

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNE BAĞLI
VAZOKONSTRÜKSİYON ÜZERİNE PERİFERİK
VAZODİLATATÖR UYGULAMASININ ETKİSİ

Dr. Tamer ŞAKRAK

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. A. Aydan KÖSE

ESKİŞEHİR

2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Tamer ŞAKRAK'a ait 'Hiperbarik oksijen tedavisine bağlı vazokonstrüksiyon üzerine periferik vazodilatör uygulamasının etkisi' adlı çalışma jürimiz tarafından Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Cengiz ÇETİN Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi A.D	İmza
Üye	Doç. Dr. A. Aydan KÖSE Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi A.D.	İmza
Üye	Doç. Dr. Yakup KARABAĞLI Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi A.D.	İmza

Eskişehir Osmangazi üniversitesi tıp fakültesi Yönetim Kurulunun/..../.....
Tarih ve/.... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında geçirdiğim ihtisas sürem boyunca bilgi ve birikimleriyle daima kılavuzum olan sayın hocalarım Prof. Dr. Cengiz ÇETİN'e, Doç. Dr. Aydan KÖSE'ye ve Doç. Dr. Yakup KARABAĞLI'ya; dayanışma içerisinde birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma; bilimsel düşünce gücüne sonuna kadar güvendiğim Op. Dr. Emre KOÇMAN ve Op. Dr. Ceyla ÖZBAYOĞLU'na; tekrar vurgulama gereğini hissettiğim ve çalışmalarım süresince her zaman yanımda olan tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Aydan KÖSE'ye; ihtisas sürem boyunca aile olabilmenin tüm sorumluluğunu tek başına üstlenerek bana sonsuz destek sağlayan eşim Şule GÜÇLÜ ŞAKRAK'a candan şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Şakrak T. Hiperbarik oksijen tedavisine bağlı vazokonstriksiyon üzerine periferik vazodilatatör uygulamasının etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir 2009. Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) ekstremitelerde, replantasyon sonrası sağ kalımı arttırmak amacıyla kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Literatürde, HBOT sırasında meydana gelen refleks vazokonstriksiyonun total kan akımında %20 azalmaya neden olduğu ancak bunun tolere edildiği bildirilmektedir. Çalışmanın amacı: parmak gibi periferik uzuv replantasyonlarında, HBOT'a bağlı refleks vazokonstriksiyonun iskemik etkilerini, periferik vazodilatatör kullanarak deneysel ortamda araştırmaktır. Çalışmada 5 grupta, toplam 35 adet Spruge-Dawley rat kullanıldı. 1. Grupta (n=7), kuyruklar tamamen devaskülarize edilerek takibe alındı, 3. günden itibaren total nekroz geliştiği ve kuyrukta random beslenme potansiyelinin olmadığı gösterildi. 2. Grupta (n=7), kuyruklar devaskülarize edildi, 1 arter 2 ven anastomozu yapılarak takibe alındı. 14. günde, 4 denekte 5-13 cm arasında değişen nekrozlar meydana geldi. 3. Grupta (n=7), anastomoz sonrası 8. saatten başlamak üzere 2.5 atm/90 dk/gün dozunda 7 gün süreyle HBOT uygulandı. 14. günde, 3 denekte 7-12 cm arasında değişen nekrozlar meydana geldi. 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05). 4. Grupta (n=7), anastomoz sonrası deneklere 8. saatten başlamak üzere 2.5 atm/90 dk/gün dozunda 7 gün süreyle HBOT uygulandı. Uygulamadan 30 dk önce 10 mg/kg/gün dozunda sildenafil sitrat intraperitoneal olarak verildi. 5. Grupta (n=7), deneklere anastomoz sonrası 8. saatten itibaren 7 gün süreyle sadece 10 mg/kg/gün dozunda sildenafil sitrat verildi. 4. ve 5. grup 14.gün takiplerinde iskemi bulgusuna rastlanmadı. Ayrıca diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). HBOT 'a bağlı refleks vazokonstriksiyonun esas etkisi metarteriyol ve arteriyol düzeyindedir. Vazokonstriksiyonun, uygulama öncesi verilen sildenafil sitrat ile bloke edilmesi, replante uzuvda yaşam oranını anlamlı olarak arttırmıştır. Ayrıca tek başına sildenafil sitrat kullanımı replante uzuvda yaşam oranını anlamlı derece arttırmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hiperbarik oksijen tedavisi, sildenafil sitrat, rat kuyruk revaskülarizasyon modeli, refleks vazokonstriksiyon.

ABSTRACT

Sakrak T. The effects of periferic vasodilatator appication on vasoconstriction after hyperbaric oxygen theraphy. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Eskişehir,2009. HBOT has been used after replantations to increase survival of extermites. It is reported that reflex vasoconstriction which is seen during the HBOT reduced 20 % of total blood flow to extremities, but this could be tolerated. Aim of this study is to research the effect of a peripheral vasodilatator on reflex vasoconstriction of HBOT in periheral replantation as digits. In our study we used 35 spruge-dawley type rats and divided into 5 group. In group 1 (n=7) tails are devascularized completely and after the 3th day it is observed that there is no random blood flow pattern of tails and total necrose. In group 2 (n=7) tails are devascularized and anostomosed 1 arter and 2 vein, 4 of the tails seen necrose between 5-13 cm distally at 14 th day. in group 3 (n=7) HBOT is applied 2.5atm/90min/day for 7 days which is started after the first 8 hour of the inosculation. In our follows 3 of tails became necrose between 7-12 cm distally at 14th day. There is no statistical difference between group 2 and 3(p>0.05). in group 4 (n=7), HBOT is applied 2.5atm/90min/day for 7 days 8th hour after anastomosis. we injected 10mg/kg/day sildanafil sitrate intraperitoneally 30 min. before the process. In group 5 (n=7) we injected only sildanafil sitrate 10mg/kg/day after the 8 th hour of inosculation. 14 day follows both group 4 and 5, there is no significant finding that shows ischemia. Moreover, there is no statistical difference between the other groups (p< 0.05). Reflex vasoconstriction of HBOT is effective on arteriolar level, and blood supply of distal of extremities is from arteriols it is expected that severe ischemia due to HBOT. Blocking the vasoconstriction by injection sildanafil sitrate increases suvival of replant. In addition, using only sildanafil sitrate increased survival of replant meaningfully.

Key words: Hyperbaric oxygen theraphy, sildanafil citrate, rat tail revascularization model, reflex vasoconstriction.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mikrocerrahi'nin Tarihsel Gelişimi	3
2.2. Periferik Uzun Amputasyonları ve Mikrocerrahi	5
2.3. Hiperbarik Tıbbın Tarihçesi	7
2.4. Oksijen ve Oksijenin Farmakokinetiği	8
2.5. Yardımcı Tedavi Yöntemi Olarak HBOT	9
2.6. HBOT'a Bağlı Refleks Vazokonstriksiyon	21
2.7. Periferik Bir Vazodilatatör Olarak Sildenafil Sitrat	22
2.8. Rat Kuyruk Anatomisi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Deney Protokolü	26
3.2. Sildenafil Sitrat Süspansiyonunun Hazırlanması	27
3.3. Cerrahi Prosedür	27
3.4. Deneklere HBOT ve Sildenafil Sitratın Verilmesi	34
3.5. Deneklerin Takibi ve Parametrik Ölçümler	35
3.6. Oxygen to see (O2C) Cihazı ve Çalışma Prensipleri	36
3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi	37
4. BULGULAR	38
4.1. Makroskopik Bulgular	38
4.2. Parametrik Ölçümler	43
4.3. İstatistiksel Analiz Sonuçları	47

	Sayfa
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	59
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
Ang-1	Anjiyotensin-1
Atm	Atmosfer Basıncı
CCl ₄	Karbontetraklorür
c-GMP	Siklik guanodin monofosfat
cm	Santimetre
CN	Siyanür
CO	Karbon monoksit
CO ₂	Karbon dioksit
ECHM	European Committee for Hyperbaric Medicine
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
gr	Gram
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
Hgb	Hemoglobin
İCAM-1	İntrasellüler Adezyon Molekülü - 1
K ⁺	Potasyum
L	Litre
ml	Mililitre
mm	Milimetre
n ⁰	Nötron
NO	Nitrik oksit
O	Oksijen atomu
O ₂	Oksijen molekülü
P	Perfüzyon ya da Basınç
Pa	Parsiyel Basınç
P ⁺	Proton
PDE	Fosfodiesteraz
pGE ₂	Prostaglandin E 2
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
UHMS	Undersea Hyperbaric Medicine Society
V	Ventilasyon
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
V/P	Ventilasyon-perfüzyon oranı

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Basınç – Çözünmüş O ₂ eğrisi	10
2.2. Sildenafil Sitratın biyokimyasal formülü	22
2.3. Rat kuyruk vasküler anatomisi	23
3.1. Kuyruklara işaret sütürü konulması	26
3.2. Kuyrukta cilt fleplerinin planlanması	28
3.3. Cilt fleplerinin kaldırılması	28
3.4. Arter üzerindeki faysa insizyonunun planlanması	28
3.5. Median kaudal arter ve konkomitant venin diseksiyonu	28
3.6. Arter ve venin birbirinden ayrılması	28
3.7. Arterden çıkan sirküler dalların kesilmesi	28
3.8. Lateral kaudal artere ulaşılması	29
3.9. Arter ve venlerin bağlanıp kesilmesi	29
3.10. Median kaudal arterin klamplenip kesilmesi	30
3.11. Artetere 0 ve 180 ⁰ sütürlerin konulması	31
3.12. Arter anastomozunun tamamlanması	31
3.13. Sağma testi	32
3.14. Ven anastomozunun gözle kontrolü	33
3.15. Cilt fleplerinin kapatılması	33
3.16. Kuyruk ateli	34
3.17. HBOT düzeneği	35
3.18. Kuyruk uzunluklarının ölçümü	36
3.19. O ₂ C cihazı ile saturasyon ölçümü	38
4.1. 1. kontrol grubunda nekroz ve otoamputasyon	38
4.2. 2. kontrol grubu 14. gün sonuçları	39
4.3. 1. deney grubu 14. gün sonuçları	40
4.4. 2. deney grubu 14. gün sonuçları	41
4.5. 3. deney grubu 14. gün sonuçları	42
5.1. Nitrik oksit etki mekanizması	54
5.2. Asimetrik dimetil arjinin etki mekanizması	55
5.3. Sildenafil sitratın vazodilatasyon etki mekanizması	56
5.4. Endotel hasarında sildenafil sitratın etkisi	58

