

T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI

**KALSİYUM DOBESİLAT'IN VENÖZ İSKEMİYE  
UĞRAMIŞ FLEPLERİN KURTARILMASINDAKİ  
ROLÜ**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ.DR. YAĞMUR AYDIN

Uzmanlık Tezi  
Dr. Cihangir Toraman  
İstanbul - 2006

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	3
GİRİŞ .....	4
İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI.....	6
ÇALIŞMANIN AMACI.....	8
GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
İSKEMİK FLEP MODELİ .....	10
DENEY GRUPLARI .....	15
SONUÇLAR.....	18
FLEP NEKROZ ÖLÇÜMÜ .....	18
IŞIK MİKROSKOPİSİ SONUÇLARI.....	20
TARTIŞMA .....	26
ÖZET .....	29
SUMMARY .....	31
KAYNAKLAR .....	33

## ÖNSÖZ

Plastik cerrahi uzmanlık eğitimim sonunda sahip olduğum bilgi ve deneyimlerimin, oluşmasında ve gelişmesinde sonsuz emekleri bulunan değerli hocalarım, Sn. Prof.Dr.M. Zeki Güzel, Sn. Prof.Dr.Muzaffer Altındaş, Sn. Prof.Dr.Oğuz Çetinkale, Sn. Doç.Dr.Akın Yücel ve Sn. Doç.Dr.Yağmur Aydın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin oluşmasında ve gelişmesindeki değerli emekleri için sevgili hocam Sn. Doç.Dr.Yağmur Aydın'a, eğitim sürem her anında yanımda duran ve destekleyen Sn. Uzm.Dr.Can Çınar ağabeyime ve tezimin gerçekleştirilmesinde yardımcı olan asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Tez hazırlığımda histolojik değerlendirmeler için değerli zamanlarını ayıran Sn. Prof.Dr.Oktay Arda ve Dr.S.Pelin Ertürküner'e şükranlarımı sunarım.

Bu çalışma, tez hazırlığı aşamasında küçük oğlum Deniz Efe'ye emeklerini esirgemeyen anne ve babama adanmıştır.

Dr.Cihangir Toraman

## GİRİŞ

Hekimlik alanındaki cerrahi uygulamalarda temel prensip, gerekli görülen cerrahi endikasyonun başarıyla gerçekleştirilmesi sonrasında hastada primer yara iyileşmesinin sağlanmasıdır. Özellikle doku rezeksiyonlarının söz konusu olduğu durumlarda primer yara iyileşmesinin sağlanabilmesi daha da büyük önem kazanmaktadır. Plastik cerrahiyi, diğer cerrahi bölümlerden farklı kılan en önemli özellik de bu noktada başlamaktadır. Gerek cerrahi uygulama sonrası gerekse travma sonrası oluşan doku eksiklikleri durumunda, plastik cerrahi alanında çeşitli çözüm seçenekleri mevcuttur. Temel olarak greft ve flep uygulamalarını içeren bu çözüm olanakları, bir anlamda diğer cerrahi dalların sonlandığı noktada plastik cerrahinin başlaması olarak da değerlendirilebilir. Flep cerrahisi, günümüz plastik cerrahi uygulamaları arasında en temel ve özel konuma sahiptir. Bu haliyle, plastik cerrahi olgu dağılımında geniş bir uygulama alanı bulmaktadır. Flep cerrahisi uygulamalarının artmasıyla birlikte, flep yaşayabilirliği gibi çok önemli bir konu plastik cerrahi gündeminde en ön sıralarda yer almaktadır. Özellikle saplı ve serbest flep uygulamaları sonrasında karşılaşılan damarsal dolaşım sorunlarının engellenmesi ve çözümlenmesi çabaları flep perfüzyonu, flep iskemisi ve flep reperfüzyonu gibi kavramların oluşmasına ve çözüm önerilerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Flep cerrahisi uygulamalarında en sık karşılaşılan vasküler yetmezlik tablosu, venöz yetmezliktir. Venöz yetmezlik durumunun devam etmesi halinde tabloya arteryel yetmezlikte eklenir ve global iskemi tablosu ortaya çıkar. Bu olay flebin tümünün kaybına dek gidebilen olayların başladığı noktadır. Damarsal yetmezliğin çözümlendiği noktada ise reperfüzyon gündeme gelmektedir.

Venöz yetmezlik tablosunun en sık görüldüğü durumlar mikrocerrahi uygulamalarının geniş yer bulduğu serbest doku aktarımlarıdır. Aktarımı yapılacak serbest dokunun verici alandan pedikülünün kesilerek ayrılması, flep için primer global iskeminin başlangıcına işaret eder. Serbest dokunun alıcı alana mikrocerrahi tekniklerle aktarılması, flebin tekrar perfüze olması sonrasında gelişen venöz yetmezlik hali sekonder iskeminin başlangıcına işaret eder.

Flep perfüzyonunun kesintiye uğraması ve bir süre sonra düzelmesi, flep iskemisi ve bununla birlikte reperfüzyon hasarı kavramını gündeme getirmiştir.

İskemi-reperfüzyon hasarı, vücutta bir çok organda ortaya çıkabilir. Fakat en sık olarak kan akımının fazla olduğu beyin, kalp kas gibi dokularda meydana gelir. Bu konuda yapılan araştırmaların artmasıyla olayı ortaya çıkaran araçlar ve oluş mekanizmaları daha iyi anlaşılacaktır.

## İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI

İskemi, doku kanlmasının kesintiye uğraması halidir.<sup>1,2</sup> Bu kesintiye uğrama halinin son bulması ve dolaşımın tekrar normale dönmesi reperfüzyon olarak adlandırılmaktadır. İskemi sonrasında reperfüzyon ile birlikte ortaya çıkan tablo iskemi-reperfüzyon hasarı olarak isimlendirilmiştir.

