

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

**GERGİN FLEPLE KAPATILAN GENİŞ DOKU DEFEKTLİ
YARALARDA FİBRİN DOKU YAPIŞTIRICISI VE
OKSİTLENMİŞ EMİLEBİLİR SELÜLOZ POLİMER
HEMOSTATİK AJAN KULLANIMININ FLEP SAĞ KALIMI
ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Furkan KAYHAN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ali BAL**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr Mehmet İhsan OKUR

Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd.Doç. Dr. Ali BAL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Juri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol gösteren, iyi bir cerrah olabilme yolunda azimle çalışmama vesile olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ali BAL'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi asistanlığım boyunca eğitimime büyük destek veren, eğitim hayatım boyunca bilgilerini ve tecrübelerini paylaşmaktan sakınmayan hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR'a, Yrd. Doç. Dr. Serdar ALTUN'a ve Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU'na, Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ'a, Fırat Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ali Osman ÇERİBAŞI'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerine zaman ayırmakta başarılı olamadığım ancak buna rağmen her zaman destekçim olan ve sevgilerini her zaman hissettiğim, sevgili eşim Zehra AKTAŞ KAYHAN ve canım yavrularım Osman Kerem ile Ömer Erdem KAYHAN'a, hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim, uzmanlık eğitimimin son yılında kaybettiğimiz babam Osman KAYHAN'a, annem Rukiye KAYHAN, abim Baki KAYHAN ve kardeşim Ercümen Tahsin KAYHAN'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimiz süresince kader birliği yaptığımız Uzm. Dr. M. Emin ATLI'ya, servis ve ameliyathane hemşireleri ile hasta bakıcı arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Flepler cilt defektlerini kapatmakta sık kullandığımız yöntemlerdendir. Flep cerrahisinde başarıyı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden biri de ameliyat esnasında kullanılan organik ve inorganik maddelerdir. Flep alanına uygulanan bu maddeler yara iyileşmesini ve flep yaşayabilirliğini etkilemektedir.

Yenidoğan omurga ve omurilik defekti olan menigomyelose kesesi eksizyonu sonrası sırtta geniş defektler oluşmaktadır. Flebin cilt defektine göre küçük olduğu durumlarda gergin olarak kapatılması sonrası kısmi veya tam nekroz gelişmesi ve revizyon ameliyatları gereksinimi ciddi problemdir. Çalışmamızda bu tür defektlerin kapatılması sırasında kullanılan fibrin doku yapıştırıcı ve oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın ayrı ayrı ve kombine kullanımlarının flep ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmada 32 adet 16-18 haftalık Wistar Albino türü dişi rat 4 gruba ayrıldı. Tüm deneklerin sırt bölgesinde 6x8 cm'lik tam kat cilt defekti oluşturuldu. Defekt oluşturulmasını takiben 1:4 en boy oranına sahip Limberg deri flebi planlanıp kaldırıldı. Birinci gruptaki deneklere flep yeni yerine dikildikten sonra ek işlem yapılmadı. Flep altına, ikinci grupta emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan, üçüncü grupta fibrin doku yapıştırıcı, dördüncü grupta ise her iki ajan birlikte uygulandıktan sonra flepler yeni yerlerine dikildi. Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra yara yerleri kapalı pansumanla takip edildi. Postop 7. günde defektleri kapatmada kullanılan flepler blok olarak eksize edilip makroskopik olarak flep sağ kalım ölçümü yapılarak değerlendirildi. Ayrıca mikroskopik olarak yara iyileşmesi değerlendirildi.

Sonuç olarak flep cerrahisi esnasında kullanılan, oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan ile fibrin doku yapıştırıcının ayrı ayrı ve kombine kullanımlarının hem yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu hem de flep yaşayabilirliğini artırdığı tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Gergin flep, fibrin doku yapıştırıcı, selüloz hemostatik ajan, menigomyelose, rat

ABSTRACT

EFFECT OF USING FIBRIN TISSUE ADHESIVE AND OXIDIZED ABSORBABLE CELLULOSE POLYMER HEMOSTATIC AGENT ON FLAP VIABILITY IN WIDE TISSUE DEFECTS CLOSED WITH TIGHT FLAP

Flaps are among the methods frequently used for closure of skin defects. There are many factors affecting success in flap surgery. One of these factors is organic/inorganic materials which are used perioperatively. These materials used on flap area affect wound healing and flap viability.

Large defects on lumbar area may occur after meningomyelocele sac excision of neonatal patients with spine and spinal cord defects. In cases smaller flaps than skin defects, partial or complete necrosis occurrence and requirement of a revision surgery after tight wound closure is a serious problem. In our study, we aimed to present the effects of individual and combined use of fibrin tissue adhesive and absorbable oxidized cellulose polymer hemostatic agent which are used during closure of these types of defects on flap and wound healing.

A total of 32 Wistar Albino type female rats aged 16-18 weeks were classified into four groups. A full-thickness skin defect was created on the back of all subjects. Then, a Limberg skin flap with a 1:4 of width-length ratio was outlined and elevated after defect creation. In first group, there was no additional procedure after suturation of flap to its new location. Flaps were sutured to their new locations after applying absorbable cellulose polymer hemostatic agent in second group, fibrin tissue adhesive in third group, both of the agents in fourth group. Wound areas had been followed with closed wound dressing after completion of surgical procedures. Flaps used for closing defects were excised and evaluated by macroscopically measuring flap survival at postoperative 7th day. In addition, wound healing was also microscopically evaluated.

In conclusion, it was found that both of the agents which are used during flap surgery are beneficial for both wound healing and flap viability when used individually or combined.

Keywords: Tight flap, fibrin tissue adhesive, cellulose hemostatic agent, meningomyelocele, rat

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Deri Yapısı ve Görevleri	2
1.1.2. Deri Kanlanması	4
1.1.2.1. Deri Kan Akımının Düzenlenmesi	7
1.1.2.1.1. Sistemik kontrol	7
1.1.2.1.2. Lokal kontrol	8
1.1.3. Yara	9
1.1.3.1. Yara Tanımı	9
1.1.3.2. Yara Çeşitleri	9
1.1.3.2.1. Akut Yara	9
1.1.3.2.2. Kronik Yara	9
1.1.3. Yara İyileşmesinin Mekanizması	9
1.1.3.3.1. Yara İyileşmesinin Aşamaları	9
1.1.3.3.1.1. İnflamasyon	10
1.1.3.3.1.2. Proliferasyon ve Doku Formasyonu	11
1.1.3.3.1.3. Matriks Formasyonu ve Remodelling	13
1.1.3.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	14
1.1.3.4.1. Genel Faktörler	14
1.1.3.4.1.1. Enfeksiyon	14
1.1.3.4.1.2. Diabetes Mellitus	14
1.1.3.4.1.3. Bağ Doku Hastalıkları	14

1.1.3.4.1.4. Protein Eksikliği	14
1.1.3.4.1.5. İlaçlar	15
1.1.3.4.1.6. Element Eksikliği	15
1.1.3.4.1.7. Vitamin Eksikliği	15
1.1.3.4.2. Lokal Faktörler	16
1.1.3.4.2.1. Kan Akımı	16
1.1.3.4.2.2. Hematom	16
1.1.3.4.2.3. Mekanik Stres	16
1.1.3.4.2.4. Cerrahi Teknik	16
1.1.3.4.2.5. Yabancı Cisim	16
1.1.3.4.2.6. Denervasyon	16
1.1.3.4.2.7. Lokal Enfeksiyon	17
1.1.4. Nöral Tüp Defektleri (NTD)	17
1.1.4.1. Nöral Tüp Defektleri Patofizyolojisi	17
1.1.4.2. Nöral Tüp Defektlerinin Sınıflaması	18
1.1.4.2.1. Kranyal Disrafizm	18
1.1.4.2.1.1. Kranyoraşışizis ve Anensefali	18
1.1.4.2.1.2. Ensefalosel ve Kranyal Meningosel	18
1.1.4.2.2. Spinal Disrafizm	18
1.1.4.2.2.1. Spina Bifida Okülta	18
1.1.4.2.2.2. Spina Bifida Sistika	19
1.1.4.2.2.2.1. Meningosel	19
1.1.4.2.2.2.2. Meningomiyelosel (MMC)	19
1.1.4.2.2.2.3. Miyeloşizis	19
1.1.4.3. Tedavi	19
1.1.5. Flepler	20
1.1.5.1. Flep Tarihçesi	20
1.1.5.2. Fleplerin Sınıflandırılması	22
1.1.5.2.1. Vasküler Anatomiye Göre Sınıflandırılması	22
1.1.5.2.1.1. Random Paternli Flepler	22
1.1.5.2.1.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteryel) Flepler	22
1.1.5.2.2. Hareketlerine göre Sınıflandırılması	23

1.1.5.2.2.1. Lokal Flepler	23
1.1.5.2.2.1.1. Rotasyon Flebi	23
1.1.5.2.2.1.2. Transpozisyon Flebi	24
1.1.5.2.2.1.3. Rhomboid Flepler	25
1.1.5.2.2.1.4. İnterpolasyon Flebi	26
1.1.5.2.2.1.5. İlerletme Flepleri	27
1.1.5.2.2.2. Uzak Flepler	28
1.1.5.2.2.2.1. Direkt Uzak Flepler	28
1.1.5.2.2.2.2. İndirekt Uzak Flepler	28
1.1.5.2.2.3. Serbest Flepler	28
1.1.5.3. Flep Fizyolojisi	29
1.1.5.4. Flep Kaybı	29
1.1.6. Fibrin Doku Yapıştırıcı (Tisseel ®)	30
1.1.7. Oksitlenmiş Emilebilir Selüloz Polimer Hemostatik Ajan (Reoxcel)	32
2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1. Denekler, Barınma, Beslenme	34
2.2. Deneysel Protokol	34
2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık	34
2.2.2. Cerrahi yöntem	34
2.2.2.1. Kontrol grubu	36
2.2.2.2. Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan grubu	36
2.2.2.3. Fibrin doku yapıştırıcı grubu	37
2.2.2.4. Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan ve fibrin doku yapıştırıcının birlikte uygulandığı grup	37
3. BULGULAR	39
3.1. Makroskobik Bulgular	39
3.2. Histolojik çalışma	41
3.2.1. İstatistiksel Analiz	41
3.2.2. Histolojik Bulgular	42
4. TARTIŞMA	47
5. KAYNAKLAR	52
6. ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal faktörler	8
Tablo 2. Fotoğraflanan fleplerdeki nekrotik alan / tüm flep alanı piksel ölçümü	40
Tablo 3. Nekroz oranları	40
Tablo 4. Histolojik takip serileri	41
Tablo 5. Histolojik değişiklikler.	42
Tablo 6. Histolojik skor ortalaması	43



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Derinin yapısı kesit görüntüsü	4
Şekil 2.	Derinin kanlanması	5
Şekil 3.	Kutanöz dolaşım	5
Şekil 4.	Yara iyileşmesinin aşamalarındaki hakim hücre tipleri	10
Şekil 5.	Yara iyileşmesinin aşamaları	14
Şekil 6.	Kranyal disrafizm a) Ensefalosel b) Anensefali	18
Şekil 7.	Spinal disrafizm tipleri; Spina bifida okülta, Meningosel, Meningomiyelosel.	19
Şekil 8.	Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflandırılması.	23
Şekil 9.	Rotasyon flebi	24
Şekil 10.	Flep gerim hattı uzatma yöntemi	24
Şekil 11.	Transpozisyon flebi a: primer defekt, b: sekonder defekt, ok: Maksimal gerilim çizgisi	25
Şekil 12.	Bilobe flep	25
Şekil 13.	Limberg Flebi	26
Şekil 14.	Dufourmentel Flep	26
Şekil 15.	Littler nörovasküler interpolasyon flebi	27
Şekil 16.	İlerletme flepleri a. Rektangüler ilerletme flebi, b. V-Y ilerletme flebi	28
Şekil 17.	Fibrin doku yapıştırıcı (Tisseel ®) bileşenleri	31
Şekil 18.	Duploject; fibrin doku yapıştırıcı uygulama aparatı	31
Şekil 19.	Oksitlenmiş Emilebilir Selüloz Polimer Hemostatik Ajan (Reoxcel ®)	33
Şekil 20.	Flebin preop görünümü ve ölçümü	35
Şekil 21.	Deneklerin sırtında oluşturulan defektin görünümü	35
Şekil 22.	Flebin kaldırıldıktan sonra intraop görünümü	36
Şekil 23.	Geniş doku defektinin gergin fleple kapatılması	36
Şekil 24.	Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın flep altına yerleştirilmesi	37
Şekil 25.	Fibrin doku yapıştırıcının flep altına uygulanması	37
Şekil 26.	Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan yerleştirildikten sonra üzerine fibrin doku yapıştırıcı uygulanması	38
Şekil 27.	Ratın cerrahi işlem sonrası pansumanlı görünümü	38

Şekil 28.	Postoperatif 7. günde ratların örnek yara yeri görünümü;	39
Şekil 29.	Tüm guplara ait fleplerdeki makroskobik nekroz oranları	40
Şekil 30.	Grup 1'e ait dokulardaki histopatolojik değişiklikler	43
Şekil 31.	Grup 2'ye ait dokulardaki histopatolojik değişiklikler	44
Şekil 32.	Grup 3'e ait dokulardaki histopatolojik değişiklikler	44
Şekil 33.	Grup 4'e ait dokulardaki histopatolojik değişiklikler	44
Şekil 34.	Tüm guplara ait dokulardaki hemorajik değişiklikler	45
Şekil 35.	Tüm guplara ait dokulardaki İnflamatuar hücre artışıındaki değişiklikler	45
Şekil 36.	Tüm guplara ait dokulardaki nekrotik değişiklikler	46
Şekil 37.	Tüm guplara ait dokulardaki Epitelizasyona ait değişiklikler	46

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenozin Difosfat
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
IL-1	: İnterlökin -1
LTC4	: Lökotrien C4
LTD4	: Lökotrien D4
MMC	: Meningomiyelose
MMP	: Matriksmetalloproteinaz
NO	: Nitrik oksit
NTD	: Nöral Tüp Defekti
PDGF	: Platelet Kaynaklı Growth Faktör
PGE1	: Prostaglandin E1
PGF2α	: Prostaglandin F2 alfa
PGI2	: Prostatiklin
TFP	: Trombositten Fakir Plazma
TGF-β	: Transforming (dönüştürücü) Growth Faktör Beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
TxA2	: Tromboxan A2
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
VEGF	: Vasküler Endotelial Growth Faktör

1. GİRİŞ

En geniş yüzeyle organ olan deri vücudumuz ile dış ortam arasında bir bariyer görevi görür. Derinin bu bariyer görevini devam ettirebilmesi için bütünlüğünün korunması gerekir. Travma, yanık, enfeksiyon, hematoma, cerrahi işlem vb. durumlar deri bütünlüğünü bozan geniş yaralara neden olabilir.

Defekt büyüklüğü nedeniyle primer kapatılmayan yaraların kapatılması Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'nin ilgi alanlarından biridir. Doku eksikliğini benzer dokuyla tamir ederek yapısal bütünlüğün ve fonksiyonun sağlanması birincil hedeftir. Doku kayıplarının onarımında kullanılan seçenekler günümüze kadar elde edilen tecrübeler sonucunda ortaya çıkan rekonstrüksiyon merdivenine göre belirlenir. Bu merdivenin en altında doku kaybının olmadığı ve yara dudaklarının uç uca geldiği primer kapatma yer alır. 2. basamak primer kapatmanın mümkün olmadığı doku defekti bulunan yaraların sekonder iyileşmeye bırakılmasıdır. Bir sonraki basamak alıcı yatağın uygun olması halinde deri greftleri ile defektin kapatılmasıdır. Son basamak ise alıcı yatağın greftleme için uygun olmadığı defektlerde yaranın lokal, uzak veya serbest flepler ile kapatılmasıdır (1-4).

Cilt defektinin flep ile kapatıldığı durumlardan biri de yenidoğanlarda meningomyelose kesesi eksizyonu sonrası oluşan sırttaki açık yaralardır. Meningomyelose (MMC), beyin ve omiriliğin içinde geliştiği nöral tüpün intrauterin hayatın dördüncü haftasının sonuna dek kapanması gerekirken açık kalması sonucu oluşan bir doğumsal anomalidir (5).

Nöral tüp defektleri eksizyonu sonrası yenidoğanların sırtında oluşan cilt defektlerini kapatmada çeşitli flep yöntemleri tanımlanmıştır (6-8). Ancak defektin lokal deri flebi ile kapatılma işlemi sonrasında flep nekrozu ile karşılaşma riski mevcuttur. Farklı serilerde fleplerde kısmi veya tam kayıpların %25'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (9, 10) Bu riske neden olarak gergin kapama, flebin küçük planlanması ve kaldırılması, bazı hastalarda defektin planlanabilecek flepten çok daha fazla büyük olması gösterilebilir. Ayrıca cerrahi işlem esnasında beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağını önlemek için kullanılan fibrin doku yapıştırıcı ve emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın flep sağ kalımı ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündük. Bu nedenle söz konusu ajanları flep altında ayrı ayrı

ve kombine olarak kullanarak flep sağ kalımı ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini ölçmeyi planladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Deri Yapısı ve Görevleri

Deri erişkin bir kişide ortalama 1.7-2 m² alanı kaplar. Ektoderm ve mezodermden köken alan deri epidermis ve dermis adı verilen iki tabakadan oluşur (Şekil 1). Derinin bu tabakalarının kalınlıkları bölgesel olarak farklılıklar gösterir. Epidermis göz kapaklarında en ince olup, yaklaşık 0.05 mm kalınlığındadır. Avuç içi ve ayak tabanında ise en kalın olup, yaklaşık 1.5 mm'dir. Dermisin kalınlığı ise ortalama 1-3 mm'dir. Sırttaki dermis kalınlığı, üzerindeki epidermisin 30-40 katı olup vücutta en kalın olduğu bölge burasıdır.

Ektoderm kökenli olan epidermis keratinize ve avaskülerdir. Beş tabakadan oluşur.

1. Stratum Bazale: Germinatif tabaka olarak da bilinir. Bu tabakadaki kolumnar yapıdaki bazal hücrelerin bölünmesi ile oluşan yeni hücelere keratinosit denir. Skuamöz hücreler olarak da adlandırılan keratinositler epidermisin temel hücreleridir. Keratinositlerin temel görevi protein yapısındaki keratini sentezlemektir. Keratin; kıl, tırnak ve stratum korneumun yapısal proteinidir. Bu tabaka aynı zamanda nörel krest kökenli melanin üreten melanositleri de içerir.

2. Stratum Spinosum: Hücreleri birbirine bağlayan ve parlak görünümünden sorumlu olan desmozomların en belirgin olduğu tabakadır. Ayrıca antijen sunma yeteneğine sahip Langerhans hücreleri de bu tabakada yer alır.

3. Stratum Granülozum: Keratin üretiminde rol oynayan sitoplazmik keratohyalin granüllerini içeren yassılaştırmış hücrelerin bulunduğu tabakadır.

4. Stratum Lucidum: Avuç içi, ayak tabanı gibi bölgelerde bulunan tabakadır. Çekirdeksiz ölü hücrelerden oluşur.

5. Stratum Korneum: Aselüler keratin tabakasıdır.

Dermo-epidermal Bileşke: Epidermis ve dermis sınırında bulunan bazal membran bu iki tabaka arasındaki bağlantıyı sağlar.

Mezoderm kökenli olan dermis; kollajen, elastik ve retiküler fibriller olmak üzere başlıca bağ dokusundan oluşur. Temel yapısını fibröz bir protein olan kollajen

oluşturur. Elastik fibrilleri ve ektrafibriller matriksi fibroblastlar sentezler. Elastik fibriller derinin elastikiyetini, kollajen ise deri direncini sağlar. Dermis papiller ve retiküler olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Papiller tabaka; dermisin üst bölümü olup ince kollajen fibriller gelişigüzel uzanır. Retiküler tabaka; dermisin alt bölümü olup kalın kollajen lifler deri yüzeyine paralel uzanır. Dermisin kalınlığı göz kapaklarında 0.3 mm, sırtta ise 3 mm kadardır.

Subkutis (Pannikulus) adı verilen fibröz septalarla ayrılmış yağ hücrelerinin oluşturduğu subkutanöz yağ dokusu dermisin altında uzanır.

