

Melatoninin Sıçan Random Paternli Cilt Flebi Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF MELATONIN ON RANDOM PATTERN SKIN FLAP SURVIVAL IN RAT

Dr. Hakan AYDOĞAN,^a Dr. Ali GÜRLEK,^a Dr. Hakan PARLAKPINAR,^b
Dr. Aysun BAY-KARABULUT,^c Dr. Serkan ASLAN^a

^aPlastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD, ^bFarmakoloji AD, ^cBiyokimya AD, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, MALATYA

Özet

Amaç: Plastik cerrahide deri defektlerinin rekonstrüksiyonu için random paternli cilt flepleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat iskemiye bağlı flep distalinde oluşan nekroz, hala ciddi bir problem olup tedavi ve hastanede kalma süresini ve dolayısıyla hastane masraflarını arttırmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ve artmış nötrofil toplanması doku zedelenmesinde ve takiben tam ya da kısmi flep nekrozunda önemli rol oynamaktadır. Bu deneysel çalışmada pineal bezin ana hormonu olan melatoninin farmakolojik dozlarının sıçan dorsal random paternli cilt flebi yaşayabilirliği üzerindeki etkisini araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Kontrol grubuna (n= 8) salın, diğer üç gruba ise (n= 8) 0.4, 4 ve 40 mg/kg dozlarında intraperitoneal (i.p.) melatonin verildi. Gruplar arasında cilt flebi nekroz oranları planimetrik yöntemle ölçüldü. Ayrıca, melatoninin flep dokusunda malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), glutatyon (GSH), glutatyon peroksidad (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerine olan etkisi araştırıldı.

Bulgular: Melatoninin flep yaşayabilirliğini kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı görüldü. Flep dokusundaki MDA ve NO düzeyleri kontrol grubunda, melatonin verilen gruplara oranla daha yüksek iken; GSH, GSH-Px ve SOD enzim aktiviteleri ise daha düşük bulundu. Melatonin verilmesi bu değişiklikleri olumlu yönde düzeltti.

Sonuç: Melatoninin farmakolojik dozlarının flep yaşayabilirliğini artırdığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, cilt, fleb,
serbest oksijen radikalleri, sıçan

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:638-644

Abstract

Objective: Random pattern skin flaps are still widely used in plastic surgery. However, necrosis in distal flap sections resulting from ischemia is a serious problem, increasing the cost of treatment and hospitalization. Free oxygen radicals and increased neutrophil accumulation play an important role in tissue injury and may lead to partial or complete flap necrosis. The aim of this study was to test the effects of melatonin, the chief secretory product of the pineal gland and a highly effective antioxidant, on random pattern skin flaps in rats.

Material and Methods: Herein, to investigate the pharmacological role of melatonin on dorsal skin flap survival, we used concentrations of 0.4, 4 and 40 mg/kg administered intraperitoneally (i.p.) way. The rate of skin flap necrosis was compared between experimental groups by planimetry. To observe the effects of melatonin, levels of malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GSH-Px), and superoxide dismutase (SOD) were measured from extracted skin tissue.

Results: MDA, NO levels were found to be higher in the control group when compared to melatonin groups; GSH, GSH-Px, and SOD enzyme activities were reduced. Melatonin administration to rats reduced MDA and NO levels, increased GSH, GSH-Px, SOD enzyme activities and also reduced the rate of flap necrosis.

Conclusion: These results indicate that pharmacological concentrations of melatonin improve skin flap viability.

Key Words: Melatonin, skin, flaps,
reactive oxygen radicals, rats

Geliş Tarihi/Received: 27.02.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 08.10.2004

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Dairesi'nce 2003-03 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Hakan AYDOĞAN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
T Özel Tıp Merkezi,
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD
44069, MALATYA
haydogan@inonu.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Random paternli cilt flepleri doku defektlerinin kapatılması amacıyla plastik cerrahide yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Flep boyu uzadıkça, flep vaskülaritesini etkileyecek bir travma varlığında ve/veya flep planlamasının hatalı yapıldığı durumlarda flebin kan akımı kritik düzeylere düşebilmektedir. Bunun sonucunda oluşan iskemi,

flepte kısmi veya tam nekroza neden olabilmektedir. Flep yaşayabilirliğini arttırmak için; kan akımını arttıran sempatolitik ajan ve direkt vazodilatatör kullanımı, antitrombotik ve antikoagülan ajan kullanımı, kanın reolojik (akışkanlık) özelliklerini değiştirme, antioksidan ilaçlar kullanılması gibi bazı genel yaklaşımlar mevcuttur.^{1,2} Cerrahi geciktirme işlemi flep yaşayabilirliğini arttıran, iyi bilinen bir yöntemdir. Ancak iki aşamalı bir işlem olması bir dezavantajdır.³