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Basınç altında çözünmüş O ₂ değerleri	10
4.1. 2. kontrol grubuna ait O ₂ C ölçüm sonuçları.	43
4.2. 1. deney grubuna ait O ₂ C ölçüm sonuçları.	44
4.3. 2. deney grubuna ait O ₂ C ölçüm sonuçları.	45
4.4. 3. deney grubuna ait O ₂ C ölçüm sonuçları.	46
4.5. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi.	47

1. GİRİŞ

Periferik uzuv amputasyonları Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi pratiğinde sık karşılaşılan ve başarıyla tedavi edilebilen travmatik yaralanmalardır. Yaralanmanın oluş şekli, amputasyon seviyesi, vücudun başka bir bölgesinde yaralanma ya da dahili hastalık varlığı ve yaralanma ile cerrahi girişim arasında geçen zaman replantasyonun başarısını etkileyen önemli unsurlardır. Özellikle amputatın uygun zaman ve şartlarda hastaneye ulaştırıldığı giyotin tarzı yaralanmalar, baş parmak amputasyonları, amputasyon seviyesinin distal falanksta olduğu ya da yüzeysel fleksör tendonun kemiğe yapışma yerinin distalinde olduğu tek parmak amputasyonları, aynı elde birden çok parmakta amputasyon varlığı, orta palmar seviye amputasyonları ve çocukluk yaş grubundaki hastalarda meydana gelen amputasyonlar birinci derece replantasyon endikasyonları olarak kabul edilmektedir (1,2). Kritik iskemi süresini aşmış ya da sünme ve/veya ezilme tipi yaralanmalar sonrası ampute olmuş periferik uzuvlarda, replantasyon sonrası başarı şansı azalmıştır. Ancak bu yaralanmaların bir çoğunda replantasyon denenmektedir. Bu tür vakaların postoperatif takiplerinde sağ kalımı arttırmak amacıyla çeşitli medikasyonlar kullanılmaktadır. Bir çok kaynakta, doku perfüzyonunu arttırmak amacıyla Dextran 40, anastomoz hattındaki arteriyal trombüslerin önlenmesine yönelik heparin, erken dönem venöz trombüslerin önlenmesine yönelik aspirin ya da dipiridamol ve anksieteye bağlı vazokonstrüksiyonun azaltılmasına yönelik olarakta klorpromazin kullanımı önerilmektedir (3).

Kompleks yaralanmalar sonrası meydana gelen periferik uzuv amputasyonlarında replantasyon sonrası sağ kalımı arttırmak amacıyla Hiperbarik Oksijen Tedavisi'nin (HBOT) kullanımı işaret edilmekte ancak net ifadelerle endikasyon tanımlaması yapılmamaktadır (4,5). Özellikle replantasyon sonrası sağ kalım beklentisinin düşük olduğu olgularda HBOT'un sıkça kullanıldığı bilinmektedir (6).

Bizim klinik gözlemlerimiz, özellikle parmak seviyesindeki amputasyonlarda, replantasyon sonrası uygulanan HBOT'un yeteri kadar başarılı olmadığı yönündedir. HBOT sırasında meydana gelen damar içi yüksek O₂ (Oksijen) saturasyonu, vazomotor aktivite artışına yol açarak, damar düz kas hücrelerinde kasılma ve

vazokonstrüksiyon meydana getirir. Bu etki özellikle metarteriyol ve prekapiller seviyede belirgindir. Ayrıca kalp atım sayısı ve atım volümünde azalma meydana gelir (7). Bu periferik refleks vazokonstrüksiyonun ve kalp atım hacmindeki azalmanın, kanda çözülmüş O₂ düzeyinin artmış olması nedeniyle, doku oksijenasyonunu bozmadığı belirtilmektedir (8). Ancak özellikle kritik iskemi süresi sonrasında yapılan replantasyonlarda HBOT'a bağlı periferik refleks vazokonstrüksiyonun bu iskemiye şiddetlendirebileceği düşünülmüştür.

Çalışmanın amacı: periferik uzuv replantasyonlarında, HBOT'a bağlı periferik refleks vazokonstrüksiyonun sağ kalıma etkisini ve bu vazokonstrüksiyonun periferik vazodilatatör bir ajanla bloke edilerek, elde edilebilecek faydaları araştırmaktır.

Bu noktadan hareketle, parmak replantasyonları deneysel ortama aktarılmıştır. Bu amaca en uygun model olarak literatürde rat kuyruk replantasyon modeli işaret edilmektedir (9,10). Çalışmada HBOT'a bağlı periferik refleks vazokonstrüksiyonun etkilerini ortaya koyabilmek üzere, çalışmanın bir grubunda HBOT öncesinde deneklere periferik vazodilatatör ajan verilmiştir. Böylece HBOT'un refleks vazokonstrüksiyon etkisi ortadan kaldırılarak, sadece HBOT uygulanan ratlarla sağkalımın karşılaştırılması sağlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrocerrahinin Tarihsel Gelişimi

Vasküler cerrahi, tarihin eski dönemlerinden beri pek çok bilim adamının ilgisini çekse de, mikrovasküler tekniklere ait yayınlara 19. yüzyıl başlarından itibaren rastlanır. Mikrovasküler cerrahi tekniklerin son yıllarda başarıyla uygulanabilmesi 20. yüzyılda yaşanan teknolojik gelişmelere bağlıdır.

Literatürde vasküler cerrahiye ait yayınlara 19. yüzyıl başlarından itibaren rastlanmaktadır. 1897'de Murhpy, hasarlı damarları onarmak için damar uçlarından birini diğer ucuna içine geçirerek onarım yaptığı tekniği yayınlamıştır. Bu dönemde, damar onarımları sonrası başarı oranı, düşük olsa da, Murphy kendi tekniği ile yaralı bir femoral arteri başarıyla onarmıştır (11).

A. Carrel ve Guthrie, 20. yüzyılın başlarında, modern damar cerrahisinin temellerini atmışlardır. Bilinen ilk damar anastomozunu Murphy yapmış olsada, 1902 yılında, 120 derecelik açılarla sutur koymak suretiyle uç uca damar anastomozunu ilk tarif eden Carrel olmuştur. Çok çeşitli deney modelleri üzerinde çalışan Carrel ve Guthrie, 1912 yılında deneysel olarak mikrocerrahi teknikle organ nakilleri yapmış ve Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülünü kazanmışlardır (12,13).

Watts, uç uca arteriyel ve venöz anastomozlarda, anastomoz öncesi adventisyanın damar duvarından dikkatlice sıyırılması gerektiğini, cerrahi işlem sırasında en az intimal hasar yaratacak şekilde davranılmasını ve cerrahi alanın sık sık serumla ıslatılarak damarların kuru bırakılmamasını önermiştir (14). Bu esaslar temelinde çok sayıda arteriyel ve venöz anastomozu başarıyla uygulamıştır.

Özellikle II. Dünya Savaşı sırasında kazanılan deneyimler ve askeri teknolojiye yapılan yatırımlar tıbbi aletlerin de gelişmesini sağlamış, hızla gelişen damar cerrahisi, ampute olmuş ekstremitelerde yapılan cerrahi onarımların başarı oranını anlamlı olarak arttırmıştır (15). Bu dönemi izleyen zaman diliminde mikrocerrahinin ilerlemesi, operasyon mikroskoplarının, mikrocerrahi aletlerin ve sütürlerin gelişimiyle paralel olmuştur.

Mikrocerrahide operasyon mikroskobu ilk kez 1921 yılında İsveç'te Nylen tarafından kullanılmıştır. Ancak bu dönemde yeterli incelikte sütürlerin üretilmemiş olması, 2-3 mm'den daha ince damarların anastomozunu olanaksız kılmıştır (16). 1951 yılında Zeiss modern ameliyat mikroskobunu kullanıma sunmuştur.

1960'ta Jacobson ve Suarez ilk kez 2 mm'den küçük çaplı damarlarda başarılı anastomozlar yapmışlardır. Jacobson, kuyumcu aletlerinden modifiye ettiği aletlerle, 1,4 mm. çapında damar anastomozları yapmış ve literatürde ilk kez "Mikrovasküler Cerrahi" terimini kullanan bilim adamı olmuştur (17).

İnsanda ilk replantasyon, 1962'de Malt ve McKhann tarafından yapılmış, 10 yaşındaki bir hastada travmatik kol amputasyonuna replantasyon uygulanmıştır (18,19).

1963 yılında Kleinert ve Kasdan tarafından subtotal başparmak amputasyonu olan bir hastaya revaskülarizasyon uygulanmıştır (20).