Deri ekleri: Ektoderm kaynaklı olan kıllar, tırnaklar, yağ bezleri, ektrin ter bezleri ve apokrin bezler deri eklerini oluşturan yapılardır.

Kıl folikülleri: Epidermisin dermis ve subkutan yağ dokusu içine doğru büyümesi ile meydana gelir. Kıllar, daima sebase bezlerle birlikte oldukları için pilosebase ünite olarak adlandırılırlar. Sebase bezler ilgili kıl folikülüne sekresyon yaparlar.

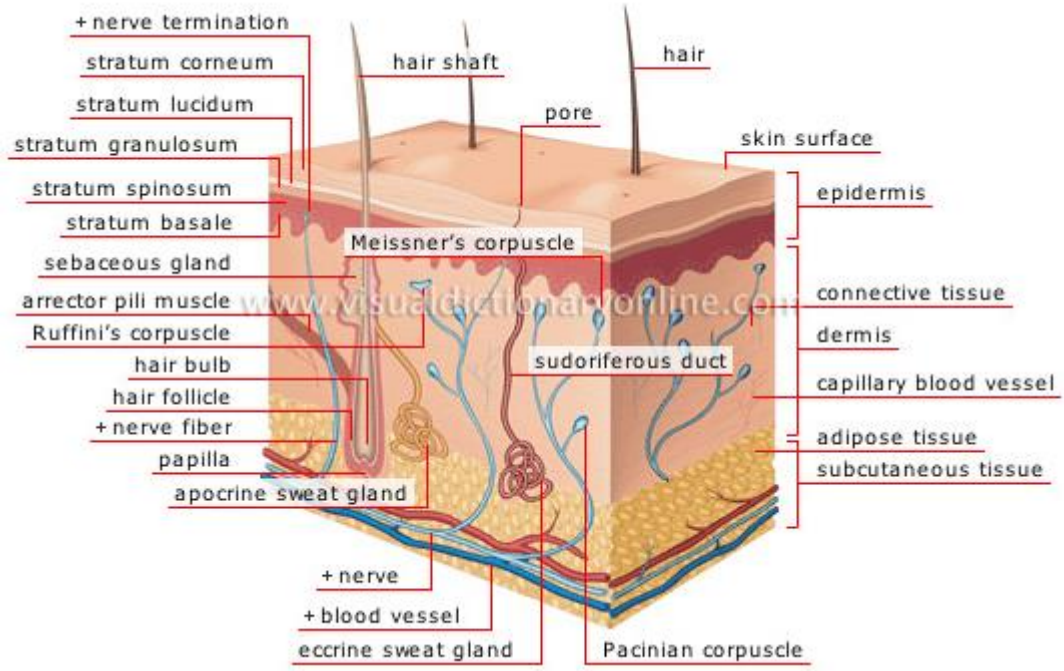
Ektrin ter bezleri: Dermiste yer alan bir yumak ve tek bir kanal ile epidermise doğru uzanıp sekresyon yapan kıvrımlı yapılardır.

Apokrin bezler: Aksiller ve inguinal areola mammae ve kirpik diplerinde bulunurlar. Kıl foliküllerinin içine sekresyon yaparlar.

Tırnaklar: Kavrama ve dokunma derin duyuyu algılamada rol oynarlar. Sert keratin yapıları ile koruyucudurlar.

Sebace bezler: Sebace bezler en yoğun olarak yüz ve saçlı deride bulunurlar. Avuç içi ve ayak tabanı dışında tüm deride bulunabilirler. Deri yüzeyinde lipid film tabakası oluşmasını sağlarlar (11).

Deri keratin ve lipid tabakası ile mikroorganizmalara ve zararlı maddelere karşı, mekanik esneklik sağlayarak travmalara karşı vücudun korunması, terleme ve vazomotor regülasyonla vücut ısısının düzenlenmesi, dokunma, ağrı, basınç, sıcaklık duyularının alınması, Langerhans hücreleri, doku histiyositleri ve keratinositler ile immünojik yanıtta katkı sağlanması, D vitamini sentezlenmesi gibi görevleri yerine getirir.



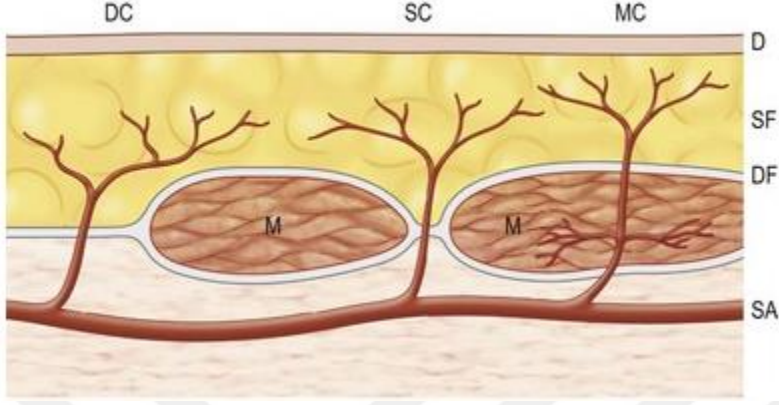
Şekil 1. Derinin yapısı kesit görüntüsü (11)

1.1.2. Deri Kanlanması

Derinin arter ve venlerinin bilinmesi flep ve insizyonların planlanması için esastır. Derinin dolaşımı zengin ve geniş olmasına rağmen deri bileşenlerinin metabolik ihtiyaçlarının az olması nedeniyle derinin yaşayabilirliği için mevcut deri dolaşımının az bir kısmı yeterlidir. Bu durum değişik deri fleplerinin tasarımına ve sağ kalımına olanak sağlar (12).

Deri kanlanmasının ana kaynağını aorttan çıkan segmental damarlar oluşturur. Segmental damarlar her biri vücudun belli bölgelerini besleyen dallar verirler. Kaslar arasındaki fibröz septalardan seyirleri esnasında bu dallar, çoğunluğu kas içine bir kısımda direkt olarak deriye olmak üzere dallar verirler. Kasları delerek deriye ulaşan damarlara muskulokutan damarlar, direkt olarak deriye giden damarlara ise septokutan damarlar denir (13) (Şekil 2). Bazı septokutan damarların dalları cilt altında yüzeysel olarak devam eder. Bu damarlara direkt kutanöz damarlar denir. Bunlar direkt olarak cildin beslenmesini sağlarlar. Yüzeysel inferior epigastrik arter ve yüzeysel sirkumfleks iliak arter direkt kutanöz damarlara örnektir. Bazı septokutan damarların dalları ise derinde seyrederken yüzeye doğru perforan dallar verir. Radial arter de bu damarlara örnektir. Muskulokutan damarlar üzerindeki cildi

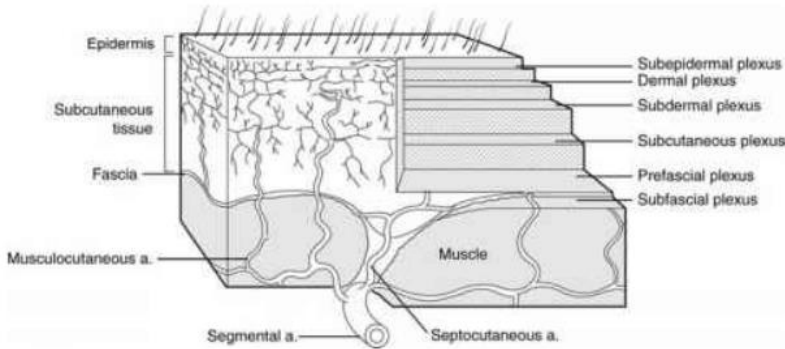
beslemek üzere bağ dokuda seyredirken yüzeyelleşir. Muskulokutan damarların cilde verdiği bu perforan dalların çapları değişik bölgelerde farklıdır. Rektus abdominis kasından geçen epigastrik arterin göbek etrafındaki perforan dalları kalındır. Gracillis kasından geçen perforan dallar ise daha küçük çaptadır.



Şekil 2. Derinin kanlanması (14) DC: Direkt kutanöz perforatör, SC: Septokutanöz perforatör, MC: Muskulokutanöz perforatör

Septokutanöz arterler aksiyel patern fleplerin tasarlanmasını mümkün kılarken, muskulokutanöz arterler random patern fleplerin kaldırılabilmesine olanak sağlar.

Deri kanlanması üç anatomik seviyede bulunan beş farklı katmandaki damarların birbiri ile anastomoz yapması ile oluşan damar ağı ile sağlanır (15). Bu 3 anatomik seviye derinden yüzeye doğru fasya, subkutan yağ dokusu ve deridir. Damar ağları ise, yine derinden yüzeye doğru fasyal pleksus, subkutanöz pleksus, subdermal pleksus, dermal pleksus ve subepidermal pleksus olarak sıralanır (Şekil 3).



Şekil 3. Kutanöz dolaşım (13)

Fasyal pleksus: Bölgesel arterden gelen dallar derin fasya seviyesinden geçerek pleksus oluştururlar. Derin fasyanın flebe dâhil edilmesi bu pleksus sayesinde flep sağkalımı olasılığını artırır. Fasyal pleksus fasyanın üstündeki prefasyal pleksus ve fasyanın altındaki subfasyal pleksus olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlardan prefasyal pleksus dominant karakterde olup flep canlılığını sağlama yeteneğine sahiptir.

Fasyal pleksus, muskulokutanöz ve septokutanöz arterlerden beslenir (16). Değişik vücut bölgelerinde arterlerin dominant olma durumu değişmektedir. Gövdede muskulokutanöz sistem dominant iken ekstremitelerde septokutanöz sistem baskındır.

Subkutan pleksus: Subkutanöz yağ dokusu içinde yer alır. Subkutanöz yağ dokusunu derin ve yüzeysel olmak üzere ikiye böler. Yüzeysel fasya içinde bulunan damarlardan oluşur.

Subdermal pleksus: Retiküler dermisle, alttaki subkutan yağ dokusu arasında, subkutan pleksustan gelen dallar tarafından oluşturulur. Subdermal pleksusun ana görevi dermal ve subepidermal pleksusun beslenmesidir. Subdermal pleksusta ana vasküler yapı arterlerdir.

Dermal ve subepidermal pleksuslar: Derinin gerçek kan dolaşımını sağlayan pleksuslardır. Dermal papiller çıkıntılarının alt sınırından dermo-epidermal bölgeye kadar mevcuttur. Dermal pleksusta ana vasküler yapı arteriyollerdir. İzole kas alanları mevcuttur. Primer fonksiyonları termoregülasyondur. Subepidermal pleksusta ana vasküler yapı ise kapiller damarlardır ve bunların ana görevleri beslenmedir (16).

Dokuların beslenmesini ve kan akımının lokal kontrolünü sağlayan damarlar mikrodolaşımı oluşturur. 100 gr derinin normal kan akımı 20 ml/dk'dır. Isı artışı ve akut sempatik blokaj kan akımını artırır. Artmış kan akımı, kapillerleri atlayarak arteriyovenöz anastomozlar yoluyla deriye ulaşır (17).

Mikrodolaşım, 300µ'dan küçük arteriollerle başlar ve terminal arterioller, prekapiller sfinkterler, kapiller, postkapiller venüller, toplayıcı venüller ve musküler venüller aracılığıyla derin venlere ulaşır.

Subkutan dokuların ve derinin venöz drenajı geniş kapasiteli yüzeyel subdermal venöz sistem ve kutanöz arterlere eşlik eden vena komitantesler ile sağlanır (18).

Vena komitantesler ve vena kominikanlardan oluşan perforatör venler aracılığı ile derinin venöz drenajı derin venlere doğru yönlendirilir. Subkutanöz venöz pleksusu derin venlere bağlayan büyük venler kominikan venlerdir. Kominikan venlere kutanöz arterler de eşlik edebilir. Direkt veya indirekt yollarla derin venlere dökülen vena komitantesler subkutanöz yağ dokunun derin kısmını drene ederler.

Lenfatik sistem; lenfatik kapiller, toplayıcı lenfatikler ve lenf kanallarından oluşur. Lenfatik kanallar flep kaldırılması esnasında hasara uğrayarak flepte ödem gelişimine yol açabilirler. Hücrelerin beslenmesi için gerekli diffüzyon ve dolaşım ödem varlığında zorlaşır.

1.1.2.1. Deri Kan Akımının Düzenlenmesi

Deri kan dolaşımında ana kontrol merkezi arterioler seviyedir. Deri kan akımı sistemik ve lokal kontrol mekanizmalarına sahiptir

1.1.2.1.1. Sistemik kontrol

Nöral regülasyon: Kan akımının düzenlenmesinde en önemli mekanizma hipotalamus tarafından kontrol edilen nöral sistemdir. Kan akımının kontrolü vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon ile sağlanır. Alfa adrenerjik reseptörler ve serotonerjik reseptörler vazokonstriksiyon oluştururken, beta adrenerjik reseptörler vazodilatasyondan yaparlar (19). Sempatik adrenerjik tonusun azalması özellikle arteriovenöz anastomozlarda vazodilatasyon ile sonuçlanırken, artması vazokonstriksiyon ve deri kanlanmasında azalmaya neden olur (4).

Humoral regülasyon: Adrenalin ve noradrenalin alfa adrenerjik reseptörleri uyarak vazokonstriksiyona yapar. NO, damar duvarına etki ederek vazodilatasyon yapan birçok maddenin ortak mediatörüdür. Asetilkolin intakt endotel tarafından üretilen NO ile vazodilatasyon yaparken, endotel intakt değilse vazokonstriksiyon yapar. Trombin, histamin ve adenozin difosfat (ADP), NO salınımını uyarak vazodilatasyon yapar. Bradikinin, prostoglandin E1 (PGE1) ve prostasiklin (PGI2) vazodilatasyon yapar. Ayrıca PGI2 trombosit agregasyonunu inhibe eder. Serotonin, tromboxan A2 (TxA2), prostoglandin F2 alfa (PGF2 α) potent vazokonstrüktör

etkilidirler. Lökotrien C4 ve D4 (LTC4, LTD4) derinin mikrosirkülasyonunu artırır. Endotel tarafından sentezlenen endotelinler vazokonstrüktif etkiye sahiptirler (4, 19).

1.1.2.1.2. Lokal kontrol

Derideki metabolik olaylar sonucunda hiperkapni (PCO2 de artış), hipoksi (PO2 azalma) ve asidoz (pH azalması) ile interstisyel alanda potasyum artışı gibi durumlarda vazodilatasyon olur.

Miyojenik kontrol arterioller düz kasın kontraksiyonu ile damar içi basıncı artırır. Perfüzyon basıncındaki yükselme, vazokonstrüsiyona yol açar ve normal kan akımı düzeyini korur.

Cerrahi müdahaleyi veya herhangi bir travmayı takiben hasarlanan endotel ile trombositlerin etkileşimi sonucunda oluşan trombüs iskemiye neden olur. Doku nekrozunun önlenmesi için reperfüzyon gerekir. Reperfüzyon sonrası oluşan serbest oksijen radikalleri, NO üretimini azaltırlar. Bunun sonucunda da nötrofil adezyonu ve vazokonstrüksiyon artar (4, 19).

Derinin kan akımını kontrol eden esas mekanizma nörolojik olup, derinin termoregülatör fonksiyonunu düzenler.

Tablo 1. Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal faktörler

	Nörolojik	Humoral	Metabolik	Fiziksel
Vazokonstrüksiyon	Alfa adrenerjik	Norepinefrin Epinefrin Serotonin PGF2	-	Viskozite Hipotermi
	Seratonerjik	TXA2 Endotelinler		Miyojenik refleks
	Beta adrenerjik	NO	Hipoksi,	Hipertermi,
Vazodilatasyon	Kolinerjik	Bradikinin Histamin PGI2	Asidoz,	Sempatektomi
		ADP Prostaglandin Trombin	Hiperkarbi	

1.1.3. Yara

1.1.3.1. Yara Tanımı

Yara; fiziksel, kimyasal etkenlerle ya da ısı, cerrahi gibi nedenlere bağlı olarak ya da arteriyel ve venöz yetmezliklerde olduğu gibi spontan olarak gelişen doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır

1.1.3.2. Yara Çeşitleri

1.1.3.2.1. Akut Yara

Tahmin edilebilen kısa bir zaman periyodu içinde düzenli bir şekilde iyileşebilen ve genel olarak travma veya cerrahi işlem sonucu oluşan yaralardır (20).

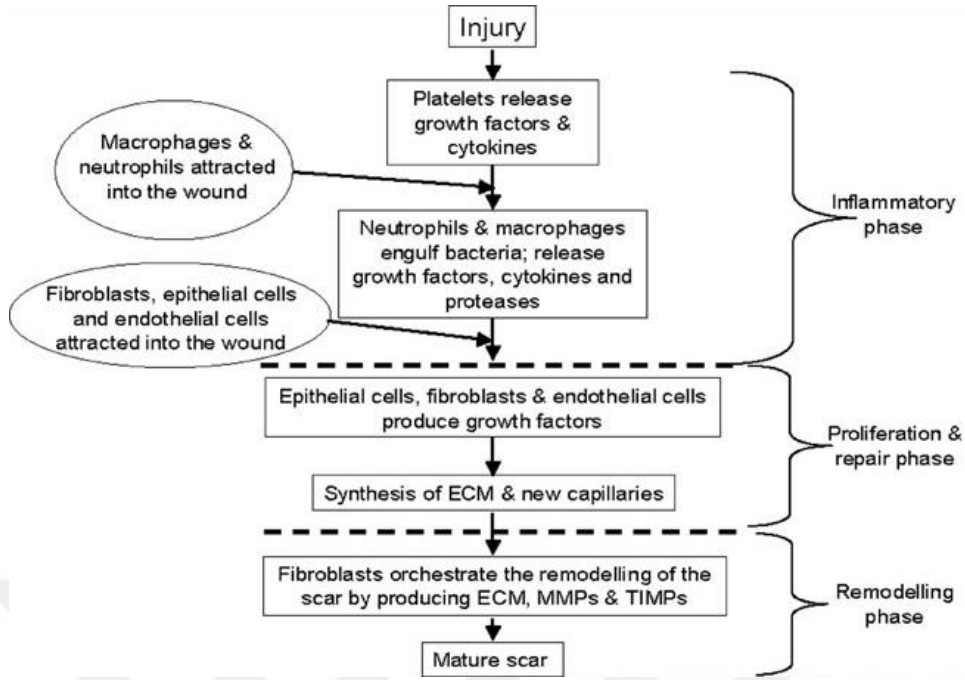
1.1.3.2.2. Kronik Yara

Tedaviye rağmen iyileşmeyen, 4-6 haftadan daha uzun süre boyunca devam eden yaraları tanımlamak için kullanılır. En sık görülen kronik yara tipleri venöz ve arteriyel ülserler ile bası yaraları ve diyabetik yaralardır (20).

1.1.3. Yara İyileşmesinin Mekanizması

1.1.3.3.1. Yara İyileşmesinin Aşamaları

Vücudun deri bütünlüğünü bozan bir hasara verdiği cevap, biyolojik olarak ayrı üç aşamada oluşmasına rağmen bu üç aşama birbiri içinde gerçekleşir (Şekil 4). Yaralanmayı takiben iyileşme inflamasyon aşaması ile başlar. Bu aşamanın amacı ölü dokuları uzaklaştırmak ve invaziv enfeksiyonun önüne geçmektir. İkinci aşama skar oluşumu ve doku rejenerasyonunu sağlayan proliferasyon aşamasıdır. Yara iyileşmesinin üçüncü ve son aşaması ise en uzun ve en az anlaşılabilir aşama olan remodelling aşamasıdır. Bu aşamanın amacı yaranın yapısal bütünlüğünü ve dayanıklılığını en üst düzeye çıkarmaktır (20).



Şekil 4. Yara iyileşmesinin aşamalarındaki hakim hücre tipleri (20)

1.1.3.3.1.1. İnflamasyon

Doku hasarını takiben ilk başlayan yara iyileşmesi aşamasıdır. Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması ve ölü dokuların ortamdaki uzaklaştırılması ile bakteriler tarafından oluşturulabilecek kolonizasyonların ve enfeksiyonların önlenmesidir (20). Yaralanmadan hemen sonra başlayıp, 4-6 gün kadar sürer (21). Trombosit göçü ve agregasyonu, lökosit toplanması, granülasyon ve epitelizasyon aşamalarının yer aldığı bu aşamada inflamasyon baskındır (22).

