



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK ve REKONSTRÜKTİF CERRAHİ
ANABİLİM DALI

ULTRAVİYOLE-B'NİN FLEP CANLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ERGİN SEVEN

118154

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ALİ RIZA ERÇÖÇEN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

SİVAS
MART - 2002



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 5.1.1984 tarih ve 84/1 no'lu kararı ile kabul edilen tez yazma yönergesine ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 15.4.1993 tarih ve 93/115 sayılı kararına göre hazırlanmıştır. Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (T-128, 1999).

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

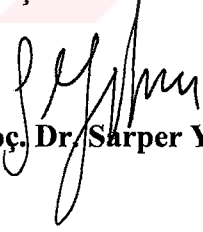
Bu çalışma, jürimiz tarafından Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi
Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN : Prof. Dr. Serdar GÜLTAN


ÜYE : Doç. Dr. Murat Emiroğlu


ÜYE : Doç. Dr. Tanfer KUNT


ÜYE : Doç. Dr. Şehsuvar GÖKGÖZ


ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Sarper Yılmaz

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

....../....../2002
Prof. Dr. Yener GÜLTEKİN
DEKAN


İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	1
GİRİŞ ve AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ ve YÖNTEM	26
BULGULAR	30
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	39
ÖZET	41
KAYNAKLAR	43

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
<i>Tablo 1.</i> Flep Sınıflandırması	7
<i>Tablo 2.</i> Deney Gruplarında Saptanan Nekrotik Alan Değerleri	30
<i>Tablo 3.</i> Grupların İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	32

RESİMLER

<i>Resim 1.</i> Cihazın Uygulama Şekli	27
<i>Resim 2.</i> Flep Dizaynı, Kaldırılması ve Yerine İadesi	28
<i>Resim 3.</i> a) Kontrol grubundan bir rat'ın postoperatif 7. gün görünümü b) Preoperatif UV-B uygulanan bir rat'ın postoperatif 7. gün görünümü c) Postoperatif UV-B uygulanan bir rat'ın postoperatif 7. gün görünümü	31

ÖNSÖZ

Yaşayabilir flep boyutlarının arttırılması plastik cerrahinin önemli araştırma konularından birisi olmasına ve bildirilen pek çok olumlu sonuca rağmen, rutin klinik uygulamaya giren bir ajan yoktur. İskeminin etiyopatolojisinde endotel bağımlı ve endotel bağımsız vazodilatasyonun ortadan kalkmasının etkisinin olduğu şeklinde görüşler vardır. Buna yönelik olarak da çeşitli tedavi yöntemleri denenmektedir. Son zamanlarda nitrik oksit prekürsörlerini kullanımı ile flep yaşayabilirliğinin arttırılabileceğine dair görüşler vardır. Çalışmamızda nitrik oksit sisteminin bir fizik ajan olan ultraviyole-B ile uyarılmasının etkileri araştırıldı.

GİRİŞ ve AMAÇ

İskemi ve nekroz, flep cerrahisinde özellikle random fleplerin distal kısmında veya aksiyal pediküllü fleplerin random kanlanan kısmında sık karşılaşılan sorunlardır. Defektlerin kapatılmasında fleplerin kullanılmaya başlanması; iskemi ve nekrozla mücadeleyi ve flep güvenilirliğini arttırmaya yönelik çalışmaları beraberinde getirmiştir.

Cerrahi geciktirme (delay) işlemi, deri flebi yaşayabilirliğini arttırmada hem deneysel hem de klinik olarak etkinliği kanıtlanmış yegane yöntemdir. Bununla birlikte kanama, enfeksiyon ve ağrı gibi dezavantajları vardır. Ayrıca ikinci bir ameliyatı ve uzun süreli yara bakımını gerektirmektedir. Farmakolojik ajanlarla cerrahi geciktirme işleminin taklit edilmesine yönelik çalışmalar, büyük önem verilmesine karşın klinik olarak uygulama bulamamıştır.

Endotel hücrelerinin asetil kolin ile uyarılmasının, damar tonusunu azaltan endotel bağımlı relaksasyon faktör (Endothelium-derived relaxing factor, EDRF) salgılanmasına yol açarak dermal kan akımında artış sağladığı saptanmıştır (1, 2). Sonradan EDRF'nin nitrik oksit ile (NO) aynı maddeler olduğu ve NO prekürsörlerinin endotel

bağımlı vazodilatasyonu restore ederek iskemi ile mücadelede kullanımının flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir (3-5)

Son zamanlarda yapılan deneysel bir in vivo çalışmada bir fizik ajan olan ultraviyole-B (UV-B)'nin, damar düz kaslarında gevşemeye sebep olan nitrik oksit (NO) sentezini uyararak vazodilatasyona yol açtığı saptanmıştır (5). Bu noktadan hareketle, bir iskemik deri flebi modeli olan kaudal tabanlı dorsal rat deri (modifiye Mc Farlane) flebinde preoperatif ve postoperatif dönemde uygulanan UV-B'nin flep yaşayabilirliği üzerine etkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Edinsel veya doğumsal, tüm doku defektlerinin kapatılması plastik cerrahinin temel uğraş alanlarından birisidir. Bir defektin kapatılmasında kullanılabilecek teknikler basitten komplekse doğru; primer onarım, deri grefti, lokal flep, uzak flep ve serbest flep ile rekonstrüksiyon olarak sıralanır. Bu tekniklerin hangisinin kullanılacağı; hastanın genel durumu, yaranın özellikleri (lokalizasyon, boyut ve fiziksel komponentler), muhtemel donör alanların değerlendirilmesi ve defektin kapatılması ile elde edilecek form, fonksiyon ve hastanın beklenti ve ihtiyaçları göz önüne alınarak belirlenir (6, 7).

Basit tanımıyla flep, kanlanması orijinal yerinden korunarak vücudun bir yerinden başka bir yerine aktarılan doku parçasıdır. Flebin greftten farkı, pedikülü sayesinde alıcı alandan bağımsız olarak canlılığını sürdürebilmesidir.

Tarihçe:

Flep cerrahisinin tarihçesi, MÖ 600'lü yıllarda Hindistan'da Susrutha Samitha isimli çömlek ustasının alın flebi kullanarak burun

rekonstrüksiyonu yapmasına kadar uzanmaktadır (6, 8). Flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik bilinen ilk uygulama ise İtalyan cerrah Gaspare Tagliacozzi'ye aittir: Distal tabanlı random kol flebi ile burun rekonstrüksiyonunu açıklarken aynı zamanda flep canlılığını arttırmak için flep uzun aksına paralel insizyon yapılmasını önermiştir (6, 8-10).

Flep transferi ile ilgili ilk modern teknik tanımlamaları Gillies ve Filatov tarafından yapılmıştır (6, 8). Tanımladıkları fleplerin tamamı random pediküllü fleplerdi. Bu fleplerde boy-en oranı 1:1 veya 2:1 olacak şekilde planlanmaktaydı ve daha uzun boy-en oranı elde etmek için geciktirme işlemi uygulanması önerilmekteydi (9).

İkinci Dünya Savaşı sonrasında, anatomi ve flep fizyopatolojisini araştırmaya yönelik çalışmaların ışığında oldukça önemli gelişmeler olmuştur. Bakamjian'ın 1965 yılında deltopektoral flebi tanımlamasıyla, dikkatler flep tabanındaki vasküler dayanağa yönelmiş; 1973 yılında Mc Gregor ve Jackson flepleri aksiyel paternli ve random olarak ikiye ayırmışlardır (6, 8, 9). İlk kas flebi uygulaması, flep planlamasında boy-en oranları ile ilgili dogmanın yanlış olduğunun gösterilmesi ve kas-deri fleplerinin geliştirilmesi ile derinin kanlanma paterninin önemi anlaşılmıştır. Böylece derinin

vasküler kanlanma alanları (territory) ve damarlar arasındaki anastomozlara yönelik araştırmalar başlamıştır (8, 10, 11).

Aksiyel paternin tanımlanması, mikrocerrahi tekniğın gelişimi ile hemen hemen eş zamanlıdır. Bu iki gelişimi bir araya getiren Buncke ve Taylor, ilk serbest flep uygulamasını gerçekleştirmiştir (6, 9).

Flep cerrahisindeki ilerlemeler, random cilt fleplerinin önemini azaltmış gibi görölmektedir. Ancak, daha önce de belirtildiğı gibi, bir defektin kapatılmasında hangi işlemin uygulanacağına seçenekler basitten komplekse doğru sıralanarak; hastanın genel durumu, teknik şartlar, cerrahın deneyimi, kullanılacak tekniğın getireceğı avantaj ve dezavantajlar göz önüne alınarak karar verilir (6, 7). Bu sebeple, flep cerrahisindeki tüm bu gelişmelere rağmen, random flepler halen geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Fleplerin sınıflandırılması:

Flepler genellikle, hareket şekillerine, kan desteğine ve kompozisyonlarına göre sınıflandırılır (6). Buna göre flep sınıflandırması Tablo 1’de görölmektedir.

