



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA RADYOTERAPİ SONRASI
RANDOM PATERNLİ DERİ FLEPLERİNİN
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE BOTULİNUM
TOKSİN A’NIN ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

Dr. Mahmut KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Kasım 2023
İSTANBUL



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

**SIÇANLARDA RADYOTERAPİ SONRASI
RANDOM PATERNLİ DERİ FLEPLERİNİN
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE BOTULİNUM
TOKSİN A’NIN ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

Dr. Mahmut KILIÇ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Merdan SERİN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Kasım 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Mahmut KILIÇ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Sıçanlarda Radyoterapi Sonrası Random Paternli Deri Fleplerinin Yaşayabilirliği Üzerine Botulinum Toksin A'nın Etkisi: Deneysel Çalışma" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Merdan SERİN
(Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Üyeler:

Dr.Öğr. Üyesi Ayşe İrem İSKENDEROĞLU
(Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD)
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Dr. Öğr. Üyesi Cengiz ERTEKİN
(Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Tarih: 10.11.2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“SIÇANLARDA RADYOTERAPİ SONRASI RANDOM PATERNLİ DERİ FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE BOTULİNUM TOKSİN A’NIN ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA” isimli uzmanlık tezinde Dr. Mahmut KILIÇ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Kasım, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Mahmut KILIÇ



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin son döneminde değerli zamanını ve desteğini esirgemeyen ve tecrübelerini benimle içtenlikle paylaşan Doç. Dr. Merdan SERİN'e

Uzmanlık eğitimim süresince bu alanda yetişmemde pay sahibi olan Prof. Dr. N. Sinem EROĞLU'na, Op. Dr. Ayşe İrem İSKENDEROĞLU'na, Op. Dr. Barış ÇİN ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzmanlarımıza sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Eğitim sürecimin büyük kısmında yer alan ayrıntıcı ve disiplinli tavrını beğenerek örnek aldığım Op. Dr. Semih YILDIZ'a, Op. Dr. Yunus Emre YILMAZER'e ve eşkıdem olarak uyum ve huzur içinde çalıştığım Dr. Hikmet Can DOĞRUEL'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin son dönemlerinde beraber çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm eğitim sürecimde birlikte çalıştığım hemşire ve personel ekibine bana olan destek ve sevgilerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezim sürecinde yardımda bulunan dostum ve meslektaşım olan Op. Dr. Ebubekir BEKTAŞ'a, Sancaktepe EAH patoloji bölümünde görevli Uzm. Dr. Çiğdem Dicle ARICAN'a, Haydarpaşa Numune EAH Radyasyon Onkolojisinde görevli Doç. Dr. Serhat ARAS'a ve Acıbadem Üniversitesi veteriner hekimi Samed ÖZER'e destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen, yanıtlarım ve doğrularım beni ben olduğum için seven ve destekleyen anneme, babama, kardeşlerime ve arkadaşlarıma minnet borçluyum. Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Dr. Mahmut KILIÇ

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RADYOTERAPİ	3
2.1.1. Tarihi ve prensipleri.....	4
2.1.2. Deriye etkileri ve etki şekli.....	7
2.2. BOTULİNUM TOKSİN A	10
2.3. DERİ FLEPLER	12
2.4. DERİ FLEPLER VE BTX-A	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. DENEY HAYVANLARI	21
3.2. KULLANILAN MALZEME VE İLAÇLAR	21
3.3. RADYOTERAPİ UYGULAMASI.....	22
3.4. ÇALIŞMA GRUPLARI.....	24
3.5. DENEY PROTOKOLÜ	24
3.6. FLEP NEKROZ ALANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	25
3.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	27
3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR.....	28
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	40
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	

KISALTMALAR

α	: Alfa
Ach	: Asetilkolin
β	: Beta
BTX	: Botulinum Toksin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
ES	: Elektrosimulasyon
Gy	: Gray
I/R	: İskemi Reperfüzyon
İL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RSF	: Rastgele Deri Flepleri
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Radyasyon hasarı.....	9
Tablo 4.1. Gruplara göre yüzdesel olarak flep nekroz oranları.	29
Tablo 4.2. A-kesiti.	32
Tablo 4.3. B-kesiti.	33
Tablo 4.4. C-kesiti.	33



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. Varian marka triology model radyoterapi cihazı.	22
Şekil 3.2. Radyoterapi uygulaması.	23
Şekil 3.3. Kurşun tabaka.	23
Şekil 3.4. Preoperatif çizim.....	24
Şekil 3.5. Flebin kaldırılması.....	25
Şekil 3.6. Flebin yerine suture hali.	25
Şekil 3.7. Flebin fotoğraflanması.....	26
Şekil 3.8. İmage j pprogramı ile nekroz alanı hesaplama.	26
Şekil 4.1. Postoperatif 3. günde parsiyel nekroze flep görünümü.	28
Şekil 4.2. Flebin prosimalden distale doğru A-B-C kesit planlaması.....	29
Şekil 4.3. Post Hoc testi.	30
Şekil 4.4. Deney grubu C kesiti(D7-C2).	30
Şekil 4.5. Deney grubu B kesiti (D7-B2).	31
Şekil 4.6. Kontrol grubu C kesiti (K6-C2).	31
Şekil 4.7. Sham Kontrol grubu B kesiti (S6-B2).	32

ÖZET

SIÇANLARDA RADYOTERAPİ SONRASI RANDOM PATERNLİ DERİ FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE BOTULİNUM TOKSİN A’NIN ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

Flepler günümüzde doku defektleri, kronik yaralarda ve cilt kanserlerinde en sık kullanılan rekonstrüksiyon tekniklerindendir. Flep türleri arasında random flepler ve özellikle rastgele deri flepleri, rekonstrüksiyonda yaygın kullanılmaktadır. Flep ile rekonstrüksiyon genellikle alıcı sahada yetersiz kanlanmanın izlendiği alanlarda gereklidir. Bu yüzden flep operasyonları sonrası kayıplar genellikle dolaşım problemlerinden kaynaklanmaktadır. Radyasyon tedavisi kanser hastalarının tedavisinde önemli bir terapötik modalitedir. Radyoterapi almış dokular yara iyileşmesi açısından cerrahi zorluk teşkil eder. Çalışmamızda sıçanlarda radyoterapi sonrası random paternli deri fleplerinin dolaşım problemlerinin Botulinum toksin A ile azaltılması ve flep sağ kalımına etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmada 21 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele yedişer olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Kontrol ve sham kontrol grubunda birer denek kaybı nedeniyle çalışma 19 sıçan ile tamamlandı. Kontrol, sham kontrol ve BTX-A uygulaması yapılan deney grubu oluşturuldu. Bütün sıçanlara 20 gray dozunda X ışını uygulandıktan bir hafta sonra random paternli dorsal deri flebi oluşturuldu. Flepler eleve edilerek yerine 3/0 keskin ipekle sütüre edildi. Hemen sonrasında Sham kontrol grubuna 0.5 cc serum fizyolojik (%0.9.NaCL), deney grubuna 24ü/kg dozunda 0.5 cc serum fizyolojik ile hazırlanmış BTX-A enjeksiyonu yapıldı. Kontrol grubuna enjeksiyon yapılmadan sıçanlar 7 gün takip edildi. 7. Günün sonunda sonlandırma uygulanarak histopatolojik değerlendirme amaçlı örnekler alındı ve makroskopik değerlendirme uygulandı.

Makroskopik inceleme nekrotik flep alanı / total flep alanı şeklinde hesaplandı. Gruplara göre değerler hesaplandığında kontrol grubunda nekroze flep alanı %40,18 sham

kontrol grubunda nekroze flep alanı %31,70 ve deney grubunda nekroze flep alanı %25,84 olarak bulundu.

Radyoterapi sonrası random paternli deri fleplerinde BTX-A uygulaması ile flep yaşayabilirliğini değerlendirdiğimiz bu çalışmada lokal BTX- A uygulamasının flep nekroz oranını anlamlı şekilde azaltarak flep yaşayabilirliğini arttırdığı sonuca ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Flep, Botulinum toksin A, Radyoterapi



ABSTRACT

EFFECT OF BOTULINUM TOXIN A ON THE VIABILITY OF RANDOM PATTERNED SKIN FLAPS AFTER RADIOTHERAPY IN RATS: EXPERIMENTAL STUDY

Flaps are one of the most commonly used reconstruction techniques today for tissue defects, chronic wounds and skin cancers. Among the flap types, random flaps, especially random skin flaps, are widely used in reconstruction. Reconstruction with a flap is usually necessary in areas where insufficient blood supply is observed in the recipient area. Therefore, losses after flap operations are generally caused by circulation problems. Radiation therapy is an important therapeutic modality in the treatment of cancer patients. Tissues that have received radiotherapy pose a surgical challenge in terms of wound healing. In our study, the reduction of circulation problems of random pattern skin flaps after radiotherapy in rats with Botulinum toxin A and its effect on flap survival were evaluated.

21 female Wistar Albino rats were used in the study. The rats were randomly divided into three groups of seven each. Due to the loss of one subject in the control and sham control groups, the study was completed with 19 rats. Control, sham control and BTX-A applied experimental groups were created. A random pattern dorsal skin flap was created one week after all rats were administered X-ray at a dose of 20 gray. The flaps were elevated and sutured back to their place with 3/0 sharp silk. Immediately afterwards, the Sham control group was injected with 0.5 cc saline (0.9% NaCL), and the experimental group was injected with BTX-A prepared with 0.5 cc saline at a dose of 24 u/kg. The rats were followed for 7 days without any injection to the control group. At the end of the 7th day, termination was performed and samples were taken for histopathological evaluation and macroscopic evaluation was performed. Macroscopic examination was calculated as necrotic flap area / total flap area. When the values were calculated according to the groups, the necrotic flap area was found to be 40.18% in the control group, 31.70% in the sham control group, and 25.84% in the experimental group.

In this study, where we evaluated flap viability with BTX-A application in random pattern skin flaps after radiotherapy, we concluded that local BTX-A application significantly reduced the rate of flap necrosis, that is, increased flap viability.

Keywords: Flap, Botulinum toxin A, Radiotherapy



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Flep, doku eksikliği onarımında kullanılan ve vücudun çeşitli bölgelerinden hazırlanabilen, pedikül veya tabandan giren arter ve venlerle beslenebilen; kemik, kas, fasya, derialtı, deri vb. İçerebilen doku parçası anlamına gelmektedir [1]. Flepler günümüzde doku defektleri, kronik yaralarda ve cilt kanserlerinde en sık kullanılan rekonstrüksiyon tekniklerindendir. Flepler özelliklerine göre farklı farklı sınıflandırılabilirler. Vasküler anatomide aksiyel ve random paternli flepler olarak sınıflandırılır [2]. Diğer tüm flep türleri arasında random flepler özellikle rastgele deri flepleri rekonstrüksiyonda yaygın kullanılmaktadır [3]. Genel anlamda alıcı sahada yetersiz kanlanmanın izlendiği alanlarda gereklidir. Bu yüzden flep dolaşımı ve dolaşımı etkileyen durumlar araştırma konusudur.

Botulinum toksini Clostridium botulinum bakterisinin polipeptid üretimi olarak yedi (A-G) serotip içerir [4]. Botulinum toksini tip A'nın nöromusküler bağlantının presinaptik terminaline bağlanması, nöromusküler bağlantıya asetilkolin salınımının geçici olarak bloke edilmesine ve sınırlı norepinefrin salınımına (kimyasal sempatektomi) neden olur [5]. Bu etki ile damar duvarındaki vazokonstriksiyon azalarak dolaşımı artırır. BTA terapötik olarak kas spazmları, yüz kırışıklıkları, aksiyel hiperhidroz, servikal distoni, migren, akalazya, mesane disfonksiyonu gibi geniş endikasyon yelpazesi mevcuttur [4]. Botulinum toksin A ile ilgili yapılan çalışmalarda flep dolaşımını arttırdığı gösterilmiştir. Derideki mikrosirkülasyonu sağlayan sempatik nöronları baskılayarak, periferik damarların kollapsını önleyerek flep dolaşımını artırır, nekrozunu azaltmıştır [6-8].

Radyasyon tedavisi kanser hastalarının tedavisinde önemli bir terapötik modalitedir. Radyoterapi sonrası cilt reaksiyonları gelişmektedir. Radyoterapi almış dokular yara iyileşmesi açısından cerrahi zorluk teşkil eder [9].

Çalışmamızda radyoterapi sonrası flep operasyonu gerekli olan hastalarda flep dolaşım problemlerini, iyileşme sorunlarını ve tekrarlayan cerrahi müdahale gereksinimini Botulinum toksin A ile azaltmak hedeflenmektedir. Çalışmamızdan elde edilen verilerle radyoterapi almış veya almak zorunda olan hastaların gerektiğinde flep cerrahisi sırasında daha iyi tedavi seçenekleri geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Bu çalışma radyoterapinin insan sağlığına kalıcı hasar ve etkileri nedeniyle insan üzerinde çalışma yapılamamaktadır. Literatürde radyoterapi sonrası flep yaşayabilirliği üzerine çalışmalar mevcuttur. Bizim

Çalışmamızda Botulinum toksin A ile radyoterapinin etkilerinin flep yaşayabilirliği üzerine negatif etkisinin azaltılması hedeflenmektedir

Hipotezimiz; Radyoterapi almış dokuda flep operasyonu sırasında uygulanan Botulinum toksin A flep dolaşımını arttırarak flep nekroz oranlarını azaltacağı yönündedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. RADYOTERAPİ

Radyoterapi (RT), kanser tedavisinde önemli ve etkili bir yöntemdir. Belirlenen tümör bölgesine gereken tedavi dozunu vererek, tümör hücrelerini yok etmek veya büyümelerini yavaşlatmayı amaçlamaktadır. Temel hedef, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engellemektir. Bu doğrultuda, genellikle lineer hızlandırıcı cihazlarla üretilen yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüklü parçacıklar kullanılır. Tüm kanser hastalarının %50'si tedavi sürecinde RT alır [10].

Onkolog tarafından hastaya reçete edilebilecek çeşitli radyoterapi teknikleri [5] bulunmaktadır. Kesin tedavi (küratif, palyatif veya adjuvan), tümörün türüne, konumuna, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak belirlenir. Radyasyon tedavisi, malign olmayan hastalıkların (örneğin vasküler restenoz gibi) diğer tedavilerinde de kullanılmaktadır. Ayrıca radyasyonun malign kanser riskini artırma olasılığı sınırlıdır [6]. Radyasyon tedavisi, kanseri tedavi etmeye yönelik teknik prosedürün [7] yanı sıra, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bu hastalıkla ilişkili sosyal sorunların da ele alınmasını gerektirir [8].

Radyasyon terapisi, kötü huylu hücreleri veya kanseri kontrol altına almak veya ortadan kaldırmak amacıyla iyonlaştırıcı radyasyonun kullanıldığı bir tedavi yöntemidir [11]. İyonlaştırıcı radyasyon, hücre mitoz bölünme aşamasındayken hücre ölümüne neden olmak üzere deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı meydana getirir. Sağlıklı ve kanserli dokular üzerindeki iyonlaştırıcı radyasyon etkileri farklılık gösterir [12]:

- Reçete edilen radyasyon dozu, kanserli hücrelere verilen hasarın sağlıklı hücrelere verdiği hasardan daha fazladır.
- Hücre ve doku kinetiği, kanserli hücrelerden ayrı olarak hasarlı sağlıklı dokunun iyileşmesini ve yeniden üretilmesini destekler.
- Fraksiyonel RT kullanımı terapötik oranı artırır.
- RT'nin kanserli hücreler üzerindeki etkisi, kanser hücresinin radyasyona duyarlılığına ve yeniden üretimine bağlıdır.

2.1.1. Tarihi ve prensipleri

Radyoterapinin tarihinde üç kritik dönemeç belirgin bir şekilde öne çıkar: X-ışınlarının keşfi, doğal radyoaktivitenin keşfi ve yapay radyoaktif elementlerin üretimi. Bu tarihsel kilometre taşları, Niels Bohr ve Ernest Rutherford gibi isimlerin, atomik ve nükleer yapının derinlemesine bilgisiyle birleşerek, 20. yüzyıl boyunca radyoterapinin evrimini şekillendirmiştir. Radyoterapinin tarihsel gelişimi, kronolojik olarak aşağıdaki olaylarla gerçekleşmiştir [11, 13, 14]:

- 1895: Wilhelm Röntgen'in X-ışınlarını keşfi, radyoterapi alanında ilk önemli adımdır.
- 1896: Emil Grubbe ve Victor Despeign, kanseri tedavi etmek amacıyla X-ışınlarını kullanmaya yönelik denemelerde bulunmuşlardır.
- 1897: Leopold Freund ve Eduard Schiff, X-ışınlarını bazı hastalıkları tedavi etmek için önermişlerdir. Aynı yıl, Tage Sjögren kanserli bir hastayı X-ışınlarıyla tedavi eden ilk kişi olmuştur.
- 1898: Marie Curie'nin polonyum ve radyum gibi radyoaktif elementleri keşfi, radyoterapi alanında yeni bir dönemi başlatmıştır. Ernest Besnier, radyoaktif elementlerden yayılan radyasyonun X-ışınlarıyla benzer şekilde kullanılabilirliği konusunda tartışmaları başlatmıştır.
- 1898-1899: Radyoaktif elementlerin tedavi edici etkileri ve olası olumsuz yan etkileri, Otto Walkhoff ve daha sonra Henri Becquerel tarafından üzerinde çalışılmış ve belirlenmiştir.
- Yüzyıl sonları: "Fraksiyone radyasyon tedavisi" kavramı, radyasyon dozunun ve tedavi süresinin önemini belirleyen belirgin bir faktör olarak ortaya çıkar. Claude Regaud, radyasyonun birkaç hafta boyunca daha düşük dozlarda uygulanmasının kanser tedavisini daha etkili hale getirebileceğini öne sürmüştür.
- 1900: Thor Stenbeck, cilt kanseri hastasını küçük dozlarda radyasyonla tedavi ederek başarılı sonuçlar elde etmiştir.
- 1918: Friedrich ve Krönig, Stenbeck'in deneyimini destekleyerek küçük dozlu radyasyon tedavisinin etkisini vurgulamıştır.
- 1922: Henri Coutard, dil kanseri hastasında düşük dozlarda radyasyon tedavisinin yan etkilerini en aza indirdiğini belirlemiştir.
- 1935: Hastaneler, düşük dozlarda radyasyon tedavi planını uygulamaya başlamışlardır.

