

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

**RATLARDA DERİ FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİNİ
ARTIRMADA *N- ASETİL SİSTEİN*'İN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali BAL**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN-----

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda göreve başladığım ilk günümünden itibaren benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM'a daima minnettar kalacağım.

Asistanlık eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR'a sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında bilgi ve emeklerini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ramazan BAL hocamıza katkılarından ötürü minnet ve teşekkür borçluyum.

Uzun yıllar birlikte çalıştığım ve pek çok anıları paylaştığım, Anabilim Dalımızda görev yapan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Tezimin deneysel çalışmalarında benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Erhan Cahit ÖZCAN, Dr. Mehmet ÖZTAN'a teşekkür ediyorum.

Tezimin, histolojik çalışmalarını yapan Fırat üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Uzman doktoru Tuncay KULOĞLU'na teşekkür ediyorum.

ÖZET

Plastik ve rekonstrüktif cerrahide, deri flepleri oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bununla birlikte deri fleplerinin distal kısımlarının kısmi nekrozu hala ciddi bir problemdir. Bu durum tedavi masrafını ve hastanede yatış süresini artırmaktadır. Flep nekrozu yetersiz kan dolaşımı ve iskemi-reperfüzyon hasarının bir sonucu olarak gelişir. Son yıllarda, deri flep yaşayabilirliğini artırmak için cerrahi ve farmakolojik deneysel yaklaşımlar denenmiştir.

Serbest oksijen radikalleri deri doku hasarı oluşumuna katılarak kısmi flep nekrozuna neden olurlar. Bu nedenle çalışmada oldukça etkili bir antioksidan olan N-asetil sistein (NAC)'in, sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliği üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 14 erkek Wistar sıçanı kullanıldı. Bunlar rastgele olarak kontrol grubu ve NAC-grubu olmak üzere yedişerli iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki tüm sıçanlarda dorsal bölgeden 2 X 7 cm boyutlarında deri flebi kaldırıldı. NAC-grubunun sıçanlarına intramusküler olarak günlük sabah akşam 20mg/kg dozda (günlük total doz: 40mg/kg) on gün süre ile NAC uygulandı. Kontrol grubu sıçanlarına ise on gün süre ile aynı zamanlarda diğer gruba verilen NAC solüsyonu hacminde (0.15ml) %0.9 NaCl solüsyonu intramusküler olarak verildi. Postoperatif 10. günde deri flebi canlılığı değerlendirildi. Canlı deri flebi alanının büyüklüğü kontrol grubu ile NAC grubu arasında kıyaslandı.

İntramusküler NAC enjeksiyonu, deri flebinin yaşayabilirliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu görüldü. (NAC grubunda deri flep yaşayabilirliği, %52.59±5.09; kontrol grubunda ise %33.52±3.56; $p < 0.001$).

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular, NAC uygulamasının deri fleplerinin yaşayabilirliğini önemli derecede arttırmıştır. Bu nedenle NAC uygulamasının flep cerrahisi tedavisini desteklemek için kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: N-asetil sistein, antioksidan, deri flebi, sıçan.

ABSTRACT
EFFECTS OF N-ACETHYLE CYSTEIN ON IMPROVEMENTS OF SKIN
FLAP VIABILITY IN RATS

In plastic surgery, skin flaps are widely employed. However, partial necrosis in the distal portions is still a serious problem, which increases the cost of treatment and hospitalization. Flap necrosis results from inadequate blood perfusion and ischemia-reperfusion injury. In recent years, various experimental approaches have been tried to enhance skin flap viability, including pharmacological and surgical manipulations.

Free oxygen radicals play an important role in skin tissue injury, leading to partial flap necrosis. Therefore, in the current study, it was aimed to investigate the effects of N-acethyle cystein (NAC), a highly effective antioxidant agent, on skin flap survival in rats.

Fourteen male Wistar rats were randomly divided into two groups of 7 each, control and NAC-groups. A standardised dorsal random pattern (2 x 7 cm) skin flap was elevated in the rats of both groups. In rats of NAC group, NAC was administered intramuscularly at a dose of 40 mg/kg body weight/day (20 mg/kg at 8:00 am and 20 mg/kg at 8:00 pm) for 10 days. In rats of control group, %0.9 NaCl solution was intramuscularly administered for 10 days. Skin flap viability was evaluated on postoperative day 10, and the extent of the viable skin flap area was compared between control and NAC-groups.

The injection of NAC resulted in a significant increase in skin flap viability when compared with control group (viable skin flap ratio in the NAC-treated group, %52.59±5.09; control group, %33.52±3.56; $p < 0.001$).

In conclusion, our findings suggest that application of NAC might have considerably increased flap viability in the distal parts of skin flaps, and therefore NAC application might be used to support the treatment in skin flap surgery.

Key Words: N-acethyle cystein, antioxidan, skin flap, rat.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Flepler	2
1.1.1. Flep ve deri flepleri tanımları	2
1.1.2 Tarihçe	2
1.1.3. Flep fizyolojisi	3
1.1.3.1. Deri kan dolaşımı	3
1.1.3.2. Deri mikrosirkülasyonu	4
1.1.3.3. Deride kan akışı kontrolü	4
1.1.4. Fleplerin Sınıflandırılması	5
1.1.4.1. Deri Fleplerinin Vasküler Anatomiye Göre Sınıflandırılması	5
1.1.4.1.1. Rastgele Tasarlanan (Random Paternli) Flepler	5
1.1.4.1.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Flepler	5
1.1.4.2. Deri Fleplerinin Hareketlerine Göre Sınıflandırılması	6
1.1.4.2.1. Lokal Flepler	6
1.1.4.2.2. Uzak Flepler	8
1.1.4.3. Fleplerin İçeriklerine Göre Sınıflandırılması	8
1.1.5. Flep cerrahisi ve iskemi	9
1.1.5.1. İskemik önkoşullama	9
1.1.5.2. Geciktirme (delay) fenomeni	9
1.1.6. Flep patofizyolojisi	10
1.1.6.1. Anatomik değişiklikler	10
1.1.6.2. Hemodinamik değişiklikler	10

1.1.6.3. Metabolik değişiklikler	10
1.1.7. Diğer yaklaşımlar	11
1.1.8. Serbest radikaller ve antioksidanlar	12
1.1.8.1. Serbest radikallere karşı antioksidan savunma sistemleri	14
1.1.8.2. Antioksidan olarak N-asetil sistein	15
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1. Denekler	17
2.2. Deneysel protokol	17
2.2.1. Çalışılan Model	17
2.2.2. Kontrol grubu (n=7)	17
2.2.3. N-asetil sistein (NAC) grubu (n=7)	17
2.3. Kullanılan Alet ve Malzemeler	17
2.4. Barınma	18
2.5. Beslenme	18
2.7. Değerlendirme	20
2.7.1. Fleplerde Nekrotik ve Yaşayan Alanların (Topografik) Oranlarının Değerlendirilmesi	20
2.7.2. Histolojik Değerlendirme	22
2.8. İstatiksel analiz	22
3. BULGULAR	23
3.1. Fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	23
3.1.1. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	23
3.1.2. N-asetil sistein grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	24
3.1.3. Kontrol grubu ile NAC grubunun karşılaştırılması	27
4. TARTIŞMA	29
5. KAYNAKLAR	33
ÖZGEÇMİŞ	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler	5
Tablo 2. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının birim alan olarak belirlenmiş değerleri	23
Tablo 3. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının yüzde olarak belirlenmiş değerleri	23
Tablo 4. N-asetil sistein grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının birim alan değerleri	24
Tablo 5. N-asetil sistein grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının yüzde olarak değerleri	24

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Deriyi besleyen pleksuslar.	3
Şekil 2. Rotasyon flebi	6
Şekil 3. Transpozisyon flebi	6
Şekil 4. İnterpolasyon flebi	7
Şekil 5. Tek pediküllü ilerletme flebi	7
Şekil 6. Bipediküllü ilerletme flebi	8
Şekil 7. V-Y ilerletme flebi	8
Şekil 8. N-asetil sisteinin kimyasal formülü	15
Şekil 9. Kaldırılması planlanan flep alanının çizilmiş hali	19
Şekil 10. Kaldırılmış 7x2 cm boyutlu random deri flebinin görünüşü	20
Şekil 11. Kaldırıldıktan sonra kendi yerine dikilen random flebin görünümü	20
Şekil 12. Sterolojik yöntemle fleplerin yaşayan ve nekrotik alanların hesaplanması.	22
Şekil 13. Fleplerin 10. gündeki makroskopik görünümü: Kontrol grubu (A1 ve A2) ve NAC grubu sıçanlarda (B1 ve B2). Her iki grupta da gözle görülebilen damarlar oklarla gösterilmektedir. N-asetil sistein grubu hayvanlarda daha belirgin damarlaşma olduğuna dikkat ediniz.	25
Şekil 14. Kontrol grubu bir sıçan flebinin makroskopik ve histolojik görünümü:	26
Şekil 15. N-asetil sistein grubu bir sıçan flebinin makroskopik ve histolojik görünümü: Flebin değişik mesafelerinde H&E ile boyanmış histolojik görüntüleri. A, B, C ve D histolojik kesitlerde deri normal yapıdadır. E ve F histolojik kesitlerde kısmi nekroz bulunmaktadır. G histolojik kesitinde ise tam nekroz gerçekleşmiştir.	27
Şekil 16. Kontrol grubu ve NAC grubu sıçan fleplerinin nekroze ve yaşayan alanlarının grafiksel görünümü	28

KISALTMALAR LİSTESİ

ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
ATP	: Adenozin trifosfat
A-V	: Arteriyel-venöz
CAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CCl₄	: Karbon tetraklorür
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
Gr	: Gram
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-transferazlar
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HClO	: Hipoklorik asit
IL1	: İnterlökin 1
IL8	: İnterlökin 8
MDA	: Malondialdehit
Mg / kg	: Miligram / kilogram
Mg / ml	: Miligram / mililitre
Mm	: Milimetre
Mn	: Manganez
Mo	: Molibden
NAC	: N-asetil-L-sistein
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
Ni	: Nikel
NO	: Nitrik oksit
OH⁻	: Hidroksil
PGF₂	: Prostaglandin F ₂

PGI2	: Prostaglandin
pH	: $-\log[H^+]$
ROS	: Radikal oksijen türleri
SOD	: Superoksit dismutaz
SPSS	: Analiz
TNFα	: Tumor nekrosis factor α
TXA2	: Tromboksan A2
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
Zn	: Çinko

1. GİRİŞ

Doğumsal veya edinsel defektlerin uygun şekil ve fonksiyonda onarımı, basit yöntemden karmaşık yöntemlere doğru yapılır. Bu yöntemler; primer onarım, defektin ikincil iyileşmeye bırakılması, deri greftleri, lokal, uzak ve serbest fleplerle onarım şeklindedir (1-5).

Flep sağkalım oranı flep dokusunun vazkularizasyon durumuna bağlıdır (2). Tüm dokularda olduğu gibi fleplerde de makro ve mikro dolaşım söz konusudur. Makro dolaşım anatomisi flep planlanmasında kullanılır. Mikro dolaşım düzeyinde, yani, arteriol, kapiller, venül ve arterio-venöz anastomozlarda; besin, oksijen, karbondioksit (CO₂) ve atık ürünlerin değişiminin yapılır ve kan akımı kontrol edilir (1,3).

Cerrahi sonrası bir kısım fleplerin tamamı yaşarken, bir kısım fleplerde ise distal veya periferik bölgelerinde kayıpların olmasında değişik faktörler etkili olmaktadır. Flebin sağ kalımında kan akışı ve iskemi toleransı önem arz eder. Aksiyal akımlı flepler, random fleplere göre daha güvenlidirler. Deri flepleri her ne kadar daha az kan akımına sahip olsalar da, metabolik ihtiyaçları kaslardan daha azdır ve iskemiye kastan daha toleranslı olduğu bilinmektedir. Random flepler, baskın besleyici damar sistemine bağlı olmadığından; akım, subdermal ve subfasyal pleksuslar yoluyla gerçekleşir. Bu nedenle de daha az güvenlidirler ve uzunlukları daha sınırlıdır (2,4,5). Flep yaşayabilirliğinde; hasta seçimi, cerrahi teknik, iskemi süresi ve derinliği ile direkt ilişkilidir.

Yapılan anatomik ve farmakolojik çalışmalar rağmen, halen flep nekrozu rekonstrüktif cerrahi için sorun teşkil etmektedir. Değişik farmakolojik ajanlar flep yaşayabilirliğini farklı mekanizmalarla etkilemektedir. Flep yaşayabilirliğini artırmada farmakolojik ajanların çoğu deneysel olarak etkili olduğu belirlenmiş olmasına karşın, rutin tedavi uygulamasına girememişlerdir (6,7).

Flep cerrahisi sonrası gelişen iskeminin neden olduğu yıkımın patofizyolojisinde reperfüzyon sonrası oluşan serbest radikallerinin etkili olduğu belirtilmiştir. Antioksidanlar serbest radikalleri ve etkilerini azaltarak doku hasarını önlerler (6,7). Bu nedenle etkili bir antioksidan olan N-asetil sistein flep yaşayabilirliğini artıracakı düşünülmektedir. Bu çalışmada N-asetil sisteinin flep sağ kalırlığı üzerine etkisinin çalışılması amaçlanmıştır.