İskemi-reperfüzyon hasarı, iskemik bir dönem sonrası dokunun dolaşımının normale dönmesi ve bunun sonucunda reperfüze olan dokuların yaşayabilirliğinde meydana gelen bozukluktur.<sup>1,2</sup> İskemik dönemin sonlanması ve reperfüzyonun başlaması sonrasında fleplerde meydana gelen hasarın temel nedenleri dokunun nötrofiller tarafından invazyonu, intravasküler trombosit kümelenmesi ve bunların sonucunda serbest oksijen radikallerinin oluşmasıdır.<sup>3,4</sup> Reperfüzyon sonrasında dokuların nötrofiller tarafından yaygın olarak infiltre edildiği gösterilmiştir.<sup>5,6,7</sup> Nötrofiller, buldukları ortama proteazlar, serbest oksijen radikalleri ve sitokinler salgırlar. Bunun sonucunda damar endotel fonksiyonu bozularak damar geçirgenliği artar ve bu da diğer enflamatuar hücrelerin doku içine ulaşmasına neden olur. Aktif haldeki nötrofiller arasıdonik asit metabolitleri salgılayarak enflamasyon sürecini başlatırlar ve trombositlerin kümeleşmesine

sebepler olurlar.<sup>8,9,10,11,12</sup> Bütün bu hücrel metabolik olaylar sonucu trombus oluşumu, damar içi kan akımının durması ve sonrasında flep nekrozu gelişir.

Nötrofiller, iskemi-reperfüzyon hasarının oluşumunda kilit öneme sahiptir. Çeşitli deneysel çalışmalarda nötrofillerin iskemi-reperfüzyon hasarına etkisi üzerinde yoğunlaşarak ortaya çıkabilecek hasarın azaltılabileceği gösterilmiştir.<sup>10,12</sup>

Nitrik oksit, (endotel kaynaklı genişletici faktör) damar endotel hücrelerinden salgılanan çok kısa ömre sahip, vazodilatasyon yapan bir maddedir.<sup>13,14,15</sup> Reperfüzyon sonrasında, damar endotelinden Nitrik Oksit (NO) salgılanması azalır.<sup>16</sup>

Sonuç olarak iskemi-reperfüzyon hasarından öncelikle sorumlu hücre nötrofildir. Hasarın ortaya çıkmasına neden olan olaylar, damar geçirgenliğinin artması, trombosit kümeleşmesi, NO salınımının bozulmasıdır. Damar içi trombus oluşumu tabloya son noktayı koyar ve sonrasında flep dolaşımının bozulmasıyla birlikte flep yaşayabilirliği tehlikeye girer.

## ÇALIŞMANIN AMACI

Plastik cerrahinin temel uygulama alanlarından birisi olan flep cerrahisi uygulamalarında vasküler dolaşım problemi sık karşılaşılan sorunlardan birisidir. Vasküler dolaşım problemlerinden en sık görüleni venöz yetmezliktir. Bu çalışmada, günümüzde kronik alt ekstremitte venöz yetmezlik hastalarında geniş kullanım alanı bulunan Kalsiyum Dobesilat'm (Doxium®) venöz yetmezliğe uğramış fleplerdeki iskemi-reperfüzyon hasarına etkisini araştırmak hedeflenmiştir.

Kalsiyum Dobesilat (2,5-dihidroksibenzen sulfonat), yaklaşık 20 yıldır alt ekstremitte venöz yetmezliklerinde ve diabetik retinopatide klinik olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde Doxium® (500mg. kapsül - Abdi İbrahim İlaç Sanayi) ticari adıyla satılmaktadır.

*Farmakodinami:* Eritrosit ve trombosit kümeleşmesini, trombüs oluşumunu engeller. Kan viskozitesini düşürür. Kapiller geçirgenliği azaltır. Nitrik Oksit salınımını artırır. Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltır.<sup>17,18,19,20</sup>

*Farmakokinetik:* Plazma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 5 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'dır. Dozun %50'si idrarla, %50'si feçesle atılır.<sup>21</sup>

Çeşitli çalışmalarda NO salınımını arttırdığı, damar geçirgenliğini ve serbest oksijen radikalleri ve trombüs oluşumunu azalttığı

gösterilmiştir.<sup>19,20</sup> Kalsiyum dobesilatın bu farmakodinamik özellikleri, vasküler yetmezliğe uğramış fleplerin kurtarılmasında kullanılabileceği fikrini akla getirmektedir. Bu özelliklerin flep modeli üzerinde araştırıldığı bir çalışma literatürde yer almamaktadır.

Bu araştırmada, sekonder venöz yetmezliğe uğramış fleplerde ortaya çıkan sonuçların engellenmesinde veya azaltılmasında, bu ilacın kullanımının sonuçlarını ortaya koymak amaçlanmıştır.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu araştırma için İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı bünyesindeki etik kuruldan onay alındı. Deney sıçanları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Sıçanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi. Araştırma aynı laboratuvarda gerçekleştirildi.

Bu araştırmada ortalama ağırlıkları 200-250gr olan Wistar cinsi, erkek, albino sıçanlar kullanıldı. Cerrahi müdahale ve asistans aynı kişiler tarafından yapıldı. Anestezi yöntemi olarak, Ketamine ve Xylazine intramusküler yoldan verildi. (Ketalar<sup>®</sup> 50mg/kg., Ronpum<sup>®</sup> 5mg/kg.) Sıçanların karın ve kasık tüyleri traş edildi. Sıçanlar, çalışmanın gerçekleştirildiği labotuvarda kullanılan sıçan yemi ve çeşme suyuyla beslendiler. Çalışma süresince, laboratuvardaki deney hayvanları için belirlenen koşullarda ve ikişerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu.

### ***İSKEMİK FLEP MODELİ***

Karın derisi üzerinde, Petry ve Wortham tarafından tanımlanan, 3x5cm. boyutlarında inferior epigastrik arter ve ven bazlı fasyokütan ada flebi, flep modeli olarak belirlendi.<sup>22</sup> (Resim 1)Flep boyutlarını sabit tutmak için 3x5cm'lik sert plastik tabakadan kalıp oluşturuldu.