- 1980'ler: Radyasyonun ışınlanmış dokular üzerindeki etkilerini açıklamak için ikinci dereceden doğrusal model önerilmiştir.
- 1950-1980'lerin başları: Bu dönemde, X-ışınları yalnızca yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılabiliyordu. Ancak daha derin ve "zor" kanserlerin tedavisine olanak sağlayan kobalt terapi makineleri (gama ışınları yayan kobalt-60 kaynağı kullanarak) kullanılmaya başlandı. Daha sonra doğrusal parçacık hızlandırıcıları, radyoaktif kaynaklar olmadan yüksek enerjiler üretebilen bir yapı sunmaları nedeniyle kobalt ünitelerinin yerini almaya başladı. 1970'lerden itibaren radyoterapi tedavi makinelerinin tasarımı büyük ölçüde ilerledi. Bu süreçte, bilgisayarlı tomografi gibi 2-D ve 3-D görüntüleme teknikleri kullanılarak klinik dozimetri planlaması (CT) geliştirildi. Aynı dönemde, IMRT (yoğunluk modüle radyoterapi) ve IGRT (görüntü rehberli radyoterapi) gibi entegre bilgisayarlı görüntü terapisi teknikleri geliştirildi. Bu teknikler, ters planlama ve doğru tedavi yönlendirmesi sağlama amacı gütmekteydi.

Anlaşılabildiği üzere malign hücrelerin eradikasyonunu hedefleyen radyoterapötik yaklaşım, ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında öne çıkmıştır. Günümüzde radyoterapi, cerrahi, kemoterapi, hormon tedavisi, antikör tabanlı tedaviler veya bu stratejilerin kombinasyonları ile birlikte birincil tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Radyoterapi, çoğu kanser türünün tedavisinde etkili bir modalite olarak kabul edilir. Küratif, adjuvan veya palyatif tedavi şeklinde uygulanabilir. Radyoterapi planlaması sırasında biyolojik ve teknik faktörler dikkate alınır. Radyoterapide kullanılan iyonlaştırıcı radyasyon, atomdan bir yörünge elektronunu çıkarmak için yeterli enerjiye sahiptir. Bu radyasyon, yüksek enerjili fotonlar gibi elektromanyetik bir form veya elektron, proton, nötron veya α parçacığı gibi partiküllü bir formda olabilir [15]. Günlük uygulamada en yaygın kullanılan radyasyon türü, yüksek enerjili fotonlardan oluşan eksternal ışın radyoterapisidir. Radyoaktif bir atomun çekirdeğinden salınan fotonlar gama ışınları olarak adlandırılır. Fotonlar, klinikte bir lineer hızlandırıcı tarafından üretildiğinde X-ışınları olarak anılır. Parçacıklar dokuya girdikten sonra çevredeki molekülleri iyonize eder. Stereotaktik radyocerrahi, keskin görüntüleme taramalarını kullanarak iyi tanımlanmış bir tümörü hedefleyen yoğunlaştırılmış radyasyon ışınları kullanır. Bu tedavi, klasik yöntemlere göre daha yüksek dozda radyasyonu kanserin bölgesine odaklanarak daha kısa sürede uygular [16]. Parçacık terapisi, kanser tedavisinde enerjik protonlar, nötronlar veya pozitif iyon demetlerinin kullanıldığı bir dış ışın tedavisi türüdür. Özellikle proton terapisi, yerel kontrol şansını artırarak geleneksel radyoterapiye kıyasla önemli avantajlar sunar. Bu nedenle proton terapisi, normal dokuya maruz bırakılan dozu sınırlayarak istenmeyen yan etkileri azaltmak için kullanılır. Brakiterapi, radyoaktif

kaynakların geçici veya kalıcı olarak yerleştirilmesiyle uygulanır ve geçici veya kalıcı implantlarla gerçekleştirilir [17]. Radyoizotop tedavisi, özellikle yayılmış tümör hücrelerini ve küçük metastazları hedefler ve tedavi ederken, büyük tümörler ve büyük metastazlar genellikle cerrahi veya eksternal radyoterapi ile ele alınır. Radyoizotoplar infüzyon veya sindirim yoluyla verilebilir [18].

Radyoterapi, hastanın özel ihtiyaçlarına ve kanserin türüne göre şekillenen bir tedavi modalitesidir. Tedavinin etkin ve güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlamak için temel ilkeler mevcuttur [19-22].

- **Doz Hedeflemesi:** Radyoterapideki temel amaç, kanser hücrelerine yeterli miktarda radyasyon vererek bu hücreleri tahrip etmek veya kontrol altına almak, aynı zamanda sağlıklı dokulara minimal zarar vermek olarak belirlenir. Bu dengein sağlanması, tedavi planlamasının en önemli parçasıdır.
- **Radyasyonun Etkileri:** Radyoterapinin temel ilkesi, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engellemek veya yok etmektir. Radyasyon, hücre DNA'sına zarar verir ve hücre bölünmesini bozar. Bu etki, kanser hücrelerinin daha duyarlı olduğu bir dönemde gerçekleştiğinde daha etkilidir.
- **Fraksiyonasyon:** Radyasyon tedavisi genellikle birkaç hafta süren periyotlar boyunca küçük dozlar halinde verilir. Bu, sağlıklı dokuların iyileşme şansını artırırken, kanser hücrelerine sürekli zarar verir.
- **Çok Disiplinli Yaklaşım:** Radyoterapi, tıp, fizik, radyoloji ve diğer disiplinlerin işbirliğini gerektirir. Tümörün yerleşimi ve hastanın genel sağlık durumuna uygun tedavi planı oluşturulur.
- **Bireyselleştirme:** Her hastanın kanseri farklıdır ve tedavi planı hastanın spesifik durumuna göre özelleştirilir. Tümörün türü, büyüklüğü, konumu ve hastanın genel sağlık durumu önemlidir.
- **Güvenlik:** Radyoterapi, hastaların ve sağlık çalışanlarının güvende olduğundan emin olmayı gerektirir. Radyasyonun düzgün ve güvenli bir şekilde uygulandığından emin olmak için sıkı protokoller ve kontroller kullanılır.
- **Kontrol ve İzleme:** Radyoterapi süreci boyunca hastanın yanıtı düzenli olarak izlenir. Tedavinin etkinliği ve yan etkiler yakından takip edilir ve gerektiğinde tedavi planı ayarlanır.
- **Yaşam Kalitesi:** Radyoterapinin amacı kanseri kontrol altına almak veya yok etmek olduğu kadar, hastanın yaşam kalitesini de artırmaktır. Tedavi esnası ve sonrasında oluşabilecek yan etkiler ve zorluklar yönetilir.

- Gelişen Teknoloji: Radyoterapi alanında teknoloji hızla gelişmektedir. Yeni cihazlar, görüntüleme teknikleri ve tedavi planlama yöntemleri, tedavinin etkinliğini ve hasta konforunu artırmayı hedefler.

2.1.2. Deriye etkileri ve etki şekli

Radyasyon hasarı, karmaşık ve çok yönlü bir biyolojik etki sunar. Bu hasarın DNA içinde gerçekleştiği kabul edilir ve bu süreçte iki tür hasar oluşturma süreci, hücre ölümüne yol açar. A tipi hasar, bitişik DNA iplikçiklerinin bir iyonlaştırıcı olayın sonucu olarak kırılmasıyla oluşur. B tipi hasar ise ayrı iyonlaştırıcı olaylarda meydana gelen iki proksimal tek iplikçik kırılması arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Tek iplikçik kırıkları (örneğin B Tipi hasarın öncülleri), potansiyel olarak onarılabilir ve bu nedenle ölümcül olmayabilir. Dolayısıyla, ilk subletal olaydan kaynaklanan hasar ikinci olay meydana gelmeden önce onarılsa, ölümcül olmayacaktır [23]. Çeşitli normal doku hasarı sonuçları bulunmaktadır: hücre-hücre etkileşimleri, hücre farklılaşması, hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesi, sitokin ve büyüme faktörü salgılanması, klonojenik hücre sağkalımı, vasküler hasar, kromozomal anormallikler ve DNA onarımı [24].

DNA hasarı, doğrudan DNA zincirini oluşturan atomların iyonize edilmesiyle meydana gelir. Aynı şekilde, suyun iyonizasyonu sonucu serbest radikaller oluşabilir ve bunlar da DNA'ya zarar verir. Radyasyon tedavisinin en yaygın formlarında, radyasyon etkisi büyük ölçüde serbest radikaller yoluyla meydana gelir. Radyasyon uygulanan bölgede lokal tümör nüksü, solid tümörlerin yerel olarak ilerlemiş formları için küratif radyoterapi sonrası tedavi başarısızlığının ana nedenidir. Tedaviye özgü faktörler (tedavi süresi, fraksiyon başına doz, toplam radyasyon dozu vb.) ve hastaya özgü özellikler (hastalık evresi, histoloji, performans durumu vb.) lokal tümör kontrolünü etkiler. Radyoterapinin sonucunu biyolojik yanıt belirler; örneğin, fraksiyonasyon sonrasında klonojenik hücre büyümesi görülebilir ve hızlı kanser büyümesi durumunda her günlük tedavi fraksiyonu arasındaki aralık artabilir. Solid tümörlerin mikro çevresi, normal dokuya göre daha hipoksi olma eğilimindedir ve bu hipoksi, azalmış radyosensitivite ile ilişkilendirilir. Dolayısıyla belirli bir hastada hastalık nüksüne yol açan belirli ve baskın faktör(ler) kolayca belirlenemez. Yan etkiler açısından, normal dokunun radyasyon tepkisi farklıdır. Radyasyona duyarlılığı en yüksek hücreler, hızlı bölünenlerdir. Erken yan etkiler genelde tedaviden sonraki birkaç haftada ortadan kalkarken, geç yan etkiler daha uzun sürede gelişir ve genellikle kalıcıdır. Radyasyonun en yaygın yan etkileri cilt reaksiyonları ve yorgunluktur. Daha az yaygın olan diğer yan etkiler arasında saç dökülmesi, bulantı ve kusma, ishal, iştahsızlık ve miyelo baskılanması yer alır [25]. Fibrozis yaygın bir geç yan etki olarak görülür ve fonksiyon

kaybı, istenmeyen kozmetik sonuçlar, özgüven kaybı ve yaşam kalitesinde düşüşe neden olabilir. Son derece nadir görülen yan etkiler arasında akciğer fibrozisi ve ikincil kanserler bulunur [26]. İyonlaştırıcı radyasyona maruziyet ile ilişkili olan ilk kanser türü, X-ışınlarının keşfinden sadece 7 yıl sonra rapor edilen cilt kanseridir [25]. Radyoterapi gören hastalarda doku reaksiyonlarının gelişme riski bireyden bireye büyük ölçüde değişir.

Teknolojik gelişmelere rağmen, radyasyona bağlı cilt hasarı hala önemli bir problemdir. Günümüzde devam eden araştırmalara rağmen, radyoterapinin cilt hasarını engelleyecek veya azaltacak etkili bir tedavi yöntemi henüz yoktur. İyonize edici radyasyonun etkisi sonucunda, normal dokularda hem morfolojik (şekilsel) hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelebilir [27]. Bu radyasyon kaynaklı hasarın şiddeti, kişiye toplam olarak verilen radyasyon dozu, ışınlanan bölgenin büyüklüğü ve radyasyonun alındığı zaman aralıkları gibi faktörlere bağlıdır. Radyoterapinin en hassas hücreleri, iyi oksijenlenen ve hızlı çoğalan hücrelerdir. Kaslar, cilt, gastrointestinal ve ürogenital sistem hücreleri, kemik iliği ve beyin gibi organ sistemleri en fazla radyosensitif olanlardır. Organ sistemleri, uzun süreli düşük doz radyasyona maruz kalmak, yüksek dozlu lokal veya tüm vücuda yayılan radyasyona kıyasla daha iyi bir tolerans gösterme eğilimindedir [28].

Kanser tedavisi için radyoterapi alan hastaların büyük bir kısmında ciltte radyasyon hasarı meydana gelir. Cildin en dış katmanı olan epidermis, dış etkenler karşısında immünolojik ve fiziksel bir bariyer oluşturur. Keratinositlerden oluşur. Dermis ise epidermisin altında bulunarak yapısal bütünlük sağlar. Fibroblastlar ve bağ dokudan meydana gelir. Hızlı hücreler nedeniyle radyasyon hasarına duyarlı olan ciltten söz etmek mümkündür. Radyasyon sonrasında hemen meydana gelen nükleer ve mitokondriyal DNA çift zincir kırıkları, saç folikülü hücreleri, basal hücreler ve serbest oksijen radikallerinde akut hasara yol açar. Bazal hücrelerin bir bölümünü ortadan kaldırmanın yanı sıra epidermisin kendini yenileyebilme özelliğini etkiler. Tekrarlı maruziyetler, söz konusu hücrelerin DNA hasarını tamir etme ve dokuları yenileme yeteneğini sınırlar. Kalan keratinositlerin çoğalması uyarılır, ancak tekrarlayan radyoterapi maruziyeti bu hücrelerin ölümüne neden olur ve radyoterapiden kaynaklanan cilt reaksiyonları yaratır [29]. Tedaviye ara verilmesine, ağrıya ve cilt toksisitesine yol açarak yaşam kalitesini düşürebilir ve hastalık kontrolünü zorlaştırabilir. Radyasyondan kaynaklanan cilt hasarı, erken ve geç hasar şeklinde kategorize edilir. Akut yaralanma, tedavi sonrası saatler ve haftalar içinde meydana gelirken, geç hasarlar aylar veya yıllar içinde gelişir. Şiddetli akut radyasyon hasarı gelişmiş hastalarda, ciddi geç hasar riski daha yüksek değildir [30].

İyonize radyasyonun cilt üzerindeki akut etkileri, eritem, ödem, pigmentasyon değişiklikleri ve kıl dökülmesi gibi belirtilerle başlar. Ancak histolojik çalışmalar, erken dönemde epidermiste hücre çoğalması ve stratum korneumda kalınlık artışı gibi değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Şiddetli radyasyon hasarı ise epidermiste tam kat kaybı, kalıcı fibrinöz eksüdasyon ve ödem yaratabilir. Enfeksiyon olmadığı durumlarda, maruziyetin 10-14 gün ardından iyileşme başlar. Yaklaşık 1 yıl sonra radyoterapi almış cilt inceler, hipovaskülarizasyon, kontraksiyon, travma ve enfeksiyona yatkınlık gibi etkiler meydana gelebilir. Kronik radyasyon hasarı ise geç ülser, fibrozis ve telenjiektaziler uzun dönem sonra ortaya çıkabilir [29]. Ciltteki radyasyon hasarları, alınan radyasyon dozuna bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin, kuru deskuamasyon 12-20 Gy, yaş deskuamasyon >20 Gy, nekroz ise >35 Gy radyasyon maruziyetinde görülebilir. Kronik ağrılara, tahmin edilemeyen inflamatuvar (iltihabi) tepkilere yol açabilir. Bu inflamatuvar reaksiyonların süresi değişken olup, radyoterapi almış ve almamış cildi ayırt etmeyi zorlaştırabilir [31].

Cildin fiziksel bariyer olmasının yanı sıra çevresel etkenlere karşı immunolojik (bağışıklık) bariyer görevi de vardır. Bu süreçte epidermiste Langerhans hücreleri ve keratinositler ile dermiste dendritik hücreler, mast hücreleri ve T lenfositleri önemli görevler üstlenir. İyonize edici radyasyon, epidermis ile dermis arasındaki ileti yollarını etkileyerek sinyal yollarını uyarır. Akut radyasyon maruziyeti, çeşitli sitokinler ve kemokinlerde artışla ilişkilidir. Bu kimyasal sinyallerin en önemlileri IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, CCL2, CCL4, CXCL10'dur. Radyasyon ilişkili geç dönemde ortaya çıkan cilt hasarı ve fibrozis oluşumunda fibroblastlar önemli bir rol oynar. Bu süreçte TGF-beta, Smad3, VEGF ve CCL11 gibi ileti moleküllerinin yanı sıra antioksidan seviyelerindeki dengesizlik ve yara iyileşmesindeki redoks kontrolünün bozulması da etkin bir role sahiptir [29].