1.1. Flepler

1.1.1. Flep ve deri flepleri tanımları

Vücutun ihtiyacı olan bir bölgesine dolaşımını koruyarak taşınan doku parçasına flep denir (1). Kan dolaşımı, aktarım esnasında korunur veya taşındığı bölgede yeniden oluşturulur. Deri ve deri altı dokuları içeren fleplere deri flepleri denmektedir (2).

1.1.2 Tarihçe

Kelime olarak “Flep” 16. Yüzyıl Hollanda’sında kullanılan, “geniş ve gevşekçe asılıp tek tarafından tutturulmuş” anlamına gelen “flappe” kelimesinden kaynaklanmıştır. Flep cerrahisi, İ.Ö. VI. yüzyılda ünlü Hint Cerrahî Sushruta tarafından tanımlanan kulak ve burun defektlerini onarmak için kullandığı alın fleplerinden temel almıştır. XVI. yüzyılda Sicilya’da cerrahlar kol fleplerini dudak ve kulak onarımlarında ilk olarak kullanmışlardır (3). Bu kitabında burun onarımında kol fleplerinin kullanımını ayrıntıları ile açıklamıştır. Daha sonraları XIX. yüzyılda Von Graefe, Dieffenbach ve Gersuny; 1917- 1920 yılları arasında da Gillies ve Filatov, tüp flep cerrahisi hakkında makale yayınlamışlardır (3).

Baş-boyun bölgesi ile ilgili olarak 1950-1975 yılları arasındaki çok sayıda flep tanımlanmış; Bakamjian, McGregor ve Jackson’in aksiyel paternli deri flepleri üzerindeki çalışmaları flep cerrahisine önemli bir katkı sağlamıştır (4).

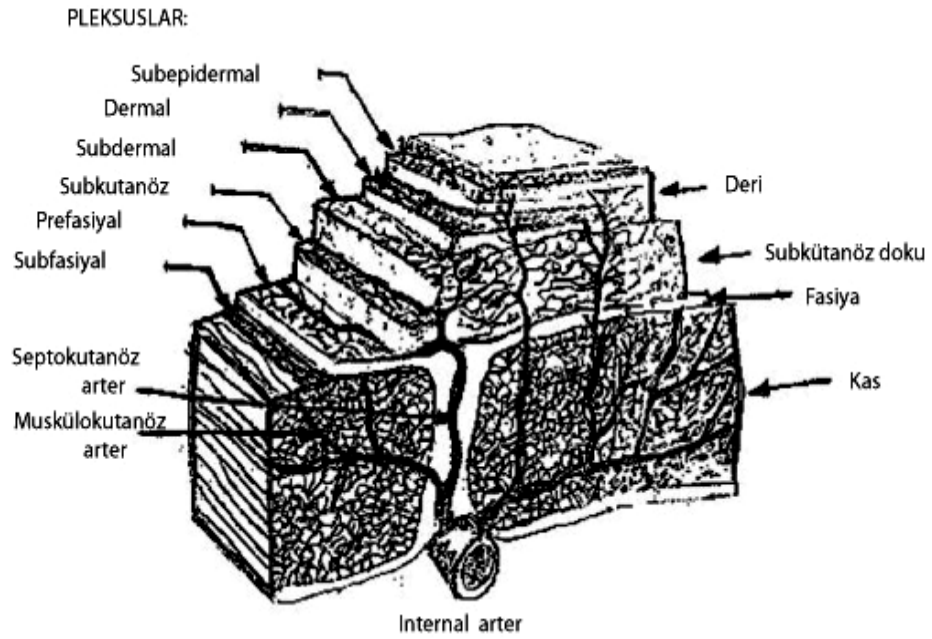
Ameliyat mikroskobunun kullanıma girmesiyle birlikte serbest doku aktarımları konusunda cerrahide yeni bir çağ açılmıştır (3). Çeşitli dokuları içeren birçok yeni flep tanımlanmış ve defektlerin kapatılmasında kullanılan klasik onarımların yerine işlevsel ve kozmetik ihtiyaca uygun onarımlar ön plana çıkmıştır (5).

Defekt rekonstrüksiyonu için kas fleplerinin kullanımı, özellikle açıkta kalan vital yapılar, protezler ve greftlerin üzeri, kronik deri ülserasyonları ve radyoterapi uygulaması sonucu oluşan defektlerin kapatılmasında vaskülarize bir yüzey sağlayarak enfeksiyonu ortadan kaldırması, yeterli kas kitlesi sağlaması, fonksiyonel onarıma olanak tanınması sebebiyle geniş kullanım alanı bulmuştur (6).

1.1.3. Flep fizyolojisi

1.1.3.1. Deri kan dolaşımı

Fleb planlanırken deri kan dolaşımını göz önünde bulundurmak, deri flepleri cerrahisinin temel kuralıdır (1, 7). Derinin beslenmesi; kütanöz, muskulokütanöz damarlarla veya her ikisiyle olur. Kütanöz damarlar, kas fasyası ile subkütan dokunun süperfisiyel fasyası arasından ilerleyerek deri dokusuna ulaşır. Muskulokütanöz damarlar ise kas içerisinde ilerleyerek kası ve derin fasyayı perfor ederek deriye ulaşır. Kütanöz venler, arterlerle birlikte ilerler (1, 2, 4).



Şekil 1. Deriyi besleyen pleksuslar.

Deriyi besleyen subfasiyal, prefasiyal, subkütanöz, subdermal, dermal ve subepidermal pleksuslardır.

Subfasiyal pleksus en derinde fasyanın üzerinde seyreden küçük bir pleksustur.

Prefasiyal pleksus çoğunlukla fasyakütanöz dokudan köken alır. Büyük pleksustur ve en çok ekstremitelerde bulunur.

Subkütanöz pleksus, sıklıkla gövdede bulunur. Çoğunlukla muskulokütanöz damarlardan dolaşım sağlar. Süperfisiyel fasya seviyesinde bulunan pleksustur.

Subdermal pleksus deriyi besleyen ana pleksustur. Subkütan yağ dokusu ile retiküler dermis arasında yerleşen çok geniş A-V dolaşım ağına sahip bir pleksustur. Dermal pleksusa giden dallar arasında bulunan anastomozlar deri dolaşımını arttırmaktadır (1, 2).

Dermal pleksusu, temel olarak arterioller oluşturur ve termoregülasyonda görev alır.

Subepidermal pleksusların damar duvarında kas dokusu bulunmaz; küçük damarlardan oluşmuştur. Derinin beslenmesinde ve termoregülasyonda görev alır (1, 2).

1.1.3.2. Deri mikrosirkülasyonu

Terminal arterler retiküler dermiste kapiller ağ ile sonlanır. Prekapiller sfinkterler kapiller ağdaki kan dolaşımının düzenlenmesini sağlar.

Arteriyol ve efferent venlerle arasında bulunan A-V anastomozları, kan akışının kapiller yatağına uğramadan kanın venöz sisteme dönmesini sağlar ve deriyi beslemekten çok termoregülasyonda görev alır (1, 2).

1.1.3.3. Deride kan akışı kontrolü

Derinin kan akışını etkileyen faktörler, damar dokusundan, kanda dolaşan elementlerden veya her ikisinin etkileşiminden kaynaklanabilir (1, 7). Derideki kan dolaşımını etkileyen lokal ve sistemik faktörler; nörojenik, hümorale, metabolik ve fiziksel faktörler şeklinde sıralanabilir (2).

Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler (2).

NÖROLOJİK	Nörolojik Vazokonstriktörler	Alfa adrenerjik, Seratonerjik
	Nörolojik Vazodilatörler	Beta adrenerjik, Kolinerjik
HÜMORAL	Hüморal Vazokonstriktörler	Nörepinefrin, Epinefrin, serotonin, Prostaglandin F2, Tromboksan A2, Endotelinler
	Hüморal Vazodilatörler	Nitrik oksit, Bradikinin, Histamin, Prostaglandin, Adenozin difosfat, Trombin
METABOLİK	Metabolik Vazokonstriktörler	–
	Metabolik Vazodilatörler	Hipoksi, Asidoz, Hiperkarbi
FİZİKSEL	Fiziksel Vazokonstriktörler	Viskozite, Hipotermi, Myojenik refleks
	Fiziksel Vazodilatörler	Hipertermi, Sempatektomi

1.1.4. Fleplerin Sınıflandırılması

Flepler, yaygın olarak vasküler anatomisine, hareketine ve içerdiği dokuya göre sınıflandırılmışlardır. (2, 4, 8, 9). Bu sınıflandırmalar aşağıda detaylı olarak belirtilecektir.

1.1.4.1. Deri Fleplerinin Vasküler Anatomiye Göre Sınıflandırılması

1.1.4.1.1. Rastgele Tasarlanan (Random Paternli) Flepler

Belirli bir arteriyel-venöz sisteme sahip olmayan fleplerdir. Flebin dermal-subdermal pleksusunun kanlanması, flep tabanındaki muskulokütan perforator arterlerce sağlanır. Random fleplerin uzunluklarında belirgin bir kısıtlama vardır (8, 9).

1.1.4.1.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Flepler

Random fleplerin aksine özel arteriyel-venöz sistemi bulunur. Uzun eksenlerinde, belirli bir direkt kütanöz arter içerir. Direkt kütanöz arterler kas ile subkütan doku arasında ilerledikleri için, flep proksimalde subkütan dokunun tüm kalınlığını içerir. Boyları direkt kütanöz arterin boyuna ek olarak, dermal-subdermal pleksusla beslenen distal deriye de bağlıdır. Random paternli fleplere göre uzun boylu olarak planlanabilirler. Venöz drenajları hem yüzeysel hem de derin venlerle

olur (8, 9). Aksiyel paternli flepler; yarımada, ada ve serbest flepler olarak hazırlanabilmektedir

1.1.4.2. Deri Fleplerinin Hareketlerine Göre Sınıflandırılması

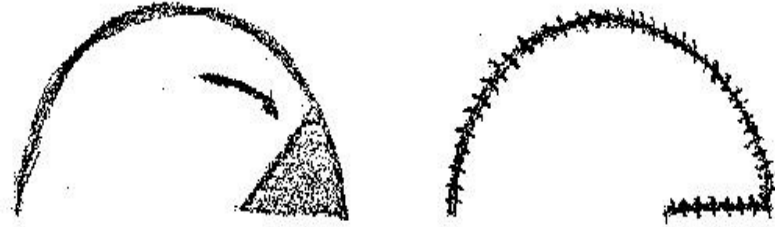
1.1.4.2.1. Lokal Flepler

Donör alana komşu olan defektlerin kapatılmasında kullanılır. Alıcı alan ile renk ve yapı açısından benzer özellikler gösterir.

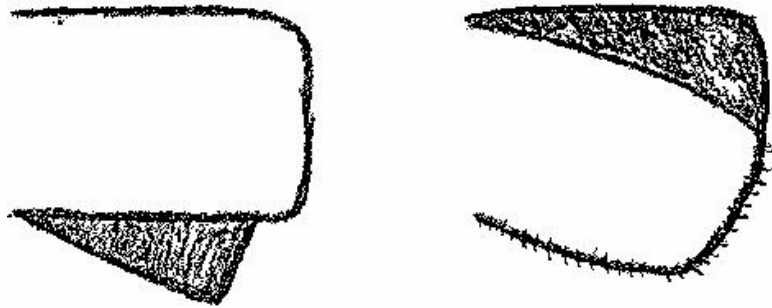
a) Bir eksen etrafında hareket eden flepler

Rotasyon flebi: Flep dairesel hareketle rotasyon yaparak, primer defekt ile bir yarım daire oluşturacak şekilde hazırlanır. Verici alan primer onarım veya deri grefti ile kapatılır (6, 10). Üçgen şekilli deri defektlerinin kapatılmasına uygundur. (Şekil 2.).

Transpozisyon flebi: Donör alana komşu bir defekti kapatmak üzere hazırlanan, bir eksen üzerinde yanlara doğru hareket edebilen dörtgen şekilli fleptir (1). Donör alan primer, deri grefti veya sekonder flep (bilobe flep) ile kapatılabilir (Şekil 3).



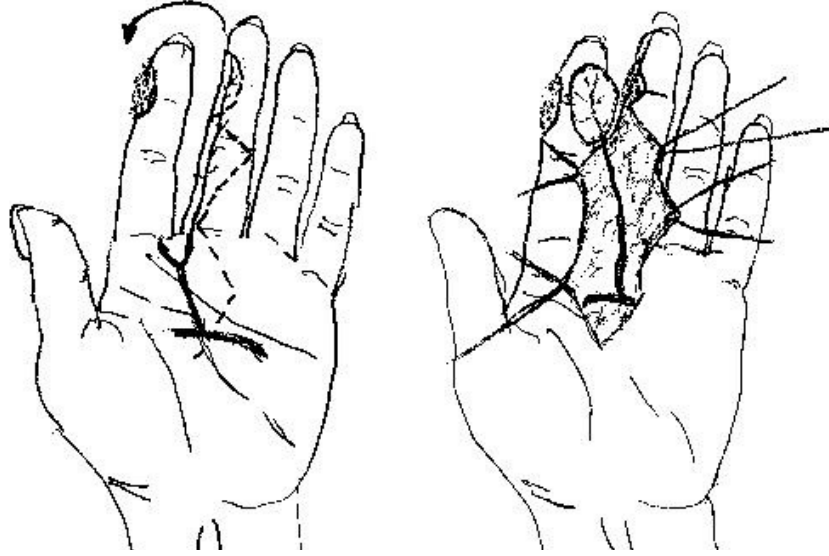
Şekil 2. Rotasyon flebi



Şekil 3. Transpozisyon flebi

İnterpolasyon flebi: Defekt yakınındaki bir eksen etrafında döndürülür, donör alan defekte bitişik değildir. Bu nedenle pedikül komşu dokunun altından veya üzerinden geçirilmelidir (1).