Yara oluştuğunda ilk aktive olan hücreler trombositlerdir (23). Bu nedenle yaralanma bölgesinde gerçekleşen ilk olay, hemostazdır. Fibriler kollajen ve doku faktörü başta olmak üzere yaralanmış dokunun komponentleri, ekstrensek pıhtılaşma aşamalarını aktive ederek kanamayı durdurmak için etkilerini gösterirler. Kan elamanları yırtılmış kan damarlarından sızarak yara içine girerler. Trombositler kümelenir ve yırtılmış damarları tıkayan bir pıhtı oluştururlar. Trombositler bu esnada degranule olarak, platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforming (dönüştürücü) büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi büyüme faktörlerini ortama salarlar. İntrensek ve ekstrensek koagülasyon aşamalarının sonucu, fibrinojenin trombinle polimerizasyonu ve fibrine dönüştürülmesidir. Fibrin de pıhtıyı

genişleterek, yaraya hücre göçü için gerekli olan geçici ekstraselüler matriksin bir kısmını oluşturur.

İnflamasyon aşamasında, endotel hücreleri bir yandan da trombosit agregasyonunu ve pıhtı oluşumunu sınırlayıcı görev görürler. Bu görev, antitrombin 3 ile trombin aktivitesinin inhibisyonu, prostasiklinle trombosit agregasyonunun inhibisyonu, protein C ile koagülasyon faktörleri V ve VIII'in degradasyonu ve plazminojenin plazmine dönüşümü sonucunda pıhtı yıkımının başlatılmasını sağlayarak yerine getirilir. Pıhtılaşma süreci, koagülasyon kaskadını aktive eden uyarıların kalkması ile sonlanır (24).

Bu olaylarla neredeyse aynı anda yara alanında lökositler de toplanırlar. Dolaşımdaki lökositler, endotel hücrelerinden salınan selektin ve β -2 integrinlerin etkisi ile yavaşlar, yuvarlanır ve endotel hücrelerinin arasından geçerek yara bölgesine gelirler. Yaralanmayı takip eden ilk 2 gün, yara kavitesini dolduran fibrin matriksinin içine notrofilik infiltrasyon olur ve bu ilk 48 saatte yaralanma alanında hakim hücre nötrofillerdir. Nötrofiller, bakterileri, hücresel yıkıma bağlı oluşan maddeleri ve ölü dokuları, fagositoz, enzimatik yol ve oksijen radikalleri aracılığıyla ortadan kaldırarak enfeksiyonu önlerler. Kollajen, elastin, fibronektin yıkım ürünleri, aktif trombin ve TGF- β etkisi ile hasardan 48-72 saat sonra ortama monositler gelmeye başlar (20). Bunlar, olgunlaşarak doku makrofajlarına dönüşür. Aktive makrofajlar, yara iyileşmesinde, proliferatif faza geçiş için önemlidir ve yara iyileşmesinin en temel ve kilit hücreleridir. Bakterileri fagosit ederek öldürür ve doku debrisini ortadan kaldırır. Ekstraselüler matriksin (ECM) yapımı için fibroblastların ihtiyaç duydukları büyüme faktörlerinin üretilmesini sağlarlar. Ayrıca; VEGF, FGF, TNF, PDGF, IL-1 ve nitrik oksit (NO) sentezleyerek anjiyogeneze katkıda bulunurlar (25).

1.1.3.3.1.2. Proliferasyon ve Doku Formasyonu

Proliferatif aşama, genellikle yaralanmayı izleyen 4. - 21. Günlerde görülürken, epitel ve bağ dokuda proliferasyonla seyreder. Bu aşamada makrofajlar, fibroblastlar, myofibroblastlar ve endotelial hücreler bulunmaktadır. Yaralanmayı takip eden saatlerde, komşu keratinositler fenotiplerini değiştirmeye başlarlar. Keratinositlerin hem bazal membranla hem de birbirleri arasındaki desmosomal bağlantılarında regresyon gelişir. Bunun sonucunda keratinositler rahatlıkla laterale

hareket edebilirler. Bu olaylar ile eş zamanlı olarak keratinositlerin yara içerisinde rahatlıkla hareket etmelerine olanak sağlayan aktin filamentleri, keratinositlerin sitoplazmasında oluşur. Serbest hale gelen bu keratinosit hücreleri kurumuş olan skar ve altındaki geçici fibrin matriks arasında ilerlerler. İlerleme esnasında ekstrasellüler matriks proteinleri (fibronektin, vitronektin ve tip 1 kollajen) ile özel integrin mediyatörleri aracılığıyla etkileşime girerler (Şekil 5).

Geçici ekstrasellüler matriks kademeli olarak granülasyon dokusuna dönüşür. Granülasyon dokusu fibroblast, makrofaj ve endotel hücreler tarafından oluşturulur. Granülasyon dokusu yaralanmayı takiben yaklaşık olarak 4. günde ortaya çıkar. Fibroblastlar için ana sinyali, trombosit ve makrofajlar tarafından üretilen PDGF, FGF ve TGF- β oluşturur. Fibroblastlar keratinosit migrasyonuna ortam sağlayan ve iyileşen skarı dolduran ekstrasellüler matriksi yaparlar. Fibroblastlar platelet kaynaklı büyüme faktörü'ne yanıt olarak, tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan ekstrasellüler matriks bileşenlerini sentezlerler (21). Fibroblastlar, kollajen, peptid büyüme faktörleri ve diğer ekstrasellüler matriks moleküllerini sentezlediklerinden, proliferatif aşamada önemli rol oynarlar (26, 27). Makrofajlar, bir yandan PDGF ve TGF- β 1 gibi büyüme faktörlerini üreterek fibroblastların, ekstrasellüler matriks içine proliferasyonunu ve matriks depolamalarını uyarırken, diğer yandan da endotel hücreleri yeni damarlar yapmaları için stimüle ederler. Ayrıca fibroblast ve endotel hücrelerinin aktivasyonunda yara yerindeki hipoksi, etkili bir faktördür. Endotel hücreler, granülasyon dokusunun kritik komponentlerinden biridir. Anjiyogenez ve vaskülogenez süreçleri aracılığıyla yeni kan damarlarını meydana getirirler. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2, anjiyopöten-1 ve trombospondin makrofajlar tarafından salınan proanjiyogenik faktörlerdir. Bazal membrandaki proteoglikanlara bağlanan faktörler, bu yapılar hasarlanınca serbestleşirler. Endotel hücrelerini direkt veya indirekt olarak uyarırlar. Bazal membranı parçalayan proteinazlar, bu uyarı sonucu salgılanır ve endotel hücre göçü ile proliferasyonu başlar. Endotel hücre proliferasyonu laminin ile etkileşimleri sonucu artar ve yeni damarlar oluşur. Nitrik oksit (NO) endotel hücreleri tarafından sentezlenerek vazodilatasyonu artırıp dokuyu hipoksi, iskemi ve reperfüzyon hasarından korur. Erken dönemde sitostatik, kemotaktik, vazodilatör olarak görev

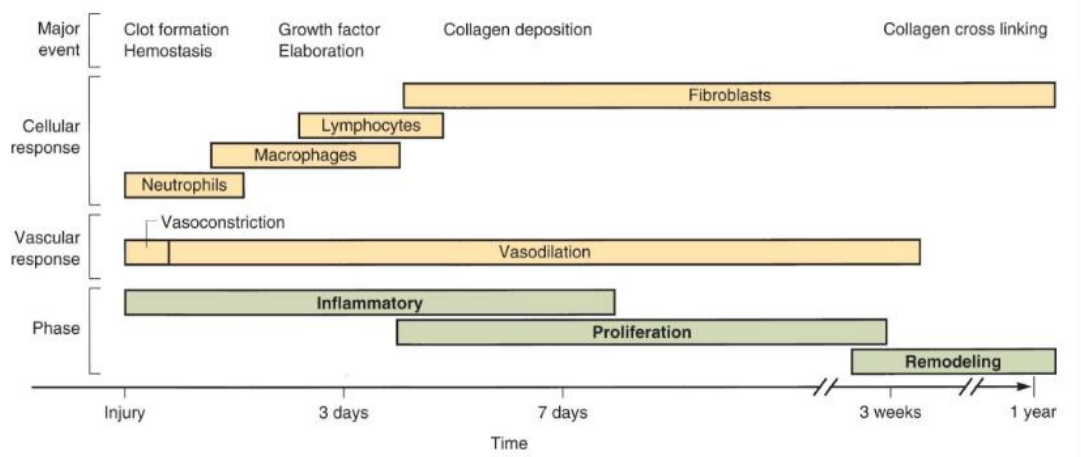
yapar. Bazı hücrelerin diferansiyasyonunu ve çoğalmasını düzenler. Geç dönemde ise anjiogenezis ve kollajen depozisyonunu modüle eder (28).

1.1.3.3.1.3. Matriks Formasyonu ve Remodelling

Bu aşama yaranın granülasyon dokusuyla dolmasının, keratinosit migrasyonunun ve reepitelizasyonun tamamlanmasını takiben yaranın yaklaşık 21. günü başlar ve 1 yıla kadar devam eder. Yaralanmadan önceki duruma dönebilmek ve hücreler ile ekstraselüler matriksteki abartılı artışın ortadan kaldırılması için, dokunun yeniden yapılandırılması gereklidir. Bunun için de matriks metalloproteinazlarının (MMP) enzimatik aktivitesi ve apoptotik mekanizmalar devreye girer. Apoptozisin gerçekleşmediği durumlarda, aşırı skar, fibrozis ve keloid oluşumu gibi patolojik iyileşmeler görülebilir (25, 29). Bu aşama kollajen şekillendirilmesi ve yaranın kontraksiyonu süreçlerinin her ikisinin birlikteliği ile karakterizedir. Skar dokusuna uygulanan güçlerin de etkisi ile daha önce sentezlenmiş olan, ancak dağınık duran kollajen lifleri, daha düzgün bir duruma geçerler. Bu olay eski kollajenlerin yıkılarak yerlerine yeni kollajenlerin sentezlenmesi şeklinde gerçekleşmektedir. Proliferasyon aşaması boyunca fibroblastlar tarafından sentezlenen tip III kollajen, remodeling sürecinde yerini yavaş yavaş tip I kollajene bırakır. Kollajenin yapım ve yıkım hızı üçüncü haftanın sonunda eşit hale gelir. Makrofajlar, fibroblastlar ve endotel hücrelerin salgıladığı matriks metalloproteinazları tip III kollajenin bu yavaş degradasyonunu sağlar.

Yara kontraksiyonundan ise myofibroblastlar sorumludur. Primer kapatılmış yaralarda, inflamasyon fazının sonu olan 5.-7. günde yara gerim kuvveti, ilerde oluşacak toplam yara gerim kuvvetinin % 10' udur. Üçüncü haftada ise yalnızca %20' sine ulaşabilir. Gerim kuvveti zaman içerisinde artmaya devam ederek 3-6. aylarda maksimuma ulaşır. Ancak hiçbir zaman normal deri gerim kuvvetinin % 70-80'ini geçmez (30).

Skar dokusu remodeling süreci sonunda düzleşmekte, kızarıklığı ve kaşıntısı da azalmaktadır. Bunlar da bundan sonra geçecek sürecin yara iyileşmesi üzerinde hiçbir etkisinin olmayacağını ve yara iyileşmesinin maksimuma ulaştığını göstermektedir. Skarda bulunan fibroblastlar da remodeling fazının sonunda ortamdaki çekilirler ve skar dokusu asellüler hale gelir (31).



Şekil 5. Yara iyileşmesinin aşamaları (32).

1.1.3.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

1.1.3.4.1. Genel Faktörler

1.1.3.4.1.1. Enfeksiyon

Yara yerinde ağrı, ödem, eritem, ısı artışı, pürülan akıntı ve sistemik semptomlar gibi klinik bulgular olması halinde enfeksiyon ihtimali düşünülmelidir. Yara yerinde enfeksiyon varlığında yara iyileşmesi gecikir.

1.1.3.4.1.2. Diabetes Mellitus

Diyabetik hastalarda, nötrofil fonksiyon yetersizliği, nöropati ve vasküler yetmezlik nedeniyle yara iyileşmesi olumsuz etkilenir. Ayrıca motor ve otonomik defisitler de ülser gelişimine neden olurlar.

1.1.3.4.1.3. Bağ Doku Hastalıkları

Elastik liflerin yapısının bozuk olduğu kutis laksa, pseudoksantoma elastikum gibi hastalıklarda ve kollajen sentezinin bozuk olduğu Osteogenezis İmperfekta, Ehler Danlos Sendromu, Marfan Sendromu gibi hastalıklarda yara iyileşmesi gecikir (33).

1.1.3.4.1.4. Protein Eksikliği

Protein eksikliğinde yara iyileşmesinin tüm aşamaları aksar. Proteinsiz bırakılan deney hayvanlarında fibroplazi, matrix formasyonu, anjiogenez gibi aşamalarda sorun olduğu gözlenmiştir (34). Yara iyileşmesi için; metionin, sistin,

sistein ve arjinin gibi aminoasitler hayati önem taşırlar. Bu aminoasitlerin eksikliğinde, inflamasyon fazı uzar ve fibroblastların yara kenarından göç edip prolifer olmaları, kollajen üretilmesi ve birikimi süreci olarak tanımlanan fibroplazi bozulur (35, 36).

1.1.3.4.1.5. İlaçlar

Steroid kullanımı; inflamatuvar cevabı bozması, kollajen lizisini artırması, enfeksiyona direnci azaltması, epitelizasyonu bozması nedeniyle yara iyileşmesini geciktirir (37). Methotrexate, siklofosfamid, nitrojen mustard vb. sitotoksik ilaçlar, fibroblast çoğalmasını inhibe ederek, kollajen sentezi bozar ve yara iyileşmesini olumsuz etkilerler (38). Aspirin ve fenilbutazon gibi non steroid antiinflamatuvarların, hayvanlarda yara gerilme gücünü azalttığı ve kanama riskinde artışa da neden olduğu gösterilmiştir (39).

1.1.3.4.1.6. Element Eksikliği

Sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, çinko, fosfor ve magnezyumun eksikliği, kollajen sentezinde bozukluklara sebep olur ve yara iyileşmesi olumsuz etkilenir. Çinko yetersizliğinde, epitel hücreleri ve fibroblastlar göç edebilirler fakat çoğalamazlar. Sonuçta, epitelizasyon bozulur ve kollajen üretimi yetersiz kalır.

1.1.3.4.1.7. Vitamin Eksikliği

A vitamini, keratinizasyon ve fibroblast maturasyonuna olan etkilerinden dolayı, epitelizasyonu ve kollajen sentezini uyarır. A vitamini eksikliğinde yara epitelizasyonu ve kontraksiyonu gecikir, enfeksiyon riski artar. A vitamini takviyesinin; kortikosteroid, siklofosfamid, radyasyon tedavisi, diyabet ve tümör gibi nedenlere bağlı yara iyileşmesini bozan etkileri baskıladığı bildirilmiştir (40).

Vitamin C (askorbik asit) kollajen sentezi sırasında, lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir. Vitamin C eksikliğinde kollajen demetleri stabil olmayıp, kolay degrade olduklarından derinin gerginliği azalır. Yaralanma sonrası Vitamin C'nin plazma ve dokudaki seviyeleri hızla azalır. Yaralanma sonrası Vitamin C takviyesiyle, iyileşmenin 7. gününde yara bölgesindeki dokuda seviyesinin yüksek olduğu ve iyileşme sürecini hızlandırdığı gösterilmiştir(41).

1.1.3.4.2. Lokal Faktörler

1.1.3.4.2.1. Kan Akımı

Periferik arter hastalıklarında veya venöz yetmezlik ve staz sonucu yada ezilme, sıkışma gibi crash yaralanmalarda gelişen lokal dolaşım bozukluklarında, enflamasyon mediyatörlerinin yara yerine gelişinin gecikmesi, fagositik savunma sistemini zayıflatır ve bakteri proliferasyonunu önleyemez. Hipoksik yara daha kolay enfekte olur. Lökositlerin ve fibroblastik proliferasyonun baskılanması neticesinde yara iyileşmesi gecikir (42).

1.1.3.4.2.2. Hematom

Flep ya da greft ile kapatılmış yarada dokuya baskı yaparak veya enzimatik yolla nekroza sebep olabilir. Hematom ayrıca mikroorganizmalar için uygun besiyeri oluşturarak enfeksiyona neden olup iyileşmeyi geciktirir (43).

1.1.3.4.2.3. Mekanik Stres

Geniş defektlerde yara dudaklarının bir araya getirilmesi için aşırı kuvvet sarfediliyorsa dokuda iskemi meydana gelir. Çok sıkı atılmış olan sütürler de yara dudaklarında iskemiye neden olarak, hücre ölümüne ve bölgede iyileşmeyi bozacak yoğun ölü hücrelere zemin hazırlayacaktır (44).

1.1.3.4.2.4. Cerrahi Teknik

Yara iyileşmesinde cerrahi teknik önemli faktörlerden birisidir. Ameliyat esnasında aşırı ekstansiyon, yaranın çok gergin dikilmeye çalışılması, yara dudaklarının cerrahi aletlerle ya da elle ezilmesi veya yeterince debridman yapılmaması, gereğinden fazla koter kullanılması vb. faktörler yara iyileşmesini bozar.

1.1.3.4.2.5. Yabancı Cisim

Yabancı cisim, yaradan çıkarılmazsa inflamasyon cevabı uzar ve iyileşmede gecikmeye neden olur (45).

1.1.3.4.2.6. Denervasyon

Denerve ciltte dermal ve epidermal sinirler zamanla tamamen dejenerasyona uğrar. Sempatik ileti azalarak vazokonstriktör yanıt ortadan kalkar. Buna bağlı olarak kan akımı yavaşlar ve yara oluşumu kolaylaşır, kanlanma ve beslenme bozuk olduğu için geç iyileşir (46).

1.1.3.4.2.7. Lokal Enfeksiyon

Yara iyileşmesini bozan önemli sebeplerden biri bakteriyel kontaminasyondur. Kontaminasyon sonucu yarada oluşan enfeksiyon, aşırı enflamatuvar reaksiyona ve eksudaya neden olarak yara kenarlarının ayrılmasına lokal hipoksiye, enflamasyon şiddetinin artmasına ve uzamasına neden olur (47).

1.1.4. Nöral Tüp Defektleri (NTD)

Nöral tüp oluşumu 3 fazda gerçekleşir: 18-28 günler arası nörolasyon, 28-40 günler arası kanalizasyon ve 41. günden itibaren regresyon. Nöral tüp defektleri, embriyogenezin 4. haftası boyunca nöral tüpün kapanamaması sonucu ortaya çıkan tüm konjenital anomalileri içerir (48). Nöral tüp defektleri beyinden sakruma kadar tüm merkezi sinir sisteminin herhangi bir yerinde oluşabilir. NTD'leri kranyal ve spinal disrafizm olarak ikiye ayrılabilir.

1.1.4.1. Nöral Tüp Defektleri Patofizyolojisi

Fertilizasyon sonrası 22. günde nöral ektodermden oluşan nöral plak katlanarak nöral oluk ve nöral tüpü oluşturmaya başlar. Rostral kısımda beyin ve beyinciği, kaudal kısımda ise omuriliği oluşturacak nöral tüp oluşumu gerçekleşir.

Primer nörolasyon önbeyinden başlar, altbeyine doğru devam eder. Kranial kapanma 24. günde tamamlanır. Sekonder nörolasyon omurilik boyunca devam eder ve kaudal nöroporun kapanmasıyla 26. günde tamamlanır (49).

Nöral tüp defektleri, nörolasyon evresinde dorsal bölgede nöral oluğun nöral tüpü oluşturmasındaki gecikme nedeniyle oluşur. Bu gecikme 22. günde başlarsa beyin ve omuriliğin tamamen dış dünyaya açık olma durumu olan kranyoraşizis oluşur. Daha geç günlerdeki nöral tüpün kapanamama durumları, daha alt seviyelerde nöral tüp defektlerine neden olur. Sekonder nörolasyon dönemindeki problemler spinal disrafizme neden olur. Sekonder nörolasyon kapanma evresinden sonra gerçekleşen defektlerin üzeri cilt ile kapalıdır (49).

