

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

RATLARDA DERİ FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİNİ
ARTTIRMADA *ROSMARINUS OFFICINALIS*'İN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bilsev İNCE

DANIŞMAN
Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Sonsuz hoşgörü, bitmeyen sabır, farklı bakış açısı, geniş hayalgücü, vücudun pek çok organ ve sistemini kavramış bir bilgi dağarcığına sahip olunması gereken Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'nin hayat boyu sürecek sürekli yenilenme gerektiren zorlu yolunun uzmanlık kısmını tamamlamak üzereyim.

Plastik Cerrahi'de yüzyıllardır uğraş konusu olmuş fleplerin yaşayabilirliğini arttırmak adına deneysel bir çalışma yaptık. Bu tez çalışmamızda bilim denizine bir damla katkımız olduysa ne mutlu...

Teşekkür etmeden geçemeyeceğim;

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'na adımımı attığım andan bu yana bir an olsun destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM'a ve asistanlık eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp daha iyiye yol almam için çabalayan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın hocam Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR'a daima minnettar kalacağım.

Uzun yıllar birlikte çalıştığım ve pek çok anıları paylaştığım, Anabilim Dalımızda görev yapan araştırma görevlisi arkadaşlarım, kliniğimizin hemşire ve personellerine teşekkürü bir borç bilirim. Tezimin deneysel çalışmalarında benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Emir Burak YÜKSEL ve Dr. Erhan Cahit ÖZCAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin, istatistik çalışmalarını yapan Fırat Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mete ÖZCAN'a, tablolarda yardımcı olan Dr. Kemal BALIKÇI'ya teşekkür ediyorum.

ÖZET

Bu çalışma, *Rosmarinus officinalis* ekstresinin ratlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğini artırıcı etkisinin olup olmadığını araştırmak için yapıldı.

Çalışmada 21 adet wistar albino tipi rat kullanıldı. Ratlar her grupta 7 rat olan üç gruba ayrıldı. Grup 1 denekleri 0,5 ml serum fizyolojik ile silindikten 30 dakika sonra flepler kaldırıldı. Flepler yerine dikildikten sonra günde 2 kez serum fizyolojik ile silinmeye bir hafta devam edildi. Grup 2’de flep kaldırılması planlanan bölge cerrahiden 30 dakika önce 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı ile silinip flep kaldırıldı. Fleplerin yerine dikilmesinden sonra bir hafta boyunca günde iki kez flepler 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı ile silindi. Grup 3 deneklerinin planlanan flep alanları bir hafta günde iki kez 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı ile silindikten sonra flepler kaldırıldı. Flepler yerine dikildikten sonra günde iki kez 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı ile silme işlemi bir hafta daha yapıldı.

Flepler dikildikten birer hafta sonra değerlendirildi. Fleplerin yaşayan alanları dijital plasimetre yardımıyla hesaplandı. Fleplerin yaşayan alan ortalama yüzdeleri grup 1’de % 29,81, grup 2’de % 58,99 ve grup 3’de % 67,68 bulundu. *Rosmarinus officinalis* yağı uygulanan her iki gruptaki fleplerin yaşayan alanları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artmıştır ($p<0,05$).

Rosmarinus officinalis antioksidan, antimikrobal, antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antiproliferatif etkileri olan bir bitkidir. *Rosmarinus officinalis* yağının topikal uygulanması flep yaşayabilirliğini arttırabilir.

Anahtar kelimeler: Flep, *Rosmarinus officinalis*, rat

ABSTRACT

**THE EFFECTS OF ROSEMARY INTO IMPROVING SURVIVABILITY OF
SKIN FLAPS IN RATS.**

This study performed to investigate *Rosmarinus officinalis* extract effects to improve skin flap survival or has not.

In the study 21 wistar albino rats were used. Rats divided in to 3 groups which have 7 rats. To individuals of group 1, 30 minutes then 0,5 ml physiolegial serum has carried out flaps were elevated. It has carried out 0,5 ml physiolegial serum twice inday for a week after flaps were sutured to their site. 30 minutes after 0.5 cc rosemary has carried out to the group 2 were raised. After suturing of flaps to their location, it has carried out rosemary twice daily for a week. Flaps were raised after 0.5 cc rosemary has carried out twice a day for a week to group 3 individuals. 0.5 cc rosemary was used twice in day for a week then flaps were sutured to their site.

Flaps are evaluated a week after they were sutured. Survived areas of each flaps are calculated by dijital planimeter. Mean percentage of survived areas of flaps was found % 29.81 in group 1, % 58.99 in group 2 and % 67.68 in group 3. When survived areas of flaps of both rosemary applied groups compared with survived areas of flaps of control group, flap viability was significantly increased ($p<0.05$).

Rosmarinus officinalis is a plant that has antioxidant, antimicrobial, anti-proliferative, anti-inflammator, anticarcinogenic effects. The results show that topical use of *Rosmarinus officinalis* extracts can increase flap survavility.

Keywords: Flap, *Rosmarinus officinalis*, rat

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Flepler	1
1.1.1 Tanımlar	1
1.1.2 Fleplerin Tarihsel Gelişimi	2
1.1.3 Flep Sınıflandırılması	3
1.1.4 Derinin kan dolaşımı	7
1.2 Flep fizyolojisi	8
1.2.1 Mikrosirkülasyon	8
1.2.2 Deri kan akımının sistemik kontrolü	8
1.2.2.1 Nöral regülasyon	8
1.2.2.2 Humoral regülasyon	9
1.2.3 Deri kan akımının lokal kontrolü	9
1.3. Fleplerde meydana gelen değişiklikler	10
1.3.1 Patofizyolojik değişiklikler	10
1.3.2 Anatomik değişiklikler	11
1.3.3 Hemodinamik değişiklikler	11
1.3.4 Metabolik değişiklikler	12
1.4. Yara İyileşmesi	13
1.4.1. Yetersiz yara iyileşmesi	16
1.4.2. Serbest oksijen radikalleri ve yara iyileşmesi	17
1.5 <i>Rosmarinus officinalis</i>	20

1.5.1 Doğası	20
1.5.2 Kimyasal yapısı	21
1.5.3 Uçucu Yağ Bileşenleri	21
1.5.4 Tedavide kullanımı	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1 Denekler	25
2.1.1 Barınma	25
2.1.2 Beslenme	25
2.2 Deneysel protokol	25
2.2.1 İlaç uygulamaları	25
2.2.2 Cerrahi uygulamalar	26
2.2.3 Fleplerin değerlendirilmesi	26
2.2.4 İstatistiksel analiz	26
3. BULGULAR	28
3.1 Fleplerin yaşayan alanlarının değerlendirilmesi	28
3.1.1 Grup 1’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	28
3.1.2 Grup 2’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	28
3.1.3 Grup 3’de fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	30
3.2. <i>Rosmarinus officinalis</i> ’in flepler üzerine olan etkileri	32
3.3. İstatistik Analizi	32
4. TARTIŞMA	34
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1. Kutanöz mikrosirkülasyonu etkileyen faktörler	10
Tablo 2. Farklı biberiye (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.) genotiplerinde saptanan uçucu yağ bileşenleri ve en düşük-en yüksek yüzde oranları	22
Tablo 3. Türkiye’de bulunan biberiye (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.) genotipleri, bu genotiplerde saptanan uçucu yağ bileşenleri yüzde oranları	23
Tablo 4. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm^2 ve yüzde olarak elde edilen değerleri	28
Tablo 5. Grup 2’de fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm^2 ve yüzde olarak elde edilen değerleri	30
Tablo 6. Grup 3’de fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm^2 ve yüzde olarak elde edilen değerleri	32
Tablo 7. Grup1-2 ve 3’de yaşayan ve nekroze flep alanları	33
Tablo 8. Grup1-2 ve 3’de yaşayan ve nekroze flep alan yüzdeleri	33
Tablo 9. Flep sağ kalımını artırmak için topikal kullanılan ilaçlar ile elde edilen sonuçlar	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Random paternli cilt flebi	4
Şekil 2. Aksiyel paternli flep	4
Şekil 3. Aksiyel paternli ada flebi	5
Şekil 4. Rotasyon flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması	5
Şekil 5. Transpozisyon flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması	6
Şekil 6. V-Y plasti flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması	6
Şekil 7. İlerletme flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması	6
Şekil 8. Z-plasti planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması	7
Şekil 9. İskemi ve reperfüzyon olayında oksijen radikalleri'nin oluşumu	18
Şekil 10. <i>Rosmarinus officinalis</i> (Biberiye bitkisi)	20
Şekil 11. <i>Rosmarinus officinalis</i> içerdiği aktif maddeler ve kimyasal yapıları	22
Şekil 12. Kozan genotipinin uçucu yağ bileşenleri	23
Şekil 13. Flep kaldırılması planlanan alanın çizilmiş görünümü	27
Şekil 14. Biberiye yağının kulak çubuğu ile sürülmesi	27
Şekil 15. Grup 1'de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü	29
Şekil 16. Grup 2'de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü	29
Şekil 17. Grup 3'de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü	31
Şekil 18. Grup 3'de flep kaldırıldığında damarların görünümü	31

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	:Adenozin Difosfat
ATP	:Adenozin Trifosfat
cAMP	:Siklik Adenozin Monofosfat
CAT	:Katalaz
DNA	:Deoksiribonükleik asit
EDRF	:Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EGF	:Endotelyal Büyüme Faktörü
FGF	:Fibroblast Büyüme Faktörü
FGF2	:Fibroblast Büyüme Faktörü 2
GPX	:Glutasyon Peroksidaz
GSH	:Glutasyon
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
Ig G	:İmmunglobulin G
iNOS	:İndüklenebilir Nitrik oksit Sentaz
LPO	:Lipid Peroksidasyonu
LTC4	:Lökotrien C4
LTD4	:Lökotrien D4
MMP	:Matriks Metalloproteinaz
NA	:Noradrenalin
NAD⁺	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
O₂⁻	:Süper oksit radikali
PGE1	:Prostaglandin E1
PGF2	:Prostaglandin F2
PGF2α	:Prostaglandin F2 alfa

PGI2	:Prostasiklin
PDGF	:Trombositten Salınan Büyüme Faktörü
PKC-zeta	:Proteinkinaz C Zeta
P62	:Nükleoporin p62
RNA	:Ribonükleik Asit
ROS	:Reaktive Oksijen Örnekleri
SOD	:Süperoksit Dismutaz
TGF	:Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TNF α	:Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TXA2	:Tromboksan A2
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
APTT	:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

1. GİRİŞ

Neredeyse insanlık tarihiyle yaşıt olan yara ve yara iyileşmesi meselesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi dalının önemli uğraş konularından biridir. Plastik Cerrahinin gelişmesi ile doku eksikliklerinin onarımında farklı yöntemler keşfedilmiştir. Bu yöntemlerin en sık kullanılanlardan biri fleplerdir (1, 2).

Modern tıp yeni ilaçları uzun araştırmalar sonucunda insanlığın hizmetine sunsa da bitkisel ürünlerle tedavi yöntemleri halk arasında geçerliliğini korumaktadır. Bu bağlamda bitkisel tedavi yöntemleri modern tıbbın da ilgisini çekmiş, birçok bitkiyle ilgili bilimsel çalışma yapılmakta ve yayınlanmaktadır (3, 4).

Rosmarinus officinalis (Biberiye, Rosemary) bitkisinin etkinliğinin fark edilmesi eski Yunan çağlarına kadar uzanır. *Rosmarinus officinalis* bitkisi dallarından yapılan çelenkler; hafızayı güçlendirmek, konsantrasyonu arttırmak ve baş ağrısını geçirmek amacıyla Yunan düşünürlerin başına takılmıştır (3).

Rosmarinus officinalis alternatif tıpta antispazmolik, analjezik, diüretik, expektoran, antiepileptik, antiromatizmal, gaz giderici ve safra söktürücü olarak kullanılmaktadır (5). *Rosmarinus officinalis*; antimikrobial (6-10), antioksidan (11-18), antiinflamatuvar (19), antifungal (6, 9, 10), antidiyabetik (15), antikarsinojenik (13, 19), antiplatelet (20), antimetastatik (13, 19), antiproliferatif (16), antimutogenetik (21) özelliği bulunan doğal bir maddedir.

Bu çalışma ile plastik cerrahide geniş kullanım alanına sahip olan deri fleplerinde gözlenen flep nekrozlarının önlenmesine katkı sağlama amaçlanmıştır.

Rosmarinus officinalis'in antioksidan, antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle de deri flepleri yaşayabilirliğini arttırabileceği düşünüldü. Literatür taramalarında benzer bir çalışmaya rastlanmadığından bu çalışma planlandı. Bu amaçla deneysel olarak ratlarda oluşturulan random paternli flep modelinde *Rosmarinus officinalis*'in flep yaşayabilirliğine etkisi incelendi.

1.1 Flepler

1.1.1 Tanımlar

Flep, doku eksikliklerinin onarımı için vücudun belirli bölgelerinden hazırlanan, pedikülü aracılığıyla beslenen doku parçasıdır. Deri-derialtı doku, fasya, kas, kemik veya bu dokuların hepsini içerebilir. Flebin beslenmesini sağlayan arter,

ven ya da perforatörlerin bulunduğu kısma flebin pedikülü denir. Flebin kaldırıldığı alana donör (verici) alan, defektin bulunduğu alana ise alıcı alan denir (1, 22).

Flep cerrahisindeki en önemli nokta; donör alandan kaldırıldığında flebin dolaşımının korunmasıdır. Pedikülünün kesilmesi gerektiği durumlardaysa alıcı alandaki arter ve venle damar anastomozu yapılarak (free flep) vasküler bağlantısı yeniden oluşturulur (1, 22).

1.1.2 Fleplerin Tarihsel Gelişimi

İlk cerrahi rekonstrüksiyon olarak kabul edilen paramedian alın flebi burun defektleri için günümüzden 2000 yıl önce uygulanmıştır. ‘Hint Lambosu’ olarak tanımlanan bu flep çok uzun bir gelişim süreci geçiren flep cerrahisinde ilk adımdır (23). Hindistan’da Kanghiara ailesi burun defektlerinin onarımını MÖ 1000 yılında pediküllü alın flepleriyle yapmıştır. Yine burun rekonstrüksiyonunda MÖ 600 yıllarda Susruta Samhita’da alın flebi uygulaması tanımlanmıştır (22). İlk plastik cerrahi kitabı ‘De Curtorum Chirurgia’da Tagliacozzi, 1597 yılında koldan tüp haline getirilmiş pediküllü flep kullanarak yaptığı burun rekonstrüksiyonunu yazmıştır (24, 25).

Fleplerin tarihsel gelişiminde bazı buluşlar köşe taşlarını oluşturmaktadır. Kan damarlarının fonksiyonel yapısı William Harvey tarafından 1628 yılında açıklanmış, kan dolaşımı doğru şekilde tanımlanmıştır (24, 26, 27). 1660 yılında Marcello Malphigi, ilk defa mikroskop kullanarak kapillerleri görmüştür (24). 1846’da Morton ile anestezi doğmuş, 1861’de Lister, antiseptiyi tanımlamıştır (2, 24). Derinin damar yatağını ilk kez 1889 yılında Manchot öne sürmüştür (24, 28). Salmon ise derinin vasküler anatomisine dikkat çekerek direk ve indirek arterleri tanımlamıştır (28). Fasyokutanöz kan dolaşım Spalteholz tarafından 1893’de tarif etmiştir (24).

Kasık flebinin ilk tanımlanması 1863’de yapılmışsa da, Mc Gregor ve Jackson’ın (29) yeniden tanıtımına kadar (1972) bu flep kullanılmamıştır. Tanzini, (30) 1906’da latissimus dorsi flebini tanımlamış, göğüs rekonstrüksiyonunda bu flebi önermiştir. Damar anastomozu 1908 yılında, pediküllü flep 1920’de tarif edilmiştir (2, 24). Stark (31) 1946’da osteomyelit tedavisinde kas fleplerinin kullanımını önermiştir. İlk serbest flep uygulaması ise bir köpekte 1963 yılında Goldwyn ve ark.

(32) tarafından yayınlanmıştır. Bundan 10 yıl sonra insanda başarılı ilk serbest flep transferi Daniel ve Taylor (33) tarafından yayınlanmıştır. 1981’de Ponten (34) fasyokutan flepleri tarif etmiştir. Aynı yıl Mathes ve Nahai (35) kas fleplerini vasküler anatomiye göre sınıflamışlardır.

Flep cerrahisinde en önemli sorun, flebin parsiyel veya tam nekrozudur. Flep planlamasının kötü yapılması, hastada mevcut olan morbidite faktörleri, operasyon esnasında yapılan teknik hatalar, enfeksiyon, tromboz, iskemi, operasyon sonrasında flep pedikülünün katlanması ya da basıya uğraması gibi nedenlerle nekroz oluşabilir (36).

Yeni flep şekilleri ve teknikleri gelişmesine rağmen, flep nekrozu patogenezi, delay fenomeni ve cildin yeni damarlarının oluşması açıklanması gereken önemli konular olarak kalmışlardır (22, 28).

1.1.3 Flep Sınıflandırılması

Daniel-Kerrigan flepleri kanlanmalarına göre, hareket şekline göre ve kompozisyonlarına göre sınıflandırmışlardır (1).

A- Kanlanmalarına göre

1. Random
2. Aksiyel

B- Hareket şekline göre

1. İlerletme: V-Y, Y-V, tek pedikül, iki pedikül
2. Pivot: Rotasyon, transpozisyon, interpolasyon, island
3. Uzak: Direk, tüp

C- Kompozisyonlarına göre

1. Kutanöz
2. Fasyokutanöz
3. Muskulokutanöz
4. Kas
5. Ossekutanöz
6. Duyusal

Uzun yıllar flep sınıflandırılmasında bu skala kullanılsa da günümüzde flepler iki ana başlıkta incelenmektedir (1);

A) Kanlanmasına göre

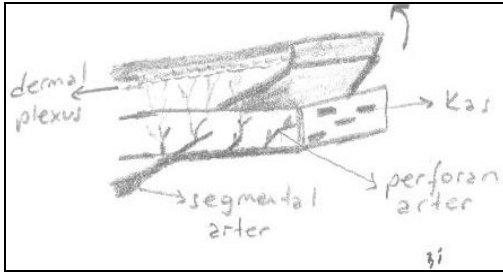
1. Random
2. Aksiyel paternli
3. Aksiyel paternli ada
4. Kas-deri
5. Fasyokutan
6. Serbest

B) Hazırlanış şekline (taşınmasına) göre

1. Rotasyon
2. Transpozisyon
3. İnterpolasyon
4. V-Y plasti
5. Yaklaştırma (ilerletme)
6. Z- plasti

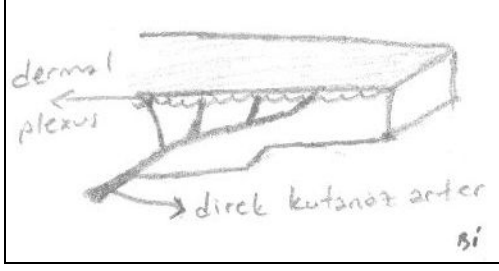
A) Kanlanmasına göre

Random flep: Vücudun her hangi bir yerinden boyu eninin iki katından fazla olmama şartıyla hazırlanabilir. Belli bir kanlanma sistemi yoktur. Dil veya dikdörtgen şeklinde flebin üç tarafının kesilmesiyle oluşturulur (1, 2).