Tablo 2.1'de radyasyonun neden olduğu cilt hasarında klinik düzeyi belirlemek üzere kullanılan akut hasar skorlama sistemi (RTOG) ve geç cilt hasarı skorlama sistemi (RTOG/EORTC) paylaşılmaktadır.

Tablo 2.1. Radyasyon hasarı.

RTOG		RTOG/EORTC	
Skor	Bulgu	Düzye	Bulgu
0	Değişiklik yok	1	Hafif atrofi, pigmentasyon değişikliği, kısmi epilasyon
1	Eritem: kuru deskuamasyon, epilasyon	2	Bölgesel atrofi, orta seviyede telenjiektaziler, tam epilasyon
2	Parlak eritem: yaş deskuamasyon, ödem	3	Belirgin atrofi, yaygın telenjiektaziler
3	Yaygın ve devamlı yaş deskuamasyon: belirgin ödem	4	Ülserasyon
4	Ülserasyon, hemoraji, nekroz		

2.2. BOTULİNÜM TOKSİN A

Gram Clostridium botulinum tarafından üretilen gram pozitif anaerobik bir bakteri olan botulinum toksini, bilinen en güçlü nörotoksinlerden biridir. Bu toksinin yapısında yer alan ağır ve hafif zincirler, disülfid köprüleri aracılığıyla bir araya gelerek biyolojik etkinliğin oluşmasında önemli bir rol oynar. Botulinum toksini, A'dan G'ye farklı yedi serotipte bulunur. A, B ve E serotipleri insanı etkiler [32]. Bu toksinler her bir serotip, sinaptik vezikül eksitositozunu düzenleyen SNARE (çözünür NSF [N-etil maleimid duyarlı faktör] bağlama protein reseptör) protein kompleksinin farklı bölgelerine etki ederek presinaptik sinir uçlarında asetilkolin (ACh) salınımını engeller. Toksinin ağır zinciri, kolinerjik nöronların presinaptik yüzeyindeki yüksek afiniteli reseptörlere seçici ve tersinmez biçimde bağlanır. Bu etkileşim sonucunda toksin-reseptör kompleksi hücre içine endositoz yoluyla alınır. Hafif ve ağır zincir arası disülfid bağları parçalanır ve toksin sitoplazmaya yayılır. Hafif zincir, sinir uçlarındaki sinaptozomla ilişkili protein (SNAP)-25, vezikülle ilişkili membran protein ve sintaksin gibi bileşenlerle etkileşime girerek ACh veziküllerinin hücre zarıyla kaynaşmasını engeller. Sonuç olarak, nöromusküler bileşkede ACh salınımı engellendiğinde kas kontraksiyonu gerçekleşmez ve bu da spastisitenin azalmasına yol açar [33].

Küresel ve ulusal ölçekte en yaygın kullanım A serotipidir. BTX-A üç tür klinik kullanıma sahiptir: incobotulinumtoxinA (Xeomin®), abobotulinumtoxinA (Dysport®), onabotulinumtoxinA (BOTOX®). Her formülasyon, farklı dozajlara sahip olduğundan farklı ürünler arasında eşdeğer dozajlama imkansızdır [34]. BTX-A klinik etkinliği, uygulamanın 24-72'lik döneminde başlar, 4-6 haftada maksimize olarak 3-4 ay devam eder. Kasın, botulinum toksin maruziyeti ardından filizlenmeye başlayan akson terminalleri komşu kas liflerinde yeni sinaptik bağlantılar oluşturarak dallanır. Bu bağlantılar, nöromusküler iletiyi tekrar sağlar ve etki zamanla yok olur [36].

1980'lerde ABD Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA), öncelikle strabismus, blefarospazm ve hemifasiyal spazm gibi durumların tedavisi için botulinum toksin (BTX) kullanımına onay vermiştir. Zaman içinde artan klinik kullanım nedeniyle endikasyonlar genişlemiştir. Günümüzde lumbosakral ağrı, esansiyel hiperhidrozis, bruksizm, spastisite, miyokimi, nistagmus, myoklonus, strabismus, hemifasiyal spazm, fokal distoniler, blefarospazm, pelvirektal spazm gibi istenmeyen kas kontraksiyonları tedavisinde, migrenin tedavisinde ve kozmetik amaçlarla kullanılmaktadır [37]. BTX-A'nın tercih nedenleri, uygulama kolaylığı, hedefe yönelik olması ve sedasyon, sersemlik gibi oral ajanlarda görülen yan etkilerin olmamasıdır [38]. İntramusküler BTX-A enjeksiyonu manuel olarak veya elektrostimülasyon (ES) veya ultrason rehberliğinde yapılabilir. Ultrason rehberliğinde,

enjekte edilen toksin hedef kas ve kas içine gerçek zamanlı olarak görüntülenir, böylece sinirler ve vasküler yapılar gibi korunması gereken dokuların tespiti sağlanır [39]. BTX, terapötik dozlarda kullanıldığında nispeten az yan etkiye sahip güvenli bir ilaçtır. En yaygın yan etkiler arasında enjeksiyon yerinde enfeksiyon veya kanama, baş dönmesi, ağız kuruluğu ile grip, yorgunluk, kas zayıflığı, ağrı benzeri semptomlar bulunmaktadır [40]. BTX-A'ya karşı antikor gelişimi nedeniyle ilaca karşı tolerans mümkündür. Bu olasılığın minimizasyonu için en düşük etkili dozun kullanılması ve enjeksiyonlar arası en az 3 ay beklemek önerilmektedir [41]. BTX-A'nın kontrendikasyonları arasında motor nöron veya nöromusküler bileşke hastalıkları (miyastenia gravis vb.), enjeksiyon bölgesinde lokal enfeksiyon, laktasyon, gebelik BTX-A'ya karşı alerji öyküsü yer almaktadır. Ayrıca, nöromusküler bileşkeyi etkileyen ilaçların (tetrasiklin, siklosporin, aminokinolon, aminoglikozid vb.) veya kanamayı artırabilecek ilaçların (aspirin vb.) kullanımı da rölatif kontrendikasyonlar arasındadır [39].

BTX-A asetilkolin veziküllerinin sinaptik boşluğa salınımını bloke eder ve klinik olarak estetik endikasyonlar, nöromusküler bozukluklar ve hiperhidroz için kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar BTX-A'nın hayvan modellerinde kan akışını arttırdığını ve iskemiye iyileştirdiğini göstermiştir. İskemi reperfüzyon (I/R) bölgelerine uygulanması, kutanöz I/R hasarı fare modelinde dekübitus benzeri ülser oluşumunu önemli ölçüde engellemiştir. Yaralardaki CD311 damarlarının ve aSMA1 perisitlerinin veya miyofibroblastların sayısı BTX-A ile tedavi edilen I/R farelerinde önemli ölçüde artmıştır. I/R bölgelerindeki hipoksik alan ve oksidatif stresle ilişkili DNA hasarlı hücrelerin ve apoptotik hücrelerin sayısı BTX-A uygulaması ile azaltılmıştır. İn vitro bir deneyde, BTX-A vasküler endotel hücrelerinde oksidan kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre içi birikimini önemli ölçüde önlemiştir. Ayrıca, BTX-A uygulaması aralıklı kısa süreli kutanöz I/R hasarı modelinde ülser oluşumunu tamamen bastırmıştır [4].

Botulinum toksin A kırıxıklık azaltma, blefarospazm, tortikollis, oküler şaşılık, akalazya, hiperhidroz ve migren gibi geniş klinik uygulamalara sahiptir. Botulinum toksini A'nın birincil etkisini asetilkolin veziküllerinin sinaptik boşluğa salınımını bloke ederek gösterdiği görölmektedir. Vazospastisite bozukluklarının tedavisi için botulinum toksin A enjeksiyonunun endikasyon dışı kullanımı 2003 yılında bildirilmiştir ve vazospastik bozuklukların tedavisi için yaygın olarak uygulanmamaktadır. Bu serideki ilk hastaya, farklılaşmamış bir karma bağ dokusu bozukluğuna bağlı palmar hiperhidroz tedavisi için botulinum toksin A enjekte edilmiştir. Hasta Raynaud sendromu ile ilişkili ağrının 3 ay

boyunca ortadan kalktığını belirtmiştir. Ayrıca, tırnaklarına bitişik ağrılı ve dirençli yüzeysel dijital ülserasyonun da iyileştiğini belirtmiştir [42].

2.3. DERİ FLEPLER

Özellikle yüz çevresindeki açık yaralar, optimum kapatma için genellikle karmaşık teknikler gerektirir. Komplike yaraların kapatılmasına yönelik yaklaşım büyük ölçüde, defektin yeri ve boyutu, kapatma sonrası fonksiyonel sonuç, hastanın tıbbi özellikleri, komşu yapılar ve defektin malignite veya travmaya sekonder olup olmadığı dahil olmak üzere yaranın doğasına bağlıdır. Yara yönetiminin hedefleri optimal estetik sonuç, fonksiyonun korunması ve hasta memnuniyetidir. Bu kapsamda flepler önem arz etmektedir [43].

Deri flepleri oldukça zengin geçmişe sahiptir. İlk belgelenmiş cerrahi müdahale MÖ 700'de Hindistan'da gerçekleşmiştir. Sushruta, burun rekonstrüksiyonunu gerçekleştirmek için ön kafa flebi konseptini tanımlamıştır. Ancak Batı tıbbında bu teknik, 1700'lerin sonlarına kadar Hindistan'daki bir İngiliz cerrahın notlarının yayınlanmasıyla keşfedilmemiştir. İtalyan cerrahlar bağımsız olarak, burun rekonstrüksiyonu için üst iç kol derisini kullanarak gecikmeli flep yöntemini geliştirmişlerdir. Tagliacozzi tarafından 1500'lerde yayınlanan bu teknik, tıp literatüründe yer bulmuştur. Modern tıpta, yüz defektlerini onarmak amacıyla lokal fleplerin kullanımı 1800'lerin ortalarından itibaren yaygınlaşmaya başlamıştır. Ancak bu dönemde kan temini ve cerrahi işlemin dinamikleri tam olarak anlaşılmamıştı. Harold Gilles, tüp flepleri ve flep gecikmelerini popüler hale getirmiş ve I. Dünya Savaşı sonrasında rekonstrüktif cerrahi alanındaki ilgiyi artırmıştır [44]. Ancak, bu süreçte lokal deri fleplerinin kullanımı da yaygınlaşmıştır. Deri flepleri konusundaki önemli bir dönüm noktası, 1970'lerde Ian MacGregor tarafından aksiyal kan beslemesinin flep cerrahisindeki önemi fark edilmesiyle gerçekleşmiştir. Bu dönemden itibaren plastik cerrahlar, kutanöz kanlanmanın yeniden tanımını yapmış ve vaskülerize fleplerin geliştirilmesine yönelik çalışmalara odaklanmıştır. Bu süreçte birçok vaskülerize flep türü geliştirilmiştir [45]. Rastgele fleplerin gelişimi 1950'lerde Avrupa ve ABD'nde ikinci nesil plastik cerrahlar tarafından şekillendirilmiştir. Deri fleplerinin evrimi, tıbbi literatürde önem arz etmektedir ve rekonstrüktif cerrahi alanındaki ilerlemeye katkıda bulunmuştur [44, 45].

En yaygın flepler olan deri flebi prosedürleri, plastik cerrahide lokal doku defektlerini onarmak için rutin olarak uygulanmaktadır. Diğer tüm flep formları arasında rastgele flepler, özellikle de Rastgele Deri Flepleri (RSF'ler) rekonstrüktif cerrahide yaygın olarak uygulanmaktadır. Avantajlarına rağmen, RSF'ler kan temini için güvenilir olmayan

sub-dermal ve dermal vasküler pleksuslara dayanır. Başka bir deyişle, bu flepler, özellikle distal kısımları iskemik nekroza ve kısmi flep kaybına yatkındır [46].

Deri flebi (pedikül grefti), yaraların kapatılmasında kullanılan, kısmen ayrılmış bir deri ve deri altı dokusu segmentidir. Bu greftin "pedikülü" veya tabanı, alıcı bölgeye aktarıldığında greftin sağlıklı kalabilmesi için gerekli olan kan kaynağını içerir. Sonuç olarak, pedikül greftleri avasküler defektleri (kan damarı olmayan bölgeleri), vücut boşluklarındaki açıklıkları ve serbest greftlerin hayatta kalma olasılığının düşük olduğu diğer yaraları kapatmak için kullanılır. Hassas sinirler, damarlar, tendonlar ve hastanın sağlığı için hayati önem taşıyan diğer yapıların anında kapatılmasında da büyük değer taşırlar [47]. Ayrıca servikal özofagus yeniden yapılandırması ve büyük ağız boşluğu defektlerinin kapatılmasında da kullanılabilirler [48].

Deri flepleri, ikinci derecede yara iyileşmesi süreciyle (kasılma ve epitelizasyon) ilişkilendirilen potansiyel problemlerin büyük bir kısmını atlatabilir. Bu sorunlar uzamış yara iyileşmesi, iyileşmemiş yaralar, aşırı yara izi, kontraktür (dokunun kasılması) ve tekrar yaralanmaya yatkın kırılğan epitelize yaraları içerir. Genellikle, bir yaranın cerrahi olarak kapatılması için harcanan maliyet, bandajlar, pansumanlar, merhemler, lavaj solüsyonları, hastane yatışı ve poliklinik ziyaretleri gibi toplam maliyetten daha ekonomiktir [47].

Flepleri kategorize etmek, flep tasarımını ve yapısını anlamanın pratik bir yolu olarak hizmet etse de belirli bir flep birden fazla sınıflandırmaya uyabilir. Özellikle pedikül greftleri kanlanmalarına, alıcı yatağa göre konumlarına veya doku bileşimlerine göre sınıflandırılabilir [47]. Cormack ve Lamberty, fasyokutanöz flepleri üç ayrı tipe ayırmış ardından Nakajima vd. deri fleplerine derin fasya yoluyla beslenen farklı vasküler yapıların daha kesin tiplerini önermiştir [49]. Mathes ve Nahai [50], Nakajima'nın modellerini üç temel tipe birleştirme çabasına girişmiştir: doğrudan kutanöz pediküllü tip A flepler, septokutanöz pediküllü tip B flepler ve muskulokutanöz pediküllü tip C flepler. Bu üç tip, perforatör flep teorisinin gelişiminde önem arz etmiştir. Fasyokutanöz flep kavramı, derin fasyadan cilde giden vasküler beslenmeye ışık tutmuş ve böylece cilt perforatör damarlarının tanınmasını sağlamıştır. Bu bağlamda, 1980'lerin sonlarında Kroll ve Rosenfield [51] ile Koshima vd. [52] perforatör flep kavramını ileri sürmüşlerdir. Bu yaklaşım, deri fleplerinin bir taşıyıcı tabakaya ihtiyaç duymadan, küçük arter ve venlerden oluşan perforatör damarları aracılığıyla kanlanarak hayatta kalabileceğini öne sürmüştür. Perforatör damarlarının araştırılması, latissimus dorsi kası, gluteus maximus kası ve radial arter bölgesi gibi vücudun çeşitli bölgelerine yönelik olarak genişlemiştir [53].