Nöral hasar patogenezinde, açık kalan nöral tüpün amniyotik sıvı ile uzamış maruziyeti rol oynar. İlk aşamada nöral gelişim normal olabilse de uzamış amniyotik sıvı maruziyeti aksonal bağlantıları bozarak nöron harabiyetine neden olur (50).

1.1.4.2. Nöral Tüp Defektlerinin Sınıflaması

NTD'leri kranyal ve spinal disrafizm olarak ikiye ayrılabilir.

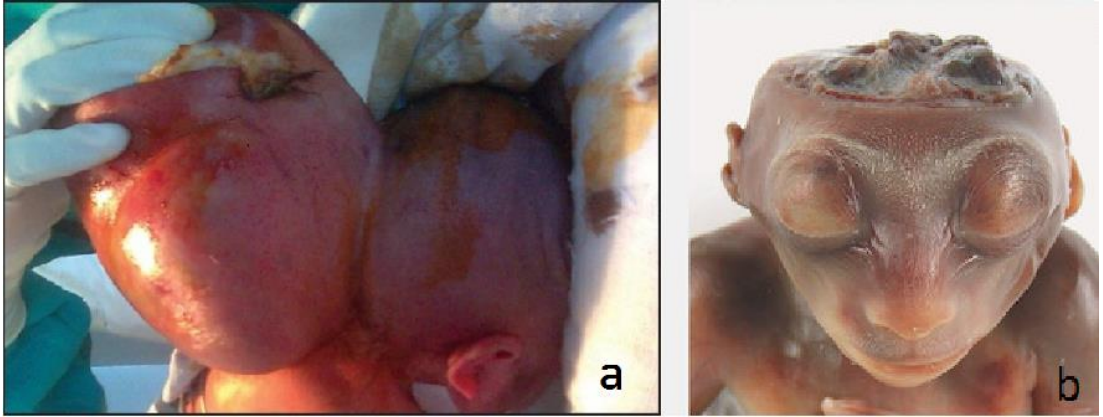
1.1.4.2.1. Kranyal Disrafizm

1.1.4.2.1.1. Kranyoraşışizis ve Anensefali

Beyin ve omurilikten oluşan merkezi sinir sisteminin tamamen açıkta olması kranyoraşışizis olarak adlandırılır. Anensefali ise beyin ve onu çevreleyen kafatasının olmamasıdır. Bazı vakalarda, kısmi olarak supratentoriyal ya da daha sık olarak infratentoriyal yapılar yoktur. Çoğu vakada ise beynin büyük bir kısmı yoktur (51) (Şekil 6).

1.1.4.2.1.2. Ensefalosel ve Kranyal Meningosel

Kafatasında açıklık vardır. Leptomeninksler, kranyal meningeselde tek başına, ensefaloselde ise alttaki beyin dokusu ile birlikte bu açıklıktan dışarı çıkar (51) (Şekil 6).



Şekil 6. Kranyal disrafizm a) Ensefalosel (52) b) Anensefali (53).

1.1.4.2.2. Spinal Disrafizm

1.1.4.2.2.1. Spina Bifida Okülta

Spina Bifida'nın en hafif formudur. Spinal kord ve meninksler vertebral kanalın içindedir. Vertebral arkta açıklık vardır. Doğum lekesi veya sırtta kıllanma olabilir. Klinik belirti yoktur.

1.1.4.2.2.2. Spina Bifida Sistika

Vertebral arktaki bir defekttten meninksler ve/veya spinal kordun dışarı çıkmasıdır. Kist şeklinde bir kese ile birlikte. Meningosel, meningomiyelosel ve miyeloşizis olmak üzere 3 tipi vardır.

1.1.4.2.2.2.1. Meningosel

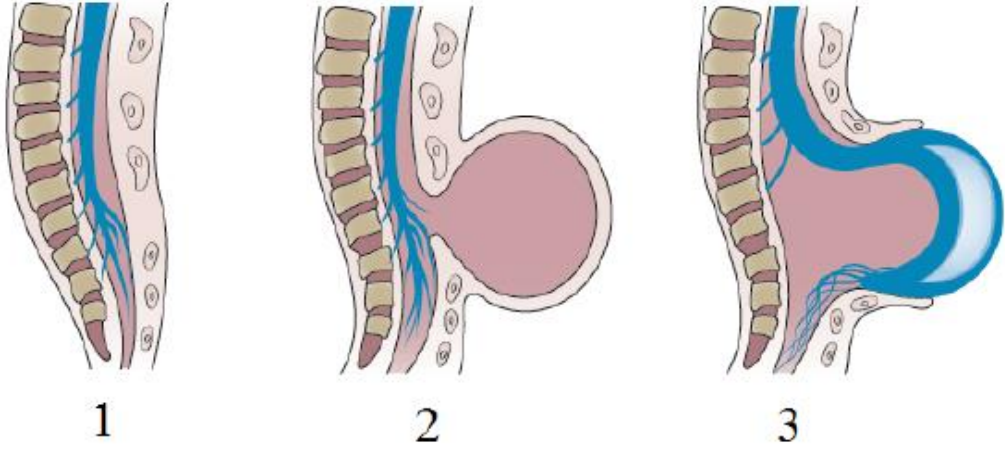
Kese içinde meninksler ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) vardır. Sağlam cilt dokusu ile örtülüdür (54).

1.1.4.2.2.2.2. Meningomiyelosel (MMC)

En sık görülen NTD olup, kese içinde sinir kökleri, medulla spinalis, meninksler ve BOS vardır (48). Üzerini örten sağlam cilt mevcut değildir (Şekil 7).

1.1.4.2.2.2.3. Miyeloşizis

Kese içeriği meningomiyelosel ile aynı olmakla birlikte kese protrüze değildir. Nöral plak açıktadır, yüzeyi düz nöral doku vardır (55) .



Şekil 7. Spinal disrafizm tipleri; Spina bifida okülta (1), Meningosel (2), Meningomiyelosel (3), (56).

1.1.4.3. Tedavi

NTD'lerin en sık görülen tipi olan meningomiyeloselli hastalarda, doğumdan hemen sonra lezyon değerlendirilmeli, lokalizasyonu, büyüklüğü ve BOS akıntısı olup olmadığı belirlenmelidir (57).

İdeal cerrahi yaklaşım ve zamanlaması ilk 24 saat içerisinde meningo-miyelosele kesesinin kapatılması ve hidrosefali gibi eşlik eden patolojilerin tedavisidir. Kesenin kapatılması ile eş zamanlı veya lüzum halinde daha sonra ventrikül-operitoneal şant takılabilir. Cerrahi işlemlerin mevcut nöral patolojiyi düzeltmeyeceği unutulmamalıdır (58).

Günlük pratiğimizde sık karşılaştığımız MMC'li hastalar kese eksizyonu sonrası intraop tarafımızca devir alınarak cilt defektleri lokal deri flepleri ile kapatılmaktadır.

1.1.5. Flepler

Felemenkçe gevşek ve geniş bir şekilde asılmış, sadece bir tarafından tutan anlamındaki “flappe” kelimesinden türeyen flep, tabanından giren kan dolaşımı korunarak bu damarlarla beslenen, deri, deri altı, fasya, kas, kemik dokularının bir veya birkaç tanesini içerebilen, alıcı alandan verici alana aktarılabilen, doku parçasıdır (59). Kan dolaşımı, korunarak aktarılır veya alıcı bölgede yeniden oluşturulur.

Fleplerin perfüzyonlarını sağlayacak kendilerine ait kan damarlarının olması, flepleri, greftlerden ayıran en önemli farktır. Flebin verici alana bağlı kalan proksimalindeki deri kısmına tabanı ya da pedikülü denilmektedir. Flebin vasküler kaynağı bu pedikül içerisinde geçer.

Flepler genel olarak, tam kat olmak üzere göz kapağı, dudak, kulak, burun ile vücudun çıkıntılarında bulunan defektler gibi alıcı sahada yetersiz kanlanma olan bölgelerde gereklidirler. Özellikle doku olarak kanlanması olmayan alanlar ise paratenonsuz tendon, perikondriumsuz kıkırdak, periosteumsuz kemiktir. Greftin difüzyonla beslenmesi bu bölgelerde sağlanamadığından, fleple rekonstrüksiyonu gerekir (19, 60).

1.1.5.1. Flep Tarihçesi

Rekonstrüktif cerrahide flep kullanımı, M.Ö. 600'lü yıllarda Sushruta Samhita'nın, burun rekonstrüksiyonu için kullandığı yanak flebine kadar dayanmaktadır. İlk flepler, baş, boyun ve alt ekstremitelerde random flepler olarak tasarlanmıştır (61). İtalyan cerrah Gaspare Tagliacozzi'nin 1500'lü yıllarda burun rekonstrüksiyonu için, iki aşamalı olarak distal bazlı kol flepleri kullanmasından, 19.

yüzyılda İngiliz cerrah Joseph Constantine Carpue'nin alın fleplerini başarılı bir şekilde kullanmasına kadar olan süreçte, flep ile rekonstrüksiyon cerrahisi duraklama dönemine girmiştir.

Alman anatomist Carl Manchot, 1889'da deri bölgelerinin belirli damarlar tarafından beslendiğini tanımlamıştır (62). 1919'da Davis aksiyel pediküllü kas ve fasya fleplerini ve kompozit flepleri tanımlamıştır. 20. yy başlarında random paternli tüp fleplerin kullanımı yoğunlaşmıştır. Gillies 1920'de pediküllü tüp flebi tanımlamıştır. Ayrıca bu dönemde delay ile flep yaşamını arttırma prosedürü uygulanmaya başlanmıştır.

Carpue'nin alın flebi, Mc Gregor'un, 1963'te temporal flebi tanımlayıp, donör alan morbiditesi olmaksızın kullanmasıyla popüleritesini kaybetmiştir (63). Bakamjian'ın 1965'te deltopektoral flebi tanımlaması, yüzün 1/3 alt bölümünün onarımında kolaylık sağlamıştır. 1971'de Ger alt ekstremitede muskulokutanöz flepleri, 1972'de Mc Gregor ve Jackson kasık flebini, yine 1972'de Orticochea aynı muskulokutanöz perforatör damarlar tarafından beslenen deri adası ve kas dokusu varlığını bildirerek, muskulokutanöz flep kavramını tanımlamıştır. 1981'de Ponten'in belli bir deri adasının beslenmesini sağlayan septokutanöz perforatörleri fark etmesi fasyokutanöz flep kavramının ortaya çıkarmıştır (15). 1981'de Mathes ve Nahai kas fleplerini vasküler anatomiye göre sınıflamışlardır (64). 1987'de Taylor ve Palmer anjiozom kavramını tarif etmişlerdir. Anjiozom, tek bir arteriyel kaynak ve onun dallarından beslenen deri ve altındaki derin dokudan oluşan kompozit ünitedir. Vücutta tanımlanmış 40 adet anjiozom arasında bulunan, benzer çaplı gerçek anastomozlar yanı sıra, çapları değişebilen, choke anastomotik damarlar da Taylor ve Palmer tarafından tanımlanmıştır (65). Choke damarlar, komşu anjiozomlar arasında kan akımını regüle ederler. Sempatik tonus azalması veya cerrahi geciktirme sonrasında dilate olarak gerçek anastomotik damar çapına dilate olabilirler. Bu sayede tek kaynaklı damar birden çok anjiozomu besleyebilir.

Mikro cerrahi gerektiren serbest doku aktarımlarının daha yüksek başarı oranlarıyla yapılr hale gelmesi nedeniyle, basitten karmaşığa doğru giden rekonstrüksiyon merdiveni yerine, 1997'de rekonstrüksiyon üçgeni tanımlanarak, en iyi fonksiyon ve estetik sonuca ulaşmak için cerrahın istediği herhangi bir işlemi seçebileceği belirtilmiştir (16).

1.1.5.2. Fleplerin Sınıflandırılması

Dokuların kanlanması segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden sağlanır. Direkt olarak Aorta'dan köken alarak gövde ile ekstremiteleri kanlandıran büyük ana damarlar, segmental arterlerdir. Segmental ile kutanöz arterler arasındaki bağlantıyı sağlayan damarlar ise perforatör arterlerdir. Kutanöz arterler, muskulokutanöz ve septokutanöz olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kası besledikten sonra üzerinde yer alan dermal pleksusa doğru ilerleyen ana damarlar, muskulokutanöz arterlerdir. Random deri flebi, pedikülünden giren muskulokutanöz arterle beslenir. Kas-deri flebi ise kası besleyen muskuler artere ek olarak çok sayıda uç muskulokutanöz arterden de beslenen güvenilir fleplerdir (18).

Segmental veya muskuler arterlerden köken alarak, kaslar arasındaki fasyal septalardan geçerek üstteki fasya ve deriyi besleyen damarlara septokutanöz arter denir. Fasyokutan flep, septokutanöz arter üzerinden güvenle hazırlanabilir (18).

1.1.5.2.1. Vasküler Anatomiye Göre Sınıflandırılması

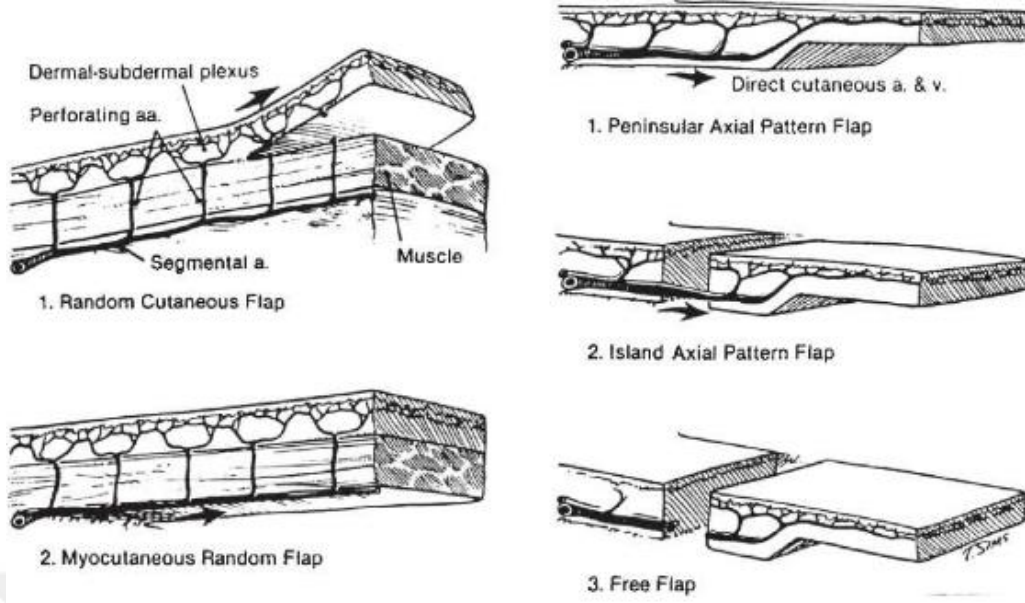
1.1.5.2.1.1. Random Paternli Flepler

Rastgele vasküler pediküllü tasarlanan fleplerdir. Lokal kutanöz flepler olarak da bilinen random paternli deri flepleri, subdermal pleksus bazlıdır. Pedikülünden spesifik bir arter ve ven geçmez. Herhangi bir vücut bölgesinden hazırlanabilir (2, 19, 60) (Şekil 8).

1.1.5.2.1.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteryel) Flepler

Tasarlandıkları deri lokalizasyonlarının, anjiozomu bellidir. İsmi ile bilinen arterlerden beslenirler. Flebin longitudinal aksu boyunca uzanan tek direk kutanöz arter boyunca kaldırılırlar. Random paternli fleplere göre daha sağlam ve uzun fleplerdir. Flebin uzunluk/genişlik oranı 5-6/1'e kadar çıkabilir. Proksimali direk kutanöz arter ile beslenirken distali random flepler gibi dermal, subdermal pleksusla beslenir. Direk kutanöz arter, proksimalde fasya altında seyrettiği için daha kalındır.

Yarım ada flebi; direk kutanöz arter ve ven pedikülüne sahip olan, ada flebi; pedikülünde vasküler sistem ve etrafındaki yumuşak doku kalacak şekilde kaldırılan ve serbest flep; pedikülü donör alandan ayrılıp alıcı sahadaki vasküler sisteme anastomoz yapılan aksiyel tasarımlı deri flepleridir (2, 19, 60) (Şekil 8).



Şekil 8. Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflandırılması (66).

1.1.5.2.2. Hareketlerine göre Sınıflandırılması

1.1.5.2.2.1. Lokal Flepler

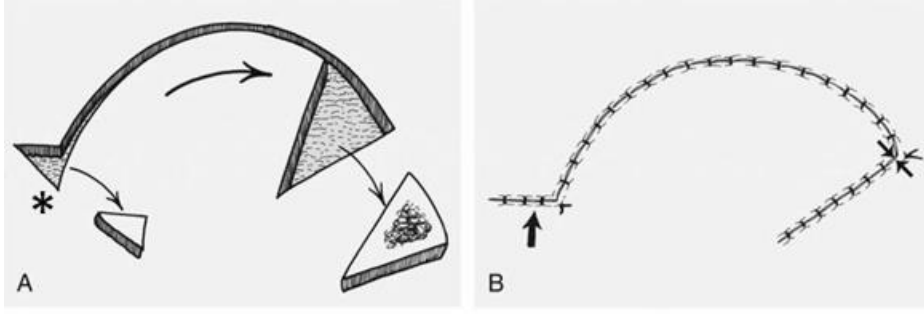
Benzer doku ile onarım, defekt onarımındaki temel ilkelerden biri olup bu doğrultuda kullanılacak en uygun doku defekte komşu dokudur. Lokal fleplerde bu komşu dokular kullanılır.

Lokal deri flepleri tasarlanmalarına göre; bir pivot nokta etrafında dönen flepler ve ilerletme flepleri olmak üzere ikiye ayrılırlar. Lokal fleplerin planlanmasında en-boy oranı ve gerim hattı dikkate alınmalıdır.

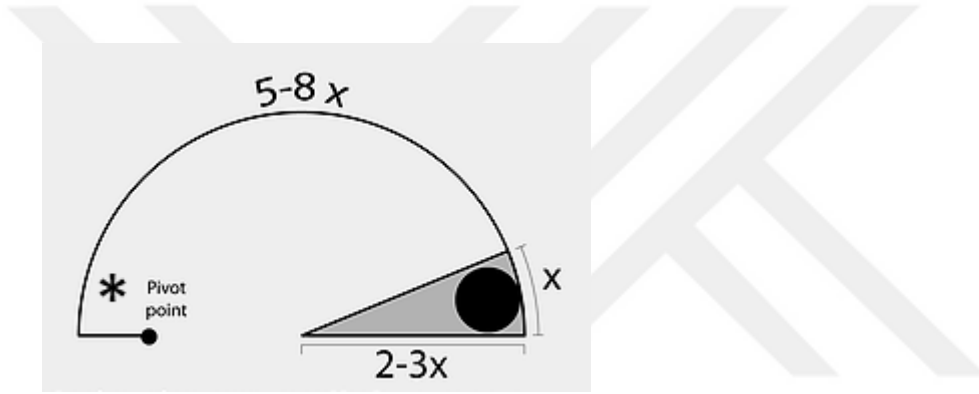
1.1.5.2.2.1.1. Rotasyon Flebi

Rotasyon flepleri, deri ve deri altı dokunun bir pivot nokta etrafında, yay şeklinde tasarlanıp, defekte doğru dönderilmesi ile defekti kapatırlar (Şekil 9). Flep donör alanı deri greftiyle ya da primer kapatılabilir. Rotasyon ve transpozisyon fleplerinde en fazla gerim kuvveti, pivot nokta ile flebin en distal parçası arasında oluşur. Planlama yapılırken bu gerim hattına dikkat edilmeli ve flep uzunluğu yeterli planlanmalıdır. Gerim hattını rahatlatmak için back-cut (geriye kesme) veya Burow üçgeni çıkarılması faydalı olabilir (Şekil 10). Back-cut yapılırken pedikül daraltıldığından işlemin miktarı sınırlıdır. Skalpteki gibi kalın subkutanöz dokular

varlığında ise back-cut yerine bir üçgen doku eksize edilir. Bu şekilde eksize edilen üçgen dokuya Burow üçgeni denir (60, 67).