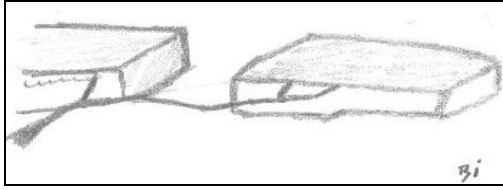
Şekil 1. Random paternli cilt flebi

Aksiyel paternli flep: İliyak sirkümfleks eksternal arter ile kanlanan kasık flebi gibi direk kutan arteriyel sistemle kanlanır ki bu yüzden boyu eninin 5-6 katı olabilir (1, 2).



Şekil 2. Aksiyel paternli flep

Aksiyel paternli ada flebi: Aksiyel paternli flep gibi planlansa da bir adım öteye geçilerek besleyici damara kadar tüm cilt-cilt altı dokular kesilir. Örneğin kaş rekonstrüksiyonunda kullanılan temporal superfisyel arter pediküllü ada flebi (1, 2).



Şekil 3. Aksiyel paternli ada flebi

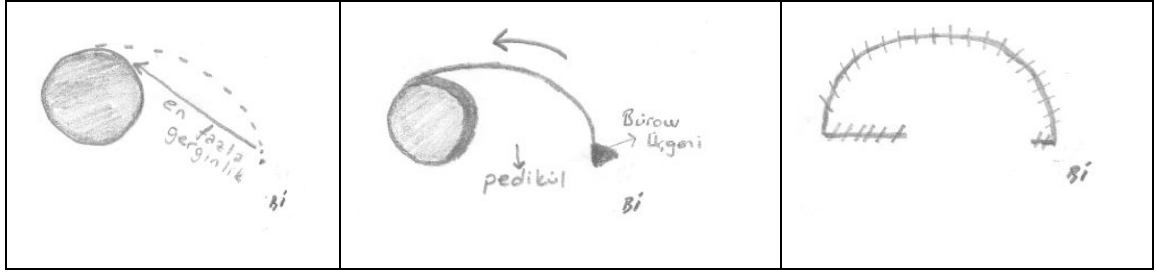
Kas-deri flebi: Özellikle hacim kaybı veya damardan fakirleşmiş dokuların rekonstrüksiyonunda kullanılır. Kasa giren damar paternine göre tip 1'den 5'e kadar beş sınıfa ayrılmıştır (1, 2).

Fasyokutan flepler: Deri flebi kaldırılırken altındaki fasya da flebe eklenir böylece boyları enlerinin 5-6 katına ulaşabilir. Tip A, B, C, D olmak üzere dört gruba ayrılmıştır (1, 2).

Serbest flepler: Teknik olarak uygulanması en zor ancak başarılı olduğunda en yüz güldürücü flep çeşitidir. Mikrocerrahi altında donör alanlardan alınan doku parçasının defekt alanındaki damarlara anastomoz edilmesiyle gerçekleştirilir (1, 2).

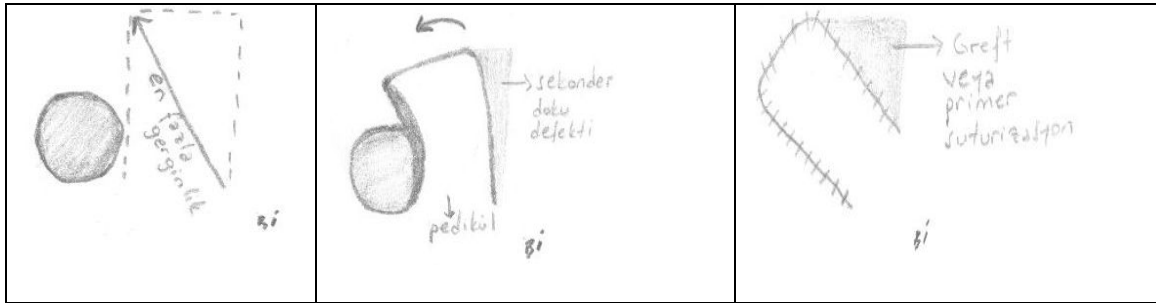
B) Hazırlanış şekline (taşınmasına) göre

Rotasyon flebi: Defektin hemen yanından yay şeklinde kaldırılan flep döndürülerek defektli alan kapatılır. Sekonder doku defekti oluşmaz (1, 2).



Şekil 4. Rotasyon flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

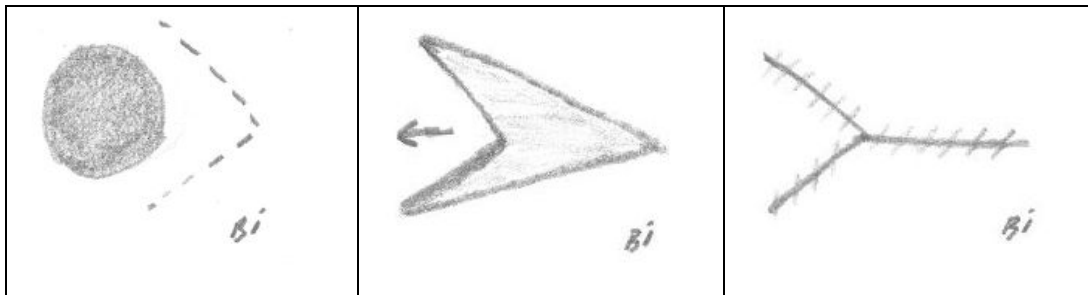
Transpozisyon flebi: Defekt kenarında dil şeklinde hazırlanan flep 90 derece çevrilerek defekt onarılır. Flep donör alanda sekonder doku defekti oluşur ki bu, primer dikiş veya deri greftiyle kapatılır (1, 2).



Şekil 5. Transpozisyon flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

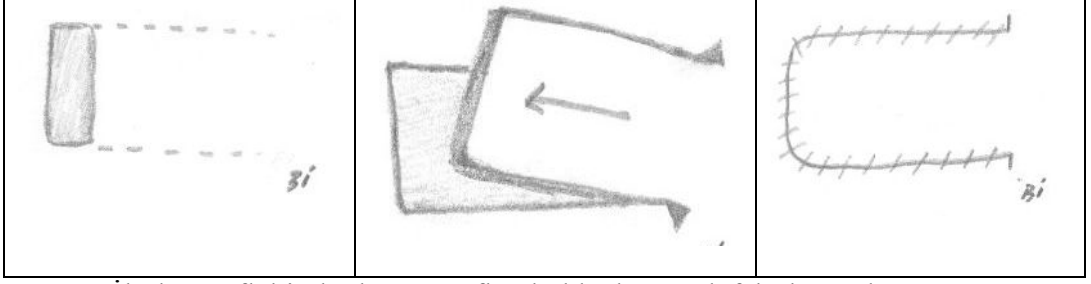
İnterpolasyon flebi: Defekte komşu alanda her hangi bir sorun varsa arada sağlam doku bırakılarak biraz uzaktan kaldırılır. Üç hafta sonra yapılan ikinci bir operasyonla hem kontur düzeltilir hem de flebin alıcı alanda yeterli vaskülarizasyonu beklenmiş olur (1, 2).

V-Y plasti: Flebin V şeklinde kesilip, Y şeklinde dikilmesidir. Bir çeşit ilerletme flebidir (1, 2).



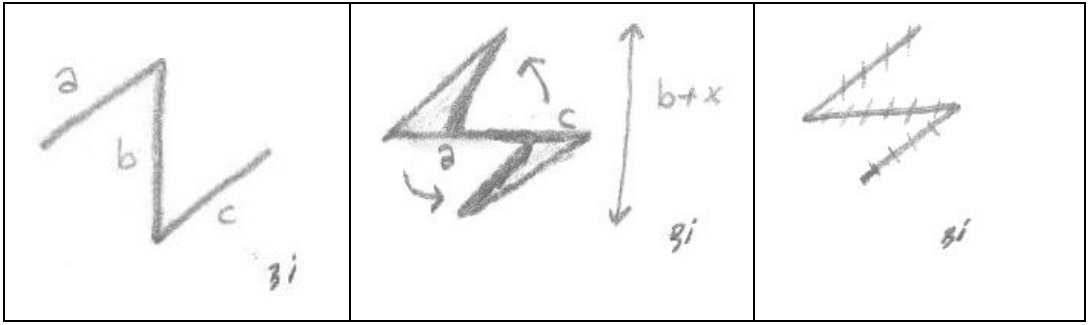
Şekil 6. V-Y plasti flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

İlerletme flebi: Defekt alanını kenarından iki paralel kesi yapılarak distal pediküllü flep oluşturulur. Flep defekte doğru yaklaştırılarak dikilir (1, 2).



Şekil 7. İlerletme flebi planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

Z- plasti: Özellikle skar kontraktürlerinin açılması amacıyla iki adet üçgen flebin kaldırılıp, çapraz olarak yerlerinin değiştirilmesidir. Üçgenin açılarına bağlı olarak kazanılan doku miktarı değişir (1, 2).



Şekil 8. Z-plasti planlanması, flep kaldırılması, defekt kapatılması

1.1.4 Derinin kan dolaşımı

Deri ve derialtı dokunun kanlanması temel olarak üç damar aracılığıyla olur; segmental, kutanöz ve perforatör damarlar (1). Gövde ile ekstremiteleri kanlandıran büyük ana damarlar direkt olarak aorttan köken alırlar, bu damarlar segmental arter olarak tanımlanır. Kası, derin fasyayı ve üzerindeki deriyi besleyen damarlar kutanöz damarlardır. Perforatör damarlar ise segmental ile kutanöz damarlar arasındaki bağlantıyı sağlarlar (1, 36, 37).

Kutanöz damarlar, septokutanöz ve muskulokutanöz damarlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Muskulokutanöz arterler; büyük damarların dallarıdır, kasları beslerler ve üzerindeki dermal pleksusla devam ederler. Çalışmamızda kullandığımız random deri flepleri, deri ve derialtı dokusu içerir ve pedikülünden giren muskulokutan damarlarla beslenir. Muskulokutan damarlarla beslenen bir diğer flep kas-deri flebidir ki bu flepler daha çok sayıda damarsal yapıya sahip olduklarından random deri fleplerine oranla daha güvenilirdir. Septokutanöz arterler (Direk kutanöz arterler); major arterlerden ayrılarak kaslar arasındaki septalardan yükselirler ve kas

üstünden derialtı alanına arter olarak ulaşırlar. Ardından ciltaltı pleksusları beslerler. Aksiyel planlı veya arteriyel flepler işte bu septokutanöz arterlerden beslenirler. Cerrahi olarak bir flebe fasya ve üzerindeki bilinen bir septokutan arter dahil edilmesi başarı oranını artırır (1, 36, 37).

1.2 Flep fizyolojisi

1.2.1 Mikrosirkülasyon

Dolaşım sisteminin en ince damarlarında yapılan değişim mikrosirkülasyon olarak tanımlanır. Mikrosirkülasyon, kan akımının lokal regülasyonu kadar besleyici maddelerin dokulara taşınması ve oradan da artıkların alınmasından sorumlu damarlarda oluşur. Bu damarlar; arterioller, kapillerler, venüller ve arteriovenöz anastomozları içerir. Dokulara kan taşınmasında primer düzenleyici, arteriollerdir. Arteriovenöz anastomozlar ise kapiller ağ yakınında arteriyel ve venöz dolaşımları birleştirir. Sempatik innervasyon arteriol, prekapiller sfinkter ve arteriovenöz anastomozları etkileyerek arteriyel kan akımı miktarını belirler (36, 37).

Kapillerlerin çapı 4-10 μm 'dir. Derinin kapiller yoğunluğu 16-55/mm² olup, iskelet kasiyla karşılaştırıldığında (1000-2000/mm²) oldukça düşüktür. Arteriovenöz anastomozlar özelleşmiş damarlardır ve kapiller yatakta kanı bypass edebilirler. Bu damarların duvarları, zengin sempatik innervasyon ağına sahip kalın vasküler düz kaslardan oluşmuştur (36, 37).

Derinin normal total kan akımı 100 gr doku için 20 ml/dk'dır. Bu miktar akut sempatik blokaj veya ısıtma ile arttırılabilir. Her iki yöntemde de artış, besleyici kapiller yatağın arteriovenöz anastomozlarda bypass edilmesiyle olmaktadır (36, 37).

Kan akımının regülasyonu sistemik ve lokal seviyelerde olmaktadır. Derinin primer fonksiyonu, termoregülasyondur ve sistemik sinir sistemi tarafından regüle edilmektedir. Deri kan akımının lokal kontrolü veya otheregülasyonu normal intakt derinin dolaşımında minimal rol oynamaktadır (36).

1.2.2 Deri kan akımının sistemik kontrolü

1.2.2.1 Nöral regülasyon

Cilde gelen kan akımının düzenlenmesi nöral ve humoral olmak üzere iki merkezle sağlanır. Dolaşımın düzenlenmesinde en önemli merkez, hipotalamus tarafından kontrol edilen nöral sistemdir. Kan akımının kontrolünü sağlamada iki yol

kullanılabilir; vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon. Nöral regülasyon ağırlıklı olarak sempatik vazokonstriktör liflerle sağlanır. Bu liflere ek olarak birkaç tip reseptör vardır. Alfa adrenerjik reseptörler, deride en çok bulunanlardır ve vazokonstriktif etkiden sorumludurlar. Beta adrenerjik reseptörler vazodilatatör etkilidirler. Serotonerjik reseptörler vazokonstriktif etkiden sorumlu olup, arteriovenöz anastomozlara yerleşmişlerdir. Sempatik adrenerjik tonus arttığında vazokonstriksiyon ve deri kan akımında azalma, azaldığında özellikle arteriovenöz anastomozlarda vazodilatasyonla sonuçlanır (24, 36).

1.2.2.2 Humoral regülasyon

Adrenalin ve noradrenalin direk olarak alfa adrenerjik reseptörleri etkileyerek vazokonstriksiyona neden olurlar. Nitrik oksit (NO), damar duvarına etki ederek vazodilatasyon yapan birçok maddenin ortak mediatörüdür. Asetilkolinin vazodilatasyon etkisini gösterebilmesi için NO üretme sahip intakt endotel varlığı gerekmektedir. İntakt endotel olmadığında ise asetilkolin vazokonstriktif etkisi ortaya çıkar. NO salınımını stimüle ederek vazodilatasyona sebep olan mediatörler arasında; serotonin, trombin, adenosin difosfat (ADP) ve histamin yer almaktadır. Histamin ve bradikinin vazodilatasyon yaparken, serotonin vazokonstriktif etkilidir. Birkaç araşidonik asit metaboliti, prostoglandinler ve tromboksanlar mikro dolaşımında birbirlerine zıt etkilere sahiptirler. Tromboxan A₂ (TxA₂), Prostoglandin F₂alfa (PGF₂α) potent vazokonstriktiftir. Prostoglandin E₁ (PGE₁) vazodilatatif ve prostasiklin (PGI₂) potent vazodilatatif olduğu kadar trombosit agregasyonunu inhibe eder. Eklenilen araşidonik asit metabolitleri, lökotrien C₄ ve D₄ (LTC₄, LTD₄) aynı zamanda cilt mikro dolaşımında artışa yol açarlar. Endotelinler endotel tarafından sentezlenen bir grup polipeptid olup vazokonstriktif etki göstermektedir (24, 36).

1.2.3 Deri kan akımının lokal kontrolü

Deride metabolik olaylar, diğer organlardakine göre daha az olsa da hiperkapni (PCO₂ artışı), hipoksi (PO₂ azalması), asidoz (pH azalması) ve interstisyel alanda potasyum artışı gibi metabolik faktörler vazodilatasyona neden olur (36).

Miyojenik kontrol, arterioler düz kasın kontraksiyonu ile damar içi basıncın arttırılmasına etki eden önemli düzenleyici mekanizmadır. Perfüzyon basıncındaki artış, cilt damarlarında -özellikle 100 mikron altındaki arteriollerde- dolgunluğa yol

açarak vazokonstriksiyonla sonuçlanır. Böylece artmış basınca karşı normal kan akımı korunmuş olur. Lokal hipotermi, kan akımının azalmasına yol açmaktadır. Ağır iskemi gibi dolaşım yetmezliğinin ağır patolojik koşullarında başlı başına kan viskozitesi bile akış hızını etkileyebilir (24, 36).

Kan akımının düzenlenmesinde göz ardı edilememesi gereken bir diğer etken, travma sonrası damar duvarı ve kan hücreleri arasındaki iletişimidir. Cerrahiye bağlı olsun ya da olmasın travma oluştuğunda endotel hücre hasar görür ve tromboz, iskemi ile sonuçlanır. Dokuların yaşaması için reperfüzyon gereklidir. Reperfüzyon, reaktif oksijen metabolitlerini oluşturur, nitrik oksit üretimini azaltır. Sonuçta nötrofil adezyonu ve vazokonstriksiyon artar (36, 37).

Özetle, kutanöz kan akışının kontrolü esas olarak sempatik vazokonstriktif lifler tarafından gerçekleştirilir. Derinin primer fonksiyonu termoregülatör organ görevi yapmasıdır (36).

Tablo 1. Kutanöz mikrosirkülasyonu etkileyen faktörler

Sinirsel	Metabolik	Humoral	Fiziksel
Alfa adrenerjik	Hipoksi	Epinefrin	Viskozite
Beta adrenerjik	Asidoz	Serotonin	Hipotermi
Serotoninerjik		Tromboksan	Hipertermi
Kolinerjik		Histamin	Myojenik distansiyon
		Bradikinin	
		PGE	
		PGF-2	

1.3. Fleplerde meydana gelen değişiklikler

1.3.1 Patofizyolojik değişiklikler

Flep kaldırıldığında, flebin dolaşımını sağlayan damarsal yapılar zarar gördüğünden flepte kan akımını düzenleyen denge bozulur. Sempatik innervasyon kaybolur ve iskemi hali başlar. Deri; termoregülatör organ görevini yerine getirme bir yana, tekrar hemodinamik dengesini kurarak yaşamaya çalışan bir organ halini alır. Flebin yaşayabilmesi için besleyici dolaşımın sağlanması ve iskemi hasarının en aza indirilmesi gerekmektedir. Bu patolojik durum operasyonu takip eden 8-12 saat içinde düzeltilmediği takdirde zarar geri dönüşümsüz olacaktır (38, 39).

1.3.2 Anatomik değişiklikler

Cerrahi travmanın yol açtığı inflamatuvar yanıt sonucu flep pedikülündeki subdermal pleksusun küçük arterlerinin sayı ve boyutu artar. Cerrahi hasara bağlı enflamatuvar reaksiyon sonucu oluşan flep pedikülündeki damar sayısında artış 2-3 hafta devam eder. Sanılanın aksine kaldırılan fleplerde yeni longitudinal damarlar oluşmaz, bunun yerine transvers uzanan damarlar arasında önceden var olan anastomozlar genişler. 4-5 gün sonra çevre dokulardan ilerlemeye başlayan yeni damarlar flep damarlarıyla bağlantı kurarlar. Katekolaminler, flep kaldırıldıktan 18 saat sonra ortadan kaybolmaya başlarlar ve 30 saat sonunda tümüyle yok olurlar. Tekrar ortaya çıkmaları reinnervasyon göstergesidir ve 4-8 haftayı bulur (35, 36).