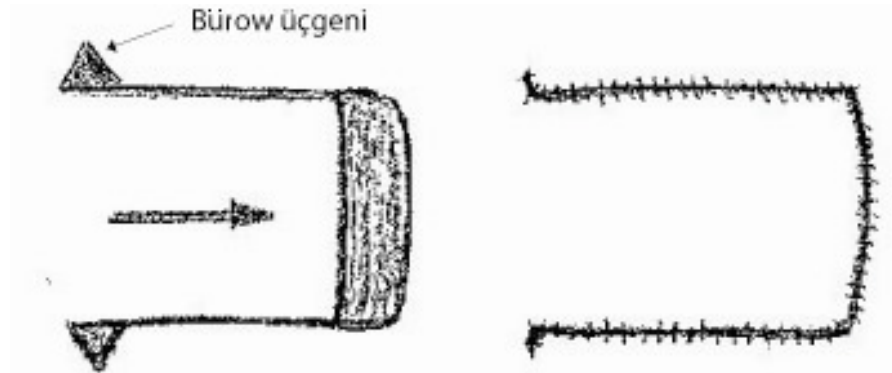
Deltopektoral (Bakamjian) flep, Littler nörovasküler parmak pulpa flebi gibi ada flepleri ve subkütan pediküllü flepler bu gruba örnektir (Şekil 4).



Şekil 4. İnterpolasyon flebi

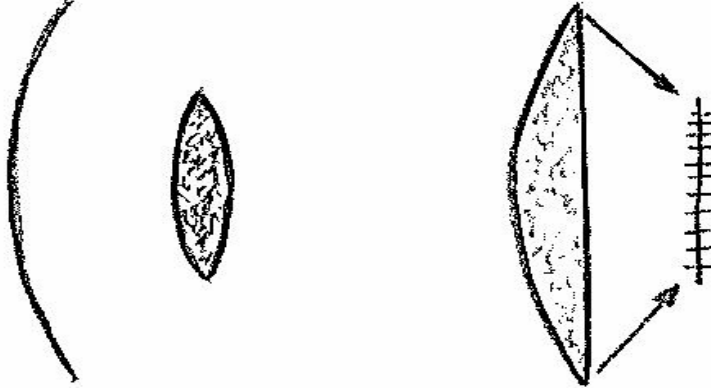
b) İlerletme flepleri: Derinin esnetilerek herhangi bir rotasyon olmaksızın, direkt olarak defekte doğru düz bir eksen üzerinde kaydırılmasıdır (10, 11).

Tek pediküllü ilerletme flebi: Dokunun elastikiyeti ve Bürow üçgenlerinin çıkarılması ile ilerletme sağlanır (Şekil 5).



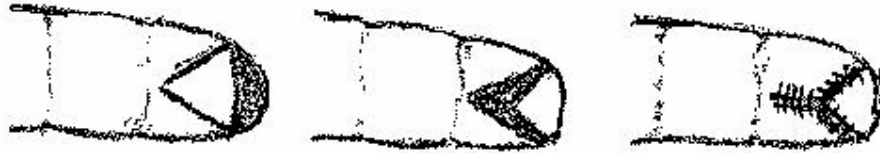
Şekil 5. Tek pediküllü ilerletme flebi

Bipediküllü ilerletme flebi: Defektin uzun eksenine paralel bir kesi yapılır ve flep tabanından serbestleştirme yapılarak, laterale doğru ilerletilir. Donör alanı deri grefti ile kapatılır (Şekil 6).



Şekil 6. Bipediküllü ilerletme flebi

V-Y ilerletme flebi: Donör alan defektli alana doğru V şeklinde kesi yapılır. Daha sonra “V”nin her iki tarafı ilerletilir ve insizyon Y şeklinde kapatılır. Parmak ucu defektlerinin onarımı ve nazal kolumella uzatılmasında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Şekil 7).



Şekil 7. V-Y ilerletme flebi

1.1.4.2.2. Uzak Flepler

Defektlerin donör alana uzak olduğu fleplerdir.

2a. Uzak pediküllü flepler: Yaygın olarak ekstremitelerde rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır.

2b. Serbest flepler: Flep dokusunun dolaşımı verici alandan kesilir. Uzaktaki alıcı alanda damar anastomozu yapılarak, flep dolaşımı sağlanır (2).

1.1.4.3. Fleplerin İçeriklerine Göre Sınıflandırılması

Deri flepleri içerdiği dokuya göre sınıflandırılır. Deri flepleri çeşitli doku kombinasyonlarından oluşabilir. Defekli alanın özelliğine göre ihtiyaç duyulan flep

tipi belirlenir. Deri flepleri; deri, deri-kas, deri-fasya, deri-kemik gibi dokuları içerebilir ve İçerdikleri dokuya göre isimlendirilir (2, 11-13).

1.1.5. Flep cerrahisi ve iskemi

Fleplerde gözlenen iskemi, ekstresek ya da intrinsek etkenlere bağlı olabilir. Ekstresek faktörler arasında hipertansiyon, hipotansiyon, sistemik vasküler hastalıklar, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, ritim bozukluğu, beslenme bozuklukları, yaşlılık, enfeksiyon, flebe baskı, flebin gerilmesi, pedikülün katlanması yer alır. Buna karşın intrinsek faktör ise flep dokusunun yetersiz kan akışı sayılabilir (1, 2, 4, 14, 15).

1.1.5.1. İskemik önkoşullama

Doku ölümüne neden olmayacak şekilde kısa süreli iskemide bırakılmasıdır. Bu işlem dokunun daha sonra karşılaşılabileceği uzun süreli iskemiyeye bağlı hasar için direncinin artmasını sağlamaktadır (16-18). Başlıca önkoşullama yöntemleri aşağıda sıralanmıştır (18- 22):

- 1-İskemik (klemleme, geciktirme)
- 2-Uzak iskemik (turnike)
- 3-Farmakolojik (adenozin, NO donörü, monofosforil lipit A)
- 4-Isı uygulaması

1.1.5.2. Geciktirme (delay) fenomeni

Cerrahi geciktirme yöntemi, flebin sağ kalma miktarını artıran en etkili yöntemdir. Bu yöntemde flep kısmi olarak kaldırılarak, flepte nekroza neden olmayacak kadar iskemi oluşturulmaktadır. Böylelikle flebin tamamı akut olarak kaldırıldığında, oluşması beklenen nekroz bu uygulama sonrası görülmemektedir (23-25).

Klasik flep cerrahi geciktirme işlemi: Flep her iki tarafından insize edilir ve flep distal ucu insizyon yapılmadan bırakılarak tabandan ayrılması işlemidir. Myers fleb geciktirme işleminin başarısı için cerrahi işlemde flebin aksiyel damarlarının kesilmesi gerektiğini bildirmektedir (24). Flebin aksiyel damarlarının kesilmesi ile oluşan kısmi iskemi, sonradan iskemiyeye karşı koruyuculuğun uyarılmasındaki kritik rolü bildirilmiştir. Bu şekilde cerrahi işlem gerçekleştirildiğinde flebin daha uzun olmasına imkan verir (24, 26, 27).

1.1.6. Flep patofizyolojisi

Flep kaldırıldığında hemodinamik regülasyonu bozulur. Sempatik innervasyon ortadan kalkar. Deri termoregülasyon özelliğini kaybeder. Flepte; hümorale, metabolik ve fiziksel etkenlerle kendine özgü hemodinamik denge oluşur. Flebin yaşaması için 8-12 saat içinde yeterli bir dolaşım sağlanmalıdır. Aksi halde iskemi sonucu oluşan doku hasarı geri dönüşümsüz bir aşamaya girer. İskemide oluşan değişiklikler üç grupta toplanabilir (2, 28).

1.1.6.1. Anatomik değişiklikler

Flep kaldırıldıktan sonra, ilk aşamada yeni longitudinal damarların oluşmadığı, ancak bunun yerine transvers uzanan damarlar arasında önceden var olan anastomozların genişlediği bildirilmiştir. Cerrahi travmanın neden olduğu inflamatuvar yanıt sonucunda, flep pedikülündeki damar sayısında artış olur. Bu durum, 2-3 hafta devam eder. Flep kaldırıldıktan 4-5 gün sonra çevre dokulardan yeni damar oluşumu ilerleyerek flep damarlarıyla bağlantı kurar (2, 6).

1.1.6.2. Hemodinamik değişiklikler

Deri flebinin kan akışında olan değişiklikler deneysel hayvanlarda radyoaktif izotop ve mikrosferler kullanılarak incelenmiştir. Flep distalinde kan akışı, postoperatif 1. günde flep kaldırılmadan öncesine göre % 82 gerilediği bildirilmiş, daha sonra flep distalindeki kan akışı kademeli olarak artarak 1. haftada % 65'e, 2. haftada % 75-90'a yükselmiş, birinci ayın sonunda da normal düzeyine dönmüştür (2, 29).

1.1.6.3. Metabolik değişiklikler

Flep kaldırıldıktan sonra gelişen iskemik tablo, lokal olarak metabolik bir hasara yol açar. Dokuların yetersiz oksijen desteği anaerobik metabolizmayı tetikler. Flepler kaldırıldıktan sonraki akut fazda, flebin distalinde şiddetli iskemi meydana gelir. Flep proksimalinden distaline doğru ilerledikçe lokal oksijen, glikoz ve ATP düzeyleri azalır. Glikoz tüketimi ilk üç günde en yüksek seviye ulaşır, yedinci günde normale döner. Siklik adenozin monofosfat (cAMP) akut dönemde azalmakla birlikte, 12 saat sonra canlı kısımlarda belirgin olarak artar.

Trombosit agregasyonunda ve araşidonik asit metabolizmasında bozukluklar meydana gelir ve fibrinolitik aktivite, ilk 24 saatte belirgin olarak azalır (2, 30).

İskemik alanlarda ayrıca anaerobik metabolizmaya bağlı olarak laktat üretimi artar. Bu süreçte toksik süperoksit radikalleri de oluşur. Süperoksit radikalleri flep yaşayabilirliğini azalttığı çok iyi bilinmektedir. Fleplerde serbest radikal toksitesine karşı savunmada önemli olan süperoksit dismutaz (SOD) geciktirilmiş fleplerde normal seviyelerde iken, akut fleplerin distal kısımlarında düşük bulunmuştur (31). Süperoksit radikallerinin üretiminin azaltılmasıyla ve/veya antioksidanların seviyesinin artırılmasıyla flep yaşayabilirliğinin artırılabilceği bildirilmiştir (31).

1.1.7. Diğer yaklaşımlar

Cerrahi geciktirme tekniğinin iki aşamalı işlem gerektirdiğinden bu yönteme alternatif olarak daha basit ve cerrahi müdahale gerektirmeyen veya minimal cerrahi müdahale gerektiren yöntemlere araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bunlar arasında vasküler pedikülün ligasyonu (32, 33) veya embolizasyonu (34), flep alanı çevresine dikiş atma (35) ve lazer uygulanması (35, 36) gibi çeşitli yöntemler yer almaktadır.

Bunların yanı sıra farmakolojik ajanlar kullanılarak flep iskemisi nekrozunun önlenmesi veya flep iskemisinin geri döndürülmesi amacıyla deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu farmakolojik ajanlar arasında sempatotikler, vazodilatatörler, kalsiyum kanal blokörleri, hemorajik ajanlar, prostaglandin inhibitörleri, antikoagulanlar, glukokortekoidler ve serbest radikal yiyiciler yer almaktadır (37).

Random fleplerin klinik kullanımları flebin distal ucunda iskemii-reperfüzyon sonucu nekroz gelişimi nedeniyle sınırlı olmaktadır. Bu nekroz gelişimine neden olan en önemli mekanizma, radikal oksijen türleri (ROS) üretimi ve nötrofil birikimidir. İskemiye maruz kalan dokulardan resüsitasyon fazında ksantin oksidaz, süperoksit, hidrojen peroksit ve ürat gibi serbest oksijen radikalleri salınmaktadır. Süperoksit doğrudan hücresel komponentleri etkilemekte; lipid peroksidasyonuna ve hücresel membran harabiyetine neden olan hidroksil radikallerinin oluşumunu sağlamaktadır (38).

Serbest oksijen radikallerinin mitokondri gibi hücresel enerji kaynaklarını hedef alarak zarar verdiği, hücrede yapısal değişikliğe, biyomoleküler fragmentasyona, hücresel enerji üretiminde oksidasyona yol açarak hücre ölümüne neden olduğu ileri sürülmektedir (39).

Bu ilişki nedeniyle deri fleplerinin eksojen olarak SOD (31, 40-45) uygulaması fleplerin yaşayabilirliğini istatistiki olarak anlamlı düzeyde artırdığı rapor edilmiştir.

Reaktif oksijen radikallerinin fleplerin distal uçlarında nekroz oluşumunda ve progresyonunda önemli bir faktör olması nedeniyle, N-asetil sistein (NAC)'in antioksidan özelliği ile flep yaşayabilirliğini artıracakı düşünölmektedir.

1.1.8. Serbest radikaller ve antioksidanlar

Serbest radikaller dış orbitallerinde paylaşılmamış elektron içerdiğinden reaktivitesi çok yüksek olan kimyasal moleköllerdir (46, 47). Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış kaynaklı etkenlerin etkisiyle de oluşabilir (48).