Şekil 9. Rotasyon flebi *: Burow üçgeni (68)

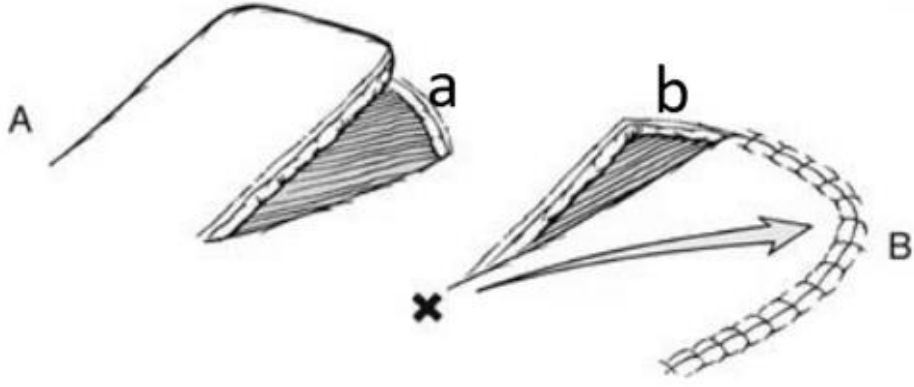


Şekil 10. Flep gerim hattı uzatma yöntemi *: Back cut (geriye kesme) (69)

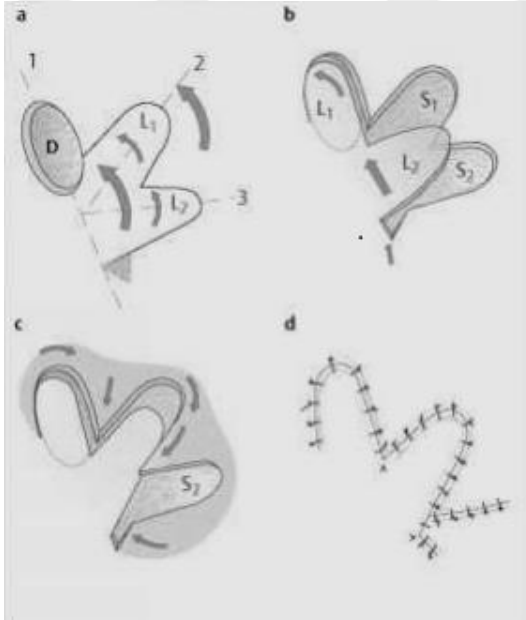
1.1.5.2.2.1.2. Transpozisyon Flebi

Kare ya da dikdörtgen şeklinde tasarlanan deri ve deri altı dokunun, yanındaki defekte çevrilmesi ile defekt kapatılır (Şekil 11). Gerimi azaltmak için flep uzunluğu, defekt uzunluğundan bir miktar daha fazla planlanır. Yeterli olmadığı takdirde back-cut yapılabilir. Flep donör alanı, greft, primer onarım veya sekonder flep ile kapatılabilir.

Özel bir transpozisyon flebi olan bilobe flep tasarlanırken, birinci flep asıl defekti kapatırken, ikinci flep sekonder defekti kapatacak şekilde ayarlanır. Her iki flep eksenleri arasında 90 derecelik açı bulunur. Ayrıca ikinci flebin genişliği birinci flebin yarısı kadardır. İkinci flebin donör alanı primer kapatılır (70) (Şekil 12).



Şekil 11. Transpozisyon flebi a: primer defekt, b: sekonder defekt, ok: Maksimal gerilim çizgisi (71)



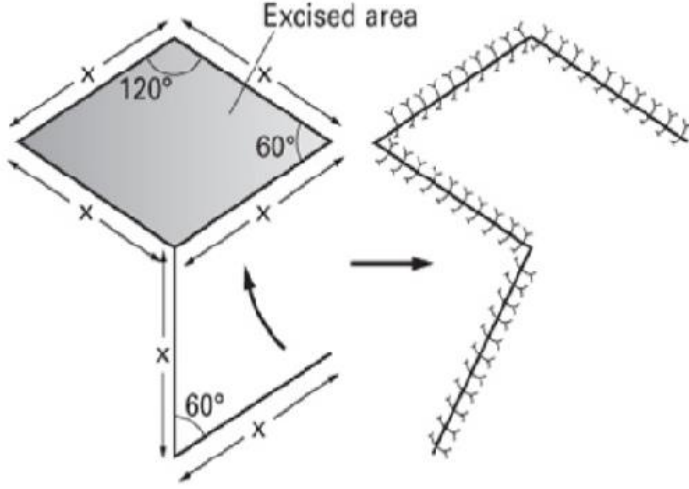
Şekil 12. Bilobe flep (72)

1.1.5.2.2.1.3. Rhomboid Flepler

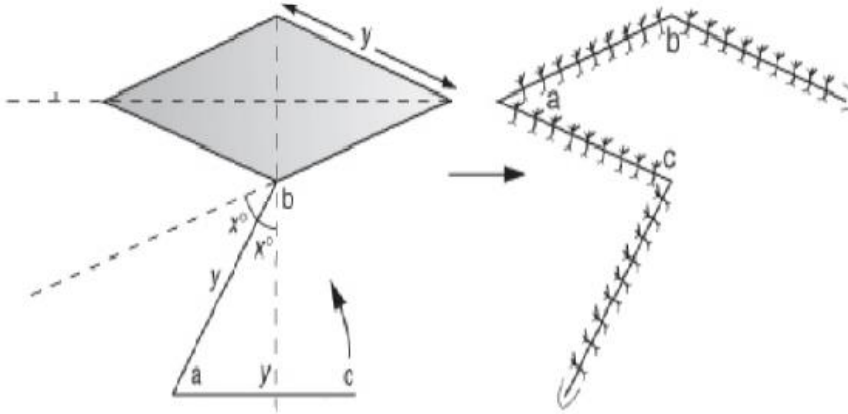
Rhomboid flepler, defekti dolduracak şekilde eşkenar dörtgen olarak tasarlanırlar. Rhomboid flepler eşkenar dörtgen şekilli transpozisyon flepleridir. Rhomboid fleplerin en sık kullanılanları, Limberg ve modifikasyonu olan Dufourmentel flebidir (Şekil 13-14).

Limberg flebi, iki adet 120° ve iki adet 60° açıdan oluşur. Flep ile defektin her bir kenarı eşit uzunluktadır. Defektin 120° açısının köşesinden, flebin 60°

açısında uzanan bacağı çizilir. Diğer bacak ise defekte paralel olacak şekilde planlanır.



Şekil 13. Limberg Flebi (73)

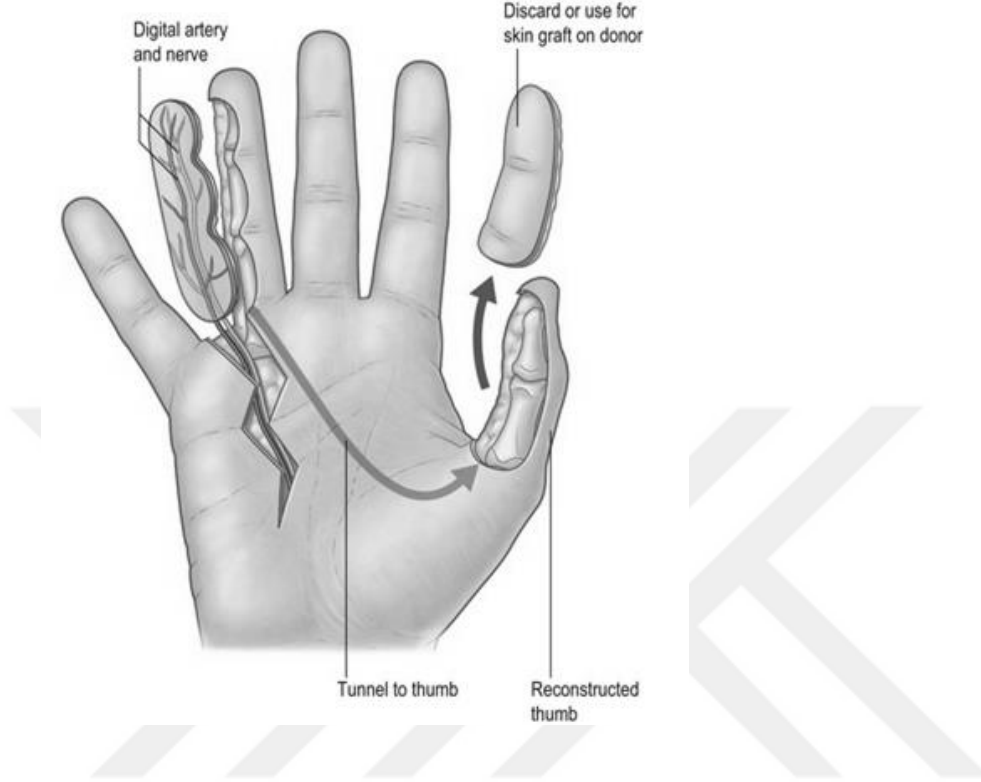


Şekil 14. Dufourmentel Flep (73)

1.1.5.2.2.1.4. İnterpolasyon Flebi

Bu flepler transpozisyon fleplerine benzer tasarıma sahip olan raket şeklinde planlanan fleplerdir. Ancak transpozisyon fleplerinden farklı olarak defekt alanının hemen yanından planlanmazlar. Sağlam bir deri dokusu defekt ile flep arasında köprü olarak bulunur. Pedikül bu köprü dokunun altından ya da üstünden geçirilir. Flep vaskülarizasyonu sağlanana kadar beklendikten sonra pedikül flepten ayrılabilir.

Deltapektoral (Bakamjian) flep, Littler nörovasküler dijital pulpa flebi (Şekil 15) interpolasyon flebi örnekleridir.



Şekil 15. Littler nörovasküler interpolasyon flebi (74)

1.1.5.2.2.1.5. İlerletme Flepleri

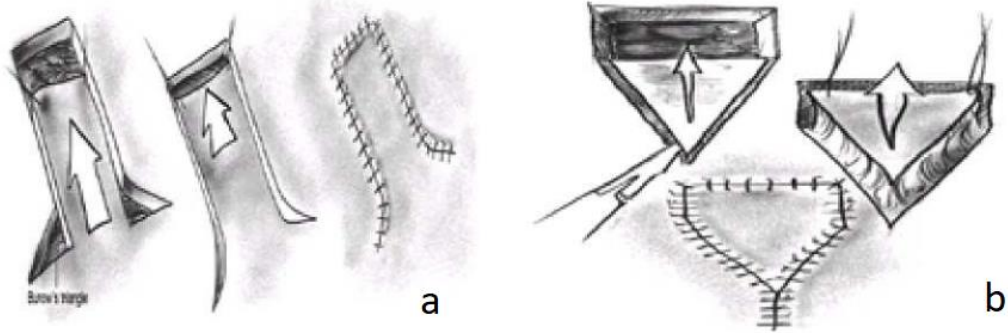
İlerletme flepleri, rotasyon ve laterale hareket yapmadan defekte direk ilerletilirler. Örnekleri tek pediküllü ilerletme flebi, bipediküllü ilerletme flebi ve V-Y ilerletme flepleridir (Şekil 16).

Dikdörtgen veya kare olarak tasarlanan, tek pediküllü ilerletme flepleri, cilt altı dokunun ve derinin gerilmesi ile ilerlerler. İlerlemenin bir miktar artırılması için, pedikülün her iki yanından Burow üçgenleri çıkarılabilir.

Bipediküllü ilerletme fleplerinde, defektin uzun eksenine yapılan paralel insizyon ile flep tabandan serbestlenir ve defekte doğru ilerletilir. Donör alan genelde deri grefti ile kapatılır (14).

Deriye V şeklinde insizyon yapılan, V-Y ilerletme fleplerinde, flep V'nin her iki tarafından defekte doğru ilerletilir. Arkada kalan insizyon, Y'nin kuyruğunu oluşturacak şekilde primer kapatılır. Nazal kolumellanın uzatılması, dudaktaki küçük

çentiklerin düzeltilmesi, parmak ucu defektlerinin kapatılmasında sıklıkla kullanılır (75).



Şekil 16. İlerletme flepleri a. Rektangüler ilerletme flebi, b. V-Y ilerletme flebi (76)

1.1.5.2.2.2. Uzak Flepler

Alıcı alana uzak bir bölgeden hazırlanan fleplerdir.

1.1.5.2.2.2.1. Direkt Uzak Flepler

Genellikle üst ekstremité rekonstrüksiyonlarında kullanılan fleplerdir. Vücutun bir bölgesinden kaldırılıp defekte adapte edilen, 3 hafta içerisinde defekt bölgesinden perfüze olmaya başladıktan sonra pedikülünden ayrılan fleplerdir. Random tasarımlı çapraz parmak flebi, çapraz bacak flebi ve tenar flep ile aksiyel tasarımlı kasık flebi örnek olarak verilebilir.

1.1.5.2.2.2.2. İndirekt Uzak Flepler

Vasıtalı flep olarak da adlandırılırlar. İki aşamada defekte taşınırlar. Flep eleve edildikten sonra, eleve edilen kısmın pedikülü tüp haline getirilerek kola nakledilir. Üç hafta sonra pedikülü kesilir. Kesilen uç defekti kapatmakta kullanılır. Üç hafta sonra flebin kola aktarılan kısmı kesilir. Günümüzde serbest fleplerin tercih edilmesi nedeniyle çok nadir kullanılan fleplerdir.

1.1.5.2.2.3. Serbest Flepler

Vücutun belirli bölgelerinden, besleyici vasküler veya nörovasküler pedikülü ile kaldırılan fleplerin, uzaktaki defektin nörovasküler sistemine mikrocerrahi yöntemle taşınmasıdır.

1.1.5.3. Flep Fizyolojisi

Flebin kan dolaşımı, tüm dokularda olduğu gibi mikro ve makro dolaşım tarafından sağlanmaktadır. Dolaşım dış ve iç faktörlerden etkilenerek flep perfüzyonunu neticesinde de yaşayabilirliğini etkiler. Makro dolaşım anatomisi, flebin random veya aksiyel paternli olarak tasarlanmasında kullanılır. Flebin ana arteriyel akımı ve venöz geri dönüşü mikro dolaşım tarafından sağlanır. Bu seviyede flebin oksijen ihtiyacı ve beslenmesi karşılanırken, metabolik atıkların ve karbondioksitin flepten sistemik dolaşıma taşınması da sağlanmış olur. Mikro dolaşım; arterioller, venüller, kapiller damarlar ile arteriovenöz anastomozlardan oluşur. Metabolik değişimin asıl gerçekleştiği ve perfüzyon kontrolünün de en fazla olduğu yer mikro dolaşımdır.

Derideki kan akımının düzenlendiği asıl bölge arteriollerdir. Sempatik tonustaki artış prekapiller sfinkterlerin kontrakte olmasına neden olur. Bu da kan akımının arteriovenöz anastomozlar aracılığıyla, kapiller yatağa uğramadan venöz sisteme geçişi ile sonuçlanır.

Mikro dolaşım perfüzyonunun etkinliği, besleyici damarın yakınlığına bağlıdır. Random flepler ana besleyici arter içermezler ve subdermal/subfasyal pleksustan beslenirler. Aksiyel flepler ise ana besleyici arter içerirler. Aksiyel flepler bu sebeple daha güvenilir kabul edilirler. Bu nedenle random fleplerde, flep uzunluğu kısadır. Örneğin alt ekstremitelerde random fleplerinde güvenli oran 1:1, 2:1'dir. Ancak baş boyun gibi kanlanması çok iyi olan bölgelerde random flep güvenli oranı 4:1, 5:1'e çıkabilir.

1.1.5.4. Flep Kaybı

Bazı fleplerin distal veya periferik kısımlarında nekroz oluşması, fleplerin kan akımlarına ve iskemi toleranslarına göre değişiklik gösterir. Kas flepleri, deri fleplerine göre daha fazla kan akımına ihtiyaç duyarlar ve metabolik ihtiyaçları da daha fazladır. Bu nedenle deri fleplerinin iskemi toleransı, kas fleplerine göre fazladır. Distal flep yaşayabilirliğinin artırılması için en uygulanabilir ve güvenilir yöntemin geciktirme yöntemi olduğu pek çok çalışmada ortaya konmuştur. Distal flep yaşayabilirliğinde AV şantların önemli rol oynadığı Reinisch tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Geciktirme yapılmayan fleplerde açık olan AV şantların, kapiller yatağa yeterli kan gitmesini önlediğini ortaya koymuştur. Geciktirme yapılan

fleplerde ise kapiller kan akımının devamlılığının sağlanmasında distal AV şantların kapanmasının, flep sağ kalımı açısından önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (77).

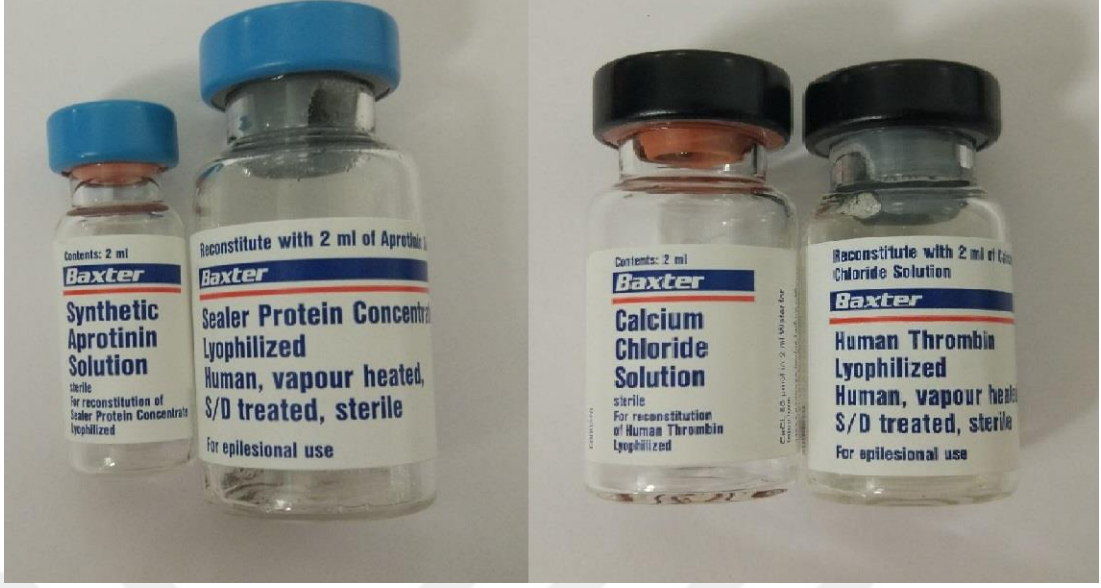
Fleplerin kaldırılmasından sonra proksimalde oluşan sempatektomi, katekolamin salınımı ve lokal cevap sonucunda kan akımı azalır. Tüm bunların sonucunda oluşan lokal iskemi nedeniyle, distalde maksimal vazodilatasyon olsa da, proksimal kısımdaki azalmış perfüzyon basıncı, distale yeterli kan akımının gelememesine neden olur (78-80).

Venöz yetmezlik fleplerde başlıca nekroz nedeni olmaktadır. Yeterli arteriyel akıma rağmen venöz dönüşün yetersiz olması flebin nekrozuna neden olur (81). Deneysel olarak oluşturulan primer venöz ve arteriyel iskemi sonrasında, venöz iskeminin, flep nekrozu açısından arteriyel iskemiden daha fazla olumsuz sonuç doğurduğunu göstermiştir (82).

Flepte gelişen arteriyel veya venöz tromboz sonucunda yada flebin intrinsik kan akımından daha geniş hazırlanması durumunda flebin total nekrozla sonuçlanacağı gösterilmiştir. Fleplerde tromboz çoğunlukla, hatalı flep planlaması sonucunda mikro dolaşımda kan akımının azalmasına, iskemi reperfüzyon hasarına, mikro dolaşımı etkileyen sistemik faktörlere (hipotansiyon, sepsis, sigara kullanımı, vazokonstriktörler) ya da flebin fiziksel olarak baskıya uğramasına (uygun olmayan adaptasyon, kink, hematoma) bağlı olarak ortaya çıkar (82).