10 mikron çaplı mikrocerrahi sütürlerin üretilmesiyle mikrocerrahide yeni bir dönem başlamıştır. Buncke ve Schultz tarihte ilk kez, deneysel olarak ampute edilmiş tavşan kulağını, 1 mm.'den küçük damarlara anastomoz uygulayarak replante etmeyi başarmışlardır. Bu çalışma, 1964 yılında Kansas'ta Plastik Cerrahi Araştırma Toplantısı'nda sunulup, 1966'da yayınlamıştır (21). Bu olay bir çok bilim adamı tarafından modern mikrocerrahinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (14).

Benzer tarihlerde Komatsu ve Tamai, ilk kez tamamen ampute olmuş bir başparmağı replante etmeyi başarmışlardır (22).

İlk başarılı mikrovasküler serbest doku transferi ise, 1969 yılında Buncke ve McLean tarafından gerçekleştirilmiş, geniş bir skalp defektine omentum aktarılmıştır (23).

20. yüzyılın son çeyreğinde, mikrocerrahi alanında sayısız gelişmeler yaşanmış, mikrocerrahi uygulamaları, bir çok cerrahi branş tarafından başarıyla uygulanır hale gelmiştir. Bununla birlikte, gerek serbest doku aktarımlarında gerekse ampute uzuvların replantasyonlarında yaygın olarak mikrocerrahi tekniğin kullanımı, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'yi, mikrocerrahinin lokomotifine haline getirmiştir.

Dünyadaki gelişmeler ülkemizde de yakından takip edilmiş, Gülgönen 1978 yılında ilk replantasyon ve ayaktan ele parmak transferini gerçekleştirilmiştir. İlk serbest fibula transferi ise Baş tarafından 1988 yılında gerçekleştirilmiştir (24).

Günümüzde mikrocerrahi tekniklerin rafine edilmesi ve cerrahların deneyimlerinin artmasıyla, serbest doku aktarımında %98'e varan başarılar elde edilebilmektedir. Defektlerin en benzer doku ile ve en az zarar vererek onarılabilmesi çabası, Taylor'un "Anjiyozom" tanımlamasına dayanan perforatör flepler ve serbest

tarzda serbest fleplerin (*free style free flaps*) kullanımını doğurmuştur (25). Böylece “Süpermikrocerrahi” ve “Supramikrocerrahi” kavramları ortaya çıkmıştır. Bu gelişmeler klasik rekonstrüksiyon merdivenini tersine döndürmüş ve her defektin serbest doku aktarımı ile onarılabilmesini mümkün hale gelmiştir (26).

2.2. Periferik Uzuv Amputasyonları ve Mikrocerrahi

Ülkemizdeki plastik cerrahi kliniklerinde yaygın olarak el ve parmak amputasyonları ile karşılaşmakta ve başarılı replantasyonlar uygulanmaktadır. Parmak replantasyonlarında başarı oranı, yaralanmanın oluş şekline, amputasyon seviyesine, amputasyonun komplet ya da inkomplet oluşuna ve cerrahi müdahaleye kadar geçen iskemi süresine bağlıdır. Giyotin tarzı düzgün kesilerde başarı oranı yüksek iken, ezilme ve avülsiyon tipi amputasyonlarda daha düşüktür. Yüzeysel fleksör tendonların parmağa tutunma seviyesinin distalindeki amputasyonlarda, replantasyon sonrası fonksiyonel kazanım yüz güldürücüdür. Özellikle vasküler pediküllerin bir kısmının ya da tamamının sağlam kaldığı inkomplet amputasyonlarda başarı oranı yüksektir. Yaralanma sonrası 36. saatte yapılan başarılı replantasyonlar bildirilmekle birlikte iskemi süresinin 6-8 saati aşmaması, replantasyonda başarı oranını arttırmaktadır (2).

Waikakul ve ark. 552 hastalık bir seride çeşitli seviyelerdeki parmak amputasyonlarında replantasyon sonrası %92.9 başarı oranı bildirmişlerdir (1). Özçelik ve ark. yayınladıkları 82 vakalık bir seride distal parmak amputasyonlarındaki replantasyon sonrası başarı oranını %61.2 olarak bildirmişlerdir (27).

Replantasyon sonrası komplikasyonlar başarı oranını etkileyen diğer bir faktördür. Akut dönemde, arteriyel yetmezlik ve venöz göllenme replantın kaybına neden olabildiği için önemlidir. Arteriyel yetmezlik, vazospazm ya da trombüs nedeniyle meydana gelmektedir. Bunu önlemek için, hastanın sakinleştirilmesi, ekstremitenin hareket etmeyecek şekilde sabitlenmesi, ısıtılması, replantasyon hattının basınçtan korunması ve gerekirse intravenöz bolus heparin uygulaması önerilmektedir (3). Arteriyel yetmezliğin erken saptanması durumunda, ilk 4-6 saatteki reeksplorasyonların az da olsa başarılı olabildikleri bildirilmektedir (3,27). Replantasyon sonrası vazodilatasyonun devamı amacıyla pGE1 deneysel olarak kullanılmış ve vazospazmı önlediği, anti iskemik ve doku koruyucu etkileri olduğu

gösterilmiştir (28). Bununla birlikte, replantasyon sonrası kalıcı vazodilatasyon sağlayacak medikasyonlar ve bunların sağkalıma etkisi konusunda, ayrıntılı çalışmalar bulunmamaktadır.

Venöz yetmezliğin nedeni olarak cerrahi tekniğin yetersizliği gösterilmektedir. Baskısız pansuman ve sürekli elevasyon uygulanması, venöz yetmezliğin önlenmesinde önemlidir. Tedavi amaçlı ise 6-8 gün süreyle tırnak yatağından pencere açılarak, heparinli mayi kullanmak suretiyle dışa akıtma yöntemi önerilir (3). Replante edilen kısma sülük yapıştirılarak venöz göllenmenin önlenmesi diğer bir yöntemdir. Sülüğün ağız salgısında bulunan 'Hirudo Medicinalis' lokal olarak heparin benzeri etki sağlayarak kanın pıhtılaşmasını engellemekte ve sülük tarafından venöz kanın sürekli emilmesine izin vermektedir (2,29).

Replantasyon sonrası postoperatif bakımda, asetil salisilik asit, klorpromazin, dextran 40 ve tercihen narkotik analjezikler önerilmektedir. Dextran 40, 50 ml bolus sonrası 25 ml/saat ya da 10 ml/kg/24 saat dozunda 5-7 gün önerilir. Dextran 40 kullanımının amacı; bu makromolekülün yanında damar içi sıvıya da çekerek doku perfüzyonunu arttırmaktır. Asetil salisilik asit 325 mg/gün ve dipiridamol 150 mg/gün olarak verilir. Bu ajanların özellikle venöz trombüs oluşumunu azalttığı yönünde bilgiler bulunmaktadır. Klorpromazin 75 mg/gün 3 doza bölünerek verilmelidir (28,30). Böylece anksiyeteye bağlı vazospazmın önlendiği belirtilmektedir. Postoperatif bakımda intravenöz heparin uygulaması sünme ya da ezilme tipi yaralanmalarda önerilmektedir (30). Bununla birlikte bazı kliniklerde postoperatif analjezi dışında hiçbir medikasyon uygulanmamaktadır.

HBOT, özel bir düzenekle hastaya yüksek basınç altında %100 doygunlukta oksijen (O₂) solutulması ve dolaşıma fazla miktarda O₂ geçmesini sağlayarak, periferik dokulara daha fazla O₂ iletilmesi esasına dayanır. Bu düzenek; içine hasta ya da hastaların girebildiği, kontrollü bir şekilde basınçlı O₂ uygulanabilen kapalı bir ortamdır.

Özellikle sünme tarzı ve ezilme yaralanmalarına bağlı uzuv amputasyonlarında, replantasyon sonrası başarıyı arttırmak amacıyla yardımcı tedavi yöntemleri önerilmekte, HBOT'da bu yöntemler arasında önemli bir yer tutmaktadır (31). Büyük ekstremite amputasyonlarında ve iskemi reperfüzyon hasarını önlemede HBOT kullanımına dair yayınlanmış klinik ve deneysel çalışmalar vardır (32). Ancak

dijital arter seviyesindeki replantasyonlarda, HBOT'un yeri ve başarı oranına etkisi hakkında net bilimsel veriler bulunmamaktadır.

2.3. Hiperbarik Tıbbın Tarihçesi

Hiperbarik tıbbın tarihçesi, oldukça geçmiş zamana dayanmakta ve insanoğlunun su altına olan ilgisi ve bu yöndeki girişimleriyle paralellik göstermektedir. Hiperbarik tıbbın gelişim süreci, su altı teknolojilerinin gelişmesi, temel fizik kurallarının bulunması ve yüksek basınç altında solunan oksijenin, canlı üzerindeki fizyolojik etki mekanizmalarının çözümlenmesiyle ivme kazanmıştır.

HBOT'nin teorik temellerinin oluşturulması Rönesans Dönemine denk gelir. Bu dönemde Toricelli'nin barometrik ölçüm yapan aygıtı icat etmesi (1644); Pascal'ın atmosfer basıncının rakımla ilişkili olarak değişkenlik göstermesini açıklaması ve temel hidrostatik kuralları bulması (1653); Boyle (1661) ve Mariotte'nin (1676) ideal gazlarda basınç-hacim ilişkisini ortaya koyan çalışmalarıyla HBOT'un temelleri oluşturulmuştur.

HBOT'un tarihsel gelişiminde en önemli araştırmacılardan biri şüphesiz ki Paul Bert'dir. Paul Bert, tüm dünyaca bilinen '*La Pression Barométrique*' isimli merkezinde HBOT ile ilgili birçok çalışma yapmıştır. HBOT uygulamasının canlı organizma üzerindeki erken ve geç dönem olumlu ve olumsuz etkilerini araştırmış, özellikle halen literatürde 'Paul Bert Etkisi' olarak bilinen, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki toksik etkiye ve bunun oluş mekanizmasına dikkat çekmiştir (1878).