İskemiye maruz kalan bölgede doku hasarına serbest oksijen radikallerinin “Reactive Oxygene Species (ROS)” ve nötrofil birikiminin neden olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu toksisiteyi önlemek amacıyla çeşitli deneysel modellerde süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, allopurinol, vitamin-C, deksametazon, heparin ve deferroksamin kullanımının etkileri araştırılmıştır.⁴⁻¹⁰

Pineal bezin ana hormonu olan melatonin, antioksidan etkisini ROS süpürücü ve nötrofil birikimini önlemekle direkt olarak göstermekle beraber, indirekt etkisini ise glutatyon peroksidaz (GSH-Px), SOD gibi bazı antioksidatif enzimlerin aktivitesini artırarak ve lipid peroksidasyonunu engelleyerek göstermektedir.¹¹⁻¹³ Bilinen en güçlü antioksidan olan melatoninin, değişik dokulardaki koruyucu etkileri halen çeşitli deneysel modellerde araştırılmaktadır. Ancak melatoninin sıçanlardaki random paternli dorsal cilt flebi yaşayabilirliği üzerine etkisi henüz araştırılmamıştır.

Bu çalışmada farmakolojik (0.4 mg/kg, 4 mg/kg ve 40 mg/kg) dozlardaki melatoninin sıçan random paternli dorsal cilt flebi yaşayabilirliği üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Bu deneysel çalışmada ağırlıkları 150-200 g arasında değişen 32 adet dişi Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar uygun ısı ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) ve nemde ($60 \pm 5\%$), 12 saat ışık-12 saat karanlıkta kalacak şekilde barındırıldılar. Operasyon, tüm hayvanlarda aynı cerrah ve yardımcısı tarafından

gerçekleştirildi. Çalışma için etik kurulunca onay verildi.

Sıçanlar 4 eşit gruba bölündü. Grup 1, kontrol grubu; flep kaldırılan ve sadece intraperitoneal (i.p.) 0.2 mL salin (serum fizyolojik) uygulanan grup (n= 8), grup 2, flep kaldırılan ve 0.4 mg/kg/gün i.p. melatonin verilen grup (n= 8); grup 3, flep kaldırılan ve 4 mg/kg/gün i.p. melatonin verilen grup (n= 8); grup 4, flep kaldırılan ve 40 mg/kg/gün i.p. melatonin verilen grup (n= 8).

Dorsal cilt derisi elektrikli traş makinası ile traş edildi ve Betadine (Poviodexs, Kim-Pa İlaç Lab. Tic. Ltd. Şti. İstanbul) ile temizlendi. Tüm cerrahi işlemler boyunca lokal steril şartlara dikkat edildi. Dorsal ciltten 3 x 10 cm boyutlarında kaudal tabanlı ve pannikulus karnozus tabakası içeren Khouri'nin modifiye ettiği McFarlane flebi kaldırıldı.¹⁴ Kanama kontrolünü takiben, flep, 4-0 naylon sütür ile devamlı olarak yerine yeniden dikildi. Deneysel grubundaki sıçanlara 0.4, 4, 40 mg/kg dozlarındaki melatoninin ilk dozu cerrahi işlemden 1 saat önce i.p. yoldan verildi ve takiben toplam 6 gün boyunca akşam saat 5'te i.p. yoldan enjeksiyonlar yapıldı.

Bu çalışmada melatonin (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, USA) etanolde çözüldükten sonra etanol konsantrasyonu %5 olacak şekilde salinle sulandırıldı.

Postoperatif 7. günde bütün fleplerde nekroz alanları şeffaf asetat kağıdına kaydedildi, ayrıca fotoğraf çekimi yapıldı. Nekroz alanları işaretlenmiş asetat kağıtlar kullanılarak planimetrik yöntemle hesaplandı. Nekroze alan, toplam flep alanına bölünerek nekroz yüzdesi hesaplandı. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra flebin proksimal 3 ile 4. cm'leri arasında kalan cilt dokusu, malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) düzeyleri ve glutatyon (GSH), GSH-Px ve SOD enzim aktivitelerine bakılmak için alındı ve -70°C 'de saklandı.

