. Hipertermik Ön Koşullama	8
2.2.2.3. Hipotermik Ön Koşullama	8
2.2.2.4. Farmakolojik Ön Koşullama	9
2.3. MİKRO İĞNELEME	9
2.4. MİKRO ANJİYOGRAFI	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. FLEP MODELİ	12

3.2. MİKRO İĞNELEME UYGULAMASI	13
3.3. DENEY PLANI.....	14
3.3.1. Kontrol Grubu.....	14
3.3.2. Cerrahi Geciktirme Grubu	14
3.3.3. Yarım milimetrelik mikro iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile yapılan 7 günlük ön koşullama grubu.....	15
3.3.4. Yarım milimetrelik mikro iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile yapılan 14 günlük ön koşullama grubu.....	15
3.3.5. Bir milimetrelik mikro iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile yapılan 7 günlük ön koşullama grubu.....	16
3.3.6. Bir milimetrelik mikro iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile yapılan 14 günlük ön koşullama grubu.....	17
3.4. DERİ BİYOPSİLERİ	17
3.5. FLEPLERDE NEKROZ ORANLARININ HESAPLANMASI.....	19
3.6. FLEP MİKRO ANJİYOĞRAFİSİ	20
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
3.8. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME:.....	21
3.9. DOKU VE PLAZMA VEGF DÜZEYİNİN ELISA İLE ÖLÇÜLMESİ.....	21
4. BULGULAR	23
4.1. FLEP CANLILIK ORANLARI	23
4.2. DOKU VE PLAZMA VEGF DÜZEYLERİ.....	26
4.3 DAMAR SAYILARI	27
4.4. MİKRO ANJİYOĞRAFİ	31
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	39
TEZ ONAY SAYFASI.....	48

KISALTMALAR

EGF	: Epidermal Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
HSP-32	: Heat Shock Protein 32
IGF-1	: Insulin like Growth Factor – 1
k.V	: Kilovolt
M.Ö.	: Milattan Önce
mAs	: Miliamper saniye
ml	: mililitre
NO	: Nitrik Oksid
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
pg	: pikogram
PGE₂	: Prostoglandin E ₂
PGF_{2α}	: Prostoglandin F _{2α}
TGF-β	: Transforming Growth Factor β
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor α
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
y.y.	: yüz yıl

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1.	Fleplerin Sınıflaması	4
Tablo 2.	Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Flep Canlılık Oranları	25
Tablo 3.	Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Plazma VEGF Düzeyleri (pg/ml).....	27
Tablo 4.	Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Doku VEGF Düzeyleri(pg/ml).....	27
Tablo 5.	Cerrahi İşlem Öncesinde Alınan Biyopsilerdeki Damar Sayıları	28
Tablo 6.	Flep Nekroz Sınırları Oluştuktan Sonra Alınan Biyopsilerdeki Damar Sayıları	31
Grafik 1.	Flep Canlılık Oranları.....	25
Grafik 2.	Doku ve Plazma VEGF Oranları.....	26
Grafik 3.	Cerrahi Öncesi ve Nekroz Oluştuktan Sonra Dokularda 1 mm ² , lik Alandaki Damar Sayıları.....	29

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Resim 1.	İliolomber perforatörlerin oklarla işaretlenmesi.	13
Resim 2.	Cerrahi geciktirme işlemi esnasında kaldırılması planlanan flebin planlanması.....	15
Resim 3.	Mikroiğneleme işlemi sonrasında sıçan dorsal bölge derisinde gözlenen noktasal tarzda kanama.	16
Resim 4.	Mikroiğneleme işlemi sonrasında flebin kaldırıldıktan sonra yerine dikilme görüntüsü.	17
Resim 5.	(Sol). Kontrol ve mikro iğneleme gruplarında cerrahi işlem öncesinde biyopsi alınan bölge	18
Resim 6.	(Sağ): Cerrahi geciktirme grubundan cerrahi işlem öncesinde biyopsi alınan bölge	18
Resim 7.	Cerrahi işlem sonrasında tüm gruplarda biyopsi alınan kritik zon.....	18
Resim 8.	Flep canlılık oranlarının bilgisayar destekli program aracılığıyla ölçülmesi	19
Resim 9.	Flebin distal kısmında bulunan nekrotik alanın bilgisayar destekli program yardımıyla işaretlenmesi.	19
Resim 10.	Baryum Sülfat enjeksiyonu esnasında kontrast maddenin koroner damarlar içinde dağılımının gösterilmesi.	20
Resim 11.	Mikro iğneleme uygulaması ile oluşturulan mikro yaralarda enflamatuvar hücrelerin yoğunlaşması, 14 gün. HE x40	24
Resim 12.	Artmış damarlanmanın gösterilmesi	30
Resim 13.	Gruplara göre mikro anjiyografide elde edilen görüntüler.....	32

RATLARDA McFARLANE FLEP MODELİNDE MİKROİĞNELEME İLE YAPILAN ÖN KOŞULLAMANIN FLEP YAŞAMI ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Onarım cerrahisinde fleplerde kısmen veya total kayıplar cerrahi onarımın önceden tahmin edilemeyen ve en istenmeyen komplikasyonudur. Günümüze kadar bu istenmeyen durumun önüne geçebilmek amacıyla çeşitli metotlar denenmiş ve hala denenmektedir. Bu metotlar arasında en sık uygulanan ve en güvenilir metot cerrahi flep geciktirmesidir. Bu çalışmanın amacı VEGF düzeyini arttırdığı bilinen mikro iğneleme uygulaması ile yapılan ön koşullamanın flep canlılığına etkisini ve bu etkinin kullanılan mikro iğneleme aletindeki mikro iğne uzunluğu ile uygulama süresine bağlı farklılık gösterip göstermediğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kontrol, cerrahi geciktirme ve mikro iğneleme uygulaması yapılan gruplara ayrılan 72 adet 4 aylık Sprague Dawley cinsi sıçanların sırtında 2×8 cm boyutlarında modifiye McFarlane flepleri kaldırıldı. Kontrol grubunda ek müdahale yapılmadan flepler kaldırılarak tekrar yerine dikildi. Cerrahi geciktirme grubunda flepler bipedikülü flep olarak kaldırıldı ve tekrar yerine dikildi. On dört günlük bekleme süresi tamamlandıktan sonra cerrahi geciktirme grubundaki flepler kaldırıldı ve tekrar yerine dikildi. Mikro iğneleme gruplarında 0,5 ve 1 mm iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti 7 ve 14'er gün uygulandıktan sonra flepler kaldırıldı. Flepler kaldırıldıktan 14 gün sonra flep canlılık oranları ölçüldü. Tüm gruplarda doku ve plazma Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) düzeyleri ölçüldü, toplam damar sayıları ve flep canlılık oranları saptandı. Her gruptan ikişer denekte mikro anjiyografi ile flep damarlanmasına dair görüntüler elde edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Flep canlılık oranı, kontrol grubunda $29,75 \pm 10,35$, cerrahi geciktirme grubunda $73,26 \pm 4,70$, mikro iğneleme yapılan gruplarda ise; 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $48,18 \pm 11,49$, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $62,65 \pm 11,05$, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $65,59 \pm 5,70$, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $69,57 \pm 9,41$ idi.

Doku VEGF düzeyi kontrol grubunda $578,166 \pm 168,715$ pg/ml, cerrahi geciktirme grubunda $909,749 \pm 377,257$ pg/ml, 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $667,930 \pm 238,376$ pg/ml, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $758,346 \pm 236,362$, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $693,824 \pm 57,642$ pg/ml, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $776,974 \pm 111,684$ pg/ml idi

Plazma VEGF düzeyi kontrol grubunda $217,588 \pm 16,222$ pg/ml, cerrahi geciktirme grubunda $240,698 \pm 16,775$ pg/ml, 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $218,169 \pm 15,125$ pg/ml, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $224,900 \pm 16,080$ pg/ml, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $224,342 \pm 18,516$ pg/ml, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $229,782 \pm 36,996$ pg/ml idi

Mikro anjiyografide cerrahi geciktirme grubunda flebin çok sayıda odaktan beslenmeye başladığı damar sayısı ve çaplarının diğer gruplardan daha fazla olduğu dikkati çekerken, mikro iğneleme yapılan gruplarda damar sayısı ve çapını en fazla arttıran grubun 1 mm iğne ile 14 günlük ön koşullama yapılan grup olduğu gözlemlendi.

Histopatolojik incelemede cerrahi işlem öncesinde alınan biyopsilerde 1 mm^2 lik alanda sayılan damar sayıları kontrol grubunda $8,4 \pm 1/\text{mm}^2$, cerrahi geciktirme grubunda $22,5 \pm 4,5/\text{mm}^2$, 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $17,2 \pm 2/\text{mm}^2$, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $19,8 \pm 3,7/\text{mm}^2$, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $19,2 \pm 2/\text{mm}^2$, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $21,6 \pm 3,7/\text{mm}^2$ idi. Cerrahi işlem sonrasında alınan biyopsilerde 1 mm^2 lik alanda sayılan damar sayıları kontrol grubunda $30,2 \pm 5,3/\text{mm}^2$, cerrahi geciktirme grubunda $32,2 \pm 9,8/\text{mm}^2$, 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $31,9 \pm 6,4/\text{mm}^2$, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $33,3 \pm 7,2/\text{mm}^2$, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $31,9 \pm 5,7/\text{mm}^2$, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $35,6 \pm 9/\text{mm}^2$ idi.

Sonuç: Mikro iğneleme uygulaması yapılan deneklerde damar sayısı ve flep canlılık oranları kontrol grubuna göre artış gösterdi. Mikro iğneleme uygulaması ile yapılan ön koşullamada cerrahi flep geciktirmesine yakın başarılı sonuçlar elde edildi.

EFFECT OF PRECONDITIONING BY MICRO NEEDLING ON FLAP VIABILITY IN RAT Mc FARLANE FLAP MODEL

ABSTRACT

Introduction: Partial or total flap necrosis is still the main complication of reconstructive surgery. Prevention of skin flap necrosis is the main aim of flap surgery. The most common and reliable method is flap delay which depends to increase the VEGF levels and angiogenesis. The aim of this study is to research the effect of different type of micro needling devices on flap viability, tissue and plasma VEGF levels, total vessel counts.

Material and Method: Control, flap delay and 4 micro needling groups were designed. Four month old 72 male Sprague Dawley rats were used. Modified McFarlane flap designed on rat dorsal skin. In control group, only skin flap was elevated and sutured to its place. In flap delay group, bipedicle flaps were elevated and 14. day the flap completely reelevated and resutured. In microneedling groups 0,5 mm and 1 mm needle length devices were used. Seven and fourteen days preconditioning was done by each needle length devices. At the last day of preconditioning flaps were elevated and sutured back to its place. At 14. day of flap elevation photographs of each rat was taken for flap necrosis area calculation, samples were taken for VEGF levels and histopathologic assesment of angiogenesis. Two rats were used for microangiography.

Results: Flap survival rates was $29,75 \pm 10,35$ in control group, $73,26 \pm 4,70$ in flap delay group, $48,18 \pm 11,49$ in 0,5 mm needle length 7 days micro needling group, $62,65 \pm 11,05$ in 0,5 mm needle length 14 days micro needling group, $65,59 \pm 5,70$ in 1 mm needle length 7 days micro needling group, $69,57 \pm 9,4$ in 1mm needle length 14 days micro needling group. Flap survival rate of all micro needling groups were significantly higher than control group.($p < 0,05$)

Skin tissue VEGF level was $578,166 \pm 168,715$ pg/ml in control group, $909,749 \pm 377,257$ pg/ml in flap delay group, $667,930 \pm 238,376$ pg/ml in 0,5 mm needle length 7 days micro needling group, $758,346 \pm 236,362$ in 0,5 mm needle length 14 days micro needling group, $693,824 \pm 57,642$ pg/ml, 1 mm needle length 7 days micro needling

group, $776,974 \pm 111,684$ pg/ml in 1mm needle length 14 days micro needling group. Skin tissue VEGF level of flap delay group was significantly higher than control group but there was no difference between micro needling and flap delay groups.

Plasma VEGF level was $217,588 \pm 16,222$ pg/ml in control group, $240,698 \pm 16,775$ pg/ml in flap delay group, $218,169 \pm 15,125$ pg/ml in 0,5 mm needle length 7 days micro needling group, $224,900 \pm 16,080$ pg/ml in 0,5 mm needle length 14 days micro needling group, $224,342 \pm 18,516$ pg/ml in 1 mm needle length 7 days micro needling group, $229,782 \pm 36,996$ pg/ml in 1mm needle length 14 days micro needling group.

Total vessel counts of micro needling and flap delay groups were significantly higher than control group, in skin samples of taken before flap elevation ($p < 0,05$) but there was no difference of total vessel counts of all groups, in skin samples of taken after 14 days of flap elevation.

Conclusion: Flap preconditioning by micro needling increased the flap survival rates. This increase shows difference with needle length and period of preconditioning. Flap preconditioning by micro needling increased the total vessel counts in skin samples of taken before flap elevation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Flepler, onarım cerrahisinde en sık uygulanan cerrahi işlemlerden biridir. Fleplerde oluşabilecek yetersiz kan akımına bağlı olarak, kısmi veya tama yakın doku kayıpları meydana gelebilmektedir. Bu durum onarım cerrahisinde hastanın ve doktorun başına gelebilecek en istenmeyen durumdur. Bu nedenle flepde doku kaybını azaltabilmek amacıyla çeşitli metotlar denenmiştir. Bunların arasında planlanan flebin iskemik bırakılması, büyüme faktörleri, çeşitli farmakolojik ajanlar, deriden elektrik uygulaması gibi metotlar bulunmaktadır (1-15). Günümüze kadar en etkin metot olarak cerrahi geciktirme bilinmekteyken yapılan bir rat deneysel çalışmasında cerrahi geciktirmeden daha başarılı sonuçlar da elde edilmiştir (15).

Mikro iğneleme aleti dönen bir silindirik yapı üstünde değişken sayıda mikro iğne içeren bir mekanizmadır. Dönen silindirik yapının genişliği değişkenlik gösterebilmekle birlikte en sık 0,5 cm ile 2 cm arasında olan modeller kullanılmaktadır. Silindirik yapı üstündeki mikro iğne sayısı 192 ile 1080 arasında değişmektedir. Mikro iğneler ise 0.5 mm ile 3 mm arasındaki uzunluklara sahip olabilmektedir. Günümüzde daha çok kozmetik amaçla yüz gençleştirme, skar tedavisinde ve ilaç emilimini artırma amacıyla kullanılmaktadır (16-17).

Mikroiğneleme uygulaması sonrasında Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor (FGF) ve Epidermal Growth Factor (EGF) düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Mikroiğneleme uygulaması yapılan alanlarda artan büyüme faktörlerine bağlı olarak yeni damar oluşumunda ve damar sayısında artış olduğu da saptanmıştır(18).