İzleyen dönemde Lorrain Smith, yüksek basınçlı oksijenin pulmoner etkilerini ortaya koymuştur. Benzer tarihlerde (1895) Haldane, ilk olarak deneysel olarak karbon monoksit (CO) ve O₂ retansiyonu üzerinde çalışmış ve sonuç olarak CO toksikasyonlarında, HBOT kullanımını önermiştir (33).

Yüksek basınç altında O₂ verilerek hasta tedavi denemeleri ilk olarak Fransa'da 19. yüzyıl ortalarında yapılmıştır. Junod, 1834 yılında yüksek basınçlı O₂'in, insan üzerindeki faydalı etkilerini tariflemiştir. Provaz ve Tabarie, çeşitli hastalıkları tedavi etmek için hastalara yüksek basınç altında O₂ vermişlerdir (34).

Bu zamandan sonra Avrupa merkezli olarak, şaşırtıcı sayıda HBOT merkezleri kurulmuştur. Benzer tarihlerde modern anlamda ilk basınç odası Kanada'da tasarlanmıştır.

20. yüzyılda HBOT üzerine sayısız deneysel çalışmalar yapılarak, HBOT uygulamasının canlılar üzerindeki etki mekanizmaları ayrıntılarıyla ortaya konulmuştur. Gerçek manada HBOT, dünyada ilk kez 1936 yılında, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) Dekompresyon Hastalığı ve Gaz Embolileri'nin tedavisinde kullanılmaya başlamıştır (35). 1959 yılında ise ilk kez Borema tarafından kardiyak cerrahide, asistolik kalbi tedavi etmek için, 1961 yılında ise Brummelkamp tarafından Gazlı Gangren tedavisinde kullanılmıştır.

Klinik uygulamaların hızla artması sonucu, HBOT uygulamalarını ve endikasyonlarını standardize etmek amacıyla 1976 yılında ABD merkezli olarak *Undersea and Hiperbaric Society of Medicine* (UHMS) isimli komite kurularak çalışmalarına başlamış ve HBOT için endikasyonlar tanımlanmıştır. 1990 yılında ise Avrupa merkezli olarak kurulan *European Committee for Hiperbaric Medicine* (ECHM) belirleyici bir merkez olarak çalışmalarını sürdürmektedir.

2.4. Oksijen ve Oksijenin Farmakokinetiği

O₂ molekülü, iki adet oksijen (O) atomunun birleşmesinden meydana gelir. O atomunun molekül ağırlığı 16 olup, 8 adet proton (p⁺) ve 8 adet nötron (n⁰) taşıdığını gösterir. O₂ molekülünün molekül ağırlığı ise 32 dir. O₂'nin molekül ağırlığının 32 olması demek, 1 mol O₂'nin 32 gram (gr) ağırlığında olması demektir ve 1 mol O₂'de, 6.022x10²³ adet molekül bulunur (36). Bu sabit çarpan 'Avogadro sabiti' olarak adlandırılır.

O₂ havada %20.95 oranında bulunur ve miktar olarak azottan sonra ikinci sıradadır. Fizyolojik olarak, bir ortamdaki gazın miktarını belirtmek için o gazın yüzdesi değil, parsiyel basıncı belirtilir. Bir gazın sıvıda ve dolayısıyla kanda çözünen miktarı, onun tek başına oluşturduğu parsiyel basınçla orantılıdır. Ventilasyon sırasında alveollere ulaşan O₂ molekülü karbon dioksit (CO₂) ile karşılıklı olarak, alveol çevresindeki kapillerlere pasif difüzyonla ve konsantrasyon farkına göre taşınmaktadır. O₂ molekülünün bu geçişte kat ettiği mesafe 0.5-1 mikron kadar olup, surfaktan tabakası, alveoler epitel, bazal membran ve kapiller endotelinden oluşmaktadır. Akciğerlerde gaz alış verişinin olduğu toplam alveol yüzeyi yaklaşık 200 m² kadar olup, bu O₂ molekülünün kana sorunsuz geçişini sağlar. Akciğerlerden solunan O₂ molekülünün kana geçen miktarı 2 parametreye bağlıdır: Ventilasyon (V) ve perfüzyon (P).

Ventilasyon, dakikada solunan hava hacmini ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Perfüzyon ise alveol çeperindeki perialveolar kapillerlerden geçen kan akımını ifade eder. Sağlıklı bir bireyde ventilasyon/perfüzyon oranı (V/P) 0,8'dir. Yani dakikada solunan hava hacmi 4 litre (lt); bu sürede perialveolar kapillerlerden geçen kan akımı ise 5 lt'dir. Eforla alveol duvarındaki gerilimin artması, prostoglandin E₂ (pG E₂) salınımı yoluyla alveol çevresindeki kapillerlerde vazodilatasyona yol açar. Ayrıca ventilasyonun azaldığı durumlarda, hipoksiye bağlı olarak bölgesel perialveolar kapillerlerde refleks vazokonstrüksiyon meydana gelir. Bu iki mekanizma sayesinde, örneğin egzersiz halindeyken ventilasyonun artması perfüzyonu tetikler ya da istirahat halindeyken azalmış ventilasyon perfüzyonu yavaşlatır.

Sonuçta sağlıklı bir akciğerde V/P oranı sabit kalır. Sabit V/P oranıyla solunan oksijen kanda iki formda taşınır:

- 1- O₂'nin kanda çözünmüş formu
- 2- Hemoglobin (Hgb) e bağlı olarak (37).

O₂'nin büyük kısmı kanda Hgb'e bağlı olarak taşınmaktadır. Her 1 gr Hgb, 1.34 mililitre (ml) hacimde O₂ molekülü taşır ve bu miktar Hgb'in taşıyabileceği kapasitenin %97'sidir. Ortalama Hgb miktarının 15 mg/dl olduğu düşünülürse, kanda Hgb'e bağlı taşınan O₂ miktarı (15x1.34 =) 20.1 ml/dl'dir. 760 mmHg (1 Atm) basınçta, kanda çözünmüş olarak bulunan O₂ miktarı ise 2.3 ml/dl dir. Kanda bulunan bu serbest O₂ miktarı, aynı zamanda kandaki parsiyel O₂ basıncını (PO₂) oluşturur. Bu nedenle parsiyel basınç artışı ile kanda çözünen O₂ miktarı arttırılabilir. Her 1 mmHg basınç artışında kanda çözünmüş O₂ miktarı %0.003 ml artacaktır.

Bu ilişki

$$\% \text{ Oksijen Hacmi} = 0.003 \times \text{PO}_2$$

olarak ifade edilebilir. (Henry Yasası) HBOT'un temel prensibi, basınç artışı ile kanda çözünmüş O₂ miktarının arttırılması esasına dayanır (38).

2.5. Yardımcı Tedavi Yöntemi Olarak HBOT

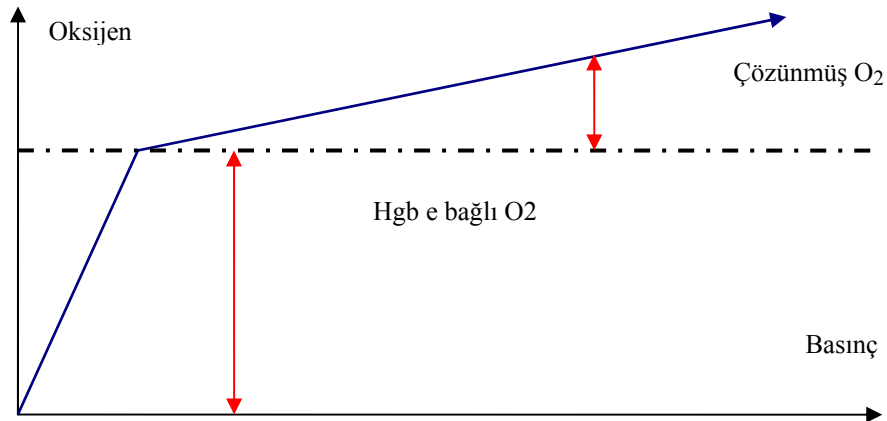
HBOT, bir basınç odasına alınan hastaya, 1 Atm basınçtan daha yüksek bir basınç altında %100 O₂ solutulması esasına dayalı yardımcı bir tedavi yöntemidir.

1 Atm basınç altındayken, 100 ml arteriyal kanda 22,3 ml O₂ bulunur (20 ml Hgb'e bağlı, 2,3 ml serbest halde). Venöz kanda ise bu miktar 14 ml dir. O₂'nin en önemli taşıma aracı olan Hgb'in O₂'ye olan doygunluğu %97'dir. Solunan havadaki O₂ saturasyonunun artırılmasıyla, Hgb'in O₂'ye doygunluğu %100 olsa bile, bu durum kanda taşınan O₂ miktarında çok az bir artışa neden olacaktır. Ancak O₂'nin parsiyel basıncı artırılarak, kanda çözülmüş haldeki O₂ miktarı ve dolayısıyla kanda taşınan toplam O₂ miktarı etkin şekilde artırılabilir (Tablo 2,1).

Tablo 2,1. Farklı basınç değerlerinde kanda taşınan O₂ miktarı. Basınç ve O₂ saturasyonu arttıkça, kanda taşınan O₂ miktarının artışına dikkat ediniz.