- Deltapektoral Flep: 1965 yılında bildirilen deltapektoral flep, ilk aksiyel flep türlerinden biridir. Bu flep, internal torasik arterden gelen damarlarla beslenir ve omuz ekleminin yakınına yerleştirilir. İlk aksiyel flep örneği olarak kabul edilen bu yaklaşım, kasın kanlanması ve vasküler pedikülünün anlaşılmasıyla geliştirilmiştir.
- Aksiyel Patern Flep: 1971 yılında, öngörülebilir bir oryantasyona sahip bireysel ve büyük subkutanöz damarların keşfedilmesi sonucunda aksiyel patern flep konsepti ortaya çıkmıştır. Bu tip flepler, damarların belirli bir yöne doğru düzenli bir desen gösterdiği bölgelerden elde edilir.
- Muskulokutan Flepler: 1970'lerde, kasın üstteki derinin taşıyıcısı olarak kullanılmasıyla muskulokutan fleplerin oluşturulması ve araştırılması başlamıştır. Bu flepler, kasın kanlanmasının yanı sıra derinin de kullanıldığı flep tipleridir. Bacak, perineal bölge ve meme defektlerinin kapatılmasında kullanılmıştır.
- Fasiyokutanöz Flepler: 1980'lerde fasiyokutanöz flep kavramı tekrar önem kazanmıştır. Cormack ve Lamberty, deri fleplerini üç gruba ayırmışlardır: direkt kutanöz, muskulokutanöz ve fasiokutanöz flepler. Fasiyokutanöz flepler, fasyal septalar boyunca ilerleyerek derin fasyaya ve oradan da yüzeysel fasyaya ve deriye ulaşan arterler tarafından beslenirler.
- Perforatör flep: İlk olarak Wei vd. [54] tarafından öne sürülen tanıma göre, gerçek bir perforatör damar, öncelikle bir kası penetre eden ve ardından derin fasyayı delerek cilde ulaşan bir kutanöz damardır. Ancak daha sonraki bir konsensüs toplantısı, perforatör flep kavramının direkt kutanöz pediküllü ve septokutanöz pediküllü flepleri de içereceğine karar vermiştir. Perforatör fleplerin bazı dezavantajları vardır, ancak taşıdığı avantajlar da oldukça fazladır. Perforatör flepler, taşıyıcı kas gerektirmez ve flepte bulunan yağ dokusu ve kas hacmi ayarı kolayca yapılabilir. Ayrıca, taşıdığı pedikül, diğer flep türlerine göre daha esnek şekilde hareket ettirilebilir ve döndürülebilir [55].
- Anterolateral uyluk flebi (ALT flebi) ilk olarak septokutanöz arter tarafından beslenen bir flep olarak tanımlanmıştır. Perforatör damarlarının anatomik varyasyonlarını ele alındıktan sonra, ALT flebi çok yönlü ve ideal bir perforatör flep olarak kabul edilmiştir [53]. Özellikle, vastus lateralis kas flebi ile birleştirilen serbest ALT flebi, baş ve boyun rekonstrüksiyonu için büyük fayda sağlamaktadır. Bu flep, baş ve boyundaki doku defektlerinin karmaşıklığıyla sık sık karşılaşıldığı durumlarda kullanılabilir ve vastus lateralis kas flebi ile

birleştirilerek üç boyutlu defektlerin üzerine yerleştirilebilir [56]. Bu, uzun rekonstrüktif cerrahi işlemler sırasında zaman tasarrufu sağlayarak baş ve boyundan alınan dokuların aynı anda uyluktan kaldırılmasını mümkün kılar.

- Perineal Bölgede Perforatör Flep: fasyokutanöz ve muskulokutanöz fleplerin rastgele desenli fleplere kıyasla daha etkili sonuçlar sağladığı gözlemlenmiştir. Ancak bu fleplerin uygulandığı perine rekonstrüksiyonlarında, vasküler pediküllerin uyluk bölgesinde bulunması nedeniyle distal kenarların güvenilir bir şekilde vaskülarize olması zor olabilir ve zaman zaman distal nekroz meydana gelebilir. Bu zorlukların üstesinden gelmek için internal pudental arterden beslenen deri flepleri geliştirilmiştir, özellikle vajinal rekonstrüksiyonunda kullanılmıştır. Ancak bu fleplerin tasarımında, Salmon'un anjiyografi çalışmasının iki boyutlu görüntüleri nedeniyle internal pudental arter ve cilt perforatörlerinin ayrıntıları eksik kalmıştır. Daha sonraki çalışmalarla, internal pudental arter perforatör flebi (ipap flebi) konsepti oluşturulmuştur. Bu konsept altında, ipap gluteal kıvrım flebi, ipap V-Y flebi ve ipap uyluk flebi gibi farklı flep tipleri tasarlanmıştır. Bu ipap flepler, güvenilir kan dolaşımına sahiptir ve perineal ve iskiyal bölgedeki defektler için uygun hacmi sunar [53].

Farklı bir sınıflandırma Tschoi vd. [43] tarafından sunulmaktadır.

Lokal transpozisyon flepleri, eksiklik bölgesine bitişik derinin fazlalık bölgesinden transferini içerir. Bu yöntemde, flep bir pivot noktası etrafında rotasyon yaparak transfer edilir. Geometrik ölçülerden daha ziyade bölgesel doku gevşekliği ve hareketliliği önemlidir. Flep, kapatma hattında minimal gerginlikle defekte uyacak, komşu yapıları deformasyondan koruyacak ve yeterli bir tabana sahip olacak şekilde tasarlanmalıdır. Temel kural, rastgele desenli transpozisyon fleplerinin, flep genişliğinin üç katından daha uzun bir doğrusal eksene sahip olmamasıdır. Bu tür flepler arasında rhomboid flepler, Z-plastiler ve W-plastiler bulunur. Bu yöntemler, bitişik bir defekte rastgele bir deri ve deri altı doku flebinin transferini içerir. Flep tasarımı, donör skarının kamufle edileceği şekilde özenle yapılmalıdır. Rekonstrüksiyonun gereksinimlerine uyacak şekilde özelleştirilmelidir. Deneyimli cerrahlar için hızlı ve etkili bir çözüm sunar. Özellikle glabella, şakak bölgesi, saçlı deri ve burnun alt üçte birlik bölgesi gibi bölgelerde kullanılabilir. Sigara içenler ve vasküler risk taşıyan hastalar flep nekrozu riski altındadır.

Banner flebi, yuvarlak bir defektin kenarına teğet bir deri sarkıtması şeklinde tasarlanmış bir transpozisyon flebidir. Flep yükseltilir ve donör alan kapatılır. Daha sonra flep kenarları, defekte daha iyi uyacak şekilde kesilir ve flep defekte yerleştirilir.

Bilobed flep, iki komşu segmentin yükseltildiği banner flebin bir türüdür. İki flep birbirine dik olarak yönlendirilir. Daha küçük flep genellikle daha büyük flebin çapının yarısı kadar olan donör sahasını doldurmak için kullanılır. Orijinal defekt daha sonra daha büyük lob ile kapatılır. Bu yöntemde, fazla dokunun 180 derece döndürülmesiyle cilt açığı doldurulur. Bilobed flepler özellikle alt üçte birlik burun bölgesinde yaygın olarak kullanılır ve tek bir fleple kapatılamayan defektleri kapatabilme avantajı sunar.

Rhomboid flep, benzer şekilli defektlere transfer edilmek üzere tasarlanmış deri flepleridir. Bu yöntemde, eşkenar dörtgenin bir köşesi kısa diyagonallere eşit uzunlukta uzatılır ve yeni uzantı diğer bir kenarla 60 derece açı yapacak şekilde birleştirilir. Eşkenar dörtgenlerin dört köşesi uzatılabilir olduğundan, herhangi bir eşkenar dörtgen defekti, sekiz farklı eşkenar dörtgen flep çeşidinden birine uygundur. Bu yöntem, cilt yüzeyinin doğal kıvrım çizgilerinde gizlendiğinde en iyi sonuçları sağlar. Maksimum gerilim noktası, donör saha flebinin kapanma noktasında bulunur ve her rhomboid defektin kapatılması için sekiz farklı flep seçeneği vardır. Daha büyük yaralar için sirküler bir defekt altıgene dönüştürülebilir ve üç rhomboid flep ile kapatılabilir. Ancak bu yöntem daha karmaşık olup yıldız şeklinde bir yara izine yol açabilir. Bu nedenle, rhomboid flep tekniği özenli seçilmiş hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

Z-plasti, cilt ağlarının düzeltilmesi, çevresel yara izlerinin düzeltilmesi ve skar kontraksiyonlarının serbest bırakılması için kullanılan bir çift transpozisyon flebi tekniğidir. Bu yöntem, iki bitişik üçgen flebin yer değiştirmesini içerir. Kesi, merkezi bir uzvun ve bir Z şeklinde yönlendirilen iki uzvun oluşturduğu bir desenle yapılır. Merkezi uzvun uzunluğu, Z-plasti sonrası elde edilen kesin uzunluk artışını belirlerken, seçilen açılar uzunluk artışının yüzdesini belirler. Genellikle 60 derece açı kullanılarak %70 uzunluk artışı sağlanır. Ancak, açılar 30 ila 90 derece arasında değişebilir ve sırasıyla %25 ila %120 uzunluk artışı elde edilir. Z-plasti, sağlıklı komşu cilde dayandığından, yanık izi kontraktürlerini düzeltmek için uygun bir seçenek değildir. Ancak diğer yara izi kontraktürlerinde etkili bir uzunluk artışı sağlayarak daha iyi estetik sonuçlar elde edebilir.

W-plasti, Z-plastiye benzer bir şekilde, doğrusal bir yara izini daha küçük üçgen fleplerle bölen bir tekniktir. Bu yöntemde, önceden belirlenmiş zikzak düzeninde kesiler yapılır ve çoklu üçgen flepler oluşturulur. Bu üçgen flepler ardışık olarak yerleştirilir, her üçgenin tabanı karşısındakinin tepe noktasıyla hizalanır. W-plasti, skar hattında uzunluk artışı sağlamaz, ancak cildin daha iyi estetik sonuçlar elde etmesine yardımcı olabilir.

Rotasyon flepleri, subdermal bir düzlemde yükseltilecek yarım daire şeklindeki fleplerdir. Bu flepler, defekte bitişik bir pivot noktası etrafında donör yatağından

döndürülerek kullanılır. Defekt bölgesi, en kısa kenarı taban olan bir üçgen olarak kabul edilir. Flep döndürüldükten sonra, donör saha öncelikle kapatılır ve kavisli bir yara izi oluşur. Ancak, rotasyon fleplerinde gerginlik sıkça görülür ve bu durum önemle dikkate alınmalıdır. Maksimal gerilim hattı, pivot noktasının tam karşısında yer alır ve aşırı gerginlik flep nekrozuna yol açabilir. Rotasyon flepleri planlama gerektiren yöntemlerdir ve flep boyutuna rağmen sınırlı uzunluk artışı sağlar. Bu nedenle, bazen deri grefti kullanılması gerekebilir. Yine de bazı durumlar için transpozisyon veya ilerletme fleplerine tercih edilebilirler. Rotasyon fleplerinde dikkate alınması gereken bir başka husus da flep kenarı ile primer ve sekonder defektlerin kenarları arasındaki uzunluk uyumsuzluğudur. Bu uyumsuzluğu gidermek için farklı teknikler kullanılabilir.

İlerletme flepleri, subdermal bir düzlemde bir deri parçasının kaldırılıp ön kenarının defektin içine doğru hareket ettirilmesiyle oluşturulan fleplerdir. Rotasyonel olmak yerine bu fleplerin hareketi uzunlamasına ve doğrudan defektin üzerindedir. Flep tabanının tam olarak altına oyulması önemlidir. Bu fleplerin örtme kapasitesi sınırlıdır ve genellikle Burow üçgenleri ile birleştirilir. Tek pediküllü ilerletme flebi temel bir örnektir ve defekt uzunluğunun üç katına kadar olan flep uzunluğu oranını içerir. Eğer tek bir flep yeterli kapanmayı sağlamazsa, iki taraflı ilerletme flepleri kullanılabilir.

V-Y plasti, ilerletme fleplerinin bir varyasyonudur. Bu yöntemde, cilt flebi yükseltilmez ve altta yatan subkutan dokulara bağlı kalır. Defektin yanında V şeklinde bir flep tasarlanır ve çevreleyen cilt yükseltilerek V şeklindeki doku defektin içine ilerletilir. Donör bölge kapatılarak Y şeklinde bir kapatma yapılır. Bu tekniğin özellikle nazal kolumellayı uzatma ve dudak deformitelerini düzeltme gibi alanlarda etkili olduğu gözlemlenmiştir. Yüzün farklı bölgelerinde geniş bir kullanım alanı bulan V-Y plasti, yönlü cilt flepleri arasında en çok kullanılanlardan biridir.

Ada flepleri, kan kaynağı üzerinde yükseltilmiş bir deri adasının transpozisyonunu içerir. Bu adalar, defektin içine taşınarak donör bölge öncelikle kapatılır. Genellikle flep vasküler pedikülü üzerinde bitişik deri altında tünel açılmasını gerektirir. Flep adası, kapatılacak defekt boyutuna uygun olarak seçilmelidir. Bu yöntem özellikle yüz bölgelerinde anatominin bozulmadan kullanılabilir ve kaş gibi bölgelerde tercih edilir. Dairesel bir ada flebi ile ilgili olarak "pin cushion" adı verilen komplikasyon, uygun planlama ile önlenabilir.

T-plasti, üçgen veya dairel bir defekti ters-T yara izine dönüştüren bir ilerletme tekniğidir. Temelde iki taraflı bir ilerletme flebi kullanılır ve üst dudak üzerinde, göz

kaşlarının hemen üzerinde veya vermilyon bölgesinde etkili olabilir. Ancak, T'nin dikey uzvu bazı bölgelerde belirgin olabileceğinden dikkatli bir şekilde planlanmalıdır.

2.4. DERİ FLEPLER VE BTX-A

Normal deri kan akışı temel olarak nöral girdi tarafından düzenlenir. Bununla birlikte, nitrik oksit (NO) gibi hümmoral vazooaktif maddeler deri flebi kan akışı durumunda önemli bir rol oynamaktadır. Flep kaldırılmasının hemen bir sonucu olarak sempatik girdinin lokal kaybı, hümmoral vazokonstriktörlerin tartışmasız aktivitesi ile birleştiğinde, rastgele deri fleplerinde, en çok postoperatif ilk 6-12 saat içinde belirgin olan bir iskemik duruma yol açar [8]. Flep kaldırıldıktan yaklaşık 6 ila 12 saat sonra, flebin distal kısmındaki kan akışının %80'i kaybolur ve toplam flep dolaşımı bir veya iki hafta içinde normal miktarın %75'ine düşer ve üç ila dört hafta sonra normal değerlere döner. Hipotansiyon, sigara, vazokonstriktörler, pansumanlar, pozisyonlama ve hematoma gibi sistemik ve lokal faktörler bu fenomeni şiddetlendirebilir ve flep nekrozuna katkıda bulunabilir. Teorik olarak, medikal veya cerrahi geciktirme prosedürleri flep nekrozu riskini azaltmak için en yaygın müdahalelerdir [57]. Günümüzde, cerrahi geciktirme, çok aşamalı cerrahi, artmış fibrozis ve azalmış flep hareket aralığı gibi çeşitli dezavantajlara sahip olmasına rağmen, flep canlılığını artırmak için standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Ayrıca donör sahasına bağlı olarak, uzunluk/genişlik oranı >2:1 ila 3:1 olan RSF'ler, geciktirme prosedürleri gibi ek müdahalelerin yokluğunda genellikle iskemi nedeniyle bir dereceye kadar başarısız olmaktadır [58]. Geciktirme teknikleri, RSF'lerin iskemik ortama adaptasyonunu kolaylaştırmak için geliştirilmiştir. Cerrahi geciktirme prosedürleri şu anda bu tür teknikler için altın standarttır; ancak bazı dezavantajları vardır. Özellikle, ana prosedürün gerçekleştirilebilmesi için en az iki cerrahi aşama gerekmektedir [8]. Cerrahi gecikmenin etkilerini taklit etmek için birçok farmakolojik ve fiziksel tedavi araştırılmıştır. Bazı ajanlar RSF'lerde ve diğer cilt fleplerinde ve kronik anal fissür gibi iskemik durumlarda umut verici sonuçlar göstermiştir. Botulinum toksini tip A (BTX-A) ve nitro-gliserin gibi NO donörleri kullanılarak yapılan deneyler, RSF'ler ve kronik anal fissürler gibi çeşitli iskemik durumlarda umut vaat eden biçimde sonuçlanmıştır [7, 59].

BTX-A'nın SNAP-25 proteinini parçalayarak asetilkolin ve vazokonstriksiyon kotransmitterlerinin salınımını engelleyerek etki ettiğini savunan bir araştırmada BTX-A'nın deri flebinde periferik damarların çökmesini önleme ve flep sağkalımını artırma potansiyeli araştırılmaktadır. Bu amaçla gerçekleştirilen deneyde sıçanlarda dorsal deri flepleri yükseltilmiş ve orijinal pozisyonlarına geri getirilmiştir. BTX-A ve kontrol grubunda, BTX-A veya tuzlu su (salin) flep içine enjekte edilmiştir. Bir hafta sonra flep sağkalım oranı

ölçümleri ve histopatolojik inceleme gerçekleştirilmiştir. Kutanöz kan akışı, her flebin üç farklı bölgesinde seri olarak ölçülmüştür. Sonuçlar, BTX-A grubunda flep sağkalım oranında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir (93.79 ± 6.06 , $p < 0.042$). Kontrol grubunda ise flep çıkarıldıktan hemen sonra kan akışının önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. BTX-A grubunda ise bir hafta içinde tüm bölgelerde kan akışının yüksek seviyelerde olduğu ve damarların çoğunun şeklini koruduğu görülmüştür. Bu çalışma sonuçları, BTX-A ile ön tedavinin sıçanlarda dorsal deri flebi sağkalımını artırarak etki ettiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca BTX-A'nın deri fleplerindeki sempatik vazokonstriksiyon etkisini hafiflettiği olası bir mekanizma olarak önerilmiştir [6].