Batın orta hattı dikey düzlemde aşmayacak ve sağ/sol alt kadran yerleşimli flep çizimi sonrasında tam kat cilt insizyonu ile flep kaldırıldı. (Resim 2) Epigastrik yağ yastıkçıkları flebe dahil edildi. Flep dolaşımını üzerine etki eden nöral kontrolü ortadan kaldırmak için epigastrik sinir kesilerek denervasyon sağlandı. Pedikülün çıkış noktasının proksimal ve distalinde femoral arter ve ven diseke edilerek bütün kas perforanları kesildi. (Resim 3) Distale devam eden femoral arter ve ven 5/0 ipek bağlandı. Böylelikle femoral arterden pediküle kan akımı daha da artırılmış oldu. (Resim 4)

Klinikte serbest flep uygulamalarında gözlenebilen en sık dolaşım problemi olan venöz yetmezlik tablosunu simüle edebilmek için 2 aşamalı iskemi uygulaması planlandı. Birinci aşamada, flebin pedikülünden ayrılıp alıcı damara anastomoz yapılana dek geçen süreç; ikinci aşamada ise anastomoz sonrasında gelişen venöz dolaşım problemi, ardından venöz dolaşım problemi çözümlendikten sonra ortaya çıkan reperfüzyon sürecinin ortaya konulması planlandı.<sup>23,24</sup>

Birinci aşama:

- İskemi süresi başlangıcında inferior epigastrik arter ve vene Vascu-statt<sup>®</sup> marka, 20-25g. basınç uygulayan damar klempleri yerleştirildi. (Resim 6) Flep, 5/0 polivinildiflorür (Trofilen<sup>®</sup>) dikiş ile yerine adapte edildi. 2 saatlik primer

global iskemi sonrasında klemp uygulamasına son verildi. 2 saatlik reperfüzyon uygulandı.

İkinci aşama:

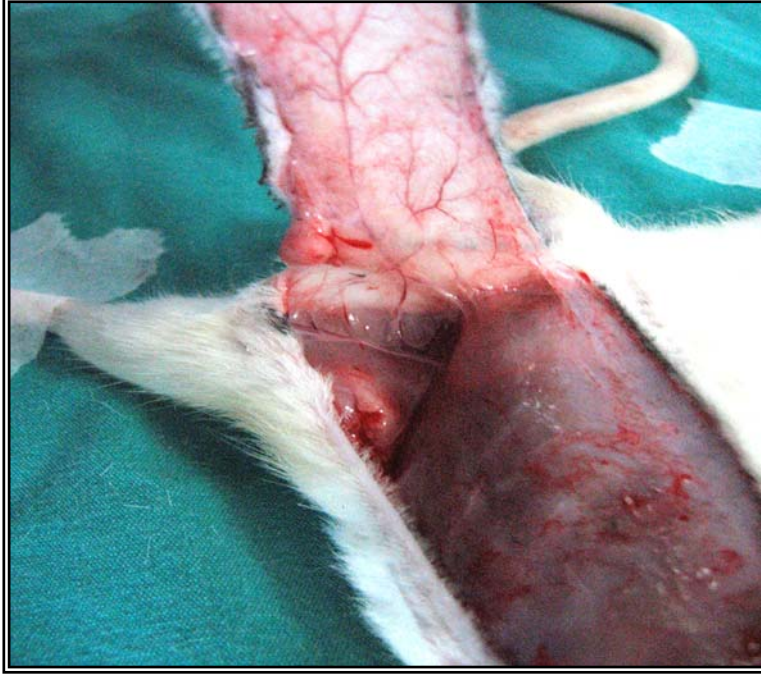
- Birinci aşamadaki 2 saatlik referfüzyonun sonlanmasını takiben flebin majör veni 4 saat süreyle klemlenerek “sekonder venöz iskemi” yaratıldı.<sup>24,25,26,27</sup> Bu sürenin sonunda klemp açılarak 12 saat süreyle tekrar reperfüzyon sağlandı. Pedikül cerrahi büyütücü gözlük (4x) yardımıyla incelendi.. Perfüze olmayan flepler ve otokanibalizasyon gösteren sıçanlar çalışmaya dahil edilmedi.



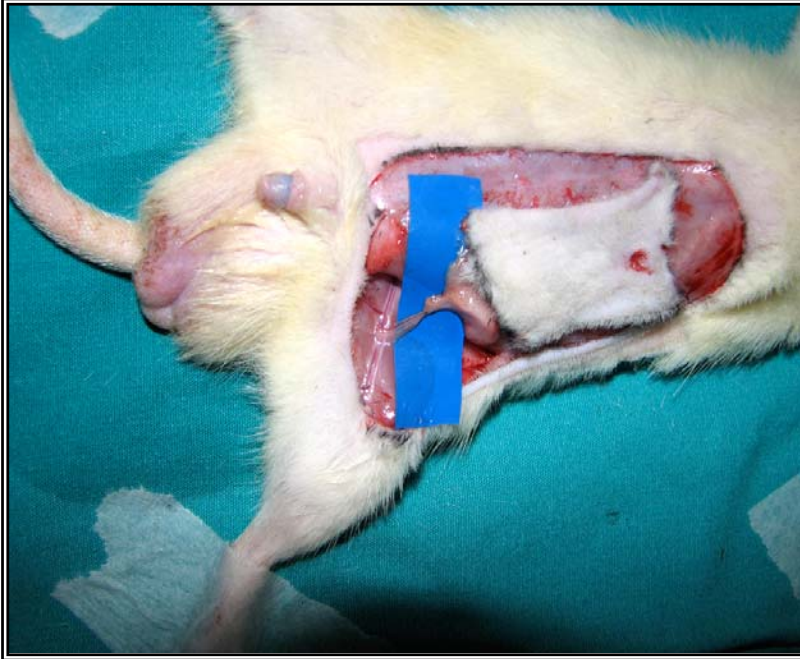
Resim 1 - Flep modelinin yerleşimi



Resim 2 - Flebin çevre dokudan ayrılması



Resim 3 - Flebin kaldırılması



Resim 4 - Flebin pedikülünün ortaya konulması

## DENEY GRUPLARI

Kalsiyum Dobesilat 500mg. kapsül (Doxium<sup>®</sup> - 500mg./kapsül - Adbi İbrahim İlaç Sanayi) 50ml. serum fizyolojik içinde eritildi. İlgili gruptaki ortalama 250g. ağırlığındaki sıçanlara, hazırlanan solüsyondan iskeminin 24 saat öncesinden başlanarak, her gün aynı saatte, günde tek sefer nazogastrik sonda yardımıyla 2,5'er cc. verildi.

İlaç dozları ve uygulama yolu için literatürdeki yayınlar örnek alındı.<sup>18,19</sup>

Sıçanlar, her biri 10 sıçan içeren 4 gruba ayrıldı.