Total basınç	Solunun Hava	Solunan %100 O ₂
1 Atm	0.32 lt	2.09 lt
2 Atm	0.81 lt	4.4 lt
3 Atm	1.31 lt	<u>6.8 lt</u>

Tablo 2.1.'de görüldüğü gibi 3 Atm basınç altındayken %100 O₂ solunduğunda, kanda 6.8 ml/dl çözülmüş O₂ miktarına ulaşmak mümkündür. Bu miktar, Hgb'e bağlı O₂ olmadan bile periferdeki dokuların oksijen ihtiyacını karşılayabilecek düzeydedir (39) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Basınç ve O₂ saturasyonu artışıyla, kanda çözülmüş halde O₂'in açığa çıkması.

HBOT uygulaması temel olarak iki tür etkiye sahiptir:

- 1- Direk basınç etkisi
- 2- Basınç nedeniyle kanda daha fazla bulunan çözünmüş O₂ etkisi (40).

HBOT uygulamasının direk basınç etkisinden Dekompresyon Hastalığı'nda faydalanılır. *Boyle – Mariotte Kanunu*'na göre ($K=P/V$) bir gazın basıncıyla hacmi ters orantılı olup, bu oran bir sabit değerdir. Bu nedenle basınç arttırıldığında gaz hacmi azalacaktır ve emboliye neden olan gaz baloncukları çözünmür hale geçecektir (Rekompresyon Olayı). Bu mekanizma ile dekompresyon hastalığına bağlı periferik embolilerin önüne geçilebilir.

2.5.1. HBOT'un İnsan Vücudu Üzerine Etkileri

HBOT organizmada oluşturduğu etkiler başlıca 6 grupta özetlenebilir:

- 1- Anti hipoksik etki
- 2- Anti ödem etki
- 3- Anti toksik etki
- 4- Anti bakteriyel etki
- 5- Yara iyileşmesi üzerine etki
- 6- Kardiyovasküler sisteme etkileri

1- Anti Hipoksik Etki:

Uygulama sırasında dış ortam basıncının ve kanda çözünmüş O₂ miktarının artmış olması organların kanlanması ve doku perfüzyonunda birçok değişim meydana getirir. Dakikalık kalp atım sayısı orta derecede azalır. Bu azalma, direk basınç artışı etkisiyle parasempatik sistem aktivasyonuna ve kandaki PO₂ artışının etkisiyle sempatik sistemin inhibisyonuna bağlanmaktadır. HBOT sırasında özellikle metarteriyol ve prekapiller seviyede belirgin vazokonstrüksiyon meydana gelir. Bu vazokonstrüksiyonun oluş mekanizması tam olarak ortaya konmamış olsa da, damar duvarındaki düz kas hücrelerinin yüksek PO₂ nedeniyle uyarılması ve sempatik sistem aktivasyonunun etkili olduğu bilinmektedir. Bu vazokonstrüksiyona bağlı vücutta periferik direnç ortalama %15-20 oranında artmakta ve sistolik ve diyastolik kan basınçlarında da artma meydana gelmektedir. Ayrıca, vazokonstrüksiyona bağlı olarak periferik doku düzeyindeki kan akımında ortalama %20'lik bir azalma olur. Bu durum, 'Hiperbarik Hipoksi' dönemi olarak adlandırılır. Bu azalmanın kanda

çözünmüş haldeki yüksek O₂ varlığı nedeniyle doku tarafından rahatlıkla tolere edildiği bildirilmektedir. Hiperbarik hipoksi döneminde, beyin, kalp kası, çizgili kas dokusu, böbrekler, karaciğer ve barsakların kanlanması da azalma meydana gelir. Örneğin bu dönemdeki serebral kan akımındaki azalma %18, kalp kasının kan akımındaki azalma ise %20-30 civarındadır. Uygulama sona erdirildiğinde vazokonstriksiyon hızla çözülür (30 - 45 sn) ve bu durumun yerini 'Normobarik Hiperoksi' durumu alır. Bu durumda iken çevre dokulara yeterli kan akımı, yüksek O₂ içerikli olarak sağlanır. Normobarik hiperoksi durumu uygulama sonrası 20 - 240 dk arasında devam eder (39-41).

2- Anti Ödem Etki:

HBOT uygulaması sırasındaki hiperbarik hipoksi dönemi total perfüzyonu azaltarak, sonraki normobarik hiperoksi dönemi ise periferik vasküler geçirgenliği düzenleyerek anti ödem etki meydana getirir. Vasküler geçirgenliğin normale dönmesi ile venöz dönüş ve hasarlı bölgenin drenajı artar. Crush Sendromu, Kompartman Sendromu, beyin ödemi ve yanık olgularında HBOT'un anti ödem etkisinden büyük oranda faydalanılır (40-42).

3- Anti Toksik etki:

HBOT uygulaması, bakteriyel ekzotoksinlerin inhibisyonu ile Klostridyal Myonekroz'da etkilidir. Klostridyumların salgıladığı ekzotoksinlerden en önemlisi, hemoliz ve nekrozdan sorumlu olan alfa toksindir. Bu ekzotoksinler, kanda PO₂ basıncının 250 mmHg'ya ulaştığı durumlarda inaktive olurlar. Bu düzeyde PO₂, ortalama 3Atm basınç altında sağlanabilir. Ayrıca, başta CO olmak üzere, siyanür (CN), karbon tetraklorür (CCl₄) gibi gazların toksik etkilerinin de azaltır. Normalde CO, CN ve CCl₄ gibi toksik gazların Hgb'e afiniteleri, O₂'den çok daha fazladır ve bu sayede O₂'nin Hgb'e bağlanmasını önleyerek toksik etki gösterirler (Kompetitif İnhibisyon). HBOT uygulamasına bağlı olarak pO₂ artar ve O₂, Hgb'e daha güçlü olarak bağlanır. Kompetitif inhibisyon etkisi ortadan kaldırılır. Ayrıca kanda yüksek oranda bulunan çözünmüş O₂, periferik dokuların acil O₂ ihtiyacını büyük oranda karşılamaktadır (40,43-44).

4- Anti bakteriyel etki

HBOT uygulaması anaerobik, fakültatif anaerobik ve bazı aerobik bakteriler üzerine, serbest oksijen radikallerini (SOR) arttırarak, bakterisidal / bakteriyostatik

etkinlik gösterir. Anaerob ve fakültatif anaerob bakteriler, kendilerini bu radikallerden koruyabilecek Dismutaz, Katalaz ve Peroksidaz gibi anti oksidan enzimlere sahip olmadıkları için yaşamlarını sürdüremezler. Kronik osteomyelitin en sık nedeni *Stafilococcus aureus* olup, bu etkeni enfekte kemikten eradike edebilen tek yöntemin HBOT uygulaması olduğu ispatlanmıştır (40). HBOT uygulaması aminoglikozidlerin hücre membranından geçişini kolaylaştırarak sinerjistik etki gösterir (40,43).

5- Yara iyileşmesi üzerine etki

HBOT uygulaması fibroblastik aktiviteyi artırır ve kollajen sentezi artır. Epitelizasyonu desteklediği, neoanjiyogenezi indüklediği ve osteoblastik/osteoklastik aktivitenin optimizasyonunu sağladığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Yara ortamı, hipoksik, hipoglisemik, asidik, hiperlaktik ve hiperkarbikdir. Dolaşımın normal, immün sistemin sağlam olduğu haller dışında HBOT uygulaması kronik yara iyileşmesinde önemli fonksiyona sahiptir. Fibroblast aktivitesiyle kollajen sentezi ve fibriler yapının oluşmasında O₂'in büyük önemi vardır. HBOT uygulaması ile dokulara moleküler O₂ sağlanırken, uygulama sonrası gelişen rölatif hipoksik ortam kemotaktik etki gösterir. Çok sayıda makrofaj göçü olur ve kollajen sentezi tekrar indüklenir. Bu rölatif hipoksi ayrıca kapiller tomurcuklanmayı arttırarak neovaskülarizasyonu sağlar (39-42).

6- Kardiyovasküler sisteme etkileri

HBOT sırasında bir takım kardiyovasküler değişimler meydana gelir. Parasempatik aktivasyon ve sempatik sistemin inhibisyonuna bağlı olarak dakikalık kalp atım hızı azalır ancak kardiyak kontraktilite etkilenmez ve atım hacmi değişmez. Bradikardi nedeniyle dakikalık kardiyak atım hacmi %10-15 oranında azalır. Refleks olarak sistemik vasküler dirençte artış meydana geldiği için sistolik ve diyastolik kan basınçlarında artış meydana gelir. Buna bağlı olarak kardiyak ön yük artar. HBOT'un bu tür etkilerinin, kardiyak problemi olan hastalar tarafından rahatlıkla tolere edildiği bildirilmektedir (40,41).