Tablo 1. Flep Sınıflandırması

Hareket Şekline Göre	Lokal Flepler	a. İlerletme Flepleri b. Pivot (rotasyon, transpozisyon) Flepler c. İnterpolasyon Flepleri
	Uzak Flepler	a. Direk Flepler b. Tüp Flepler c. Mikrovasküler Flepler
Kan Desteğine Göre	Muskulokutan Arter Kaynaklı	a. Random Kutanöz Flepler b. Muskulokutanöz Flepler
	Septokutan Arter Kaynaklı	a. Fasyokutanöz Flepler b. Arteryel Flepler
Kompozisyonuna Göre	1. Kutanöz Flepler 2. Fasyokutanöz Flepler 3. Muskulokutanöz Flepler	4. Kas Flebi + Deri Grefti 5. Osseokutanöz Flepler 6. Duysal Flepler

Flep Fizyopatolojisi:

Normalde insan derisi, metabolik gereksiniminin çok üzerinde olan bir kan akımı ile kanlanır. Bunun nedeni, ısı regülasyonunun sağlanmasıdır. Bu fazladan kanlanma sayesinde fleplerin tasarlanması ve yaşayabilmesi mümkün olur. Zira, bir flep kaldırıldığında kanlanmasında ileri derecede bir azalma olmasına rağmen, dokuların normal metabolik gereksinimleri karşılanabilir.

Flep kaldırıldığında vasküler imbalans durumundadır. Flepte vasküler yapılar innervasyonunu yitirdiğinden, hemodinamik

dengenin; humoral, metabolik ve fiziksel mekanizmalarla sağlanması gereklidir. Deri flebi için örnek vermek gerekirse, flebin canlı kalabilmesi için yeterli sirkülasyon ilk 12 saat içinde sağlanmalıdır. Aksi halde iskemi irreversibl doku hasarı ile sonuçlanır (6, 12).

Patofizyolojinin anlaşılması için iki konunun aydınlığa kavuşması gerekmektedir. Birincisi flep cerrahisinde en sık karşılaşılan problemin neden distal flep nekrozu olduğu ve bunun önlenabilir bir süreç olup olmadığıdır. İkincisi ise delay prosedürlerinin flep canlılığı üzerine etkisi nasıl olmaktadır ve cerrahi olmayan yöntemlerle taklit edilip edilemeyecekleridir. Bu iki konu akut ve geciktirilmiş fleplerdeki anatomik, hemodinamik ve metabolik değişikliklerin en önemli araştırma konusudur.

Anatomik Değişiklikler: Erken dönem anatomik çalışmalarda deri flebi kaldırıldıktan sonra subdermal pleksusdaki arteriyollerin sayı ve boyutunun arttığı, dermal venöz kanallarda ise boyutsal artış olduğu ileri sürülmüş; ancak sonraki çalışmalarda, damarların tonuslarını kaybettikleri için dilate oldukları ve yeni damar oluşmadığı saptanmıştır. Özellikle flep elevasyonunu takiben oluşan inflamatuvar süreçte transvers olarak uzanan damarlar arasındaki anastomozlarda dilatasyon olmaktadır (6). Pang ve arkadaşları, flep kaldırıldıktan

sonra ilk 2 hafta boyunca damar dansitesinde herhangi bir artış olmadığını göstermiştir (6, 13). Bununla birlikte 2-3. haftalarda, cerrahi travmanın sebep olduğu inflamatuvar reaksiyonun bir sonucu olarak, flep tabanındaki damar sayısında artış izlenir (6).

Hemodinamik Değişiklikler: Flep kaldırılması sırasında damarlar ve sempatik sinirlerde oluşan hasar, kan akımında dramatik değişikliklere yol açar. İlk 18 saatte perfüzyon basıncı ve sempatik nörotransmitterlerin salınımına bağlı olarak kan akımı azalır. Katekolamin düzeyi 18. saatte azalmaya başlar ve 30. saatten sonra saptanamaz olur (6).

Yapılan çalışmalarda, flep uç kısmında erken dönem kan akımının normalin 1/5'ine düşmesine rağmen flebin canlılığını koruyabileceği saptanmıştır (14, 15). Yetersiz kan akımının yol açtığı iskemi, kritik süre olan 8-12 saati geçerse, irreversibl olur ve nekrozla sonuçlanır (6, 12).

Metabolik değişiklikler: Flebin kaldırılmasına bağlı olarak gelişen iskemik hasar, lokal metabolik seviyede olumsuz etki yapar. Glikojen depoları yıkılırken; glikoz tüketiminde ve laktat oluşumunda artış gözlenir (16). Distale doğru pO_2 , glikoz ve ATP seviyeleri dramatik olarak düşer; pCO_2 , laktat ve pH seviyesi yükselir (17, 18).

İskemik fakat canlılığını koruyan fleplerde glikoz tüketimi 3. günde en üst düzeye çıkar. Laktat seviyesi de artarken, glikojen ve glikoz içeriği azalır. Bu tablo zamanla gerileyerek 7. günde normale döner (6, 16). Erken dönemde, artan metabolik aktivitenin göstergesi olarak azalan cAMP, flebin yaşayabilir kısımlarında 12. saatten sonra belirgin olarak artmaktadır (6).

Fleplerin iskemik kısımlarında, anaerobik metabolizma sonucu ksantin metabolizma ürünü olan, süperoksit (SO) metabolitlerinin seviyesi de artar. Flep üzerinde olumsuz etkileri olan SO radikallerinin yıkımı, süperoksit dizmutaz (SOD) enzimi ile gerçekleşir (6).

Fleplerde revaskülarizasyon:

Burada aydınlatılması gereken sorular flep pedikülü ayrıldıktan sonra bunu tolere edecek revaskülarizasyonun ne zaman geliştiği ve revaskülarizasyonu başlatan uyarının ne olduğudur.

Revaskülarizasyonu başlatan uyarı iskemidir. Postoperatif 2-3. günlerde daha hipoksik olan flep distalinde revaskülarizasyon başlamaktadır. Yapılan çalışmalara göre flebi besleyecek derecede revaskülarizasyon 5-10. günlerde gerçekleşmektedir (6, 19).

Flep yetmezliğinin sebepleri:

Flebin kısmi veya tam kaybına yol açabilecek komplikasyonlar; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde ele alınabilir (6):

A. Preoperatif dönem:

1. Kötü flep seçimi
2. Alıcı yatak gereksiniminin azımsanması
3. Hastaya ait risk faktörleri (hipertansiyon, arteriyoskleroz, malnütrisyon, anemi ve enfeksiyon gibi)

B. İntraoperatif dönem:

1. Teknik hatalar
2. Planlama hatası
3. Kötü alıcı damar seçimi
4. Değerlendirme hataları

C. Postoperatif dönem

1. Ekstresek sebepler
 - a. Pedikülün katlanması veya gerginliği
 - b. Enfeksiyon
 - c. Vasküler tromboz
2. İntrensek (İskemi).

Preoperatif değerlendirmede flebin gerekliliği ve uygun flep seçeneklerinin gözden geçirilmesi gerekir. Flep planlanırken alıcı sahanın gereksiniminin olduğundan kk olarak düşünülmesi oldukça sık yapılan bir hatadır (6).

Hastanın; hipertansiyon, malnütrisyon, anemi ve enfeksiyon gibi risk oluşturan sorunlarının mümkünse tedavisi yoluna gitmek gerekir. Sigara içimi, kapiller kan akımında ve random paternli fleplerin yaşayabilirliğinde azalmaya yol aması açısından önemli bir risk faktörüdür (20).

Ameliyat sırasında temel cerrahi prensipler ve atravmatik tekniğe uygun olarak çalışılmalıdır. Hematom flep cerrahisinde sıkça karşılaşılan bir sorundur. Basınç etkisiyle dolaşımı olumsuz etkileyebileceği gibi, mikrosirkülasyonda vazokonstriksiyona ve dokulara toksik etki yapan maddelerin oluşumuna sebep olduğundan flep için sakıncalıdır (6, 7, 21). İlk 24 saat içerisinde hematom drene edildiği takdirde flebi korumak mümkündür (21).

Postoperatif dönemde karşımıza çıkan ekstresek problemleri; pansuman ve pozisyon hataları, pediklde katlantı veya bası, enfeksiyon ve hematom gibi yara yeri problemleri ile vaskler tromboz olarak sıralayabiliriz (6, 7).