40 mg donmuş flep dokusu bıçakla küçük parçalara kıyıldıktan sonra dışında kuru buz bulunan cam tüpte, %1.15'lik KCl çözeltisi içinde homojenizatör ile 5 dk. boyunca homojenize edildi. Elde edilen süpernatant, enzim analizi için

Tablo 1. Melatonin uygulamasının flep dokusundaki enzim düzeyleri üzerine etkisi.

Gruplar	MDA (nmol/g doku)	NO (µmol/g doku)	GSH (nmol/g doku)	GSH-Px (U/g protein)	SOD (U/g protein)
Kontrol	70.91 ± 0.88	116.90 ± 3.13	1.69 ± 0.18	171.56 ± 4.45	27.57 ± 0.63
0.4 mg/kg Mel	68.93 ± 1.95	70.22 ± 2.33 ^a	2.70 ± 0.14 ^a	186.00 ± 2.46	50.75 ± 3.59
4 mg/kg Mel	49.52 ± 1.65 ^a	66.48 ± 2.68 ^a	3.58 ± 0.17 ^a	256.84 ± 10.48 ^a	64.69 ± 1.54 ^a
40 mg/kg Mel	34.63 ± 1.80 ^{a, b}	58.56 ± 2.17 ^{a, b}	5.98 ± 0.14 ^{a, b}	291.95 ± 3.36 ^{a, b}	96.11 ± 1.57 ^{a, b}
F	111.67	101.96	125.37	89.33	180.61

a: p< 0.05 vs kontrol grup, b: p< 0.05 vs 4 mg/kg grup (MDA: Malondialdehit, NO: Nitrik oksit, GSH: Glutasyon, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz ve SOD: Süperoksit dismutaz).

kullanıldı.

Enzim düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. MDA ve GSH düzeyleri nmol/g doku, NO düzeyi µmol/g doku, GSH-Px ve SOD düzeyleri ise U/g protein olarak hesaplandı.

Flep dokusu enzim düzeyleri one-way Anova ile analiz edildi. Post-Hoc karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. p< 0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Melatoninin farklı dozlardaki nekroz oranı ile kontrol grubu nekroz oranlarının ayrı ayrı birbirlerine oranlanması için Student-t testi kullanıldı.

Bulgular

Doku enzimlerinin değerlendirilmesi

Tablo 1; doku MDA, NO, GSH, GSH-Px ve SOD düzeylerini özetlemektedir.

Tablo 2’de flep nekroz oranları özetlenmiştir. Kontrol grubunda nekroz oranı (%48.50 ± 3.28) iken 0.4 mg/kg melatonin verilen grupta ise nekroz oranı (%44.66 ± 2.83) olarak bulundu.

Sıçanlara 4 ve 40 mg/kg dozunda melatonin verilmesi nekroz oranlarını (%28.83 ± 1.86 ve %24.16 ± 2.56 sırasıyla) kontrol grubuna ve 0.4 mg/kg dozda melatonin verilen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak azaltırken, 0.4 mg/kg dozunda melatonin verilmesi ise kontrol grubuna göre nekroz oranını düşürmekle beraber bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Bununla beraber melatoninin, 40 mg/kg dozu ile 4 mg/kg dozu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı.

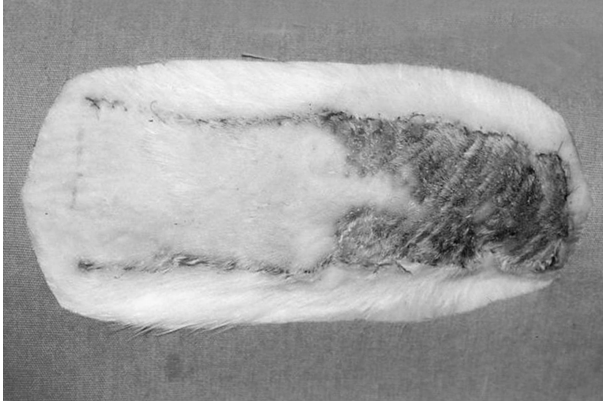
Tablo 2. Üç farklı dozdaki melatoninin infarkt alanı/flep alanı oranına karşılaştırmalı etkisi.