2.5.2. HBOT'un Yan Etkileri:

En sık yan etki çeşitli organlarda oluşan barotravmadır. HBOT sırasında barotravma en sık orta kulakta meydana gelir. Orta kulak ile nazofarinks arasında uzanan östaki kanalı, 4 cm uzunluğunda bir tüp olup, orta kulak içerisindeki basıncın,

dış ortam hava basıncı ile eşitlenmesinden sorumludur. Yutkunma ve çiğneme sırasında, üstaki borusunun nazofarinkse açılan ağız hava geçişine izin vererek, orta kulağa hava pompalar ve dış ortam hava basıncı ile orta kulak içerisindeki basıncı eşitler. Böylece timpanik zarın her iki tarafında basınç dengesi korunur ve barotravma önlenir. HBOT sırasında Valsalva Manevrası yapamayanlarda ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi nedenlerle nazofaringeal ödemi olanlarda, üstaki fonksiyonu bozulur. Bu durumda orta kulağa yeterli hava akışı sağlanamaz ve timpanik zar üzerine etki eden basınç dengesi bozulur. Timpanik zar, dış ortam ve orta kulak arasındaki ortalama 60 mmHg'lık basınç farkına dayanıklıdır. Bu değerlerin üzerindeki basınç farklarında orta kulak barotravması meydana gelir. HBOT sırasında hastaya uygulanan 2,5-3 Atm basınç altında, üstaki borusu fonksiyon göremiyor ise timpanik zar üzerine etki eden basınç farkı 90 mmHg'ye kadar çıkar ki bu basınç farkı timpanik zar rüptürü için yeterlidir. Orta kulak barotravmasının ilk bulguları, ağrı, uğuldamaya ve çınlama iken, önlem alınmazsa bunu zar rüptürüne bağlı ciddi ağrı-acı hissi ve hemoraji takip eder (45). Ortakulak barotravması kadar sık görülmesine de, özellikle obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda basınçlı havanın direk solunmasına bağlı olarak akciğerlerde, pnömotoraksa kadar giden barotravmalar görülebilir. Yine bu basınçlı havanın direk solunması durumunda, alveol çevresindeki kan damarlarına yüksek miktarda gaz geçişi ile gaz embolileri meydana gelebilir.

Klinik olarak en ciddi yan etkiler üç odakta meydana gelir.

1. Merkezi Sinir Sistemi O₂ Toksikasyonu (Paul Bert Etkisi)

İlk kez 1878 yılında Paul Bert tarafından, 'La Pression Barometrique' isimli kitabında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. MSS'de O₂ toksikasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak 2 Atm üzeri pO₂ basınçlarında meydana gelir. Latent dönem, pO₂ düzeyi ile ters orantılıdır. 1.7 Atm'de 7 saatte, 1.8 Atm'de 3 saatte, 2 Atm'de 50 dk'da ve 3 Atm'de 30 dk'da MSS'de toksikasyon meydana gelir. HBOT uygulamasında her 30 dk'da bir kez olmak üzere uygulamaya 5-10 dk ara verilmesi ile bu durumu önleyebilir.

Tablo birden bire başlar. Fasiyal kızarma, terleme, bradikardi, ekstrasistoller, bulantı, kusma, perioral ve mimik kaslarında seğirmeler ilk bulgulardır. Uygulamaya devam edildiğinde dakikalar içerisinde öfori, anksiyete, davranış değişiklikleri,

görsel ve işitsel değişiklikler, vertigo, pareteziler, midriyazis, sanrılar ve konvülziyon meydana gelir. Konvülziyon tabloya sıklıkla eşlik eder ama daima olması gerekmez. İlk semptomlar başlar başlamaz uygulama sonlandırılmalı ve normal solunuma geçilmelidir. Gerektiğinde antikonvülzanlar ve genel anestezipler belirtileri önler ancak oluşacak serebral hasara bir etkileri yoktur. Anti oksidanlar (Vitamin E) koruyucu amaçla kullanılabilir. Uygulama kesildiğinde bulgular 5-10 dk'da geriler ve normale döner (40,46).

2. Pulmoner O₂ Toksisitesi (Lorrain –Smith Etkisi)

Pulmoner O₂ toksisitesi 0,5 Atm ve üzeri basınçtaki oksijene 10 saat süreyle maruz kalma sonucu meydana gelir. Toksikite oluşmasında HBOT uygulamasının basıncı ve süresi önemlidir. İlk bulgular solunum yolu enfeksiyonu tarzında iritasyon bulgularıdır. Bu iritasyon derin inspirasyon ile öksürük refleksine neden olur. Zamanla retrosternal ağrı ve kontrolsüz öksürük meydana gelir. Hasta istirahat halinde iken dispneiktir. Muayenede, burun mukozasında hiperemi, akciğerleri dinlemekle raller alınır. Akciğer grafileri patognomonik bir bulgu vermez, çok ileri olgularda pulmoner dansitede artış gösteren fibrotik alanlar görülür.

MSS tutulmasının akut başlaması, gürültülü seyri ve normobarik ortama dönmekle 5-10 dk içinde bütünüyle geçmesine karşın, sinsi başlayan pulmoner toksikasyon gelişim mekanizması nedeniyle bir kısır döngü oluşturan ve tedavisi güç olabilen bir patolojidir.

HBOT sırasında pulmoner O₂ toksikasyonunun oluşmaması için dikkatli olmak esas prensiptir. Tedaviye alınan her hastada tedavi başlamadan önce başlangıç değeri alınmak üzere ve daha sonra haftada bir veya şüphelenilen her durumda vital kapasite (VK) ölçümleri yapılarak pulmoner toksiste yakından izlenir. VK'de %10'luk bir kayıp pulmoner O₂ zehirlenmesi bulgusu kabul edilir ve geri dönüşlüdür. Bu durumda, HBOT protokolu yeni şartlara göre düzenlenerek tedaviye devam edilir (40,46).

3. Görsel Oksijen Toksisitesi:

O₂ toksisitesinin görsel etkileri, HBOT uygulamasının dozu ve uygulama süresinin yanı sıra, tedaviye alınan bireyin yaşına, bireyde göz problemlerinin önceden var olup olmadığına göre değişir.

Diyabetik ayak ülseri, kronik osteomyelit gibi hastalıkları nedeniyle uzun

süre ve her gün HBOT'a alınan hastalarda %20 - 40'ında görsel toksisite meydana gelir. Özellikle 50 yaşın üzerindeki hastalarda retinal damarlarda daralma olması nedeniyle risk fazladır. 2 - 4 hafta sonra başlayan ilerleyici miyopi geliştiği, hipermetrop olanlarda ise kırma kusurunun hafiflediği bilinmektedir. Geri dönüşlü olan miyopi, çok ender olarak kalıcı hale gelmektedir.

HBOT ile lens metabolizmasında değişiklik olabileceği ihtimali, özellikle 50 yaş üzerindeki ve erken evre kataraktı bulunan hastalarda katarakt gelişimine karşı dikkatli olmayı gerektirir. Görsel fonksiyonlar açısından önemli olan, O₂'in retina üzerindeki vazokonstriktif etkisidir. Normobarik hiperoksinin bu olumsuz etkisine karşın HBOT'un retinada hipoksi yarattığına dair bilgi yoktur.

O₂'in gözdeki toksik etkisi bakımından esas önemli olan '*Retrolental fibroplasia*' ise prematüre yenidoğanlarda arteriyel pO₂'ni normalin üzerine çıkaran uygulamalar sonucunda gelişen özel bir patolojidir (40,46).

HBOT'a bağlı barotravmaların önlenmesine yönelik olarak alınması gereken tedbirler, 2003 yılında İsviçre'de yapılan 6. Hiperbarik Tıp Konsensus Toplantısında standardize hale getirilerek yayımlanmıştır (47).

2.5.3. HBOT Uygulamasının Endikasyonları

HBOT ilk uygulanmaya başladığından itibaren dünya çapında yaygın olarak kabul görmüş ve bir çok hastalıkta tedavi/yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle ECHM'in öncülüğünde, Avrupa merkezli konsensus toplantıları düzenlenerek, HBOT'un teorik, teknik ve pratik sınırları belirlenmeye çalışılmıştır. Her konsensus toplantısı sonrası alınan kararlar, görüş birliğinin sağlandığı maddeler olarak deklare edilmiş ve kitaplaştırılmıştır.

7. Hiperbarik Tıp Avrupa Konsensus Toplantısı 2004 yılında Fransa'da yapılmıştır. Bu toplantıda, gerçek anlamda HBOT endikasyonlarının tanımlaması yapıldığından, yayımlanan sonuçlar önemlidir.

HBOT endikasyonları belirlenirken 'Kanıtı Dayalı Tedavi Prensipleri' temel olarak alınmıştır. Endikasyonları destekleyen deneysel ve klinik çalışmaların hangi özellikleri taşıması gerektiği tanımlanmış ve bu çalışmaların işaret ettiği endikasyonlar belirlenmiştir (5, 48).

HBOT'un kullanımını açık bir şekilde destekleyen deneysel ve klinik çalışmalar 6 seviye olarak sınıflanmaktadır:

- Seviye A: Birbiriyle uyumlu en az iki adet büyük çaplı, çift kör kontrollü, randomize çalışmayla desteklenen endikasyonlar.
- Seviye B: Çift kör, kontrollü, randomize olan ancak göreceli olarak küçük çaplı çalışmalarla desteklenen endikasyonlar.
- Seviye C: Bilir kişilerin konsensusa vardığı endikasyonlar.
- Seviye D: Bilir kişilerin konsensusa varmadığı, kontrolsüz çalışmalarla desteklenmiş endikasyonlar.
- Seviye E: Bilimsel hiçbir ispata dayanmayan durumlar.
- Seviye F: Asla kabul görmeyen durumlar.

Klinik deneyimler ve bilimsel veriler değerlendirilerek, HBOT endikasyonlarında 3 gruba ayrılmıştır:

- Tip1 Endikasyonlar: Jüri tarafından şiddetle tavsiye edilen ve HBOT uygulamasından hastanın kesin fayda göreceği ve HBOT'un tedavide kritik öneme sahip olduğu durumlar bu gruba dahil edilmiştir.
- Tip 2 Endikasyonlar: Jüri tarafından tavsiye edilen ve HBOT'un tedaviye yardımcı olduğunun bilindiği durumlar bu gruba dahil edilmiştir.
- Tip 3 Endikasyonlar: Jüri tarafından önerilmekle birlikte fayda/zarar oranının hastaya ve hastalığa göre değiştiği opsiyonel durumlar bu gruba dahil edilmiştir.