1. Grup - Sham grubu (n:10)

- İskemi uygulanmadı. İlaç verilmedi

2. Grup - Primer global iskemi grubu (n:10)

- Primer global iskemi uygulandı. İlaç verilmedi

3. Grup - Kontrol grubu (n:10)

-Sekonder venöz iskemi uygulandı. İlaç verilmedi.

4. Grup - İlaç grubu (n:10)

-Sekonder venöz iskemi uygulandı. İlaç verildi.

Sekonder venöz iskeminin sonlandırılmasını takiben 12. saatte fleplerin distal 1/3 orta noktasından, 1x2mm. boyutlarında, flebi tam kat içeren doku parçaları alındı. Oluşan defekt 5/0 polivinildiflorür (Trofilen<sup>®</sup>) ile primer olarak onarıldı. Parçalar

%10 formaldehit içinde fikse edildi. 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hemotoksilen - eosin ile boyanarak, ışık mikroskobu altında 400 büyütme altında incelendi. Random ve kör değerlendirme ile 20 alanda nötrofil ve intravasküler alanlarda trombüs odakları sayıldı.<sup>28</sup>

Sıçanlar 1 hafta süreyle takip edildi. "Image Tool version 3.0" programı kullanılarak fleplerdeki nekroz alanlarının miktarı belirlendi. (Resim 5) Sonuçlar, istatistiksel olarak Student T ve Pearson Korelasyon testleri kullanılarak değerlendirildi. Sıçanların çalışma bitiminde servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.



Resim 5 - Flep nekroz alanının hesaplanması



Resim 6 - Flebin pedikülünün klempenmesi



Resim 7 - Sham grubunun 1.haftadaki durumu

## SONUÇLAR

Çalışma, 2. grupta 1 sıçanın flebini otokanibilize etmesi, 3. grupta 1 sıçanda klembin uygunsuz yerleşmesi sonrasında iskemi yaratılamaması nedeniyle ve 4. grupta ise 1 sıçanda primer iskemi sonrasında reperfüzyon sağlanamaması sonrasında çalışma dışı bırakılmaları sebebiyle toplam 37 sıçan ile sonuçlandı.

### *FLEP NEKROZ ÖLÇÜMÜ*

#### 1.Grup ;

Seçilen flep modelinde “flep yaşayabilirliğinin” gösterilmesi amacıyla oluşturuldu. Flepler, iskemi yaratılmadan yerine adapte edildikten 20 saat (2s. primer global iskemi, 2s. reperfüzyon, 4s. sekonder venöz iskemi, 12s. reperfüzyon süresi) sonra biopsi alınarak histolojik incelemede referans olarak kullanıldı. Gruptaki sıçanların hiçbirisinde herhangi bir oranda flep kaybı gözlenmedi. (Resim 7) Bu gruptaki sıçanlar istatistiksel değerlendirmeye alınmadılar.(Resim 10)

#### 2.Grup ;

Bu grup,. 2 aşamada planlanan iskemi uygulamasının 2. fazında elde edilecek sonuçların, 1. fazdaki iskemi uygulamasından ne derecede etkileneceğini göstermek için oluşturulmuştur. Gruptaki sıçanlarda flep kaldırıldıktan sonra arter ve vene klemp uygulanarak primer global iskemi oluşturuldu. Flepler yerine

adapte edildikten 2 saat sonra iskemi sonlandırıldı ve flepler 1 hafta süreyle gözlemlendi. Çalışmanın 2. günü 1 sıçan flebini otokanibilize ettiği için çalışma dışı bırakıldı. 2 günlük süre içinde flepte herhangi bir dolaşım problemi gözlenmedi. Gruptaki diğer sıçanların fleplerinde gözlem süresi içinde dolaşım problemi ve kayıp gözlenmedi. (Resim11) Bu gruptaki sıçanlar istatistiksel değerlendirmeye alınmadılar.

### 3. Grup;

Bu grupta,. flep kaldırıldıktan sonra 2 saatlik primer global iskemi ardından 2 saat reperfüzyon, sonrasında 4 saat sekonder venöz iskemiye takiben 12 saat reperfüzyon uygulandı. 12. saatin sonunda biopsi alındı ve flepler 1 hafta boyunca gözlemlendi. 1 sıçanda klemp uygunsuz yerleştirildiği için iskemi sağlanamadı ve çalışma dışına çıkartıldı. Bu grup çalışmanın “kontrol” grubu olarak adlandırıldı.

1 hafta sonunda yapılan nekroz alanı ölçümlerinde ortalama değer  $540\text{mm}^2$  olarak bulundu. (Resim 12)

### 4. Grup :

Bu gruptaki sıçanlara çalışmanın 24 saat öncesinden başlayarak 1 hafta boyunca, günde tek doz (100mg/kg) kalsiyum dobesilat verildi. İskemi uygulamaları 3 numaralı grupla aynı şekilde yapıldı ve bu gruba “ilaç grubu” adı verildi. 1 adet sıçan, primer global

iskemi sonrasında reperfüzyon sağlamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 1 hafta sonunda yapılan nekroz alanı ölçümlerinde ortalama değer  $252\text{mm}^2$  olarak bulundu. (Resim 13)

Kontrol ve ilaç grubu, nekroz yüzey alanı hesaplamalarından elde edilen ortalama değerler istatistiksel olarak Student T testiyle değerlendirildi.  $p$  değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Test sonucunda bulunan  $p:0,001$  değeri referans değerden küçük olduğu için, nekroz alanlarında ilaç kullanımıyla meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (Tablo 2)

### ***IŞIK MİKROSKOPİSİ SONUÇLARI***

Sham, kontrol ve ilaç grubunda sekonder venöz iskemi sonrasındaki 12 saatlik reperfüzyon ardından alınan  $1 \times 2\text{mm}$ . tam kat deri biopsileri 400 büyütme altında ışık mikroskopisinde incelendi. Random ve kör olarak 20 alanda ekstravasküler alandaki nötrofiller sayıldı.<sup>28</sup> Damar içi alanda eritrosit kümelenmeleri değerlendirildi.