Bu çalışmada, random patern deri fleplerinde flep kaldırılmadan önce mikro iğneleme uygulaması yapılarak dokularda damarlanmanın arttırılması planlanmıştır. Bu sayede flep kaldırıldıktan sonra flepte dolaşım problemine fırsat vermeden doku kayıplarının önüne geçilmesi planlanmış ve diğer metotlara alternatif olabilecek uygulaması kolay, ucuz ve cerrahi girişim gerektirmeyen bir metot test edilmiştir. Bu çalışmada başarılı sonuçlar elde edildiği takdirde mikro iğneleme uygulaması klinikte kolaylıkla kendine yer bulabilecek ve fleplerde doku kayıplarının önüne geebilmekle birlikte daha büyük boyutlarda flepler kaldırılabilir. Bu sayede hastanede kalış sürelerinde ve tedavi maliyetlerinde azalma sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FLEPLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Flep, kan dolaşımını sağlayan bir pedikül ile vücuda bağlı, mobil deri ve/veya derialtı doku parçasıdır. Rekonstrüktif Plastik Cerrahide fleplerin kullanımı ile ilgili ilk bilgiler M.Ö 600 yılında Sushruta Samhita tarafından burun rekonstrüksiyonunda pediküllü flep kullanımına dairdir. Deri flepleri ilk dönemlerde kan akımının hangi damardan sağlandığı bilinmeyen random flepler olarak kaldırılmaktaydı. Mc Gregor ve Morgan'ın vücudun bazı bölgelerinde belli bir aksa sahip damarların olduğunu keşfetmeleri, flep cerrahisinde büyük bir öneme sahiptir(19). Bu sayede daha büyük boyutlarda fleplerin kaldırılması mümkün olmuştur.

Geciktirme fenomenine ihtiyaç olmadan daha büyük boyutlarda fleplerin kaldırılabilmesine dair ilk bilgiler Orticochea tarafından ortaya konmuştur. Orticochea deri fleplerinin kas ile birlikte kaldırılmalarını önermiştir(20). Mc Craw ve arkadaşları bu durumu kastan deriye giden muskükutan arterleri göstererek açıklamışlardır(21). Gelişen yeni tekniklerle 1970'li yıllarda mikroskop onarım cerrahisine girmiştir. Septokutanöz damarlar 1981 yılında keşfedildikten sonra bu damarların derinin dolaşımına katılması fikrinden yola çıkılarak fasyo kutanöz flepler uygulanmaya başlamıştır(22). Koshima ve Soeda yaptıkları çalışmayla perforatör flep uygulamasını başlatmışlardır(23).

2.1.1. Flep Sınıflaması

Flepler özelliklerine göre çeşitli sınıflandırmalara sahip tutulmuşlardır. Deri flepleri sahip oldukları kan akımına göre random ve aksiyel patern flepler olmak üzere temel iki

gruba ayrılırlar. Bunun dışında defekte olan uzaklığına, flebin hareketine, flebin içerdği dokulara, özelliklerine, kanlanmasına, transfer öncesi müdahalelere göre çeşitli sınıflara ayrılmışlardır(24).

Tablo 1. Fleplerin Sınıflaması

FLEPLERİN SINIFLAMASI

DEFEKTE YAKINLIK	HAREKET TÜRÜ	İÇERİK
● Lokal ● Uzak	● İlerletme ● Rotasyon ● Transpozisyon ● İnterpolasyon ● Jumping ● Serbest	● Kutanöz ● Fasyokutanöz ● Muskülokutanöz ● Osteokutanöz ● Omental ● Viseral ● Kas ● Kemik ● Sinir
KAN AKIMI	TRANSFERDEN ÖNCEKİ MANÜPLASYON	
● Random ● Aksiyel patern ● Fasyokutanöz ● Muskülokutanöz	● Geciktirilen ● Ekspansiyon ● Prefabrikasyon ● Prelaminasyon ● Preconditioning	

2.1.2. Derinin Kanlanması

İnsanda derinin kanlanması fasyokutan damarlar, muskülokutan damarlar ve direkt kutanöz damarlar aracılığıyla sağlanır. Bu damar yapıları derin dermis ve derialtı dokular arasında derin pleksusu, papiller ve retiküler dermis arasında ise yüzeysel pleksusu oluştururlar(25). Deriye kan akımını sağlayan en önemli kaynak subdermal pleksustur. Subdermal pleksus subepidermal pleksusa kan akımı sağlayan dallara sahiptir. Dermal papilla seviyesindeki kapillerler aracılığıyla da epidermisin beslenmesi sağlanır. Venöz dönüş de arteriyel akıma benzer şekilde papiller dermis seviyesinde venüller aracılığıyla başlar. Bu venüller subdermal pleksusa drene olurlar ve bu pleksus da segmental venlere drene olur.

Deri flepleri aksiyel patern ve random patern olarak kullanılabilir. Pedikül flebi besleyen damarları içeren bölgedir. Random patern fleplerin beslenmesini sağlayan

pedikül genişliği ile flebin boyu arasında kaldırılacakları bölgeye göre değişen bir oran söz konusudur. En /boy oranında farklılıklar gösterirler. Bu oran baş boyun bölgesinde 1:4 veya 1:5 olabilmekteyken; alt ekstremiteden kaldırılacak random patern deri flebinin oranı 1:1 olarak planlanmalıdır(25). Boy oranı bu değerlerin üzerinde yapılan fleplerde, flep distalinde nekroz gelişme ihtimali artmaktadır.

2.2. Flepde Doku Kayıplarının Nedenleri ve Kayıpları Önlemeye Yönelik Çalışmalar

Fleplerde doku kayıpları ameliyat sonrasında en istenmeyen durumlardan biridir. Planı düzgün yapılan fleplerde kayıpların en önemli nedenleri vasküler yetmezlik ve iskemi reperfüzyon hasarıdır. Vasküler yetmezlik tablosu hipotansiyon, vazokonstriktör ajan kullanımı, sigara kullanımı, trombüs oluşumu gibi nedenlerle karşımıza çıkabileceği gibi; ameliyat planının yanlış yapılması, cerrahi teknikte hatalar, pedikülün katlanması veya pediküle dışarıdan baskı uygulanması nedeniyle de oluşabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda flebin beslenmesinde en önemli dönemin ameliyat sonrasındaki ilk 48 saat olduğu saptanmıştır(26). Bu nedenle özellikle bu süre zarfı içerisinde flep altında hematoma olmamasına, pedikülün katlanmamasına, pediküle veya flebe baskı uygulanmamasına dikkat edilmelidir. Bunun dışında hastanın arter kan basıncının düşmemesine dikkat edilmelidir.

2.2.1. Flep Geciktirmesi

Geciktirme fenomeni flebin kaldırılmadan önce iskemik bırakılarak damarlanmasının artırılması temeline dayanır(27). Artmış damarlanma sayesinde random patern deri fleplerinde boy/en oranı daha yüksek tutulabilmekle birlikte, aksiyel patern flepler daha büyük boyutlarda kaldırılabilir. Flep geciktirmesi cerrahi olarak ve cerrahi dışı metotlarla yapılabilir. Günümüzde en sık uygulanan metot cerrahi flep geciktirmesidir. Cerrahi dışı flep geciktirmesinde ise farmakolojik ajanlar, akupunktur, elektroakupunktur, düşük dozda uygulanan lazer, flep kenarlarının klemplenmesi ve transkutanöz elektrik uygulanabilmektedir. Cerrahi flep geciktirmesi ise planlanan flebin iki kenarına tam kat insizyon yapılarak veya flebin iki kenarına tam kat insizyon yapıp flebi zeminden de kaldırıp bipediküllü flep haline getirilerek yapılabilir.

Flebin öncelikle bipediküllü flep haline getirilerek yapılan cerrahi geciktirmede daha başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir.

Flep geciktirmesinin 15.yy’ da Viano ailesi tarafından uygulandığı bilinmektedir. Burun rekonstrüksiyonu amacıyla ön koldan kaldırılan flep, 1 aylık geciktirmeye tabi tutulmuştur. Bu işlem daha sonra “geciktirme fenomeni” olarak 16. yy da Tagliacozzi tarafından tariflenmiş ve kol bölgesinde kaldırılan flepte uygulanmıştır(28). Yirminci yüzyıla geldiğimizde Gillies 1920 yılında tüp flep tekniğini tariflemiş ve geciktirme fenomeninin önemine değinmiştir(29). Flep geciktirmesi ile ilgili ilk deneysel çalışma 1965 yılında Milton tarafından yapılmıştır. Domuz modelinde yapılan çalışmada bir grupta ‘U’ şekilli flep kaldırılmış ve diğer grupta ise flep önce bipediküllü hale getirilmiştir. İki hafta geciktirme uygulandıktan sonra flep kaldırılmış ve gruplar arasındaki canlılık oranları karşılaştırılmıştır(30).

Flep geciktirmesi erken dönem ve geç dönemde olmak üzere çeşitli mekanizmalarla etki gösterir.

2.2.1.1. Erken Dönem Etkileri

Sempatik Denervasyon: Flebin elevasyonu sonrasında iskeminin en önemli nedeni hiperadrenerjik durumdur. Bu durum ameliyat sonrasında 30 saat kadar devam edebilir. Hiperadrenerjik durumda prekapillerik sfinkterlerde vazokonstrüksiyon oluşur ve kan akımı arteriovenöz anastomozlar aracılığıyla kapiller yatağı bypass eder. Bunun sonucunda dokularda iskemi meydana gelir(31).

Anjiozom ve Choke Damarlar: Taylor ve Palmer aynı kaynak arterden beslenen birleşik bir doku bloğunu yani anjiozomları tariflemişlerdir(32). Komşu anjiozomlar birbirlerine çapı değişmeyen gerçek anastomoz veya çapı değişebilen choke damarlarla bağlıdırlar. Planlanan flebe geciktirme işlemi yapılarak iskemik bırakıldığında choke damarlarda vazodilatasyon meydana gelerek flebin distaline de yeterli kan akımının ulaşması sağlanabilmektedir.

Doku Metabolizmasında Erken Dönemde Meydana Gelen Değişiklikler: İskemik bırakılan veya kontrollü iskemi ve reperfüzyon uygulanan dokuların iskemiye toleransı artar. Geciktirme yapılarak iskemik bırakılan dokuların enerji ihtiyaçlarını azalttıkları,

daha iyi bir mikro sirkülasyona sahip oldukları, daha az oksijen radikali ürettikleri ve daha düşük apoptozis oranlarına sahip oldukları görülmüştür.

2.2.1.2. Geç Dönem Etkileri

Doku Metabolizmasında Geç Dönem Etkiler: Flebe geciktirme işlemi yapıldığında araşidonik asit metabolitlerinde özellikle $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve Thromboxane A_2 düzeylerinde belirgin bir artış gözlenir. Geciktirme işlemi yapıldıktan sonra yeni yerine transfer edilen flepte Thromboxane A_2 düzeyinde, geciktirme işlemindeki düzeyde artış gözlenmez. Bu durumun tam aksine damarlarda vazodilatasyon oluşturan PGE_2 metabolitinin düzeyinde artış gözlenir(33-37).

Neovaskülarizasyon: Flep geciktirmesinde vasküler değişikliklerin primer uyarıcı iskemidir. Angiogenic faktörler olan β - FGF ve VEGF düzeyleri geciktirme yapılan fleplerde artış gösterir ve yeni damar oluşumunu artırır. Bu maddelerin dışarıdan flebe verilmesiyle geciktirme benzeri bir tablo oluşturabilmektedir. Carroll ve arkadaşları köpek modelinde yaptıkları çalışmada β - FGF verilerek geciktirme benzeri etki oluşturarak latissimus dorsi kas flebinde perfüzyonun ve canlılığın arttığını göstermişlerdir(38). İskemi durumunda özellikle VEGF gibi büyüme faktörleri salınır ve kemik iliği kökenli endotelyal progenitör hücreler üretilir. Bu hücreler iskemik dokuya göç ederek neovaskülarizasyonu başlatır. 14. günde bu hücreler vasküler kordlar oluşturur ve 21. günde tam anlamıyla fonksiyonel damarlar oluşur. Geciktirme operasyonu sonrasında kemik iliği kökenli progenitör hücrelerin 3 ila 7. günler arasında iskemik dokuda saptanabileceği bildirilmiştir. Bu hücreler aracılığıyla oluşan damarların dolaşıma en erken 14. gün ve sonrasında destek olabilmektedir. Bu nedenle geciktirme sonrasında doku transferi için en uygun zaman 14. gün olarak kabul görmüştür(39).

2.2.2. Ön Koşullama

Flep cerrahisi öncesinde flebi belli bir strese maruz bırakarak canlılığını arttırmak amacıyla yapılan işleme “ön koşullama” denir. Ön koşullama ilk olarak 1986 yılından Murry tarafından kalpteki afferent damarlarda meydana gelen kısmi oklüzyon sonucunda oluşan hücre ölüm oranlarının sonraki tekrarlamalarda giderek azalmasıyla

tariflenmiştir(40). Kalpte ön koşullama işleminin tariflenmesinden sonra çeşitli organlara yönelik cerrahi işlemlerde uygulanmıştır(41-46). Dokularda iskemiye karşı toleransı arttırabilmek amacıyla değişik ön koşullama metotları uygulanabilmektedir.

2.2.2.1. İskemik Ön Koşullama

İskemik ön koşullama dokunun belli bir periyot boyunca iskemik bırakılıp sonrasında reperfüzyonun sağlanmasıyla dokunun iskemiye karşı toleransının arttırılması ve iskemi reperfüzyon hasarının engellenmesi temeline dayanır. İlk olarak Murry tarafından tarif edilmiş olmakla birlikte flep cerrahisinde ilk olarak 1992 yılında Mounsey tarafından deneysel çalışmada yer almıştır(47). İskemik ön koşullama sayesinde arteriolar vazospazm engellenir. Bu sayede kapiller yataktan kan akımının tekrar geçmesi sağlanır. Ayrıca kan akımını arttırıcı etkisi sayesinde iskemik ön koşullama fleplerde doku kaybının önüne geçilmesini sağlamaktadır(48-50).

2.2.2.2. Hipertermik Ön Koşullama

Dokunun yaklaşık 42 dereceye kadar ısıtılarak heat shock proteinlerinin sentezlenmesi temeline dayanır. Heat shock proteinleri hücreyi unspezifik faktörlere karşı koruyarak hücrenin ölümünü engeller. Heat shock proteinlerinin yapılan çalışmalarda kalp, beyin, karaciğer ve böbrekte iskemik hasarı engelleyip dokuları koruduğu gösterilmiştir(51-54). Hipertermik ön koşullama lokal olarak veya sistemik olarak uygulanabilmektedir. Her iki türlü uygulama ile de fleplerdeki canlılık oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür(55-56).