Yapılan deneysel çalışmalarda noradrenalin (NA) seviyeleri akut rat fleplerinde ve geciktirilmiş domuz fleplerinde ölçülmüştür. Ratlarda NA tükenmesi 6-24 saat arasında olurken, geciktirilmiş domuz fleplerinde NA azalması 2 saatte belirgin olmuş ardından kademeli olarak 10 gün içinde tekrar normale dönmüştür. Geciktirilmiş domuz flepleri sempatik innervasyonunu kaybetmemekte ancak geçici nörotransmitterler tükenmektedir. Sempatik sinirlerin zarar görmesi, vazokonstriktör nörotransmitterlerin kendiliğinden uyarılmasına yol açmaktadır. Bu durum, akut meydana geldiğinde mikro damarlarda belirgin olarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır (36).

Yapılan çeşitli çalışmalarda flep cerrahisi yapıldıktan sonraki 4-5. günlerde doku çevresinden flep içinde doğru yeni damar gelişimi olduğu, bunların flepte var olan damarlarla birleştiği gösterilmiştir (36).

1.3.3 Hemodinamik değişiklikler

Deri flebinin kan akımında oluşan değişiklikler radyoaktif izotop ve mikrosferler kullanılarak araştırılmıştır. Ratlarda kaldırılan bipediküllü geciktirilmiş fleplerle, random ve arteriyel primer fleplerin kan dolaşımındaki değişiklikler incelendiğinde; random flebin kaldırılmasını takip eden ilk gün flep pedikülündeki kan akımı %100 iken, bu akım flep distalinde %18'e düşer. Flep distalindeki kan akımı 1. haftada %65'e, 2. haftada %75'e yükselir. Bipediküllü fleplerde arteriyel uçta kan akımı kontrol grubunun %135'ine artış göstermiş, orta kısmında akım %70 azalmış ve kutanöz uçtaki akım %100 bulunmuştur. Kan akımı yaklaşık bir ayda

normal seviyeye döner. Mikrosfer tekniği yapılan akut köpek flepleri ve bipediküllü geciktirilmiş domuz flepleri çalışmalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur. Reinisch (40) domuz fleplerinin distalindeki sıcaklık artışının, arteriovenöz şantlarda besleyici olmayan kan akımından olduğunu ileri sürmüştür. Reinisch'in (40) tek pediküllü akut ve bipediküllü geciktirme fleplerinden elde ettiği sonuçlar, akut bir flebin distal parçasında oluşan yetmezliğin, arteriovenöz şantlardan geçen besleyici olmayan akımdan olduğunu göstermiştir. Sasaki ve Pang (41) akut rat fleplerinde erken postoperatif dönemde ilk 6 saat içinde düşük olan total kan akımını, besleyici akımı ve arteriovenöz şant akımının 12-24 saat içinde sürekli arttığını gözlemişlerdir.

Kerrigan (42), domuzlarda akut deri fleplerinde arteriovenöz şant akımını incelemiştir. Radyoaktif işaretlenmiş mikrosferler kullanarak total kan akımını 50 μm 'lik sferlerle ve besleyici kan akımını 15 μm 'lik sferlerle ölçmüştür. Sonuçta akut olarak kaldırılan fleplerde görülen distaldeki yetmezliğin primer nedeninin arteriyel yetmezlik olduğu belirlemiştir. Ancak flep distalinde arteriovenöz şant akımının arttığını ispatlayacak kanıt bulamamıştır. Pang ve ark. (43) geciktirilmiş flepleri ekledikleri çalışmalarında elde ettikleri bulgular ile bu sonuçları desteklemişler, fakat onlar da akut ya da geciktirilmiş fleplerde flebin distal iskemik parçasında şant akımına dair bir bulguya rastlamamışlardır.

1.3.4 Metabolik değişiklikler

Flebin kaldırılmasıyla beraber iskemi oluşur, dokularda yetersiz oksijen gitmesiyle anaerobik mekanizma tetiklenir. Akut olarak kaldırılan fleplerde, flep distaline doğru ilerledikçe oksijen, glukoz ve adenzin trifosfat (ATP) miktarı azalırken karbon dioksit ve laktat artar. Glukoz tüketimi ilk üç günde en yüksek seviyede olup yedinci günde normale döner. Akut evrede siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyesi düşmekte fakat flebin yaşayabilen parçasında 12 saat sonra artmaktadır (37).

Fleplerin iskemik parçasında anaerobik metabolizma ve toksik süperoksit radikallerinin üretimi artar. Bu radikaller ksantin metabolizmasının yan ürünüdür ve flep yaşayabilirliğine zararlıdır. Serbest radikal toksisitesine karşı savunmada anahtar rol oynayan süperoksit dismutaz (SOD) enzim seviyesi geciktirilmiş rat fleplerinde normalken, akut rat fleplerin distal parçasında düşük bulunmuştur. Süperoksit

radikallerinin üretiminin allopurinol kullanılarak engellenmesinin ve eksojen olarak SOD verilmesinin iskemik dokularda sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir (37).

Kan viskozitesinin azalmasının kan akımını arttırdığı bilinmektedir. Bu bilgiden yola çıkan araştırmacılar kan protein düzeyinde düşme ve aneminin flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmişlerdir. Cherry ve ark. (44) gerek iskemik deri fleplerinde gerekse az iskemik fleplerde reperfüzyonundan 24 saat sonra fibrinolitik aktivitenin azaldığını, fibrinolizisin düştüğünü bildirmişlerdir.

İskemiye bağlı olarak trombosit agregasyonunda ve araziidonik asit yolunda değişiklikler olmakta, PGI_2 ve TXA_2 yapımı değişmektedir. Gecikleştirilmiş fleplerde, PGI_2 seviyeleri ameliyattan 7 gün sonra maksimumuma yükselmektedir (37, 45, 46).

Flep kaldırıldığında cilt kan damarları ve sempatik sinirler kesilmektedir, kan damarları kesilince doğal olarak kan akımı azalır. Ayrıca flebin kaldırılmasıyla beraber sempatik etkili vazokonstriktörlerin salınımı nedeniyle mevcut kan akımı daha da azalır. Bu da doku iskemisine neden olur. Flep distalinde ilk 12 saat yetersiz kan akımı olduğunda iskemi geri dönüşsüzdür, bu durum flep nekrozuyla sonuçlanır. İskemi meydana geldiğinde, metabolik vazodilatatörler (karbon dioksit, laktat, prostaglandinler, histamin vb) etki ederek kan akımını arttırmaya çalışırlar. Flebin kaldırılmasını takip eden 12-48 saat içinde sempatik vazokonstriktör maddeler azalır, böylece kan akımı artar. Fleplerin beslenmesi flep kenarlarından ve tabanından 4-5.günlerde oluşan yeni kollateral dallanmalarla desteklenmektedir (37).

1.4. Yara İyileşmesi

Normal anatomik yapı veya işlevde bozukluk oluşmasıyla ‘yara’ meydana gelir. Yaralanmaya karşı doku bütünlüğünün yeniden sağlamak için vücuttaki doğal yanıtı ise onarımdır. Yara iyileşmesi birçok basamaktan oluşan oldukça karmaşık olan biyokimyasal ve hücrel olayların bütünüdür.

a) Doku hasarı: Yaralanan bölge içine kanama oluşmaya başlar. Hasara uğramış olan damarlar kan kaybını azaltabilmek için vasokonstriksiyona uğrayarak pıhtılaşma kaskadını etkinleştirirler (47). Kan, subendotelial tabakaya temas ettiğinde trombositler bölgedeki kollajene yapışarak tıkaç oluştururlar. Saniyeler içerisinde oluşup kanamayı durduran bu olaya ‘primer hemostaz’ denir.

b) Pıhtılaşma: Sekonder hemostaz ile sağlanır. Trombositler pıhtılaşma faktörlerini aktive ederken trombin de trombositleri uyarır (47). Hageman Faktörü, kompleman ve kinin sistemlerini uyarır. Ayrıca membran hasarı da araziidonik asit yolunu başlatır. Böylece ortama salınan kemotaktik ve vasoaktif düzenleyiciler birkaç dakika süren arteriyoller vazokonstriksiyona yol açar. Bunu aktif vazodilatasyon izler (48). Pıhtılaşma yollarının son ürünü olan fibrin, oluşan tıkaçı sağlamlaştırarak tam hemostazı sağlar. Pıhtı içerisindeki trombositlerin yoğun olan granüllerinden salgılanılan ADP, agregasyonu kolaylaştırırken, serotonin, histamin ve bradikinin ile birlikte damar geçirgenliğini artırır (49). Alfa granüllerinden salınan büyüme faktörleri (TGF-Beta, PDGF) ise inflamasyon hücrelerini kendilerine doğru çekerler (50).

c) Erken inflamasyon: Kompleman ürünlerinden C5a, bakteri kökenli peptid ürünleri ve TGF-Beta granülositleri yara bölgesine çeker. Yara, 24-48 saat içinde granulositler tarafından işgal edilir. Görevleri, bakterileri ve yabancı debrisini yaradan uzaklaştırmak, böylece enfeksiyonu önlemektir (50).

d) Geç inflamasyon: Dolaşımdaki monositler yara içine girdikten sonra makrofaj şekline dönüşürler ve 48-72 saat içinde yaradaki çoğunluk hücre grubu haline gelirler. Kompleman, pıhtılaşma bileşenleri, Ig G fragmanları, kollajen, elastin yıkım ürünleri ve sitokinler makrofajları kendilerine çekerler. 72 saatten sonra T lenfositleri yaraya girer. İnterlökin 1, Ig G ve kompleman ürünleri tarafından yaraya çekilirler (40). Salgıladıkları lenfokinlerden, interferon gammanın endotel üzerinde bağışıklık düzenleyici etkisi vardır. Çeşitli lenfokinlerin fibroblast birikimi ve kollajen sentezi üzerine hem uyarıcı hem de engelleyici etkileri vardır (51).

e) Fibroblast göçü / Kollajen sentezi: Fibroblastlar büyüme faktörlerinin uyarıları ile ekstrasellüler matriks içinden yaraya doğru göç ederler. Pıhtıdaki fibrin, fibronektin ve kollajen liflerine yapışarak çoğalırlar. Fibronektin boyunca ilerleyerek yarayı çaprazlarlar ve kollajen sentezi için bir ağ oluştururlar. Yedinci günde yaradaki çoğunluk hücre grubudurlar. 5-7. günde kollajen sentezlemeye başlarlar ve bu sentez 2-3 haftaya kadar artar. Yüksek laktat düzeyi, yeterli oksijen düzeyi, TGF - Beta kollajen sentezini uyarır (51).

f) Anjiogenez: Yeni kan damarlarının oluşumudur, 4. günde belirginleşir. Primer uyarıcısı VEGF'dir. Erken dönemde trombositlerce salgılanan TGF-Beta ve PDGF'de dolaylı olarak anjiogenezi uyarır. Makrofajlar salgıladıkları TNF- α ve FGF gibi maddelerle anjiogeneze de anahtar rol oynarlar. Endotel hücreleri bir kez çoğalınca yara yüzeyinde kapiller tomurcuklar oluştururlar. Doku plasminojen aktivatörü ve kollajenaz, kapiller tomurcuklardan köken alır ve hücrel invazyonun çevredeki kötü vaskülarizasyona sahip doku içine ilerlemesini sağlarlar. Bu yapı diğer halkaları birbirine bağlar ve yeni bir kapiller yatak oluşturur. Eritrositler ve plazma, yeni mikrodamarlarda dolaşmaya başlar (49, 52). VEGF ve diğer anjiogenik maddelerin üretimi onarım kaskatlarında epidermal ve internal yaralarla, kemik kırıklarında önem göstermektedir (49).

h) Epitelizasyon: Epitel hücrelerinin mitozu yaralanmayı takip eden 48-72. saatlerde başlar. Epitelizasyonu düzenleyen en güçlü büyüme faktörü EGF'dir. Epitelyal örtü hızı artması için yara temiz, bazal lamina sağlam ve yara nemli tutulmuş olmalıdır. Kısmi kalınlıklı yaralarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma olurken, tam katlı yaralarda epitel yalnızca yara kenarlarından ilerler. Epitel rejenerasyon basamakları;

1. Basal hücrelerin mobilizasyonu
2. Hücrelerin zedelenen alana göçü
3. Göç eden hücrelerin mitozu
4. Yara alanındaki boşluk dolup hücreler birbirlerine temas edince göç ve mitozun bitmesi, hücrel farklılaşmanın tamamlanması (49, 50).

Epitelyal hücrelerin yara üzerindeki hareketi 24 saatte birkaç milimetredir. Yeni oluşan epitel hiçbir zaman normale dönüşemez (50).

ı) Olgunlaşma (remodelasyon) fazı: Kollajen yapım ve yıkımı ekstrasellüler matriks remodelasyonu ile birlikte devam eder ve 21 gün sonra sabit bir dengeye ulaşır. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granülositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları tarafından sağlanmaktadır. Bu enzimler TGF-Beta tarafından inhibe edilir. Kollajen miktarı, çapraz bağlanma yoğunluğu ve yapım yıkım arasındaki denge yaranın gücünü belirler. Erken dönem yara iyileşmesinde çoğunlukla embriyonik Tip III kollajen bulunurken, normal deri oranı (4/1 = Tip

I/Tip III) elde edilene kadar Tip I ile Tip III kollajen yer değiştirir. Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi yoğunluğu gibi birçok değişken belirler. Yeniden şekillenme hiçbir zaman eski haline benzemez. Deri ve fasya en fazla normal gücünün %80'ine ulaşabilir (49, 50).

1.4.1.Yetersiz yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi organizmanın tamamını ilgilendirir, organizmadaki her hangi bozukluk yara iyileşmesini etkiler. Organizmanın en sık karşılaştığı bozukluk olan travma ve buna eşlik eden beslenme bozuklukları katabolik ortam yaratarak iyileşmeyi olumsuz etkiler. Bu hastalarda glukoneogenez ve erken hiperglisemi gelişerek negatif azot, potasyum ve fosfor dengesi ortaya çıkar. Ayrıca serum serbest yağ asidi derişiminde artış ve ketozis, sodyum klorür ve su tutulumu, askorbik asit, tiamin, riboflavin, nikotinamid ve vitamin A düzeylerinde düşüş, çinko, bakır ve demir düzeylerinde eksiklik oluşur (49).

Diyabetik hastalarda fagositoz ve iltihabi hücre göçünde ortaya çıkan bozukluklar iyileşmeyi bozarak enfeksiyonlara yol açmaktadır. Ayrıca fibroblast ve endotel hücre çoğalması ile epitelizasyonda bozukluklar, kollajen birikimi ve yara gücünde azalma görülmektedir. Nöropati ve vasküler sorunlar da iyileşmeyi kötü etkilemektedir (52).

Protein eksikliği inflamatuvar faz, anjiogenez, matriks oluşumu ve remodelasyonu olumsuz etkiler. Uzun süre intravenöz beslenen hastalarda esansiyel yağ asidi eksikliklerinin de iyileşmeyi geciktirdiği gösterilmiştir (52).

Vitamin A fibroplazi, kollajen çapraz bağlanması ve epitelizasyonu uyarır. Vitamin C, kollajen sentezinde lizin, prolinin hidroksilasyonunda kofaktördür. Nötrofil süperoksid yapımı ve bakterilerin yok edilmesinde gereklidir. Her hangi birinin eksikliğinde yara iyileşmesi bozulur (52).

Çinko, protein sentezinden sorumlu RNA ve DNA polimerazı da içeren birçok enzim sisteminde kofaktördür. Bakır ise kollajen liflerinin çapraz bağlanmasından sorumludur (52).

İyonize radyasyonun deri ve yara iyileşmesi üzerine zararlı etkileri deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Bu etki, yüksek enerjili elektronların DNA'yı

hasarlaması sonucu oluşmaktadır. Hızlı bölünen hücreler iyonize radyasyondan en fazla etkilenirler (49).

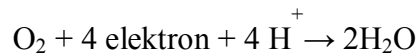
Steroidler, araşidonik asit ürünlerinin salınımını ve makrofaj göçünü engelleyip, nötrofil ve lenfositik T hücre işlevini bozarak inflamasyon basamağını belirgin olarak etkiler. Ayrıca prokollajen sentezini engelleyerek yara kontraksiyonunu, epitelizasyon ve anjiogenezi geciktirir (49). Yapılan çalışmalarda steroidin antianjiogenetik etkinliği olduğu, vitamin A'nın bu etkileri tersine çevirdiği gösterilmiştir. Kronik olarak steroid kullanan hastaların dermislerinde incelleme ve kollajen miktarında azalma gözlenir (49).

Yaş etkeninin de yara iyileşmesinde önemlidir. İltihabi yanıt da yaşla birlikte azalır. İyileşme basamakları geç başlayıp yavaş seyreder ve hiçbir zaman genç yaş grubu düzeyine ulaşamaz (49, 52).

İskemi, granülasyon dokusu ve ekstrasellüler matriks sentezini ciddi şekilde bozar. Yara iyileşmesi sırasında oksijen gereksinimi normal dokuya göre çok artmıştır. Nötrofillerin oksijene bağımlı olması nedeniyle enfeksiyonlara eğilim artar. İskemiye yol açan etkenler arasında diyabet, ateroskeroz, vaskülit, ağır anemi, kronik ülserlerdeki aşırı fibrozis, bağ dokusu hastalıkları ve radyasyon sayılabilir (49, 52).

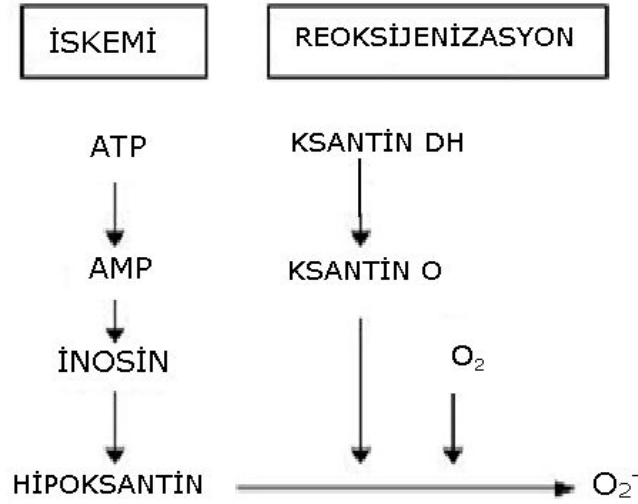
1.4.2. Serbest oksijen radikalleri ve yara iyileşmesi

Hipoksi, doku zedelenmesinin sonucu olup onarım için uyarıcı bir etkindir. Ancak yaralanmayla beraber ihtiyaç duyulan moleküler oksijen miktarı artar. Yara hücreleri kendilerine sunulan oksijeni daha fazla kullanarak anjiogenezi, kollajen yapımı, matriks birikimi ve epitelizasyonu hızlandırmaktadır (47). Lökositlerin işlevleri de oksijene bağımlı olup ortaya reaktif oksijen metabolitleri çıkar. Bunlar, oksijen radikalleri olarak adlandırılmışlar, bazı iskemik inflamatuvar olaylarla ilişkilendirilmişlerdir. Oksijen iyileşmede olumlu etkilere sahipken, metabolitleri doku hasarı yaratabilmektedirler (53, 54). Vücutta oksijen redüksiyonunun %98'i mitokondri içerisindeki sitokrom oksidaz sistemi ile katalize edilmektedir (55). Bu redüksiyon dört elektron gerektirir ve ortaya su çıkar:



Bu tetravalan redüksiyonun tersine univalan oksijen redüksiyonlarında oldukça reaktif ve potansiyel olarak sitotoksik metabolitler ortaya çıkar:

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde çift değil tek bir elektron içeren moleküllerdir. Bu tek elektron, oksidasyon ve redüksiyon potansiyeline sahiptir. Oksijen molekülüne bir elektron eklenmesiyle süperoksit radikali (O_2^-), iki elektron eklenmesiyle hidrojen peroksit (H_2O_2), üç elektron eklenmesiyle ise oldukça reaktif olan hidroksil radikali ($OH^\cdot$) oluşur. Hidrojen peroksit tek elektron içermediğinden bir radikal değildir. Ancak hidroksil yapımı için güçlü bir oksidandır. Süperoksit radikali, hücrelere moleküler düzeyde saldırarak doğrudan hidroksil gibi ikincil radikaller yaratır ya da iltihabi yanıtı uyatarak dolaylı yoldan toksik olabilir. Oksijenin tetravalan redüksiyonundan kaçan yaklaşık %1-2'lik oksijen substratı univalan redüksiyon ile metabolize edilir. Radyasyon ve kimyasal hasar diğer potansiyel kaynaklardır (55).