Gruplar	İnfarkt alanı/flep alanı (%)
Kontrol (I)	48.50 ± 3.28
0.4 mg/kg Mel (II)	44.66 ± 2.83
4 mg/kg Mel (III)	28.83 ± 1.86 ^{a, b}
40 mg/kg Mel (IV)	24.16 ± 2.56 ^{a, b}
I-II	p= 0.274
I-III	p= 0.000
I-IV	p= 0.000

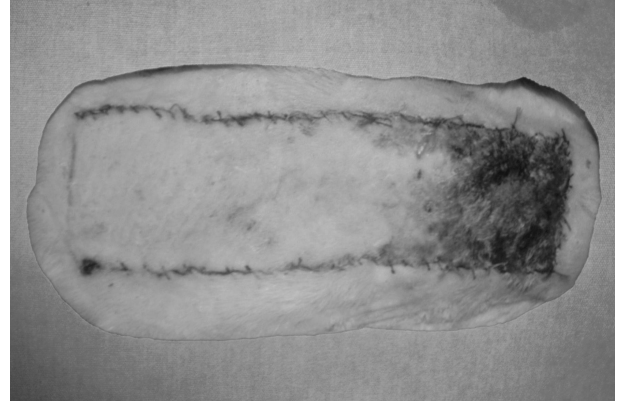
a: p< 0.05 vs kontrol grup, b: p< 0.05 vs 0.4 mg/kg grup.

Özetle; 4 ve 40 mg/kg dozlarda melatonin verilmesi biyokimyasal literatür bilgileriyle de uyumlu olarak flep yaşayabilirliğinde faydalı bulundu. 0.4 mg/kg dozunda melatonin verilmesi ise nekroz oranlarını istatistiksel olarak azaltmamakla beraber enzim düzeyleri üzerine olumlu etkileri görüldü (Tablo 1, 2 ve Resim 1-4).

**Resim 1.** Kontrol grubu; şiddetli nekroz.



Resim 2. 0.4 mg/kg melatonin uygulanan grup; orta derecede nekroz.



Tartışma

Random paternli cilt flepleri, plastik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle uzun fleplerin distalinde görülen iskemiye bağı nekroz, hastanede kalma süresini dolayısıyla da tedavi maliyetini arttıran önemli bir sorundur. Yeterli kan akımına sahip olmak, bu tür fleplerin yaşayabilmesinde çok önemlidir. Flep vaskülaritesini bozan bir yaralanma ve iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı, flepte tam veya kısmi kayıplara neden olabilmektedir. Özellikle riskli hastalarda bu fleplerin yaşayabilirliğini arttırmak amacıyla yoğun bir şekilde araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda; vazokonstrüksiyonun, ödem formasyonunun ve lökosit aktivasyonu ve birikiminin, cilt flebi nekrozunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁵

Bazı çalışmalarda, ROS ve nötrofil birikiminin cilt flebi nekrozunun fizyopatolojisindeki rolü araştırılmıştır. ROS, biyolojik fonksiyonlarda yaygın olarak bulunmakla beraber hücrel homeostaz tarafından zararlı etkileri baskılanmaktadır.¹⁶ ROS yapımının artması ve hücrel savunma mekanizmasının bozulması gibi, bu dengeyi bozacak bazı durumlar hücrel hasara neden olmaktadır. Pro ve antioksidan faktörler arasındaki dengesizlik bazı hastalıkların oluşumunda önemli rol oynar.¹⁷

ROS, I/R hasarında da önemli rol oynamaktadır. Doku oksijen seviyesi düşerse,



Resim 4. 40 mg/kg melatonin uygulanan grup; hafif nekroz.

hücre içi metabolizma aerobikten-anaerobiğe döner. Bu durum, laktat birikimine, hücrelerde pH'ın düşmesine ve iyonik pompalardaki ATP depolarının boşalmasına neden olur. Bu değişiklikler membran transport fonksiyonunu bozar. İskemi sonrasında oksijenin iskemik dokuya tekrar girmesi, ROS oluşumuna neden olur.¹⁸ ROS; proteinler, polisakkaritler, nükleik asitler, kollajenler, yağ asitleri ve fosfolipidler gibi tüm biyolojik yapılara toksik etkilidir. Oluşan endotelial hücre hasarı, trombosit ve granülositlerin endotele yapışmasını arttırır. Bu da mikrosirkülatuar trombozis kaskadını başlatır.¹⁹