İntrensek faktörler ise distal iskemiden sorumludur. Bu konu ile ilgili olarak ileri sürülen ilk görüşlerden birisi venöz dönüşdeki yetersizliğin primer sebep olduğu şeklindedir (6). Arteriyovenöz (AV) şant akımının flebin yeterli kanlanması engellemesi ise suçlanan mekanizmalardan bir diğeridir. Buna göre fleplerde akut dönemde, sempatik denervasyon sonucu AV şantların açılması, kapiller yatakta yeterli perfüzyon olmasını engellemektedir (22). Sonradan, kan akımındaki azalmanın erken postoperatif dönemde olduğu ve sadece besleyici kan akımını değil, aynı zamanda AV şant akımını da etkilediği gösterilmiştir. İlk 6 saati kapsayan bu dönemi takiben besleyici ve AV şant akımında yavaş yavaş artma gözlenir (23). Üzerinde durulan mekanizmalardan birisi de; flep kaldırılırken oluşan sempatik deşarj neticesi, vazokonstriktif etkiye sahip nörotransmitterlerin aniden salınımıyla oluşan “hiperadrenerjik periyot”tur (24).

Flep kan akımındaki yetersizliğin primer olarak arteriyel yetmezlikten kaynaklandığı 1983’de Kerrigan tarafından gösterilmiştir (25). Vasküler endotelial hücre hasarı, intravasküler trombozis ve endotel bağımlı vazodilatasyondaki yetersizlik kan akımındaki yetersizliğin kaynağı olarak suçlanan mekanizmalar arasındadır (26-

28).

Son zamanlarda, endotel bağımlı vazodilatasyon ve NO'nın damar tonusunun düzenlenmesindeki etkinliği üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Vasküler tonusun oluşumunda NO'nın belirgin bir rolü vardır (29). Flebin kaldırılması sırasında katekolaminlerin ve trombositlerden salınan tromboksan ve serotoninin gibi maddelerin vazokonstriktif etkisi ile vazospazm oluşmaktadır (23, 28). Bu vazospazma, vasküler endotelial hücrelerden sentezlenen NO vazodilatasyon yapıcı etkisiyle karşı koymakta; flebi iskemiden korumaktadır (1, 3, 30). Ancak flep cerrahisinin sebep olduğu iskemi, endotel hasarına yol açarak NO sentaz aktivitesini azalttığı takdirde flep nekroza gitmektedir (31).

Flep canlılığının monitörizasyonu:

Flep kanlanma ve canlılığının monitörizasyonu, komplikasyonların fark edilmesi, önlenmesi ve tedavisi için son derece önemlidir. Bu amaçla çok sayıda test tanımlanarak kullanıma girmiştir. Ayrıca delay prosedürü uygulanmış bir flebin kaldırmaya hazır olup olmadığının, tüp flep pedikülünden ayrılacaksa yeterli revaskülarizasyon gelişip gelişmediğinin değerlendirilmesi amacıyla

da flep perfüzyonunun monitörizasyonuna gerek vardır. Serbest doku aktarımı, arteryel flep ve kas-deri fleplerinin yaygın olarak kullanımı sonucunda testlerin gerekliliği ve önemi artmıştır.

Flep monitörizasyonunda kullanılan teknikler, kriterlerin sübjektif veya objektif olmasına göre sınıflandırılırlar. Sübjektif değerlendirmede; renk, kapiller dolum, sıcaklık ve flepten olan kanama takip edilir. Bu testlerin dezavantajı objektif kriterlere dayanmadıklarından tecrübe gerektirmeleridir. Ancak tecrübeli bir cerrah tarafından kullanıldıklarında flebin durumu hakkında bilgi elde edilmesi mümkündür (6).

Objektif testlerle potansiyel bir problem, sübjektif testlerle fark edilmeden saptanabilir. Ayrıca bir diğer avantajları evrensel olmalarıdır. Seçilen tekniğe bağlı olarak yüksek maliyet oranlarına sahiptirler ve bu sebeple her zaman kullanımları mümkün olmamaktadır. Bu amaçla; pH ve pO_2 gibi metabolik parametrelerin değerlendirilmesi, kapiller kan akımının lazer doppler ile saptanması, doku sıcaklığının ölçülmesi, vital boyama teknikleri, Klirens testleri, radyoaktif mikrosferler ve elektromagnetik akım ölçümleri kullanılmaktadır (6).

Flep Canlılığını Arttırmaya Yönelik Girişimler:

Geciktirme işlemi (Delay fenomeni):

Geciktirme işlemi, transferinden önce flep kanlanması cerrahi olarak kısmen engellenmesidir (18). Cerrahi geciktirme işlemi klinik uygulamada (10);

1. Bilinmeyen bir flebin yaşayabilir sınırlarını belirlemek,
2. Bilinen bir flepte katlantı veya pedikülün kink yapması ile oluşabilecek problemlerle mücadele etmek,
3. Bilinen bir flebin yaşayabilir boyularını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır.

Hangi amaç için kullanılırsa kullanılsın, flebin kaldırılması ile transferi arasında, genellikle 1 hafta veya daha fazla bir süre olur (6, 10). Bu süreç içinde geciktirme işlemi, anatomik, hemodinamik ve metabolik birtakım değişikliklere sebep olmakta; akut fleplerin aksine olarak geciktirme uygulanan flepler, vazokonstrüksiyon olan erken dönemde canlılığını sürdürmesine yetecek kanlanmaya sahip olmaktadır (6).

Anatomik Değişiklikler: Geciktirme işlemi uygulanan fleplerde; 2. günden itibaren artmaya başlayan kan akımı, 4. günde geciktirme uygulanmayan fleplere göre iki kat fazla olur. Kan

akımındaki artış 14. günde plato düzeyine erişir (13). Artışın; yeni damar oluşumu ve mevcut damarların flep aksına uygun olarak re-oryantasyonu ve vazodilatasyon gibi mekanizmalarla sağlandığı ileri sürülmüştür (19, 32, 33).

Cerrahi geciktirme, maksimum etki “choke” damarlarında görülmekle birlikte, mevcut damarlarda dilatasyona sebep olmaktadır (10, 33). Hipoksinin tetiklediği nörohümorale cevabın ortama çektiği makrofajlar, trombositlerle birlikte anjiyogenik faktörleri salmaktadır. Delay işleminin sebep olduğu kapiller proliferasyon 2-3. günlerde başlayıp, yaklaşık 1 haftalık sürenin sonunda flep yaşayabilirliğine maksimum faydayı sağlar (19).

Hemodinamik Değişiklikler: Geciktirme işlemi uygulanırken sinirlerin hasarlanması sempatik denervasyona sebep olmaktadır. Bu sayede ikinci operasyon sırasında NA seviyesi oldukça düşük seviyelerde kalmaktadır (24, 34, 35).

Reinisch’e göre, geciktirme işlemi AV şantların tonusunu tekrar kazanmalarına olanak vermekte ve bir çeşit denervasyon hipersensitivitesi oluşmaktadır. AV şantlar zaman içinde daralması ile kapiller yatağı by-pass ederek geçen kan miktarı azalmaktadır (22).

Flebin kaldırılması ile oluşan sempatektominin sebep olduğu

tonus kaybının yanı sıra; iskemi ve inflamasyonun yol açtığı vazodilatasyonun, geciktirme işlemi uygulanan fleplerde kan akımında artışa sebep olduğu ileri sürülen bir diğer mekanizmadır (36). Erken dönemde (hiperadrenerjik evrede) AV anastomozlar kapanarak vasküler rezistansı arttırmakta, flep distalinde kan akımında azalmaya yol açmaktadır. Fakat 2. gün gibi erken bir dönemde kan akımındaki artışın, vaskülarite de artma yerine; AV anastomozların denervasyonu sonucu, yeni kollaterallerin açılması veya mevcut kanalların dilatasyonu sayesinde olduğu ileri sürülmektedir (37, 38).

Sasaki ve Pang'a göre kan akımındaki artış postrefleks bir vazodilatasyondan ziyade vazoaktif maddeler vasıtasıyla olmaktadır (23). Pang ve arkadaşları, domuzlarda dolaşımdaki noradrenalinin; normal deri, akut ve geciktirilmiş flepler üzerinde etkilerini incelemişlerdir. Buna göre noradrenalin normal deride AV şant akımını azaltmakta fakat kapiller dolaşımı etkilememekte; akut ve geciktirme uygulanan fleplerde AV şant ve kapiller akımın her ikisini de belirgin olarak azaltmaktadır. AV şantlardaki vazokonstrüktif etki, geciktirme uygulanan fleplerde daha belirgin olmaktadır. Ancak AV şant akımının kapiller akımın belirlenmesinde primer rol üstlendiğine dair bir bulgu elde edilememiştir (39).