Şekil 9. İskemi ve reperfüzyon olayında oksijen radikallerinin oluşumu

Klinik olarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunda ksantin oksidaz ve ksantin dehidrogenaz olmak üzere iki enzimin önemli rolü vardır. Ksantin oksidaz nükleik asit yıkımında rol oynar. Normal dokularda ksantin dehidrogenaz olarak bulunur ve elektron alıcı olarak oksijen yerine NAD^+ kullanır. Ancak iskemi varlığında, ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüştürülmesi ile bu oran tersine döner. Ksantin ile ürik asidin yanı sıra süperoksit radikali ve hidrojen peroksit oluşur (55) (Şekil 9).

Nötrofiller ve diğer iltihabi hücreler, NADPH'yi NAD^+ 'ye okside eden plazma membranına bağımlı NADPH dehidrogenaz enzim sistemini aktive edebilir. Sonuçta süperoksit radikalleri ortaya çıkar. Bunlar iltihabi yanıtın hücre içi öldürme yeteneğinin de önemli parçasıdır (55).

Serbest oksijen radikaller ve doku hasarı: Oksidanlar birçok insan dokusunda ve yaşlanma olgusunda rol oynamaktadır. Doku onarım basamaklarının tümünde oksidanlar önemli role sahiptir. Oksijen radikalleri yara iyileşmesi için hem yararlı hem de zararlı olabilen inflamatuvar olaylar zincirini başlatabilir. Oksijen radikallerinin, prolin ve lizin artıklarını nonenzimatik olarak hidroksile ederek kollajen yapımını artırdıklarını retrolental fibroplazi, dupuytren ve peyronie hastalıkları ile pulmoner alveolit ve venöz staz ülserlerinde gösterilmiştir (56). Oksijen kökenli radikaller ekstrasellüler matriks içine salındıklarında hyaluronik asit ve kollajeni bozarak, fosfolipid membranındaki yağ asitlerini perokside edip hücre zarlarını parçalayarak, lizozom ve mitokondri gibi organelleri saran membranları hasarlayarak ve $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz, Ca^{++} ATPaz, glutamin sentetaz ve alfa-1 proteinaz inhibitörü gibi önemli protein sistemleri ile etkileşerek hücre hasar oluştururlar (57). Yaşlılık, ilaçlara bağlı hemolitik anemiler, vitamin A-E eksiklikleri, hiperoksijenasyon sendromları, iskemi reperfüzyon sendromları, paraquat, karbondotetraklorit, kemoterapötik ajanlar ya da karsinojenlere bağlı olarak oluşan kimyasal doku hasarı serbest radikalleri arttırarak özellikle hücre içi organel membranlarında peroksidasyon ile hasar oluşturur. İnflamatuvar hastalıklarda ise süperoksid dismutaz ve katalaz derişimlerinde azalma ile birlikte hücre dışı bileşenlerde hasar oluşur. Bununla birlikte trizomi 21, bazı psikiyatrik hastalıklar ve enzim eksikliklerinde ise hücre içi süperoksit dismutaz miktarındaki artış ile birlikte oksijen radikallerinin oluşumunda azalma ve enfeksiyona eğilim gözlenilir (57).

Kronik yaralarda özellikle venöz bacak ülserlerinde, iskemi ve hipoksiye bağlı venöz ülserleşmelerde destrüktif oksidanlar ve serbest oksijen radikalleri dokular için toksik etki göstermektedirler. Bu toksik etkileri sonucunda doku nekrozu oluşmaktadır. Ek olarak cilt kapillerlerinde sıkışan lökositler vasıtalı serbest radikaller ile nötrofillere bağlı damar tıkanmalarında serbest radikallerin endotelial hücre hasarları ile cilt iskemileri ve sonrasında cilt ölümleri gerçekleşmektedir (58).

Shukla ve ark. (59) ise farklı serbest radikal uzaklaştırıcılarının varlığını ve bununla birlikte enzimatik ve nonenzimatik olarak cilt yaralanmasının ardından azaldığını göstermiştir. Yanık yarasında oksidanlar, mikrovasküler permeabilite, hücre lipid peroksidasyonu lokal-sistemik inflamasyonun başlatılması ve devamında interstitiyel matriks ayrılmasında makrofajların fagositik güçlerinde azalma, hücresel DNA'da değişme ve araşidonik asit metabolizmasında etkili olurlar (60).

Koruyucu düzenekler: Oksidasyona karşı biyomembranların bütünlüğünün korunması yaşamsal önem taşımaktadır. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve oksijene indirger. Hidrojen peroksit katalaz ya da glutatyon peroksidaz ile oksijen ve suya indirgenir. Hidroksil radikali oluşumu ise O_2 ve H_2O_2 miktarları düzenlenerek ayarlanılmaya çalışılır. Vitamin E en temel lipitte çözünen, zincir kırıcı antioksidandır. Biyolojik olarak en aktif formu alfa-tokoferoldür. Vitamin C, suda çözünen ve daha çok sitozolde yer alan zayıf bir antioksidan olmasına karşın Vitamin E ile bir araya geldiğinde yıkımını azaltarak bu maddeyi koruyucu etki göstermektedir. Plazmada çok daha fazla bulunan ürik asit de vitamin C gibi davranan antioksidanlardan birisidir. Bu üç madde plazmadaki toplam radikal yakalama aktivitesinin % 50-70'inden sorumludur (56). Glutatyonun da vitamin C ile sinerjistik hareket ettiği gösterilmiştir (61). Beta-karoten, dimetil sülfoksit ve seruloplazmin de diğer antioksidanlardır. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol, iskemik dokularda serbest oksijen radikalleri yapımını azaltmaktadır (56).

1.5 *Rosmarinus officinalis*

1.5.1 Doğası

Rosmarinus officinalis (Biberiye) 50-100 cm yükseklikte çalı görünüsünde kışın yaprağını dökmeyen çiçekleri soluk mavi renkli, çok yıllık bir bitkidir (Şekil 10). Genellikle maki florası içerisinde bulunan bu tür özellikle ülkemizde Güney Anadolu'da bulunmaktadır (3).



Şekil 10. *Rosmarinus officinalis* (Biberiye bitkisi)

1.5.2 Kimyasal yapısı

Rosmarinus officinalis bitkisinin etkinliğinin ölçülmesi amacıyla uçucu yağı kullanılmıştır. *Rosmarinus officinalis* uçucu yağı tam çiçekli uçlardan, dallardan ve yapraklarından su buharı distilasyonu ve organik çözücüler kullanılarak elde edilebilir (62). *Rosmarinus officinalis* bitkisinin uçucu yağlarının kimyasal kompozisyonu farklılık gösterir. Bu farklılık bitkinin melez olup olmamasına, iklime, toprak ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (63).

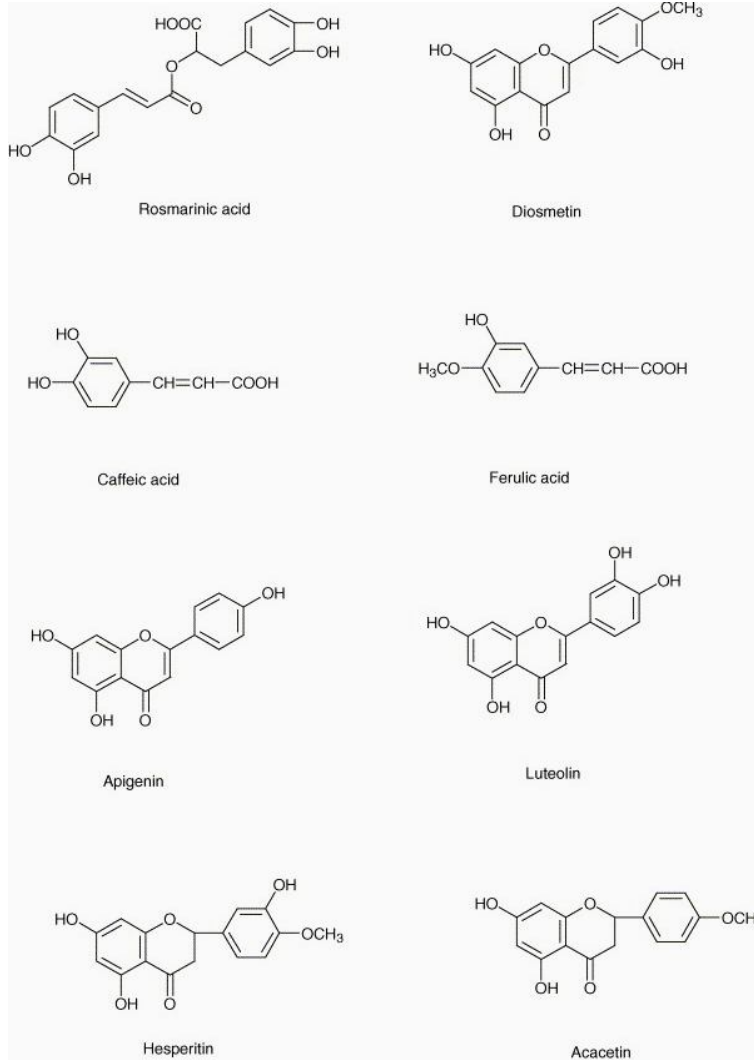
Genel olarak biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) bitkisinin yaprakları ve çiçekli dallarından su buharı distilasyonu sonucunda % 1-2 uçucu yağ, % 8 tanen ve acı madde elde edilebildiği, bu uçucu yağın bileşenlerinin de % 20 bornil asetat, % 5-12 kafur, % 15-30 cineol ve bir miktarda pinenden oluştuğu bildirilmiştir (62, 64).

1.5.3 Uçucu Yağ Bileşenleri

Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) bitkisinin 15 farklı genotipi mevcuttur. Taban koşullarda yetiştirilen biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) genotiplerinin temel uçucu yağ bileşenlerinin oranları genotiplere göre değişim gösterir. Bileşenler ve bu bileşenlerin en düşük ve en yüksek değerleri yüzde olarak; alfa-pinen % 7.3-37.8, kampen % 0-12.1, mirsen % 0-6.6, simol % 0-4.5, limonen % 0-7.2, 1.8 cineol % 13.6-67.3, kamper % 2.2-48.3 ve borneol % 1.3-12.7 arasında saptanmıştır (Tablo

2). Bu bileşenlerin dışında çok sayıda bileşenler az miktarlarda da olsa biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) uçucu yağında bulunabilmektedir (62).

2005’de yapılan bir çalışmada değişik bölgelerden toplanan biberiyelerin uçucu yağlarında toplam 19 çeşit bileşen bulunarak bunların en önemli tipik özellikleri ve bölge populasyonlarının uçucu yağ bileşenleri belirlenmiş, bu sonuçlara göre; Alanya ve Aydın örneklerinde en çok 1.8-cineol (ökaliptol) ve kamfor bulunmasına karşılık, Sinop numunesinde kamfor, 1.8-cineol ve verbenon bulunması dikkat çekmiştir. Çünkü biberiye uçucu yağlarının ökaliptol tipi, kamfor-borneol tipi, alfa-pinen-verbenon tipi ve mirsen tipi gibi gruplar altında toplandığı belirtilmiştir (62).



Şekil 11. *Rosmarinus officinalis* içerdiği aktif maddeler ve kimyasal yapıları

Tablo 2. Farklı biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) genotiplerinde saptanan uçucu yağ bileşenleri ve en düşük-en yüksek yüzde oranları

	α -pinen	Kampen	Mirsen	Simol	Limonen	1.8 cineol	Kamper	Borneol
En yüksek	34.2	12.1	6.6	4.5	7.2	67.3	48.3	12.7
En düşük	6.0	0	0	0	0	13.6	2.2	1.3

Biberiye bitkisi genotiplerin uçucu yağ bileşenleri genelde 1.8 cineol, kamper ve alfa pinen yönünden diğer bileşenlere oranla oldukça yüksek yüzde oranlarına sahiptir. Literatürde bu üç maddenin fazla olduğu genotipler fazla olan madde adıyla anılmaktadır (62).

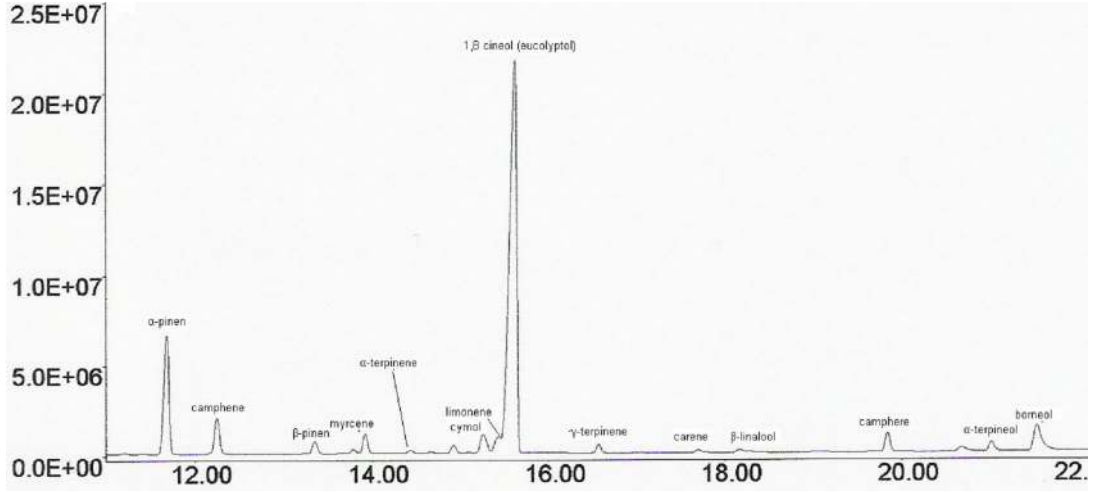
Türkiye’de biberiye bitkisinin Tarsus, Ege ve Kozan olmak üzere üç genotipi bulunmaktadır (62).

Tablo 3. Türkiye’de bulunan biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) genotipleri, bu genotiplerde saptanan uçucu yağ bileşenleri yüzde oranları

Genotipler	α -pinen	Kampen	Mirsen	Simol	Limonen	1.8 cineol	Kamper	Bornel
Tarsus	12.0	0	0	0	0	27.0	29.0	12.7
Kozan	13.5	4.1	2.2	2.8	2.4	67.3	2.2	5.3
Ege	15.7	5.1	0	3.5	3.8	62.6	4.2	5.1

Çalışmamızda kullanılan biberiye yağı Çukurova bölgesinden toplanan biberiye bitkisinden elde edilmişti. Fleplere sürülen biberiye yağının genotipi belirlenemedi ancak bu bölgede en sık bulunan Kozan genotipi olduğu öngörüldü.

Kozan genotipi; alfa pinen % 13.5, 1.8 cineol % 67.3 bileşenlerini daha fazla içermektedir. Kozan genotipi, uçucu yağının bileşenleri arasında fazla miktarda 1.8 cineol bulunduğu için 1.8 cineol genotipi denilebilir (62).



Şekil 12. Kozan Genotipinin Uçucu Yağ Bileşenleri

1.5.4 Tedavide kullanımı

Halk ilaçlarında biberiye uçucu yağının tedavide az miktarda mide ve bağırsak hastalıklarıyla ilgili kullanıldığını, deri ve akciğer yolu ile absorbe edildiğini ve bu yağın bileşenlerinden biri olan camporun merkezi sinir sistemini, solunum ve kan dolaşımını arttırıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (65). *Rosmarinus officinalis* 'in alternatif tıpta antispazmolitik, analjezik, diüretik, expektoran, antiepileptik, antiromatizmal, gaz giderici ve safra söktürücü gibi birçok kullanım alanı bulunmaktadır (3, 4). Halk arasında çeşitli amaçlarda kullanılsa da Türkiye'de onay almış bir ilaç formu yoktur. Modern tıpta tedavide kullanılmamaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Denekler

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen 245-307gr ağırlığında, Wistar albino cinsi, 12-14 haftalık 21 adet dişi rat kullanıldı. Çalışmadaki deneyler Fırat Üniversitesi Etik Kurulu 02.07.2008 tarihli 07 sayılı toplantıda alınan 32 nolu karar izni ile yapıldı.

2.1.1 Barınma

Ratlar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde her kafeste 5 rat olacak şekilde, 22-25°C sıcaklığındaki 12 saati ışıklı odalarda barındırıldı. Ratlara yapılan cerrahi müdahaleler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi ameliyathanesinde gerçekleştirildi.

2.1.2 Beslenme

Elazığ Yem Fabrikasından sağlanan standart rat yemi kullanıldı. İçme suyu olarak musluk suyu kullanıldı. Ratlara herhangi yem veya su kısıtlaması yapılmadı. Ratların ağırlıkları elektronik tartı (KERN CB 6K1N) ile gram olarak ölçüldü.

2.2 Deneysel protokol

2.2.1 İlaç uygulamaları

Ratlar her grupta 7 denek olacak şekilde üç gruba ayrıldı.

Grup 1, kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Ratların sırtında kranial pediküllü dikdörtgen şeklinde 8x2cm büyüklüğünde flepler kaldırıldı. Daha sonra kaldırılan bu flepler kaldırıldıkları yere dikildi. Flepler bir hafta süreyle günde iki kez 0,5 cc serum fizyolojik ile silindi.

Grup 2, Flep kaldırılmadan 30 dakika önce 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı (Biberiye yağı, Doğa Kimya), kaldırılması planlanan flebin üstüne kulak çubuğu ile sürüldü. Ardından flep kaldırılıp eski yerine dikildi. Cerrahi sonrası bir hafta süreyle günde iki defa flep kaldırılan alana 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı sürüldü.

Grup 3, Flep kaldırılmadan bir hafta önce kaldırılması planlanan alana günde iki defa 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı sürülmeye başlandı (Şekil 14). Birinci hafta sonunda kaldırılacak alana *Rosmarinus officinalis* yağı sürüldükten 30 dakika sonra flep kaldırılıp yerine suturize edildi. Cerrahi sonrası bir hafta günde iki defa 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı sürüldü.