Sham grubunda ortalama 4,8 adet nötrofil gözlemlendi. Primer global iskemi grubunda 18, kontrol grubunda 31, ilaç grubunda ise 21 adet nötrofil gözlemlendi. (Grafik 2) Kontrol grubunda ilaç grubuna göre damar çaplarında göreceli genişleme ve intravasküler eritrosit kümelenmelerinde artma gözlemlendi. (Resim 8,9)

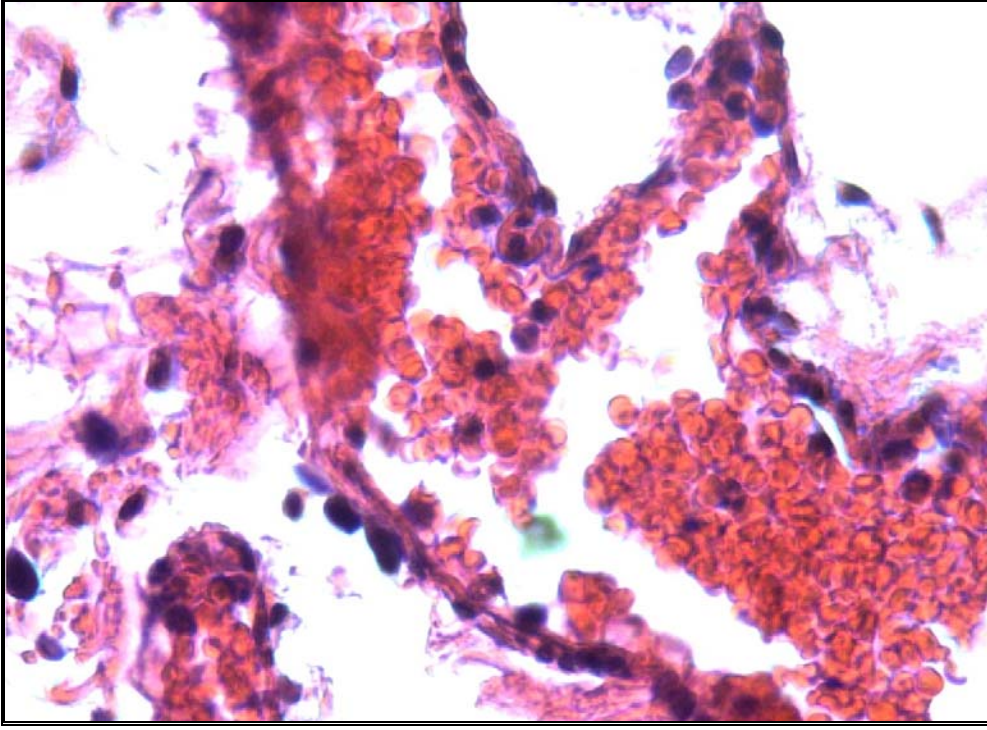
Kontrol ve ilaç gruplarında nötrofil sayılarının ortalamaları istatistik olarak Student T testiyle değerlendirildi.  $p$  değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.(Tablo 3)

Değerlendirme sonucunda bulunan  $p:0,004$  değeri referans değerinden küçük olduğu için, kontrol ve ilaç gruplarında nötrofil ortalamalarında meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. .(Tablo 3)

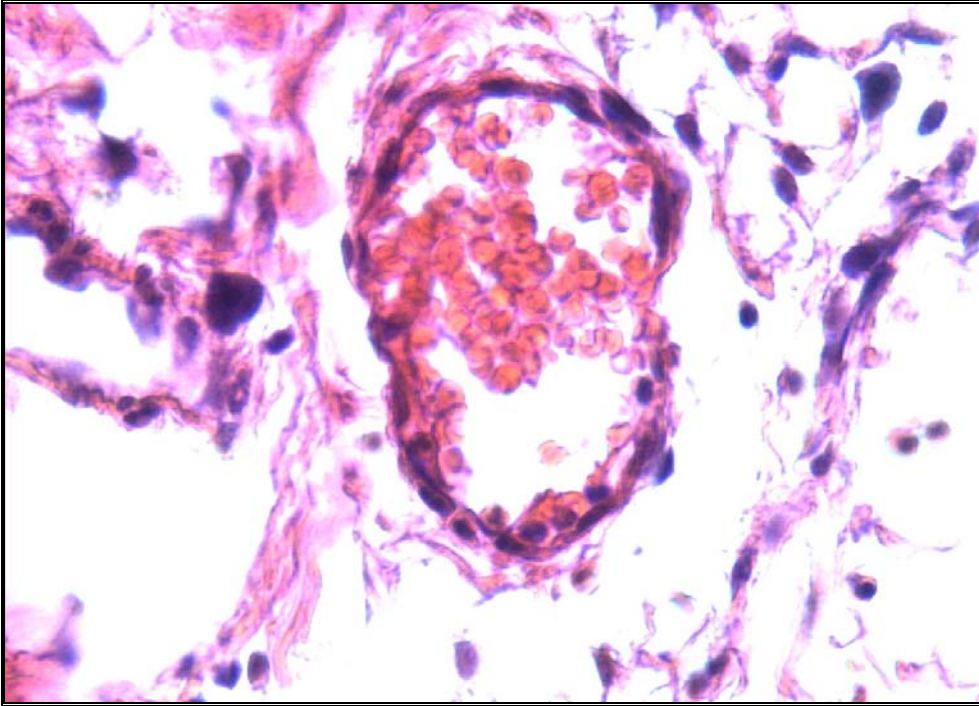
Mevcut istatistiksel değerlendirmeye ek olarak, kontrol ve ilaç gruplarında meydana gelen nekroz alanlarında ve nötrofil sayılarındaki azalmanın birbiri arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak ortaya koymak için Pearson korelasyon testi yapıldı. (Tablo 1)

$p$  değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Değerlendirme sonucunda  $p:0.017$  olarak bulundu.

Bunun sonucunda kontrol ve ilaç gruplarında nekroz alanının artmasıyla birlikte nötrofil sayılarında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkilendirildi.