2.2.2.3. Hipotermik Ön Koşullama

Hücre metabolizmasının yavaşlatılmasının yanı sıra HSP-32 olarak da bilinen Hem oksijenaz enziminin aktivasyonu sonucu ortama antioksidan etki gösteren bir madde olan biliverdin salınır. Biliverdin antioksidan ve antienflamatuar özelliklere sahiptir. Biliverdinin sahip olduğu bu özellikler sayesinde ortama salınan serbest radikallerin toksik etkileri engellenmekte ve fleplerde canlılık oranlarında artış olduğu görülebilmektedir. Heat Shock Proteinlerinin düzeyi hipotermik ön koşullama yapıldıktan 24 saat sonra en yüksek düzeylere ulaşmaktadır(57). Bu nedenle cerrahi esnasında yapılan hipotermik ön koşullama ile istenilen başarı elde edilemeyebilir. Bu

durumun önüne geçmek için hipotermik ön koşullama cerrahiden en az 24 saat önce uygulanmalıdır.

2.2.2.4. Farmakolojik Ön Koşullama

Farmakolojik ön koşullamada amaç kritik düzeydeki iskemi veya iskemi – reperfüzyon hasarına karşı flep canlılığını arttırmaktır. Çeşitli ilaçların farklı etki mekanizmalarından faydalanılarak flep canlılıkları arttırılmıştır. Dextran ve Heparin mikrosirkülasyonu koruyarak flep canlılığında artışa yardımcı olmuşlardır(58). Verapamil, İsoxsuprine ve NO gibi bazı ilaçlar vazodilatasyon oluşturarak dolaşımı arttırma yoluyla flep canlılığında artışa yardımcı olmuşlardır(59-61). Prostoglandin analogları, Xanthine analogları, Deksametazon ve Calcitonin Gene Related Peptid gibi bazı ilaçlar ise anti inflamatuvar etki göstererek lökosit infiltrasyonunu ve oksijen radikali sentezini azaltarak flep canlılık oranlarında artış sağlamışlardır(62-65).

Büyüme faktörleriyle de ön koşullama oluşturulabilmektedir ve yeni damar oluşumunu uyarma temeline dayanmaktadır. Höckel ve arkadaşları 1989 yılında tavşan modelinde yaptıkları çalışmada Angiotropini deri flebinde lokal olarak uygulamış ve bu maddenin nekrozu engellediğini göstermişlerdir(66). Bu çalışmadan kısa bir zaman sonra β - FGF 'nin pediküllü deri fleplerine subkutan uygulanması sonucunda flep canlılığında artış olduğu gözlenmiştir(67). Damarlanmayı arttıran büyüme faktörlerinden biri olan VEGF 'nin de sistemik veya lokal uygulaması sonucunda flep canlılığında artış olduğu gösterilmiştir(68-70).

2.3. MİKRO İĞNELEME

Mikro iğneleme aleti deride mikro kanallar oluşturan dönen bir silindir üzerinde çeşitli sayılar da iğne bulunduran bir mekanizmadır. Dönen silindirik yapının genişliği değişkenlik göstere bilmekle birlikte en sık 0,5 cm ile 2 cm arasında olan modeller kullanılmaktadır. Silindirik yapı üstündeki mikro iğne sayısı 192 ile 1080 arasında değişmektedir. Mikro iğneler ise 0,5 mm ile 3 mm arasındaki uzunluklara sahip olabilmektedir. Günümüzde daha çok kozmetik amaçla yüz gençleştirme, skar tedavisinde ve ilaç emilimini arttırma amacıyla kullanılmaktadır. Mikro iğnelemenin keşfinde en önemli aşama Orentreich' in skar tedavisinde subcision dermal needling

metodunu kullanmasıdır. Skar dokusunun bulunduğu alana iğne ile girilerek bantların kırılması, yeni bir bağ doku oluşumunun stimüle edilmesi ve deprese alanların düzeltilmesi planlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir(71). Bu çalışmayı baz alan Fernandes tarafından günümüzde kullanılmakta olan mikro iğneleme aleti keşfedilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır.

Mikro iğneleme uygulaması sonrasında uygulamanın yapıldığı bölgede değişen sayılarda mikro kanallar oluşmaktadır. Oluşan kanal sayıları mikro iğneleme aletinin üstünde bulunan iğne sayısına ve uygulama esnasında yapılan geçiş sayısına bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Bu durumu aydınlatmak için Kalluri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 370µm (0.37 mm) iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile 15 geçiş ile cm² de ortalama 198 mikro kanal oluştuğunu yayınlamışlardır. Doddaballapur ise yaptığı çalışmada 15 geçiş ile cm² de ortalama 250 mikro kanal oluştuğunu saptamıştır(72-73).

Oluşturulan mikro yaraların iyileşme süreleri de kullanılan mikro iğneleme aletindeki iğne uzunluklarına ve geçiş sayılarına bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Kalluri ve arkadaşları 370 ve 770 mikrometre uzunluğa sahip 2 farklı mikro iğneleme aletiyle oluşturdukları mikro kanalların kapanma sürelerini karşılaştırmış ve 370 mikrometre (0,37 mm) uzunluğundaki mikro iğneleme aleti ile oluşturulan mikro kanalın ortalama 12 saatte kapandığı, 770 mikrometre uzunluğundaki mikro kanalın ortalama 18 saatte kapandığını saptamışlardır(72).

Etki mekanizmasına bakıldığında mikro iğneleme aleti kullanılarak deride çok sayıda mikro yara oluşturularak yara iyileşmesinin uyarılması planlanır. Oluşan mikro kanallar aracılığıyla yara iyileşmesinin tüm evrelerini içeren süreç başlar. İnflamasyon fazında VEGF, β-FGF, PDGF, TNF-α, TGF- β gibi mediatörler salınarak keratinositler ve fibroblastlar uyarılır. Uyarılan fibroblastlar aracılığıyla kollajen sentezi başlar. Ayrıca yeni damar oluşumunda etkin görev alan büyüme faktörlerinin düzeylerinin artmasına bağlı olarak uygulama yapılan alanda yeni damar sayısında artış olduğu gözlenir(74).

Kollajen miktarını arttırması ve diziliminde düzelme sağlaması sayesinde klinikte kullanım alanı bulmuştur. Özellikle deprese skar tedavisinde uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir(16). Yanık sonrası gelişen hipertrofik skar ve

hiperpigmentasyon tedavisinde de kollajenin yeniden diziliminde ve miktarında oluřturduđu etkiye bađlı olduđu dűřűnűlen bařarılı sonuçlar elde edilmiřtir(17).

2.4. MİKRO ANJİYOĞRAFİ

Deneyssel modellerde fleplerin vaskűler yapısını gűstermek amacıyla sıklıkla bařvurulan ve en gűvenilir metotlardan biri mikro anjiyografidir(15,75). Mikro anjiyografide temel mantık intra vaskűler alana kontrast maddenin verilerek damar iinin kontrast madde ile doldurulması ve bu sayede damarların radyolojik gűrűntűleme metotlarıyla gűrűnűr hale getirilmesidir.

Mikro anjiyografi hazırlıđı esnasında kontrast maddenin vaskűler yatađa verilmesi için çeřitli metotlar tariflenmiřtir(15,76,77,78). Bu metotlarda kontrast maddenin gűrűntűlenmek istenen bűlgeye gűre farklı damarlar içine enjekte edilebileceđi bildirilmiřtir. Seçilen yapı 23G kateter ile kanűlize edildikten sonra mililitresinde 100 IU Heparin bulunan ılık serum fizyolojik ile vaskűler yatak yıkanır. Ardından kanűlden kontrast madde verilir. Kontrast maddenin yara dudaklarından sızmaya bařladıđı gűzlendiđinde enjeksiyon sonlandırılır.

Kontrast maddenin dađılımı tamamlandıktan sonra çeřitli gűrűntűleme metotları kullanılabilmektedir(75,78,79). Gűnűműzde çalıřmalarda yumuřak doku duyarlılıđının yűksek olması ve diđer metotlara gűre daha ucuz olması nedeniyle mamografi cihazı ile gűrűntű elde edilmesi tercih edilmektedir(78,80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni ile (Proje No: TTU-2015-5326) Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde, Şubat 2015–Aralık 2015 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma süresince deney hayvanları aynı laboratuvar koşullarında standart rat yemi ve su kullanılarak takip edildi. Çalışmada denek olarak ağırlıkları 270–390 gr arasında değişen 72 adet 4 aylık erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Hayvanlar ağırlıkları açısından fark olmayacak şekilde 12 hayvandan oluşan 6 gruba ayrıldı. Her grupta 10 denek çalışma verilerini elde etmek, 2 denek mikro anjiyografi görüntülerini elde etmek üzere kullanıldı. Anestezi intra peritoneal 80mg/kg Ketamin ve 10mg/kg Xylazin enjeksiyonu ile sağlandı.

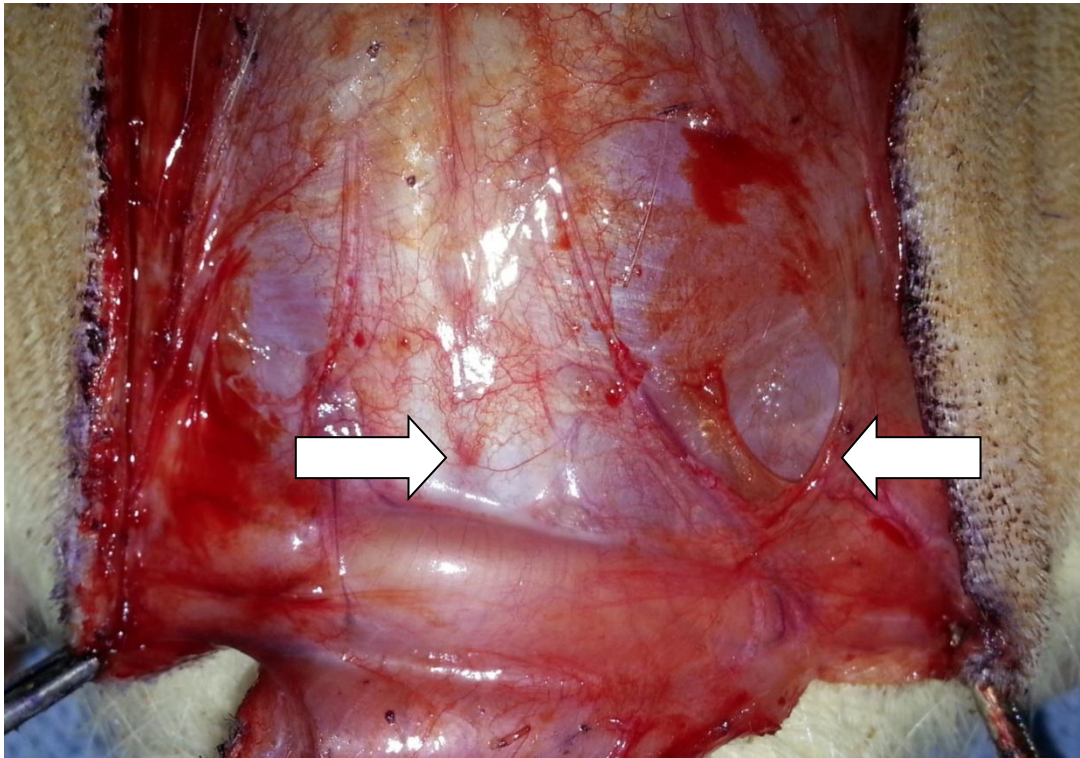
3.1. FLEP MODELİ

Çalışmada Mc Farlane ve arkadaşları tarafından tarif edilen sefalik pediküllü 10×4 cm boyutlarında kaldırılan random patern deri flebi, kaudal pediküllü 2×8 cm boyutunda olacak şekilde modifiye edilerek uygulandı(81). Çalışmada flep iki taraflı skapula ve kokso femoral eklemler arasında bulunan bölgede planlandı. Flep, tabanı kokso femoral eklem bölgesinde olacak şekilde üç kenarından kesilerek pannikulus karnosus kasını da içerecek şekilde tam kat kaldırıldı. Kaudal bölgede iki taraflı iliolumber arterler koterize edildikten sonra kesildi (Resim-1). Ardından flepler tekrar yerine dikildi. Flep geciktirmesi yapılan grupta flep, iki kenarından yapılan kesinin ardından zeminden de kaldırılarak bipediküllü flep haline getirildi ve tekrar yerine dikildi(Resim-2). Cerrahi geciktirme grubunda 14 gün beklendikten sonra flebin distal kısmı da kesilerek flep

kaudal pediküllü olarak kaldırıldı ve ardından tekrar yerine dikildi. Tüm gruplarda 14 günlük bekleme süresinin ardından flep canlılık oranları belirlendikten sonra fleplerdeki nekroz hattını içeren bölgeden biyopsiler alındı.

3.2. MİKRO İĞNELEME UYGULAMASI

Mikro iğneleme uygulaması çalışma grupları arasında farklı mikro iğne uzunlukları ve uygulama süreleri gözetilerek uygulandı. Ratlara genel anestezi verildikten sonra sırt bölgesinde bulunan kıllar traş edildi. Kaldırılması planlanan deri flebi silinmeyen doku kalemi ile ratın sırt bölgesine çizildi. Çizim yapılan bölgeye her seansta 5 dakika boyunca COSMODEEP® marka mikro iğneleme aletiyle, mikro iğneleme uygulaması yapıldı. Uygulama yapılan alanda noktasal tarzda kanama elde edildiğinde uygulama sonlandırıldı (Resim-3).



Resim 1. İliolomber perforatörlerin oklarla işaretlenmesi.

3.3. DENEY PLANI

Çalışmada denekler 6 gruba ayrıldı.

Grup I: ‘Kontrol’ grubu

Grup II: ‘Cerrahi geciktirme’ grubu

Grup III: ‘0,5 mm lik mikroiğne uzunluğuna sahip mikroiğneleme aleti ile yapılan 7 günlük ön koşullama’ grubu

Grup IV: ‘0.5 mm lik mikroiğne uzunluğuna sahip mikroiğneleme aleti ile yapılan 14 günlük ön koşullama’ grubu

Grup V: ‘1 mm lik mikroiğne uzunluğuna sahip mikroiğneleme aleti ile yapılan 7 günlük ön koşullama’ grubu

Grup VI: ‘1 mm lik mikroiğne uzunluğuna sahip mikroiğneleme aleti ile yapılan 14 günlük ön koşullama grubu

3.3.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubundaki deneklere genel anestezi uygulandıktan sonra sırt derilerindeki kıllar tıraşlandı. Tıraşlanan bölgeye planlanan flep çizildi. Steril şartlar sağlandıktan sonra 2×8 cm boyutlarında flep üç kenarından yapılan kesilerin ardından kaldırıldı. Ardından flepler eski yerlerine 3/0 keskin iğneli ipek sütür ile dikildi(Resim-4). 14 günlük bekleme süresinin ardından nekroz oranları ölçüldü.

3.3.2. Cerrahi Geciktirme Grubu

Geciktirme grubundaki deneklere genel anestezi uygulandıktan sonra sırt derilerindeki kıllar tıraşlandı. Tıraşlanan bölgede planlanan flebe doku VEGF düzeyini değerlendirebilmek ve cerrahi işlem öncesi alınacak biyopsiyi elde edebilmek amacıyla orta kısma denk gelen alana iki adet 0,5cm×1 cm boyutunda uzantılar eklenerek çizimler yapıldı. Steril şartlar sağlandıktan sonra flep iki kenarından yapılan kesilerin ardından bipediküllü flep olarak kaldırıldı. Ardından flepler eski yerlerine 3/0 keskin

iğneli ipek sütür ile dikildi. 14 günlük geciktirme süresinin ardından flebin distaline de kesi yapılarak flep zeminden tamamen kaldırıldı ve tekrar yerine dikildi. 14 günlük bekleme süresinin ardından nekroz oranları ölçüldü.