2.2.2 Cerrahi uygulamalar

Ratlara cerrahi uygulama yapmak için 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar flakon, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg xylazin hydrochlorid (Rompun flakon, Bayer) intraperitoneal verilerek anestezileri sağlandı. Ratların sırtlarında random fleplerin kaldırılacağı bölgedeki kıllar traş edildi. Denekler sırtları yukarıya gelecek şekilde yatırıldı. Ratların sırtında kranial pediküllü dikdörtgen şeklinde 8x2cm büyüklüğünde flepler çizildi (Şekil 13).

Cerrahi saha polyvinylpyrrolidone solusyon (Batticon solusyon, Adeka) ile dezenfekte edildi. Ratların sırtında kranial pediküllü dikdörtgen şeklinde 8x2cm boyutlarında, pannikulus karnosus içeren random flepler kaldırıldı.

Kaldırılan flepler 0,5 cm aralıklarla konulan 4/0 keskin iğneli biosyn dikişler ile kaldırıldıkları yere dikildi. Kanama kontrolü yapmak için elektrokoter ya da hemostatik madde kullanılmadı.

Ameliyatı takip eden günlerde cerrahili alanlara pansuman yapılmadı. Deneylerin tamamlanma süresince deneklerden ölen olmadı. Cerrahi yapılan alanlarda enfeksiyon gözlenmedi.

2.2.3 Fleplerin değerlendirilmesi

Flepler, random flepler kaldırıldıktan birer hafta sonra değerlendirildi. Değerlendirme yapmak için 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar flakon, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg xylazin hydrochlorid (Rompun flakon, Bayer) intraperitoneal verilerek anestezileri sağlandı. Daha sonra her bir rata 0,5 ml fluorescein sodyum (Fluorescite ampül, %10, Alcon) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Flepler 20 dakika sonra wood lambası altında, fluoresceinin floresansı ile değerlendirildi. Transparan kağıt üzerine fleplerin yaşayan ve nekroze olan kısımları işaretlendi. Çalışmada yapılan cerrahi işlemler ile fleplerin yaşayan ve nekroze giden alanlarının görüntülenmesinde Nikon D80 dijital fotoğraf makinesi kullanıldı.

2.2.4 İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler ortalamalar $\pm$ standart hata (SH) olarak belirtildi. Ortalamalar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılık düzeyleri SPSS bilgisayar programı (SPSS Inc., ABD) ile “SPSS 12.0 for windows” istatistik programı kullanılarak yapıldı.

Grupların fleplerindeki yaşıyan alan ortalama alan karşılaştırılması parametrik testlerden varyans testi ve Post Hoc testlerden TUKEY kullanıldı. $P<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 13. Flep kaldırılması planlanan alanın çizilmiş görünümü



Şekil 14. Biberiye yağının kulak çubuğu ile sürülmesi

3. BULGULAR

3.1 Fleplerin yaşıyan alanlarının değeriendirilmesi

Ratların sırtlarından kaldırılan random fleplerin yaşıyan ve nekroze giden alanlarının hesaplanması transparan kağıtlar üzerinden dijital planimetre (Ushikata x-plan 360C+) yardımı ile yapıldı. Flep alanındaki nekroza bağılı oluşan kontraksiyonun yanıtıcı etkisini ortadan kaldırmak için hesaplamalarda yaşıyan kısımların alanları değeriendirildi. Yaşıyan flep alanları transparan kağıtlar üzerinden dijital planimetre ile cm² olarak hesaplandı. Nekroze flep alanları ise kaldırılan total flep alanı olan 16cm²'den yaşıyan flep alanın çıkarılmasıyla hesaplandı.

3.1.1 Grup 1'de fleplerin yaşıyan ve nekroz alanları

Bu gruptaki random flepler kaldırıldıktan bir hafta sonra yaşıyan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 29,81±0,32385 bulundu (Şekil 15).

Tablo 4. Kontrol grubundaki fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının cm² ve yüzde olarak elde edilen değeri.

Denek numarası	Yaşıyan Flep alanı (cm ²)	Nekroze Flep alanı (cm ²)	Yaşıyan Flep alanı (%)	Nekroze Flep alanı (%)
1	4,71	11,29	29,43	70,57
2	4,328	11,672	27,05	72,95
3	4,96	11,04	31	69
4	4,83	11,17	30,18	69,82
5	5,18	10,82	32,37	67,63
6	4,37	11,62	27,31	62,69
7	5,02	10,98	31,37	68,63
Ortalama	4,77	11,23	29,81	70,19

3.1.2 Grup 2'de fleplerin yaşıyan ve nekroz alanları

Flep kaldırılmadan 30 dakika önce 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı sürölüp, cerrahi sonrası bir hafta süreyle günde iki defa flep kaldırılan alana 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı sürülen grup 2'de yaşıyan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 58,99±1,29866 bulundu (Şekil 16).



Şekil 15. Grup 1’de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü.



Şekil 16. Grup 2’de flebin yaşayan ve nekroze alanlarının görünümü, okla gösterilen alanda belirginleşmiş damar mevcut.

Tablo 5. Grup 2’de fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının cm² ve yüzde olarak elde edilen değerleri

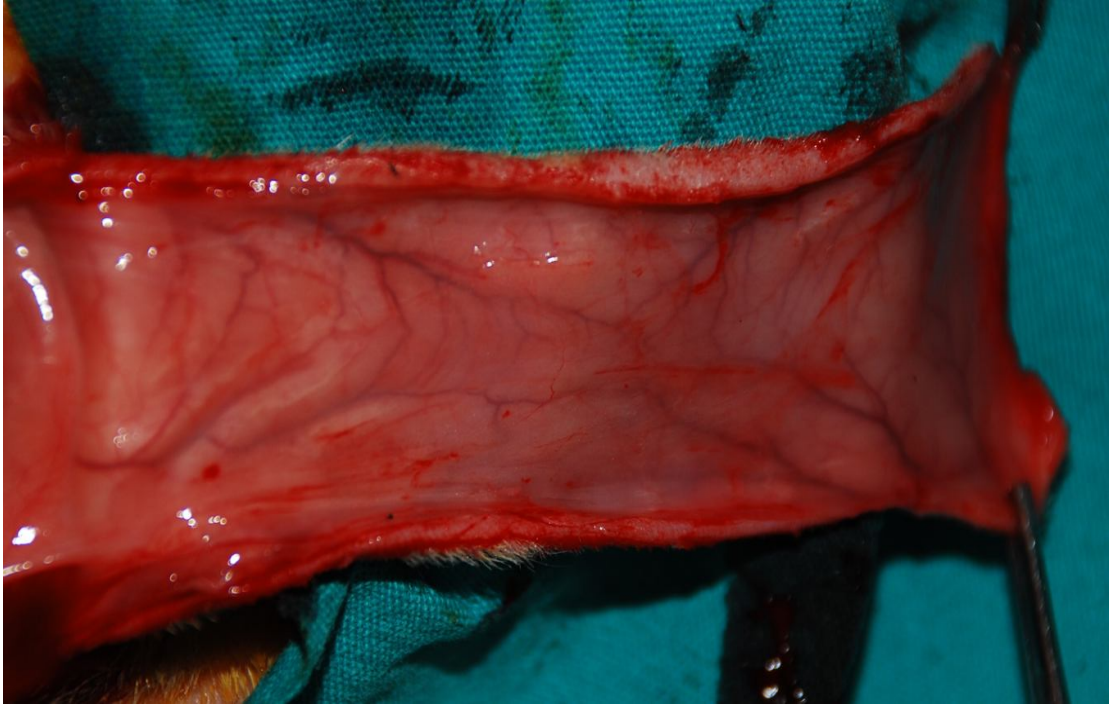
Denek numarası	Yaşıyan Flep alanı (cm ²)	Nekroze Flep alanı (cm ²)	Yaşıyan Flep alanı (%)	Nekroze Flep alanı (%)
1	9,37	6,63	58,56	51,44
2	8,3	6,7	51,87	48,13
3	9,74	6,26	60,87	39,13
4	11,638	4,362	72,73	27,27
5	8,81	7,19	55,06	44,94
6	10,391	5,609	64,94	35,06
7	7,83	8,17	48,93	51,07
Ortalama	9,43	6,57	58,99	41,01

3.1.3 Grup 3’de fleplerin yaşıyan ve nekroz alanları

Flep kaldırılmadan bir hafta önce kaldırılması planlanan alana günde iki defa 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı sürülmeye başlanıp, birinci hafta sonunda kaldırılacak alana *Rosmarinus officinalis* yağı sürüldükten 30 dakika sonra flep kaldırılıp cerrahi sonrası bir hafta günde iki defa 0,5 cc *Rosmarinus officinalis* yağı sürülen bu grupta yaşıyan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama % 67,68±1,02696 bulundu (Şekil 17). Bu grupta flepler kaldırıldığında diğer gruplardan farklı olarak, flep kaldırıldığında oluşan kanamanın Grup 1 ve 2’den fazla olduğu, flep damarlarının daha belirginleştiği gözlemlendi (Şekil 18).



Şekil 17. Grup 3’de flebin yaşıyan ve nekroze alanlarının görünümü, okla gösterilen alanda belirginleşmiş damar mevcut.



Şekil 18. Grup 3’de flep kaldırıldığında damarların görünümü.

Tablo 6. Grup 3’de fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının cm² ve yüzde olarak elde edilen değerleri.

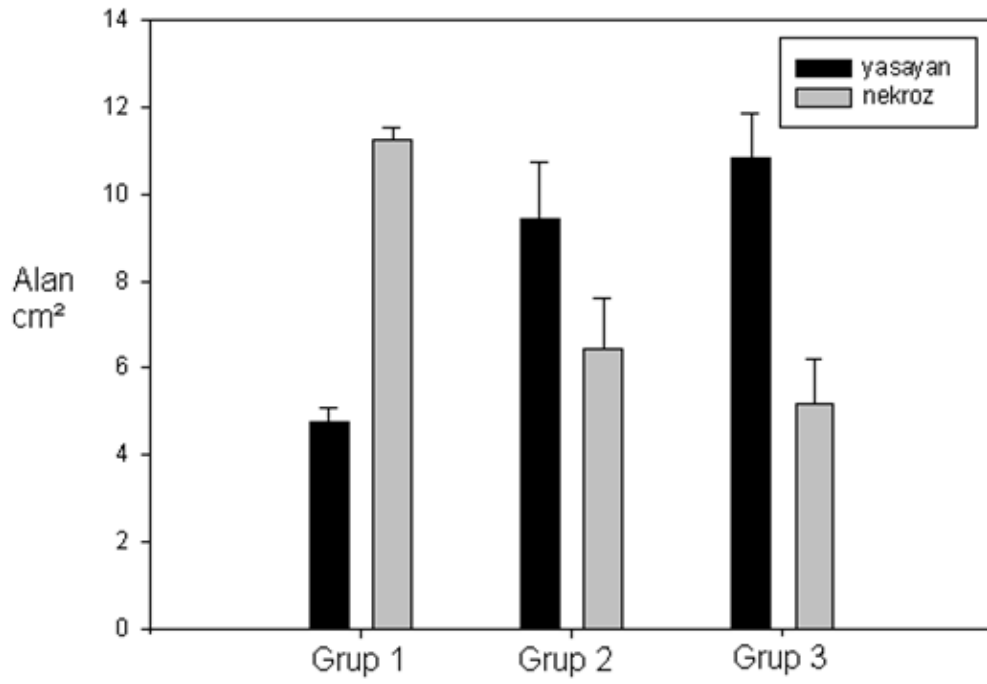
Denek numarası	Yaşıyan Flep alanı (cm ²)	Nekroze Flep alanı (cm ²)	Yaşıyan Flep alanı (%)	Nekroze Flep alanı (%)
1	11,57	4,43	72,32	27,68
2	10,231	5,765	63,95	36,05
3	8,92	7,08	55,75	44,25
4	11,73	4,27	73,32	26,68
5	10,56	5,44	66	34
6	11,75	4,25	73,44	26,56
7	11,04	4,96	69	31
Ortalama	10,828	5,172	67,68	32,32

3.2. *Rosmarinus officinalis*’in flepler üzerine olan etkileri

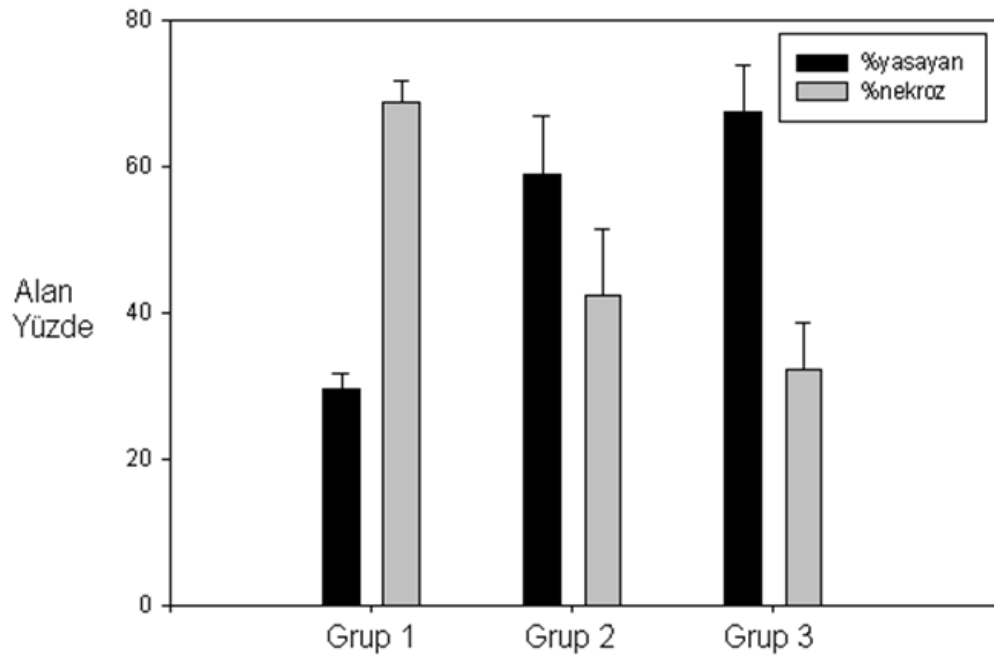
Rosmarinus officinalis’in flep yaşayabilirliğini artırıcı etkisinin araştırılması için ratlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda hem grup 2’de hem de grup 3’de yaşıyan flep alanlarının, grup 1’de yaşana flep alanlarından daha fazla olduğu tespit edildi. Deney gruplarındaki fleplerin yaşıyan alanların yüzdeleri Tablo 8’de toplu olarak verilmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. İstatistik Analizi

PC ortamında “SPSS 12.0 for windows” istatistik programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında parametrik testlerden varyans testi ve Post Hoc testlerden TUKEY kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi. Grup 2’de kontrol grubuna göre yaşıyan alan yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. ($p=0,0004$) Yine Grup 3’de yaşıyan alan yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Grup 3’de, Grup 2’ye göre yaşıyan alan yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. ($p=0,04$)



Tablo 7. Grup1-2 ve 3’de yaşayan ve nekroze flep alanları



Tablo 8. Grup1-2 ve 3’de yaşayan ve nekroze flep alan yüzdeleri

4. TARTIŞMA

Çeşitli açık yaraları kapatmak için kullanılan cilt flepleri nekrozunun engellenmesi yüzyıllardır birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bu çalışmalar ışığında flep cerrahisi gelişim göstermiştir (48). Buna rağmen flep nekrozunun önüne tam olarak geçilememiştir (24-26, 36, 65, 67, 68). Flep nekrozunun temel nedeni doku iskemisidir. İskemi toleransının en az olduğu bölge kutanöz kan akımının en az olduğu flep distalidir. Bu yüzden flepte tam nekroz gelişmediği durumlarda parsiyel nekroz flep distalinde oluşur. Flep kaldırılmasından ancak 24 saat sonra burada akım belirgin olarak artmaktadır (65).

Pediküllü random deri flepleri plastik cerrahide çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Teknik olarak basit olması ve geniş kullanım alanına sahip olmasına karşın bir komplikasyon olarak flep nekrozları görülebilmektedir. Bu nekrozlar oluşunca doğal olarak ek cerrahi girişimler, hastanede kalış süresinde artış, artan tedavi masrafları gibi istenmeyen sonuçlar meydana gelmektedir. Random deri flep distalinin yaşayabilirliğini arttırmak klinik olarak önemli bir hedeftir (65, 69, 70).

Flep nekrozlarının önlenmesini amaçlayan deneysel çalışmalarda başta ratlar olmak üzere domuz ve tavşanlar da kullanılmaktadır. Yara yerinin enfeksiyona karşı korunması flep takibinin kolayca yapılması gibi avantajları nedeniyle random paternli deri flepleri çoğunlukla deneklerin sırtlarında hazırlanmaktadır. Mc Farlane ve ark. (71) 1965 yılında ratlarda kullanılan dorsal flep tekniğinin tanımlamışlardır. Deneysel çalışmalarda kullanılan fleplerin boyutları farklı ölçülerde planlanıp modifiye Mc Farlane tekniği olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada 8x2 cm boyutları kullanılmıştır. Bu flep ve bu boyutlar seçildiğinde normalde flebin yarısından fazlası nekroze olmaktadır. Nekroz olacak alanın öngörülebilmesi nedeniyle bu teknik ideal bir modeldir (39, 45, 72-75).

Flep nekrozunun temel nedeni iskemiyi oluşturan nedenler intrinsek veya ekstrinsek olabilir (45). Birçok ekstrinsek neden olmasına rağmen flep kanlanmasını bozan yegâne intrinsek neden flep içindeki yetersiz kan akımıdır. Ekstresek sistemik nedenler arasında sigara kullanımı, şeker hastalığı, kronik tıkalı arter hastalığı, hipertansiyon, hipotansiyon, kalp yetmezliği, şişmanlık, ileri yaş, genel

durum bozukluğu (kötü beslenme, bağışıklık sistemi baskılanması, kemoterapi, radyoterapi, metabolik hastalık vb) sayılabilir. Sistemik nedenler yanında flebin basıya uğraması, gerilmesi, pedikülün katlanması gibi lokal nedenlerden de kaynaklanabilir (45, 76, 77).

Deri flebinin distal parçasının beslenebilmesi için gereken temel şart; proksimal kan akımının yeterli olmasıdır. Flep tabanından distaline doğru gidildikçe iskeminin düzeyi artar (78).

Deri fleplerinin yaşayabilirliğini belirleyen esas faktörleri inceleyen Kerrigan, flep nekrozunun temel nedeni olarak arteriyel yetmezliğin sebep olduğu iskemiye göstermiştir. Flep kaldırıldıktan sonra ilk 12 saatteki kan akımının yeterliliği, flep distalinin yaşama şansını belirler (38). Flep kaldırıldığı andan itibaren vazokonstriksiyon olur. Bu vazokonstriksiyonun adrenalin, noradrenalin nedeniyle, belki de Tromboksan A_2 ve prostoglandin $F_{2\alpha}$ gibi araşidonik asit türevlerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (38). Flebi kaldırmak için kenarları kesilme sırasında damarların kesilmesi perfüzyon azalmasına neden olur, kesiye bağlı vasküler endotelde oluşan mekanik hasar intravasküler tromboz oluşumunu arttırır. Hasara uğramış endotel trombosit agregasyonuna ve intravasküler tromboz oluşumuna yol açar, sonuçta flep nekrozu oluşabilir (38, 79).