Serbest radikaller genellikle endojen olarak oluşur. Serbest radikaller başta enerji üretimi sırasında aktifleşen mitokondrial elektron transport zinciri olmak üzere, endoplazmik retikulum, hücre zarı elektron taşıma sistemleri (49) ve araşidonik asit metabolizması (50) ile oluşabilir. Ayrıca endotelial hücrelerdeki bazı oksidatif reaksiyonlarla, lökositlerin organizmayı bakteri ve virüslere karşı savunması sırasında serbest radikaller meydana gelir. Gerek lökositler gerekse endotelial hücreler bu reaksiyonlarda önemli fonksiyonlara sahip iki enzime ihtiyaç duyar. Bu enzimlerden birincisi, kapillar endotel hücrelerindeki *ksantin dehidrojenaz* ve ikincisi de nötrofillerde bulunan *NADPH oksidaz* dır (49).

Serbest radikaller eksojen olarak da meydana gelebilir. Besinsel faktörler, radyasyon, ilaç etkisi, sigara dumanı, pestisitler, zehirli gazlar ve kanserojen maddeler serbest radikallerin eksojen kaynaklarıdır (51-53).

Serbest radikaller; nükleik asitler, proteinler, lipidler ve karbonhidratlar gibi biyomoleküllerde oksidatif hasar oluşturur (54-56). Örneğin, membran fosfolipidlerini peroksidasyona uğratarak membran seçici geçirgen özelliğini kaybetmesine neden olur (57, 58). Ayrıca proteinlerin agregasyonu ve çapraz bağlanmasına, yıkımlanması ve parçalanmasına, sonuçta hücredeki reseptör proteinlerin ve enzimlerin değişmesine neden olur (59). Hücre içerisindeki enzim ve reseptörlerdeki bu değişiklikler hücre fonksiyonlarının değişmesine neden olur (59).

Karbonhidratların özellikle monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit ve okzoaldehitler meydana gelir. Okzoaldehitler proteinlere

bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etkiye, kanser ve yaşlanmaya neden olabilir (48). Serbest radikaller DNA'yı etkileyerek mutasyona ve hücre ölümüne yol açar. Serbest radikallerin oluşturduğu toksisite kromozomlarda değişikliğe neden olur. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır. Böylece hücre disfonksiyonuna, hatta ölümüne neden olur (60-62).

Yaşamın devam edebilmesi için gerekli olan oksijen aynı zamanda toksik hale dönüşebilir. Metabolizmadaki reaksiyonlar sırasında kullanılan oksijenin küçük bir yüzdesi reaktif oksijen türlerine birimlere dönüştürülür (63). Reaktif oksijen türleri hücre hasarına ya da ölümüne neden olan oksidatif stresi oluşturur.

Reaktif oksijen türleri içinde en reaktif olanı hidroksildir. Hidroksil (OH[•]), hidrojen peroksit'in (H₂O₂), özellikle demir (Fe⁺²) ve diğer geçiş elementleri (Cu, Zn, Mn, Cr, Co, Ni, Mo) varlığında, indirgenmesinden meydana gelir. (46, 64). Hidroksil ayrıca hidrojen peroksidin Fe ve Cu varlığında moleküler oksijen (O₂) ile reaksiyonu sonrasında oluşabilir (65, 66). Hidroksil radikalının hücre hasarına yol açan lipid peroksidasyonunda başlangıç faktörü olduğu bildirilmiştir (49, 67).

Moleküler oksijenin elektron kaybetmesi ya da kazanması ile oluşan diğer reaktif oksijen türleri ise, başta süperoksit radikali (O₂⁻) olmak üzere, peroksit radikali ve *singlet* oksijen (O^{↓↑}) radikalleridir. Ayrıca lökositlerin mikroorganizmaları yok etmesi ile oluşan hipoklorit (HClO) radikali de bu grupta yer alır (68). Oksijenle yaşayan bütün canlılarda, oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle süperoksit radikali meydana gelir (66).

Hidrojen peroksit ve hidroperoksit (HO₂⁻) indirgenmiş nükleotidlerin, bazı aminoasitlerin (metionin, sistein vb) ve antioksidanların (vitamin E, vitamin C) oksitlenmesine neden olur (66). Hidrojen peroksitin radikal olarak tehlikeli olmasının nedeni, hidroksil radikalının öncülü olmasıdır (69). Singlet oksijen paylaşılmamış elektronu olmadığından radikal olmayıp serbest radikal reaksiyonları başlatması açısından önemlidir (62, 70).

Serbest radikaller vücutta ayrıca yangı, bağışıklık sistemine ait hastalıklar, yaşlanma, nörolojik hastalıklar, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, karsinogenezis, mutajenezis, infeksiyöz hastalıklar, karaciğer hastalıkları, akciğer

hastalıkları, göz hastalıkları ve ürolojik hastalıklar gibi hastalıklara da neden olabilir (71).

1.1.8.1. Serbest radikallere karşı antioksidan savunma sistemleri

Antioksidanlar serbest radikallerin oluşumunu önlemek veya bu reaksiyonların reaktif ve ikincil ürünlerini etkisizleştirmek için çalışırlar (72). Serbest radikallere karşı biyolojik savunma sistemi; endojen antioksidan enzimleri, glutatyon (GSH), bilirubin, ürik asit, metal bağlayıcı proteinleri (72), antioksidan özellikteki bazı elementleri, çeşitli besinsel faktörleri ve antioksidan vitaminleri içerir (68).

Antioksidan enzimler hücre içi savunma sisteminin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu enzimlerden *superoksit dismutaz* (SOD) enzimidir. Mitokondride doğal olarak bulunur (73) ve superoksiti daha az aktif olan H_2O_2 'e dönüştürür (66).

Katalaz enzimi ise hücrelerdeki peroksizomlarda bulunur (74, 75) . H_2O_2 'i su ve oksijene çevirerek etkisiz hale getirir (71, 76).

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) antioksidan enzimlerin en etkin olanıdır. H_2O_2 'i suya çevirerek methemoglobin oluşumunu engeller (77). Membran lipidlerini peroksit anyona karşı koruyarak hücre membranının bütünlüğünü korur. E vitamini ile sinerjik etkileşimi söz konusudur. *Glutatyon peroksidaz* ayrıca büyüme, gelişme ve üreme için gerekli bir iz element olan selenyumunu içerir. Selenyum eksikliği bu enzimin aktivitesini azaltır (78). *Glutatyon-S-transferazlar* (GST), bir çok reaktif bileşiğin biotransformasyonunda görev alan bir izoenzim ailesidir (79). Membranları lipid peroksidasyonuna karşı korur. Lipid hidroperoksitlere karşı *glutatyon peroksidaz* aktivitesi gösterir (80).

Glutatyon redüktaz ise GSH-Px aktivasyonu ile oluşan okside GSH'ı tekrar kullanılmak üzere redükte forma dönüştürür (81).

Glutatyon önemli bir intraselüler antioksidandır. Okside edilmiş şekli doğrudan serbest radikalleri yok edebildiği gibi *glutatyon peroksidaz*'ın kofaktörü olarak da görev yapar (82). Bazı kimyasalların karaciğerde detoksifikasyonunda rol oynar (78).

Spesifik metal-bağlayıcı proteinler hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin oluşumunda etkili olan metalleri bağlayarak serbest radikal oluşumunu önler (72). Albumin antioksidan etkisini, yapısındaki sülfidril grubu aracılığıyla bakır

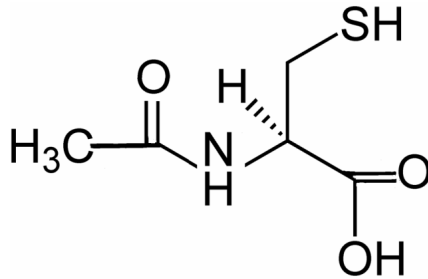
iyonlarını sıkıca bağlayarak yapar (83). Cu ve Zn gibi metaller antioksidan enzimlerin özellikle superoksit dismutazın yapısına katılıp serbest radikallerin neden olduğu hücrel hasarı önlemeye yardımcı olur (84).

Antioksidan savunma sistemlerinin diğeri bir önemli parçası ise vitaminlerdir. E vitamini hücre membranlarını lipid peroksitlere karşı koruyan ve membran geçirgenliğini düzenleyen en etkili antioksidandır (85). C vitamininin antioksidan etkisi eskiden beri bilinmektedir. Vitamin C superoksit ve hidroksil radikallerinin üzerinde etkilidir. Antioksidan vitaminler içerisinde sayılan diğeri bir vitamin, A vitamininin ön maddesi olan β - karotendir (86).

1.1.8.2. Antioksidan olarak N-asetil sistein

Asetilsistein, N-asetilsistein, N-asetil-L-sistein veya kısaca NAC olarak da bilinir (Şekil 8). Bu farmakolojik ajan mukolitik olarak kullanılır (87). Etkin antioksidan etkisi nedeniyle flep yaşayabilirliğini artıracakı düşünölmektedir.

N-asetilsistein doğal bir aminoasit olan L-sistein'in N-asetillenmiş türevidir. N-asetil sistein, bir thiol molekül olup, L-sistein ve indirgenmiş glutatyonun prekürsürüdür. N-asetil sistein hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, OH^- gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizler. Yapısında sülfidril grubu bulunur. Sülfidril grubu glikoprotein içerisindeki disülfid bağlarını koparır. Bu özelliğinden dolayı mukoid ve mukopürölan sekresyonlar üzerine mukolitik etki göstermektedir. Solunum yollarında biriken balgam yoğunluğunu, yapışkanlığını azaltarak, balgamı su gibi akıcı kıvama getirir. Böylece balgamın çözölmesini sağlar. Bronşiyal sekresyonların atılımına ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur (88).



Şekil 8. N-asetil sisteinin kimyasal formülü

Mukolitik etkisinden başka asetaminofen zehirlenmesinde tedavi edici bir ajan olarak da kullanılır. N-asetil sistein: asetaminofenin doz aşımına bağlı oluşan hepatotoksitesinde glutasyon seviyesini koruyarak veya arttırarak gösterir (88). Bu antitoksisite özelliğini, karaciğer kan akışını artırması, glutasyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir (89). Glutasyon hepatotoksik olduğu bilinen asetaminofenin ara metabolitini inaktif etmek için gerekmektedir. Doz aşımı sonucu primer metabolik yol (glukoronid ve sülfat konjugasyon) satüre olduğu için, bu ara metabolit düzeyi artar. N-asetil sistein etkisini bu ara metaboliti ana madde haline dönüştürerek ve/veya metabolitin konjugasyonu için sülfhidril vererek gösteriyor olabilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM)'inde yapılmıştır. FÜDAM'dan temin edilen 210-270 gram ağırlığındaki 12 haftalık 14 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Çalışmadaki deneylerin tümü Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınarak yapıldı.

2.2. Deneysel protokol

2.2.1. Çalışılan Model

Sıçanlarda sırt bölgesinden hazırlanan, frontal tabanlı, 2x7 boyutlarında dikdörtgen şekilli flep modeli oluşturup, kaldırıldığı yere tekrar dikildi. Bu şekilde sabah akşam olmak üzere günde iki kez 20 mg/kg dozda NAC on gün süreyle intramuskular enjeksiyon yapıldı. Bu şekilde flep yaşayabilirliği ve iyileşmesi üzerine NAC'ın etkinliği incelendi.

2.2.2. Kontrol grubu (n=7)

Ense bölgesinden yaklaşık 1 cm geriden başlanarak geriye doğru 7 cm uzunlukta ve 2 cm genişlikte tam median bölgede yer alacak şekilde deri flebi kaldırıldı. Flep kaldırıldığı yere tekrar dikildi. Kontrol grubu sıçanlarda on gün süre ile diğer gruptaki gibi aynı zamanlarda diğer gruba verilen NAC solüsyonu hacminde (0.15ml) %0.9 NaCl solüsyonu intramusküler olarak verildi.

2.2.3. N-asetil sistein (NAC) grubu (n=7)

Kontrol grubunda olduğu gibi standart dorsal flep kaldırımı ve orijinal yerine dikilmesi operasyonu dışında, ilk dozu flep kaldırımından 1 saat önce olmak üzere 12 saat arayla günde 2 kere sabah-akşam olacak şekilde 10 gün boyunca 20 mg/kg dozda (40 mg/kg/gün) intramuskular enjeksiyonu yapıldı.

2.3. Kullanılan Alet ve Malzemeler

Çalışmada kullanılan alet ve malzemeler aşağıda verilmiştir:

- Enjektör 1ml
- Elektrikli tıraş makinesi
- Çizim kalemi
- Cetvel
- Flaster
- 15 numara bistüri

- Steven's doku makası
- Portegue
- 5/0 ipek
- 1 adet mikro makas
- 1 adet mikro penset
- Steril gazlı bez
- Tartı aleti
- Dijital fotoğraf makinesi
- Adobe Illutrator 11.0
- Bilgisayar

Çalışmada kullanılan kimyasallar:

- Ketamin HCl (Ketalar®)
- Ksilazin (Rompun®)
- Polyvinylpyrolidone solüsyonu
- Fluoressein sodyum
- Wood lambası
- N-asetil sistein ampul (100 mg/ml)
- %10 formol solüsyonu
- %0.9 izotonik solüsyonu

2.4. Barınma

Denekler, FÜDAM'da sıcaklığı 22-24 °C olan ve 12 saat ışıklı-12 saat karanlık periyodu olan odalarda barındırıldı. Kannibalizm olasılığına karşı operasyon sonrası hayvanlar ayrı ayrı kafeslerde barındırıldı.