Resim 8 - Kontrol grubunda damar içi eritrosit kümelenmesi



Resim 9 - İlaç grubunda dama içi eritrosit kümelenmesi



Resim 10 - 1.Grup



Resim 11 - 2.Grup



Resim 12 - 3.Grup

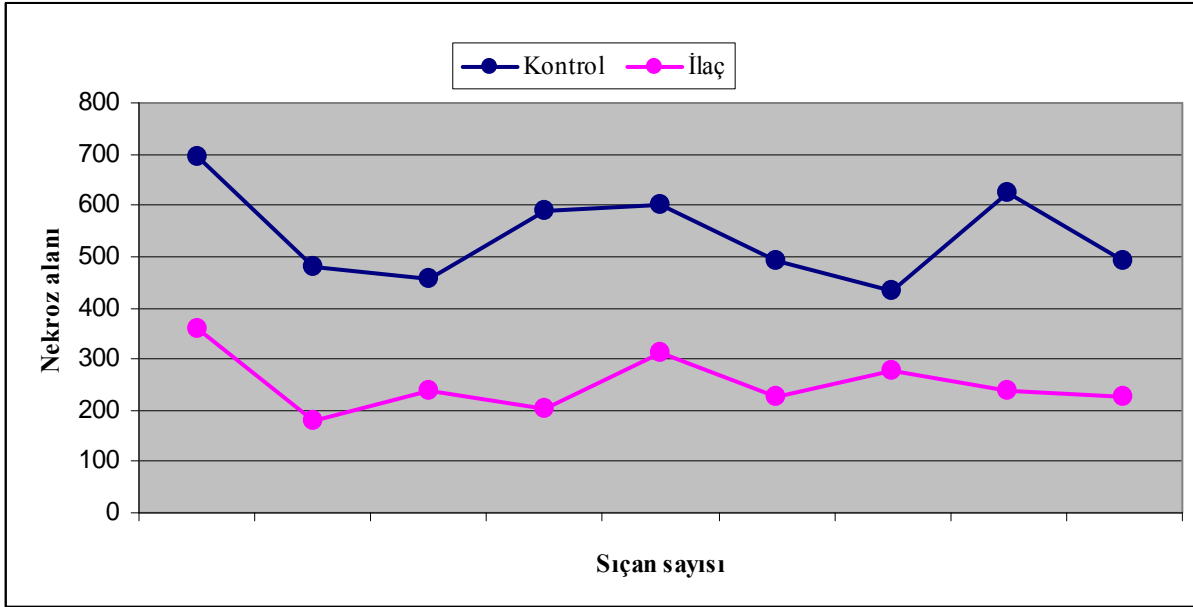


Resim 13 - 4.Grup

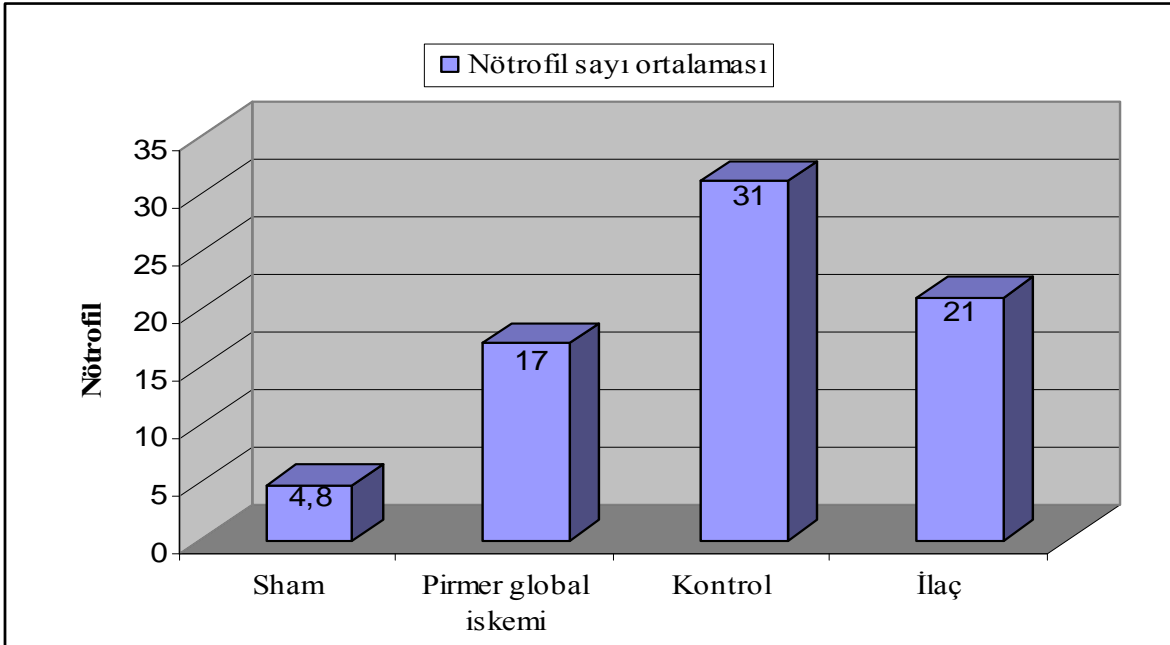
<b>Tablo 1 – Nekroz alanlarının ve nötrofil sayılarının karşılaştırması</b>		
	<b>Nekroz alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Nötrofil Sayısı</b>
<b>Kontrol (n:9)</b>	696	25
	480	32
	456	38
	588	24
	600	30
	492	29
	432	32
	624	40
	492	19
<b>İlaç verilen (n:9)</b>	360	25
	180	16
	240	20
	204	30
	312	15
	228	19
	276	23
	240	22
	228	17
r:0,552 p:0,017 (pearson correlation test)		

<b>Tablo 2 - Nekroz Alanlarının Ortalamaları</b>						
	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>F</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	9	540	89,6	4,606	8,192	0,001
<b>İlaç</b>	9	252	55,6			

<b>Tablo 3 - Nötrofil sayılarının ortalamaları</b>						
	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>F</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	9	31	6,7	0,6	3,3	0,004
<b>İlaç</b>	9	21	4,8			



**Grafik 1 - Nekroz alanının kontrol ve ilaç grubundaki dağılımı**



**Grafik 2 - Ortalama nötrofil sayısının gruplar arası dağılımı**

## TARTIŞMA

Plastik cerrahinin temel taşlarından olan flep cerrahisi, ilerleyen zaman içerisinde giderek gelişmiş ve plastik cerrahiye diğer uzmanlık alanlarından farklı bir noktaya getirmiştir. Bu nokta, diğer tüm uzmanlık alanlarının sınırlarının bittiği yerde konumlanmıştır. Bu sebeple bu uygulamaların bir çoğu majör uygulamalardır. Zaman içerisinde gelişen cerrahi teknikler mevcut uygulamaları daha da ileri noktalara götürmüştür.