Serbest radikal süpürücüler, bu biriken zararlı oksijen ürünlerini ve zararlı etkilerini azaltırlar. Bu

gruba örnek olarak; SOD, katalaz, GSH, deferoxamin, allopurinol, deksametazon, heparin, CAPE, aminoguanidin, vitamin C, vitamin E, melatonin, vb. sayılabilir.^{4-10,20-24} Bu serbest radikal süpürücülerin etkileri çeşitli klinik deneysel modellerde gösterilmiştir. Bu ilaçların sepsis sendromunda, miyokard infarktüsünde, organ transplantasyonlarında ve kardiyopulmoner bypass'da serbest radikal süpürücü özellikleri daha önceki pek çok çalışmada bildirilmiştir.²⁵

Son çalışmalar serbest oksijen radikali oluşumunda nötrofillerin önemini de ortaya koymuştur. Nötrofiller, fizyolojik olarak lizozomlarında yüklü oksijen ürünleri bulundururlar ve bunları immün sistemin karşılaştığı patojenleri tahrip etmede kullanırlar. I/R hasarı gibi bazı inflamatuvar olaylarda bu ajanlar patojenden çok konağa zarar verirler.²⁶

I/R hasarında nötrofillerin rolü uzun zamandan beri iyi bilinmektedir. Nötrofiller dokuya girdikleri zaman doku hasarı oluşumunda direkt rol oynarlar. Hayvan deneylerinde, anlamlı nötrofil infiltrasyonunun iskelet kasına, cilt fleplerine, barsağa ve karaciğere verdiği zarar gösterilmiştir.²⁷⁻³⁰ Nötrofiller, I/R hasarında tetiği çeken mekanizmadır.³¹ Aynı zamanda, nötrofiller endotelial hücrelerde ve vasküler membranlarda ödem ve trombozise neden olan proteinaz ve fosfolipaz da üretirler.²⁶ Nötrofil birikimini engelleyen ve flep yaşayabilirliğini arttırabilecek bazı farmakolojik ve terapötik uygulamalar üzerinde halen yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.³²

Rohrich ve ark. flep yaşayabilirliğini arttıracak olan ideal bir ilaçta olması gereken özellikleri şöyle sıralamıştır; klinik ve kolay uygulanabilirlik, yüksek terapötik indeks (güvenirlilik), etkili sonuçları olması, postoperatif olarak kullanılabilirliği, maliyet-etkinlik oranı iyi olmalı, etki mekanizması bilinmeli, ulaşılması kolay olmalı ve flep nekrozunda koruyucu olmalıdır.³³ Bu bağlamda, bazı antioksidanlar tedavi amacıyla kullanılmıştır ve flep yaşayabilirliğini arttırdıkları gözlemlenmiştir.

Bugün için yukarıda sayılan flep yaşayabilirliğini arttıran ideal ilacın özelliklerinin

tamamını içeren bir ilaç bulunamamıştır. Melatonin yukarıda sayılan özelliklerin birçoğunu taşıması nedeniyle ideal ilaca yakındır.

Pineal bezin ana hormonu olan melatonin; hidroksil radikalini, singlet oksijeni, peroksil radikalini ve peroksinitrit anyonunu süpürücü özellikleri pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca ROS üzerinde de serbest radikal süpürücü özellikleri olduğu rapor edilmiştir.³⁴ Ayrıca, melatoninin antioksidan etkileri SOD, GSH-Px, Glutasyon redüktaz (GSHR) ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivasyonu yapması ve NO sentetazı inhibe etmesi ile de olmaktadır.^{12,35} Bu bağlamda, bizim çalışmamızda, sıçanlarda melatoninin tüm dozlarının, NO düzeyini azalttığını gördük (Tablo 1). Melatoninin lipofilik özelliği nedeniyle tüm membranları kolaylıkla geçebilmektedir ve bu da melatonine diğer antioksidanlara göre bir avantaj sağlamaktadır.³⁶ Muhtemelen de bu özelliği flep yaşayabilirliğine katkıda bulunmaktadır.

Daha önceki çalışmalarda melatoninin antioksidan, serbest radikal süpürücü ve nötrofil birikimini önleyici etkilerine dikkat çekilmiştir. Son dönemde Agapito ve ark. ile Parlakpınar ve ark. yaptıkları çalışmalarda melatoninin hem fizyolojik hem de farmakolojik dozlarının lipid peroksidasyonunun düzeyini azalttığını rapor ettiler.^{37,38} Bizim de çalışmamızda bulduğumuz gibi melatoninin, MDA düzeyini düşürdüğünü ve GSH enzim aktivitesini arttırdığını belirten çalışmalar mevcuttur.³⁹

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin, ROS etkisiyle hasarlanması sonucunda salınmaktadır.³⁸ Doku MDA düzeyi melatonin tarafından belirgin olarak azaltılır fakat bu mekanizma tamamen bilinmemektedir.