1.1.6. Fibrin Doku Yapıştırıcı (Tisseel ®)

Tisseel iki bileşenli bir doku yapıştırıcıdır. Kutu içeriği, kuru toz halinde fibrinojen ve trombin içeren 2 adet flakon ile bunları sulandırmak için kullanılan aprotinin ve kalsiyum klorür çözücülerinden oluşmaktadır (Şekil 17). Uygulamadan hemen önce fibrinojen aprotinin ile trombin kalsiyum klorür ile sulandırılarak hazırlanır. Sulandırıldıktan sonra oluşan son çözelti, her 1 ml.'de 72-110 mg insan fibrinojeni, 3000 KIU aprotinin, 500 IU insan trombini, 40 mikromol kalsiyum klorür içerir. Fibrinojen (yapıştırıcı protein çözeltisi) ve trombin içeren çözeltiler duploject (Şekil 18) ismi verilen özel bir aparatla uygulama esnasında bir araya getirilerek karıştırıldığında pıhtı oluşturarak kanamanın durmasını sağlarlar.



Şekil 17. Fibrin doku yapıştırıcı (Tisseel ®) bileşenleri



Şekil 18. Duploject; fibrin doku yapıştırıcı uygulama aparatı

Cerrahi sırasında kanamanın dikiş veya baskı uygulaması ile durdurulamadığında faydalı olmaktadır. Fibrin doku yapıştırıcı, hem kanamayı durdurmak hem de sıvı geçirmez bir tabaka oluşturarak sızıntıları önlemek veya durdurmak için kullanılabilir. Fibrin doku yapıştırıcı damar cerrahisinde, mide-barsak cerrahisinde, kulak burun boğaz ameliyatları, göz ameliyatları veya omurilik cerrahisi gibi BOS veya dura ile temas oluşan cerrahilerde atılan dikişlere destek olmak ve yara iyileşmesini kolaylaştırmak için ya da ayrılmış dokuları birbirlerine yapıştırmak için doku yapıştırıcısı olarak da kullanılmaktadır.

Fibrin doku yapıştırıcı, heparin kullanan hastalarda dahi kanama kontrolü için kullanılabilir.

Fibrin doku yapıştırıcı prospektüsünde; “Bazı uygulamalarda taşıyıcı madde olarak ya da sağlamlaştırma için kollajen parçası gibi biyouyumlu materyal kullanılabilir. Ancak okside selüloz içeren preparatlar fibrin doku yapıştırıcı ile birlikte kullanılmamalıdır.” ibaresi yer almaktadır.

1.1.7. Oksitlenmiş Emilebilir Selüloz Polimer Hemostatik Ajan

(Reoxcel ®)

Reoxcel, emilebilir hemostat, düz kumaş yapısında ve okside rejenere selülozdan (polioksianhidro glukuronik asit) yapılmış, steril hemostatik bir preparattır (Şekil 19).

Emilebilir okside rejenere selüloz hemostat kanamalı yüzey üzerine serilebilir, bastırılabilir, sarılabilir ya da dikilebilir ve kuru olarak uygulanır. Etki mekanizması vücudun pıhtılaşma mekanizmasından bağımsızdır. Kanla temas ettiğinde, 3-4 dakika içinde pıhtı oluşumunu sağlayacak kahverengimsi - siyah jelatinimsi bir kütle oluşturur. Bu jelatinimsi kütle, trombositlerin yapışabildiği fiziksel bir yapı olarak davranır. trombositlerin agregasyonu ve trombosit - fibrin plağının oluşumu ile kanamanın durması sağlanır.

Emilebilir okside rejenere selüloz hemostat minimum miktarlarda, uygun şekilde kullanıldığında, uygulama bölgelerinde doku reaksiyonu olmadan emilir. Emilim doku tipine, kullanılan hemostat miktarına ve kana doygunluk derecesine bağlıdır. 7-14 gün içinde tamamen emilir.

Emilebilir okside rejenere selüloz hemostatın in vitro şartlarda yaklaşık 40 adet gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaya karşı bakterisidal etki yaptığı gösterilmiştir.

Emilebilir okside rejenere selüloz hemostat kapiler kanamaları, parankimöz organ kanamaları ve cerrahi operasyonlarda rezeksiyon bölgelerindeki kanamaları durdurmak için tasarlanmıştır. Diğer hemostatik prosedürlerin uygulanamaz olduğu durumlarda kanamayı durdurmak için kullanılır.

Emilebilir okside rejenere selüloz hemostat tamponlama veya sargılama için kullanılmamalıdır. Bu şekilde kullanmak zorunda kalırsa, hemostaz sağlandıktan sonra geri çıkarılmalıdır. Geniş arter kanamalarını kontrol altına almada

kullanılmamalıdır. Kan dışındaki vücut sıvıları, örneğin serum, emilebilir okside rejenere selüloz hemostat ile reaksiyona girmediğinden; kanamanın olmadığı seröz sızıntı olan yüzeylerde hemostatik etki oluşturmak için kullanılmamalıdır.



Şekil 19. Oksitlenmiş Emilebilir Selüloz Polimer Hemostatik Ajan (Reoxcel ®)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler, Barınma, Beslenme

Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli olan etik kurul onayı, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 03.03.2017 tarih ve 59 sayılı karar ile alındı.

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilen 250-300 gr ağırlığında, Wistar albino cinsi, 16-18 haftalık, 32 adet dişi rat kullanıldı. Denekler her grupta 8 adet olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Ratların, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde aynı koşullarda, standart oda sıcaklığı (21-24 °C) ve normal gün ışığında barınmaları sağlandı. Pelet forumundaki standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmelerine kısıtlama olmaksızın izin verildi.

Ratlara yapılan cerrahi müdahaleler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi ameliyathanesinde gerçekleştirildi.

2.2. Deneysel Protokol

2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık

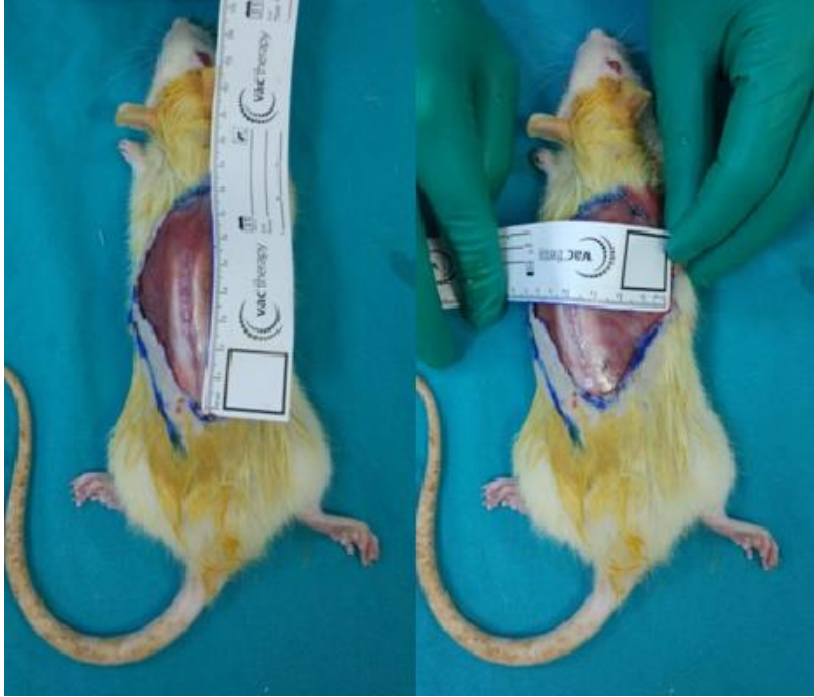
Tüm gruptaki hayvanlara aynı cerrahi yöntem uygulandı. Operasyon öncesi 50 mg/kg % 10'luk ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon, Bayer) intramüsküler yoldan verilerek anestezileri sağlandı. Tüm denekler yüzüstü pozisyonda yatırılarak sırt bölgeleri traş edildi. Cerrahi yapılacak alanın antisepsisi polivinilpirolidon iyot solüsyon (Batticon solüsyon, Adeka) ile yapılarak cerrahi hazırlığı tamamlandı.

2.2.2. Cerrahi yöntem

Tüm gruptaki deneklere, yenidoğan bebeklerde MMC kesesi eksizyonu sonrası sırtta oluşan geniş defekti taklit etmek amacıyla, 8x6 cm köşegen uzunlukları olan eşkenar dörtgen şekilli defekt oluşturuldu (Şekil 20-22). Takiben 1:4 (yaklaşık olarak 1,3:5 cm) en boy oranına sahip limberg flebi kaldırıldı.



Şekil 20. Flebin preop görünümü ve ölçümü



Şekil 21. Deneklerin sırtında oluşturulan defektin görünümü



Şekil 22. Flebin kaldırıldıktan sonra intraop görünümü

2.2.2.1. Kontrol grubu (Grup1)

Bu gruptaki deneklere defekt oluşturulması ve flep kaldırılmasını takiben ek bir işlem yapılmadan, flep defekti kapatacak şekilde gergin olarak yeni yerine dikildi (Şekil 23).



Şekil 23. Geniş doku defektinin gergin fleple kapatılması

2.2.2.2. Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan grubu (Grup 2)

Bu gruptaki deneklere defekt oluşturulması ve flep kaldırılmasını takiben flebin altına gelecek şekilde oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan yerleştirilerek flep yeni yerine dikildi (Şekil 24).



Şekil 24. Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın flep altına yerleştirilmesi

2.2.2.3. Fibrin doku yapıştırıcı grubu (Grup 3)

Bu gruptaki deneklere defekt oluşturulması ve flep kaldırılmasını takiben flebin altına fibrin doku yapıştırıcı uygulanarak flep yeni yerine dikildi (Şekil 25).



Şekil 25. Fibrin doku yapıştırıcının flep altına uygulanması

2.2.2.4. Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan ve fibrin doku yapıştırıcının birlikte uygulandığı grup (Grup 4)

Bu gruptaki deneklere defekt oluşturulması ve flep kaldırılmasını takiben flebin altına gelecek şekilde oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan yerleştirilip üzerine fibrin doku yapıştırıcı uygulandı ve flep yeni yerine dikildi (Şekil 26).



Şekil 26. Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan yerleştirildikten sonra üzerine fibrin doku yapıştırıcısı uygulanması

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra ratlara polivinilpirolidon iyot solüsyon ile günlük pansuman yapıldı (Şekil 27). Ratların, aynı koşullarda, standart oda sıcaklığı (21-24 °C) ve normal gün ışığında barınmaları sağlandı. Pelet forumundaki standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmelerine kısıtlama olmaksızın izin verildi.



Şekil 27. Ratın cerrahi işlem sonrası pansumanlı görünümü

Postoperatif 7. günde tüm gruptaki ratlar giyotin ile sakrifiye edildi. Defekti kapatmada kullanılan flepler blok olarak alındı. Alınan flepler makroskobik inceleme için fotoğraflandı. Mikroskobik inceleme için % 10'luk formaldehit tespit solüsyonuna koyuldu.

3. BULGULAR

Deneysel bir çalışma olarak planlanan çalışmamızda toplam 32 adet rat kullanıldı. Bu 32 ratın 8 (% 25)'ine oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan (Grup 2), 8 (% 25)'ine fibrin doku yapıştırıcı (Grup 3), 8 (% 25)'ine her iki ajan birlikte uygulanmış olup (Grup 4), kalan 8 (% 25) rata cerrahi dışında herhangi bir işlem uygulanmayıp kontrol grubu (Grup 1) olarak çalışmaya dâhil edildi.

3.1. Makroskobik Bulgular

Postoperatif 7. Günde blok olarak alınan flepler fotoğraflandı (Şekil 28). Fleplerdeki nekrotik alan / tüm flep alanı oranları Photoshop 11 programı (Adobe Systems Software, California, ABD) ile piksel sayım esasına göre hesaplandı. Hesaplanan değerlere göre; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te nekroz makroskobik olarak istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olarak izlendi ($p<0.05$) (Tablo 2,3, Şekil 28, 29).



Şekil 28. Postoperatif 7. günde ratların örnek yara yeri görünümü;

a) Grup 1, b) Grup 2, c) Grup 3, d) Grup 4

Tablo 2. Fotoğraflanan fleplerdeki nekrotik alan / tüm flep alanı piksel ölçümü

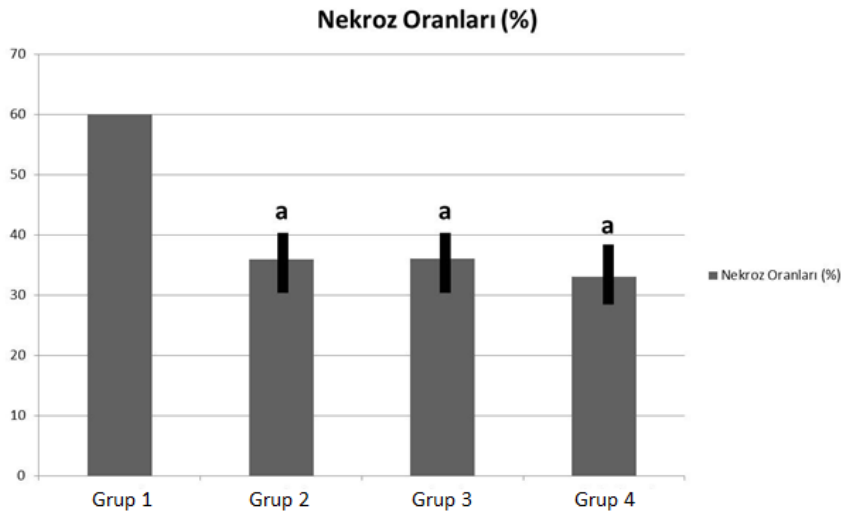
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1	614751/998224	247848/673705	606715/1768419	259793/796401
2	799365/1343709	276027/791844	470323/1244536	434210/1308482
3	817807/1385509	105475/284387	607784/1620003	328001/1002441
4	541328/892213	354826/994467	582916/1593101	287533/886375
5	784251/1289466	411379/1168358	452187/1263445	451267/1339866
6	857964/1482059	392824/1082756	388731/1116080	388900/1143487
7	654848/1120234	308975/836197	652472/1779792	562412/1747163
8	721385/1146693	298654/849172	521877/1483447	435056/1286004

Tablo 3. Nekroz oranları

	Nekroz oranları (%)
Grup 1	60,10±1,69
Grup 2	36,00±0,88 ^a
Grup 3	36,08±1,26 ^a
Grup 4	33,08±0,69 ^a

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, (p<0.05).



Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında (p<0.05).

Şekil 29. Tüm gruplara ait fleplerdeki makroskopik nekroz oranları

3.2. Histolojik çalışma

Her gruptan alınan dokular, % 10'luk formaldehit tespit solüsyonunda 24 saat süresince tespit edildikten sonra musluk suyu altında yıkamaya alındı. Musluk suyunda 24 saat yıkanan dokular daha sonra rutin histolojik takip serilerinden geçirildi (Tablo 4). Daha sonra dokular parafin bloklara gömüldü. Bu parafin bloklardan 5–6 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Masson Trikrom ile boyandı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı.

Tablo 4. Histolojik takip serileri

Sıra	İşlem	Süresi
1	%70 Alkol	2 saat
2	%80 Alkol	1,5 saat
3	%96 Alkol I	30 dakika
4	%96 Alkol II	30 dakika
5	%100 Alkol I	30 dakika
6	%100 Alkol II	30 dakika
7	Alkol + Xylol	15 dakika
8	Xylol I	15 dakika
9	Xylol II	15 dakika
10	Yumuşak parafin + Xylol	45 dakika
11	Yumuşak parafin	1 saat
12	Yumuşak parafin + Sert parafin	1,5 saat
13	Sert parafin	3 saat
14	Gömme	

3.2.1. İstatistiksel Analiz

Değişiklikler, histopatolojik durumlarına göre yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak değerlendirildi. Maksimum skor 12 olarak belirlendi. Her bir sıçan için skorlama yapıldı ve her grup için ortalama değerler saptandı. Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 (IBM Corporation, New York, United States) programı kullanıldı. One-way ANOVA

ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2.2. Histolojik Bulgular

Tüm gruptaki deney hayvanlarından alınan dokuların Masson's trichrome ile boyanıp ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu;

Kontrol grubunda (Şekil 30) hemoraji (kırmızı ok), inflamatuvar hücre artışı (kırmızı yıldız) ve nekroz (siyah yıldız) belirgin olarak izlenirken orta dereceli epitelizasyon (siyah ok) gözlemlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Grup 2 (Şekil 31), Grup 3 (Şekil 32) ve Grup 4'te (Şekil 33), inflamatuvar hücre artışı ve nekroz istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olarak izlenirken epitelizasyon belirgin olarak artmıştı ($p < 0.05$). Bununla birlikte dokularda gözlenen hemoraji açısından değerlendirildiğinde; Kontrol grubu ile Grup 3 arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Ancak Grup 2 ve Grup 4'te, Kontrol grubuna göre hemoraji açısından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 5,6) (Şekil 30-37).

Tablo 5. Histolojik değişiklikler.

	Grup 1 (n=8)				Grup 2 (n=8)				Grup 3 (n=8)				Grup 4 (n=8)			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3*
Hemoraji	1	-	2	5	3	4	1	-	-	1	1	6	-	6	2	-
İnflamatuvar hücre artışı	-	2	1	5	1	5	2	-	-	7	-	1	2	4	2	-
Epitelizasyon	-	6	1	1	-	1	1	6	-	1	2	5	-	2	-	6
Nekroz	-	1	2	5	-	5	2	1	-	4	4	-	-	5	3	-

*: (0): yok, (1): hafif, (2): orta, (3): şiddetli

Tablo 6. Histolojik skor ortalaması

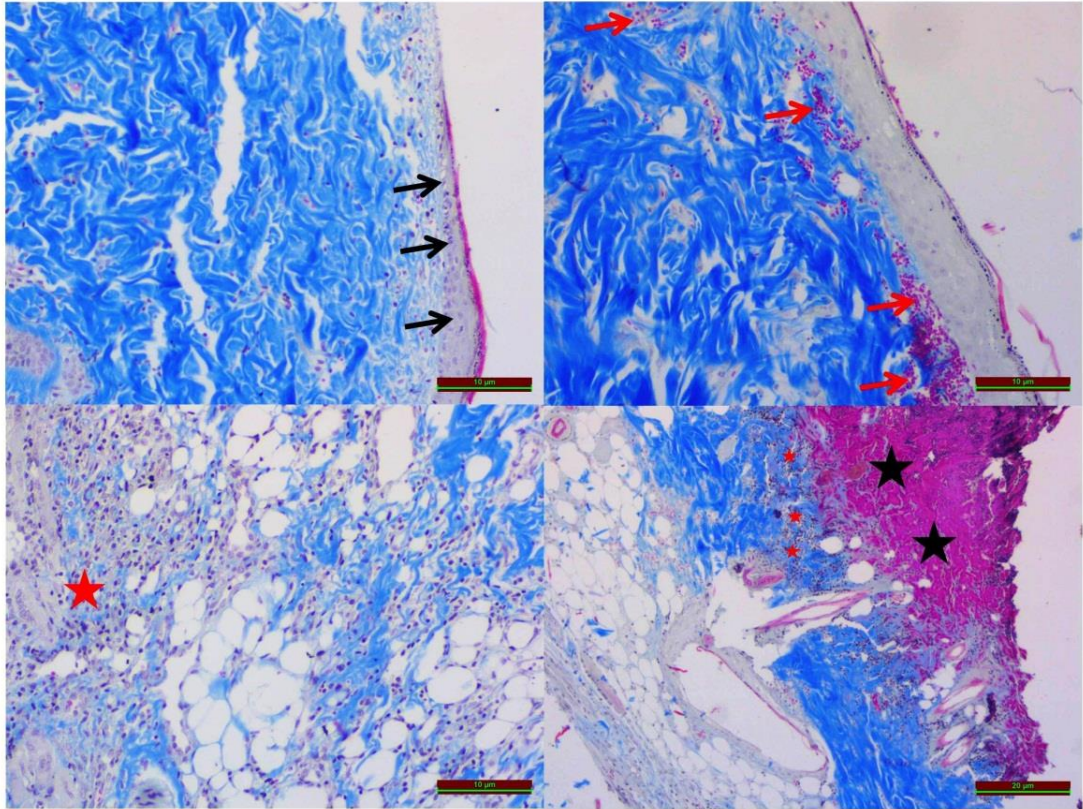
	Hemoraji	İnflamatuvar hücre artışı	Epitelizasyon	Nekroz
Grup 1	2,37±1,06	2,37±0,91	1,37±0,74	2,50±0,75
Grup 2	0,75±0,70 ^a	1,12±0,64 ^a	2,62±0,74 ^a	1,50±0,75 ^a
Grup 3	2,62±0,74 ^b	1,25±0,70 ^a	2,50±0,75 ^a	1,50±0,53 ^a
Grup 4	1,25±0,46 ^{ac}	1,00±0,75 ^a	2,50±0,92 ^a	1,37±0,51 ^a