Plastik cerrahi uygulamalarında önemli bir yere sahip olan flep cerrahisi, doğası gereği önemli bir sorunu bünyesinde barındırmaktadır. Cerrahi sonrası ortaya çıkabilen dolaşım problemleri en sık karşılaşılan ve çözümlenmeye çalışılan konuların başında gelmektedir. Çalışmalar, ortaya çıkan iskemi süresinin azaltılması ve/veya iskeminin ortadan kalkması sonrasında gündeme gelen reperfüzyon hasarının en aza indirgenmesi konularına odaklanmıştır.<sup>4,7</sup>

Çalışmama konu olan venöz yetmezlik vasküler yetmezlikler arasında en sık görülenidir. Gelişen cerrahi tekniklerle birlikte sayıları giderek artan serbest flep aktarımlarında en sık görülen venöz yetmezlik tablosu ise sekonder venöz yetmezliktir.<sup>19</sup> Seçilen iskemik flep modeli, klinik uygulamalarda, serbest flep

aktarımlarında yaşanabilecek sekonder venöz yetmezlik durumunu simüle edebilecek en iyi model olarak seçilmiştir.<sup>24,25,26</sup>

Çalışmada kullanılan kalsiyum dobesilat, plastik cerrahide klinik kullanımda yer almamaktadır. Fakat kalp-damar cerrahi alanında ve retinopatilerde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>16-18</sup> Çalışma sonuçlarında, kontrol ve ilaç grubunda, kalsiyum dobesilat kullanımıyla birlikte makroskobik olarak gözlenen flep nekroz alanlarında ve bağ dokudaki nötrofil infiltrasyonundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>18,19,20</sup> İstatistik incelemenin bir diğer ayağında da, fleplerde gelişen nekroz alanlarının miktarının, yine aynı fleplerde gözlemlenen nötrofil infiltrasyon miktarıyla direkt olarak pozitif korelasyon içinde olduğu sonucu ortaya konmuştur. Literatürü incelediğimizde, çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlarla örtüşen, sekonder venöz iskemiye uğramış flep modelinde etkili olduğu gösterilen farklı ajanların kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.<sup>27,29,30</sup>

Szabo ve ark. sıçan retinasında yarattıkları iskemi-reperfüzyon modellerinde kalsiyum dobesilatın etkinliğini aynı yöntemlerle histolojik ve makroskobik olarak göstermişlerdir.<sup>20</sup> Venöz göllenmenin ve trombüs oluşumunun ön planda olduğu akut hemoroid vakalarında kalsiyum dobesilatın etkinliği gösterilmiştir.<sup>31</sup>

Çalışmada yer alan uygulamalardan klinik işleyişle örtüşmesi zor olacak nokta, kalsiyum dobesilat'ın oral yolla verilmesidir.<sup>20.21</sup>

Kalsiyum dobesilat, piyasada -aynı zamanda tüm dünyada- sadece oral formda bulunmaktadır. Benzer sonuçlara sahip çalışmaların sayısı artıkça ilacın parenteral formunun üretimi için gerekli nedenler oluşmuş olacaktır.

Bu çalışmayla, klinikte görülme sıklığı yüksek bir dolaşım problemi simüle edilmiştir. Dolaşım probleminin yol açtığı sonuçların patofizyolojisiyle, farmakodinamik özellikleri örtüşen bir ilaç kullanılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç ortaya konulmuştur.<sup>25</sup> Bu sonuçtan yola çıkarak yapılacak çalışmaların, serbest flep cerrahisi sonrasında ortaya çıkabilecek morbiditelerin azaltılmasında yol gösterici olabileceğini düşünüyorum.

## ÖZET

Serbest flep uygulamaları sonrasında en sık görülen dolaşım problemleri, venöz yetmezlik problemleridir. Vasküler yetmezliğe uğrayan dokuda iskemi gelişmeye başlar. İskeminin süresiyle ilişkili olarak dolaşım normale dönmesiyle, reperfüzyon başlar ve bununla birlikte iskemi-reperfüzyon hasarı tablosu ortaya çıkar.

Wistar cinsi, albino erkek sıçanlarında, 3x5cm. boyutlarında, inferior epigastrik arter-ven bazlı fasyakütan ada flepleri kaldırıldı. 10'ar sıçandan oluşan 4 grup oluşturuldu. Pedikülün 2 saat klemplenmesiyle primer global iskemi, 2 saatlik reperfüzyon, venin 4 saat klemplenmesiyle sekonder venöz iskemi oluşturuldu. Klemp açıldı, 12. saatte tam kat deri biopsisi alındı. Sıçanlar 1 hafta süreyle gözlem altında tutuldu. İlaç grubuna 100mg/kg/gün kalsiyum dobesilat verildi.

Gruplar:

1- Sham grubu

- Flep modelinin yaşabilirliğini göstermek için oluşturuldu.

- Flep kaybı yaşanmadı

2- Primer global iskemi grubu

- Flep yaşayabilirliğine etkiyi göstermek için oluşturuldu

- Flep kaybı yaşanmadı

-

### 3- Konrol grubu

- Sekonder venöz iskemi oluşturuldu
- Fleplerde ortalama 540mm<sup>2</sup>'lik alanda nekroz gelişti. Bağ doku içinde ortalama 29,9 nötrofil tespit edildi.

### 4- İlaç grubu

- Sekonder venöz iskemi oluşturuldu, ilaç verildi.
- Fleplerde ortalama 252mm<sup>2</sup>'lik alanda nekroz gelişti ve ortalama 21 nötrofil tespit edildi.

Sonuçlar, Student T testiyle değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Nekroz alanlarının azalmasıyla nötrofil sayılarının düşmesi arasındaki ilişki için Pearson korelasyon testi yapıldı ve her iki azalma için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya konuldu.

Çalışmadan elde edilen istatistiksel olarak anlamlı sonuçların, flep cerrahi sonrasında gelişebilen venöz yetmezlik hallerinde kalsiyum dobesilatın kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

## SUMMARY

Venous vascular insufficiencies are major problems confronted during free flap surgery. Tissue ischemia starts with the onset of vascular insufficiency then with recovery of perfusion, a new concept, ischemia-reperfusion injury takes place.