NO, memelilerde hem fizyolojik etkilerden sorumlu olup hem de patolojik hücre hasara karışmaktadır. Plazma NO düzeyi deneysel ve klinik olarak; iskemi, hipoksi, sepsis ve bakteriyemi gibi durumlarda damar yatağında oluşan değişikliklere aracılık eder.⁴⁰ NO'nun flepteki mikrosirkülasyona etkisi çok açık değildir, çünkü NO'nun etkisi iki yönlüdür.

Bizim çalışmada da MDA ve NO düzeyleri literatür bulgularıyla uyumlu bulundu (Tablo 1). Dışarıdan verilen melatonin, artmış olan MDA ve NO düzeylerini düşürdü. Random paternli flepte melatoninin hasara karşı koruyucu olması muhtemelen yukarıda bahsedilen NO sentezini baskılaması ve lipid peroksidasyonunu önlemesi gibi yararlı etkiler sonucunda olmuştur.

Uygulanan tüm melatonin dozlarının antioksidan savunma sisteminin iki önemli üyesi olan GSH ve GSH-Px enzim aktivitelerini arttırdığı görüldü (Tablo 1). Melatonin uygulanmasına bağlı oluşan bu olumlu etkiler melatoninin direkt ve indirekt antioksidan etkilerine bağlı olabilir.

Sonuç olarak melatonin verilmesi, hücrel hasarın göstergesi olarak kabul edilen MDA ve NO düzeylerini düşürürken, antioksidan savunma sistemi enzimleri olan GSH, GSH-Px ve SOD aktivitelerini arttırdı. Bununla beraber sadece 4 ve 40 mg/kg dozunda melatonin verilmesi flep nekroz oranlarını istatistiksel anlamlı olarak azalttı. 0.4 mg/kg dozunda verilen melatonin, enzim düzeyleri üzerine olumlu etkide bulunurken, nekrozu azaltma eğiliminde olmasına rağmen bu etki istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Bu bulgular aynı zamanda çekilen renkli fotoğraflarla da desteklendi (Tablo 2 ve Resim 1-4).

Bu bulgular ışığında; düşük plazma melatonin konsantrasyonlarına sahip kişilerde, özellikle pineal bezin kalsifiye olmasına bağlı olarak melatonin seviyesinin azaldığı bilinen yaşlı hastalarda, melatoninin tamamlayıcı tedavisi flep cerrahisi ile kombine edildiğinde faydalı olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Cherry G. The differing effects of isoxsuprine on muscle flap and skin flap survival in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1979;64(5):670-2.
- Nichter LS, Sobieski MV, Edgerton MT. Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. *Ann Plast Surg* 1986;16(4):305-12.
- Karacaoglan N, Akbas H. Effect of parenteral pentoxifylline and topical nitroglycerin on skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(2):272-4.
- Sagi A, Ferder M, Levens D, et al. Improved survival of island flaps after prolonged ischemia by perfusion with superoxide dismutase. *Plast Reconstr Surg* 1986;77(4):639-44.
- Hardy SC, Homer-Vanniasinkam S, Gough MJ. Effect of free radical scavenging on skeletal muscle blood flow during postischemic reperfusion. *Br J Surg* 1992;79(12):1289-92.
- Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985;201(3):357-9.
- Zaccaria A, Weinzweig N, Yoshitake M, Matsuda T, Cohen M. Vitamin C reduces ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric island skin flap model. *Ann Plast Surg* 1994;33(6):620-3.
- Dolan RW, Kerr D, Schneiderman T, Arena S. Reducing ischemia-reperfusion injury in rat island groin flaps using dexamethasone. *Ann Plast Surg* 1995;35(3):285-9.
- Wright JG, Kerr JC, Valeri CR, Hobson RW. Heparin decreases ischemia-reperfusion injury in isolated canine gracilis model. *Arch Surg* 1988;123(4):470-2.
- Morris SF, Pang CY, Lofchy NM, et al. Deferoxamine attenuates ischemia-induced reperfusion injury in the skin and muscle of myocutaneous flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1993;92(6):120-32.
- Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 1995;18(1):1-11.
- Reiter RJ, Guerrero JM, Garcia JJ, Acuna-Castroviejo D. Reactive oxygen intermediates, molecular damage, and aging: Relation to melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:410-24.
- Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: An antioxidant in edible plants. *Ann N Y Acad Sci* 2002;957:341-4.
- Khouri RK, Angel MF, Edstrom LE. Standardizing the dorsal rat flap. *Surg Forum* 1986;37:590-4.
- Willemart G, Knight KR, Morrison WA. Dexamethasone treatment prior to reperfusion improves the survival of skin flaps subjected to secondary venous ischaemia. *Br J Plast Surg* 1998;51(8):624-8.
- Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease. Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992;119(6):598-620.
- Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stressing the etiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993;49(3):642-52.
- Knight KR. Review of postoperative pharmacological infusions in ischemic skin flaps. *Microsurgery* 1994;15(10):675-84.
- Russell RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG. Reperfusion injury and oxygen free radicals: A review. *J Reconstr Microsurg* 1989;5(1):79-84.
- Birincioglu M, Aksoy T, Olmez E, Acet A. Protective effect of ACE inhibitors on ischemia-reperfusion-induced arrhythmias in rats: Is this effect related to the free radical scavenging action of these drugs? *Free Radic Res* 1997;27(4):389-96.
- Son S, Lewis BA. Free radical scavenging and antioxidative activity of caffeic acid amide and ester