Resim 2. Cerrahi geciktirme işlemi esnasında kaldırılması planlanan flebin planlanması.

3.3.3. Yarım milimetrelik mikro iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile yapılan 7 günlük  n koşullama grubu

Bu gruptaki deneklere genel anestezi uygulandıktan sonra sırt bölgelerindeki kıllar tra landı. Silinmeyen doku kalemi ile 2x8 cm boyutlarında flep çizildi. Deneklere 1, 3, 5ve 7. günlerde her seansta 5 dakika boyunca 0,5 mm iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile, noktasal tarzda kanama elde edilecek şekilde mikro iğneleme uygulaması yapıldı. Yedinci günde flebin üç kenarından insizyon yapılarak flep kaldırıldı. Ardından flep eski yerine 3/0 ipek sütür ile dikildi. 14 günlük bekleme süresinin ardından nekroz oranları ölçüldü.

3.3.4. Yarım milimetrelik mikro iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile yapılan 14 günlük  n koşullama grubu

Bu gruptaki deneklere genel anestezi uygulandıktan sonra sırt bölgelerindeki kıllar tra landı. Silinmeyen doku kalemi ile 2x8 cm boyutlarında flep çizildi. Deneklere 1,3,5,7,9,11 ve 14. günlerde her seansta 5 dakika boyunca 0,5 mm iğne uzunluğuna

sahip mikro iğneleme aleti ile noktasal tarzda kanama elde edilecek şekilde mikro iğneleme uygulaması yapıldı. Yedinci günde flebin üç kenarından insizyon yapılarak flep kaldırıldı. Ardından flep eski yerine 3/0 ipek suture ile dikildi. 14 günlük bekleme süresinin ardından nekroz oranları ölçüldü.



Resim 3. Mikro iğneleme işlemi sonrasında sıçan dorsal bölge derisinde gözlenen noktasal tarzda kanama.

3.3.5. Bir milimetrelik mikro iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile yapılan 7 günlük ön koşullama grubu

Bu gruptaki deneklere genel anestezi uygulandıktan sonra sırt bölgelerindeki kıllar traşlandı. Silinmeyen doku kalem ile 2×8 cm boyutlarında flep çizildi. Deneklere 1, 3, 5 ve 7. günlerde her seansta 5 dakika boyunca 1 mm iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile noktasal tarzda kanama elde edilecek şekilde mikro iğneleme uygulaması yapıldı. Yedinci günde flebin üç kenarından insizyon yapılarak flep

kaldırıldı. Ardından flep eski yerine 3/0 ipek sütür ile dikildi. 14 günlük bekleme süresinin ardından nekroz oranları ölçüldü.

3.3.6. Bir milimetrelik mikro i ne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile yapılan 14 günlük  n koşullama grubu

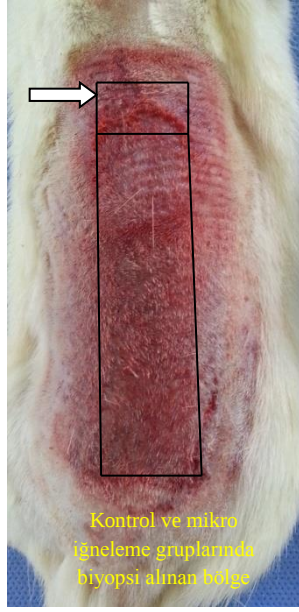
Bu gruptaki deneklere genel anestezi uygulandıktan sonra sırt bölgelerindeki kıllar tıra landı. Silinmeyen doku kalemi ile 2×8 cm boyutlarında flep çizildi. Deneklere 1, 3, 5, 7, 9, 11 ve 14. günlerde her seansta 5 dakika boyunca 1 mm i ne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile noktasal tarzda kanama elde edilecek şekilde mikro iğneleme uygulaması yapıldı. On dördüncü günde flebin üç kenarından insizyon yapılarak flep kaldırıldı. Ardından flep eski yerine 3/0 ipek sütür ile dikildi. 14 günlük bekleme süresinin ardından nekroz oranları ölçüldü.



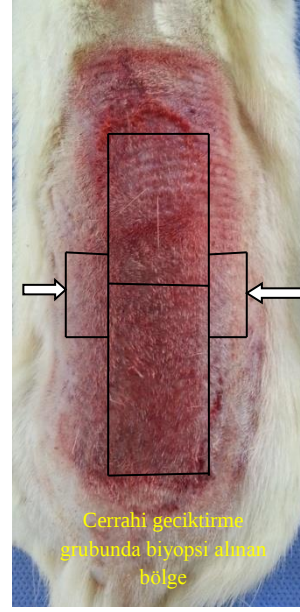
Resim 4. Mikro neleme işlemi sonrasında flebin kaldırıldıktan sonra yerine dikilme görüntüsü.

3.4. DER  B YOPS LER 

Tüm gruplardan ikişer adet biyopsi alındı. Mikro neleme yapılan gruplarda yapılan işlemin VEGF düzeyine ve damar sayıları üzerine etkilerini saptayabilmek amacıyla cerrahi işlem esnasında flebin kom ulu undaki alandan, cerrahi geciktirme grubunda cerrahi geciktirme işleminin 14. gününde flebin orta bölgesinden, kontrol grubunda ise cerrahi işlem esnasında flebin kom ulu undaki alandan 1×1 cm boyutunda biyopsiler alındı(Resim-5,6).

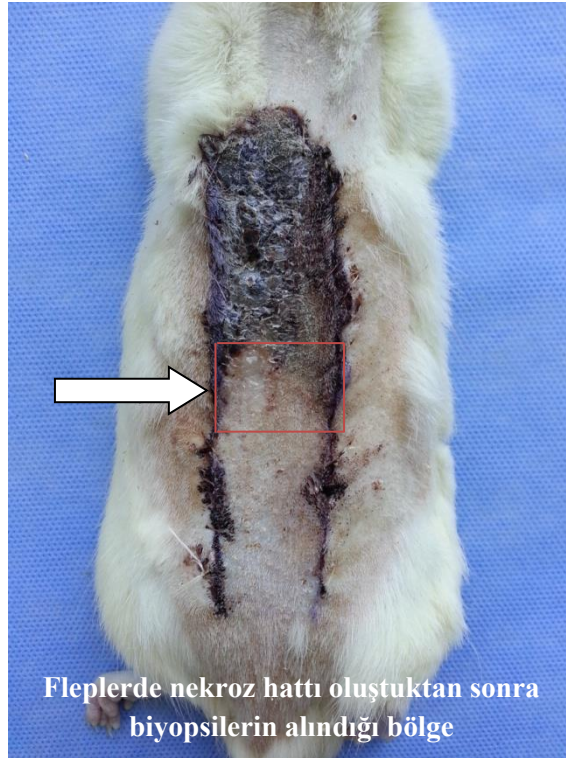


Resim 5. (Sol). Kontrol ve mikro iğneleme gruplarında cerrahi işlem öncesinde biyopsi alınan bölge



Resim 6. (Sağ): Cerrahi geciktirme grubundan cerrahi işlem öncesinde biyopsi alınan bölge

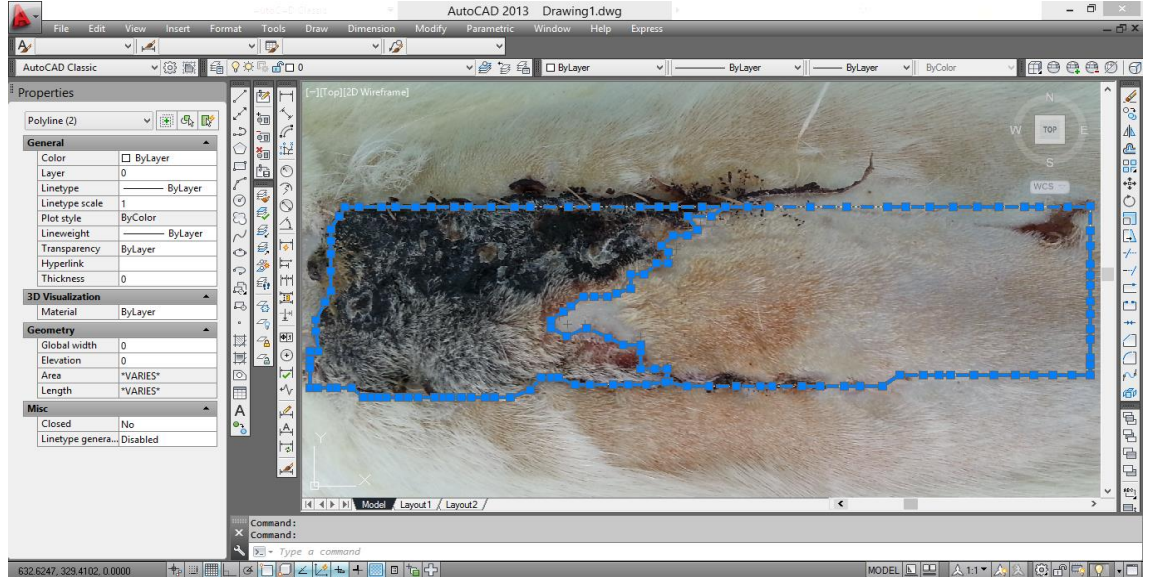
Tüm gruplarda fleplerde nekroz hattı oluşuktan sonra ameliyat sonrası 14. günde nekroz hattının bulunduğu alandan 2×1 cm boyutunda biyopsiler alındı(Resim-7).



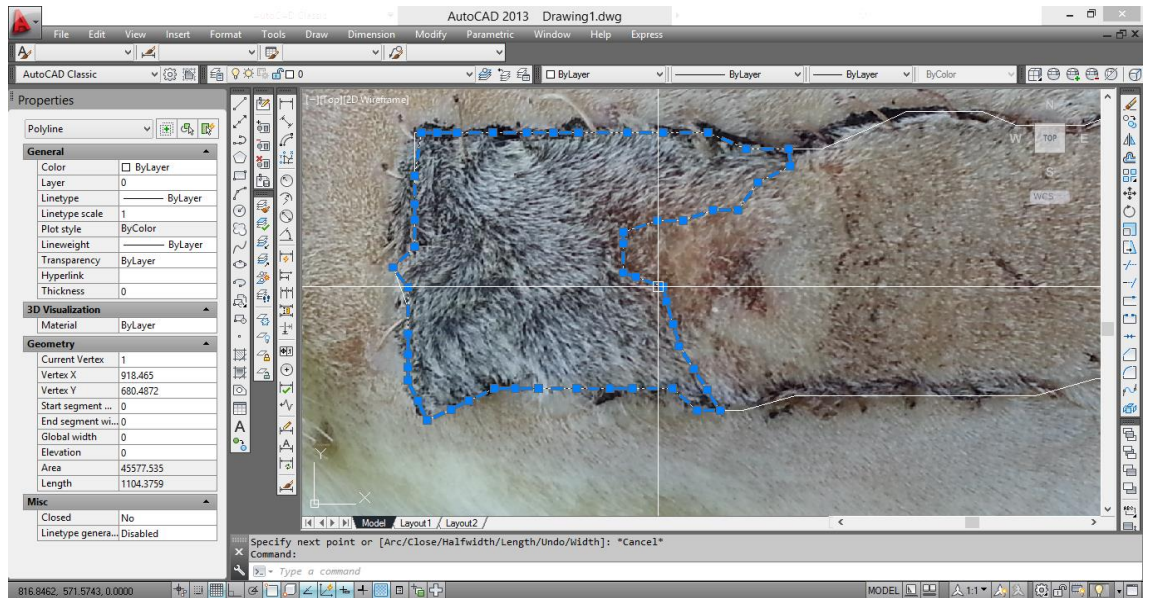
Resim 7. Cerrahi işlem sonrasında tüm gruplarda biyopsi alınan kritik zon

3.5. FLEPLERDE NEKROZ ORANLARININ HESAPLANMASI

Flepler kaldırıldıktan sonra 7. günde nekroz hattının belirginleşmeye başladığı 14. günde ise nekroz hattının kesinleştiği gözlemlendi. Her deneğin ayrı ayrı fotoğrafı çekildikten sonra AutoCAD 2013 programı aracılığıyla bilgisayar ortamında flebin toplam alanı ve canlı alanı hesaplanarak oransal olarak canlı kalan alanlar ölçüldü(Resim-8,9).



Resim 8. Flep canlılık oranlarının bilgisayar destekli program aracılığıyla ölçülmesi



Resim 9. Flebin distal kısmında bulunan nekrotik alanın bilgisayar destekli program yardımıyla işaretlenmesi.

3.6. FLEP MİKRO ANJİYOGRAFİSİ

Denekler genel anestezi altındayken, göğüs kafesi ve karın bölgelerindeki kıllar tıraşlandı. Denekler sırt üstü pozisyonda sabitlendikten sonra orta hatta 8 cm' lik kesi yapılarak göğüs kafesi ve karın açıldı. Kalp ortaya konulduktan sonra sol ventriküle 23G kateter ile girildi.



Resim 10. Baryum Sülfat enjeksiyonu esnasında kontrast maddenin koroner damarlar içinde dağılımının gösterilmesi.

Vasküler yatak 50 cc Heparinli serum fizyolojik ile yıkandı. Hazırlanan %50'lik mikro baryum solüsyonu RADYOBARİT® 240 ML SÜSPANSİYON (YENİ İLAÇ, TÜRKİYE), heparinli serum fizyolojik ile yıkanan vasküler yatağa 10 dakikada verildi.

Kontrast maddenin karın içi organlarda dağıldığı gözlemlendi. Kontrast madde yara dudaklarından sızmaya başladığında işlem sonlandırıldı (Resim-10). Siemens marka mamografi cihazı ile her sıçan için cihaz tarafından tayin edilen otomatik mAs değerleriyle görüntüler elde edildi.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı(*n*), yüzde(%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) değerleri olarak verildi. Grupların homojenliğine Levene testi ile bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi ile çoklu karşılaştırması ise Student-Newman-Keuls testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME:

Yüzde onluk formol içinde saklanan deri biyopsi materyalleri histopatolojik incelemeye alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu altında 1 mm² lik alandaki damarlar sayılarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmeyi yapan Patolog bakılan preparatın hangi gruba ait olduğunu bilmemektedir.