Pearl (80) 1981'de başlangıçtaki hiperadrenerjik durumun kapiller yatakta geçici olarak kan akımının durmasına karşın bu dönemi takiben vazodilasyon ve reperfüzyon olduğunu göstermiştir. Flepte oluşan iskemiye bağlı hücrelerde oluşan anaerobik metabolizma sonucunda hücre içinde serbet radikaller artmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ve nötrofillerin artışı doku hasarına ve dolayısıyla flep nekrozuna yol açabilir (39, 45, 81). Im ve ark. (82) doku nekrozu sebebinin, serbest radikallerin mikrovasküler yapı bütünlüğünde yaptığı hasar ve hücre zarındaki lipid peroksidasyonunun olduğunu iddia etmişlerdir. 1989 yılında ise Suzuki ve ark.(81) random deri flep modelleri kullanarak deri kan akımında flep kesildiğinde önemli bir azalma olduğunu, ancak operasyonu izleyen 24 saatte yeniden artış olduğunu göstermişlerdir.

Flep nekrozunu önlemek için çeşitli teknikler denenmektedir. Bu teknikler iskemik (cerrahi) ve farmakolojik hazırlık olmak üzere ikiye ayrılır. Dokunun

iskemiye alışması dolayısıyla perfüzyonun arttırılması için çeşitli delay yöntemleri, ardışık iskemi-reperfüzyon uygulamaları, lokal ya da sistemik vazodilatör ilaç uygulaması denenmektedir (78). Flep nekrozunu engellemek için bir şekilde iskeminin etkilerinin ortadan kaldırılması en azından azaltılması gerekmektedir. Bu amaç doğrultusunda flep kan dolaşımını arttırmak ve iskeminin hücrel etkilerini azaltmak denenmiştir. Flep kan dolaşımını arttırmak için kullanılan ilaçlar arasında kan viskozitesini azaltanlar, eritrosit fleksibilitesini arttıranlar, akson blokörleri, alfa reseptör blokörleri ve düz kas gevşeticiler bulunmaktadır. İskeminin hücrel etkilerini azaltmak için ise antiinflamatuvar ilaçlar ve serbest oksijen radikallerini temizleyen, antioksidan maddeler kullanılmıştır (39, 77).

Sempatik reseptörlerden alfa reseptörler vazokonstriksiyon, beta reseptörler ise vazodilatasyona neden olur. Ciltte alfa reseptörler etkiliyken, kasta beta reseptörler daha etkilidir. Flep araştırmalarında genellikle alfa reseptörlerin bloke edilmesi, beta reseptör stimülasyonu amaçlanmaktadır (36).

Flep yaşayabilirliğini arttırmada kullanılan farmakolojik ajanlardan ilki 1975 yılında Wexler ve ark. (83) tarafından kullanılan fentolamindir. Fentolamin alfa reseptör blokörü olup düz kasları gevşetici etkisi vardır. Ratlarda 1-20 mg/kg dozunda dorsal flep modellerinde çalışılmıştır. Bu ajanı Toomey ve ark. (84), 1979 yılında kullanmış ve ilacın flep sağ kalımını arttırdığını tespit etmişlerdir. Fentolaminin sistemik kullanımından 10 yıl sonra 1985'de Goshen ve ark. (85) topikal olarak uygulamışlar, sonuçta fentolaminin flep sağ kalımını arttırdığını görmüşlerdir.

Akson blokörleri, otonomik sinir sisteminin bloke etmektedirler. 1975 yılında Jurell ve Jonsson (86) intranöronal depolardan noradrenalin boşaltıp sempatik sinir uçlarını bloke eden 'reserpin'i kullanmışlardır. Bu çalışmada flep kaldırılmadan üç gün önce ve bir gün önce ratlara 1 mg/kg reserpin intraperitoneal enjekte edilmiştir. Kontrol grubunda %41 olan yaşayan flep alan ortalaması, reserpinle %75 olmuştur. 1976'da Cutting ve ark. (87), 1983'de Morain ve ark. (88) da reserpinin flep yaşayabilirliğini arttırdığını belirlemişlerdir. 1979'da ise Kennedy ve ark. (89), reserpini flep yaşamında etkisiz bulmuşlardır. 1982'de domuzlarda yaptıkları çalışmada Kerrigan ve Daniel (90) ameliyat sonrası verilen reserpinin etkisiz

olduğunu yayınlamışlardır. Ameliyat öncesi kullanılan reserpinin yararlı olabileceği söylenmektedir ancak ameliyat sonrası kullanımında yarar sağlayacağına dair bir bilgi yoktur (36).

Tablo 9. Flep sağ kalımını artırmak için topikal kullanılan ilaçlar ile elde edilen sonuçlar

Madde	Doz	Denek	Yaşayan alan % (kontrol)	Yaşayan alan % (deney)	Araştırmacı- Yıl	Boyut(cm)
Nitrogliserin +Trolamin salis.	topikal	Rat	55.8	74.8	Davis,Wachholz, Jassir, Perlyn, Agrama-1999	10x3
VEGF	100µg subdermal	Rat	28.4	74.4	Zhang, Fischer, Timek-2000	8x3
Adenozin	0.5 mg lokal bipedikül	Rat	58.12	67.81	Matsumura,Yoshizaw a, Vedder-2001	8x2
Deksametaz on+ klemp	2.5 mg/kg lokal	Rat	58.85	83	Hoşnuter,Babuccu, Kargı, Altınyazar- 2003	11x3
Prednisolon	30 mg/kg lokal	Rat	48.2	65.4	Kuru, Dinç, Çamlıbel, Durmuş, Alagöl-2003	7x2
Nitrogliserin	topikal	Tavşan	60	83	Çoruh, Abacı, Günay-2004	Tavşan kulağı
<i>Rosmarinus officinalis</i>	topikal	Rat	29.81	67.68*	Yıldırım, İnce-2009	8x2

*İki haftalık tedavi sonrasında

Fenoksibenzamin flep nekrozunun engellenmesi için kullanılan alfa reseptör blokörüdür. Fenoksibenzamin ratlara ameliyat öncesi verildiğinde flep yaşamını arttırdığı bildirilmiştir (36).

Nonselektif beta adrenerjik blokör olan propranololün kullanıldığı birkaç çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir (36). Bunlardan ratlarda, Jonnson ve ark. (91) (1975) ve Barlev ile ark. (92) (1983) flep yaşayabilirliğini arttırdığını; Wray ve

Young (93) 1984 yılında domuzlarda yaptıkları çalışmada ise proplanololün flep sağ kalımına etkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir.

Hidralizin özellikle arteriyollerde etkili olan direk bir düz kas gevşeticidir (36). Hidralizin ameliyat öncesi kullanıldığında ratlarda flep sağ kalımını arttırmaktadır. Finseth ve Adelberg (94) (1978), Toomey ve ark. (84) (1979), Hendel ve ark. (95) 1983’de benzer sonuçları elde etmişlerdir.

Flep yaşayabilirliğini arttırmak için başlayan çalışmaların başlangıcı 1975 yılına kadar uzansa da lokal ajanların denenmesi ilk olarak 1984 yılında Rohrich ve ark. (96) tarafından yapılmıştır. Flep nekrozunun arteriyel yetmezlikten ziyade venöz konjesyona bağlı olduğunu düşünen araştırmacılar, topikal nitrogliserini domuz ve rat fleplerinde kullanmış, nitrogliserinin venöz sisteme daha etkili olmasını ve doğrudan düz kas gevşemesini sağlamanın flep sağ kalımını arttırmada yararlı olacağını ileri sürmüşlerdir. Domuz ve ratlara ameliyat öncesi bir saat topikal nitrogliserin uygulanmıştır. Sonuçta flep sağ kalımında artış saptanırken bunun tedavi süresince ölçülen plazma nitrogliserin seviyesiyle ilişkili olduğu görülmüştür.

Topikal nitrogliserin uygulandığı alanın flebe yakın veya uzak olmasının flep yaşamına etkisini incelemek amacıyla 1994 yılında domuz fleplerinde çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada nitrogliserin emdirilmiş flasterler 1. gruba karın yan tarafından kaldırılan fleplerin direk üzerine uygulanmış, 2. grupta ise indirek etkisini görmek amacıyla flepten uzağa, enseye nitrogliserin uygulanmıştır. Her iki grupta da flep sağ kalımında anlamlı artış saptanırken, direk olarak flepler üzerine nitrogliserin uygulanan grupta flep sağ kalım yüzdesi indirek gruba göre daha fazla olmuştur (97).

2000 yılında yapılan bir başka çalışmada ise Dunn ve ark. (98) ameliyat sonrası 1 kez uygulanan nitrogliserin merhem flep ve greftlerin sağ kalımında arttırıcı bir rol oynadığını tespit etmişlerdir.

Ameliyat öncesi uygulandığında arteriyel dolaşımı arttırdığı tespit edilen topikal nitrogliserinin (97), venöz flep yaşamına olan etkisi, tavşankulağında hazırlanan venöz flepler üzerinde incelenmiştir. 2004 yılında yapılan çalışmada 1. grup flepleri üzerine hiçbir işlem yapılmamış, 2. grubun flepleri üzerine sızdırmaz film örtü uygulanmış ve 3. grubun flepleri üzerine transdermal nitrogliserin bantı uygulanmıştır. Kontrol grubunda fleplerin yaşayan alan ortalaması % 60’da kalırken,

3. grupta % 83'ü bulmuştur. Sonuçta, tavşan iskemik fleplerinde topikal uygulanan nitrogliserinin venöz flep yaşayabilirliğini anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir (99).

Topikal uygulamalar nitrogliserin ile sınırlı kalmamış, ratlar üzerinde topikal nifedipin, trolamin salisilat ve nitrogliserin kullanılan çalışma ile çeşitli kombinasyon denemeleri başlamıştır. Bu üç ajan hem tek tek hem de nifedipin ve nitrogliserinin trolamin salisilatla kombine edildiği çalışmada ilaçların uygulandığı beş grubun hepsinde kontrol grubuna oranla flep nekrozu daha az bulunmuştur. Kontrol grubundaki %44,2'lik nekroz oranı, nitrogliserin+trolamin salisilat kombinasyonunda % 25,2'de kalmıştır (100).

Nifedipin, 1991 yılında Pal ve ark (101) tarafından rat deri fleplerinde sistemik olarak denenmiş, operasyondan bir gün önce başlanıp, operasyon sonrası 1 hafta daha kullanılan nifedipinin deri flepleri yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir.

Kalsiyum kanal blokörleri hücreye kalsiyum girişini engeller. Kalsiyum regülasyonu yapan kanalları bloke ederek iskeminin hücre membranı boyunca ilerlemesini engeller böylece iskemiye karşı toleransı ve vasküler spazm süresini uzatırlar. Kalsiyum kanal blokörlerinin sistemik etkilerinin başladığı ve intolerabilite sınırını aştığı dozlardan sonra cilt kan dolaşımını arttırdığı belirlenmiştir (36).

Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2'nin flep yaşamı üzerindeki etkilerini inceleyen Reus ve ark. (103) (1984) ratlarda, Knight ve ark. (104) (1985) tavşanlarda ve Zachary ve ark. (105) (1986) domuzlarda flep sağ kalımında yararını tespit etmişlerdir. Ancak PGE1 ve PGI2'nin nonstabil yapılarının olması, yarı ömürlerinin çok kısa olması, intravenöz veya intraarteriyel infüzyonla verilme güçlüğü gibi nedenlerle kullanımları sınırlanmaktadır. Bu zorlukları yenmek adına araşidonik asit ürünlerinin oluşumunu bloke etmek denenmiştir. Sasaki ve Pang (106) (1981) siklooksijenaz enzimi potent inhibitörü olan indometazinin flep sağ kalımını arttırdığını tespit etmişlerdir. Yine başka bir çalışmada ibuprofenin rat deri fleplerinin dolaşım ve yaşamını arttırdığı gösterilmiştir (107).

Klinikte sık kullanılan bir madde olan metilprednisolon parenteral uygulandığında ratlarda flep sağ kalım alanını arttırdığı görülmüştür. Flep yaşamında elde edilen yararlı sonuç, kortikosteroidlerin septik şokta mikrodolaşım düzelterek

doku metabolizmasını iyileştirmesine, nötrofil infiltrasyonu ve ödemi azaltmasına, flepte serbest oksijen radikallerinin yapımını azaltmasına bağlanmıştır (74).

Topikal uygulama çalışmalarına bir diğer katkı 1992'de Sawada ve ark. (108) tarafından yapılmıştır. Ratların dorsal flepleri üzerine yerleştirilen silikon jel örtüden devamlı heparin salınımını sağlayan düzenek aracılığıyla heparin topikal uygulanmıştır. Sonuçta topikal heparinin flep sağ kalımını artırdığı görülmüştür.

Flep sağ kalımını arttırmayı amaçlayan deneyler sonucunda aspirin uygulamasının arteriyel akımı arttırdığı, heparinin ise venöz akımda düzelme sağladığı belirlenmiştir (36).

Heparinin flep sağ kalımını hangi mekanizmayla arttırdığını araştıran Torkvist ve ark. (75) 2004 yılında heparinin pıhtılaşmayı önleyici etkisi ile anti inflamatuvar etkisi karşılaştırılmışlardır. Heparinin etkisini ölçmek için pıhtılaşma zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) kullanılmıştır. Dokuda nötrofil birikmesini belirlemek için doku miyeloperoksidaz içeriğinin U/gr doku olarak ölçümleri yapılmıştır. Damar yolu ile 150 U/kg dozundan heparin verilen grubun yaşayan flep alanı ortalaması kontrol grubunun ortalamasına göre anlamlı artış saptanmıştır. 50 U/kg dozda ise anlamlı artış gösterilmemiştir, 150 U/kg dozunda heparin uygulandığı grupta flepte nötrofillerin toplanmasında azalma olmamış, ancak pıhtılaşma zamanı yaklaşık beş kat uzadığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar heparinin flep sağ kalımını antiinflamatuvar etkiyle değil antikoagülan etkiyle artırdığına karar verilmişlerdir.

Kas içine glisinli lizin-asetil-salisilat şeklinde verilen aspirinin ratlarda flep sağkalımı üzerindeki etkisini inceleyen Shalom ve ark (39) çalışmaları sonucunda aspirinin flep yaşamını arttırdığını tespit etmişlerdir. Aspirinin bu etkisi trombosit agregasyonunu azaltması, vazodilatasyon yapması, antiinflamatuvar etkili olması ve ikincil derecede reperfüzyon hasarını engelleyici etki yapmasına bağlanmıştır.

Antioksidan maddelerden askorbat ve tokoferolün ameliyat önce ve sonrasında 10 gün süre ile oral yoldan verilmesinin flep sağ kalımını arttırdığı gösterilmiştir (109).

Deneyisel olarak diyabet oluşturulan ratlarda alfa tokoferolün flep

yaşayabilirliği üzerindeki etkisi incelenmiştir. 2004 yılında yapılan çalışmada diyabeti insülin ile kontrol altına alınan ratlarda flep sağ kalım ortalaması % 64,1, diyabeti kontrolsüz ratlarda ise bu oran % 55,0 bulunmuştur. İnsülin tedavisine kısa süre alfa tokoferol tedavisi eklenen grupta flep sağ kalım ortalaması % 70'e, uzun süre alfa tokoferol tedavisi eklenen grupta ise flep sağ kalım ortalaması % 77'ye çıkmıştır. Histopatolojik incelemede uzun süre alfa tokoferol verilen diyabetik ratların arteriollerinin hiyalinizasyona karşı korunduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada dokudaki serbest radikal konsantrasyonu arttıkça flep nekroz oranı arttığı belirlenmiştir. Perioperatif uygulanan yüksek doz E vitamininin serbest radikal konsantrasyonu azalttığı ve flep sağ kalımını artırdığı görülmüştür. İnsülin tedavisinin oksidatif stresi azaltarak flep yaşayabilirliğini artırdığı bildirilmiştir (45).

Melatonin epifiz bezinden salgılanan yüksek derecede antioksidan bir maddedir. Melatoninin ratlarda flep nekrozunda koruyucu etkisini incelemek için 2004 yılında epifiz bezleri çıkarılmış ve çıkarılmamış iki rat grubuna intraperitoneal olarak melatonin verilmiştir. Melatoninin etkisini göstermek için malondialdehit, glutatyon, NO seviyeleri ile süperoksit dizmutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri deri fleplerinde ölçülmüştür. Melatonin uygulanan pinealektomize ratlarda diğer gruba göre malondialdehit, NO seviyeleri azalmış, glutatyon, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dizmutaz düzeyleri artmıştır. Sonuçta melatonin deri fleplerinin yaşamını artırdığı tespit gösterilmiştir (110).

Yine 2004 yılında yapılan bir başka çalışmada ratlarda flep kaldırıldıktan sonra oral yoldan 8 gün boyunca L-Argininin verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L-Arginin verilen ratlarda flep nekrozu yaklaşık yarı yarıya düşük bulunmuştur. L-Argininin bu etkisi serbest radikal temizleyici, vazodilatör ve anjiyogenik özellikte olmasına bağlanmıştır (111).

Pentoksifilin eritrositlerin fleksibilitesini artırarak mikrosirkülasyondan geçişlerini kolaylaştıran bir maddedir. Pentoksifilin bu özelliğini dikkate alan Williams ve ark. (112) 1994 yılında domuzlara iki hafta süreyle günde 25 mg/kg pentoksifilin verdikten sonra flepler kaldırılmıştır. Sonuçta kontrol grubuna göre flep yaşayan alanların ortalamasında anlamlı artış saptanmıştır.

1994 yılında domuzlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise Pickens ve ark. (113) flepler kaldırılmadan önce 90 gün, diğer gruba flepler kaldırılmadan önce 30 gün pentoksifilin verilmişlerdir. Bu gruplar iki alt gruba ayrılarak birinci gruba 40 mg/kg/gün dozu, ikinci gruba 20 mg/kg/gün verilmiştir. Ameliyat sonrası pentoksifilin verilmesine 15 gün daha devam edilmiştir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada kan viskozitesi, fibrinojen seviyeleri ve hematokrit değerlerine birinci, otuzuncu, altmışıncı ve doksan birinci günlerde değerlerlendirildiğinde yine anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ratlarda epigastrik ada venöz deri flepleri kaldırılarak pentoksifilin venöz flep sağ kalımına etkisini araştırmak için yapılan 2001 yılındaki çalışmada ameliyat sonrası yedi gün intraperitoneal olarak 25 mg/kg pentoksifilin uygulanmış, ancak sonuçta flep yaşamını arttırıcı etki görülmemiştir (114).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) heparin bağlayan glikoproteindir. Hem damar geçirgenliğini artırmaktadır hem de endojen olarak anjiyogenezi uyarmaktadır. Pang ve ark. (115) 2003 yılında ratlarda random fleplerle deneysel bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada kullanılan VEGF'nün anjiyogenezi indükleyerek kontrol grubunda % 66 olan flep sağ kalımını, uygulama grubunda % 89 oranına çıkarmıştır. Zhang ve ark. (77), 2000 yılında ratlarda transfers rectus abdominis kas flep (TRAM) modeli kullanarak yaptıkları başka bir çalışmada, kontrol grubu dışındaki üç grupta VEGF kullanmışlardır. Birinci grupta TRAM flebi kaldırıldıktan sonra femoral ven yolu ile VEGF verilmiş, ikinci grupta TRAM flebi kaldırıldıktan sonra superior epigastrik arter yolu ile VEGF verilmiş, üçüncü gruba ise ameliyat öncesi subdermal VEGF enjekte edilmiştir. Deney sonucunda hem ven içine hem de arter içine VEGF verilen iki grupta flep sağ kalım yüzdeleri kontrol grubuna göre farklı çıkmamıştır. Ameliyat öncesi subdermal VEGF uygulanan grupta ise % 74.4 olarak bulunan flep sağ kalım ortalaması, kontrol grubunun % 28.4 bulunan flep sağ kalım ortalamasına göre anlamlı olarak flep sağ kalımını artırmıştır.