Son yıllarda BTX, blefarospazm, spazmodik tortikollis, ekstremit distonisi ve hemifasiyal spazm dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde; otonom sinir sistemi hiperaktivitesinin neden olduğu palmar ve aksiller hiperhidroz tedavisinde de kullanılmaktadır. Fizyolojik olarak BTX, nöromüsküler kavşaktaki presinaptik nöronlara geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve kas gevşemesine neden olan asetilkolin salınımını inhibe eder. BTX'in, sempatoliz yoluyla vazodilatasyona neden olan norepinefrin (NE) dahil olmak üzere asetilkolin dışındaki nörotransmitterlerin ve nöropeptitlerin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir [60].

BTX, Clostridium botulinum bakterisinin polipeptit üretimi olarak yedi (A-G) serotip içerir. BTX-A'nın nöromüsküler kavşağın presinaptik terminaline bağlanması, nöromüsküler kavşağa asetilkolin salınımının geçici olarak engellenmesine (kimyasal denervasyon) ve norepinefrinin sınırlı salınımına (kimyasal sempatektomi) neden olur. Son zamanlarda, BTX-A'nın tedavi endikasyonları, ekstremit spazmlarına ve yüz kırışıklıklarının estetik endikasyonlarına ek olarak aksiyal hiperhidroz, blefarospazm, yüz spazmları, servikal distoni için genişletilmiştir. Buna ek olarak, migren, akalazya, idrar kesesi disfonksiyonu ve anal fissür için geniş bir endikasyon yelpazesi mevcuttur. BTX-A'nın adipoz kaynaklı kök hücreler, olgun adipositler veya fibroblastlar üzerindeki olumsuz etkisine ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Önceki araştırmalar, BTX-A'nın daha iyi yara iyileşmesi için kullanıldığını ve daha iyi sağkalım için otolog yağ grefti ile birlikte uygulandığını doğrulamıştır. İn vitro bulgular, BTX-A'nın orta konsantrasyonunun keratinositlerin göçünü ve anjiyogenezini motive ettiğini göstermektedir. BTA uygulaması endotelial NO sentaz ekspresyonunu önemli ölçüde artırırken NO seviyesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve nöropeptid-Y norepinefrin seviyesini azaltır. Ayrıca, flep kaldırılmadan önce BTA enjeksiyonu hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)1 α /vasküler endotelial

büyüme faktörü (VEGF)-bağımlı anjiyogenez yoluyla anjiyogenezi artırmakta ve iskemi-reperfüzyon yaralanmalarını önemli ölçüde yumuşatmaktadır [3].

Flep cerrahisine olan ilgi artmasına rağmen, literatürde bugüne kadar flep cerrahisi için destekleyici ilaçlar veya yöntemler üzerine tatmin edici bir araştırma görülmemiştir. Flep cerrahisi için botulinum toksin A kullanan birkaç çalışma bildirilmesine rağmen, mekanizmaları açıklığa kavuşturma çabaları yeterli değildir. Bu nedenle botulinum toksin A'nın mikrovasküler sistemi etkilediği hipotezi altında bir sıçan modelinde rastgele kutanöz flep sağkalımı üzerindeki etkisi bazı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Görüntüle ve lazerle indüklenen floresan floroskopi sonuçlarına dayanarak, Botulinum toksin (Botoks) grubunun deri flebi sağkalım oranının kontrol grubuna göre %8,3 daha yüksek olduğu görülmüştür. Histolojik inceleme sonuçlarına göre, Botoks grubunda damar çapının daha büyük olduğu ve olgunlaşmamış damar sayısının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. RT-PCR analizi sonuçları, Botoks grubunda VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü), CD31 (PECAM1, trombosit/endotelyal hücre adezyon molekülü) ve iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz) gen ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Bu genler vazodilatasyon ve endotel proliferasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma Botulinum toksin A'nın kutanöz mikrosirkülasyon sisteminin sempatik nöronlarını seçici olarak baskılayarak rastgele deri fleplerinin sağkalım oranını artırdığını göstermektedir [7].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel tez çalışması Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 2023/03 kararı ile onay alınarak Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACUDEHAM), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Süleyman Yalçın Şehir hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniğinde yürütülmüştür. Radyoterapi uygulaması Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde, patolojik incelemeler ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde yapılmıştır.

3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACUDEHAM) tarafından yetiştirilmiş ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 21 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Uygun ve ayrı kafeslerde 19-23 derece sıcaklıkta 12 saatlik gece- gündüz ritmine uygun olarak barınmaları sağlandı. Yiyecek ve içecek ile ilgili kısıtlama yapılmamıştır.

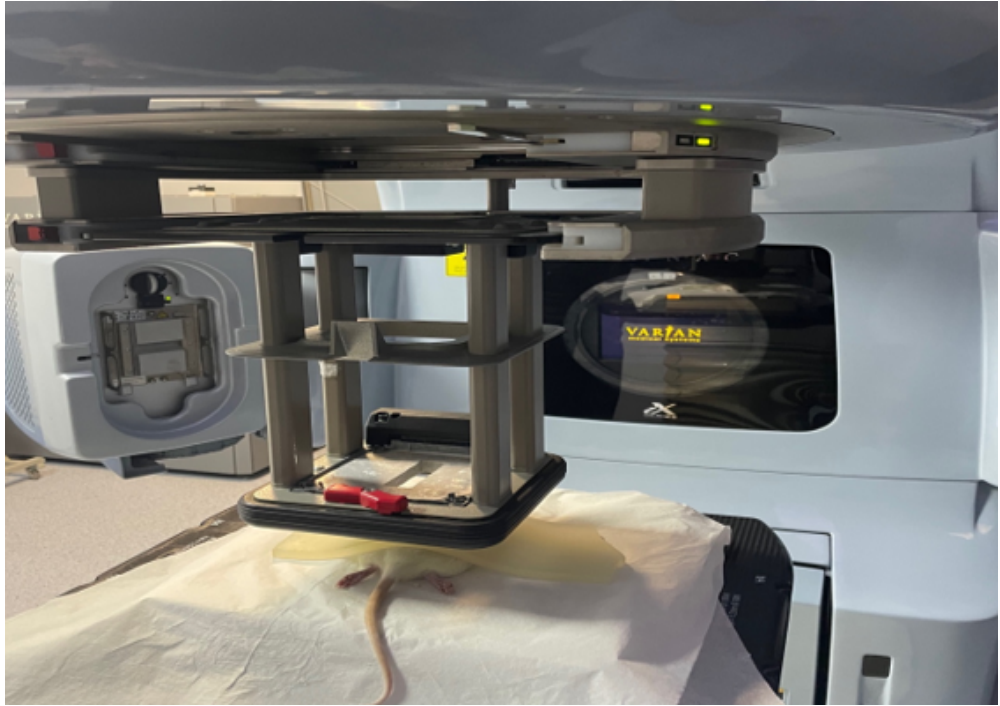
3.2. KULLANILAN MALZEME VE İLAÇLAR

- Ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer)
- Ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer).
- Botulinum toksin tip A (Dysport, Ipsen)
- Diklofenak sodyum (Dikloron, Deva)
- Sefazolin (Cezol, Deva)
- İnsülin enjektörü 1 ml
- 30 G-4 mm iğne ucu
- Tartı aleti, traş makinesi
- Cilt kalemi, cetvel
- Povidon iyot

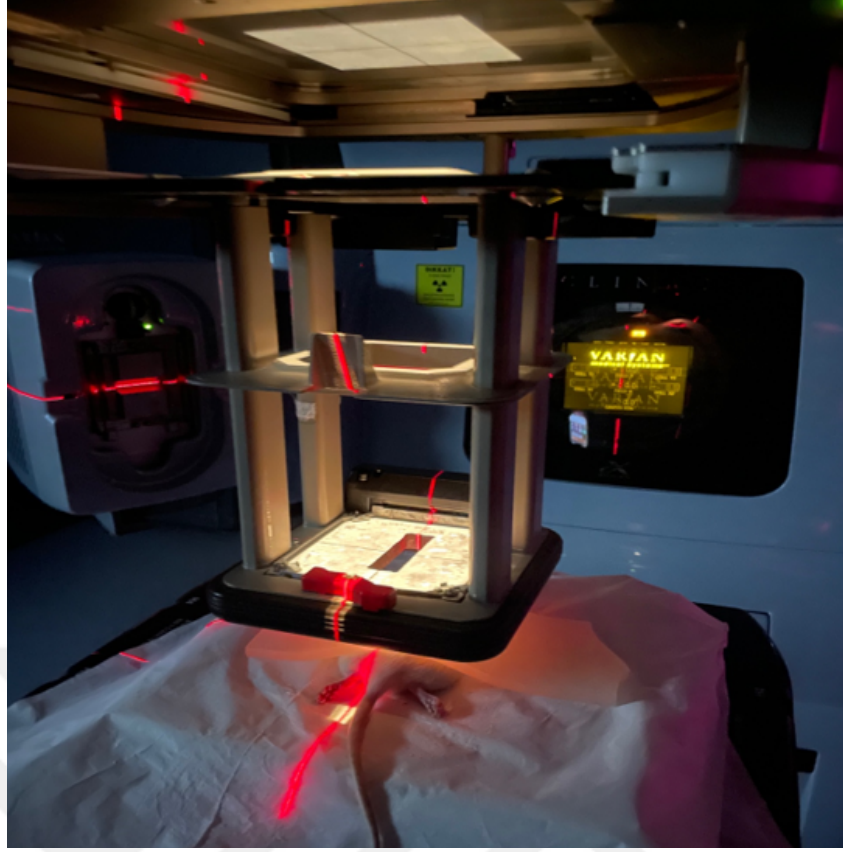
- Temel cerrahi aletler
- 4/0 keskin ipek sütur
- Steril gazlı bez, steril eldiven, steril rt
- Iphone 12
- Varian marka triology model lineer hızlandırıcı radyoterapi cihazı

3.3. RADYOTERAPİ UYGULAMASI

21 adet Sıçan Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden veteriner eşliğinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğine getirildi. İntraperitoneal 50mg/kg ketamin hidroklorür ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür enjeksiyonu yapılarak sıçanlara anestezi uygulandı. Sıçanlar tek tek 6MV enerjili X ışını ile 2000 cGY doz verilecek şekilde 100 cm mesafeye ayarlanarak Varian marka triology model lineer hızlandırıcıya yerleştirildi (şekil 3.1). Sonrasında uygun önlemler alınarak radyoterapi uygulaması yapıldı (şekil 3.2). Radyasyon dozunu cilt üzerinde yoğunlaştırmak ve i organlara ulaşan dozu azaltmak için 1 cm kalınlığında bolus materyali kullanıldı.

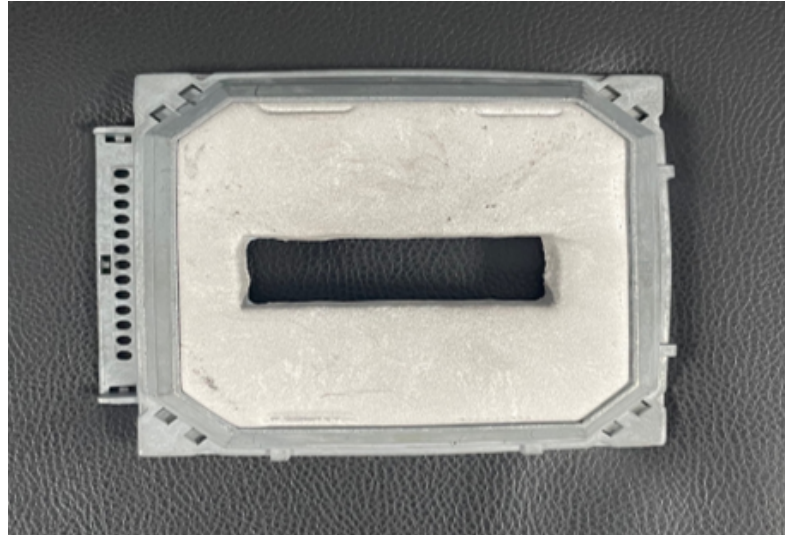


şekil 3.1. Varian marka triology model radyoterapi cihazı.



Şekil 3.2. Radyoterapi uygulaması.

Verilen ışınların istenilen bölge dışına etki etmesini engellemek için özel olarak 2*8 cm flep taslağıımıza uygun kurşun tabaka hazırlanarak kullanıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kurşun tabaka.

Bütün sıçanlara radyoterapi uygulaması yapıldıktan sonra sıçanlar uygun transfer ile Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney hayvanları reanimasyon odasına taşınmıştır. Takiplerinde bütün sıçanlar uyanmış ve

herhangi bir problem yaşanmamıştır. Radyoterapi uygulamasını takiben 5. Gün Sham grubundan bir sıçan hayatını kaybetmiştir.

3.4. ÇALIŞMA GRUPLARI

Deney öncesi G-power programı ile yapılan power analizde örneklem büyüklüğü 21 olarak belirlendi. Sıçanlar basit rastgele örnekleme ile 7'şerli 3 gruba ayrıldı. Radyoterapi sonrası kontrol grubundan, cerrahi sonrası sham kontrol grubundan birer sıçan hayatını kaybetmesi üzerine deneyden çıkarıldı. Sham kontrol ve kontrol grubu 6 sıçan ile değerlendirildi.

Grup 1 (Deney grubu): Cerrahi sonrası flep yerine adapte edilerek serum fizyolojik ile sulandırılan Botulinum toksin tip A 24ünite/kg dozunda 0.5 cc olacak şekilde flebe enjekte edilen grup

Grup 2 (Sham Kontrol grubu): Cerrahi sonrası flep yerine adapte edilerek 0.5 cc serum fizyolojik (%0,9 NaCL) flebe enjekte edilen grup

Grup 3 (Kontrol grubu): Cerrahi sonrası herhangi bir işlem uygulanmadan flep yerine adapte edilen grup

3.5. DENEY PROTOKOLÜ

Radyoterapi sonrası 7. Gün Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde İntraperitoneal 80mg/kg ketamin hidroklorür ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür enjeksiyonu yapılarak sıçanlara anestezi uygulandı. Dorsal cilt traş edilerek kaudal tabanlı 2*8 cm dorsal deri flebi taslağına uygun çizimler yapıldı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Preoperatif çizim.

Cerrahi alanın povidon iyot ile temizliğini takiben preoperatif çizimlere uygun olarak panniculus karnosus tabakası flebe dahil edilerek flep kaldırıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Flebin kaldırılması.

Flepler 4/0 keskin ipek ile yerlerine adapte edildi (Şekil 3.6). Preoperatif çizimlerde belirlenen flep bazalinden başlayarak 2 cm aralıklarla belirlenen 4 noktaya sham kontrol ve deney gruplarında enjeksiyon uygulamaları yapıldı (Şekil 3.4). Kontrol grubuna enjeksiyon uygulaması yapılmadı. Bütün sıçanlar kannibalizmi engellemek için ayrı kafeslere yerleştirildi. Postoperatif dönemde 7 gün boyunca yakın takip edildi. Postoperatif 4. Günde sham kontrol grubundan bir sıçan hayatını kaybetmesi üzerine deneyden çıkarıldı. Diğer deneklerde bir sorun yaşanmadı ve postoperatif 8. Günde anestezi altında servikal dislokasyon ile denekler sakrifiye edildi.



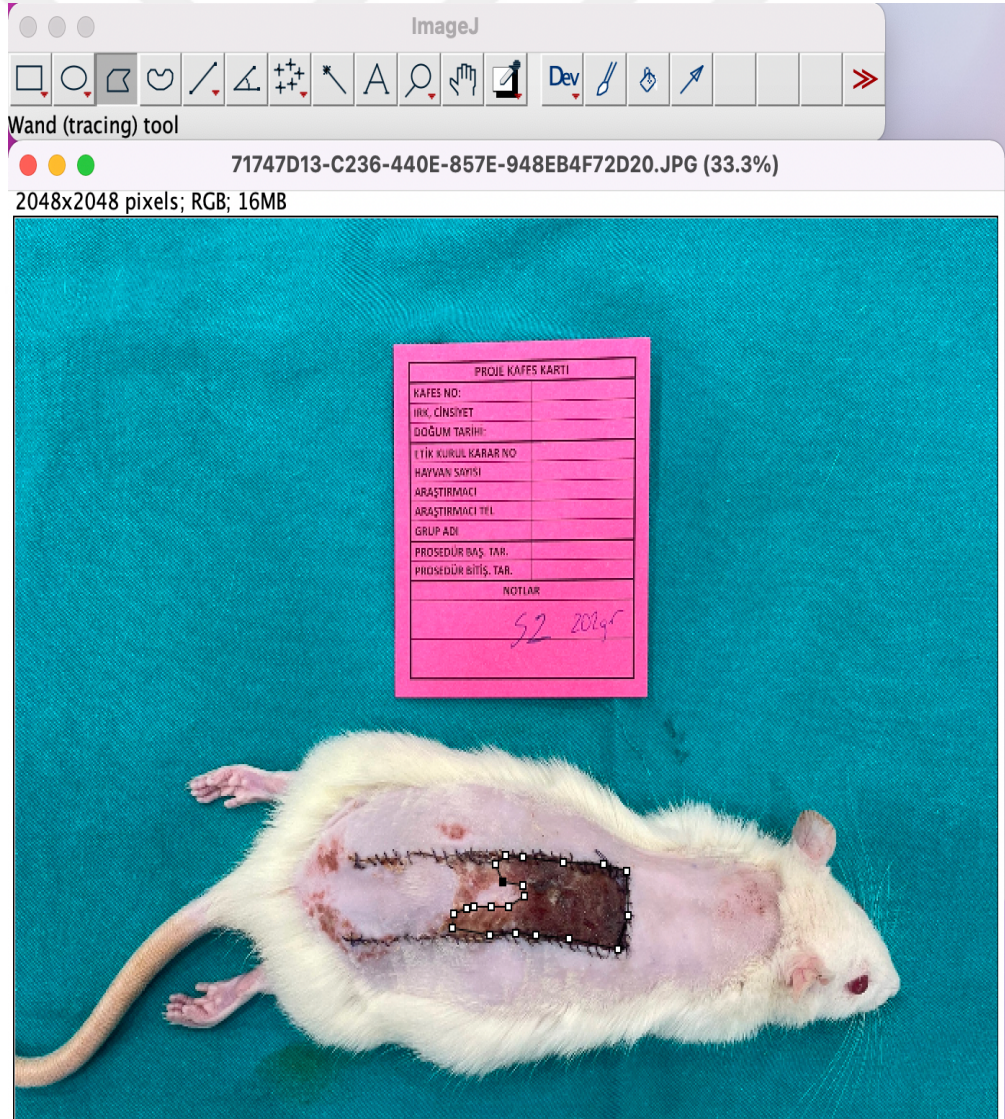
Şekil 3.6. Flebin yerine suture hali.