- analogues: Structure-activity relationship. *J Agric Food Chem* 2002; 50(3):468-72.
22. Babai L, Szigeti Z, Parratt JR, Vegh A. Delayed cardioprotective effects of exercise in dogs are aminoguanidine sensitive: Possible involvement of nitric oxide. *Clin Sci* 2002;102(4):435-45.
 23. Appenroth D, Frob S, Kersten L, Splinter FK, Winnefeld K. Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Arch Toxicol* 1997; 71(11):677-83.
 24. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: A novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003;58(1):10-9.
 25. Zimmerman JJ. Therapeutic application of oxygen radical scavengers. *Chest* 1991;100(3 Suppl):189S-92S.
 26. Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck* 2000;22(7):700-13.
 27. Lee C, Kerrigan CL, Tellado JM. Altered neutrophil function following reperfusion of an ischemic myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1992;89(5):916-23.
 28. Lee C, Kerrigan CL. Neutrophil localization following reperfusion of ischemic skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1992;89(5):910-5.
 29. Kubes P, Hunter J, Granger DN. Effects of cyclosporin A and FK506 on ischemia/reperfusion-induced neutrophil infiltration in the cat. *Dig Dis Sci* 1991;36(10):1469-72.
 30. Suzuki S, Toledo-Pereyra LH. Monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1 as an effective protection for liver ischemia and reperfusion injury. *Transplant Proc* 1993;25(6):3325-7.
 31. Stotland MA, Kerrigan CL. The role of platelet-activating factor in musculocutaneous flap reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 1997;99(7):1989-99.
 32. Hira M, Tajima S, Sano S. Increased survival length of experimental flap by calcium antagonist nifedipine. *Ann Plast Surg* 1990;24(1):45-8.
 33. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984;73(6):943-8.
 34. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species. *Cell Biochem and Biophys* 2001;34(2):237-56.
 35. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci* 2000;7(6):444-58.
 36. Vaughan GM, Reiter RJ. Pineal dependence of the Syrian hamster's nocturnal serum melatonin surge. *J Pineal Res* 1986;3(1):9-14.
 37. Agapito MT, Antolin Y, Del Brio MT, Lopez-Burillo S, Pablos MI, Recio JM. Protective effect of melatonin against adriamycin toxicity in the rat. *J Pineal Res* 2001;31(1):23-30.
 38. Parlakpınar H, Sahna E, Ozer MK, et al. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against cisplatin induced acute renal injury. *J Pineal Res* 2002;33(3):161-6.
 39. Parlakpınar H, Ozer MK, Sahna E, Vardi N, Cigremis Y, Acet A. Amikacin induced acute renal injury in rats: Protective role of melatonin. *J Pineal Res* 2003;35(2):85-90.
 40. Chen JC, Chen HM, Shyr MH, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide in ischemia-reperfusion of rat small intestine. *J Formos Med Assoc* 2000;99(3):213-8.