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

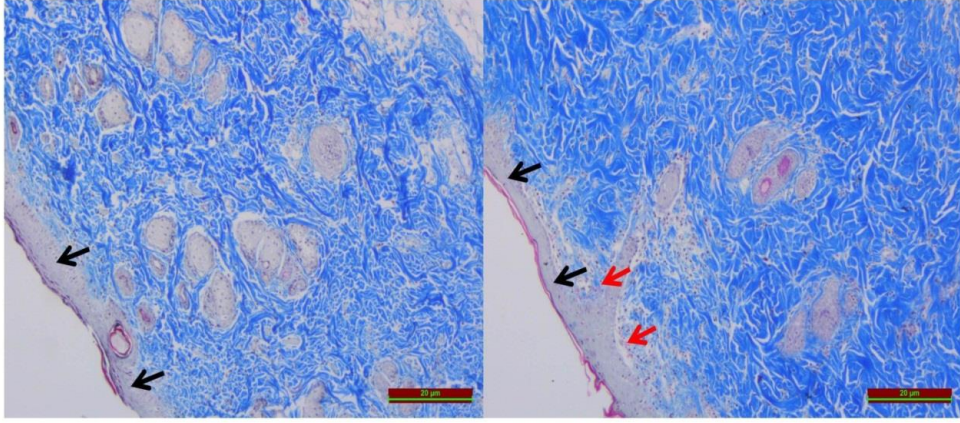
^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

^b Sürjisel grubuna göre karşılaştırıldığında,

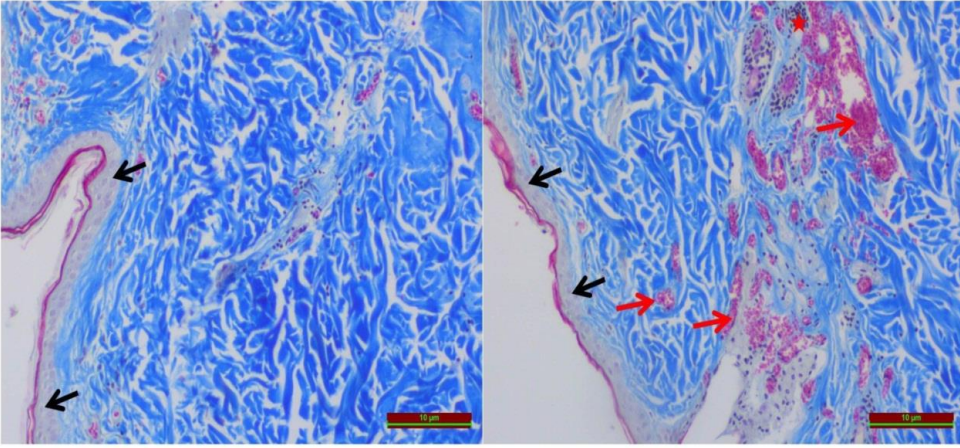
^c Tisseel grubuna göre karşılaştırıldığında (p<0.05).



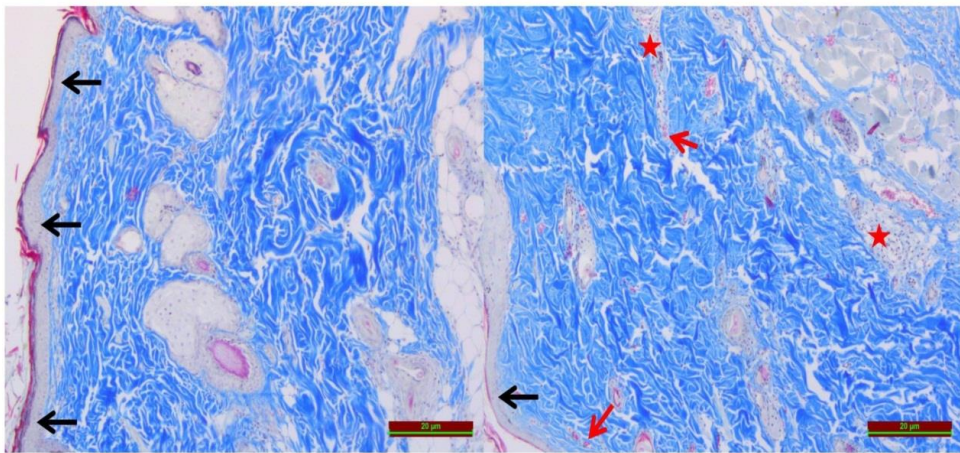
Şekil 30. Grup 1'e ait dokulardaki histopatolojik değişiklikler



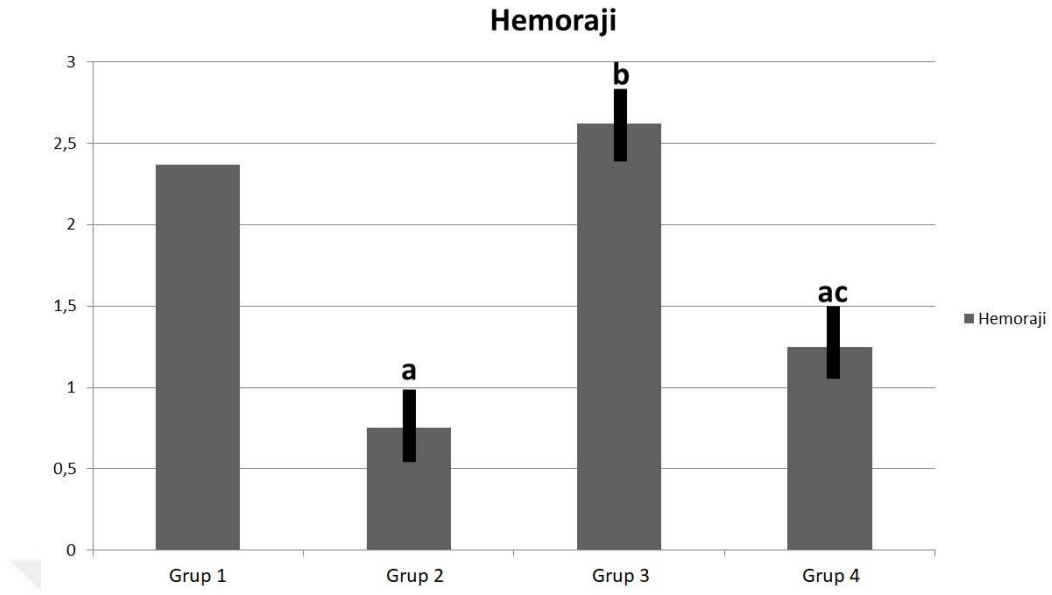
Şekil 31. Grup 2'ye ait dokulardaki histopatolojik değişiklikler



Şekil 32. Grup 3'e ait dokulardaki histopatolojik değişiklikler



Şekil 33. Grup 4'e ait dokulardaki histopatolojik değişiklikler



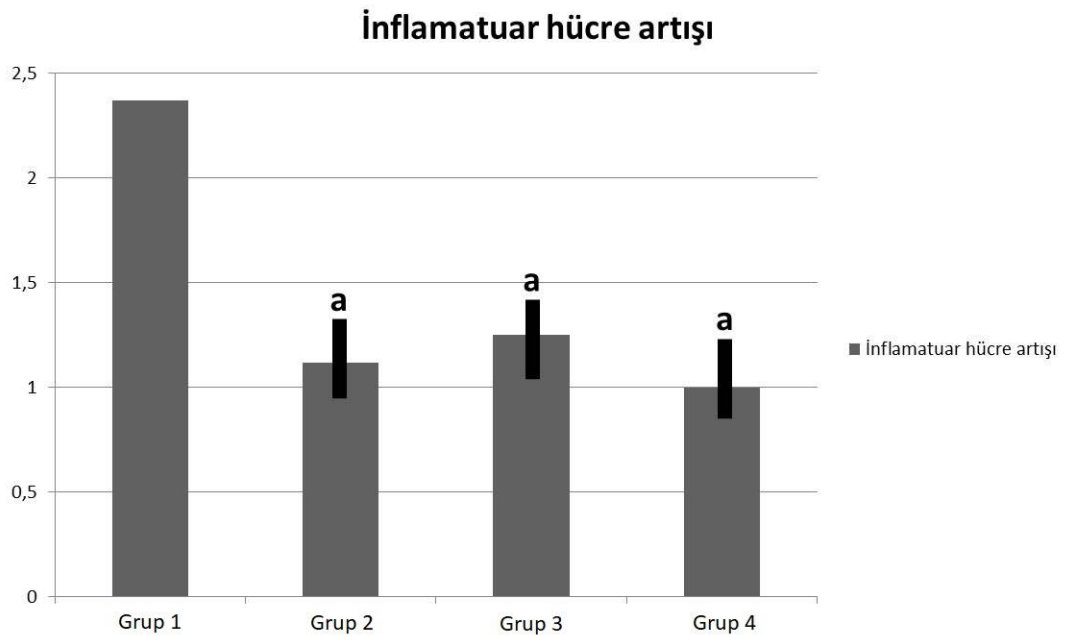
Şekil 34. Tüm guplara ait dokulardaki hemorajik değişiklikler

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

^b Srgicel grubuna göre karşılaştırıldığında,

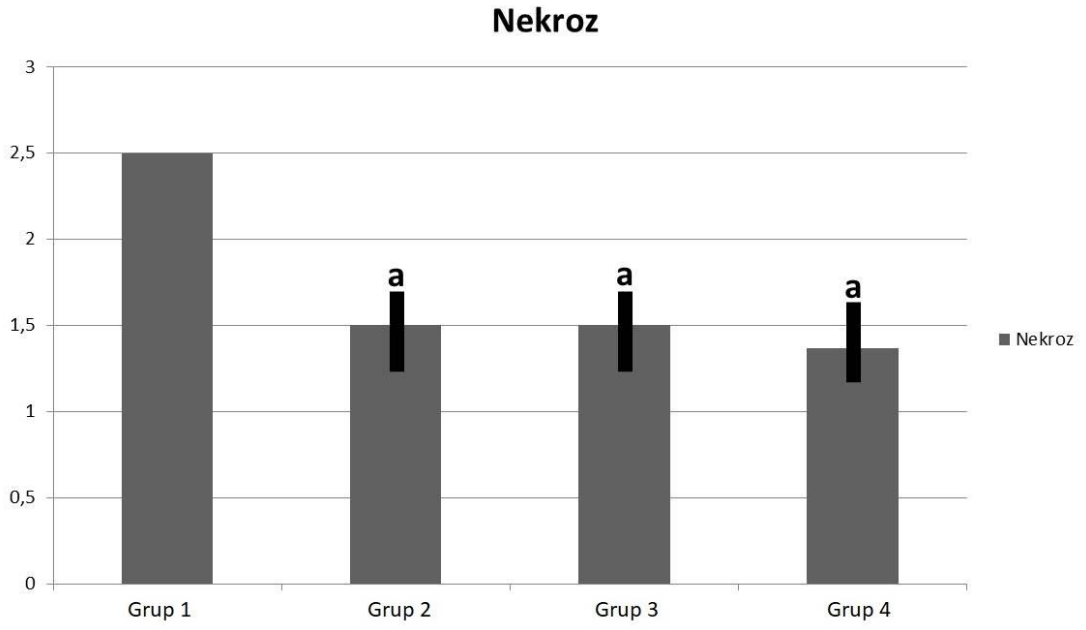
^c Tisseel grubuna göre karşılaştırıldığında ($p < 0.05$).



Şekil 35. Tüm guplara ait dokulardaki İnflamatuar hücre artışındaki değişiklikler

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

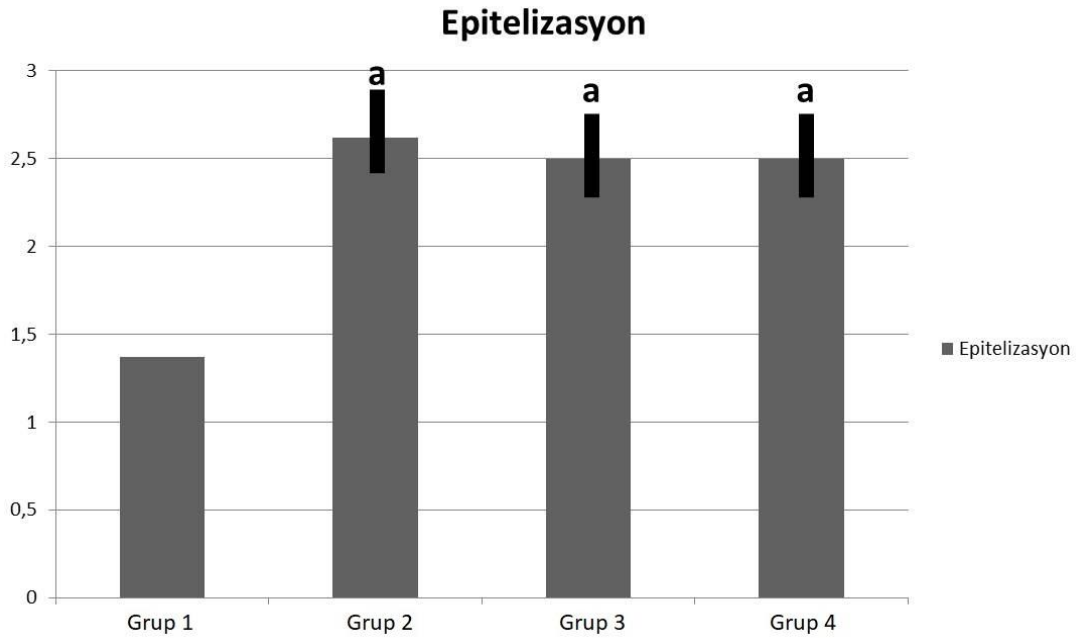
^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, ($p < 0.05$).



Şekil 36. Tüm guplara ait dokulardaki nekrotik değişiklikler

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, ($p < 0.05$).



Şekil 37. Tüm guplara ait dokulardaki Epitelizasyona ait değişiklikler

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, ($p < 0.05$).

4. TARTIŞMA

Bedenimizin en dış katmanı olan derinin; mikroorganizmalar, kimyasal maddeler, ultraviyole ışınlar gibi zararlı etmenlerden vücudumuzu koruması için bütünlüğünün devamlılığı elzemdir. Derinin bütünlüğünün bozulması yara olarak tanımlanır. Yara iyileşmesi ise hasara karşılık doku bütünlüğünün yeniden sağlanması amacıyla dokuda ortaya çıkan cevaptır.

Yaranın benzer dokuyla tamir edilerek yapısal bütünlüğün ve fonksiyonun sağlanması temel esaslardan biridir. Deri bütünlüğünün en çok benzeyen doku olan lokal flep ile sağlandığı durumlardan biri de yenidoğanlarda meningomyelose kesesi onarımlarıdır. Meningomyelose onarımı sonrası oluşan sırttaki cilt defeki alanında ekzojen maddeler bulunması, kemik dokunun kısmen açıkta olması ve defektin oldukça geniş olması nedeniyle sekonder iyileşme veya greft ile mümkün olamamaktadır. Bu defektleri kapatmak için lokal deri flepleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Yara iyileşmesi birçok endojen ve ekzojen faktörden olumlu veya olumsuz etkilenmektedir. Defekti kapatmakta kullanılan fleplerin altında kalan ekzojen maddelerin (oksidlenmiş rejenere selüloz ve fibrin doku yapıştırıcı) flep ve yara iyileşmesine etkilerini incelemek için bu çalışmayı yaptık.

Çalışmamızda öncelikle yenidoğanlarda MMC kesesi eksizyonu sonrası oluşan cilt defektini taklit etmek amacıyla deneklerin sırt bölgesinde toplam sırt alanına oranla geniş (8x6 cm.) tam kat cilt defekti oluşturduk. Gergin kapanmaya neden olacak cilt defekti oluştururken, ratların cilt elastikiyetinin insan cildine göre farklı olması ve cildin cilt altı dokular ile bağlantısının daha fazla harekete imkan vermesini hesaba katarak yara yüzey alanını geniş tuttuk.

Defekt oluşturulmasını takiben defekti kapatacak ancak yenidoğanlarda olduğu gibi gergin şekilde kapanacak flep tasarladık. Bu amaçla en boy oranı 1:4 olan (yaklaşık olarak 1,3:5 cm) limberg flebi kaldırdık ve yeni yerine diktik. Kontrol grubuna ek işlem yapılmazken, 2. grupta flep altına fibrin doku yapıştırıcı, 3. grupta flep altına oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan, 4. grupta ise flep altına fibrin doku yapıştırıcı ile oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanı birlikte uyguladık. Böylelikle ekzojen ajanların ayrı ayrı ve birlikte kullanımlarının yara ve flep iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştırmayı hedefledik.

Literatür taraması yaptığımızda oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan ve fibrin doku yapıştırıcının geniş kullanım alanlarının olduğunu ancak ciltteki yara iyileşmesi ve flep sağkalımı üzerine olan çalışmaların sınırlı sayıda olduğunu gördük.

Cullen ve ark.(83)'nin yaptığı çalışmada 45:55 oranında homojenize edilen, oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan ile kollagen karışımının, iyileşmeyen kronik yaralardaki, kollajenaz benzeri proteaz aktivitelerini azaltarak, doku tahribatını önleyip, granülasyon dokusu oluşumu ve hızlı yara iyileşmesini sağladığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da ilgili çalışma ile paralel sonuçlar elde edildi. Kontrol grubuna göre tüm gruplarda, epitelizasyon istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Liu ve ark. (84)'nin oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın inflamatuvar cevap üzerine etkisini araştırmak için yaptığı çalışmada faringotomi/özofagotomi yapılan ratlarda sadece primer kapatma ile primer kapatma sonrası üzerine oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan konulması karşılaştırılmıştır. Oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan kullanılan grupta inflamatuvar cevabın ve matriks metalloproteinaz aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda benzer şekilde kontrol grubuna göre oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan kullanılan gruplarda (grup 2 ve 3), inflamatuvar hücre yanıtının azaldığı görüldü.

Ulusoy ve ark. (85)'nin flep sağ kalımını araştırdıkları çalışmada McFarlene flep altına sadece fibrin doku yapıştırıcı, düşük doz sildenafil ile birlikte fibrin doku yapıştırıcı ve yüksek doz sildenafil ile birlikte fibrin doku yapıştırıcı uygulanmıştır. Çalışmada sildenafil ve fibrin doku yapıştırıcı uygulanan gruplarda makroskobik yaşayan flep alanı ortalama oranı ve histolojik ortalama mikrodamar yoğunluğu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak sadece fibrin doku yapıştırıcı uygulanan grup ile kontrol grubu arasında makroskobik yaşayan flep alanı ortalama oranı ve histolojik ortalama mikrodamar yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise fibrin doku yapıştırıcı kullanılan iki grupta da (grup 3 ve 4) makroskobik yaşayan flep alanı ortalama oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu.

Fındıkçioğlu ve ark. (86)'nın flep sağ kalımı, reepitelizasyonu ve neovaskularizasyonunu araştırdığı çalışmada flep cerrahisinden 1 hafta önce flep kaldırılacak alan altına trombositten zengin plazma, salin ve fibrin doku yapıştırıcı enjekte edilerek uygulanmıştır. Sonrasında kaldırılan fleplerin ortalama nekroz alanı ölümüne göre fibrin doku yapıştırıcı uygulanan grupta nekrotik alanın salin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az olduğu görülmüştür. Yine reepitelizasyon ve neovaskularizasyonun da istatistiksel olarak anlamlı lde daha iyi olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre grup 3 ve 4'te ortalama nekroz alanının daha az olduğu ve epitelizasyonun istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü.