Metabolik Değişiklikler: Flebin kaldırılması ile oluşan iskemik sürecin hiç kuşkusuz bir çok metabolik etkisi vardır. Oluşan yetersiz doku oksijenasyonu, aerobik metabolizmanın anaerobik olarak devam ettirilmesine, sonuçta da SO radikallerinin seviyesinde artışa sebep olur. Geciktirme işlemi uygulanan fleplerde normalden daha fazla SOD seviyeleri saptanırken, akut fleplerin iskemik distal kısımlarında bu seviyede azalma saptanmıştır (6, 17). Glikoz yıkımı ve laktat oluşumu artarken; glikojen depoları da azalmaya başlar. Metabolik bozukluklar kanın viskozite ve pıhtılaşma gibi fiziksel özelliklerini de etkiler (18, 40).

Geciktirme işleminin mekanizmasını açıklamaya yönelik ilk görüşler, fleplerde iskeminin spesifik olmayan inflamatuvar bir süreç içerisinde vaskülariteyi arttırdığı şeklindedir. Buna göre transferinden önce kısmen iskemik bırakılan fleplerde yeni damar oluşumuna olanak verilmektedir (41).

Kısaca özetlemek gerekirse geciktirme işlemi; AV şantların kapanması, sempatik sinirlerin kesilmesi ve katekolaminlere hipersensitiviteye yol açarak kan akımında önemli değişiklikler yapar. Dokuyu iskemiye hazırlar, vazodilatasyon ve/veya anjiyogenezis aracılığıyla doku vaskülaritesini ve kanlanmasını artırır.

Farmakolojik Ajanlar:

1. Akson Blokerleri:

A. Rezerpin: Nöron içindeki NA depolarını boşaltır ve sinir terminalinden geri alımını engeller. İlk etkisi NA salınımı ile oluşan geçici bir semptomimetik etkidir. Daha sonra adrenerjik sinir inhibisyonu ile sempatolitik etkisi ortaya çıkar. Ancak reseptörler fonksiyonel olarak kalırlar (42). Preoperatif olarak rezerpin kullanımı faydalı olabilir; ancak, postoperatif kullanımının faydalı olması beklenemez. Bu sebeple flep yetmezliğinin tedavisinden ziyade delay ajanı olarak kullanılabilir (6, 40, 43-46).

B. Dopamin: NA sentezinde bir ara ürünü olan dopaminin uygun dozda verilmesi ile adrenerjik akson blokajı oluşturulabilir. Preoperatif verilmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir (6, 22, 42, 43, 47).

C. Guanetidin: Sempatik sinir terminalinde presnaptik etki ile nörotransmitter salınımını bloke ederek iletiyi durdurur. Preoperatif kullanımı dışında başarılı sonuçlar bildirilmemiştir (6, 40, 42, 43, 46, 48, 49).

2. Reseptör Blokerleri:

Deride α reseptörler nispeten daha çoktur. Kaslarda ise β

reseptör hakimiyeti vardır. Bu nedenle flep çalışmalarındaki amaç α reseptörlerin blokajı, β reseptörlerin ise uyarılmasıdır. Fenoksibenzamin, fentolamin, tolazolin ve timoksamin α reseptörler üzerine, epinefrin, izoproterenol, metaproterenol, terbütalin, izoksüprin ve propranolol β reseptörler üzerine etkileri nedeniyle denenilen ilaçlardır (6).

A. Fenoksibenzamin: Flep yetersizliği ile mücadelede kullanılan ilk ilaçlardandır (6). Kovalent bağlarla bağlanarak, irreversibl α reseptör blokajı yapar (42). Preoperatif kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar yanı sıra bazı çalışmalarda başarısız sonuçlar bildirilmiştir (40, 46-48, 50-54).

B. Fentolamin ve Tolazolin: Reversibl α adrenerjik reseptör blokajının yanı sıra, düz kaslar üzerine olan gevşetici etkileri de flep yaşayabilirliğine olumlu etki yapabilir. Fentolamin, tolazolinden daha potent bir α reseptör blokerdir (6, 42). Sistemik uygulama ile flep yaşayabilirliğini olumlu etkilediğini gösteren çalışmaların yanı sıra, bir çalışmada topikal kullanımı ile olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir (47, 55-59). Bir çalışmada ise olumsuz sonuç bildirilmiştir (53).

C. Propranolol: Nonselektif β reseptör blokeri olan

propranololün flep canlılığını nasıl arttırdığı tam olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen metabolizma hızını azaltarak etki etmektedir (40). Ancak flep yaşayabilirliği üzerine etkisi tartışmalıdır (6).

D. İzoksüprin: β reseptör stimülanı olan izoksüprin ile ümit verici bir çok sonuç elde edilmesine rağmen etkinliği halen tartışmalıdır (6, 40, 51).

E. Klorpromazin: Fenotiazin grubu antipsikotik ajan olan klorpromazinin α adrenerjik blokaj yapıcı özelliği nedeniyle vazodilatasyon yaparken, histamin ve serotonin reseptörlerini hafif derecede bloke eder (6, 42).

3. Düz Kas gevşeticiler:

A. Hidralazin: Direk düz kas gevşetici etkisinden ötürü flep yaşayabilirliğini olumlu etkiler (46, 48, 58).

B. Nitrogliserin: Düz kas gevşemesi ile oluşturduğu vazodilatasyon etkisi venlerde arterlere nazaran daha belirgin olarak ortaya çıkar (6, 42).

C. Kalsiyum Kanal Blokerleri: Flep yaşayabilirliğini iki farklı etki ile olumlu yönde etkilemeleri söz konusudur. Birincisi hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek hücre hasarını sınırlamaları, ikincisi vazodilatasyon yapıcı etkileri ile vazospazmın çözülmesine yardımcı

olmalarıdır (6, 42). Ancak elde edilen sonuçlar beklendiği kadar başarılı değildir. İstenilen etkiler ortaya çıkmadan, sistemik etkilerle ilaç tolere edilemez (6, 60).

D. Dipiron: Bir analjezik ajan olan dipironun, intraperitoneal olarak verilmesi ile flep yaşayabilirliğini üzerine olumlu etki sağlandığı bildirilmiştir (61).

4. Prostaglandinler ve Blokerleri:

A. İndometazin: Potent bir siklooksijenaz inhibitörüdür. Aynı zamanda polimorf nüveli lökosit migrasyonunu da inhibe eder (6, 42).

B. İbuprofen: Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu yaparak araşidonik asit metabolizması ürünü olan prostaglandin ve lökotrienlerin sentezini bloke eder (6, 42).

C. İmidazol deriveleri: Selektif olarak TxA_2 sentezini bloke eder. Teorik olarak, vazokonstriksiyonu ve trombosit agregasyonunu azalttıkları için flep yaşayabilirliğini olumlu etkilemeleri beklenir. Ancak deneysel çalışmalarda böyle bir etki gösterilmemiştir (6, 42).

Kanın Reolojik Özelliklerinin Değiştirilmesi:

İskemik fleplerde fibrinolitik aktivitede azalma ve sonuçta viskozitede artma olur. Bu durum iskemiye şiddetlendirerek kısır bir döngüye yol açar (40). Viskozitenin azalması ile viabilitede artış olur.

Reolojik özelliklerin değiştirilerek, yani eritrosit fleksibilitesini arttırarak, flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik çalışmalarda; pentoksifilin, dekstran 70, dikumarol, dipridamol, heparin, hiyalüronidaz ve streptokinaz gibi ilaçların etkileri araştırılmıştır. Ancak bunların çoğu halen yeterince test edilmemiştir (6).

Hayvan deneylerinde dilüsyonel aneminin flep yaşayabilirliğini olumlu etkilediği gösterilmiştir. Hemoglobin değerinin normalin % 20'sinden daha az olmadığı anemiler ve hipoproteinemilerde flep yaşayabilirliği olumlu etkilenmektedir (6). Bunun insan için uygulanabilirliği mümkün değildir. Ancak, hematokrit değerindeki hafif düşüklüklerin düzeltilmesi için postoperatif dönemin beklenmesi şeklinde bir klinik uygulama yapılabilir (6).

Son zamanlarda NO prekürsörlerinin kullanımı ile flep kanlanmasının ve yaşayabilirliğinin arttırıldığı yönünde çeşitli yayınlar vardır. NO sentez inhibitörleri ile fleplerde oluşan vazospazm belirgin hale gelmekte; NO prekürsörleri ise fleplerdeki vazospazmı azaltarak flep yaşayabilirliğini olumlu yönde etkilemektedir (2, 4, 5, 30).

Fizik Ajanlar:

İskemik hasarın önlenmesi amacıyla kullanılan hiperbarik

oksijen (HBO) tedavisinden oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (62-65). Ancak kontrolsüz uygulamanın oluşturduğu olumsuz etkiler ve her yerde uygulanamaması nedeniyle rutin olarak kullanımı mümkün değildir (6).

Son zamanlarda strese karşı hücrel cevabın bir ürünü olan ısı şok proteinlerinin endotele afinitesi olduğu ve bunların kapiller bütünlüğün korunmasına yardımcı olarak flep yaşayabilirliğini olumlu etkiledikleri bildirilmiştir (66, 67).