3.9. DOKU VE PLAZMA VEGF DÜZEYİNİN ELİSA İLE ÖLÇÜLMESİ

Sıçanlar genel anestezi ile uyutulduktan sonra sırtüstü pozisyonda tespit edildi. İntrakardiyak yolla her sıçandan 0,5 ml kan alındı. Alınan kanlar Heparinle yıkanan tüplere doldurularak -80 derecelik derin dondurucuda saklandı. Kontrol grubunda sadece 1 sıçandan kan örneği alınamadı. Doku VEGF düzeylerini saptayabilmek amacıyla tüm gruplarda fleplerin iskemiye maruz kalmaması amacıyla flep kaldırılmadan hemen önce doku biyopsileri alındı. Alınan örnekler serum fizyolojik içeren tüplere konularak -80 derecelik derin dondurucuda saklandı.

Dokular eritildikten sonra alınan doku örnekleri tartıldı. Dokular homojenize edilerek supernatant elde edildi. Elde edilen örnekler eBioscience marka rat VEGF ELISA kitleriyle üretici firma tarafından belirlenen protokole uygun olarak değerlendirildi. Veriler pg/ml ölçülerinde dokuların ağırlıklarına göre hesaplandı.

Kan örnekleri eritildikten sonra 1000 rpm lik hızda 15 dakika boyunca santrifüje tabi tutulduktan sonra plazma elde edildi. Elde edilen örnekler eBioscience marka rat VEGF ELISA kitleriyle üretici firma tarafından belirlenen protokole uygun olarak değerlendirildi. Veriler pg/ml ölçülerinde elde edildi.

4. BULGULAR

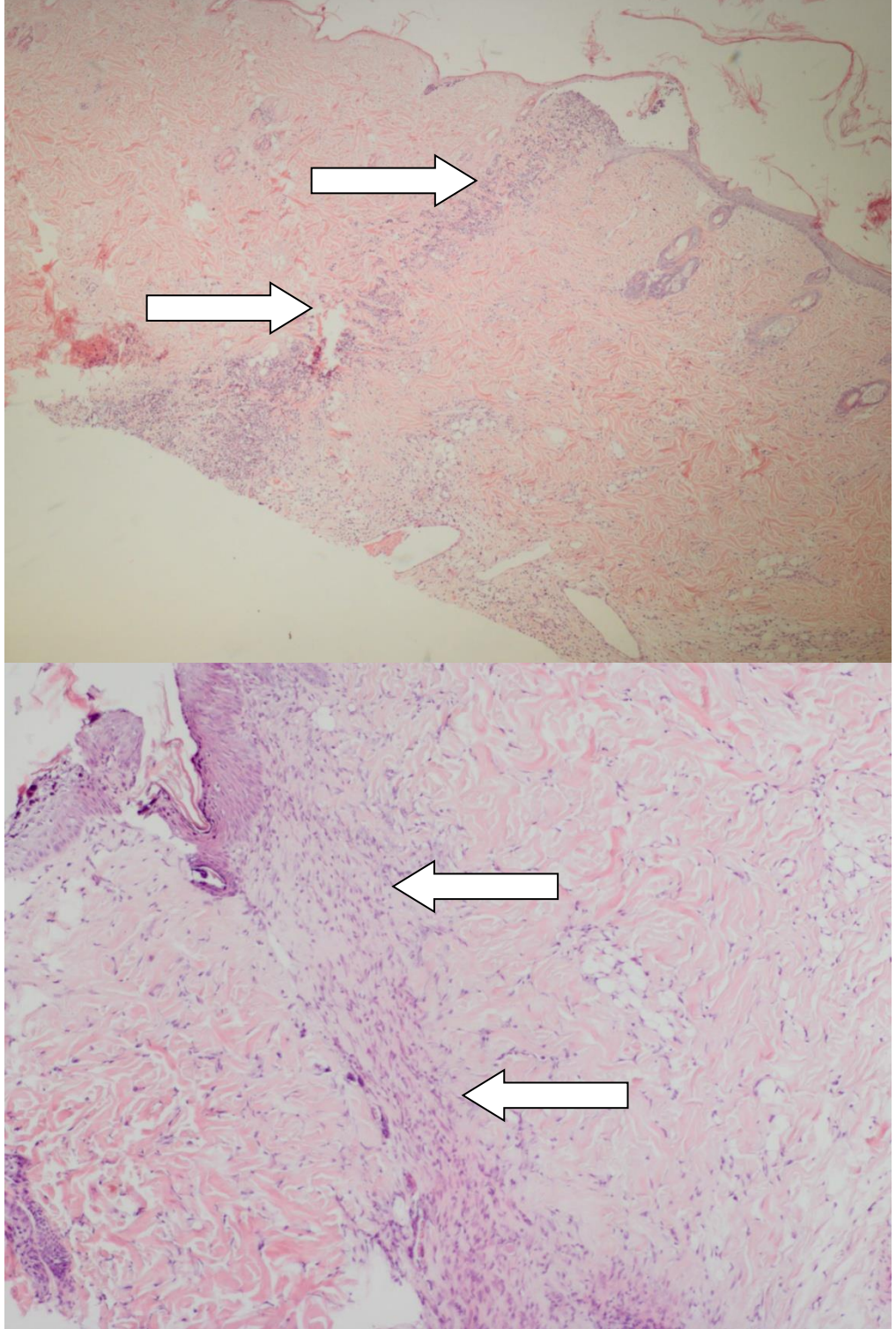
Mikroiğneleme uygulamasına bağlı olarak hiçbir denekte uygulama bölgesinde komplikasyon gözlenmedi. Deneklerin sırt bölgelerinde yapılan cerrahi işlem sonrasında yara yeri enfeksiyonu, hematoma, seroma, abse veya dikiş hattında ayrışma olmadı. Kaldırılan fleplerin hiçbirinde %100 flep canlılığı olmadığı gibi hiçbirinde %100 oranında nekroz görülmedi. Cerrahi işlem sonrasında 7. gün nekroz hattı oluşmaya başlarken 14. günde nekroz hattının iyice belirginleştiği gözlemlendi. Tüm fleplerin distal bölgelerinde nekroz oluştuğu gözlemlendi. Histopatolojik incelemede iğne yarası boyunca hızlı bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu belirlendi (Resim-11).

4.1. FLEP CANLILIK ORANLARI

Flep canlılık oranı kontrol grubunda $29,75 \pm 10,35$, cerrahi geciktirme grubunda $73,26 \pm 4,70$, 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $48,18 \pm 11,49$, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $62,65 \pm 11,05$, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $65,59 \pm 5,70$, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $69,57 \pm 9,41$ idi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi ile, çoklu karşılaştırması ise Student-Newman-Keuls testi ile yapıldı.

Gruplar arasında flep canlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) fark olduğu saptandı. Sonuçlara göre mikro iğneleme uygulaması yapılan tüm gruplarda canlılık oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) arttığı saptandı. Cerrahi geciktirme grubundaki nekrozun, hem kontrol grubu ve hem de 0,5mm iğne uzunluğuna sahip mikro iğneleme aleti ile 7gün ön koşullama yapılan gruptan daha az olduğu

($p<0.05$); ama tüm mikro iğneleme gruplarındaki nekroz oranlarının birbirinden farklı olmadığı saptandı.



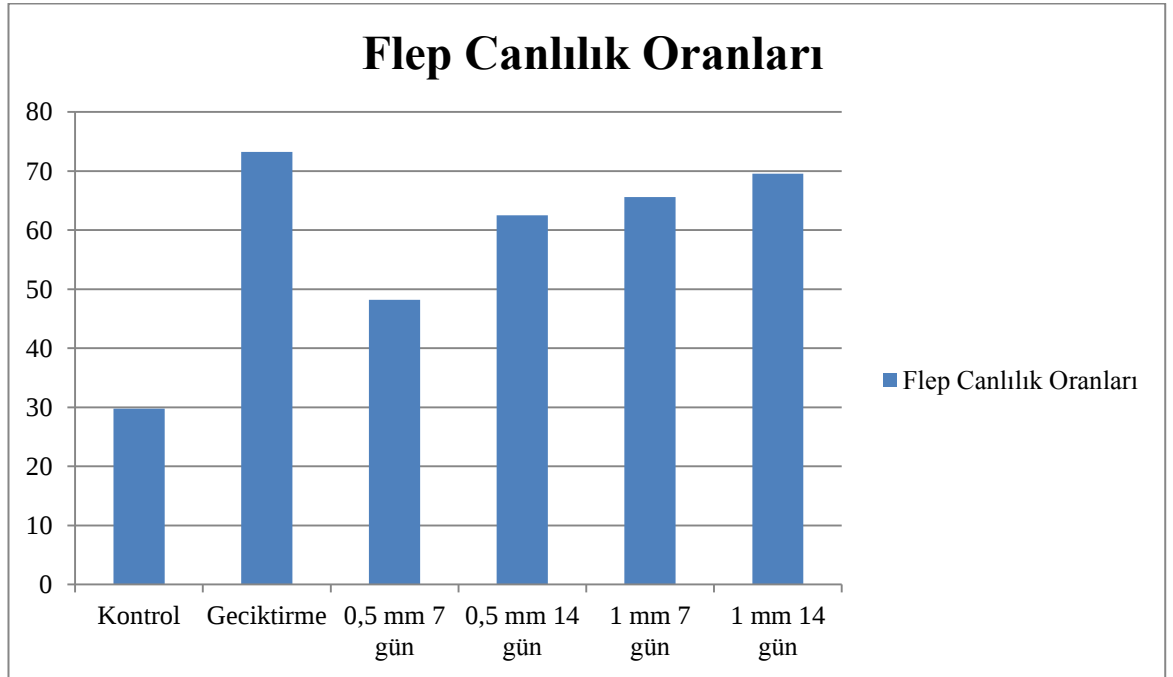
Resim 11. Mikro iğneleme uygulaması ile oluşturulan mikro yaralarda enflamatuar hücrelerin yoğunlaşması, 14 gün. HE x40

Tablo 2. Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Flep Canlılık Oranları

Denek	Kontrol (Grup-1)	Geciktirme (Grup-2)	0,5 mm 7 gün (Grup-3)	0,5 mm 14 gün (Grup-4)	1 mm 7 gün (Grup-5)	1 mm 14 gün (Grup-6)
1	23,99	71,89	39,53	83,04	73,93	60,72
2	19,74	68,23	54,22	65,14	61,93	85,54
3	29,35	78,03	60,42	71,13	74,17	62,45
4	50,45	75,62	58,74	60,10	63,11	76,57
5	19,08	72,16	42,84	44,79	61,09	56,79
6	42,11	68,9	66,15	52,79	58,12	70,67
7	34,77	66,31	51,78	65,01	68,60	66,19
8	21,09	78,49	37,48	52,37	70,17	63,01
9	24,43	72,81	37,29	61,18	61,02	72,53
10	32,57	80,16	33,4	70,98	63,81	81,24
Ortalama±SD	29,75±10,3	73,26±4,70 ^{&+}	48,18±11,49 ^{&}	62,653±11,05 ^{&}	65,59±5,70 ^{&}	69,57±9,41 ^{&}

&: P < 0,05 Grup 1'e kıyasla

⁺ : P < 0,05 Grup 1 ve 3'e kıyasla

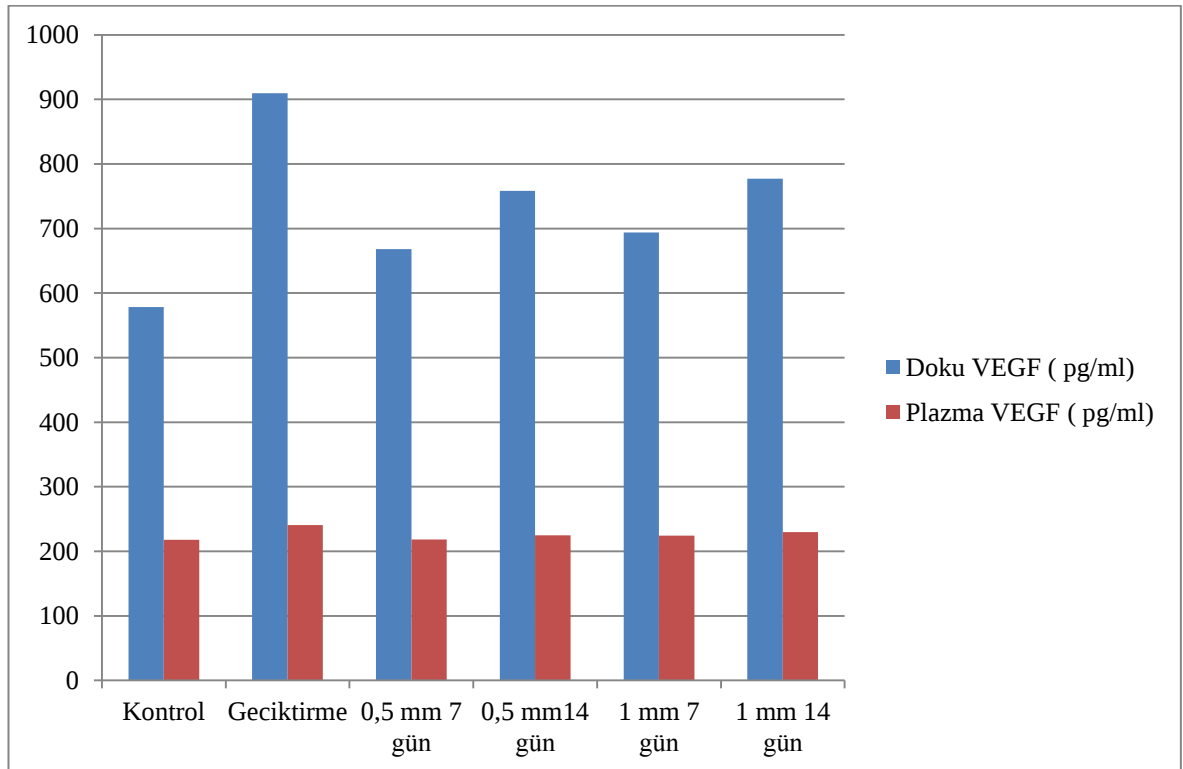


Grafik 1. Flep Canlılık Oranları

4.2. DOKU VE PLAZMA VEGF DÜZEYLERİ

Çalışma gruplarında elde edilen doku VEGF düzeyi kontrol grubunda $578,166 \pm 168,715$ pg/ml, cerrahi geciktirme grubunda $909,749 \pm 377,257$ pg/ml, 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $667,930 \pm 238,376$ pg/ml, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $758,346 \pm 236,362$ pg/ml, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $693,824 \pm 57,642$ pg/ml, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $776,974 \pm 111,684$ pg/ml idi. Doku VEGF düzeyleri için yapılan karşılaştırmada $p=0,038$ olarak saptandı.

Plazma VEGF düzeyi kontrol grubunda $217,588 \pm 16,222$ pg/ml, cerrahi geciktirme grubunda $240,698 \pm 16,775$, 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $218,169 \pm 15,125$, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $224,900 \pm 16,080$ pg/ml, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $224,342 \pm 18,516$ pg/ml, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $229,782 \pm 36,996$ pg/ml idi ; gruplar arasında plazma VEGF düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark olmadığı ($p>0,05$) saptandı.