3.6. FLEP NEKROZ ALANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm denekler sakrifikasyon öncesi eşit mesafeden Iphone 12 telefon kamerası ile fotoğraflandı (Şekil 3.7). Elde edilen fotoğraflardan İmage J programı yardımıyla nekroze alanlar hesaplandı (Şekil 3.8).



Şekil 3.7. Flebin fotoğraflanması.



Şekil 3.8. İmage j pprogramı ile nekroz alanı hesaplama.

3.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde postoperatif 8. Gün her sıçandan flebin tamamını içerecek şekilde dokular eksize edilerek %10'luk formaldehit içeren solüsyonlara yerleştirildi. Bu materyaller Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'ne götürüldü. 24 saat bekletildikten sonra doku takip cihazında formaldehit, ksilen ve alkol solüsyonlarında doku tespit işlemi yapıldı. Sonrasında parafin içine gömüldü (Şekil 3.9) Parafin blokları da mikrotom cihazında 0.5 mm kalınlıkta doku kesitleri yapılarak lamlara alındı. Hematoksilen ve Eosin ile boyama yapıldı.

Elde edilen H&E boyalı lamalar Nikon marka ışık mikroskopi cihazında 10 ile 20 büyütme alanında değerlendirildi. Alınan doku örnekleri nekroz, kollajen hasarı, vazodilatasyon ve inflamasyon derecesine göre değerlendirildi.

3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, standart sapma, medyan, min, maks, frekans, oran) kullanılmıştır. Non-parametrik gösteren ikiden fazla grup karşılaştırması için ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılığın tespiti için Post Hoc testi (Tamhane) kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Ve anlamlılık bütün değerler için $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirilecektir.

4. BULGULAR

Bu bölümde araştırma verilerinin toplanması ve analizi neticesinde elde edilen bulgular paylaşılmıştır.

Kontrol grubunda 7, sham kontrol grubunda 7 ve denek grubunda 7 olmak üzere 21 sıçan üzerinde planlanan çalışma kontrol ve sham kontrol grubunda birer denek kaybı nedeniyle 19 sıçan ile tamamlanmıştır.

4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR

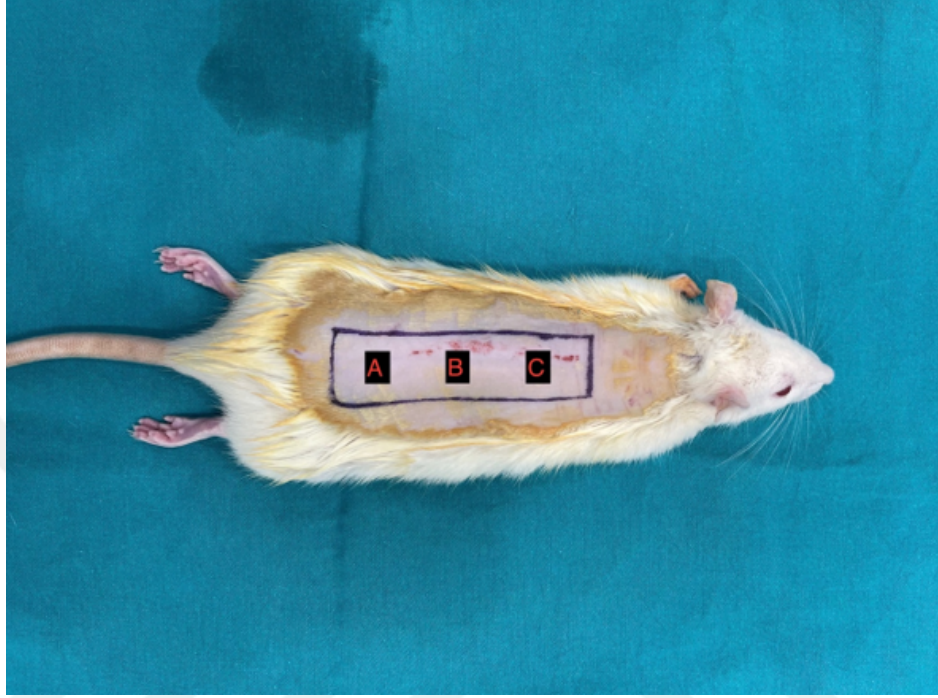
Bütün gruplarda postoperatif dönemlerde parsiyel nekrozlar izlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Postoperatif 3. günde parsiyel nekroze flep görünümü.

4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Kontrol, sham kontrol ve deney grubundaki ratlardan postoperatif 7. Günde alınan eksizyonel biyopsiler histopatolojik olarak incelendi. Histolojik incelemeler flep 3'e bölünerek kesitler ona göre planlanarak A-B-C olarak değerlendirildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Flebin prosimalden distale doğru A-B-C kesit planlaması.

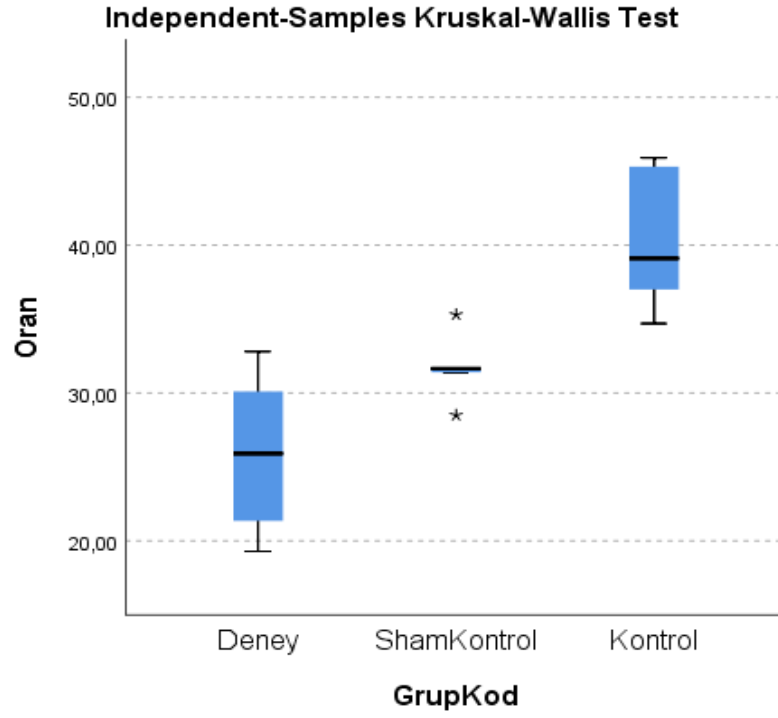
Kesitlerde nekroz, kollajen hasarı, vazodilatasyon ve inflamasyon durumu değerlendirilmiştir. İnflamasyon hafif, orta ve ağır şeklinde değerlendirilmiştir. Vazodilatasyon bütün kesitlerde izlenmiş bu yüzden istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir.

Tablo 4.1. Gruplara göre yüzdesel olarak flep nekroz oranları.

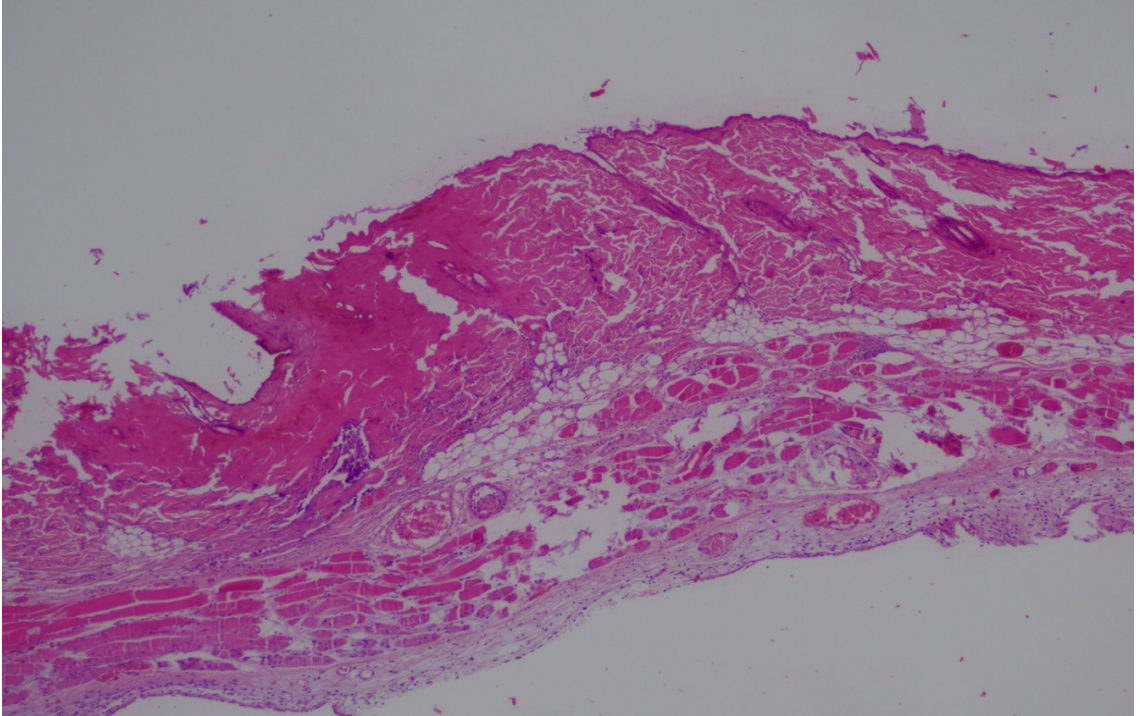
	GrupKod					p*	p**
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
Deney ¹	25,84	5,38	25,90	19,30	32,80	0,002	3>1 (p=0,001) 3>2 (p=0,013)
Oran ShamKontrol ²	31,70	2,16	31,65	28,50	35,30		
Kontrol ³	40,18	4,57	39,10	34,70	45,90		

*Kruskal-Wallis Test, **Tamhane Test

Olguların nekroz oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında, 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,002). Farklılığın tespiti amacıyla post hoc testi uygulanmıştır. Test sonucunda Kontrol grubunun nekroz oranları, deney ve sham kontrol'e göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

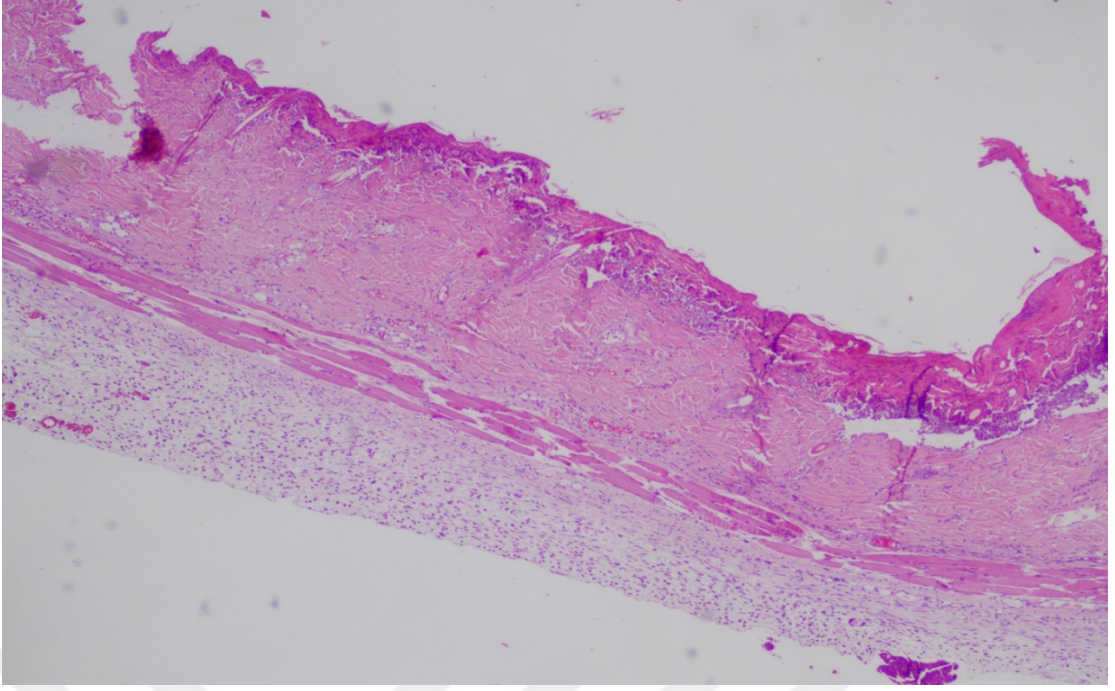


Şekil 4.3. Post Hoc testi.



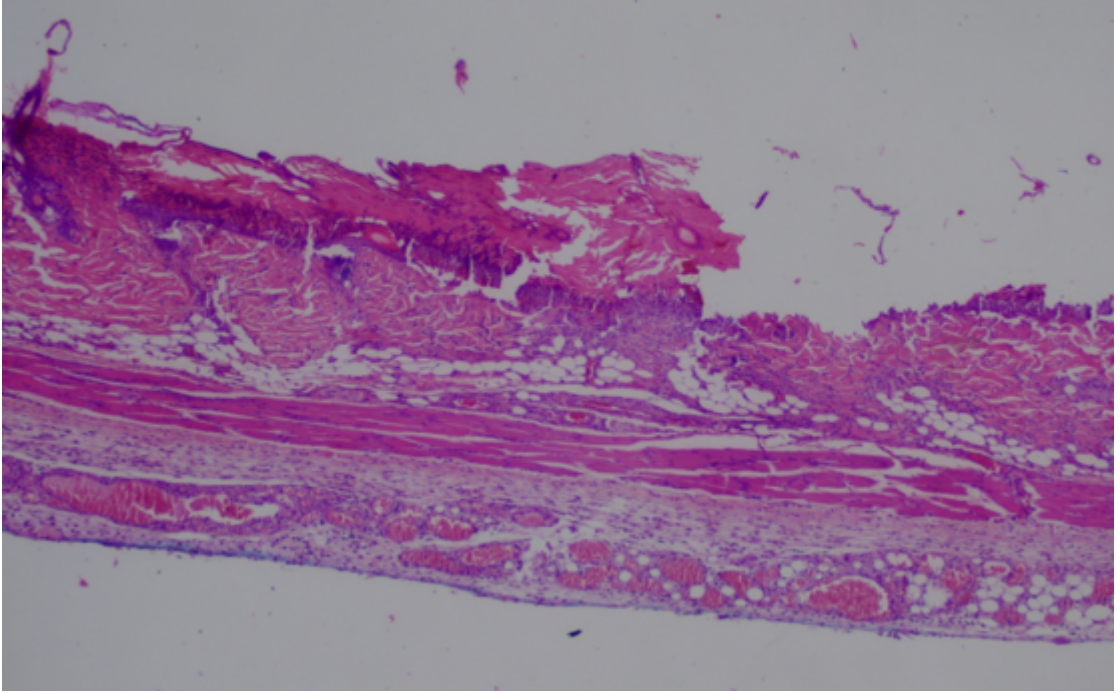
Şekil 4.4. Deney grubu C kesiti(D7-C2).

Histopatolojik kesitlerde; çok katlı yassı epitelde erezyon, epitel altında inflamasyon daha az olup kollajende orta derecede hasar izlenmektedir. Subkutan doku ve kas lifleri arasındaki damarlarda hafif dilatasyon ve konjesyon görülmektedir(H&Ex100).