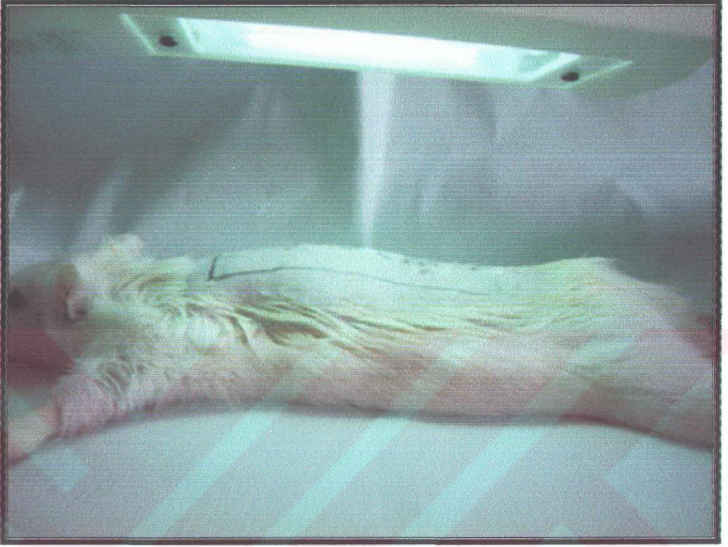
Ultraviyole (UV) B, insan endotel hücrelerinden NO salınımını uyarıcı etkiye sahiptir (68). Bu sayede damarlarda vazodilatasyon ve doku kan akımında artışa yol açmaktadır (69-71). Ancak flep canlılığı üzerinde etkinliği konusunda bu güne kadar bir çalışma yapılmamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Deney Hayvanları: UV-B nin flep yaşayabilirliğine etkisini araştırmak için yapılan bu çalışma sırasında, ağırlıkları 240-320 gr arasında değişen toplam 36 adet Wistar ratı kullanıldı. Deney hayvanlar Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edildi.

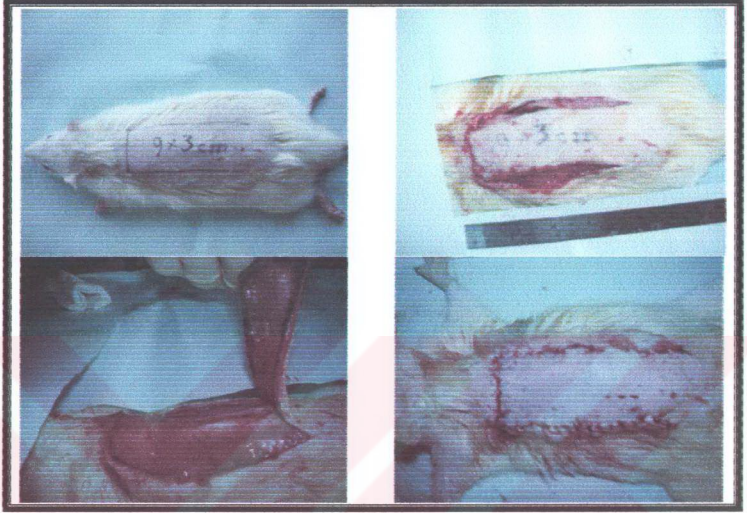
Anestezi: Deney hayvanlarının anestezisi, intramüsküler yoldan verilen; 5ml/kg ksilazin hidroklorid (Rompun %2, Bayer Türk Kimya Sanayi Limited Şirketi, İstanbul, Türkiye) ve 35 ml/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Parke-Davis Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) karışımı ile sağlandı.

UV kaynağı: Deneyde UV-B kaynağı olarak Dermolight 80 Psoracomp (Dr. K. Hönle GmbH, Martinsried, Almanya) marka cihaz kullanıldı. Bu cihaz uygulama aksesuarı sayesinde 110×40 mm'lik alanda, 4.5 mW/cm² UV-B ışıması sağlama özelliğine sahipti (Resim 1).



Resim 1. Cihazın Uygulama Şekli

Flep Modeli: Çalışmada UV-B'nin etkisini gözlemek üzere iskemik bir flep modeli olarak, 9×3 cm boyutlarında kaudal tabanlı random rat dorsal deri (modifiye Mc Farlane) flebi kullanıldı (Resim 2). Fleplerin sütüre edilmesinde 4/0 prolene sütür kullanıldı.



Resim 2. Flep Dizaynı, Kaldırılması ve Yerine İadesi

Çalışma Grupları: Deney sırasında her birisinde 10 adet deney hayvanı olacak şekilde, biri kontrol diğer ikisi deney grubu olmak üzere üç çalışma grubu oluşturuldu. Deney sırasında ve sonrasında kaybedilen ve komplikasyon nedeniyle çalışma dışına bırakılan ratların yerine yenileri kondu.

Grup 1 (Kontrol) (n=10): Bu grupta flep yüzeyine herhangi bir işlem uygulanmadan, flep kaldırılıp yerine iade edildi.

Grup 2 (n=10): Bu grupta flep kaldırılmadan hemen önce 10 dakika süreyle UV-B uygulandı, daha sonra flep kaldırılıp yerine iade edildi.

Grup 3 (n=10): Bu grupta ise flep kaldırılıp yerine iade edildikten hemen sonra 10 dakika süreyle UV-B uygulandı.

Değerlendirme: Cerrahi işlemi takiben 7. günde değerlendirme yapıldı. Makroskopik değişiklikler fotoğraflanarak kaydedildi. Tüm ratlarda flep alanı ölçümleri milimetrik kağıt kullanılarak (planimetrik yöntem ile) yapıldı. Toplam flep alanı ve canlı flep alanı milimetrik şeffaf asetat kağıt kullanarak işaretlendi. Aşağıda verilen formülle flep nekroz alanı saptandı;

$$\text{Flep Nekroz Alanı (mm}^2\text{)} = \text{Ölçülen Toplam Flep Alanı (mm}^2\text{)} - \text{Ölçülen canlı Flep Alanı (mm}^2\text{)}$$

İstatistiksel Değerlendirme: Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler IBM uyumlu kişisel bilgisayarda (Windows 98, Microsoft Corporation, USA), SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programına yüklendi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann-Whitney-U testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak bir farkın anlamlılık düzeyi için $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

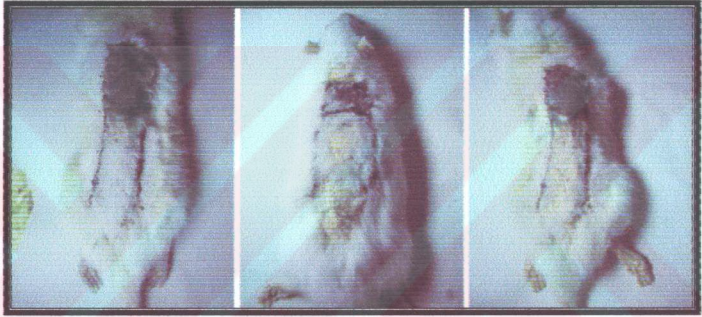
Çalışma ağırlıkları 240-320 gr arasında değişen 36 rat üzerinde gerçekleştirildi. Preoperatif UVB grubundan 1 deney hayvanı hayvan yara yeri enfeksiyonu nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yara yeri enfeksiyonu gelişen 1 rat ile postoperatif 1-3 günlerde ölen 5 rat; toplam 6 rat çalışma dışı bırakıldı.

Deney gruplarında postoperatif 7. günde saptanan nekroz alanları Tablo-2'de görülmektedir.

Tablo 2. Deney Gruplarında Saptanan Nekrotik Alan Değerleri

Nekrotik flep alanı (mm ²)			
Sıra No	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2	Grup 3
1	975	600	750
2	1250	660	1050
3	775	675	750
4	1050	600	1275
5	810	600	675
6	875	725	690
7	1075	630	975
8	1050	560	1075
9	890	540	775
10	975	610	890
Toplam	9725	6200	8905
Ortalama	972.5	620	890.5

Bu sonuçlar göz önüne alındığında, kontrol (grup 1) ve postoperatif UV-B uygulanan flepler (grup 3) ile karşılaştırıldığında preoperatif UV-B uygulanan fleplerde ortalama nekroz alanı daha düşük olarak saptandı (Resim 3).