Grafik 2. Doku ve Plazma VEGF Oranları

Tablo 3. Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Plazma VEGF Düzeyleri (pg/ml)

Denek	Kontrol (Grup-1)	Geciktirme (Grup-2)	0,5 mm 7 gün (Grup-3)	0,5 mm 14 gün (Grup-4)	1 mm 7 gün (Grup-5)	1 mm 14 gün (Grup-6)
1	218,169	257,9254	237,6985	237,6985	216,0766	199,3371
2	197,9421	239,0934	203,8707	239,0934	242,9296	329,7658
3	205,2657	226,1901	197,2446	233,1649	229,6775	231,0724
4	236,3035	257,2279	235,2573	213,9842	218,169	205,9631
5	202,4757	215,3791	205,6144	239,0934	201,7783	240,4884
6	236,3035	240,8371	210,148	231,0724	194,106	213,6354
7	239,4422	222,3539	213,2867	241,1859	226,5388	222,7027
8	217,4716	265,9464	236,6523	204,5682	227,9338	216,7741
9	204,9169	232,8161	229,3287	208,4043	227,9338	219,564
10		249,2069	212,5892	200,732	258,2741	218,5178
Ortalama±STD	217,58±16,22	240,69±16,77	218,16±15,25	224,90±16,08	224,342±18,51	229,782±36,99

P > 0,05

Tablo 4. Çalışma Gruplarında Ayrıntılı Doku VEGF Düzeyleri(pg/ml)

Denek	Kontrol (Grup-1)	Geciktirme (Grup-2)	0,5 mm 7 gün (Grup-3)	0,5 mm 14 gün (Grup-4)	1 mm 7 gün (Grup-5)	1 mm 14 gün (Grup-6)
1	676,36	1211,63	612,08	937,41	702,28	782,44
2	586,39	1431,66	895,92	507,96	624,87	953,98
3	682,81	1181,19	481,71	1079,61	699,91	671,47
4	564,77	621,90	299,64	702,81	576,12	592,82
5	891,03	389,59	571,06	962,54	777,13	825,80
6	397,11	905,07	1135,76	590,84	683,40	847,39
7	340,47	391,81	578,07	670,23	688,32	645,70
8	646,91	629,36	570,31	1089,75	712,13	750,93
9	621,54	1095,65	868,28	551,87	732,74	844,47
10	374,27	1239,63	666,47	490,44	741,34	854,74
Ortalama± STD	578,16±168,71*	909,749±377,25	667,930±238,37	758,346±236,36	693,824±57,64	776,974±111,68

*P < 0,05 Grup 2' ye kıyasla

4.3 DAMAR SAYILARI

Histopatolojik incelemede cerrahi işlem öncesinde alınan biyopsilerde 1 mm²'lik alanda sayılan damar sayıları kontrol grubunda 8,4±1/mm², cerrahi geciktirme grubunda 22,5±4,5/mm², 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda 17,2±2/mm², 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda 19,8±3,7/mm², 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda 19,2±2/mm², 1

mm 14 gün ön koşullama grubunda $21,6 \pm 3,7/\text{mm}^2$ idi. Elde edilen veriler sonucunda gruplar arasında damar sayılarının gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olduğu ($p < 0,05$) saptandı. Damar sayıları için yapılan karşılaştırmada $p = 0,000$ olarak saptandı.

Cerrahi işlem sonrasında alınan biyopsilerde 1 mm^2 lik alanda sayılan damar sayıları kontrol grubunda $30,2 \pm 5,3/\text{mm}^2$, cerrahi geciktirme grubunda $32,2 \pm 9,8/\text{mm}^2$, 0,5 mm 7 gün ön koşullama grubunda $31,9 \pm 6,4/\text{mm}^2$, 0,5 mm 14 gün ön koşullama grubunda $33,3 \pm 7,2/\text{mm}^2$, 1 mm 7 gün ön koşullama grubunda $31,9 \pm 5,7/\text{mm}^2$, 1 mm 14 gün ön koşullama grubunda $35,6 \pm 9/\text{mm}^2$ idi. Elde edilen veriler sonucunda gruplar arasında damar sayılarının gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı ($p > 0,05$) saptandı. Damar sayıları için yapılan karşılaştırmada $p = 0,110$ olarak saptandı. Cerrahi geciktirme ve mikro iğneleme gruplarından flep kaldırılmadan önce alınan biyopsilerde damar yoğunluğunun arttığı gözlemlendi (Resim-12).

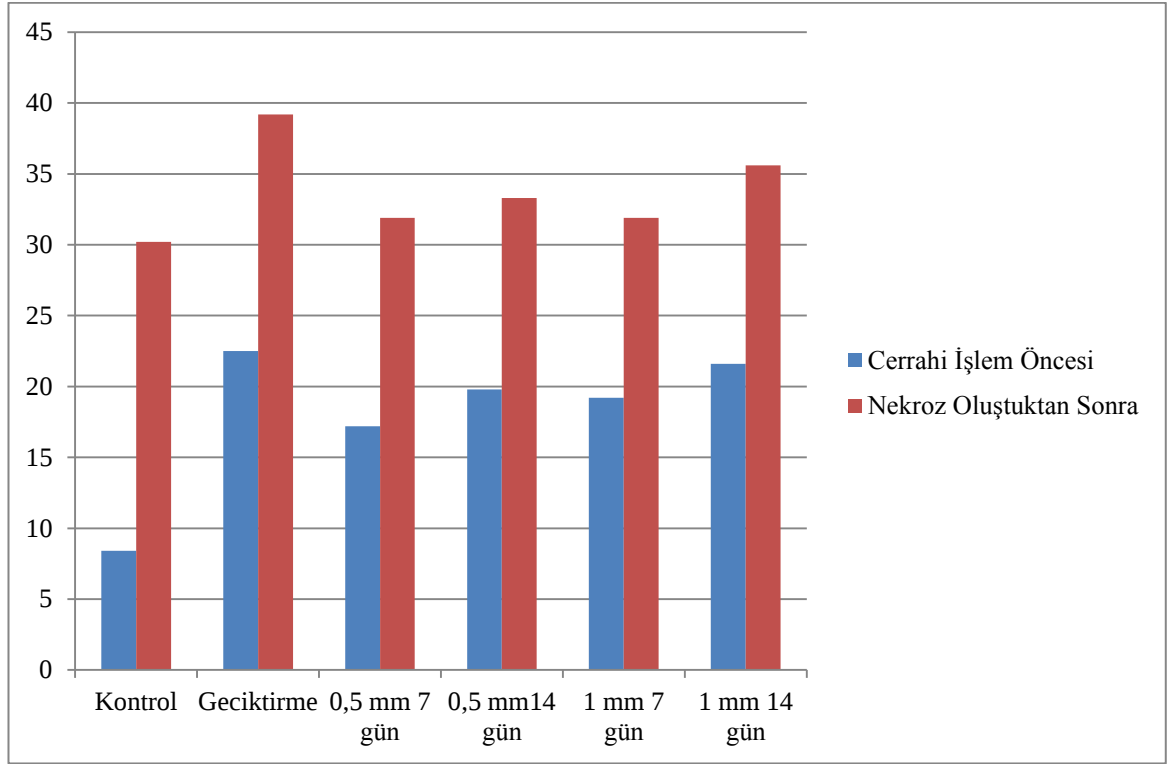
Tablo 5. Cerrahi İşlem Öncesinde Alınan Biyopsilerdeki Damar Sayıları

Denek	Kontrol (Grup-1)	Geciktirme (Grup-2)	0,5 mm 7 gün (Grup-3)	0,5 mm 14 gün (Grup-4)	1 mm 7 gün (Grup-5)	1 mm 14 gün (Grup-6)
1	7	18	13	19	19	21
2	8	22	16	18	17	18
3	8	20	21	19	20	30
4	10	29	18	27	19	20
5	9	25	17	17	16	16
6	10	18	19	24	19	20
7	8	22	18	18	19	22
8	7	28	16	14	20	22
9	9	27	17	20	24	24
10	8	16	17	22	19	23
Ortalama ± STD	8,4±1	22,5±4,5*+	17,2±2*	19,8±3,7*	19,2±2*	21,6±3,7*&

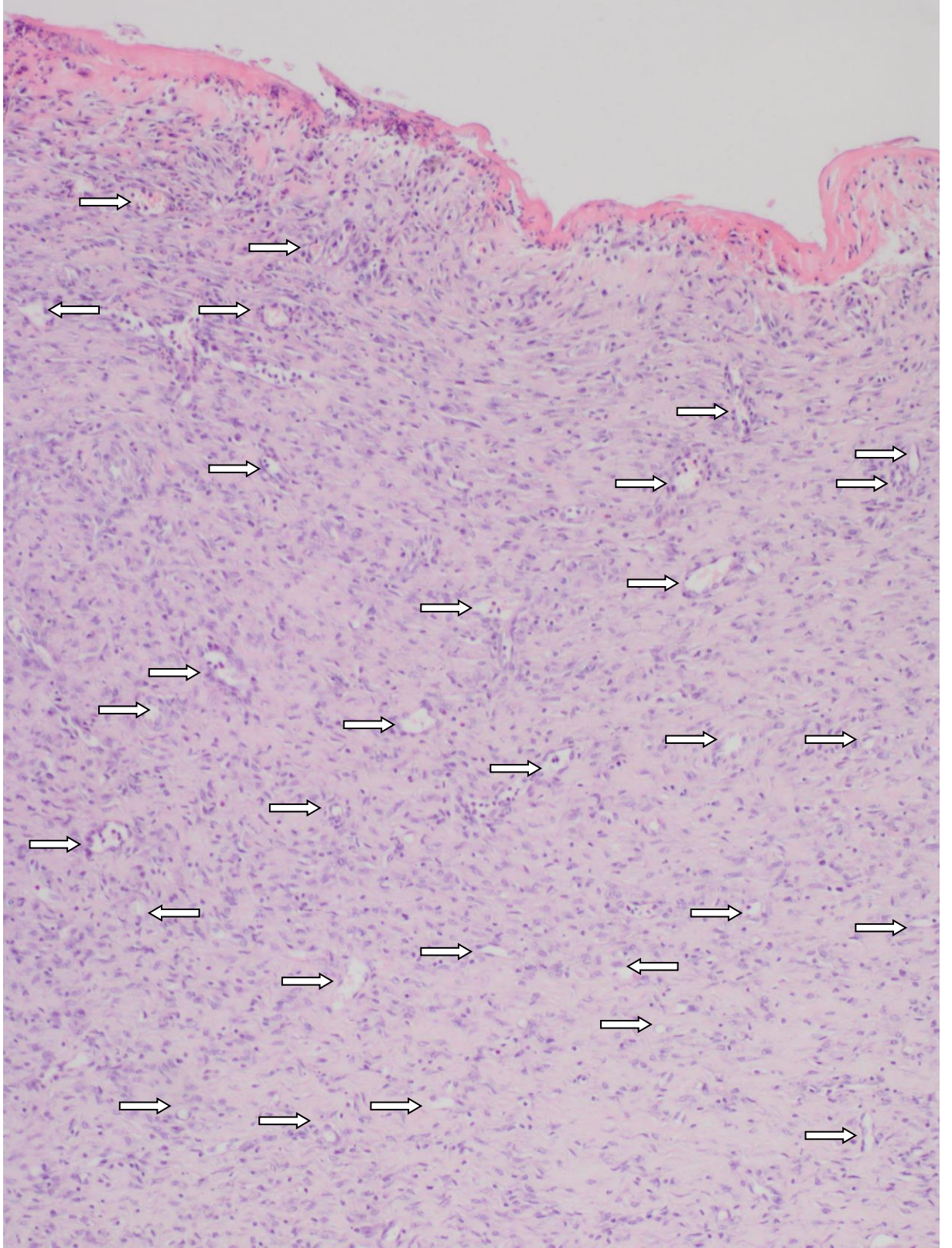
*P < 0,05 Grup 1' e kıyasla

+P < 0,05 Grup 3' e kıyasla

&P < 0,05 Grup 3' e kıyasla



Grafik 3. Cerrahi Öncesi ve Nekroz Oluştuktan Sonra Dokularda 1 mm², lik Alandaki Damar Sayıları



Resim 12. Artmış damarlanmanın gösterilmesi

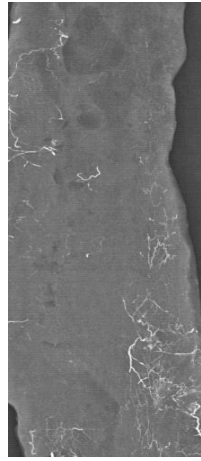
Tablo 6. Flep Nekroz Sınırları Oluştuktan Sonra Alınan Biyopsilerdeki Damar Sayıları

Denek	Kontrol (Grup-1)	Geciktirme (Grup-2)	0,5 mm 7 gün (Grup-3)	0,5 mm 14 gün (Grup-4)	1 mm 7 gün (Grup-5)	1 mm 14 gün (Grup-6)
1	35	32	29	33	40	22
2	38	26	30	44	23	24
3	32	34	28	35	29	41
4	31	39	23	22	35	38
5	27	49	32	36	28	44
6	29	36	44	34	32	25
7	26	28	41	45	30	38
8	31	52	29	29	42	49
9	34	54	35	28	29	39
10	19	42	28	27	31	36
Ortalama± STD	30,2±5,3	39,2±9,8	31,9±6,4	33,3±7,2	31,9±5,7	35,6±9

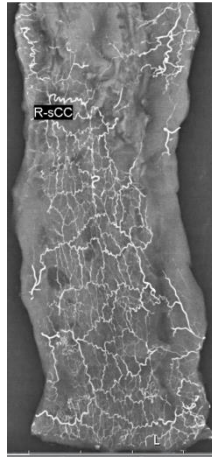
P > 0,05

4.4. MİKRO ANJİYOGRAFI

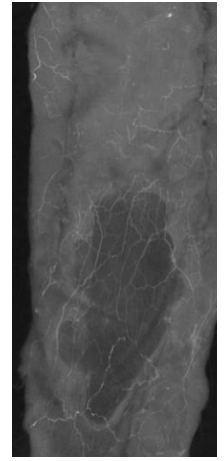
Deneklere yapılan doku mikro anjiyografisinde elde edilen görüntüler subjektif olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda damar ağının kontrol grubundan daha yoğun olduğu gözlemlendi. Cerrahi geciktirme grubunda damar ağının diğer çalışma gruplarından daha yoğun ve parlak olduğu gözlemlendi. Mikroigneleme yapılan gruplar arasında damar ağının en belirgin ve kontrast tutulumunun en yüksek olduğu grubun 1 mm 14 gün ön koşullama uygulanan grupta olduğu gözlemlendi. 0,5 mm 14 günlük ön koşullama grubuyla 1mm 7 günlük ön koşullama yapılan grubun damar yoğunluklarının ve kontrast tutulumlarının birbirine yakın düzeylerde olduğu gözlemlendi(Resim-13).