We chose 40, Wistar, male, albino rats. We raised 3x5cm. sized, abdominal fascicutaneous skin flaps based on inferior epigastric pedicle. Pedicle clamped for 2 h. for primary global ischemia, flap perfused for 2h., major vein clamped for 4h. After reperfusion for 12h., skin biopsies are taken. All flaps are followed for 7 days. Drug group received 100mg/kg/ calcium dobesilate p.o.

Groups:

- 1- Sham group: Any degree of necrosis wasn't observed
- 2- Primary global ischemia group: Any degree of necrosis wasn't observed.
- 3- Control group: Exposed to secondary venous ischemia. Mean area of necrosis was 540mm<sup>2</sup>. Mean neutrophil count was 31.
- 4- Drug group: Exposed to secondary venous ischemia. Mean area of necrosis was 252mm<sup>2</sup>. Mean neutrophil count was 21.

Results:

Decrease at flap mean necrosis area and mean neutrophil count between control and drug groups is evaluated with Student T test. The decrease at mean flap necrosis area and mean neutrophil count with administration of calcium dobesilate found statistically significant.

The decrease at mean flap necrosis area and mean neutrophil is found statistically significant with Pearson correlation test.

Statistically significant results in this investigation revealed the administration of calcium dobesilate in case of venous insufficiencies during flap surgery.

## KAYNAKLAR

1. Ames A. 3rd., Wright R.L., Kowada M., Thurston J.M., Majno G. Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon Am. J Pathol 1968; Feb 52(2):437-53.
2. May J.W. Jr, Chait L.A., O'Brien B.M., Hurley J.V. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. Plast Reconstr Surg 1978; Feb;61(2):256-67.
3. Weiss S.J. Tissue destruction by neutrophils. N Engl J Med 1989; 320:365-70.
4. Marzella L., Jesudass R.R., Manson P.N., Myers R.A., Bulkley GB. Functional and structural evaluation of the vasculature of skin flaps after ischemia and reperfusion. Plast Reconstr Surg 1988; May 81(5):742-50.
5. Lee C., Kerrigan C.L., Tellado J.M. Altered neutrophil function following reperfusion of an ischemic myocutaneous flap. Plast Reconstr Surg 1992; May 89(5):916-23.
6. Lee C., Kerrigan C.L., Neutrophil localization following reperfusion ischemic skin flaps. Plast Reconstr Surg 1992; May 89(5):910-5.
7. Inauen W., Granger D.N., Meininger C.J., Schelling M.E., Granger H.J., Kvietys P.R. An in vitro model of ischemia/reperfusion induced microvascular injury. Am J Physiol 1990; Jul 259(1Pt1):G134-9.

8. Forman M.B., Virmani R., Puett D.W. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; Mar 81(3 suppl.):IV69-78.
9. Proctor K.G., Shatkin S Jr. Arachidonic acid metabolites: basic concepts relevant to plastic surgery. *J Reconst Microsurg* 1988; Oct 4(5):421-6.
10. Proctor M. Leukocyte adhesion in the host defense and tissue injury *Clin Immunol Immunopathol* 1991; Sep 60(3):333-48.
11. Cetinkale O, Bilgic L, Bolayirli M. et al: Involvement of neutrophils in ischemia-reperfusion of inguinal island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:153-160.
12. Hjortdal et al. Venous ischemia in skin Flaps: Microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93(2):366-74.
13. Del Maestro R.F., Thaw H.H., Björk J. et al. Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980; 492:43-51.
14. Kaminski P., Proctor K.G. Attenuation of no-reflow phenomenon, neutrophil activation and reperfusion injury in intestinal microcirculation by topical adenosine. *Circ Res* 1989; Aug 65(2):426-35.
15. Bernhardt J., Tschudi M.R., Dohi Y., Gut I., Urwyler B., Buhler F.R., Luscher T.F.. Release of NO from human smooth

muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; Oct 180(2):907-12.

16. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennett T., Palmer R.M., Moncada S. Control of regional blood flow by endothelium-derived NO. *Hypertension* 1990; May 15(5):486-92.
17. Ma XL, Weyrich A.S., Lefer D.J., Lefer A.M. Diminished basal NO release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circ Res* 1993; Feb 72(2):403-12.
18. Ruiz E., Tejerina T. Calcium Dobesilate increases endothelium-dependent relaxation in isolated rabbit aorta. *Gen Pharmac* 1998; 5:713-18.
19. John Brunet et al. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive species-induced capillary permeability in the rat. *Europ J Of Pharmac* 1998; 358:213-20.
20. Szabo et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *Europ J Of Pharmac* 2001; 428:277-86.
21. Tejerina T., Ruiz E. Calcium dobesilate: Pharmacology and future approaches *Gen. Pharmac* 1998; 31(3):357-360.
22. Petry J.J., Wortham K.A. The anatomy of the epigastric flap in the experimental rat. *Plast Reconstr Surg* 1984; Sep 74(3):410-3.

23. Harashina T., Sawada Y., and Watanabe S. The relationship between venous occlusion time in island flaps and flap survival *Plast Reconstr Surg* 1977; 60:92-98.
24. Angel M, Mellow C, Knight K, et al. Secondary ischemia time in rodents: Contrasting complete pedicle interruption with obstruction. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85(5):789-93.
25. Kerrigan C. L., and Daniel R. K. Critical ischemia time and the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 61:986-92.
26. Kerrigan C. L., Zelt R. G. and Daniel R. K. Secondary critical ischemia time of experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74:522-28.
27. Willemart G., Knight K. R., Daexamathasone treatment prior to reperfusion improves the survival of skin flaps subjected to secondary venous ischemia *British J Plast Surg* 1998; 51:624-628.
28. Surovi H., Michael R., Van Scott and Robert M. Lust Myocardial ischemia-reperfusion injury is enhanced in a model of systemic allergy and asthma *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:1720-1725.
29. Finseth F., and Adeberg, M. G. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs *Plast Reconstr Surg* 1978; 61:738-42.

- 30.** Wizman P., and Kerrgan C.L. Acute venous injury: Comparison of secondary venous and arterial occlusion J Reconstr Microsurg 1991; 7:281-89.
- 31.** Sarabia M., Sara L., Vivas J., Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemoroidal crises Current Therap Research 2001; july 62(7):524-529.
- 32.** Acland R. Signs of patency in small vessel anastomosis. Surgery 1972; Nov 72(5):744-8.