Bu sınıflamalara göre HBOT kullanım endikasyonları şunlardır:

1- CO İntoksikasyonu

CO intoksikasyonlu hastada, bilinç kaybı varsa ya da klinik olarak, nörolojik, kardiyak, respiratuar ve /veya psikolojik belirtiler ön plandaysa HBOT önerilmektedir (Tip 1, Seviye B). Ayrıca gebe hastalarda da HBOT önerilir (Tip 1, Seviye C).

2- Dekompresyon Hastalığı (Tip 1, Seviye A)

3- Gaz Embolisi

Her türlü gaz embolisinde HBOT şiddetle önerilir (Tip 1, Seviye C).

4- Anaerobik ve Mikst Bakteriyel Enfeksiyonlar

Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında, debritleme ve antibiyotik tedavisiyle birlikte HBOT şiddetle önerilmektedir (Tip 1, Seviye C)

5- Akut Yumuşak Doku İskemileri

Travmatik ezilme tipi yaralanmalarda, *Gustillo Tip 3* açık kemik kırıklarında HBOT şiddetle önerilir (Tip 1, Seviye B). Bununla birlikte, invaziv vasküler girişimler sonrası iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde, replante edilen ekstremitelerde amputasyonlarında HBOT kullanımı opsiyoneldir (Tip 3, Seviye C). Komplikeasyonlu cilt greftleri ve myokutanöz fleplerde ise HBOT önerilmektedir (Tip 2, Seviye C).

6- Radyoindüksiyonla Meydana Gelen Lezyonlar

Mandibular radyonekroz, radyasyon sistiti ve diş çekimi sonrası uygulanan radyoterapiye bağlı gelişen radyonekrozda HBOT şiddetle önerilir (Tip 1, Seviye B). Radyasyon proktit ve enteritinde, radyasyon uygulanmış ve protez konulmuş dokularda ve diğer kemiklerin radyonekrozunda HBOT önerilir (Tip 2, Seviye C). Laringeal radyonekroz ve merkezi sinir sistemi radyonekrozunda HBOT uygulaması opsiyoneldir (Tip 3, Seviye C).

7- Gecikmiş Yara İyileşmesi

Kronik iskemik yaralarda hasta %100 O₂ soluyorken ve 2.5 Atm basınç altındayken yara yerindeki transkutanöz O₂ basıncı 100 mmHg üzerinde ise HBOT önerilir (Tip 2, Seviye B). Aynı şartlarda transkutanöz O₂ basıncı 50 mmHg üzerinde ise HBOT önerilir (Tip 2, Seviye C). İnflamatuvar bir olay sonrası gelişen ve sadece konvansiyonel yöntemlerle tedavisi devam eden iyileşmesi gecikmiş yaralarda HBOT kullanımı düşünülebilir (Tip 3, Seviye C).

8- Osteomyelit

Düzenli antibiyotik tedavisi ve cerrahi tedavi uygulanmasına rağmen 6 hafta süreyle klinik gerileme göstermeyen osteomyelit olgularında HBOT önerilir (Tip 2, Seviye C). Ayrıca mandibula dışındaki diğer kranial yapılar ve sternal osteomyelitte HBOT, cerrahi tedavi ve spesifik antibiyotik tedavisi ile eş zamanlı olarak kullanılmalıdır (Tip 2, Seviye C)

9- Post Anoksik Ensefalopati

Post anoksik ensefalopatide HBOT opsiyonel olarak kullanılabilir (Tip 3, Seviye C).

10- Yanıklar

Genel vücut alanının % 20'sinden fazlasını tutan 2. derece ve daha üzeri

derinlikteki yanıkların tedavisinde, HBOT opsiyonel olarak kullanılabilir (Tip 3, Seviye C).

11- Sensoriyonöral İşitme Kaybı (Tip 2, Seviye C)

12- Oftalmolojik Hastalıklar

Akut oftalmolojik iskemilerde HBOT opsiyonel olarak kullanılabilir (Tip 3, Seviye C)

13- Nöroblastoma (Evre 4)

Evre 4 nöroblastoma olgularında HBOT, konvansiyonel tedavi yöntemleriyle kombine edildiğinde tedaviye katkı sağlamaktadır (Tip 2, Seviye C).

14- Pnömatosis Sistoides İntestinalis

Peritonit, perforasyon ve barsak nekrozu gibi akut komplikasyonları olmayan ve sessiz seyreden *Pnömatosis Sistoides İntestinalis* olgularında HBOT cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılabilir. Opsiyoneldir (Tip 3, seviye C).

15- Diğer Endikasyonlar

UHMS tarafından da HBOT kullanımına yönelik olarak, benzer endikasyonlar açıklanmıştır. Endikasyonların belirlenmesinde 'Kanıt Dayalı Tedavi Prensipleri' temel alınmıştır (49).

1- Hava ya da gaz embolisi

2- CO toksikasyonu

3- CN ile komplike olmuş CO toksikasyonu

4- Klostridyal Myozit ve myonekroz (Gazlı Gangren)

5- Ezilme tipi yaralanmalar, kompartman sendromu ve diğer akut iskemik yaralanmalar

6- Dekompresyon hastalığı

7- İyileşmeyen problemlili yaralar

8- Bazı anemiler

9- İntrakraniyal abse

10- Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları

11- Dirençli osteomyelit

12- Yumuşak doku ve kemikte radyasyon hasarı

13- Komplike cilt greftleri ve flepler

15- Termal yanıklar

ECHM ve UHMS ortak bir konsensus ile endikasyonlarında küçük değişiklikler yaparak, ortak bir endikasyon listesi de yayınlamışlardır.

UHMS ve ECHM'nin ortak bildirdiği, HBOT uygulama endikasyonları 5 sınıfta toplanmıştır (48).

- Tip 1 Endikasyonlar (Seviye A)

HBOT uygulamasının şiddetle tavsiye edildiği, elde edilecek faydanın tartışmasız üstünlüğü olduğu durumlardır.

- CO zehirlenmesi
- *Crush* Sendromu
- Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi
- Osteoradyonekroz (mandibula)
- Yumuşak doku radyonekrozu
- Dekompresyon hastalığı ve diğer gaz embolileri
- Anaerobik tek ve mikst enfeksiyonlar

- Tip 2 Endikasyonlar (Seviye B)

HBOT uygulamasının tavsiye edildiği, fayda sağlama olasılığının yüksek olduğu durumlardır.

- Diyabetik ayak
- Enfeksiyon, vasküler vasküler tıkanma gibi nedenlerle komplike hale gelmiş cilt greftleri/muskulokutan flepler
- Kemik osteoradyonekrozu (mandibula dışı kemikler)
- Radyasyon proktiti ve enteriti
- Radyasyona bağlı yumuşak doku lezyonu
- İmplant ya da iradiye doku cerrahisi
- İskemik Yaralar
- Refrakter kronik osteomyelit
- Stage 4 nöroblastoma

- Tip 3 Endikasyonlar (Seviye C)

Opsiyonel durumlar. Hastanın kliniği ve özellikleri göz önüne alınarak, yarar/zarar dengesine göre elde edilecek faydayı hastanın hekiminin belirlediği durumlardır

- Post anoksik ensefalopati
- Larinks radyonekrozu
- Radyasyona bağlı kraniyal sinir hasarı
- Post vasküler reperfüzyon hasarı
- Ekstremitte replantasyonları
- %20 üzeri 2. derece yanık
- Akut iskemik oftalmolojik hastalık

- Diğer endikasyonlar (Seviye D ve E)

Kontrollü çalışmaların olmadığı ya da hiç çalışma yapılmamış ve uygulanmasında güçlü şüphelerin bulunduğu durumlardır.

- Post sternotomi mediastiniti
 - Strok
 - Orak hücreli anemi
 - Malign otitis eksterna
 - Akut miyokard enfarktüsü
 - Femur başı nekrozu
 - *Retinitis pigmentosa*
 - Bell paralizi
- } Seviye E

- Kontrendike Olanlar

- Serebral palsi
- Multiple skleroz
- Fetoplasental yetmezlik

2.6. HBOT'a Bağlı Refleks Vazokonstrüksiyon

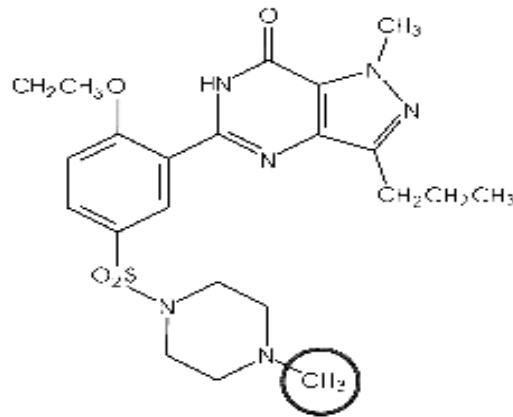
HBOT sırasında hasta basınç odasında iken ve basınç tedavi edici doza ulaştığında (2,5 - 3 atm), hastaya eş zamanlı olarak %100 satras-yonda O₂ solutulmaktadır. Yüksek basıncın etkisiyle, hastanın kanında çözünmüş haldeki O₂ miktarı arttırılmakta ve böylece evre dokulara daha fazla O₂ iletilmesi sağlanmaktadır. Kanda znmş haldeki O₂, özellikle arteriyal sistemde metarteriyol ve prekapiller seviyede bulunan sfinkterlerin kasılmasına yol açarak, refleks vazokonstrüksiyona neden olur. Granger ve arkadaşları, yüksek basınçlar altındaki O₂'in metarteriollerden daha büyük yapıdaki arterlerde

vazokonstrüksiyon yaptığını deneysel olarak göstermişlerdir (50). HBOT sırasında meydana gelen refleks vazokonstrüksiyon, uygulama bitene kadar devam eder ve bu dönem ‘Hiperbarik Hipoksi’ dönemi olarak isimlendirilir. Hiperbarik Hipoksi döneminde organ ve dokulara göre farklılık olmakla birlikte, dokunun total kan akımında ortalama %20’lik bir azalma olur. Ancak kanda çözülmüş haldeki O₂ varlığı nedeniyle çevre doku perfüzyonu bozulmaz.