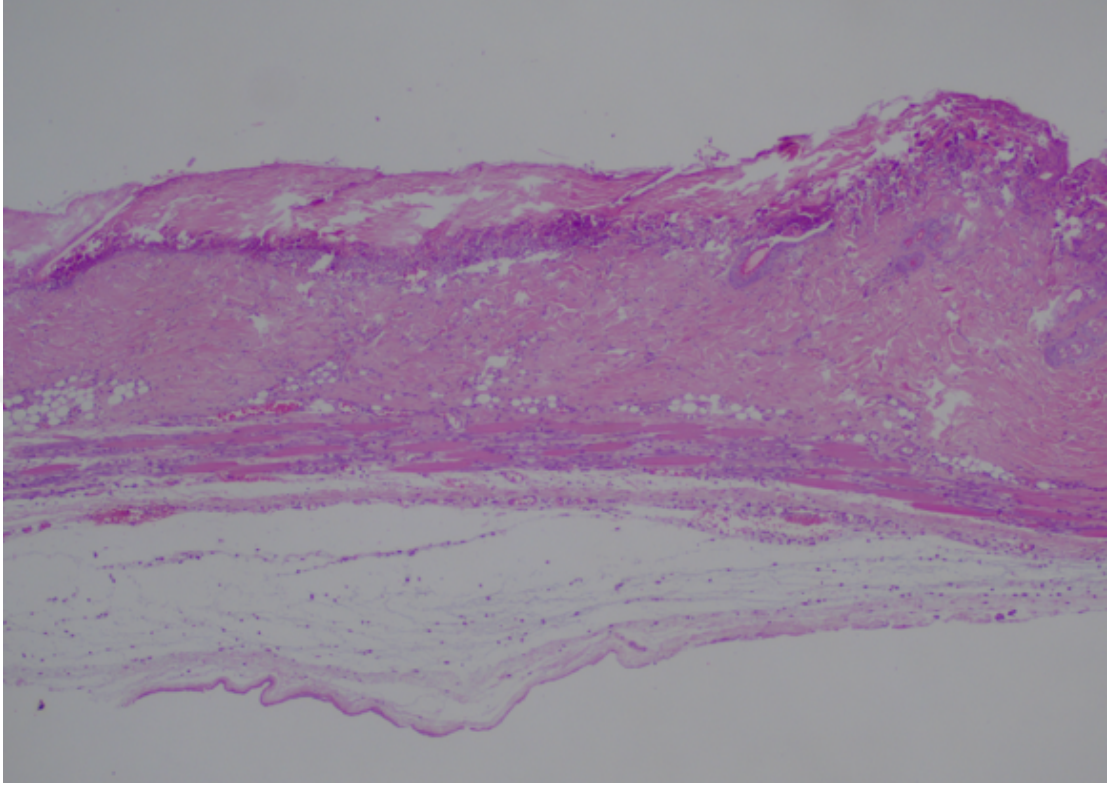
Şekil 4.5. Deney grubu B kesiti (D7-B2).

Histopatolojik kesitlerde; çok katlı yassı epitelde yüzeyde fokal alanlarda ülser, ülser altında abse ve nekroz alanları kollojende yer yer dejenerasyon bulguları izlenmektedir. Orta dermisteki vasküler yapılarda hafif dilatasyon ve konjesyon bulguları, kas lifleri altında subkutan dokuda orta derecede artmış aktif inflamasyon bulguları dikkat çekicidir(H&Ex40).



Şekil 4.6. Kontrol grubu C kesiti (K6-C2).

Histopatolojik kesitlerde; epidermiste yaygın ülser, ülser altında orta dermisten subkutan dokuya ilerlemiş aktif inflamasyon bulguları ve kollajen hasarı görülmektedir. Ayrıca subkutan dokuda vasküler yapılarda artış belirgin dilatasyon ve konjesyon dikkati çekmektedir(H&Ex40).



Şekil 4.7. Sham Kontrol grubu B kesiti (S6-B2).

Histopatolojik kesitlerde; epidermiste yaygın ülser, ülser altında orta dermisten subkutan dokuya ilerlemiş aktif inflamasyon bulguları ve kollajen hasarı görülmektedir (H&Ex40).

Tablo 4.2. A-kesiti.

		Grup						P
		Deney		ShamKontrol		Kontrol		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Nekroz	Var	0	0,0%	1	50,0%	1	50,0%	,521
	Yok	7	41,2%	5	29,4%	5	29,4%	
Kollajen Hasarı	Var	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	,147
	Yok	5	29,4%	6	35,3%	6	35,3%	
İnflamasyon	Yok	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%	,474
	Hafif	4	40,0%	3	30,0%	3	30,0%	
	Orta	0	0,0%	2	50,0%	2	50,0%	
	Yoğun	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Tablo 4.3. B-kesiti.

		Grup						P
		Deney		ShamKontrol		Kontrol		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Nekroz	Var	5	31,3%	5	31,3%	6	37,5%	,370
	Yok	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%	
Kollajen Hasarı	Var	4	30,8%	4	30,8%	5	38,5%	,595
	Yok	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	
Inflamasyon	Yok	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	,212
	Hafif	2	50,0%	2	50,0%	0	0,0%	
	Orta	4	36,4%	4	36,4%	3	27,3%	
	Yoğun	1	25,0%	0	0,0%	3	75,0%	

Tablo 4.4. C-kesiti.

		Grup						P
		Deney		ShamKontrol		Kontrol		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Nekroz	Var	6	35,3%	5	29,4%	6	35,3%	,591
	Yok	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	
Kollajen Hasarı	Var	6	37,5%	5	31,3%	5	31,3%	,991
	Yok	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%	
Inflamasyon	Yok	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	,362
	Hafif	1	33,3%	2	66,7%	0	0,0%	
	Orta	1	16,7%	2	33,3%	3	50,0%	
	Yoğun	5	50,0%	2	20,0%	3	30,0%	

Olgu grupları ile nekroz, kollajen hasarı ve inflamasyon durumları arasında istatistiksel bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Radyoterapi kanser tedavisinde önemli ve etkili bir yöntemdir belirlenen tümör bölgesine gereken tedavi dozunu vererek tümör hücrelerini yok etmek veya büyümelerini yavaşlatmayı amaçlamaktadır temel hedef kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engellemektir [10]. Radyasyon terapisi kötü huylu hücreleri veya kanseri kontrol altına almak veya ortadan kaldırmak amacıyla iyonlaştırıcı radyasyonun kullanıldığı bir tedavi yöntemidir [11]. İyonlaştırıcı radyasyon hücre mitoz bölünme aşamasındayken hücre ölümüne neden olmak üzere DNA hasarı meydana getirir sağlıklı ve kanserli dokular üzerindeki iyonlaştırıcı radyasyon etkileri farklılık gösterir [12]. Radyasyona duyarlılığı en yüksek hücreler hızlı bölünenlerdir. Erken yan etkiler genelde tedaviden sonraki birkaç haftada ortadan kalkarken, geç yan etkiler daha uzun sürede gelişir ve genellikle kalıcıdır. Radyasyonun en yaygın yan etkileri cilt reaksiyonları ve yorgunluktur. Daha az yaygın olan diğer yan etkiler arasında saç dökülmesi, bulantı ve kusma, ishal, iştahsızlık ve miyelo baskılanması yer alır [25].

Teknolojik gelişmelere rağmen, radyasyona bağlı cilt hasarı hâlâ önemli bir problemdir. Günümüzde devam eden araştırmalara rağmen radyoterapinin cilt hasarını engelleyecek veya azaltacak etkili bir tedavi yöntemi henüz yoktur. İyonize edici radyasyonun etkisi sonucunda normal dokularda hem morfolojik hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir [27]. İyonize radyasyonun cilt üzerindeki akut etkileri, eritem, ödem, pigmentasyon değişiklikleri ve kıl dökülmesi gibi belirtilerle başlar ancak histolojik çalışmalar, erken dönemde e bir tanem işte hücre çoğalması ve stratum korneumda kalınlık artışı gibi değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Şiddetli radyasyon hasarı ise epidermis işte tam kat kaybı, kalıcı fibrinöz eksudasyon ve ödem yaratabilir. Yaklaşık bir yıl sonra radyoterapi almış cilt inceler, hipovaskülerizasyon, kontraksiyon, travma ve enfeksiyona yatkınlık gibi etkiler meydana gelebilir. Kronik radyasyon hasarı ise geç ülser fibrozis ve telenjiektaziler uzun dönem sonra ortaya çıkabilir [29].

Cildin fiziksel bariyer olmasının yanı sıra çevresel etkenlere karşı immünolojik bariyer görevi de vardır. Bu süreçte epidermiste langerhans hücreleri ve keratinositler ile dermiste dendritik hücreler, mast hücreleri ve T lenfositler önemli görevler üstlenir. İyonize edici radyasyon, epidermis ile dermis arasındaki ileti yollarını etkileyerek sinyal yollarını

uyarır. Akut radyasyon maruziyeti, çeşitli sitokinler ve kemokinlerde artışla ilişkilidir. Bu kimyasal sinyallerin en önemlileri IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, CCL2, CCL4, CXCL10'dur. Radyasyon ilişkili geç dönemde ortaya çıkan cilt hasarı ve fibrozis oluşumunda fibroblastlar önemli bir rol oynar. Bu süreçte TGF-beta, Smad3, VEGF ve CCL11 gibi ileti moleküllerinin yanı sıra antioksidan seviyelerindeki dengesizlik ve yara iyileşmesindeki redoks kontrolünün bozulması da etkin bir role sahiptir [29].

Deri flepleri, ikinci derecede yara iyileşmesi süreciyle (kasılma ve epitelizasyon) ilişkilendirilen potansiyel problemlerin büyük bir kısmını atlatabilir. Bu sorunlar uzamış yara iyileşmesi, iyileşmemiş yaralar, aşırı yara izi, kontraktür (dokunun kasılması) ve tekrar yaralanmaya yatkın kırılğan epitelize yaraları içerir [47]. Normal deri kan akışı temel olarak nöral girdi tarafından düzenlenir. Bununla birlikte, nitrik oksit (NO) gibi hümmoral vazoaktif maddeler deri flebi kan akışı durumunda önemli bir rol oynamaktadır. Flep kaldırılmasının hemen bir sonucu olarak sempatik girdinin lokal kaybı, hümmoral vazokonstriktörlerin tartışmasız aktivitesi ile birleştğinde, rastgele deri fleplerinde, en çok postoperatif ilk 6-12 saat içinde belirgin olan bir iskemik duruma yol açar [8]. Flep kaldırıldıktan yaklaşık 6 ila 12 saat sonra, flebin distal kısmındaki kan akışının %80'i kaybolur ve toplam flep dolaşımı bir veya iki hafta içinde normal miktarın %75'ine düşer ve üç ila dört hafta sonra normal değerlere döner. Hipotansiyon, sigara, vazokonstriktörler, pansumanlar, pozisyonlama ve hematoma gibi sistemik ve lokal faktörler bu fenomeni şiddetlendirebilir ve flep nekrozuna katkıda bulunabilir [57].

BTX-A'nın SNAP-25 proteinini parçalayarak asetilkolin ve vazokonstriksiyon kotransmitterlerinin salınımını engelleyerek etki ettiğini savunan bir araştırmada BTX-A'nın deri flebinde periferik damarların çökmesini önleme ve flep sağ kalımını artırma potansiyeli araştırılmaktadır. Bu amaçla gerçekleştirilen deneyde sıçanlarda dorsal deri flepleri yükseltilmiş ve orijinal pozisyonlarına geri getirilmiştir. BTX-A ve kontrol grubunda, BTX-A veya tuzlu su (salin) flep içine enjekte edilmiştir. Bir hafta sonra flep sağkalım oranı ölçümleri ve histopatolojik inceleme gerçekleştirilmiştir. Kutanöz kan akışı, her flebin üç farklı bölgesinde seri olarak ölçülmüştür. Sonuçlar, BTX-A grubunda flep sağkalım oranında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir (%93,79 $\pm$ 6.06, $p < 0.042$). Kontrol grubunda ise flep çıkarıldıktan hemen sonra kan akışının önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. BTX-A grubunda ise bir hafta içinde tüm bölgelerde kan akışının yüksek seviyelerde olduğu ve damarların çoğunun şeklini koruduğu görülmüştür. Bu çalışma sonuçları, BTX-A ile ön tedavinin sıçanlarda dorsal deri flebi sağ kalımını artırarak etki ettiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca BTX-A'nın deri fleplerindeki sempatik

vazokonstriksiyon etkisini hafiflettiği olası bir mekanizma olarak önerilmiştir [6]. BTX-A'nın adipoz kaynaklı kök hücreler, olgun adipositler veya fibroblastlar üzerindeki olumsuz etkisine ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Önceki araştırmalar, BTX-A'nın daha iyi yara iyileşmesi için kullanıldığını ve daha iyi sağkalım için otolog yağ grefti ile uygulandığını doğrulamıştır. İn vitro bulgular, BTX-A'nın orta konsantrasyonunun keratinositlerin göçünü ve anjiyogenezi motive ettiğini göstermektedir. BTA uygulaması endotelial NO sentaz ekspresyonunu önemli ölçüde artırırken NO seviyesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve nöropeptid-Y norepinefrin seviyesini azaltır. Ayrıca, flep kaldırılmadan önce BTA enjeksiyonu hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)1 α /vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-bağımlı anjiyogenezi yoluyla anjiyogenezi artırmakta ve iskemi-reperfüzyon yaralanmalarını önemli ölçüde yumuşatmaktadır [3].

Flep cerrahisine olan ilgi artmasına rağmen, literatürde bugüne kadar flep cerrahisi için destekleyici ilaçlar veya yöntemler üzerine tatmin edici bir araştırma görülmemiştir. Flep cerrahisi için botulinum toksin A kullanan birkaç çalışma bildirilmesine rağmen, mekanizmaları açıklığa kavuşturma çabaları yeterli değildir. Bu nedenle botulinum toksin A'nın mikrovasküler sistemi etkilediği hipotezi altında bir sıçan modelinde rastgele kutanöz flep sağkalımı üzerindeki etkisi bazı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Görüntüleme ve lazerle indüklenen floresan floroskopi sonuçlarına dayanarak, Botulinum toksin (Botoks) grubunun deri flebi sağkalım oranının kontrol grubuna göre %8,3 daha yüksek olduğu görülmüştür. Histolojik inceleme sonuçlarına göre, Botoks grubunda damar çapının daha büyük olduğu ve olgunlaşmamış damar sayısının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. RT-PCR analizi sonuçları, Botoks grubunda VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), CD31 (PECAM1, trombosit/endotelial hücre adezyon molekülü) ve iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz) gen ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Bu genler vazodilatasyon ve endotel proliferasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma Botulinum toksin A'nın kutanöz mikrosirkülasyon sisteminin sempatik nöronlarını seçici olarak baskılayarak rastgele deri fleplerinin sağkalım oranını artırdığını göstermektedir [7].

Akihiko uchiyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BTX-A'nın I/R alanlarına uygulanması, kutanöz I/R yaralanmalı fare modelinde dekübitus benzeri ülser oluşumunu önemli ölçüde inhibe etmiş. Yaralardaki CD31 damarlarının ve α SMA perisitlerinin veya miyofibroblastların sayısı, BTX-A ile tedavi edilen I/R farelerinde önemli ölçüde artmış. I/R bölgelerindeki hipoksik alan ve oksidatif stresle ilişkili DNA hasarlı hücrelerin ve apoptotik hücrelerin sayısı BTX-A uygulamasıyla azalmış. İn vitro bir analizde BTX-A, vasküler endotelial hücrelerde oksidan kaynaklı hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesini

önemli ölçüde önlemiş. Ayrıca BTX-A uygulanması, aralıklı kısa süreli kutanöz İ/R hasarı modelinde ülser oluşumunu tamamen baskılamış. Bu sonuçlar, BTX-A'nın, anjiyogenezi artırarak ve hipoksi kaynaklı hücrel hasarı inhibe ederek kutanöz İ/R hasarından sonra ülser oluşumuna karşı koruyucu etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. BTX-A'nın ekzojen uygulanması kutanöz İ/R yaralanmalarında terapötik potansiyele sahip olabilir [4]. Yapılan başka bir çalışmada şiddetli Raynaud sendromu olan bir dizi hasta ve Botoks enjeksiyonunun uygulanması damar spazmını ve atak sıklığını engellediği, iskemik istirahat ağrısını azalttığı ve iskemik dijital ülserasyonların iyileşmesini hızlandırdığı ve cerrahi semptomlara olan ihtiyacı önlediği görülmüş. Vaka serisinde tüm hastaların parmaklarında derin iskemi varken Raynaud fenomeninin Botoks ile tedavi edildiğinde semptom ve bulgulara önemli iyileşme sağlanmış [42].