Bitkisel ürünlerle tedavi yöntemleri halk arasında geçerliliğini korumaktadır, bu bağlamda bitkisel tedavi yöntemleri modern tıbbın da ilgisini çekmiş, birçok bitkiyle ilgili bilimsel çalışma yapılmakta ve yayınlanmaktadır. Bitkisel ve doğal ürünlerin kullanımı giderek artan hızla alternatif tıbbi tedavi metodu olarak tüm

dünyada kabul görmüştür. 1997’de Amerika’da yapılmış olan bir çalışmada erişkin nüfusun % 12’den fazlasının bu ürünlerden faydalandığı saptanılmıştır (116).

Rosmarinus officinalis etkinliğinin fark edilmesi eski Yunan çağlarına kadar uzanır. *Rosmarinus officinalis* bitkisi dallarından yapılan çelenkler; hafızayı güçlendirmek, konsantrasyonu arttırmak ve baş ağrısını geçirmek amacıyla Yunan düşünürlerin başına takılmıştır (3, 4).

Rosmarinus officinalis Avrupa’da geçmişten bu yana tonik ve uyarıcı olarak kullanılmaktadır (3). Ülkemizde analjezi sağlanması amacıyla kullanılmaktadır (4).

Kovar ve ark. (65) 1987’de yaptıkları çalışmada, biberiye uçucu yağının bitkisel tedavide az miktarda mide ve bağırsak hastalıklarıyla ilgili ve kan dolaşımını arttırıcı olarak kullanıldığını, deri ve akciğer yolu ile absorbe edildiğini ve bu yağın bileşenlerinden biri olan camporun merkezi sinir sistemini, solunum ve kan dolaşımını arttırıcı etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca 1.8 cineol tipi olan biberiye yağında % 39 1.8 cineol, % 19.2 alfa pinen, % 9.3 limonen, % 8.4 komfen, % 3.7 mirsen ve % 4.2 p-simolen bulunduğunu ve kanda bulunan 1.8 cineol’ un hareket aktivitesini arttırdığını belirtmektedirler.

2007 yılında Hindistan’da yapılan bir çalışmada *Myobacterium smogmatis*, *Esheria coli* ve *Candida albicans* gibi ilaca dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda antimikrobial etkinliği kanıtlanmıştır. Yine bu çalışmada gr (+) *Esheria faccealis* ve ilaca dirençli *Esheria coli*’ye karşı diğer gr (-) bakterilerle karşılaştırıldığında daha etkili bulunmuştur (9).

Çin’de yapılan bir başka çalışmada atomik güç mikroskobu eşliğinde *Rosmarinus officinalis* yağının *Propionibacterium acnes* enfeksiyonlarında etkinliği araştırılmıştır. *Rosmarinus officinalis*’in *Propionibacterium acnes*’e karşı minimum inhibitor konsantrasyonu 0,56 mg/ml’dir. *Propionibacterium acnes*’in morfoloji ve boyutlarında atomik güç mikroskobunda değişiklikler belirlenmiştir. *Rosmarinus officinalis*’in düşük dozlarda verdiği zarar, doz arttırıldığında bakteriler için ölümcül olmuştur (8).

Rosmarinus officinalis yağının antimikrobial ve antioksidan etkinliğinin incelendiği Sırbistan’daki çalışmada araştırılan patojenler çok çeşitlidir. 13 bakteri, 6 mantarın incelendiği bu deneyde antimikrobial aktivitesi özellikle *Esheria coli*,

Salmonella typhi, *Salmonella enteritidis* ve *Shigella sonnei* üzerinde zirve yapmıştır. Antioksidan etkinliğini göstermek amacıyla hidroksil radikalleri ve 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) aktivitesi ölçülmüştür. Fe^{+2} /askorbat ve Fe^{+2}/H_2O_2 aktivitesi de değerlendirilmiştir. Sonuçta lipid peroksidasyonunu güçlü şekilde inhibe ettiği belirlenmiştir (7).

İtalya'da 2004'de yapılan bir başka klinik çalışmada *Rosmarinus officinalis* yağının antimikrobial ve antifungal aktivitesi gösterilmiştir (6).

Geleneksel antibiyotiklerle bitkilerden elde edilen uçucu yağların kombinasyonun antimikrobial etkisinin araştırıldığı bir çalışmada *Rosmarinus officinalis*-amfoterisin B'nin *Candida albicans*'a, *Rosmarinus officinalis*-ciprofloksasin'in *Klebsiella pneumonia*'ya karşı etkili olduğu gösterilmiş ve tıbbi tedaviye destek olabileceği öne sürülmüştür (10).

Arjantin'de 2006'da *Rosmarinus officinalis* in antimikrobial etkinliğinin incelendiği çalışmada bu etkisinin içerdiği carnosic asit ve rosmarinic asite bağlı olduğu belirtilmiştir (117).

Rosmarinus officinalis L. yapraklarından elde edilen uçucu yağların etkisinin, kobay domuz ve tavşanların soluk borularından şeritler halinde izole edilerek in vitroda test edildiği çalışmada, *Rosmarinus officinalis*'in yapraklarından elde edilen uçucu yağ, tavşanın boğaz borusundaki çekilmeye neden olan asetilkolinin ve domuzların boğaz borularında kasılmaya sebep olan histamine karşı da etkileri önlediğini, hatta yüksek potasyum eriyiğinin yol açtığı tavşan ve domuzların soluk borularındaki kasılmaları önlediğini, bu önlemenin doza bağlı olarak tersine de etkili olabildiğini, ayrıca uçucu yağın, tavşan ve domuzların boğazlarında kasılmaya neden olan asetilkolin ve histaminin etkilerini de önlediğini belirtilmiştir (118).

Rusya'da 1997'de yapılan bir çalışmada kronik bronşitli 150 hastada *Rosmarinus officinalis* ekstresinin lipid peroksidasyonu ve metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Bu etkiyi antioksidan etkisinin katalaz enzimini aktive etmesi ve plazma dienic conjugates ve ketonları düşürmesiyle sağladığı belirtilmiştir (11).

Menhaden (Ringa balığı) yağına *Rosmarinus officinalis* ve orregonun etkilerini inceleyen bilim adamları uzun zincirli çoklu doymamış (yemek yağı) zinciri, dokosaheksaenoic acid C22:6 (DHA) ve eicosapentaenoic acid C20:5 (EPA)

oksidasyonunu azalttığını görmüşlerdir. Aynı çalışmada *Rosmarinus officinalis*'in oregoya göre antioksidan özelliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (12).

Rosmarinus officinalis'in kromatografik-kütle spektrometrik analizinde rosmarinic acid, carsonic acid ve 7 terpene tipi ve 7 flavones bulunmuştur. Bunlardan antioksidasyon kapasitesi en yüksek olanlar; rosmarinik asit ve carnosik asittir (17).

Sızma zeytinyağında *Rosmarinus officinalis*'in sterol oksidasyonu üzerindeki etkisinin incelendiği 2006'daki çalışmada, *Rosmarinus officinalis*'in ısıtılan zeytinyağında sterol oksidasyonunu engellediği görülmüştür (18).

Rosmarinus officinalis bitkisi ve ekili olduğu toprakta bulunan kurşun (Pb), bakır (Cu), çinko (Zn), kadmiyum (Cd), nikel (Ni) ve demir (Fe) seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada bu ağır metallerden Zn, Cu ve Cd konsantrasyonu en çok çiçek, lif ve gövdede bulunurken; Pb, Ni ve Fe konsantrasyonu en çok lif, çiçek ve gövdede yüksektir (119).

Kapiller elektroforezde *Rosmarinus officinalis* içindeki aktif maddelerin araştırıldığı bir çalışmada, *Rosmarinus officinalis* içinde Hesperetin, Acacetin, Diosmetin, Ferulic asit, Apigenin, Luteolin, Rosmarinic asit ve Caffeic asit bulunmuştur (120, 121).

Alloxan-diyabetik tavşanlar üzerinde yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis*'in antidiyabetik ve antioksidan etkinliği incelenmiştir. Tavşanlara bir hafta boyunca 200mg/kg verildiğinde lipid peroksidasyon inhibe etme kapasitesi ve antioksidan enzim aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada 100 ve 200 mg/kg dozunda antidiyabetik etkinliği belirlenmiştir (15).

İspanya'da 2009'da yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis* içeren diyetle beslenen 20 aylık ratların doku örnekleri incelenmiştir. Kalp ve beyinden (korteks ve hippocampus) alınan örneklerde katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPX), superoksit dismutaz (SOD) ve nitrik oksidsentetaz (NOS) düzeyleri incelenmiştir. Lipid peroksidasyonu (LPO) ve reaktif oksijen örnekleri (ROS) incelenmiştir. *Rosmarinus officinalis*'in tüm beyin dokularında lipid peroksidasyonunu azalttığı görülmüştür. Katalaz aktivitesi ise *Rosmarinus officinalis* içeren diyetle beslenen grupta kalp ve kortekste azalmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nitrik oksid sentetaz düzeyinin kalpte, ROS'un ise hippocampusde, LPO ve ROS'un ise farklı

beyin dokularında daha düşük olduğu belirlenmiştir. Sonuçta *Rosmarinus officinalis* extresinin ratlarda antioksidan enzim aktivitesi, lipid peroksidasyonu ve ROS seviyesinin azaldığı öne sürülmüştür (14).

Carnosic asit, *Rosmarinus officinalis*'den elde edilen en büyük phenolic diterpenedir. Antiplatelet etkinliğinin cytosolic kalsiyum mobilizasyonunu inhibe ederek gösterdiği belirtilmiştir. Carnosic asitin; antioksidan, antibakteriyel, antiobez, photoprotective aktiviteleri mevcuttur (20).

2007'de yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis*'in antiproliferatif ve antioksidan etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada lösemi ve meme kanserinde antiproliferatif etkinliği gösterilmiştir (16).

Rosmarinus officinalis'den elde edilen ürsolik asitin antioksidan ve antikarsinojenik etkisi mevcuttur. Ürsolik asit C6 gliomaya sebep olan interlökin 1 beta veya TNF alfa'yı inhibe etmekte; ZIP, p62 ile PKC-zetayı suprese edip, MMP ekspresyonu düşürmektedir. Ürsolik asitin kanser metastaz ve invazyonun önlenmesinde kemoterapide kullanılabileceği öne sürülmüştür (13).

Rosmarinus officinalis alternatif tıpta antispazmolik, analjezik, diüretik, expektoran, antiepileptik, antiromatizmal, gaz giderici ve safra söktürücü olarak kullanılmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada *Rosmarinus officinalis*'in inflamasyon ve nociception üzerindeki etkileri incelenmiştir (5).

Rosmarinus officinalis'in antiinflamasyon ve antitümör etkilerinin incelendiği 2007'deki Tayvan'da yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis*'in bitkisel tedavide antiinflamatuvar ve antitümöral olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (19).

Ratlar üzerinde *Rosmarinus officinalis* extresinin oral verildiğinde güvenilir dozunun araştırıldığı çalışmada 2 mg/kg dozundan daha düşük dozların güvenilir olduğu belirlenmiştir (122).

10 kez dilüe edilmiş *Rosmarinus officinalis* koklamanın serbest radikal aktivitesini arttırdığı, tükrükteki kortizol seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (123).

Alopesi areata tedavisinde bitkisel yağların etkinliğini araştıran bir çalışmada; thyme, *Rosmarinus officinalis*, lavender (lavanta çiçeği) ve cedarwood (cedar, erz ağacı) extrelerinin jojoba ve grapeseed yağlarıyla karıştırıldığı karışımı 56 alopesi

areatalı hastaya 3-7 ay sürülürken, kontrol grubuna sadece jojoba ve grapeseed yağları sürülmüş. Sonuçta kontrol grubuyla kıyaslandığında *Rosmarinus officinalis* 'in sürüldüğü hastalarda düzelme istatistiki olarak gösterilmiştir (124).

Sylianco (21), yaptığı çalışmada deney farelerinin kemik iligi hücrelerinde polikromatik eritrositlerin mikronukleotid formasyonları için kromatin materyalin fragmentlerine yol göstermesi nedeni ile metilmetansulfonat, mitomisin C ve dimetilnitrosaminin kemik iligi hücreleri için genotoksik olduğunu, *Persca americana* Mill., *Lagestroemia speciosa* (L.) Pers., *Musa sapientum* L., *Doliches lablab* L., *Achras zapota* L., *Imperata cylindrica* L., *Pseudelephantopus spicatus*, *Alstonia scholaris*., *Eucalyptus deglupta* Blume, *Caesalpina bonduc* (L.) Pers., *Roxb*, *Manihot esculanta crantz*, *Sesbania grandiflora* (L.) Pers., *Artocarpus heterophyllus* L., *Pandanus odoratus* Mus L., *Rosmarinus officinalis* L., *Ocimum sanctum* L., *Ricinus communis* L., *Cymbopogon citratus*, *Tectaria grandis* L. bitkilerinde metilmetansulfonat, mitomisin C ve dimetilnitrosamin polikromatik eritrositlerinin mikronukleotitlerinden sonuç çıkarmasını azalttığını ve bu bitkilerin antimutagenetik etkileri olduğunu belirtmektedirler.

Beş Akdeniz çalı türünde yapısal gölgeleme, komponentlerinin yanabilirliği ve ateşe dayanıklılığı etkisi üzerine yapılan çalışmada *Rosmarinus officinalis* bitkisinin en düşük ateş tehlikesine sahip olduğu belirtilmiştir (125).

Rosmarinus officinalis 'in antioksidan, antimikrobial, antikarsinojenik, antiinflamatuvar, antiproliferatif, antidiyabetik, antifungal, antimutajenik etkilerinin bulunmasına karşın literatürde yara ve flep üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir.

Rosmarinus officinalis yağı çalışmamızda topikal kullanılmıştır. Sistemik olarak verilmesinin getireceği yarar veya yan etkiler başka bir çalışmada değerlendirilebilir. Uçucu yağının içerdiği maddelerden hangi/hangilerinin flep dolaşımını arttırdığı çalışmamızda belirlenememiştir. Yapılacak yeni bir çalışmada flep dolaşımını arttıran madde tespit edilebilir.

Flep nekrozunu önlemenin birinci basamağı flep dolaşımının arttırılmasıdır. *Rosmarinus officinalis* yaptığımız çalışmada nekroz oranını istatistiksel olarak azaltmıştır. Bu özellik dikkate alındığında dolaşım problemi olan hastalarda

kullanılabilir. Flep nekrozunun engellenmesinde genellikle topikal ajanlara göre sistemik tedavi daha sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda *Rosmarinus officinalis* yağı topikal olarak kullanılmış ve istatistiki olarak faydalı bulunmuştur. Çalışmamızın sonucu dikkate alındığında *Rosmarinus officinalis* yağı flep dolaşımının arttırılmasında alternatif topikal tedavi seçeneği olabilir. Flep nekrozunun fizyopatolojisi incelendiğinde, flepteki iskemi nedeniyle hücrelerde oluşan anaerobik metabolizma sonucunda hücre içinde serbest radikaller arttığı, buna karşılık vücut cevabı olan nötrofil lökositlerin artışı doku hasarında önemli rol oynadığı, sonuçta tam veya parsiyel flep nekrozuna yol açabildiği görülür. Bu bağlamda antioksidan maddelerin flep nekrozunu engelleyebileceği söylenebilir. Yine dolaşım artmasının yanında antimikrobial, antidiyabetik etkileri ve içerdiği yağ oranı dikkate alındığında diyabetik yaraların tedavisinde ve ülser oluşumunun profilaktik olarak engellenmesinde etkileri değerlendirilebilir.

Random paternli deri flepleri plastik cerrahide sıklıkla kullanılmalarına karşın özellikle distal uçlarında flep nekrozları görülmektedir. Flep nekrozlarının azaltılması için değişik araştırmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubundaki random flepler kaldırıldıktan bir hafta sonra yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama $\% 29,81 \pm 0,32385$, grup 2’de yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama $\% 58,99 \pm 1,29866$ ve grup 3’de yaşayan alanların kaldırılan flep alanına oranı yüzde olarak ortalama $\% 67,68 \pm 1,02696$ bulundu. Bu grupta flepler kaldırıldığında diğer gruplardan farklı olarak, flep kaldırıldığında oluşan kanamanın grup 1 ve 2’den fazla olduğu, flep damarlarının daha belirginleştiği gözlemlendi. Araştırmamızda yapmış olduğumuz ilaç uygulaması kontrol grubuna göre diğer iki grupta yaşayan flep alanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış sağlamıştır. ($p < 0,05$)

Çalışmamız sonuçları ışığında *Rosmarinus officinalis*’in kan dolaşımını arttırıcı etkisiyle kronik tıkalı arter hastalıklarının tedavisinde antioksidan, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde flep yaşayabilirliğini arttırmak amacıyla kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Rosmarinus officinalis tedavisinin flep kaldırılmasından bir hafta önce başlatılmasında, ameliyattan hemen önce verilmesine göre flep yaşamasında sonuçlar

daha iyidir. Bu nedenle klinik kullanımda tedavinin planlanan ameliyattan bir hafta önce verilmesi istenen etkinin daha iyi olmasını sağlayabilir.

5. KAYNAKLAR

1. agdas A. Flepler. Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi. 1.Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi Bornova, 2003: 47-62.
2. Mathes SJ. General principles. In: Plastic surgery. Mathes SJ, Hansen SL (editors). Second edition, Philadelphia: Saunders elsevier, 2006: 365-483.
3. Saraç ME. Doğanın Şıfalı Eli. 1.Baskı, İstanbul: Doęan Kitap, 2005: 86-87.
4. Koç H. Bitkilerle Sağlıklı Yaşama. 1. Baskı, Ankara: Kültür Yayınları, 2002: 129-131.
5. Takaki I, Bersani LE, Vendruscolo A, Sartoretto SM, Diniz SP, Bersani-Amado CA, Anti-inflammatory and antinociceptive effects of Rosmarinus officinalis L. essential oil in experimental animal models, Cuman RK J Med Food 2008; 11: 741-746.
6. Angioni A, Barra A, Cereti E, Barile D, Coisson JD, Arlorio M, et al. Chemical composition, plant genetic differences, antimicrobial and antifungal activity investigation of the essential oil of Rosmarinus officinalis L. J Agric Food Chem 2004; 52: 3530-3535.
7. Bozin B, Mimica N, Samojlik I, Jovin E. Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (Rosmarinus officinalis L. and Salvia officinalis L, Lamiaceae) essential oils. J Agric Food Chem 2007; 55: 7879-7885.
8. Fu Y, Zu Y, Chen L, Efferth T, Liang H, Liu Z, Liu W. Investigation of antibacterial activity of rosemary essential oil against Propionibacterium acnes with atomic force microscopy. Planta Med 2007: 1275-1280.
9. Luqman S, Dwivedi GR, Darokar MP, Kalra A, Khanuja SP. Potential of rosemary oil to be used in drug-resistant infections, Altern Ther Health Med 2007; 13: 54-59.