Resim 3. a) Kontrol grubundan bir rat'ın postoperatif 7. gün görünümü
b) Preoperatif UV-B uygulanan bir rat'ın postoperatif 7. gün görünümü
c) Postoperatif UV-B uygulanan bir rat'ın postoperatif 7. gün görünümü

Kruskal Wallis testi yapılarak gruplar karşılaştırıldı. Gruplar arasında farklılık ($\chi^2=19.2$ ve $p<0.05$) olduğunun belirlenmesi üzerine, fark yaratan grup veya grupların saptanması için, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca
Grup 1 (Kontrol)	972 $\pm$ 141	975
Grup 2 (Preoperatif UV-B)	620 $\pm$ 54	605
Grup 3 (Postoperatif UV-B)	890 $\pm$ 198	832

$\chi^2=19.2$ ve $p<0.01$

Her üç gruptaki fleplerin nekroz alanları karşılaştırıldığında, gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grupların nekroz alanları ikişerli olarak karşılaştırıldığında:

a. Grup 1 (kontrol) ile grup 2 (preoperatif UV-B) ($p=0.00$) arasındaki fark ve grup 2 (preoperatif UV-B) ile grup 3 (postoperatif UV-B) ($p=0.00$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

b. Kontrol (grup 1) ile grup 3 (postoperatif UV-B) arasındaki fark ($p=0.24$) istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

TARTIŞMA

Flep cerrahisinde sık olarak karşımıza çıkan distal iskemi ve nekrozun engellenmesi ve boyutları büyütölmüş fleplerin canlılığını koruyabilmek rekonströktif cerrahinin yüzyılı aşan araştırma konularından birisidir. Flep boyu uzadıkça, flep distalinde iskemi ve nekroz görölme ihtimali artmaktadır (11, 72).

Flep yetmezliğine yönelik olarak bir farmakolojik tedavi yönteminin başarılı olabilmesi için öncelikle flepte gelişen iskemi ve nekrozun altında yatan patofizyolojinin açıklığa kavuşması gerekir. Önceleri flep yetmezliğinin venöz yetmezlikten kaynaklandığı düşünölmekteydi. Günümüzde kabul edilen görüş; patolojinin arteryel kan akımındaki yetersizlikten kaynaklandığıdır (6, 25). Ancak iskeminin etiyopatogenezinde spesifik bir sebep halen net olarak ortaya konmamıştır. Vazospazm, AV şant akımı, vasköler endotelial hücre hasarı, mikrosirkölatuar intravasköler trombozis ve endotel bağımlı vazodilatasyondaki yetersizlik suçlanan mekanizmalar arasındadır (2, 22, 26-28). Flebin distalindeki iskemik alanların canlı kalıp kalmayacağıının belirlenmesinde vazokonstriksiyonun belirgin bir etkisi vardır (6). Halen geçerli olan görüş; akut fleplerin distal

kısımlarındaki süregelen vazospazm ve endotel kaynaklı vazodilatasyondaki yetersizliğin, iskemiden sorumlu olduğudur (73, 74).

Dokunun kan akımını ve iskemiye direncini arttırmak veya iskemiye gidermek amacıyla yapılan araştırmalarda cerrahi delay işlemi farmakolojik ve fizik ajanlarla taklit edilmeye çalışılmıştır.

Kan akımını arttırarak iskekiye mücadele amacıyla; akson blokerleri, reseptör blokerleri, düz kas gevşeticiler, kalsiyum kanal blokerleri, prostaglandinler ve prostaglandin inhibitörleri gibi farklı özelliklere sahip ilaçlar araştırma konusu olmuştur (6). Veriler arasındaki çelişkiler nedeniyle olumlu etkinliğin net olarak saptandığı bir ilaç veya ilaç grubu yoktur (6, 51, 75). Kanın reolojik özellikleri üzerine etkinliği olan ilaçların yanı sıra; protein deplesyonu ve anemi gibi viskoziteyi arttıran patolojik durumların flep canlılığı üzerine etkisi de araştırılmıştır (6). Flebin iskekiye toleransının arttırılması amacıyla; steroidler, radikal gidericiler (scavenger), hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi ve ısı kondisyon (heat conditioning) yöntemleri kullanılmış ve çeşitli olumlu sonuçlar bildirilmiştir (6, 40, 42, 62, 63, 67). Tüm bu araştırmalar klinik uygulamada yer bulamamış olmakla birlikte, flep fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak

sonraki araştırmalara ışık tutmaktadır.

Son dönemlerde yapılan çalışmalar, NO'nın organizmada önemli bir takım görevler üstlendiğini göstermektedir. Damar düz kaslarında gevşemeye yol açarak damar tonusunu azaltması ve trombositler için antiagregan özellikte olması flebin kaldırılması ile oluşan patolojik süreçte faydalı bir ajan olabileceğini düşündürmektedir (1, 3, 29). Gerçekten de NO prekürsörleri kullanılarak, damar tonusunu azaltmak ve flep yaşayabilirliğini olumlu yönde etkilemek mümkündür. NO sentez inhibitörleri uygulandığında ise vazospazm belirgin hale gelmekte ve sonuçta da yaşayabilir flep alanında azalma olmaktadır (4, 5, 29, 30, 76, 77).

Bir fizik ajan olan UV-B'nin insan endotel hücre kültüründen NO salınımını uyardığı gösterilmiştir (68). UV-B uygulamasını takiben vazodilatasyon ve kanlanma artışı olmaktadır (69, 70, 71). Ancak UV-B'nin flep yaşayabilirliği üzerine etkinliği üzerine elimizde veri yoktur. Çalışmamızda UV-B uygulamasının flep yaşayabilirliğini artırıp arttırmadığını araştırıldı. Bu amaçla, iskemik bir flep modeli olan distal tabanlı random rat deri flebinde preoperatif ve postoperatif olarak UV-B uygulanarak, sonuçlar karşılaştırıldı. Preoperatif UV-B uygulanan grupta canlı kalan flep alanının, kontrol

ve postoperatif UV-B uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterdiği saptandı. Postoperatif olarak UV-B uygulanan grup kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bir enerji formu olan elektromanyetik radyasyonun, dalga boyu 290-320 nm arasında kalan kısmı UV-B olarak adlandırılır (21, 69). Deriye ulaşan radyasyonun bir kısmı yansırken, bir kısmı da epidermal filtrasyona uğrar. Epidermal filtrasyondan geçen UV-B, klinik olarak eritem şeklinde gözlenen dermal ve subepidermal vazodilatasyona yol açar (69, 70). Bu etki başlıca endotelial NO sentaz enziminin uyarılması ile elde edilmekte; siklooksijenaz ürünleri, histamin ve serotonin gibi mediatörler de inflamasyon oluşturarak vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır (69, 71, 78). UV-B uygulandıktan sonra, bir kaç saat içinde gelişmeye başlayan eritem, 12-24. saatte pik yapar (69, 70).

Normalde NO deri kan akımının regülasyonunda yer almaktadır (78). Damar tonusunun düzenlenmesi amacıyla salınan NO bazal düzeyleri çok düşüktür. Bu aynı zamanda damar lümenini kaplayan, trombojenik olmayan bir yüzey oluşturur (3, 29).

Flebin kaldırılması ile oluşan vazospazm endotelial NO

sistemine zarar verir (79, 80). Endotelyal NO sentezinin azalması hem vazodilatör mekanizmayı hem de antitrombojenik yüzey oluşumunu bozması muhtemeldir. NO salınımının UV-B ile uyarılmasının, dolaşıma iki şekilde katkıda bulunması söz konusu olabilir:

1. Endotel bağımlı vazodilatasyonu uyarak kanlanmayı arttırıcı etki sağlanması,

2. Mikrosirkülatuar yatakta antiagregan ve antiadeziv etkileriyle tromboz gelişimin engellenmesi.

Postoperatif dönemde uygulanan UV-B'nin de flep yaşayabilirliğini olumlu yönde etkilemesi beklenen sonuçtu. Ancak çalışmamızda postoperatif uygulama ile kontrol grubu arasında fark olmadığı saptandı. Flebin kaldırılmasını takiben ortaya çıkan vazospazm ve iskemi nedeniyle, endotelyal NO sisteminin hasarlanması ve dolayısıyla NO sentaz enziminin aktivitesini gösterememesi bir etken olarak ileri sürülebilir. Postoperatif UV-B uygulamasının bu durumda NO salınımını uyarması beklenemez. Bu konunun açığa kavuşması için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Burada flep kaldırıldıktan sonra gelişen vazospazmın giderilmesinin zor olduğu veya en azından vasküler NO sisteminin devreye giremediği yorumunu yapabiliriz.

NO'in kendisinin de bir SO olması UV-B uygulamasının en önemli handikabı olarak kabul edebiliriz. Fazla miktarda NO mitokondrial hasara yol açarak hücre ölümüne sebep olur (81). Ancak NO prekürsörlerinin verilmesi ile iskemik flep distalinde oluşan endotelyal hasarın azaltılması ve flep yaşayabilirliğinin arttırılabilmesi mümkündür (82). Vazokonstriksiyonun önlenmesi ile dokunun anaerobik metabolizma şartlarına geçmemesi, dokularda NO ve diğer SO'lerin zararlı etki oluşturacak düzeye ulaşmasını engelleyici bir faktör olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda laboratuvar imkanları el vermediğinden, NO seviyesi ölçümü ve kan akımındaki değişikliklerin ölçümü yapılamamıştır. Bu ölçümlerin yapılması, uygulamanın etkinliği hakkında kantitatif bilgi sağlamanın yanı sıra çalışma sırasında optimum sonucu alabilecek şekilde uygulamamızı geliştirmemize olanak sağlayabilirdi. Bu çalışmada elde ettiğimiz, preoperatif UV-B uygulaması ile flep yaşayabilirliğinin artması sonucundan yola çıkarak daha kapsamlı araştırmaların yapılmasına gerek vardır.