Radyoterapi sonrası erken cilt reaksiyonları genellikle orta şiddettedir ancak radyoterapi ile tedavi edilen hastaların %90'ından fazlasında cilt reaksiyonları gelişir. Enfeksiyon oluşmazsa, yeniden epitelizasyon 10 gün içinde başlayacaktır. İdeal durumda, hayatta kalan germinal hücreler epidermisi yeniden doldurmak ve iyileşmeye izin vermek için yenilenir. Ancak bu yenilenen popülasyon başarısız olduğunda, ışınlanmış ciltte akut bir ülser meydana gelecektir. Megavoltaj lineer hızlandırıcıların piyasaya sürülmesinden bu yana cilt reaksiyonları nadiren ülserasyon aşamasına kadar kötüleşir, çünkü cilde biriken maksimum doz 0,5-4 cm'nin altındadır. Radyasyondan bir yıl sonra epidermis kuru, ince ve yarı saydam görünecektir. Radyasyon tedavisinden yıllar sonra gecikmiş ülserler ve maligniteler ortaya çıkabilir. Gecikmiş ülserler akut ülserlerden daha yaygındır ve birkaç yıl boyunca mevcut olabilir. Geç deri reaksiyonu sıklıkla fibrozis, atrofi, kontraksiyon, endurasyon ve yaranın gerilme mukavemetinde doza bağlı azalma ile karakterizedir [9]. Radyoterapi sonrası görülen iyileşme sorunları birçok çalışmada gösterilmiştir. İyileşme sorunları ve ülser yaralar ile ilgili BTX-A'nın yararlı etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır. Çalışmamızda radyoterapi sonrası flep I/R hasarı BTX-A ile azaltılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızdaki sonuçlar literatürde flep sağ kalımını artırmak için yapılan benzer çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Kesitlerdeki kollajen hasarı ve inflamasyon miktarı her ne kadar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da BTX-A enjekte edilen deneklerde kollajen hasarı ve inflamasyon durumunun görece olarak daha hafif olduğu bunun BTX-A etkisi ile olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma sonuçlarımız literatürdeki benzer çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Flep nekroz oranları BTX-A etkisi ile deney grubunda anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. BTX-A etkisini çeşitli etki mekanizmaları nedeniyle standardize etmek mümkün değildir.

Shamkontrol grubu ve kontrol grubundaki nekroz oranları arasındaki anlamlı farkın hidrasyonun artması ve dolaşıma katkı sağlaması olarak yorumlayabiliriz.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

BTX-A birçok etki mekanizması ile dolaşımı artırarak ve I/R hasarını engelleyerek etki sağlayan clostridium botulinum tarafından üretilen nörotoksindir. Presinaptik kavşağa asetilkolin salınımını engelleyerek norepinefrin salınımını baskılar. Kimyasal sympatektomiye neden olur. Büyüme faktörleri üzerinde ve NO sentaz ekspresyonunu arttırarak anjiyogenezi uyarır. Bu sayede flep cerrahisinde oluşan I/R hasarını azaltır.

Çalışmamızda BTX-A'nın radyoterapi almış sıçanlarda oluşturan dorsal deri fleplerinde nekrozu azalttığı saptanmıştır. Plastik cerrahide sıkça kullanılan flep cerrahisi ve radyoterapi alınan bölgelerdeki flep cerrahisinde flep sağ kalımını artırıcı olarak kullanılabilir. Ama bu konuda yeterli çalışma olmaması nedeniyle BTX-A çeşitli dozlarda etkileri tam olarak belli değildir. Çeşitli doz aralıkları ve uygulama yolları ile yapılacak kapsamlı çalışmaların klinik pratikte kullanımı için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- [1] M. Pavletic, «Skin flaps in reconstructive surgery,» *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, cilt 20, no. 1, pp. 81-103, 1990.
- [2] I. McGregor ve G. Morgan, «Axial and random pattern flaps,» *British journal of plastic surgery*, cilt 26, no. 3, pp. 202-213, 1973.
- [3] M. Iranpour, A. Khodarahmi, M. Beigi, O. Azari ve S. Shahraki, «Effects of Botulinum Toxin Type A on the Axial Skin Flap Survival,» *World Journal of Plastic Surgery*, cilt 11, no. 1, p. 30, 2022.
- [4] A. Uchiyama, K. Yamada, B. Perera, S. Ogino, Y. Yokoyama, Y. Takeuchi, O. Ishikawa ve S. Motegi, «Protective effect of botulinum toxin A after cutaneous ischemia-reperfusion injury,» *Scientific reports*, cilt 5, no. 1, pp. 1-7, 2015.
- [5] P. Arnold, T. Fang, S. Songcharoen, G. Ziakas ve F. Zhang, «Inflammatory response and survival of pedicled abdominal flaps in a rat model after perivascular application of botulinum toxin type A,» *Plastic and reconstructive surgery*, cilt 133, no. 4, pp. 491-498, 2014.
- [6] Y. Kim, T. Roh, W. Lee, W. Yoo ve K. Tark, «The effect of botulinum toxin A on skin flap survival in rats,» *Wound Repair and Regeneration*, cilt 17, no. 3, pp. 411-417, 2009.
- [7] T. Kim, E. Oh, J. Chung, J. Park, B. Cho ve H. Chung, «The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap,» *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*, cilt 62, no. 7, pp. 906-913, 2009.
- [8] K. Ghanbarzadeh, O. Tabatabaie, E. Salehifar, M. Amanlou ve G. Khorasani, «Effect of botulinum toxin A and nitroglycerin on random skin flap survival in rats,» *Plastic Surgery*, cilt 24, no. 2, pp. 99-102, 2016.
- [9] M. Gieringer, J. Gosepath ve R. Naim, «Radiotherapy and wound healing: principles, management and prospects,» *Oncology reports*, cilt 26, no. 2, pp. 299-307, 2011.
- [10] O. Sancar, Düşük Risk Prostat Kanseri Yönetiminde Yoğunluk Ayarlı Fraksiyone Radyoterapi İle Stereotaktik Vücut Radyoterapisinin Dozimetrik Karşılaştırılması, Trabzon: Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2023.
- [11] P. Martins, «A brief history about radiotherapy,» *International Journal of Latest Research in Engineering and Technology (IJLRET)*, cilt 4, no. 2, pp. 8-11, 2018.
- [12] K. Lee, R. Yeo ve K. Yeoh, «Cancer and radiation therapy: current advances and future directions,» *International journal of medical sciences*, cilt 9, no. 3, pp. 193-199, 2012.
- [13] E. Grubbe, «X-rays in the treatment of cancer and other malignant diseases,» *Medical Record*, cilt 62, no. 1, pp. 692-695, 1902.
- [14] H. Huh ve S. Kim, «History of Radiation Therapy Technology,» *Prog Med Phys.*, cilt 31, no. 3, pp. 124-134, 2023.
- [15] I. Adamietz, «Radiotherapy,» *Front Radiat Ther Oncol.*, cilt 42, pp. 164-172, 2010.
- [16] G. Minniti, M. Amichetti ve R. Enrici, «Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas,» *Radiat Oncol.*, cilt 42, p. 4, 2009.
- [17] A. Kassis, *Semin Nucl Med.*, cilt 38, pp. 358-366, 2008.
- [18] J. Ward, «DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability,» *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.*, cilt 35, pp. 95-125, 1988.
- [19] Ş. Çakır, «Radyoterapi İlkeleri-1,» Ankara Üniversitesi, 2018. [Çevrimiçi]. Available: <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=139728>. [Erişildi: 2023 08. 19].
- [20] M. Gazda ve L. Coia, «Principles of radiation therapy,» %1 içinde *Cancer Management: A Multidisciplinary approach*, Journal Oncology, 2007, pp. 9-19.
- [21] C. Dunne Daly, «Principles of radiotherapy and radiobiology,» *Seminars in Oncology Nursing*, cilt 15, no. 4, pp. 250-259, 1999.

- [22] I. Gardin, V. Gregoire, D. Gibon, H. Kirsli, D. Pasquier, J. Thariat ve P. Vera, «Radiomics: Principles and radiotherapy applications,» *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, cilt 138, pp. 44-50, 2019.
- [23] J. Alsner, C. Andreassen ve J. Overgaard, «Genetic markers for prediction of normal tissue toxicity after radiotherapy,» *Semin Radiat Oncol.*, cilt 18, pp. 126-135, 2008.
- [24] S. Bentzen ve M. Overgaard, «Relationship between early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy,» *Radiother Oncol.*, cilt 20, pp. 159-165, 1991.
- [25] M. Gieringer, J. Gosepath ve R. Naim, «Radiotherapy and wound healing: Principles, management and prospects (Review),» *Oncology Reports*, cilt 26, pp. 299-307, 2011.
- [26] M. Tahir, P. Hendry, L. Baird, N. Qureshi, D. Ritchie ve P. Whitford, «Radiation induced angiosarcoma a sequela of radiotherapy for breast cancer following conservative surgery,» *Int Semin Surg Oncol.*, cilt 3, no. 26, 2006.
- [27] F. Mendelsohn, C. Divino, E. Reis ve M. Kerstein, «Wound care after radiation therapy,» *Adv Skin Wound Care*, cilt 15, no. 5, pp. 216-224, 2002.
- [28] J. Cox ve K. Ang, *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010.
- [29] H. Eren, *Flep Çeşitlerinin Radyoterapiye Dirençlerinin Karşılaştırılması*, İstanbul: Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Uygulama Ve Araştırma Merkezi, 2017.
- [30] N. Salvo, E. Barnes, J. van Draanen, E. Stacey, G. Mitera, D. Breen, A. Giotis, G. Czarnota, J. Pang ve C. De Angelis, «Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature,» *Curr Oncol.*, cilt 17, no. 4, pp. 94-112, 2010.
- [31] S. Hymes, E. Strom ve C. Fife, «Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment,» *J Am Acad Dermatol.*, cilt 54, pp. 28-34, 2006.
- [32] M. Ellenhorn ve D. Barceloux, *Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, New York: Elsevier, 1988.
- [33] L. Sellin, «The Pharmacological Mechanism of Botulism,» *Trends Pharmacol Sci.*, cilt 6, pp. 0-82, 1985.
- [34] W. Frontera, J. De Lisa, J. Basford, W. Bockenek, J. Chae ve L. Robinson, *DeLisa'nın Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeleri ve Uygulamaları (Çev. T. Arasıl)*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2021.
- [35] J. Wissel, A. Ward, P. Erztgaard, D. Bensmail, M. Hecht, T. Lejeune, P. Schnider, M. Altavista, S. Cavazza ve vd., «European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity,» *J Rehabil Med.*, cilt 41, no. 1, pp. 13-25, 2009.
- [36] B. Erhan, «İnme ve Spastisite,» *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*, cilt 9, no. 1, pp. 35-41, 2016.
- [37] J. Jankovic, «Botulinum Toxin in Clinical Practice,» *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, cilt 75, no. 7, p. 951-957, 2004.
- [38] H. Woldag ve H. Hummelsheim, «Is the Reduction of Spasticity by Botulinum Toxin A Beneficial for the Recovery of Motor Function of Arm and Hand in Stroke Patients?,» *European Neurology*, cilt 50, no. 3, pp. 165-171, 2003.
- [39] S. Bozkır, *İnmeye Bağlı Üst Ekstremitte Spastisitesinde Pronator Teres Kasına Uygulanan Botulinum Toksin-A İle Pronator Teres Ve Pronator Kuadratus Kaslarına Uygulanan Botulinum Toksin-A Etkinliğinin Karşılaştırılması*, İstanbul: Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, 2022.
- [40] A. Bakheit, «The Possible Adverse Effects of Intramuscular Botulinum Toxin Injections and Their Management,» *Current Drug Safety.*, cilt 1, no. 3, pp. 271-279, 2006.
- [41] G. Francisco, «Botulinum Toxin: Dosing and Dilution,» *Am J Phys Med Rehabil.*, cilt 83, no. 10, pp. 30-37, 2004.
- [42] A. Van Beek, P. Lim, A. Gear ve M. Pritzker, «Management of Vasospastic Disorders with Botulinum Toxin A,» *Plast. Reconstr. Surg.*, cilt 119, pp. 217-226, 2007.
- [43] M. Tschoi, E. Hoy ve M. Granick, «Skin Flaps,» *Clin Plastic Surg.*, cilt 32, pp. 261-273, 2005.
- [44] J. Converse, *Reconstructive plastic surgery*, Philadelphia: WB Saunders, 1977.

- [45] I. McGregor ve G. Morgan, «Axial and random pattern flaps,» *Br J Plast Surg.*, cilt 26, pp. 202-213, 1973.
- [46] C. Camargo, A. Jacomo, C. Battlehner, M. Lemos, P. Saldiva, M. Martins, A. Munhoz ve R. Gemperli, «Botulinum toxin type A on cutaneous flap viability in diabetic and tobacco-exposed rats,» *Acta Cir Bras.*, cilt 30, no. 9, pp. 639-645, 2015.
- [47] M. Michael ve D. Pavletic, «Skin Flaps in Reconstructive Surgery,» *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, cilt 20, no. 1, pp. 81-103, 1990.
- [48] M. Hashem, E. Metwally, Y. Mahmoud, I. Helal ve M. Ahmed, «Reconstruction of a partial esophageal defect using tunica vaginalis and buccal mucosa autograft: an experimental study in mongrel dogs,» *J Vet Med Sci.*, cilt 85, no. 3, pp. 344-357, 2023.
- [49] H. Nakajima, T. Fujino ve S. Adachi, «A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization,» *Ann Plast Surg.*, cilt 16, no. 1, pp. 1-19, 1986.
- [50] The Mathes ve Nahai, «Mathes and Nahai Classification,» thePlasticsPaper, 01 06. 2022. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.theplasticsfella.com/mathes-and-nahai-classification/>. [Erişildi: 17 08. 2023].
- [51] S. Kroll ve L. Rosenfield, «Perforator-based flaps for low posterior midline defects,» *Plast Reconstr Surg.*, cilt 81, no. 4, pp. 561-566, 1988.
- [52] I. Koshima ve S. Soeda, «Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle,» *Br J Plast Surg.*, cilt 42, no. 6, pp. 645-648, 1989.
- [53] I. Hashimoto, Y. Abe, S. Ishida, K. Kashiwagi, K. Minoda, Y. Yamashita, R. Yamato, A. Toda, Y. Fukunaga, S. Yoshimoto, T. Tsuda, S. Nagasaka ve T. Keyama, «Development of Skin Flaps for Reconstructive Surgery: Random Pattern Flap to Perforator Flap,» *J Med Invest.*, cilt 63, no. 3, pp. 159-162, 2016.
- [54] F. Wei, V. Jain, S. Suominen ve H. Chen, «Confusion among perforator flaps: what is a true perforator flap?,» *Plast Reconstr Surg.*, cilt 107, no. 3, pp. 874-876, 2001.
- [55] P. Blondeel, K. Van Landuyt, M. Hamdi ve S. Monstrey, «Perforator flap terminology : update 2002,» *Clin Plast Surg.*, cilt 30, pp. 343-346, 2003.
- [56] I. Hashimoto, H. Nakanishi, M. Yamano ve Y. Abe, «Usefulness in combined free anterolateral thigh and vastus lateralis muscle flaps,» *Eur J Plast Surg.*, cilt 35, pp. 867-72, 2012.
- [57] K. Burak, K. Hikmet, C. Muzaffer, T. Ahmet ve A. Gürcan, «Prevention of unfavourable effects of cigarette smoke on flap viability using botulinum toxin in random pattern flaps: An experimental study,» *Plast Surg.*, cilt 23, no. 3, pp. 177-182, 2015.
- [58] C. Pang, C. Forrest ve S. Morris, «Pharmacological augmentation of skin flap viability: A hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought,» *Ann Plast Surg.*, cilt 22, pp. 293-306, 1989.
- [59] G. Brisinda, F. Caddeu, F. Brandara, G. Mamiga ve G. Maria, «Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2 per cent nitroglycerin ointment for chronic anal fissure,» *Br J Surg.*, cilt 94, pp. 162-167, 2007.
- [60] H. Karayel, B. Kaya, M. Caydere, A. Terzioğlu ve G. Aslan, «Prevention of unfavourable effects of cigarette smoke on flap viability using botulinum toxin in random pattern flaps: an experimental study,» *Plastic Surgery*, cilt 23, no. 3, pp. 177-182, 2015.
- [61] H. Eren, Comparison of radiotherapy resistance of fLAP types, Tıpta uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2017.
- [62] S. Yüce, Enhancement of flap viability in rat dorsal thoracic fasciocutaneous flaps after radiotherapy by using vascular stromal fraction, Tıpta uzmanlık tezi, Pamukkale Üniversitesi, 2015.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU


ACIBADEM
MEHMET ALI AYDINLAR
ÜNİVERSİTESİ

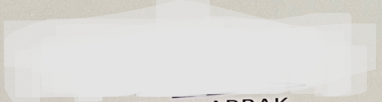
SAYI: HDK-2023/03
KONU: ACU-HADYЕК 2023/03 sayılı başvurunuz

15.02.2023

Sn. Doç. Dr. Merdan SERİN

ACU-HADYЕК 2023/03 sayılı " **Sıçanlarda Radyoterapi sonrası random paternli deri fleplerinin yaşayabilirliği üzerine Botulinum toksin A etkisi: Deneysel çalışma**" isimli projeniz Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun **15.02.2023** tarihli **02.** toplantısında incelenmiş ve **etik açıdan uygun bulunmuştur.**

2023/03 sayılı karar ektedir.


Prof. Dr. Serap ARBAK

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Kerem Aydınlar Kampüsü Kayışdağı Caddesi 32 Ataşehir 34752 İstanbul T 0216 500 44 44 F 0216 576 50 76
www.acibadem.edu.tr