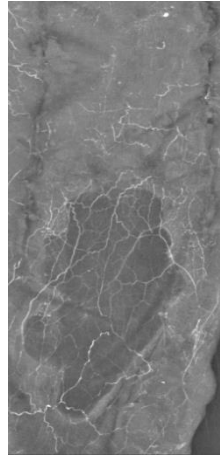
Kontrol



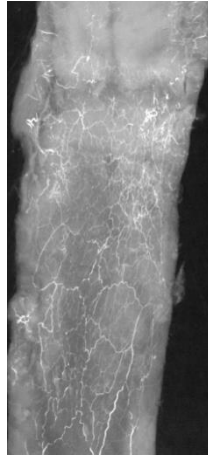
Cerrahi
Geciktirme



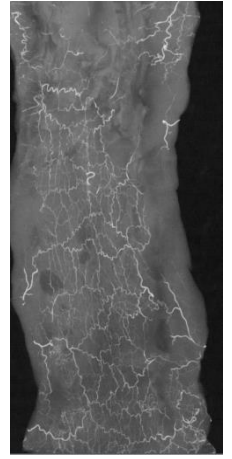
0,5 mm 7 gün



0,5 mm 14 gün



1 mm 7 gün



1 mm 14 gün

Resim 13. Gruplara göre mikro anjiyografide elde edilen görüntüler (Flepler kaudal pediküllüdür.)

5. TARTIŞMA

Doku kayıplarının onarımında flepler büyük öneme sahiptir. Gelişen teknikler ve tariflenen yeni metotlara rağmen günümüzde hala fleplerde kayıplar meydana gelebilmektedir. Deri fleplerinde meydana gelebilecek kayıpları engellemeye yönelik deneysel çalışmaların sayısında gözlenen artış bu konunun hala üzerinde durulması gerektiği ve tamamen çözüme kavuşturulamadığı gerçeğini ortaya koymaktadır.

Fleplerdeki kayıplar çeşitli etkenler nedeniyle meydana gelmektedir. Bu etkenler arasında en sık gözlenenler yetersiz kan akımı, flebin yanlış planlanması, enfeksiyon, hematoma, seroma, vasküler patolojiler olarak sıralanabilmektedir. Bu maddeler arasında en önemli etken olarak yetersiz kan akımı dikkat çekmektedir. Yapılan deneysel çalışmaların büyük kısmı bu faktör üzerinde durmakta ve kan akımını arttırabilecek metot veya ajanlar üzerinde durmaktadır (1,83-85).

Cerrahi işlem öncesinde flebi belli bir strese maruz bırakarak canlılığını arttırmaya yönelik yapılan işleme ön koşullama denilmektedir. Ön koşullama flebin iskemik bırakılması, farmakolojik ajanların uygulanması, çevresel faktörlerin değiştirilmesi şeklinde uygulanabilmektedir. Bu metotlar arasında en sık uygulanan ve klinikte en başarılı sonuçların elde edildiği metot flebin iskemik bırakılması sonucu yeni damar oluşumunu artırma temeline dayanan cerrahi flep geciktirmesidir.

Cerrahi flep geciktirmenin erken ve geç dönem etkileri bulunmaktadır. Erken dönemde sempatik denervasyon oluşturarak hiperadrenerjik tablonun oluşmasını engeller, komşu anjiozomlar arasındaki choke damarlar açılır ve dokularda iskemiye tolerans artar(86,87,88). Geç dönem etkileri ise vazokonstrüksiyona neden olan Thromboxane

A₂ ve PGF_{2α} salınımını azaltıp yerine PGE₂ salınmasını sağlar ve yeni damar oluşumunu uyarır(39,89).

Cerrahi flep geciktirmesinde flep sınırlarından bir kısmı insize edilir ve/veya flep zeminden ayrılarak iskemik bırakılmaya çalışılır. İskemik dokulardan salınan VEGF ile anjiyogenezis uyarılır. Yeni damarların oluşmasına yeterli zaman tanındığı takdirde fleplerde meydana gelebilecek kayıpların önüne geçebilecek düzeyde yeni damarlar oluşabilmektedir.

Fleplerde yetersiz kan akımına bağlı kayıplar iskeminin en şiddetli olduğu bölge olan distal alanda meydana gelmektedir. İskemik kalan dokularda anaerob metabolizma devreye girer ve pH düşmeye başlar. Bunun sonucunda hem vazodilatasyon oluşturan hem de yeni damar oluşumunu arttıran VEGF salınmaya başlar. VEGF' nin erken dönemdeki etkileri damar çapını arttırmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Holzbach ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada cerrahi geciktirme yapılan fleplerde en yüksek kan akım düzeyleri VEGF düzeyinin en yüksek saptandığı günden 48 saat sonra ölçülmüştür. Fleplerin distal kısmında ölçülen kan akımının proksimal bölgeden daha yüksek olması VEGF' nin özellikle dolaşımın kritik olduğu distal alanda daha etkin olduğunu ortaya koymuştur(83). Artan VEGF düzeyine bağlı olarak anjiyogenezis de meydana gelmektedir. Yeni oluşan damarların en erken 14. günde aktif hale gelebildikleri saptanmıştır(39). Aradaki zaman diliminde dokuların canlılıklarını devam ettirebilecek düzeyde yeterli kan akımına sahip olmamaları nedeniyle fleplerde nekroz meydana gelmektedir.

Mikroiğneleme uygulaması sonucunda uygulamanın yapıldığı bölgede kullanılan aletin iğne uzunluğu, sahip olduğu mikro iğne sayısı ve geçiş sayılarına bağlı olarak, değişik boyut ve sayıda mikro yaralar meydana gelmektedir. Uygulamanın yapıldığı alanda yara iyileşme süreci başlar. Bu sürecin inflamasyon fazında VEGF, FGF PDGF, TNF-α ve TGF-β gibi mediatörler salınır. Proliferasyon fazında fibroblastlardan kollajen salınımı artar. Salınan mediatörlere bağlı olarak uygulama bölgesinde damar sayısında ve kollajen miktarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir(18,74).

Aust ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada, mikro iğneleme uygulaması yapılan uygulama alanından alınan örneklerin immunfloresan boyalar ile boyandıktan

sonra değerlendirilmesinde uygulama alanında VEGF yoğunluğunun arttığı saptanmıştır. Mikroigneleme uygulaması yapılmayan sıçanlarda ise VEGF düzeylerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir(18). Barış ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da VEGF, PDGF ve FGF düzeylerinin arttığı iddia edilmiş yalnız bu büyüme faktörlerinin artış gösterdiğine dair veri ortaya konamamıştır(74).

Çalışmamızda doku ve plazmada VEGF düzeyleri ölçüldü. Plazmada cerrahi geciktirme ve mikro igneleme uygulaması yapılan gruplar ile kontrol grubunun VEGF düzeylerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi. Arada farkın olmaması iskemik koşulların ve mikro igneleme uygulamasının lokal olarak etki gösterdiklerini açıklamamıza yardımcı olmaktadır.

Doku VEGF düzeylerinin istatistiksel analizinde ise gruplar arasında fark olduğu ($p=0,038$) ve bu farkın cerrahi geciktirme ve kontrol grubu karşılaştırmasından kaynaklandığı gözlemlendi. Mikro igneleme yapılan gruplarla kontrol grubu arasında ise fark olmadığı gözlemlendi. Mikro igneleme uygulamasının, VEGF düzeyini cerrahi geciktirme işlemi kadar olmasa da arttırdığı saptandı. Uygulama süreleri göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel olarak fark olmasa da uygulama süresinin uzaması VEGF salınımını arttırmış gibi görünmektedir. Etik nedenlerle denek sayısının az olmasına bağlı istatistiksel fark görülmesi de daha fazla sayıda denek ile yapılacak çalışmada fark oluşabileceğini düşünmekteyiz.

Holzbach ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi geciktirme yapılan gruplarda bakılan VEGF düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırmasında 3 günlük geciktirme grubunda VEGF düzeyinin kontrol grubundan istatistiksel olarak farklılık gösteren düzeyde arttığı saptanmakla birlikte; 5 ve 7 günlük cerrahi geciktirme yapılan gruplarda ölçülen VEGF düzeyinin kontrol grubundan farklılık göstermediği saptanmıştır(82). Tekrarlayan mikro igneleme uygulaması sonucunda VEGF düzeyinin nasıl değişkenlik gösterdiği bilinmemektedir. Tekrarlayan uygulamaların etkisi araştırılarak elde edilecek sonuçlarla, çalışmamızda ulaşılan sonuçların değerlendirilmesi daha anlamlı olacaktır.

Deneklerden flepler kaldırılmadan önce alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde 1 mm^2 lik alandaki damarlar sayıldı. Cerrahi geciktirme ve mikro igneleme uygulaması yapılan gruplardaki damar sayıları kontrol grubundan daha yüksek bulundu ($p<0,000$).

Cerrahi geciktirme ve mikro iğneleme grupları arasında yapılan değerlendirmede, cerrahi geciktirme grubunun 0,5 mm 7 gün ön koşullama yapılan gruptan anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ($p=0,005$). Cerrahi geciktirme grubuyla diğer mikro iğneleme grupları arasında farklılık saptanmadı. Mikro iğneleme grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde 1 mm 14 gün ön koşullama yapılan grup ile 0,5mm 7 gün ön koşullama yapılan grup arasında damar sayıları açısından fark olduğu ($p=0,031$); ama diğer gruplar ile fark olmadığı gözlemlendi. Damar sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da VEGF düzeylerindeki farklılıktan kaynaklandığını ileri sürülebilir.

Fleplerde nekroz hattı oluştuktan sonra alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi sonucu elde edilen değerlere bakıldığında tüm gruplarda damar sayılarında, kontrol grubunda daha belirgin olmak üzere, işlem görmemiş deriye kıyasla artış olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında ise istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi($p=0,110$). Cerrahi işlem öncesinde artan damar sayıları sayesinde çalışma gruplarında canlılık oranları, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Cerrahi işlem sonrasında alınan biyopsilerde kontrol grubunda damar sayıları diğer gruplarla benzerlik göstermesine rağmen damarların iskemi anında fonksiyonel olmaması nedeniyle flep canlılığının diğer gruplara göre daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Deneyssel çalışmalarda iskemik bırakılan fleplerde VEGF düzeyleri artmaktadır. Bu artış iskeminin en yoğun olduğu bölgede daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır. İskeminin en yoğun olduğu bölge nekroz-canlı bölge arasındaki geçiş zonudur. Çalışmamızda cerrahi sonrasında alınan biyopsilerde kontrol grubuyla, cerrahi geciktirme ve mikro iğneleme grupları arasında fark olmamasının nedeninin, biyopsilerin tüm deneklerde o denek için en iskemik olan bölgeden alınmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Deneyssel çalışmalarda doku biyopsilerinin nereden alınacağı ile ilgili ortak bir konsensüs bulunmamaktadır. Cerrahi işlem öncesinde flep canlılık oranları hakkında net bir veri olamayacağı ve bu bölgelerin kritik zona olan uzaklık veya yakınlıkları bilinemeyecek olması nedeniyle biyopsilerin pediküle belirli bir uzaklıkta bulunacak bir alandan alınması fikri uygun olmamaktadır. Biyopsilerin sadece nekroz hattı oluştuktan sonra, kritik zondan alınması ise özellikle kontrol grubunda artmış damar sayılarının

görülmesine neden olacağından çalışma sonuçlarının doğru değerlendirilememesine neden olabileceği düşünülmektedir.

Gürünlüoğlu tarafından yapılan çalışmada da geçiş zonunun bulunduğu alandan alınan biyopsilerin histolojik incelemesinde damar yoğunluğunda artış görülmesine rağmen kontrol grubuyla çalışma grubu arasında fark olmadığı gözlenmiştir(90). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Gürünlüoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Kontrol grubundan, cerrahi işlem öncesinde ve nekroz hattı oluştuktan sonra alınan biyopsilerin karşılaştırması yapıldığında damar yoğunluğunun arttığı görülmesi ve cerrahi işlem sonrasında elde edilen damar sayılarının diğer gruplarla karşılaştırıldığında farklılık göstermemesi, yukarıdaki hipotezimizi desteklemektedir.

Flep canlılığına yönelik uygulanan bir metot veya ajanın anjiyogenetik etkileri araştırılacaksa biyopsilerin cerrahi işlem öncesinde kaldırılması planlanan flebin komşuluğunda bulunan bir uygulama alanından alınmasının daha sağlıklı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Bu sayede uygulamanın yapıldığı bölgede iskemik koşullar oluşmadan sadece uygulanan metodun etkileri gözlenebilecektir. Bu yaklaşımın sadece damar sayısı analizinde değil, aynı şekilde uygulanan metodun etkinliğini göstermek amacıyla araştırılan tüm parametreler için de aynı şekilde uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre mikro iğneleme uygulamasının doku VEGF düzeyini istatistiksel fark olmasa da anlamlıya yakın düzeyde arttırdığı ve artan VEGF'nin akut ve uzun dönem etkilerine bağlı olarak damar sayısı ve flep canlılık oranlarının arttığı, damar sayısı, flep canlılık oranlarının, mikro iğneleme aletinin iğne uzunluğuna ve uygulama süresine göre farklılık gösterdiği saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

- Flep kaldırılacak bölgeye flep kaldırılmadan önce mikro iğneleme ile ön koşullama yapılması nekroz oranlarını azaltmıştır.
- Mikro iğneleme uygulaması sonucu fleplerdeki nekroz oranları mikro iğne uzunluğu ve mikro iğneleme uygulamasının süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.
- Mikro iğneleme uygulamasına bağlı olarak plazma VEGF düzeyi artmamaktadır.
- Mikro iğne uygulaması uygulama alanında damar sayısını arttırmaktadır.
- Damar sayıları mikro iğne uzunluğuna ve uygulama süresine göre farklılık göstermektedir.
- Mikro iğneleme uygulaması uygulandığı alanda mikro anjiyografi ile gösterilen mikrovasküler yapıları arttırmıştır.
- Mikro iğne uzunluğu ve mikro iğneleme süresine bağlı değişkenlik gösterebilmekle birlikte mikro iğneleme ile yapılan ön koşullamada cerrahi geciktirmeye yakın düzeyde flep canlılığı elde edilebilmektedir.
- Mikro iğneleme uygulaması ideal bir yöntem olarak flep canlılığını arttırmak amacıyla flep kaldırılmadan önce uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Emerson DJM, Sykae PJ. The effect of prostacyclin on experimental random pattern flaps in the rat. Br J Plast Surg 1981;34, 264-266.
2. Nicto SC, Garcia MJS, Barthe PG. A comparative study on the effect of various pharmacological agents on the survival of skin flaps in the rat. Br J Plast Surg 1992;45,113-116.
3. Zhi Q, Yuanjum G, Dohoom K et al. The effect of fibrin on the survival of ischemic skin flaps in rats. Plast Reconstr Surg 2007;120:1148.
4. William C, Man-Ping L, William M. Vascular Endothelium Growth Factor, Surgical Delay, and Skin Flap Survival. Ann Surg 2004;239: 866–875.
5. Goossens DP, Rao V, Harms B, et al. Superoxide dismutase and catalase in skin flaps during venous occlusion and reperfusion. Ann Plast Surg Jul1990;25(1):21-5.
6. Hashimoto I, Nakanishi H, Shono Y et al. The features of thrombus in a microvessel injury model and the antithrombotic efficacy of heparin, urokinase, and prostaglandin E1. Plast Reconstr Surg Jun.2003;111:2307-2313.
7. Akan M, Çakır B, Aköz T et al. Effects of clopidogrel and high dose aspirine on survival of skin flaps in rats. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2005;39:7-10.
8. Saray A, Özakpınar R, Koç C et al. Effects of chronic and short term erythropoietin treatment on random flap survival in rats: an experimental study. Laryngoscope 2003;113:85- 89.
9. Hong JP, Kwon H, Chung YK et al. The effect of hyperbaric oxygen on ischemia reperfusion injury. Ann Plast Surg 2003;51:478-487.
10. Kara IG, Kara CO, Özden A et al. The Effect of trimetazidine on the survival of rat island skin flaps subjected to ischemia-reperfusion injury. Ann Plast Surg 2001;47:168-171.