2.5. Beslenme

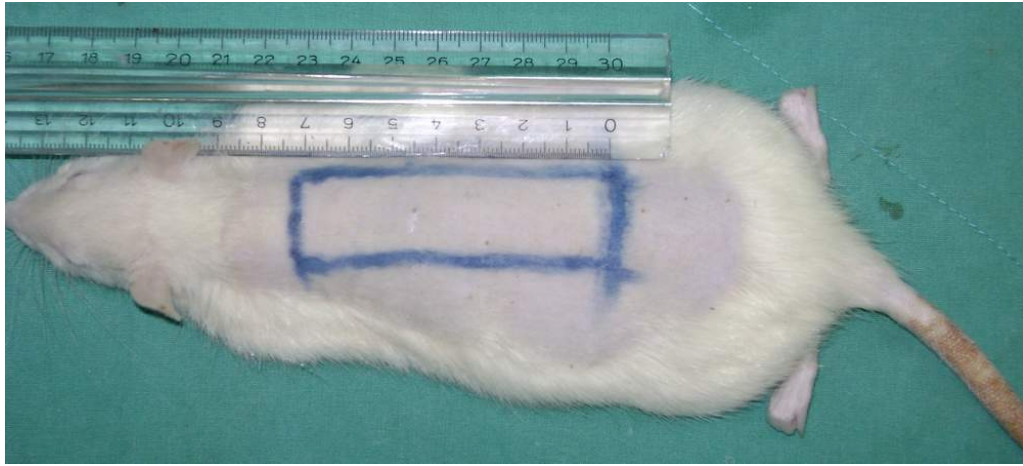
Sıçanlar ticari olarak satılan sıçan yemi ile beslendi (Elazığ Yem Fabrikası, Elazığ). İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Yem ve su *ad libitum* (istedikleri kadar) verildi. Sıçanların ağırlıkları deneye başlamadan ve deney tamamlandıktan sonra elektronik tartı ile tartıldı.

2.6.Cerrahi Yöntem

Anestezi için ketamin (100 mg/kg, intramuskular) ve ksilazin (3 mg/kg, intramuskular) kullanıldı. Daha sonra hayvanlar cerrahi masasına yüzüstü olarak

yatırıldı. Operasyon öncesi kontrol ve NAC- grubu sıçanların sırt bölgesi flep boyutundan daha geniş bir alan elektrikli traş makinesi ile traş edildi ve cerrahi alan polivinylpyrolidone solüsyonu (Batticon® solüsyon Adeka) ile dezenfekte edildi.

Flep planlanması, sıçanların sırtlarında üst sınırı 7. servikal vertebra hizasında olacak biçimde, kranial pediküllü 7x2 cm ölçülerinde işaretlemesi yapıldı. Şekil 9’da planlanmış olan flebin çizimi gösterilmiştir. Bunu takiben çizilen kısımlar derinin tüm katlarını içerecek şekilde bisturi yardımıyla pannikulus karnosusu içeren random flep kaldırıldı (Şekil 10). Yara kenarından olabilecek revaskülarizasyonu önlemek için çevre derideki pannikulus karnosuz tabakası soyularak uzaklaştırıldı. Flep kaldırıldıktan sonra keskin iğneli 5/0 emilmeyen cerrahi iplik ile tekrar aynı yerine eşit mesafelere atılan dikişler ile adapte edildi (Şekil 11). Kanama kontrolü için elektrokoter ya da hemostatik madde kullanılmadı. Ameliyatı takip eden 3 gün boyunca günde bir kez polivinylpyrolidone solüsyon ile cerrahi alanlara pansuman yapıldı. Hayvanlar uyandırılarak birbirlerinin fleplerine zarar vermemeleri için ayrı kafeslere yerleştirildi.



Şekil 9. Kaldırılması planlanan flep alanının çizilmiş hali



Şekil 10. Kaldırılmış 7x2 cm boyutlu random deri flebinin görünüşü



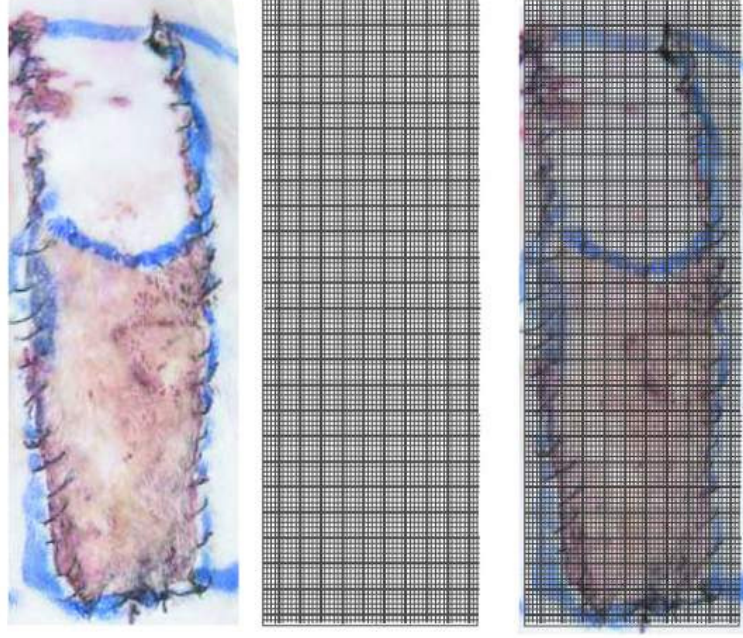
Şekil 11. Kaldırıldıktan sonra kendi yerine dikilen random flebin görünümü

2.7. Değerlendirme

2.7.1. Fleplerde Nekrotik ve Yaşayan Alanların (Topografik) Oranlarının Değerlendirilmesi

Değişik deneysel çalışmalarda flep sağkalımının değerlendirilmesi operasyon sonrası 5. gün ile 10. gün arasında yapılmaktadır (20, 22, 90- 93). Her ne kadar ağırlıklı olarak değerlendirme 7. günde yapılmış olsa da, yapılan bu çalışmada, nekrotik alanın sınırlarının daha belirgin olması için operasyon sonrası 10. günde yapıldı.

Postoperatif 10. günde kontrol ve NAC grubu deneklere 100 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye) ve 3 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon, Bayer, Leverkusen-Almanya) intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı. Fluoressein sodyum (Sigma, Deishofen-Almanya) tozundan 100 miligram/mililitre (mg/ml) olacak şekilde serum fizyolojik ile steril solüsyon hazırlandı. Bu solüsyondan sıçanlara 0.5 ml intraperitoneal olarak enjekte edildi. Flepler 20 dakika sonra wood lambası altında değerlendirildi. Sıçanların sırtlarından kaldırılan fleplerin yaşayan kısımları ile nekroze olan kısımları arasındaki sınır, asetatlı kalemle çizildi. Dijital fotoğraf makine ile resimleri çekilerek dijital formatta bilgisayara aktarıldı. Daha sonra Adobe Illustrater CS 11.0.0 grafik programına alınarak, gerekli ölçümler yapıldı. Bu amaçla ile görüntü üzerine enine ve boyuna eşit mesafelerle yerleştirilen çizgilerden kurulu olan *grid*, fleplerin üzerine yerleştirildi. Fleplerin yaşayan ve nekroze alanlarının büyüklüğü küçük piksel sayımı yapılarak alan hesabı yapıldı (Şekil 12). Yapılan hesaplama sonucu elde edilen değerler, cm² gibi mutlak alan birimi olmayıp, fleplerin yaşayan kısımları ile nekroze olan kısımlarının birim alan olarak oranlarını belirtmektedir. Bu oranlar daha sonra flebin toplam alanına göre, % olarak ifade edildi. Kontrol ve NAC gruplarında yaşayan ve nekrotik alanların resimleri alındıktan sonra dokular histolojik inceleme için %10 formol solüsyonu içine alındı. Denekler daha sonra aşırı doz ketamin enjeksiyonuyla sakrifiye edildi.



Şekil 12. Sterolojik yöntemle fleplerin yaşayan ve nekrotik alanların hesaplanması.

Fleplerin nekroze olmuş ve yaşayan alanların sınırları boyalı kalemlerle çizildikten sonra dijital resimleri Adobe Illustrator CS 11.0.0 grafik programında enine ve boyuna eşit mesafelerle yerleştirilen çizgilerden kurulu olan *grid*, flepler üzerine yerleştirildi ve birim alan hesaplaması yapıldı.

2.7.2. Histolojik Değerlendirme

%10 formol solüsyonu içine alınan flepler rutin doku takip işlemlerinin ardından parafine gömüldü ve 5 mikronluk kesitler alındı. Daha sonra hematoxilen eozin boyası ile ışık mikroskopunda değerlendirildi.

2.8. İstatistiksel analiz

Bu çalışmada, elde edilen topografik sonuçlar SPSS bilgisayar programı ile (SPSS Inc, ABD) ortalamalar \pm standart hata (SH) olarak hesaplandı. Her iki gruptaki fleplerin yaşayan alanlarının karşılaştırılması için *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Ortalamalar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılık düzeyleri $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Fleplerin yaşıyan ve nekroz alanları

Ameliyat sonrası sıçan ölümü olmadı. Deney süresince sıçan ağırlıklarında değişim gözlenmedi. Yara enfeksiyonu ve fleplerde dikiş hattında ayrışma saptanmadı.

3.1.1. Kontrol grubundaki fleplerin yaşıyan ve nekroz alanları

Flepler kaldırıldıktan 10 gün sonra yaşıyan ve nekrotik flep alan değerlendirmesi yapıldı. Yapılan bu değerlendirmelerde yaşıyan flep alanlarının, toplam flep alanına oranı % 33.51±3.83 olarak bulundu (Şekil 13). Tablo 2’de kontrol grubundaki random fleplerin yaşıyan ve nekrotik alanları birim alan olarak Tablo 3’de ise yüzde olarak oranları gösterilmiştir.

Tablo 2. Kontrol grubundaki fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının birim alan olarak belirlenmiş değerleri

Kontrol grubu denek numaraları	Fleplerde yaşıyan alan (birim alan)	Fleplerde nekroze alan (birim alan)	Fleplerin toplam alanı (birim alan)
1	352	574	931
2	197	945	1142
3	252	753	1005
4	374	748	1122
5	299	424	723
6	376	677	1053
7	375	476	851

Tablo 3. Kontrol grubundaki fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının yüzde olarak belirlenmiş değerleri

Kontrol grubu denek numaraları	Fleplerde yaşıyan alan (%)	Fleplerde nekroze alan (%)
1	% 37.80	%62.17
2	% 17.25	%82.74
3	% 25.07	%74.93
4	% 33.33	%66.66
5	% 41.36	%58.64
6	% 35.70	%64.29
7	% 44.07	%55.93
ORTALAMA	% 33.52±3.56	%66.48±3.56

3.1.2. N-asetil sistein grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları

Flep kaldırıldıktan sonra 10 gün boyunca 20 mg/kg dozda intramuskular olarak NAC uygulanan hayvanların flep değerlendirilmesinde yaşayan flep alanlarının, toplam flep alanına oranı % 52.58±4.84 olarak hesaplandı. Tablo 4'te kontrol grubundaki random fleplerin yaşayan ve nekroz alanları birim alan olarak Tablo 5'te ise yüzde olarak oranları gösterilmiştir.

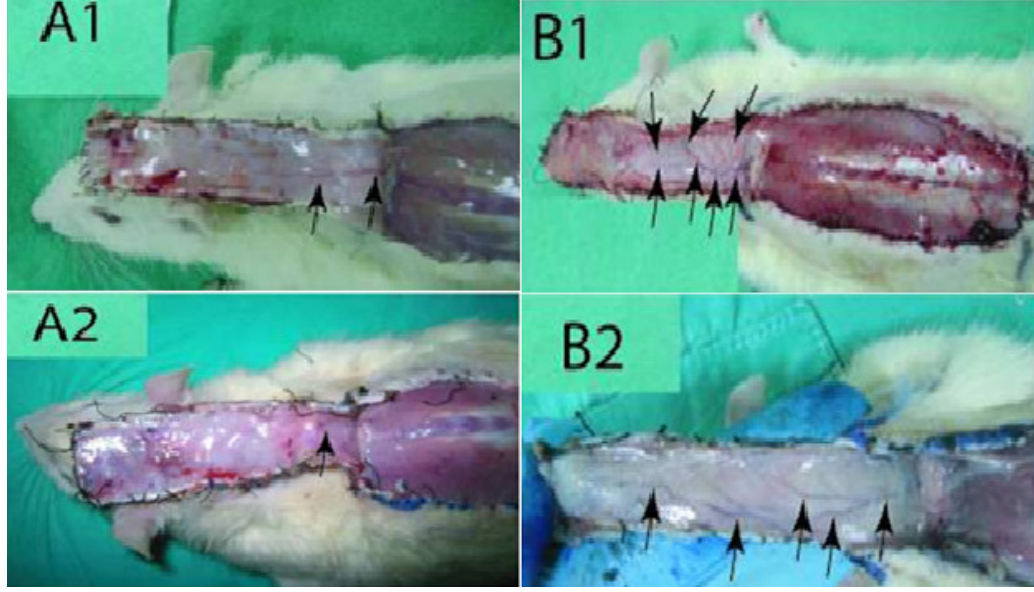
Tablo 4. N-asetil sistein grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının birim alan değerleri

N-asetil sistein Uygulanmış denek numaraları	Fleplerde yaşayan alan (birim alan)	Fleplerde nekroze alan (birim alan)	Fleplerin toplam alanı (birim alan)
1	376	826	1202
2	398	597	995
3	424	498	922
4	597	348	945
5	681	456	1137
6	751	376	1127
7	552	351	903