SONUÇ

Flep yetmezliğinin sebebi hala tam olarak bilinmemektedir. Flep kaldırıldıktan sonra; vazokonstriktör ve vazodilatör mekanizmalar arasındaki denge vazokonstriktör mekanizma lehine bozulmaktadır.

Daha önce yapılan bir invitro çalışmada, UV-B'nin insan endotel hücrelerinden NO salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Ancak bu etkinin flep yaşayabilirliği üzerine etkisi üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. İskemik bir flep modelinde UV-B uygulamasının etkisinin araştırıldığı bu çalışmada, preoperatif ve postoperatif UV-B uygulanarak; flep nekroz alanları karşılaştırıldı. Çalışmamızda preoperatif UV-B uygulamasının olasılıkla NO salınımının uyararak flep kanlanmasını arttırmak yoluyla, flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi olduğunu, postoperatif uygulandığında ise böyle bir etkisinin olmadığını saptadık.

Flep yaşayabilirliğini arttırmak için yapılan çalışmalarda günümüze kadar pek çok ajan denenmiştir. Ancak klinik kullanılabilirliği olan bir tedavi yöntemi bulunamaması sebebi ile bu çalışmaların aslında flep fizyopatolojisini daha iyi anlamamıza

yardımcı olduğunu söyleyebiliriz.

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında, flep yaşayabilirliği üzerinde olumlu etkisi saptanan UV-B'nin kayda değer bir ajan olduğunu söyleyebiliriz. Ancak klinik uygulamalardan önce, daha detaylı deneysel çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.



ÖZET

Flep cerrahisinde özellikle random fleplerin distal kısmında ve aksiyel fleplerin random kanlanan kısmında değişen derecelerde iskemi ve nekrozla karşılaşilmektedir.

İskemik flep nekrozunun patogeneğinde; vazospazm, arteriyovenöz şant akımı, endotel hasarına bağlı mikrodolaşımda tromboz ve iskekiye bağlı doku hasarı gibi mekanizmalar ileri sürülmüşse de; iskemiden sorumlu önemli bir faktör olan vazospazmin ortaya çıkmasında endotel bağımlı ve endotel bağımsız vazodilatasyonun ortadan kalkmasının etkili olduğu ortaya konulmuştur. Son zamanlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun ortadan kalkmasının, nitrik oksit prekürsörlerinin verilmesi ile önlenebileceği şeklinde hipotezler gelişmiş, buna yönelik tedaviler uygulanmıştır.

Çalışmamızda endotel bağımlı vazodilatasyonun ultraviyole-B ışını kullanarak invivo yoldan uyarılmasının, flep yaşayabilirliğine etkisi araştırıldı. NO sisteminin uyarıcısı olarak kullandığımız UV-B'nin preoperatif olarak uygulanması ile flep yaşayabilirliğine olumlu etki ettiği, postoperatif uygulamanın faydasının olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak lokal kan akımının kontrolünde etkin olan endotelial NO sisteminin flep kaldırılmadan önce aktive edilmesinin flep kanlanması üzerinde yararlı olacağını söyleyebiliriz.



KAYNAKLAR

- 1) Furchgot RF, Zawadski JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 299: 373-76, 1980.**
- 2) Kreidstein ML, Pang CY, Carlsen LN, Xu N: Evidence for endothelium-dependent and independent vasodilatation in human skin flaps. Can J Pharmacol 70(9): 1208-16, 1992.**
- 3) Moncada S, Radomski MW, Palmer RMJ: Endothelium-derived relaxing factor: identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. Biochem Pharmacol 37: 2495-501: 1988.**
- 4) Erçöçen AR, Apaydın İ, Emiroğlu M, et al: The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. Scand J Plast Reconstr Hand Surg 32: 19-25, 1998.**
- 5) Um SC, Suzuki S, Toyokuni S, et al: Involvement of nitric oxide in survival of random pattern skin flap. Plast Reconstr Surg 101: 785-92, 1998.**
- 6) Daniel RK, Kerrigan CL: Principles and physiology of skin flap surgery, Plastic Surgery. Ed McCarthy JG. W B Saunders Co, 1989, 275-328.**
- 7) Mathes S J, Nahai F: The reconstructive triangle, Reconstructive surgery principles, anatomy&technique. Churchill Livingstone, Quality Medical Publishing Inc, 1997, 9-36.**
- 8) Cormack GC, Lamberty BGH: Introduction, The Arterial Anatomy of Skin Flaps. Ed Cormack GC. Churchill Livingstone, 1995, 1-13.**
- 9) Lamberty BGH, Healy C: Flaps: physiology, principles of design and pitfalls, Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Ed. Cohen M. Little Brown and Company, 1994, 56-70.**
- 10) Dhar SJ, Taylor GI: The delay phenomenon: the story unfolds. Plast Reconstr Surg 104: 2079-91, 1999.**

- 11) Milton SH: Pedicled skin flaps: The fallacy of the length-width ratio. Br J Surg 57: 502-8, 1970.**
- 12) Kerrigan CL, Daniel RK: Critical ischemia time and the failing skin flap. Plast Reconstr Surg 69: 986-989, 1982.**
- 13) Pang CY, Forrest CR, Neligan PC, Lindsay WK: Augmentation of blood flow in delayed random skin flaps in the pig: effect of length of delay period and angiogenesis. Plast Reconstr Surg 78: 68-74, 1986.**
- 14) Palmer B, Jurell G, Norberg KA: The blood flow in experimental skin flaps in rats studied by means of the 133 xenon clearance method. Scand J Plast Reconstr Surg 6: 6-12, 1972.**
- 15) Suzuki S, Isshiki N, Ogawa Y et al: The minimal requirement of circulation for survival of undelayed and delayed flaps in rats. Plast Reconstr Surg 78: 221-226, 1986.**
- 16) Cohen BE, Harmon CS, Phizackerley PJR: Glucose metabolism in experimental skin flaps. Plast Reconstr Surg 71: 79-86, 1983.**
- 17) McGregor IA: Skin flaps, Fundamental Techniques of Plastic Surgery. Churchill Livingstone Inc, 1980, 100-65.**
- 18) Kayser MR, Hodges PL: Surgical flaps. Select Read Plast Surg 8: 1-58, 1995.**
- 19) Lopez JL A, Nieto CS, Garcia PB, Ortega JMR: Evaluation of angiogenesis in delayed skin flaps using a monoclonal antibody for the vascular endothelium. Br J Plast Surg 48: 479-86, 1995.**
- 20) Forrest CR, Pang C, Lindsay WK: Pathogenesis of ischemic necrosis in random-pattern skin flaps induced by long-term low-dose nicotine treatment in the rat. Plast Reconstr Surg 87: 518-28, 1991.**

- 21)** Fisher J: Basic principles of skin flaps, Textbook of Plastic Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Ed: Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS. William&Wilkins, 1997, 29-40.
- 22)** Reinisch JF: The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. Plast Reconstr Surg 54: 585-98, 1974.
- 23)** Sasaki GH, Pang CY: Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. Plast Reconstr Surg 65: 152, 1980.
- 24)** Pearl RMA: Unifying theory of the delay phenomenon-recovery from hiperadrenergic state. Ann Plast Surg 7: 102-12, 1981.
- 25)** Kerrigan CL: Skin flap failure: pathophysiology. Plast Reconstr Surg 72: 766-74, 1983.
- 26)** Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, et al: Arterial ischaemia in skin flaps: microcirculatory intravascular trombosis. Plast Reconstr Surg 93: 375-385, 1994.
- 27)** McCord JM: Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. N Eng J Med 312: 159-163, 1985.
- 28)** Pang CY, Chui C, Zhong A, et al: Pharmacologic intervention of skin vasospasm and ischemic necrosis in pigs. J Cardivasc Pharmacol 21: 163-171, 1993.
- 29)** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiolgy and pharmacology, Pharmacol Rev 43: 109-142, 1991.
- 30)** Oshima H, Inoue H, Aihara M et al: Physiological roles of endothelium-derived nitric oxide in the epigastric island flaps of rabbits. Ann Plast Surg 39: 608-14, 1997.
- 31)** Gribbe O, Lundeborg T, Samsuelson UE, Wiklund NP: Nitric oxide synthase activity and endothelial ultrastructure in ischaemic skin-flaps. Br J Plast Surg 50: 483-90, 1997.