11. Hosnuter M, Babuççu O, Kargı E. Et al. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2003;50:398-402.
12. Uysal OA. The effect of progesteron hormone on the viability of flaps. *Eur J Plast Surg* 1991;14:192-196.
13. Khiabani KT, Stephenson L, Zamboni WA et al. A quantitative method for determining polarization of neutrophil adhesion molecules associated with ischemia reperfusion. *Plast Reconst Surg* 2004;114:1846-50.
14. Türegün M, Newman P, Siemionov M et al. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) protects against ischemia-reperfusion injury in muscle flaps at microcirculatory level. *Plast Reconstr Surg* Sep1999;104(4):1033-1040.
15. Dogan F., Ozyazgan I. Flap Preconditioning by Electrical Stimulation as an Alternative to Surgical Delay: Experimental Study. *Annals of Plastic Surgery*; 2015;75:560-4
16. Aust M.C. et al. Percutaneous Collagen Induction Therapy: An Alternative Treatment for Scars, Wrinkles, and Skin Laxity.2008;12:1421-9.
17. Aust M.C. et all. Percutaneous collagen induction therapy: An alternative treatment for burn scars. *Burns* 2010;36:836–843.
18. Aust et all.Percutaneous collagen induction regeneration in place of cicatrisation? *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2011;64:97-107.
19. McGregor IA, Morgan G . Axial and random pattern flaps . *Br J Plast Surg* 1973; 26:202–213.
20. Orticochea M. The musculocutaneous flap method: an immediate and heroic substitute for the method of delay . *Br J Plast Surg* 1972;25:106–110.

21. McCraw JB, Dibbell DG, Carraway HJ .Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories .Plast Reconstr Surg 1977;60:341–352.
22. Pontén B . The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg . Br J Plast Surg 1981;34:215–220.
23. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flap. without rectus abdominis muscle. Br J Plast Surg.1989;42:645-8.
24. Achauer B M, Eloff E. Flap physiology.Plastic Surgery (Indication, Operation,and Outcomes). Volume I. A hourcouth health sciences company, 2000 Mosby,Inc. s 264-272.
25. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap Surgery.In: McCarthy JG, May JW , Littler JW (eds), Plastic Surgery, Volume 1. WB Saunders Company , Philadelphia 1990;pp275
26. Myers MB, Cherry G. Augmentation of tissue survival by delay: an experimental study in rabbits. Plast Reconstr Surg; 1967;39:397-401.
27. Myers, M. B., and Cherry, G. Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat, and pig. Plast. Reconstr. Surg. 1971;47:73-8.
28. Cormack, G. C., and Lamberty, B. G. H. The Arterial Anatomy of Skin Flaps, 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone, 1994
29. Gillies, H. D. The tubed pedicle in plastic surgery. N. Y. J.Med. 1920;111:1.
30. Milton, S. The effects of delay on the survival of experimental studies on pedicled skin flaps. Br. J. Plast. Surg. 1965;22: 244-52.
31. Pearl, R. M. A unifying theory of the delay phenomenon:Recovery from the hyperadrenergic state. Ann. Plast. Surg. 1981;7:102-12.
32. Taylor GL, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. Br. Jour. Plast Surg 1987;40:113-41.

33. Murry, C. E., Richard, V. J., Reimer, K. A., and Jennings, R.B. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ. Res.* 1990;66:913-31.
34. Lefer, A. M., and Lefer, D. J. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia reperfusion. *Cardiovasc. Res.* 1996;32:743-51.
35. Chen, S., Li, G., and Long, L. Clinical research of ischemic preconditioning on lung protection (in Chinese). *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999;24: 357-9
36. Yadav, S. S., Sindram, D., Perry, D. K., and Clavien, P. A. Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology* 1999;30: 1223-31.
37. Murphy, R. C., Lawrence, W. T., Robson, M. C., and Heggers, J. P. Surgical delay and arachidonic acid metabolites: Evidence for an inflammatory mechanism. An experimental study in rats. *Br. J. Plast. Surg.* 1985;38: 272-7.
38. Carroll, S. M., Carroll, C. M., Stremel, R. W., et al. Vascular delay and administration of basic fibroblast growth factor augment latissimus dorsi muscle flap perfusion and function. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000;105: 964-71.
39. Park, S., Tepper, O. M., Galiano, R. D., et al. Selective recruitment of endothelial progenitor cells to ischemic tissues with increased neovascularization. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004;113:284-93.
40. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
41. Glazier SS, O'Rourke DM, Graham DI, et al. Induction of ischemic tolerance following brief focal ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:545-53.
42. Pang CY, Yang RZ, Zhong A, et al. Acute ischaemic preconditioning protects against skeletal muscle infarction in the pig. *Cardiovasc Res* 1995;29:782-8.

43. Peralta C, Closa D, Hotter G, et al. Liver ischemic preconditioning is mediated by the inhibitory action of nitric oxide on endothelin. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;229:264-70.
44. Turman MA, Bates CM. Susceptibility of human proximal tubular cells to hypoxia: effect of hypoxic preconditioning and comparison to glomerular cells. *Ren Fail* 1997;19:47-60.
45. Hotter G, Closa D, Prados M, et al. Intestinal preconditioning is mediated by a transient increase in nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;222:27-32.
46. Du ZY, Hicks M, Winlaw D, et al. Ischemic preconditioning enhances donor lung preservation in the rat. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1258-67.
47. Mounsey RA, Pang CY, Boyd JB, et al. Augmentation of skeletal muscle survival in the latissimus dorsi porcine model using acute ischemic preconditioning. *J Otolaryngol* 1992;21:315-20.
48. Wang WZ, Anderson G, Firrell JC, et al. Ischemic preconditioning versus intermittent reperfusion to improve blood flow to a vascular isolated skeletal muscle flap of rats. *J Trauma* 1998;45:953-9.
49. Zhang F, Oswald T, Holt J, et al. Regulation of inducible nitric oxide synthase in ischemic preconditioning of muscle flap in a rat model. *Ann Plast Surg* 2004;52:609-13.
50. Kinnunen I, Laurikainen E, Schrey A, et al. Effect of acute ischemic preconditioning on blood-flow response in the epigastric pedicled rat flap. *J Reconstr Microsurg* 2002;18:61-8.
51. Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, et al. Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:643-51.

52. Parfenova H, Carratu P, Tcheranova D, et al. Epileptic seizures cause extended postictal cerebral vascular dysfunction that is prevented by HO-1 overexpression. *Am J Physiol HeartCirc Physiol* 2005;288:2843-50.
53. Yang ZF, Tsui TY, Ho DW, et al. Heme oxygenase-1 potentiates the survival of small-for-size liver graft. *Liver Transpl* 2004;10:784-93.
54. Martins PN, Reuzel-Selke A, Jurisch A, et al. Induction of carbon monoxide in the donor reduces graft immunogenicity and chronic graft deterioration. *Transplant Proc* 2005;37:379-81.
55. Ghavami A, Nutt MP, Hardy SP. Heat shock protein and high dose aspirin: effects on random skin flap survival in a rat model. *Ann Plast Surg* 2002;48:60-7.
56. Harder Y, Contaldo C, Klenk J, et al. Improved skin flap survival after local heat preconditioning in pigs. *J Surg Res* 2004;119:100-5.
57. Kubulus D, Amon M, Roesken F, et al. Experimental cooling induced preconditioning attenuates skin flap failure. *Br J Surg* 2005;92:1432-8.
58. Miyawaki T, Jackson IT, Elmazar H, et al. The effect of low molecular-weight heparin in the survival of a rabbit congested skin flap. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:1994-9.
59. Stein HJ, Fayman MS, Oosthuizen MM, et al. Verapamil improves survival of rat hyperemic island skin flaps. *Surgery* 1989;106:617-22.
60. Finseth F, Zimmermann J. Prevention of necrosis in island myocutaneous flaps in the pig by treatment with isoxsuprine. *Plast Reconstr Surg* 1979;64:536-9.
61. Kuntzsch MV, Juran S, Menke H, et al. The role of preischemic application of the nitric oxide donor spermine/cnitric oxide complex in enhancing flap survival in a rat model. *Br J Plast Surg* 2002;55:430-3.

62. Frick A, Baumeister RG, Menger MD, et al. Secondary ischaemia in experimental free flaps treatment by long acting prostacyclin analogues. *Br J Plast Surg* 1999;52:392-8.
63. Armstrong Jr M, Kunar DR, Cummings CW. Effect of pentoxifylline[corrected] on myocutaneous flap viability in pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:668-75.
64. Gribbe O, Lundberg T, Samuelson UE, et al. Dexamethasone increases survival and attenuates induction of inducible nitric oxide synthase in experimental skin flaps. *Ann Plast Surg* 1999;42:180-4.
65. Jansen GB, Torkvist L, Lofgren O, et al. Effects of calcitonin gene-related peptide on tissue survival, blood flow and neutrophil recruitment in experimental skin flaps. *Br J Plast Surg* 1999;52:299-303.
66. Hockel M, Burke JF. Angiotropin treatment prevents flap necrosis and enhances dermal regeneration in rabbits. *Arch Surg* 1989;124:693-8.
67. Uhl E, Barker JH, Bondar I, et al. Improvement of skin flap perfusion by subdermal injection of recombinant human basic fibroblast growth factor. *Ann Plast Surg* 1994;32:361-5.
68. Kryger Z, Zhang F, Dogan T, et al. The effects of VEGF on survival of a random flap in the rat: examination of various routes of administration. *Br J Plast Surg* 2000;53:234-9.
69. Banbury J, Siemionow M, Porvasnik S, et al. Improved perfusion after subcritical ischemia in muscle flaps treated with vascular endothelial growth factor. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1541-6.
70. Padubidri A, Browne Jr E. Effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) on survival of random extension of axial pattern skin flaps in the rat. *Ann Plast Surg* 1996;37:604-11.

71. Orentreich DS , Orentreich N. Subcutaneous incisionless(subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles.Dermal. Surg.1995;21:65 43-9.
72. Kalluri et all. Characterization of microchannel created by microneedles:Formation and Closure.The AAPS Journal.2011;13:473-481.
73. Doddaballapur S.Microneedling with Dermaroller.J. Cutan Aest. Surg. 2009;2:26-30
74. Baris et all.The Effect of Microneedling with a RollerDevice on the Viability of Random Skin Flapsin Rats. Jour. Plast. Recon. Surg. 2013;131:1024-1034.
75. Homma K. et all. Technique for selective microangiography of skin flaps with high contrast and fine detail. Journal of Reconstructive Microsurgery;2000, 16(5):367-370.
76. Rees MJ, Taylor GI. A simplified lead oxide cadaver injection technique. Plast Recons Surg.1986;77:141-5.
77. Erol OO. et all. Microangiography: A Detailed Technique of Perfusion. Journal of Surgical Research 1980;29:406-413.
78. Seyhan T, Çağlar D B et al. Laboratuar ratlarında mikroanjiografi tekniği. Türk plastik rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi. 2008;16(3):163-167.
79. Ito K, Tanaka E, Mori H, Nakazawa H, Tanino R.A microangiographic technique using synchrotron radiation to visualize dermal circulation in vivo. Plast Reconstr Surg. 1998; 102(4):1128-33
80. Bayramiçli M. Laboratuar sıçanının anatomisi. Ameliyat. Bayramiçli M. Deneysel mikrocerrahi. Temel Arastırma, Doku ve Organ Nakil Modelleri Argos iletisim Hizmetleri 2005;119-184,75-98.
81. Mc Farlane RM., De Young G, Hehry RA, et al. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. Plast Recounst Surg 1965;35:177-182.

82. Holzbach T. et al. Searching for the right timing of surgical delay: angiogenesis, vascular endothelial growth factor and perfusion changes in a skin-flap model. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2009;62:1534-1542.
83. Zacchigna S, Papa G, Antonini A, et al. Improved survival of ischemic cutaneous and musculocutaneous flaps after vascular endothelial growth factor gene transfer using adeno-associated virus vectors. *Am J Pathol* 2005;167:981–991.
84. O'Toole G, MacKenzie D, Lindeman R, et al. Vascular endothelial growth factor gene therapy in ischaemic rat skin flaps. *Br J Plast Surg* 2002;55:55–58.
85. Li QF, Reis ED, Zhang WX, Silver L, Fallon JT, Weinberg H. Accelerated flap prefabrication with vascular endothelial growth factor. *J Reconstr Microsurg* 2000;16:45–49.
86. Pearl, R. M. A unifying theory of the delay phenomenon: Recovery from the hyperadrenergic state. *Ann. Plast. Surg* 1981;7:102-12
87. Morris, S. F., and Taylor, G. I. The time sequence of the delay phenomenon: When is a surgical delay effective? An experimental study. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995;95: 526-33.
88. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104:2079-91.
89. Murphy, R. C., Lawrence, W. T., Robson, M. C., and Heggers, J. P. Surgical delay and arachidonic acid metabolites: Evidence for an inflammatory mechanism. An experimental study in rats. *Br. J. Plast. Surg.* 1985;38: 272-7.
90. Gurunluoglu R, Meirer R, Shafighi M, Huemer GM, Yilmaz B, Piza-Katzer H. Gene therapy with adenovirus-mediated VEGF enhances skin flap prefabrication. *Microsurgery* 2005;25(5): 433–441.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ömer Faruk ÜNVERDİ'ye ait "Ratlarda Mc. Farlane Flep Modelinde Mikroigneleme İle Yapılan Ön Koşullamanın Flep Yaşamı Üzerine Etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

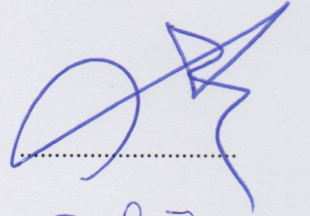
Tarih: 22.04.2016

JÜRİ

İmza

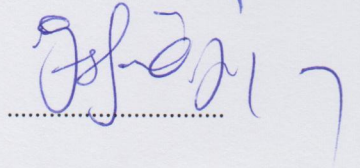
Başkan

: Prof. Dr. Atilla ÇAVUŞ



Üye

: Prof. Dr. İrfan Özyazgan



Üye

: Yrd. Doç. Dr. Fatih Doğan