10. Vuuren SF, Suliman S, Viljoen AM. The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials, *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 440-446.
11. Siurin SA. Effects of essential oil on lipid peroxidation and lipid metabolism in patients with chronic bronchitis, *Klin Med* 1997; 75: 43-45.
12. Bhale SD, Xu Z, Prinyawiwatkul W, King JM, Godber JS. Oregano and rosemary extracts inhibit oxidation of long-chain n-3 fatty acids in menhaden oil, *J Food Sci* 2007; 72: 504-508.
13. Huang HC, Huang CY, Lin-Shiau SY, Lin JK. Ursolic acid inhibits IL-1beta or TNF-alpha-induced C6 glioma invasion through suppressing the association ZIP/p62 with PKC-zeta and downregulating the MMP-9 expression, *Mol Carcinog* 2009; 48: 517-531.
14. Posadas SJ, Caz V, Largo C, De la Gándara B, Matallanas B, et al. Protective effect of supercritical fluid rosemary extract, *Rosmarinus officinalis*, on antioxidants of major organs of aged rats, *Exp Gerontol* 2009; 44: 383-389.
15. Bakırel T, Bakırel U, Keleş OU, Ülgen SG, Yardibi H. In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus Officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2008; 116: 64-73.
16. Cheung S, Tai J, Anti-proliferative and antioxidant properties of rosemary *Rosmarinus officinalis*, *Oncol Rep* 2007; 17: 1525-1531.
17. Almela L, Sánchez MB, Fernández JA, Roca MJ, Rabe V, Liquid chromatographic-mass spectrometric analysis of phenolics and free radical scavenging activity of rosemary extract from different raw material, *J Chromatogr A* 2006; 1120: 221-229.
18. D'Evoli L, Huikko L, Lampi AM, Lucarini M, Lombardi-Boccia G, Nicoli S, Piironen V, Influence of rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.) on plant sterol oxidation in extra virgin olive oil, *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 818-823.

19. Peng CH, Su JD, Chyau CC, Sung TY, Ho SS, Peng CC, Peng RY. Supercritical fluid extracts of rosemary leaves exhibit potent anti-inflammation and anti-tumor effects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; 71: 2223-2232.
20. Lee JJ, Jin YR, Lee JH, Yu JY, Han XH, Oh KW, et al. Antiplatelet activity of carnosic acid, a phenolic diterpene from *Rosmarinus officinalis*, *Planta Med* 2007; 73: 121-127.
21. Sylianco C.Y.L. Antimutagenicity of Twenty Philippine Plants using the Micronucleus Test in Mice. *Philippine Journal of Science* 1998; 51: 878-882.
22. Place JP, Herber SC, Hardesty RA. Basic techniques and principles in plastic surgery. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1997: 13–25.
23. Aslan İ, Oysu Ç, Başaran B, Tınaz M, Başerer N. Majör burun defektlerinin onarımında alın flebinin kullanımı. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2001; 39: 300–304.
24. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. In: *Plastic surgery indications, operations and outcomes*. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, Vandekam VM (editors). Second edition. St. Louis-Missouri: Mosby, 2000; 1: 261–290.
25. Chico-Ponce de Leon F, Ortiz-Monasterio F, Tutino M. The dawn of plastic surgery in Mexico XVIth century. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 2025–2031.
26. Karacaoğlu E, Yüksel F, Turan SO, Zienowicz RJ. Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg* 2002; 49: 73–81.
27. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 2079–2091.
28. Tan Ö, Atık B, Bekerecioğlu M. Supercharged reverse-flow sural flap: a new modification increasing the reliability of the flap. *Microsurgery* 2004; 24: 1–8.

29. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. *Br J Plast Surg* 1972; 25: 3-16.
30. Tansini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. *Gazz Med* 1906; 57: 141.
31. Stark WJ. The use of pedicled muscle flaps in the surgical treatment of chronic osteomyelitis resulting from compound fractures. *J Bone Joint Surg* 1946; 28: 343-350.
32. Goldwyn RM, Lamb DL, White WL. An experimental study of large island flaps in dogs *Plast Reconstr Surg* 1963; 31: 528-36.
33. Taylor GI, Daniel RK. The free flap: composite tissue transfer by vascular anastomosis. *Aust N Z J Surg* 1973; 43: 1-3.
34. Pontén B. The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. *Br J Plast Surg* 1981; 34: 215-20.
35. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 177-187.
36. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. In: *Plastic surgery*. McCarthy JG (editor). Second edition. Philadelphia: W.B Saunders company, 1990; 1: 275-328
37. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. In: *Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (editors). Third edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1997: 19- 28.
38. Kerrigan CL, Daniel RK. Critical ischemia time and the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 986-989.
39. Shalom A, Herbert M, Westreich M. Effect of aspirin on random pattern flap survival in rats. *Eur J Plast Surg* 2000; 23: 21-24.
40. Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1974; 54: 585-598.

41. Sasaki GH, Pang CY. Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65: 152-158.
42. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 766-777.
43. Pang CY, Forrest CR, Neligan PC, Lindsay WK. Augmentation of blood flow in delayed random skin flaps in the pig: Effect of length of delay period and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 68-74.
44. Cherry GW, Ellis JP, Kanan MW, Ryan TJ. Tissue fibrinolytic activity in skin following ischaemia. *Bibl Anat* 1975; 13: 294-296.
45. Emekli U, Tuncer S, Kabataş F, Aydın A, Arinci A, Bilgic B, Haklar G. The effect of short-versus long-term administration of alpha tocopherol on the survival of random flaps in experimental diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 249–257.
46. Hong JP, Chung YK, Chung SH. The effect of prostaglandin e1 versus ischemia-reperfusion injury of musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 316–321.
47. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plas Surg* 1990; 17: 463-472.
48. Lineaweaver WC, Lei M-P, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular endothelium Growth Factor, Surgical Delay, and Skin Flap Survival. *Annals of Surgery* 2004; 239: 866-887.
49. Porras-Reyes BH, Mustoe TA. Wound healing. In: *Mastery of Plastic Surgery* Cohen M (editor). New York: Little Brown and Company, 1994: 3-13.
50. Glat PM, Longaker MT. Wound healing. In: *Grabb and Smith's Plastic Surgery* Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (editors). Philadelphia: Lippincott Raven Publishers 1997: 4-12.
51. Barbul A. Immun aspects of wound repair. *Clin Plas Surg* 1990; 17: 433-439.

52. Krizek TJ, Harries RHC, Robson MC. Biology of tissue injury and repair. In: Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (editors). Baltimore: Williams&Wilkins, 1997: 3-9.
53. Bergren CT, Bodzin JH, Cortez JA. Improved survival using oxygen free radical scavengers in the presence of ischemic bowel anastomosis. Am Surg 1988; 54: 333-336.
54. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. Surgery 1983; 94: 428-432.
55. McCord JM. The superoxide free radicals: It's biochemistry and pathophysiology. Surgery 1983; 94: 412-414.
56. Burton GW, Ingold KV. Vitamin E: Application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its strycture and function. Acc Chem Res 1986; 19: 294-198.
57. White MJ, Hecker FR. Oxygen free radicals and wound healing. Clin Plas Surg 1990; 17: 473-484.
58. Greenwood JE, Edwards AT, McCollum CN. The possible role of ischemia-reperfusion in the pathogenesis of chronic venous ulceration. Wounds 1995; 7: 211-219.
59. Shukla A, Rasik AM, Patnaik GK. Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defense enzymes in a healing cutaneous wound. Free Radic Res 1997; 26: 93-101.
60. Youn YK, Ladonde C, Demling R. The role of mediators in the response to thermal injury. World J Surg 1989; 16: 30-36.
61. Nordmann R. Alcohol and antioxidant systems. Alcohol and alcoholism 1994; 29: 513-522.
62. Kırpık M. Çukurova Bölgesi Kıraç ve Taban Arazi Koşullarında Yetiştirilen Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) Çeşitlerinin Verim kalitesi Üzerine

Araştırmalar. Doktora Tezi, Adana: ukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, 2005.

63. Boelens, H. The Essential Oil from *Rosmarinus officinalis* L, *Perfumere Flavorist* 1985; 10: 21- 37.
64. Çiftçi T. Kurutun Kalite zellikleri zerine Bazı Bitkisel Kaynaklı Uçucu Yağların Etkilerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstits, St Teknolojisi Anabilim Dalı, 2008.
65. Kovar KA, Gropper B, Fiess D, Ammon HPT. Blood Levels of 1.8 cineol and Locomotor Activity of Mice after Inhalation and Oral Administration of Rosemary Oil. *Planta Medica* 1987; 53: 315-318.
66. Lineaweaver WC, Lei M-P, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular endothelium Growth Factor, Surgical Delay, and Skin Flap Survival. *Annals of Surgery* 2004; 239: 866-887.
67. Williams PB, Hankins DB, Layton CT, Phan T, Pratt MF. Long-term pretreatment with pentoxifylline increases random skin flap survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 65–71.
68. Eroğlu L, Karacaoėlan N, Uysal OA. The effect of pentoxifylline on venous flap survival. *Eur J Plast Surg* 2001; 24: 169–171.
69. Pang Y, Lineaweaver WC, Lei MP, Oswald T, Shamburger S, Cai Z, Zhang F. Evaluation of the mechanism of vascular endothelial growth factor improvement of ischemic flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 556–564.
70. Foster BC, Arnason JT, Briggs CJ. Natural Health Products and Drug Disposition. *Annu RevPharmacol Toxicol* 2005; 45: 203-226.
71. Mcfarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965; 35: 177-82.

72. Matsumura H, Yoshizawa N, Vedder NB, Watanabe K. Preconditioning of the distal portion of a rat random-pattern skin flap. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 58–61
73. Kuru B, Dinç S, Çamlıbel M, Durmuş E, Alagöl H. Efficacy of postoperative steroids on ischemic skin flap survival in rats. *Eur J Plast Surg* 2003; 26: 79–81.
74. Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, Gurunluoglu R, Piza-Katzer H, Schoeller T. Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with a topically applied combination of nonivamide and nicoboxil. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1207–1211.
75. Torkvist L, Lofberg R, Raud J, Thorlacius H. Heparin protects against skin flap necrosis: relationship to neutrophil recruitment and anti-coagulant activity. *Inflamm Res* 2004; 53: 1–3.
76. Chang DW, Wang B, Robb GL, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Langstein HN, Kroll SS. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1640–1648.
77. Zhang F, Fischer K, Komorowska-Timek E, Guo M, Cui D, Dorsett-Martin W, Buncke HJ, Lineaweaver WC. Improvement of skin paddle survival by application of vascular endothelial growth factor in a rat tram flap model. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 314–319.
78. Hoşnuter M, Babuççu O, Kargı E, Altınyazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 398–402.
79. Hirose H, Kimura T, Okada M, Itoh Y, Ishida F, Mochizuki N, Nishibe T, Nishikibe M. Antiplatelet and antithrombotic effect of a novel selective phosphodiesterase 3 inhibitor, NSP-513, in mice and rats. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 188–198.

80. Pearl RM. A unifying theory of the delay phenomenon--recovery from the hyperadrenergic state. *Ann Plast Surg* 1981; 7: 102-112.
81. Suzuki S, Miyachi Y, Niwa Y, Isshiki N. Significance of reactive oxygen species in distal flap necrosis and its salvage with liposomal SOD. *Br J Plast Surg* 1989; 42: 559-564.
82. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985; 201: 357-359.
83. Wexler MR, Kalisman M, Yeschua R, Neuman Z. The effect of phenoxybenzamine, phentolamine and 6-hydroxydopamine on skin flap survival in rats. *J Surg Res* 1975; 19: 83-86.
84. Toomey JM, Conoyer JM, Ogura JH. Vasodilating agents in augmentation of skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1979; 87: 757-762.
85. Goshen J, Wexler MR, Peled IJ. The use of two alpha blocking agents, phenoxybenzamine and phentolamine, in ointment and injection form to improve skin flap survival in rats. *Ann Plast Surg* 1985; 15: 431-435.
86. Jurell G, Jonsson CE. Increased survival of experimental skin flaps in rats following treatment with antiadrenergic drugs. *Scand J Plast Reconst Surg* 1976; 10: 169-172.
87. Cutting CB, Koss N, Robson MC. Pharmacology and flap physiology. *Surg Forum* 1976; 27: 563-565.
88. Morain WD, Pettit RJ, Rothkopf DM, Coombs DW. Augmentation of surviving flap area by intraarterial vasodilators administered through implantable pumps. *Ann Plast Surg* 1983; 11: 46-52.
89. Kennedy TJ, Pistone G, Miller SH. The effects of reserpine on microcirculatory flow in rat flaps. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 101-110.

90. Kerrigan CL, Daniel RK. Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 70: 541–549.
91. Jonsson CE, Jurell G, Nylén B, Pandeya N. Effect of phentolamine and propranolol on the survival of experimental skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1975; 9: 98-100
92. Barlev A, Peled IJ, Bergmann F, Wexler MR. Improvement of skin flap survival by local injections of Regitine and propranolol. An experimental study in the rat. *Isr J Med Sci* 1983; 19: 108-111.
93. Wray RC Jr, Young VL. Drug treatment and flap survival. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 939-942
94. Finseth F, Adelberg MG. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 738-743.
95. Hendel PM, Lilien DL, Buncke HJ. A study of the pharmacologic control of blood flow to acute skin flaps using xenon washout. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71: 387-398.
96. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 943–948.
97. Baran CN, Namik K. Direct and indirect effects of topical nitroglycerin application in flap viability. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 607.
98. Dunn CL, Brodland DG, Griego RD, Huether MJ, Fazio MJ, Zitelli JA. A single postoperative application of nitroglycerin ointment does not increase survival of cutaneous flaps and grafts. *Dermatol Surg* 2000; 26: 425–427.
99. Coruh A, Abaci K, Gunay GK. Effect of topical nitroglycerine on the survival of ischemic flow-through venous flaps in rabbits. *J Reconstr Microsurg* 2004; 20: 261–266.

100. Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, Perlyn CA, Agrama MH. Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random-pattern skin flaps in rats. *Arch Facial Plast Surg* 1999; 1: 27–32.
101. Pal S, Khazanchi RK, Moudgil K. An experimental study on the effect of nifedipine on ischaemic skin flap survival in rats. *Br J Plast Surg* 1991; 44: 299–301.
102. Emery FM, Kodey TR, Bomberger RA, McGregor DB. The effect of nifedipine on skin-flap survival. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85: 61–63.
103. Reus WF, Murphy RC, Heggors JP, Robson MC, McCauley RL. Effect of intraarterial prostacyclin on survival of skin flaps in the pig: biphasic response. *Ann Plast Surg* 1984; 13: 29-33.
104. Knight KR, Crabb DJ, Niall M, Angus JA, Martin TJ, O'Brien BM. Pharmacologic modification of blood flow in the rabbit microvasculature with prostacyclin and related drugs. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 692-702.
105. Zachary LS, Heggors JP, Robson MC, Murphy RC. Combined prostacyclin and thromboxane synthetase inhibitor UK 38485 in flap survival. *Ann Plast Surg* 1986; 17: 112-115.
106. Sasaki GH, Pang CY. Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability and acute skin flaps: effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 335-340.
107. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT, Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. *Ann Plast Surg* 1986; 16: 305-312.
108. Sawada Y, Hatayama I, Sone K. The effect of continuous topical application of heparin on flap survival. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 515–518.
109. Eryaman E, Işıksağan V, Şaroğlu M, Gülanber G, Işıksağan N. Free oxygen radicals and flap survival. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1999; 37: 79–83.

110. Gurlek A, Aydogan H, Parlakpınar H, Bay-Karabulut A, Celik M, Sezgin N, Acet A. Protective effect of melatonin on random pattern skin flap necrosis in pinealectomized rat. *J Pineal Res* 2004; 36: 58- 63.
111. Komorowska-Timek E, Timek TA, Brevetti LS, Szuba A, Stuehlinger M, Hardesty RA, Buncke HJ. Oral administration of L-arginine decreases necrosis of the epigastric skin flap in the rat. *Ann Plast Surg* 2004; 53: 73–78.
112. Williams PB, Hankins DB, Layton CT, Phan T, Pratt MF. Long-term pretreatment with pentoxifylline increases random skin flap survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 65–71.
113. Pickens JP, Rodman SM, Wetmore SJ. The effects of extended perioperative pentoxifylline on random skin flap survival. *Am J Otolaryngol* 1994; 15: 358–369.
114. Eroğlu L, Karacaoğlu N, Uysal OA. The effect of pentoxifylline on venous flap survival. *Eur J Plast Surg* 2001; 24: 169–171.
115. Pang Y, Lineaweaver WC, Lei MP, Oswald T, Shamburger S, Cai Z, Zhang F. Evaluation of the mechanism of vascular endothelial growth factor improvement of ischemic flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 556–564.
116. Foster BC, Arnason JT, Briggs CJ. Natural Health Products and Drug Disposition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 203-226.
117. Moreno S, Scheyer T, Romano CS, Vojnov AA, Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition, *Free Radic Res* 2006; 40: 223-231.
118. Aqel MB. Relaxant effect of the volatile oil of *Rosmarinus officinalis* on tracheal smooth muscle tracheal smooth muscle. *J Ethnopharmacol* 1991; 33: 57-62.

119. El-Rjoob AW, Massadeh AM, Omari MN. Evaluation of Pb, Cu, Zn, Cd, Ni and Fe levels in *Rosmarinus officinalis labiatae* (Rosemary) medicinal plant and soils in selected zones in Jordan. *Environ Monit Assess* 2008; 61-68
120. Peng Y, Yuan J, Liu F, Ye J, Determination of active components in rosemary by capillary electrophoresis with electrochemical detection, *J Pharm Biomed Anal* 2005; 39: 431-437.
121. Herrero M, Arráez-Román D, Segura A, Kenndler E, Gius B, Raggid MA, Ibáñez E, Cifuentes A. Pressurized liquid extraction-capillary electrophoresis-mass spectrometry for the analysis of polar antioxidants in rosemary extracts, *J Chromatogr A* 2005; 1084: 54-62.
122. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA, Ares I, García-Risco MR, Señoráns FJ, Reglero G. Acute oral safety study of rosemary extracts in rats *J Food Prot* 2008; 71: 790-795.
123. Atsumi T, Tonosaki K. Smelling lavender and rosemary increases free radical scavenging activity and decreases cortisol level in saliva. *Psychiatry Res* 2007; 150: 89-96.
124. Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD, Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata, *Arch Dermatol* 1998; 134: 1349-1352.
125. Papio C, Trabaud L, Comparative Study of the Aerial Structure of Five Shrubs of Mediterranean Shrublands. *Forest Science* 1991. 37: 146-159.

6. ÖZGEÇMİŞ

29.09.1980 İzmir doğumluyum. İlköğrenimimi Nizip Cumhuriyet İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Nizip Hasan Çapan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1998 yılında kazandım. 2004 yılında mezun oldum. Nisan 2005 Tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Araştırma görevlisi olarak 14.06.2005 tarihinde göreve başladım. Halen bu görevimde çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.