Tablo 5. N-asetil sistein grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının yüzde olarak değerleri

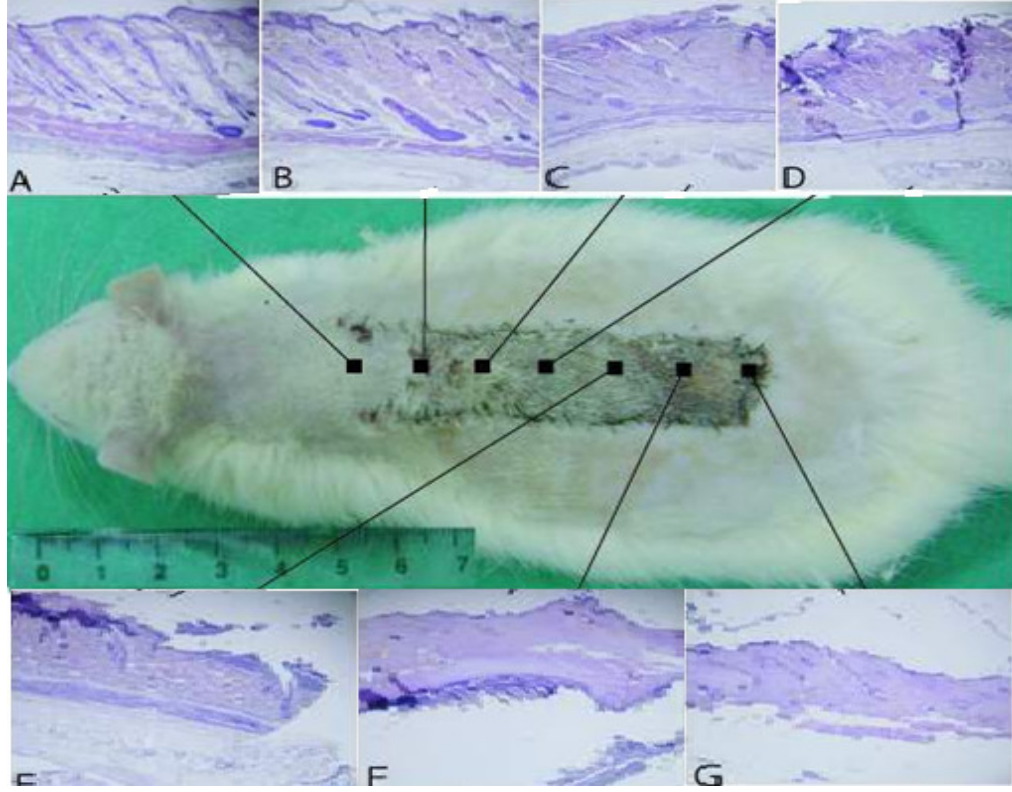
N-asetil sistein Uygulanmış denek numaraları	Fleplerde yaşayan alan (%)	Fleplerde nekroze alan (%)
1	% 31.28	%68.71
2	% 40.00	%60.00
3	% 45.99	%54.01
4	% 63.17	%36.82
5	% 59.89	%40.11
6	% 66.64	%33.36
7	% 61.13	%38.87
ORTALAMA	% 52.59±5.09	%47.41±5.09

Operasyonun 10. gününde kaldırılan fleplerdeki damarlaşma makroskobik olarak incelendiğinde NAC grubundaki damarlaşmanın kontrol grubuna göre daha belirgin olduğu görüldü (Şekil 13).



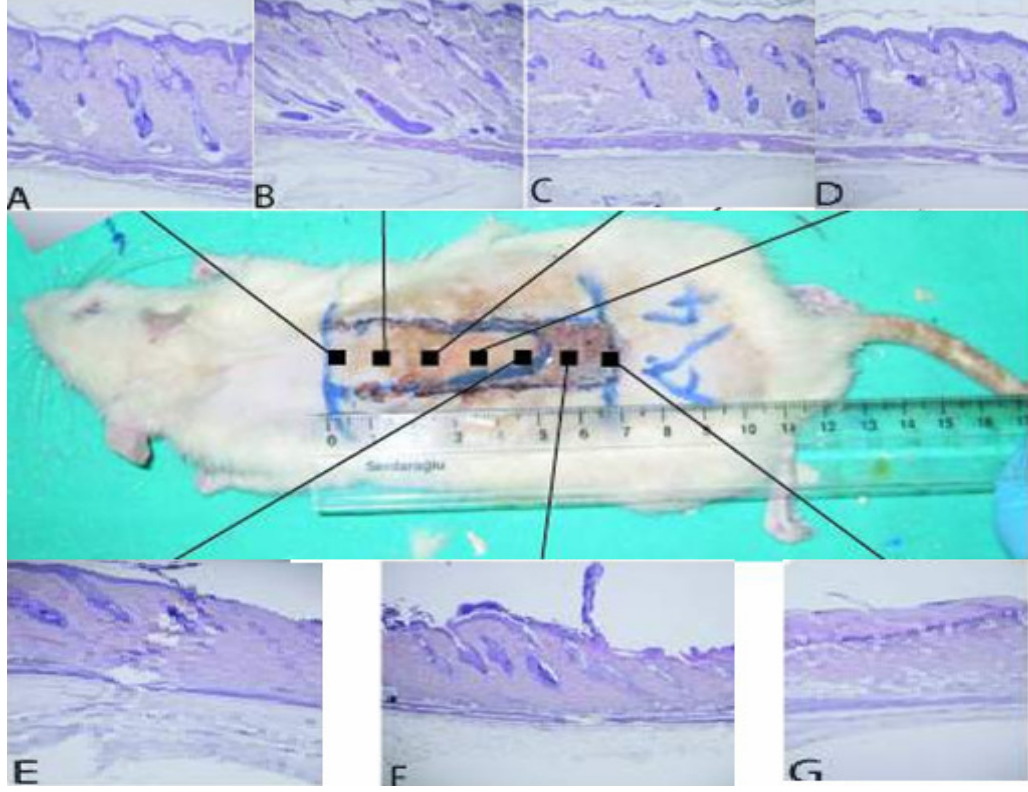
Şekil 13. Fleplerin 10. gündeki makroskopik görünümü: Kontrol grubu (A1 ve A2) ve NAC grubu sıçanlarda (B1 ve B2). Her iki grupta da gözle görülebilen damarlar oklarla gösterilmektedir. N-asetil sistein grubu hayvanlarda daha belirgin damarlaşma olduğuna dikkat ediniz.

Kontrol grubunun histolojik incelemesinde (Şekil 14) flep proksimalinden distal doğru gidildikçe nekroz derecesi artmıştır. Şeklin A ve B panellerindeki histolojik kesitlerde canlı derinin tipik özellikleri görülmektedir. Şeklin C ve D panellerindeki histolojik kesitlerde ise kısmi olarak nekroze doğru bir gidiş gözlenmiştir. Şeklin E, F ve G panellerindeki histolojik kesitlerde ise tam olarak şekillenen nekrotik deri kesitleri görülmektedir.



Şekil 14. Kontrol grubu bir sıçan flebinin makroskopik ve histolojik görünümü: Flebin değişik mesafelerinde H&E ile boyanmış histolojik görüntüleri. A ve B histolojik kesitlerde deri normal yapıdadır. C ve D histolojik kesitlerde kısmi nekroz bulunmaktadır. E, F ve G histolojik kesitinde ise tam nekroz gerçekleşmiştir.

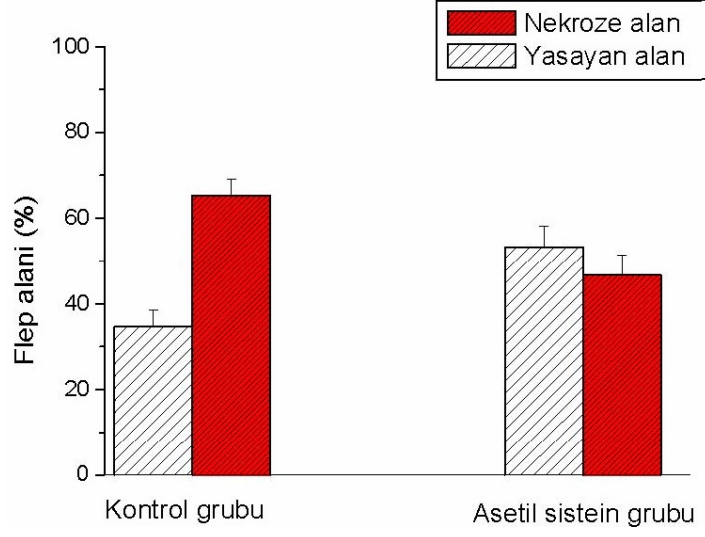
NAC grubunun H&E ile boyanmış histolojik görüntüleri (Şekil 15) incelendiğinde kontrol grubuna göre nekroze gidişi azalttığı dikkati çekmektedir. A, B, C ve D histolojik kesitlerde deri normal yapıdadır. E ve G histolojik kesitlerde kısmi nekroz bulunmaktadır. G histolojik kesitinde ise tam nekroz gerçekleşmiştir



Şekil 15. N-asetil sistein grubu bir sıçan flebinin makroskobik ve histolojik görünümü: Flebin değişik mesafelerinde H&E ile boyanmış histolojik görüntüleri. A, B, C ve D histolojik kesitlerde deri normal yapıdadır. E ve F histolojik kesitlerde kısmi nekroz bulunmaktadır. G histolojik kesitinde ise tam nekroz gerçekleşmiştir.

3.1.3. Kontrol grubu ile NAC grubunun karşılaştırılması

N-asetilsistein uygulanan gruptaki fleplerin yaşayan alanlarının, nekroze alanlara oranı kontrol grubuyla kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Şekil 16'da her iki grubun yaşayan ve nekroz alanlarının yüzde olarak karşılaştırılması grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 16. Kontrol grubu ve NAC grubu sıçan fleplerinin nekroze ve yaşayan alanlarının grafiksel görünümü

4. TARTIŞMA

Çalışmada, Wistar albino cinsi sıçanlarda random deri flep yapıldığı günden başlayarak 12 saat ara ile 20 mg /kg (40 mg/kg/gün) dozda 10 gün süre ile NAC verilmesiyle flep nekrozunun azaldığı gözlenmiştir.

Deneysel flep modellerinde farklı yöntem kullanılmakla birlikte sırt derisi flepleri uygun olan ve en çok tercih edilen yöntemlerden birisidir. Post operatif deri flebi nekrozlarının primer etiolojisinin dolaşım yetmezliği olduğu çok sayıda araştırmacı tarafından bildirilmiştir (1, 2, 4, 20, 94-96). Flep distalinde 6–12 saat süren iskemi sonrası dolaşım tekrar sağlanırsa, reperfüzyon yaralanması meydana gelir (33). Reperfüzyon sonucu dokuya tekrar oksijen girmesiyle birlikte serbest oksijen radikalleri oluşur (97, 33). Ayrıca arterioller ve venüllerin endotel tabakasında permeabilite artışı sonucunda dokuda ödem ve mikrohemarajiler oluşur (98). Hasarlı dokudan açığa çıkan kemotaktik faktörler nötrofillerin birikimine neden olur (99).

Flep nekroz patogeneğinde, arteriyel yetmezliğe göre venöz konjesyonun daha fazla rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle nitrogliserin venöz sisteme arteriyel sistemden daha etkili olup, doğrudan vasküler düz kas gevşemesi yapması nedeniyle topikal nitrogliserin merhemi deri fleplerinde denenmiş ve flep sağ kalımında anlamlı artış saptanmıştır (100).

Bipediküler deri flebinde klemp ve lokal deksametazon enjeksiyonunu içeren kısa süreli bir geciktirme yöntemi üzerinde yapılan araştırmada, ödem ve nötrofil birikimini engellemesi, nitrik oksit sentetazı indüklemesi, dokudan salınan serbest oksijen radikallerinin azaltılması hedeflenmiştir (20). Bu çalışmada klempleme ve lokal deksametazon enjeksiyonu yapılan grupta flepte yaşayabilirlik oranını %24 oranında artırdığı belirtilmiştir.

Kliniklerde iki aşamalı cerrahi teknikler yerine basit farmakolojik uygulamalar daha pratik olduğu için çalışmalar son zamanlarda daha ziyade kimyasal yöntemlere yoğunlaşmıştır. Anjiogenik büyüme faktörlerinden fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi bazı anjiogenik ajanların tek veya kombine lokal enjeksiyonları sonucu indüklenen terapotik anjiyogenesis, etkilenen dokunun kan akışını artırdığı ve bu nedenle de deri flebi nekrozunu azalttığı bildirilmiştir (101, 102). Zacchigna ve ark (42) tarafından yapılan diğer bir çalışmada VEGF gen transferiyle deri fleplerindeki nekroz oranı yaklaşık

%60 azaltıldığı belirtilmiştir. VEGF ve FGF-2 uygulaması, flep nekrozunu azaltmasına karşın, kolay bulunabilir bir madde olmadığından, rutin uygulamada pek yer bulamamıştır (101).

Hiperbarik oksijen uygulamasının, random paternli cilt fleplerinde sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (103). Farklı bir çalışmada nikotin etkisindeki cilt fleplerinde kalsiyum kanal blokerlerinin, flep yaşayabilirliğini %32 oranında artırdığı belirlenmiştir (104).