Yine Fındıkçioğlu ve ark.(87)'nin yaptığı farklı bir çalışmada ise rat epigastrik arter flebi altına intraoperatif olarak trombositten zengin plazma (TZP) ile birlikte fibrin doku yapıştırıcı, trombositten fakir plazma (TFP) ile birlikte fibrin doku yapıştırıcı ve sadece fibrin doku yapıştırıcı uygulanmıştır. TZP ile birlikte fibrin doku yapıştırıcı verilen grupta ortalama nekrotik alan oranı en az iken sadece fibrin doku yapıştırıcı verilen grupta ortalama nekrotik alan oranı en yüksek bulunmuştur ki aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Reepitelizasyon, neovaskularizasyon ve kollajen formasyonu, TZP ile birlikte fibrin doku yapıştırıcı verilen grupta önemli miktarda fazla iken, sadece fibrin doku yapıştırıcı grubunda inflamtuar hücre reaksiyonu tespit edilmiştir. Epitelizasyon bizim çalışmamızda da bu çalışmayla paralel olarak fibrin doku yapıştırıcı kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre fazla olarak bulundu. Ancak alışmamızda, inflamtuar hücre yanıtı bu çalışmanın aksine, istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulundu.

Abs (88) tarafından yayınlanan olgu sunumunda yüz germe ameliyatı esnasında hemostaz amaçlı kullanılan oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın daha konsantre bir formunun tam kat cilt nekrozuna neden olduğu belirtilmiştir. Buna kimyasal etkiyle neden olan çözünebilir bileşenin ise üronik asit olduğunu göstermiştir. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın çıkarılmasını tavsiye etmektedir. Bizim alışmamızda ise oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan gruplarında nekroz görülmekle birlikte nekroz oranları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde

azalmış bulundu. Yine de hemostaz sağlandıktan sonra oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın çıkarılması önerisinin göz ardı edilmemesi faydalı olabilir.

Kassam ve ark. (89)'nın BOS kaçağını araştırmak için yaptığı retrospektif çalışmada fibrin doku yapıştırıcı kullanılan hastalarda, postoperatif BOS kaçağı ve pnömokranium insidansının azaldığı, fibrin doku yapıştırıcı kullanılmayan hastalarda ise cerrahi tekniğe bağlı olmak kaydıyla %4-16 oranlarında BOS kaçağı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda BOS kaçağı ve pnömokraniumla ilgili parametreler araştırılmadı. Ancak BOS kaçağının flep dolaşımını bozarak flep kaybına sebep olabilmesi açısından önlenmesi gereklidir. Bu açıdan da fibrin doku yapıştırıcı kullanımı faydalı görünmektedir.

Christenson ve ark.(90)'nın yaptığı çalışmada iki aşamalı interpolasyon flebi pedikülünün altına konulan oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın mükemmel hemostaz sağladığı, bakterisidal aktivite gösterdiği, asiditeyi azaltarak vazodilatasyona neden olduğu, bunun da flebin beslenmesini koruduğu gösterilmiştir. Çalışmamız hemoraji açısından değerlendirildiğinde sadece oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan kullanılan grupta hemoraji, kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat azalmış olarak bulundu. Fibrin doku yapıştırıcı ile oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın birlikte kullanıldığı grupta ise kontrol grubuna göre 2 kat daha az hemoraji mevcuttu. Ancak doku yapıştırıcı etkinliğin yanı sıra kanama kontrolü için kullanılan bir ajan olan fibrin doku yapıştırıcı grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre hemorajinin artmış olarak bulunması bizi şaşırta bir bulgu oldu. Bu bakımdan oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajanın iyi bir hemostat olduğu söylenebilir.

Weinrach ve ark. (91)'nin yaptığı çalışmada latissimus dorsi flebi ile rekonstrüksiyon yapılan hastalarda fibrin doku yapıştırıcı kullanımının donör saha seromasının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir.

Moore ve ark.(92)'nin yaptığı çalışmada meme kanseri nedeniyle lumpektomi veya modifiye radikal mastektomi ile birlikte aksiller diseksiyon yapılan hastalarda uygulanan fibrin doku yapıştırıcının, seroma miktarını ve drenaj süresini azalttığı tespit edilmiştir .

Hester ve ark. (93)'nin yaptığı faz 3 çalışmada fibrin doku yapıştırıcının ritidektomide kullanımı incelenmiştir. Yüz germe yapılan hastaların bir tarafına fibrin doku yapıştırıcı uygulanırken, diğer tarafa uygulama yapılmamıştır. Postop

ortalama 24. saatte çıkarılan drenlerdeki ortalama sıvı miktarları fibrin doku yapıştırıcı uygulanan tarafta, uygulanmayan tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az saptanmıştır.

Cha ve ark. (94)'nin yaptığı çalışmada parsiyel mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrasında latissimus dorsi myokutanöz ada flebi yapılan hastalardan kontrol grubuna ek işlem yapılmazken, fibrin doku yapıştırıcı grubunda flep donör alanına ve cilt flebine aerosol şeklinde spreyleme yöntemi ile fibrin doku yapıştırıcı uygulanmıştır. Postop dönemde donör alan, aksiller diseksiyon alanı ve meme rekonstrüksiyonu yapılan alana koyulan 3 adet dren seroma miktarı açısından takip edilmiştir. Postop 2. günde kontrol grubunda drenaj miktarı fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Postop 3. günde fibrin doku yapıştırıcı grubunda drenaj miktarında artış tespit edilmiş ve drenler çıkarıldığında toplam drenaj miktarı fibrin doku yapıştırıcı grubunda daha fazla bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubundaki hastaların drenleri fibrin doku yapıştırıcı grubundaki hastalara göre ortalama olarak bir gün erken çıkarılmıştır.

Sajid ve ark.(95)'nin yaptığı çalışmada meme kanseri nedeniyle meme ve axiller cerrahi geçiren hastalarda cilt flebinin altına fibrin doku yapıştırıcı uygulamasının, postop seroma insidansını, ortalama seroma miktarını, yara enfeksiyonlarını, komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azaltmadığı gösterilmiştir.

Literatürde fibrin doku yapıştırıcı uygulamasının ortalama seroma miktarını ve süresini azalttığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte azaltmadığını aksine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda seroma ilgili parametre araştırmadık ancak mevcut çalışmalarda fikir birliği sağlanacak bulgular elde edilememiş olması seroma ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalar gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak oksitlenmiş emilebilir selüloz polimer hemostatik ajan ve fibrin doku yapıştırıcının ayrı ayrı ve kombine olarak kullanımlarının, inflamatuvar hücre artışı ve nekrozu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı, epitelizasyonu ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığını dolayısıyla yara iyileşmesini ve flep yaşayabilirliğini olumlu etkilediğini bulduk. Çalışmada kullanılan ajanların farklı çalışmalar ile yeni kullanım alanlarının olabileceğini öngörmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Cormack GC, Lamberty BGH. Introduction: the arterial anatomy of skin flaps. Churchill Livingstone 1986; 1: 1-5.
2. Place MJ, Herber SC, Hardesty RA. Basic techniques and principles in plasticsurgery. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, (eds). Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 13-25.
3. Çağdaş A, Akin Y, Songür E. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahiye Giriş. Ege Üniversitesi Yayınları, 1988; 1: 1-7.
4. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. In: Plastic Surgery (Vol 1: General Principles), Mc Carthy JG (ed), W. B. Saunders Company. 1990: 275-328.
5. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: A Systematic Literature Review. PLoS One 2016; 11: 0151586.
6. Kocak OF, Demir CY. An ideal flap alternative for closure of myelomeningocele defects: Dorsal Intercostal Artery Perforator Flap. J Craniofac Surg 2016; 27:1951-1955.
7. Kankaya Y, Sungur N, Aslan ÖÇ, Ozer K, Ulusoy MG, Karatay M, et al. Alternative method for the reconstruction of meningomyelocele defects: V-Y rotation and advancement flap. J Neurosurg Pediatr 2015; 15: 467-474.
8. Cöloğlu H, Ozkan B, Uysal AC, Cöloğlu O, Borman H. Bilateral propeller flap closure of large meningomyelocele defects. Ann Plast Surg 2014;73: 68-73.
9. O'Brien BM, Morrison WA, Gumley GJ. Principles and Techniques of Mikrovaskular Surgery. McCarty JG, May JW eds. Plastic Surgery, Vol 1 General Principles. New York: W.B Saunders Company 1990:412-73
10. Soutar DS. Free Flaps in Reconstructive Surgery. Annals of the Royal Collage of Surgeon of England 1989;71.169–174
11. <https://j110ll.files.wordpress.com/2011/09/skin.jpg>

12. Taylor GI. The blood supply of the skin and skin flaps. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, eds. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 33
13. <https://www.barnardhealth.us/facial-plastic/flap-classification-and-local-facial-flaps.html>
14. <https://plasticsurgerykey.com/vascular-territories/>
15. Cormack GC, Lamberty BGH. The arterial anatomy of skin flaps. 2 ed. London: Churchill Livingstone, 1994; 1-32.
16. Kayser MR. Surgical flaps. *Selected Readings in Plastic Surgery* 1999; 9: 2.
17. Taylor GI. The blood supply of the skin. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, (eds). *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 47-59.
18. Lamberty BGH, Healy C. Flaps: physiology, principles of design, and pitfalls. Cohen M (ed). *Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery*. Boston: Little, Brown and Company, 1994: 56-70.
19. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. Achauer BM, Eriksson E, Guyuron B, Coleman III JJ, Russell RC, Vander Kolk CA, (eds). *Plastic Surgery, Indications, Operations and Outcomes*. St. Louis: Mosby, 2000: 261-292.
20. https://www.medscape.org/content/2003/00/45/97/459733/459733_fig.html
21. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 12-34.
22. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 998-1008.
23. Emekçi P, Bostancı S. Yara iyileşmesi. *T Klin J Dermatol* 2002; 12: 114-120.
24. Theoret CL. Update on wound repair. *Clin Tech Equine Pract* 2004; 3: 110-122.
25. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 9-18.

26. Monaco J, Lawrence W. Acute wound healing: an overview. Clinics in Plastic Surgery 2003; 60: 1-12
27. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature 2008; 15: 314-321.
28. Louis W. The study of cytokine dynamics at the operation site after mastectomy. Wound Repair Regen 2003; 11: 326-330.
29. Mendonca RJ, Coutinho-Netto J. Cellular aspect of wound healing. Ann Bras Dermatol 2009; 84: 257-262.
30. Mast B, Cohen I. Normal wound healing. Bruce MA, Eriksson E, Vander C, Robert CR, (Ed). Plastic Surgery: Indications, Operations, Outcomes, 2000: 37-52.
31. Rodrich R, Robinson J. Wound Healing. Selected Readings in Plastic Surgery, 1999.
32. <https://plasticsurgerykey.com/wound-care-2/>
33. Sherris DA, Kern EB. The Wound. Basic surgical skills, mayo foundation for medical education and research. 2 th edt. Mc Graw Hill Rochester, 1999: 8-12
34. Barbul A, Purtill WA. Nutrition in wound healing. Clin Dermatol 1994; 12: 133-140.
35. Şenol M. Yara iyileşmesi. T Klin Dermatol 1995; 5: 49-53.
36. Karasu A, Bakır B. Yara ve yara iyileşmesi. Vet Cerr Derg 2008;14;36-43.
37. Barbul A. Wound healing. Schwartz's Principles of Surgery. Eight edition. Mc Graw Hill, 2005: 223.
38. Glat PM, Longaker MT, Wound Healing. Aston RW, Beasley CHM. Thorne (Eds). Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 3-10.
39. Fetil E. Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler: T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 13-17.
40. Waldorf H, Fewkes J. Wound healing. Adv Dermato 1995; 10: 77-96.

41. Kaplan B, Gönül B, Dinçer S, Dinçer Kaya FN, Babül A. Relationships between tensile strength, ascorbic acid, hydroxyproline, and zinc levels of rabbit full-thickness incision wound healing. *Surg Today* 2004; 34: 747-751
42. Arslan MK. Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. Kurt N (editör). *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. 1. Baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 9-33.
43. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Temel Patoloji*. (Çev. Çevikbaş U) s.675-676. 6. Baskı, İstanbul; Nobel-Yüce Yayınları, 2000.
44. Erdem, C. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi. Çelebi C. Ankara; TDD Yayınları. 1996: 1-44.
45. Guo S, Dipietro LA, Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 99: 219-229.
46. Goubier JN, Teboul F. Grading of nerve injuries. *Nerves and Nerve Injuries* 2015; 2: 603-610.
47. Fetil E. Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler: T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 13-17.
48. Northrup H, Volcik KA. spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr* 2000; 30: 317-332.
49. Müller F, O’Rahilly R. The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12. *Anat. Embryol* 1987; 176, 413-430.
50. Stiefel D, Copp AJ, Meuli M. Fetal spina bifida: loss of neural function in utero. *J Neurosurg* 2007; 106, 213-221.
51. Golden JA, Bonnemann CG. Neural tube defects. Goetz CG (ed). *Textbook of Clinical Neurology* kitabından, 1. Baskı, Philedelphia: WB Saunders Company, 1999: 515-518.
52. Goel V, Dogra N, Khandelwal M, Chaudhri RS. Management of neonatal giant occipital encephalocele: Anaesthetic challenge. *Indian J Anaesth* 2010; 54: 477-478.

53. Schonker K, Axt-Fliedner R, Bald R, Fritz B, Kohlhase J, Kohl T, Rehder H. Fetal pathology of neural tube defects – an overview of 68 cases fetal pathology of neural tube defects. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77: 495–507.
54. Özaras N, Yalçın S. *Spina Bifida Tedavi ve Rehabilitasyon*, 2000; 1-114.
55. Grossman RG, Loftus CM. *Principles of neurosurgery*, 2th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999;60-75.
56. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Grayson NH, Gary M. Shaw. Spina bifida. *Nature Reviews Disease Primers* 1, Article number: 2015: 15007.
57. Cohen AR, Robinson S. Early management of myelomeningocele. *Pediatric neurosurgery*, McLone, DG (Ed). Philadelphia: WB Saunders, 2001: 241.
58. Duru S, Türkoğlu E. Miyelomeningosel, *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2013; 23: 226-232
59. Grabb WC. Classification of skin flaps. *Skin Flaps*. Grabb WC, Mters MB, (Editors). Boston: Little Brown Comp, 1995: 145-143.
60. Brown DL, Borschel GH. *Flaps*. Brown GH, (editör). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
61. Spalteholz W. Vertheilung der blutgefasse in der haut. *Arch Anat Entwcklgs Gesch* 1983; 1: 54.
62. Çağdaş A, Akın Y, Gürler T. *Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2003.
63. Mc Gregor IA. The Temporal Flap in intraoral cancer: its use in repairing the postexcisional defect. *Br J Plast Surg* 1963;16: 318.
64. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 177-187.
65. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (Angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 40: 113-141, 1997
66. <http://aibolita.com/mens-diseases/46663-flap-reconstruction.html>

67. Mathes SJ. Flap Physiology. Hentz VR (editör). Mathes Plastic Surgery. Philadelphia: 2006; 483–506.
68. <https://clinicalgate.com/rotation-flaps-2/>
69. <http://www.tipsinplasticsurgery.com/copy-of-basic-science?lightbox=dataItem-izl7c1gj>
70. Daniel RK, Kerrigan CL. Skin flaps: an anatomical and hemodynamic approach. Clin Plast Surg 1979; 6: 181-200.
71. <https://entokey.com/reconstruction-of-facial-defects/>
72. <http://www.europeanmedical.info/facial-plastic-surgery/rotation-flap.html>
73. <https://plasticsurgerykey.com/general-principles/>
74. <https://plasticsurgerykey.com/thumb-reconstruction/> Fetal Pathology of Neural Tube Defects – An Overview of 68 Cases
75. Manhot C. Die Hautarterien des menschlichen Körpers. Leipzig, 1889.
76. <http://aibolita.com/surgical-treatment/53469-advancement-flaps.html>
77. Reinisch JF: The pathophysiology skin flap circulation. The delay phenomenon. Plast. Reconstr. Surg. 1974; 54: 585-589.
78. Kerrigan CL, Daniel RK: Monitoring acute skin-flap failure. Plast Reconstr Surg 1983; 71: 519-524.
79. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. Plast Reconstr Surg 1983; 72: 766-777
80. Fujino T. Contribution of the axial and perforator vasculature to circulation in flaps. Plast Reconstr Surg 1967; 39: 125-137.
81. Hjortdal VE, Hauge E, Hansen ES. Differential effects of venous stasis and arterial insufficiency on tissue oxygenation in myocutaneous island flaps: an experimental study in pigs. Plast Reconstr Surg 1992; 89: 521-529.

82. Kerrigan CL, Wizman P, Hjortdal VE, Sampalis J. Global flap ischemia: a comparison of arterial versus venous etiology. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 1485-1495.
83. Cullen B, Watt PW, Lundqvist C, Silcock D, Schmidt RJ, Bogan D, Light ND. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1544-1556.
84. Liu SA, Cheng CC, Chen JS, Hung YW, Chen FJ, Chiu YT. Effect of oxidized regenerated cellulose on the healing of pharyngeal wound: an experimental animal study. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 176-82.
85. Ulusoy MG, Uysal A, Koçer U, Karaaslan Ö, Cuzdan SS, Ayyıldız A, Üstün H. Improved flap viability with site-specific delivery of sildenafil citrate using fibrin glue. *Ann Plast Surg* 2005; 55: 292-296
86. Findikcioglu F, Findikcioglu K, Yavuzer R, Lortlar N, Atabay K. Effect of preoperative subcutaneous platelet-rich plasma and fibrin glue application on skin flap survival. *Aesthetic Plast Surg* 2012; 36: 1246-1253.
87. Findikcioglu F, Findikcioglu K, Yavuzer R, Lortlar N, Atabay K. Effect of intraoperative platelet-rich plasma and fibrin glue application on skin flap survival. *J Craniofac Surg* 2012; 23: 1513-1517.
88. Abs R. Cutaneous necrosis in a clinical case of one face lift after the use of Surgical. *Ann Chir Plast Esthet.* 2004; 49: 43-46.
89. Kassam A, Horowitz M, Carrau R, Snyderman C, Welch W, Hirsch B, Chang YF. Use of Tisseel fibrin sealant in neurosurgical procedures: incidence of cerebro spinal fluid leaks and cost-benefit analysis in a retrospective study. *Neuro Surgery* 2003; 52: 1102-1105.
90. Christenson LJ, Otley CC, Roenigk RK. Oxidized regenerated cellulose gauze for hemostasis of a two-stage interpolation flap pedicle. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1593-1594.
91. Weinrach JC, Cronin ED, Smith BK, Collins DR, Cohen BE. Preventing seroma in the latissimus dorsi flap donor site with fibrin sealant. *Ann Plast Surg* 2004; 53: 12-16.

92. Moore M, Burak WE, Nelson E, Kearney T, Simmons R, Mayers L, Spotnitz WD. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 591-599.
93. Hester TR, Shire JR, Nguyen DB, Gerut ZE, Chen AH, Diamond J, et al. Randomized, controlled, phase 3 study to Evaluate the safety and efficacy of fibrin sealant VH S/D4 s-apr (Artiss) to improve tissue adherence in subjects undergoing rhytidectomy. *Aesthet Surg J* 2013; 33: 487-496.
94. Cha HG, Kang SG, Shin HS, Kang MS, Nam SM. Does fibrin sealant reduce seroma after immediate breast reconstruction utilizing a latissimus dorsi myocutaneous flap? *Arch Plast Surg*. 2012; 39: 504-508.
95. Sajid MS, Hutson KH, Rapisarda IF, Bonomi R. Fibrin glue instillation under skin flaps to prevent seroma-related morbidity following breast and axillary surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD009557.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983 Kayseri doğumluyum. İlköğrenimimi 1989-1994 yılları arasında Kayseri Alparslan İlkokulu'nda, ortaöğrenimimi 1994-1997 yılları arasında Kayseri Sümer Ortaokulu ve 1997-2001 yılları arasında Kayseri Kocasinan Lisesi'nde tamamladım.

2001 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2007 yılında mezun oldum. 2008 yılında Ağrı'da, 2009-2010 yıllarında Yozgat'ta devlet hizmet yükümlülüğümü tamamladım. 2010-2013 yılları arasında Yozgat ili Sorgun ilçesinde aile hekimliği yaptım.

2013 yılı Mart ayından beri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda çalışmaktayım.

Evliyim ve iki çocuğum var.