- 32)** Jonsson K. Tissue oxygen measurement in delayed skin flaps: a reconsideration of the mechanisms of the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 82, 328-36, 1988.
- 33)** Callegari PR: An anatomic review of delay phenomenon: I. Experimental studies. *Plast Reconstr Surg* 89, 397, 1992.
- 34)** Palmer B: Sympathetic denervation and reinnervation of cutaneous blood vessels following surgery. *Scand J Plast Reconstr Surg* 4: 93-9, 1970.
- 35)** Jurell G: Adrenergic nerves and the delay phenomenon. *Ann Plast Surg* 17: 493-7, 1986.
- 36)** Cutting CB, Robson MC, Koss N: Denervation supersensitivity and the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 61: 881-87, 1978.
- 37)** Cutting CB, Bardach J, Finseth F: Haemodynamics of delayed skin flap: a total blood study. *Br J Plast Surg* 43: 133-5, 1981.
- 38)** Odland RM, Kim P, Nadler D, Poole DV: Nonsurgical delay of skin flaps: effect of suture delay technique on blood flow and survival. *Laryngoscope* 105: 523-8, 1995.
- 39)** Pang CY, Neligan PC, Forrest CR, et al: Hemodynamics and vascular sensitivity to circulating norepinephrine in normal skin and delayed and acute random skin flaps in the pigs. *Plast Reconstr Surg* 78, 75-84, 1986.
- 40)** Cormack GC, Lamberty BGH: The microcirculation, The Arterial Anatomy of Skin Flaps. Ed: Cormack GC. Churchill Livingstone, 1995, 15-69.
- 41)** Myers MB, Cherry G: Mechanism of the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 44: 52-7, 1969.
- 42)** Kayaalp O: Antihipertansif ilaçlar, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe Taş Kitapevi, 1992, 462-96.

- 43)** Jurell G, Jonsson CE: Increased survival of experimental skin flaps in rats following treatment with antiadrenergic drugs. *Scand J Plast Reconstr Surg* 10: 169-72, 1976.
- 44)** Cutting CB, Koss N, Robson MC: Pharmacology and flap physiology. *Surg Forum* 27: 563-5, 1976.
- 45)** Morain WD, Pettit RJ, Rothkoph DM, Coombs DW: Augmentation of surviving flap area by intraarterial vasodilators administered through implantable pumps. *Ann Plast Surg* 11: 46-52, 1983.
- 46)** Hendell PM, Lilien DL, Buncke HJ: A study of pharmacologic control of blood flow to acute skin flaps using xenon washout. Part II. *Plast Reconstr Surg* 71: 387-407, 1983.
- 47)** Wexler MR, Kalisman M, Yeschua R, Neuman Z: The effect of phenoxybenzamine, phentolamine and 6-hydroxydopamine on skin flap survival in rats. *J Surg Res* 19: 83-6, 1975.
- 48)** Finseth FJ, Adelberg MG: Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. *Plast Reconstr Surg* 61: 738-43, 1978.
- 49)** Aarts HR: Regional intravascular sympathetic blockade for better results in flap surgery: an experimental study of free flaps, island flaps and pedicle flaps in the rabbit ear. *Plast Reconstr Surg* 66: 690-8, 1980.
- 50)** Myers MB, Cherry G: Enhancement of survival in devascularized pedicles by the use of phenoxybenzamine. *Plast Reconstr Surg* 41: 254-60, 1968.
- 51)** Kerrigan CL, Daniel RK: Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 70: 541-9, 1982.
- 52)** Monteiro DT, Santamore WP, Nemir P: The influence of pentoxifylline on skin-flap survival. *Plast Reconstr Surg* 77: 277-81, 1986.
- 53)** Smith G, Kraemer B, Young L et al: Pharmacologic enhancement of skin island flap survival. *Surg Forum* 31: 562, 1980.

- 54)** Griffiths RW, Hobby JAE, Humphries NL, Trengove-Jones G: The influence of postoperative pharmacological vasodilator agents on the pattern of necrosis in a standardised rat skin flap. *Br J Plast Surg* 34: 441-5, 1981.
- 55)** Norberg KA, Palmer B: Improvement of blood circulation in experimental skin flaps by phentolamine. *Eur J Pharmacol* 8: 36-8, 1969.
- 56)** Palmer B: The influence of stress on the survival of experimental skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg* 6: 110-3, 1972.
- 57)** Jonsson CE, Jurell G, Nylen B, Pandeya N: Effect of phentolamine propranolol on the survival of experimental skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg* 9: 98-100, 1975.
- 58)** Toomey JM, Conayer JM, Ogura JH: Vasodilating agents in augmentation of skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 87: 757-62, 1979.
- 59)** Barlev A, Peled IJ, Bergmann F, Wexler MR: Improvement of skin flap survival by local injections of regitine and propranolol. *Isr J Med Sci* 19: 108-11, 1983.
- 60)** Miller AP, Falcone RE, Nappi J, Redmon HA: The lack of effect of nifedipine on failing skin flaps. *J Dermatol Surg Oncol* 11: 612-3, 1985.
- 61)** Ergün H, Çilengir MG, Apaydın İ, Erçöçen AR, Tulunay FC: The effect of dipyrone on survival of skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 35: 19-22, 2001.
- 62)** Tan CM, Im MJ, Myers RA, Hoopes JE: Effects of hyperbaric oxygen and hyperbaric air on the survival of island skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 73: 27-30, 1984.
- 63)** Nemiroff PM, Merwin GE, Brant T, Cassisi NJ: Effects of hyperbaric oxygen and irradiation on experimental skin flaps in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93: 485-91, 1985.

- 64)** Quirinia A, Viidik A: The effects of hyperbaric oxygen on different phases of healing of ischaemic flap wounds and incisional wounds in skin. *Br J Plast Surg* 48: 583-9, 1995.
- 65)** Angel MF, Im MJ, Chunk HK, et al: The effects of combined cold and hyperbaric oxygen storage on free flap survival. *Microsurgery* 15: 648-51, 1994.
- 66)** Wang BH, Ye C, Stagg CA, et al: Improved free musculocutaneous flap survival with induction of heat shock protein. *Plast Reconstr Surg* 101: 776-784, 1998.
- 67)** Koenig VJ, Lohner RA, Perdrizet GA, et al: Improving acute skin-flap survival through stress conditioning using heat shock and recovery. *Plast Reconstr Surg* 90: 659-64, 1992.
- 68)** Deliconstantinos G, Villiotou V, Fassitsas C: Ultraviolet-irradiated human endothelial cells elaborate nitric oxide that may evoke vasodilatory response. *J Cardiovascular Pharmacology* 20: 63-65, 1992.
- 69)** Parrish JA: Photomedicine, *Dermatology in general medicine*. Ed Fitzpatrick TB. Mc Graw-Hill Inc 1987, 1441-566.
- 70)** Tüzün Y, Kotoğlu A, Aydemir EH, Baransü O: Fiziksel elementlere bağlı dermozitler, *Dermatoloji*. 1994, 63-64.
- 71)** Warren JB, Loi RK, Coughlan M: Involvement of nitric oxide synthase in the delayed vasodilator response to ultraviolet light irradiation of rat skin in vivo. *Br J Pharmacol* 109: 802-806, 1993.
- 72)** Kerrigan CL, Daniel RK: Skin flap research: a candid view. *Ann Plast Surg* 13: 384-87, 1984.
- 73)** Forrest CR, Pang CY, Zong AG, et al: Efficacy of intravenous infusion of prostacyclin (PGI₂) or prostaglandin E-1 (PGE₁) in augmentation of skin flap blood flow and viability in the pig. *Prostaglandins* 41: 537-59, 1991.

- 74)** Kreidstein ML, Pang CY, Levine RH, et al: The isolated perfused human skin flap: design, perfusion technique metabolism and vascular reactivity. *Plast Reconstr Surg*, 87: 741-49, 1991.
- 75)** Waters LM, Pearl RM, Macaulay RM: A comparative analysis of the ability of five classes of pharmacological agents to augment skin flap survival in various models and species: an attempt to standardize skin flap. *Ann Plast Surg* 23: 117-122, 1989.
- 76)** Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 2: 997-1000, 1989.
- 77)** Vane JR, Anggard EE, Botting R: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 323: 27-36, 1990.
- 78)** Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes NA, et al: Inhibitors of nitric oxide synthase in human skin. *J Invest Dermatol* 106: 113-18, 1996.
- 79)** Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ et al: The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg* 198: 87-90, 1983.
- 80)** Manson PN: Improved survival in free skin flap transfers in rats. *Surgery* 99: 211-5, 1986.
- 81)** Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z, et al: Nitric oxide: A cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun*. 157: 87, 1988.
- 82)** Um SC, Suzuki S, Toyokuni S, et al: Involvement of nitric oxide in survival of random pattern skin flap. *Plast Reconstr Surg* 101: 785-92, 1998.