Doku nekrozunun patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığı belirtilmektedir (105-107). Serbest oksijen radikallerinin, çeşitli moleküllerle ve özellikle hücre membranındaki fosfolipidlerle reaksiyona girdiği bilinmektedir (98). Membrandaki lipidlerin peroksidasyonu, hücre membranının parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açar (108-110).

Hematom sonucu oluşan flep nekrozunda lipit peroksidasyon ürünlerinin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, Angel ve ark. (30) nekroz oranlarını azaltmak amacıyla radikal temizleyicileri kullandıklarında nekroz oranının azaldığını gözlemlemişlerdir.

Aminoguanidin, kuvvetli bir antioksidan olup, ROS oluşumunu ve lipid peroksidasyonu engellediği ve iNOS sentezini inhibe ederek NO oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (111). Aydoğan ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada aminoguanidinin flep yaşayabilirliğini anlamlı derecede arttırdığı göstermişlerdir. Bu sonucun, aminoguanidinin antioksidan etkisi ile lipid peroksidasyonu azaltıcı etkisine bağlamışlardır (112).

Antioksidan olan pineal bez sekresyonu melatonin, fizyolojik doz aralığında (0.4, 4 ve 40 mg/kg) intraperitoneal uygulamasının, deri fleplerinde MDA ve NO seviyelerini düşürdüğü, diğer taraftan GSH, GSH-Px ve SOD aktivitelerini artırdığı tespit edilmiştir. Melatoninin sözü edilen oksidanları azaltıcı ve antioksidanları artırıcı etkinliği ile deri flep yaşayabilirliğini anlamlı derecede artırdığı rapor edilmiştir (113).

Zincir kırıcı bir antioksidan olan askorbat ve tokoferolün pre ve postoperatif olarak 10 gün süre ile oral yoldan verilmesinin flep yaşamını olumlu etkilediği bildirilmiştir (114). Deneysel diyabetes mellitus oluşturulan sıçanlarda da alfa tokoferolün flep sağ kalım oranını yaklaşık %13-15 artırdığı gösterilmiştir.

Demir bağlayıcı ve serbest radikal temizleyici olan desferoksamin de deri fleplerinde yaşayabilirliğini artırdığı bildirilmiştir (37).

N-asetil sistein yaygın bir şekilde kullanılan *in vivo* ve *in vitro* antioksidandır. Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sıçanlarda intravenöz cerulein infüzyonu ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde antioksidan olarak NAC etkisi incelenmiş ve sonuç olarak NAC'ın akut pankreatitteki doku hasarını düzeltmede etkili olduğu gösterilmiştir (103). N-asetil sisteinin antifibrotik etkinliğini gösteren üç farklı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, bleomisin ile indüklenen akciğer fibrozisinde; NAC'ın aerosol , (115), içme suyuyla (116) ve oral gavaj ile (117) verilmesi sonrasında akciğer fibrozisinin azaldığı bildirilmiştir.

Yaptığımız çalışmadaki kontrol grubu hayvanlar flepler kaldırıldıktan sonra 10. günde değerlendirildiğinde, yaşayan flep alanlarının, toplam flep alanına oranı % 34.61±3.83 olarak belirlendi (Şekil 14; Tablo 2 ve Tablo 3).

Flep kaldırıldıktan sonra, 10 gün boyunca 20 mg/kg dozda intramuskular olarak NAC uygulanan hayvanlardaki fleplerin yaşayabilirlik yüzdesi 53.30±4.84 olarak ölçüldü (Şekil 15; Tablo 4 ve Tablo 5). Çalışmamızda NAC uygulanan gruptaki fleplerin yaşayan alanlarının nekrotik alanlara olan oranları kontrol grubuyla kıyaslandığında fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Şekil 16).

Gürlek ve arkadaşları (113) kuvvetli bir antioksidan olarak bilinen melatoninin 3X10 cm'lik deri fleplerinde yaşayabilirliği üzerine etkilerini çalışmışlar. Bu çalışmada pineal bezi çıkarılmış hayvanlarda 0.4 mg/kg dozda melatoninin yaşayabilirlik oranını kontrol hayvanlarına göre %11.4 oranında; 4 mg/kg dozda %19.1 oranında ve 40 mg/kg dozda ise %19.7 oranında artırdığını bildirmişlerdir.

Uzer, yapmış olduğu çalışmada antioksidan ve anjiogenik etkili curcuminin flep yaşayabilirlik oranını %11.9 artırdığını bildirmiştir (118).

Antioksidan seviyesi artışının ve ROS seviyesi azalmasının deri fleplerinde yaşayabilirlik oranını artırması, bunun tersi durumu olan ROS seviyesinin arttığı ve antioksidan seviyesinin azaldığı deneysel diyabetes mellitus sıçan modelinde flep yaşayabilirliğinin azalması, antioksidanların flep yaşayabilirliği üzerindeki etkisini göstermektedir (113, 119).

Benzer antioksidan olan NAC'ın flep yaşamını olumlu etkilediği çalışmamızda tespit edilmiştir. N-asetil sistein, fleplerin nekroza alanlarını yaklaşık %19 oranda ve istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır (Tablo 2,3,4 ve 5).

Çalışmamızda NAC flep deri nekrozunu azaltıcı etkisi yukarda bahsedilen diğer uygulamalarla kıyaslandığında, orta dereceli bir iyileşme (%19 oranda) sağladığı görülmektedir. VEGF uygulamalarına (42) göre doku nekrozunu azaltıcı etkisinin düşük kaldığı, buna karşın FGF-2 uygulamasına (102) kıyasla daha iyi bir sonuç verdiği anlaşılacaktır. Bununla birlikte antioksidan etkili melatonin uygulaması (113) deri flebi nekrozunu benzer oranda iyileştirmiştir.

Diğer taraftan Abla ve arkadaşlarının (120) asetil sistein ile yapmış olduğu çalışmada asetil sisteinin deri flebi yaşayabilirliğini %14 oranında artırdığı rapor edilmiştir. N-asetilsistein ile yapmış olduğum çalışmanın sonuçları, Abla ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayı destekler nitelikte olmakla birlikte başarı düzeyi kendi çalışmamda daha yüksek bulunmuştur. Abla ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada asetilsistein yüksek dozda (300 mg/kg) oral yolla verilmiştir. Uygulama operasyondan 15 dakika olmak üzere tek doz şeklinde yapılmıştır. Her iki çalışmanın sonuçlarının farklı çıkması ilaçların asetilsisteinin farklı doz, farklı yol ve farklı uygulama süresinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tek doz uygulamasının flep iskemisi ve reperfüzyon sonucu gelişen oksidatif hasarın yeterli süre baskılanamamasına yol açtığı ve bunun sonucu da deri flebinde daha fazla nekrozun gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir.

N-asetil sisteinin hem serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak, hem de glutatyon sentetaz aktivitesini arttırarak antioksidan etki gösterdiği düşünülmektedir (10). Serbest oksijen radikalleri, distal flep nekrozunun patofizyolojisinde hem başlangıç, hem de progresyon aşamalarında yer alır. Bu sebeple flep nekrozun gelişiminde serbest oksijen radikallerinin etkinliğini azaltmaya yönelik olarak planlanan bu çalışmada beklentiler doğrultusunda sonuç elde edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular, intramusküler NAC uygulamasının deri fleplerinin yaşayabilirliğini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı ortaya konmuştur. Bu nedenle NAC uygulamasının flep cerrahisi tedavisini desteklemek için kullanılabilceği düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. Plastic surgery. Indications, operations and outcomes. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, Vandekam VM. St. Louis-Missouri. Mosby. 2000; 1: 261–290.
2. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. McCarthy JG (editor). Plastic Surgery. Philadelphia. W.B. Saunders 1990; 1: 275–328.
3. McCarthy JG. Introduction to plastic surgery. Plastic Surgery. W.B. Saunders Company, 1th edition 1990; 49: 1-68.
4. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. Georigade Plastic, Maxillofacial and Reconsructive Surgery. Georigade GS, Riefkohl R, Levin LS. third edition, Williams& Wilkins. Baltimore, Maryland .1997: 19- 28.
5. Luce EA. Analysis of complex postextirpative deformity. Clin Plast Surg 1995; 22: 1-8.
6. Mathes SJ: Flap Physiology. Hentz VR (editör). Mathes Plastic Surgery. Philadelphia: 2006; 483–506.
7. Basu TK. Potential role of antioxidant vitamins. In: Basu TK, Temple NJ, Garg ML, (eds). Antioxidants in Human Health and Disease, CABI Publishing, New York 1999; 15-17.
8. Shan R. Baker Neil A. Swanson. Lokal flaps in facial reconstruction. Classifications, definitions, and concepts in flap surgery. In: Baker SR, Swanson NA, (eds). Mosby, St. Louis: 1995; 63-74.
9. Mathes SJ, Levine J. Muscle flaps and blood perfusion, In: Thorne CH (Ed) Grabb&Smith's Plastik Surgery, Lippincott Williams & Wilkins 2010; 5: 42-51.
10. Brown DL, Borschel GH. Flaps. Brown GH (editör). Michigan Manuel of Plastic Surgery . Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004; 22–33.

11. Place JP, Herber SC, Hardesty RA. Basic techniques and principles in plastic surgery. Grabb and Smith's plastic surgery. 5th edition. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. Philadelphia-New York. Lippincott-Raven publishers 1997: 13–25.
12. Lamberty, BGH, Healy, C. Flaps, Physiology, principles of design, and pitfalls. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Little, Brown and Company, 1th edition 1994; 56-70.
13. Fisher J. Basic principles of skin flaps. In Georgiade GS, Georgiade NG, Riefkohl R. (Eds), Textbook of Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery, 2nd edition. Williams & Wilkins 1992; 29-40.
14. Chang DW, Wang B, Robb GL, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, et al. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1640–1648.
15. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 766-777.
16. Adanalı G, Özer K, Siemonow M.: Early and late effects of ischemic preconditioning on microcirculation of skeletal muscle flaps. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1344-1352.
17. Mounsey RA, Pang CY, Forrest C.: Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 1992; 107: 549-552.
18. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
19. Baumeister S, Ofer N, Kleist C, Terne P, Opelz G, Gebhard MM, et al. Reduction of skeletal muscle injury in composite tissue allotransplantation by heat stress preconditioning. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:1832-1840.
20. Hoşnüter M, Babuççu O, Kargı E, Altınazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 398-402.

21. Küntscher MV, Kastell T, Sauerbier M, Nobiling R, Gebhard MM, Germann G. Acute remote ischemic preconditioning on a rat cremasteric muscle flap model. *Microsurgery* 2002; 22: 221-226.
22. Maldonado C, Stadelmann WK, Ramirez S, Quan EE, Barker JH. Preconditioning of latissimus dorsi muscle flaps with monophosphoryl lipid A. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 267-274.
23. Morris SF, Taylor I. Predicting the survival of experimental skin flap with a knowledge of the vascular architecture. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 1352-1361.
24. Myers MB. Attempts to augment survival in skin flaps: mechanism of the delayphenomenon. In: Grabb C, Myers MB. *Skin Flaps*. Boston, Little Brown 1975; 65-79.
25. Callegari PR, Taylor I, Caddy CM, Minabe T: An anatomic review of the delayphenomenon: an experimental studies. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 397-407.
26. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, Minabe T. An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 408-418.
27. Vedder NB. *Flap physiology*. Mathes Plastic Surgery, 2nd edition Philadelphia, Saunders Elsevier Inc 2006; 1: 483-506.
28. Çağdaş A. *Flepler*. Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi Bornova 2003; 47-62.
29. Sasaki GH, Pang CY. Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65: 152-158.
30. Angel MF, Haddad J, Abramson J. Acid free radical scavenger reduces hematoma induced necrosis in rodents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 96: 96-98.

31. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985; 201: 357–359.
32. Cutting C, Bumsted R, Bardach J, Mooney M, Johnson S. Changes in quantitative norepinephrine levels in delayed pig flank flaps. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 652-655.
33. Barker JH, Frank J, Bidiwala SB, Stengel CK, Carroll SM, Carroll CM et al. An animal model to study microcirculatory changes associated with vascular delay. *Br J Plast Surg* 1999; 52: 133-142.
34. Scheufler O, Andresen R, Kirsch A, Banzer D, Vaubel E. Clinical results of TRAM flap delay by selective embolization of the deep inferior epigastric arteries. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1320-1329.
35. Odland RM, Kim P, Nadler D, Poole DV. Nonsurgical delay of skin flaps: effect of a suture delay technique on blood flow and survival. *Laryngoscope* 1995; 105: 523-528.
36. Smith RJ, Birndorf M, Gluck G, Hammond D, Moore WD. The effect of low-energy laser on skin-flap survival in the rat and porcine animal models. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 306-310
37. Karacaoglan N, Akbas H. Effect of parenteral pentoxifylline and topical nitroglycerin on skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 272–274.
38. Kentner R, Safar P, Behringer W, Wu X, Kagan VE, Tyurina YY et al. Early antioxidant therapy with tempol during hemorrhagic shock increases survival in rats. *J Trauma* 2002; 53: 968-977.
39. Hoye TH, Davoren JE, Wipf P, Fink MP, Kagan VE. Targeting Mitochondria. *Acc Chem Res* 2008; 41: 87-97.
40. Sagi A, Ferder M, Levens D et al. Improved survival of island flaps after prolonged ischemia by perfusion with superoxide dismutase. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 639–644.

41. Hardy SC, Homer-Vanniasinkam S, Gough MJ. Effect of free radical scavenging on skeletal muscle blood flow during postischemic reperfusion. *Br J Surg* 1992; 79: 1289–1292.
42. Zacchigna S, Papa G, Antonini A, Novati F, Moimas S, Carrer 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.
43. Dolan RW, Kerr D, Schneiderman T, Arena S. Reducing ischemia–reperfusion injury in rat island groin flaps using dexamethasone. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 285–289.
44. Wright JG, Kerr JC, Valeri CR, Hobson RW. Heparin decreases ischemia–reperfusion injury in isolated canine gracilis model. *Arch Surg* 1988; 123: 470–472.
45. Morris SF, Pang CY, Lofchy NM, Davidson G, Lindsay WK, Zuker RM, Boyd B. Deferoxamine attenuates ischemia-induced reperfusion injury in the skin and muscle of myocutaneous flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 120–132.
46. Halliwell, B. Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 505-510.
47. Machlin LJ, Bendich A. Free radical damage: antioxidant defences. *FASEB* 1987; 1: 441-445.
48. Meram İ, Aktaran Ş. Serbest Radikallerin Biyomoleküller Üzerine etkileri. *Arşiv Dergisi* 2002; 11: 99-304.
49. Yarsan E. Lipid peroksidasyon olayı ve önlenmesine yönelik uygulamalar. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1998; 9: 89-95.
50. Dzau VJ, Packe M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310: 347-352.

51. Karppanen E, Rizzo A, Saari L, Berg S, Boström H. Investigation on trichothecene stimulated peroxidation and toxic effects of trichothecenes in animal. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1989; 30: 391-399.
52. Gultekin F, Ozturk M, Akdogan M. The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch Toxicol* 2000; 74: 533-538.
53. Zhou JF, Xu GB, Fang WJ. Relationship between acute organophosphorus pesticide poisoning and damages induced by free radicals. *J Eukaryot Microbiol* 2002; 15: 177-186.
54. Aruoma OI, Halliwell B, Gajewski E, Dizdaroğlu M. Damage to the bases in DNA induced by hydrogen peroxide and ferric ion chelates. *J Biol Chem* 1989; 264: 20509-20512.
55. Halliwell B, Gutteridge JMC. Protection against oxidants in biological systems; the superoxide theory of toxicity. In: Halliwell B, Gutteridge JMC (eds), *Free Radicals in Biology*, Clarendon Press, Oxford 1989; 2: 152-156.
56. Dizdaroğlu M, Nackerdien Z, Chao BC, Gajewski E, Rao G. Chemical nature of in vivo, DNA base damage in hydrogen peroxide treated mammalian cells. *Arch Biochem Biophys* 1991; 286, 388-390.
57. Freeman BA, Crapo, JD. *Biology of Disease. Free radicals and tissue injury.* *Lab Invest* 1982; 47: 412-426.
58. Halliwell B, Gutteridge MC. Oxygen radicals and tissue damage, In: Caldarera CM. *Advances in Studies on Heart Metabolism.* Cooperative Libreria Universitativa Editrice, Bologna 1982; 400-411.
59. Binukumar BK, Bal A, Kandimalla RJ, Gill KD. Nigrostriatal neuronal death following chronic dichlorvos exposure: crosstalk between mitochondrial impairments, α synuclein aggregation, oxidative damage and behavioral changes. *Mol Brain* 2010; 3: 35 (Baskıda).
60. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, 1. Baskı, Mimoza yayınları, Konya 1995; 17.

61. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996; 16, 33-50.
62. Agrawal A, Kale RK. Radiation induced peroxidative damage; mechanism and signifance. *Indian J Exp Biol* 2001; 39, 291.
63. Langseth L. Oxidants, Antioxidants and Disease Prevention, ILSI Press, Washington DC 1995; 1-24.
64. Halliwell B, Aeschbach R, Loliper J, Arisoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 601-617.
65. Prasad K, Kalra J, Chan WP, Chaudhary AK. Effect of oxygen free radicals on cardiovascular function at organ and cellular levels. *Am Heart J* 1989; 117, 1196.
66. Yüzbaşıoğlu S. Talasemi ve Demir Eksikliği Olgularında Oksidatif Hasarın Membran Proteinlerine Etkisi, Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana 2002.
67. Howell NK, Saeed S. The effect of antioxidants on the production of oxidation products and transfer of free radicals in oxidized lipid protein systems, In: Basu TK, Temple NJ, Garg ML (eds). *Antioxidants in Human Health and Disease*, CABI Publishing, New York 1999; 43-45.
68. Parke DV. Nutritional antioxidants and disease prevention; mechanism of action, In: Basu TK, Temple NJ, Garg ML (eds). *Antioxidants in Human Health and Disease*, CABI Publishing, UK1999; 1-13.
69. Reddy R, Yao JK. Schizophrenia-role of oxidative stress and essential fatty acids, In: Basu TK, Temple NJ, Garg ML. (eds). *Antioxidants in Human Health and Disease*. CABI Publishing, UK 1999; 351-367.
70. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage, *Clin Chem* 1995; 42, 1819-1828.
71. Chan AC, Chow CK, Chiu D. Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 274-282.

72. Ji LL. Exercise, oxidative stress and antioxidants. *Am J Sports Med* 1996; 24: 20-25.
73. Kaneko JJ. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 3rd ed, Academic Press Inc. Ltd, London 1980.
74. Robinson WG, Kuwabara T. Vitamin A storage and peroxisome in retinal pigment epithelium and liver. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 1110-1117.
75. 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. *Exp Eye Res* 1988; 47: 795-806.
76. Draper HH. Nutritional modulation of oxygen radical pathology, In: *Advances in Nutritional Research*, Plenum Press, New York 1990; 8: 119-145.
77. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM. *Biyokimya Kitabı Konya Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınevi Ünitesi*, Konya 1998; 43-66
78. Karagül H, Fidancı UR, Altıntaş A, Sel T. *Klinik Biyokimya Meteksan*, Ankara 2000; 249-256.
79. Vos RM, Van Bladeren PJ. Glutathione S-transferases in relation to their role in the biotransformation of xenobiotics. *Chem Biol Interact* 1990; 75: 241-65.
80. Mari M, Cederbaum AL. Induction of catalase, alpha, and microsomal glutathione S- transperase in CYP2E1 overexpressing HepG2 cells and protection against short- term oxidative stres. *Hepatology* 2001; 33: 652-661.
81. Buhl R. Imbalance between oxidants and antioxidants in the lungs of HIV-seropositive individuals. *Chem Biol Interact* 1994; 91,147-158.
82. Boehme DS, Hatchkiss, JA, Handerson RF. GSH and GSH dependent enzymes in bronchoalveolar lavage fluid cells in response to ozone. *Exp Mol Pathol* 1992; 56, 37-48.
83. Neuzil J, Stocker R. Free and albümin-bound bilirubin are efficient coantioxidants for α tokopherol inhibiting plasma and LDL lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1994; 269: 16712-16719.

84. Chan S, Gerson, B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med* 1998; 18: 673-685.
85. Burton G. W. Is vitamin E the only lipid – soluble, chain breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes. *Arch Biochem Biophys* 1983; 221, 281-290.
86. Bendich A, Machlin LJ, Scandura O, Burton GW, Wayner DD. The antioxidant role of vitamin C. *Free Radic Biol Med* 1986; 2: 419-444.
87. Jayr C, Matthay MA, Goldstone J, Gold WM, Wiener-Kronish JP. Preoperative and intraoperative factors associated with prolonged mechanical ventilation: a study in patients following major abdominal vascular surgery. *Chest* 1993; 103: 1231-1236.
88. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 6-20.
89. Jones AL. Mechanism of action and value of Nacetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 277–285.
90. Carpenter RJ, Angel MF, Morgan RF. Dimethyl sulfoxide increases the survival of primarily ischemic island skin flaps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 228-31.
91. Eroğlu L, Orak I, Turhan Haktanir N. Effect of short-term use of oral smokeless tobacco on random- pattern skin flap survival in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2005; 39: 272-276.
92. Livaoğlu M, Kerimoğlu S, Sönmez B, Livaoğlu A, Karaçal N. The effect of Hirudoid on random skin-flap survival in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 1047-1051.
93. Zahir KS, Syed SA, Zink JR Restifo RJ, Thomson JG. Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flap in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 140-150.

94. Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival. *Ann Surg* 2004; 239: 866-87.
95. Kuru B, Dinç S, Çamlıbel M, Durmuş E, Alagöl H. Efficacy of postoperatif steroids on ischemic skin flap survival in rats. *Eur J Plast Surg* 2003; 26: 79-81.
96. Hochberg J, Raman M, Cilento E, Kemp K, Barrett M, Thomas R, et al. Development and evaluation of an in vivo mouse model for studying myocutaneous flap microcirculation and viability before and after suturing or stapling. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994; 14: 67-72.
97. Donaldson WE. Nutritional factors, In: Hodgson E. Levi BE (eds). *Introduction to Biochemical Toxicology*, 2nd. Ed, , Appleton and Lange, Norwalk Connecticut 1994.
98. Wenbo Q, Dun-Xian T, Reiter JR, Seok KJ, Lucien CM, Cabrera J et al. Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue eudema in cerulein induced Acute Pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2257-2262.
99. Matuszczak Y, Viires N, Allameddin H, Aubier m. Alteration in diaphragmatic function induced by acute necrotizing pancreatitis in a rodent model. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 1623-1628.
100. Rohrich RJ, Cherry GW. Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 943-948.
101. Seify H, Bilkay U, Jones G. Improvement of TRAM flap viability using human VEGF-induced angiogenesis: a comperative study of delay techniques. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1032-1039.
102. Fujihara Y, Koyama H, Nishiyama N, Eguchi T, Takato T. Gene transfer of bFGF to recipient bed improves survival of ischemic skin flap. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 511-517.
103. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M. Effect of free radical scavengers and hyperbaric oxygen on random pattern skin flaps. *Arch Surg* 1994; 129: 982-988.

104. Latifoğlu O, Atabay K, Çelebi C, Çenetoğlu S, Baran NK. Nikotin etkisi altındaki deri fleplerinin yaşayan uzunluğuna nifedipinin etkisinin araştırılması. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi* 1995; 3: 144–151.
105. Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 161–168.
106. Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984; 200: 405-413.
107. Dobrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczynska U, Chyczewski L. Oxygen-derived free radicals in cerulein induced acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 47: 1245-1249.
108. Yamauchi J, Sunamura M, Shibuya K, Takeda K. A novel diamino-pyridine derivate prevents excessive leukocyte infiltration in aggravation of acute necrotising pancreatitis. *Digestion* 1999; 60: 40-47.
109. Telek G, Ducroc R, Scoazec J, Pasquier C, Feldman G, Rose C. Differential upregulation of cellular adhesion molecules at the sites of oxidative stress in acute pancreatitis. *J Surg Res* 2001; 96: 56-67.
110. Harwig W, Jimenez RE, Castillo CF, Kelliher A. Expression of the adhesion molecules Mac-1 and L-Selectin on neutrophils in acute pancreatitis is protease and complement-dependent. *Ann Surg* 2001; 3: 371-378 .
111. Kane AJ, Barker JE, Mitchell GM, Theile DR, Romero R, Messina A et al. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity promotes ischaemic skin flap survival. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1631-1638.
112. Aydoğan H, Gürlek A, Parlakpınar H, Aydoğan N, Acet A. The protective effect of aminoguanidine on random pattern skin flap survival: an experimental study in rats. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 36–43.
113. Gürlek A, Aydoğan H, Parlakpınar H, Bay-Karabulut A, Celik M, Sezgin N, Acet A. Protective effect of melatonin on random pattern skin flap necrosis in pinealectomized rat. *J Pineal Res* 2004; 36: 58-63.

114. Eryaman E, Işıksaçan V, Şaroğlu M, Gülanber G, Işıksaçan N. Free oxygen radicals and flap survival. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1999; 37: 79–83.
115. Hagiwara SI, Ishii Y, Kitamura S. Aerosolized administration of n-acetylcysteine attenuates lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 225–231.
116. Pardo A, Ruiz, Arreola JL, Rami´rez R, Cisneros-Lira J, Gaxiola M et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis is attenuated in gama-glutamyl transpeptidase–deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 925–932.
117. Serrano-Mollar A, Closa D, Prats N, Blesa S, Martinez-Losa M, Cortijo J et al. In vivo antioxidant treatment protects against bleomycininduced lung damage in rats. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1037–1348.
118. Uzer N. Sıçanlarda Deri Fleplerinin Yaşayabilirliğinde Curcumin Kullamının Etkilerinin Araştırılması. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doktora tezi. İstanbul 2007.
119. de Carvalho EN, Ferreira LM, de Carvalho NA, Alba LE, Liebano RE. Viability of a random pattern dorsal skin flap, in diabetic rats. *Acta Cir Bras* 2005; 20: 225-228.
120. Abla LE, Gomes HC, Percario S, Ferreira LM. Acetylcysteine in random skin flap in rats. *Acta Cir Bras* 2005; 20: 121-123.

ÖZGEÇMİŞ

05.01.1970 Elbistan doğumluyum. İlk ve orta öğrenimi Elbistan da lise öğrenimimi ise Adana da tamamladım. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini 1988 yılında kazandım. 1995 yılında mezun oldum. 1995–1996 yıllarında Malatya da sağlık ocağında görev yaptım. 1997 yılında Batman Jandarma taburunda askerlik yaptım. 1998 yılında evlendim. 1998–2005 yıllarında Elbistan da pratisyen hekim olarak çalıştım. 2005 yılı eylül ayında Tıpta Uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Araştırma görevlisi olarak 18.01.2006 tarihinde göreve başladım. Halen bu görevimde çalışmaktayım. İki çocuk babasıyım.