HBOT’a bağlı refleks vazokonstrüksiyonun oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte başlıca iki mekanizmadan bahsedilmektedir;

- Yüksek O₂ saturasyonuna bağlı direk sempatik aktivasyon ve/veya parasempatik inhibisyon.
- Yüksek saturasyondaki O₂’nin direk damar duvarına olan etkisi. Bu etkinin; ya damar endotelinde Asetil kolin’in (Ach) ve dolayısıyla NO’in etkisinin baskılanmasına ya da vazokonstrüktif etkili Lökotrienlerin (LT) aktive olmasına bağlı olduğu savunulmaktadır (39,40-41).

2.7. Periferik Bir Vazodilatör Olarak Sildenafil Sitrat



Şekil 2.2. Sildenafil sitratın biyokimyasal formülü.

Sildenafil Sitratın kimyasal formülasyonu ‘1-[[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-yl)-4-etoksifenil]sülfonil]-4metilpi perazin sitrat’ olup, spesifik bir 5-Fosfodiesteraz (5-PDE) enzim inhibitörüdür (Şekil 2.2.)

Fosfodiesteraz enzimi özellikle periferik vasküler yapıların endotelinde bulunan ve Potasyum (K⁺) kanalları aracılığıyla damar düz kasında vazodilatasyon

yapan siklik guanidin monofosfatın (c-GMP) yıkımını sağlar. Dolayısıyla sildenafil sitrat, 5-PDE enzimini inhibe ederek, ortamdaki c-GMP'nin etkinliğini artırır ve periferik vazodilatasyona neden olur (51).

2.7.1. Sildenafil Sitratin Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri

Sildenafil sitrat oral alımda gastrointestinal sistemden hızla emilir. Maksimum Plazma Konsantrasyonuna (MAK), oral alımdan sonra 30 - 120 dk arasında ulaşır (ortalama 60 dk). Mutlak oral biyoyararlanım ortalama olarak %40'dır (%25-%63 arasında değişir). Sildenafil sitrat insanlarda 5-PDE enzimini, in vitro olarak 3.5 nM konsantrasyonda % 50 oranında inhibe eder. İnsanlarda 100 mg'lık tek bir oral dozu takiben sildenafil sitratin ortalama maksimum serbest plazma konsantrasyonu yaklaşık 18 ng/ml veya 38 nM'dir.

Sildenafil sitrat yemekle birlikte alındığında gastrointestinal sistemden absorpsiyonunda ortalama 60 dk'lık bir gecikme olur. Oral alımdan yaklaşık 180 dk sonra kanda en yüksek seviyesine ulaşır. Sildenafil sitratin vücut dağılımına ait ortalama kararlı durum hacmi 105 litre (L) ya da 1.5 L/kg'dır ve bu değer ilacın vücut dokularına yeterli miktarda dağıldığını gösterir.

Hem sildenafil sitrat hem de sildenafil sitratin dolaşımdaki en önemli aktif metaboliti olan '*N-desmetil* metaboliti', yaklaşık %96 oranında plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Plazma proteinlere bağlanması total ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. Sildenafil sitrat karaciğerde, özellikle *CYP3A4* (majör yol) ve *CYP2C9* (minör yol) mikrozomal enzimleri ile metabolize edilir. Sildenafil sitrat, N-demetilasyon yolu ile dolaşımdaki majör metabolitine dönüşür. Bu metabolitin, sildenafil sitrata benzer şekilde 5-PDE selektivitesi mevcuttur. N-desmetil metabolitinin 5-PDE enzimi için gösterdiği inhibisyon kapasitesi, sildenafil sitratin gösterdiği inhibisyon kapasitesinin yaklaşık yarısıdır. Bu metabolitin plazma konsantrasyonları, sildenafil sitrat için ölçülen plazma konsantrasyonunun yaklaşık %40'ıdır. N-desmetil'de metabolize olur ve terminal yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. Sildenafil sitratin 3-5 saatlik terminal faz yarılanma ömrünün bileşkesi olarak vücut klerensi 41L/saattir. Oral veya parenteral verilen sildenafil sitratin vücuttan atılımı, ağırlıklı olarak metabolitleri şeklinde feçesle (yaklaşık %80'i) ve daha az bir miktarda idrarla (yaklaşık % 13'ü) olur (51,52-53).

Özellikle 65 yaş üzeri hastalarda, sildenafil sitrat klerensinin azalması

nedeniyle, normalden yaklaşık %40 oranında daha fazla serbest sildenafil sitrat plazma konsantrasyonu sağlanır. Kreatinin klerensinin ≤ 30 mL/ dak. altında olduğu ileri renal yemezlilik durumunda, plazma ilaç konsantrasyonları artar. Hafif ve orta derece karaciğer yetmezliklerinde sildenafil sitratın klerensi belirgin olarak azalır (51).

2.7.2. Sildenafil Sitratın Endikasyonları

Sildenafil sitratın bilinen tek endikasyonu erektil disfonksiyonun semptomatik tedavisidir. Özellikle pediatrik pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımına yönelik ciddi çalışmalar devam etmektedir (54,55).

2.7.3. Sildenafil Sitratın Kontrendikasyonları

Sildenafil sitrat, periferik vazodilatasyon ile uyumlu olarak, nitratların hipotansif etkilerini potansiyelize eder. Bu nedenle NO açığa çıkaran bileşikler (amil nitrat, butil nitrat gibi) veya nitratların herhangi bir formu ile beraber (Nitrogliserin, isosorbid mononitrat, isosorbid nitrat, pentaeritritol tetranitrat, eritritol tetranitrat, isosorbid dinitrat, fenobarbital gibi) verilmesi kontrendikedir.

Non-arteritik anterior iskemik optik nöropatisi olanlarda hipotansif etkilerinden dolayı kontrendikedir.

Sildenafil sitrat, seksüel aktivitenin tavsiye edilmediği hastalarda (stabil olmayan anjina gibi ciddi kardiyovasküler bozukluklarda) önerilmez.

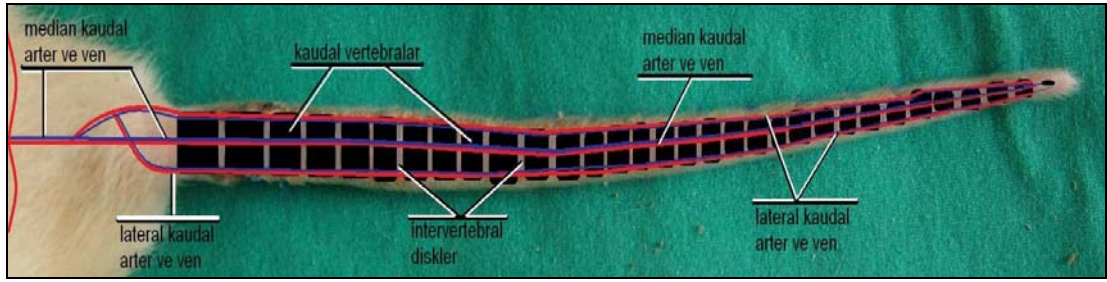
Sildenafilin güvenilirliği aşağıdaki hasta gruplarında çalışılmamıştır dolayısıyla daha ileri bilgi edininceye kadar bu hastalarda kullanılması kontrendikedir:

- 1- Ciddi karaciğer yetmezliği, hipotansiyon(Kan basıncı< 90/50 mmHg),
- 2- Geçirilmiş miyokard enfarktüsü olanlar,
- 3- Retinitis pigmentosa gibi herediter dejeneratif retinal bozukluğu olanlar (bu hastaların az bir kısmında genetik retinal fosfodiesteraz bozukluğu vardır) (51,52).

2.8. Rat Kuyruk Anatomisi

Rat kuyruk anatomisine bakıldığında 28-32 adet vertebra içerdiği görülür. Kuyruk uzunluğu boyunca uzanan ve kemik yapıyı tamamen saran tendinöz yapılar, ileri geri hareket edebilmekte ve kuyruğun hareketini sağlamaktadır. Kuyruk, ratlarda

en önemli denge organıdır. Kuyruğun major arteri, eksternal iliyak arterden köken alan ve kuyruğun ventralinde uzanan median kaudal arter ve konkomitan venidir. Kuyruğun her iki yanında ise birer adet lateral kaudal arter ve konkomitan venleri uzanır. Median kaudal arter ve konkomitan veninden, belirli aralıklarla intervertebral mesafeye sirküler dallar çıkar ki, bu damarlar vertebral kemik yapı ve spinal kordun beslenmesine destek olurlar (56,57) (Şekil 2.3.)



Şekil 2.3. Rat kuyruğunun vasküler anatomisi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezinde (TICAM) yapıldı. Çalışma öncesinde, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ve Deneysel Hayvanları Araştırmaları Alt Komisyonu'nun onayı alındı. (07,05,2008 onay no.101) Çalışmada 35 adet 300 - 350 gr ağırlığında *Sprague-Dawley* cinsi erkek rat kullanıldı. Deneklerin bakımı, sınırsız su ve kuru pelet ile yapıldı. Her rat için ayrı bir kafes temin edildi. Çalışma boyunca ortam sıcaklığı 20 °C olarak korundu.

3.1. Deneysel Protokolü

Ratlar 5 gruba ayrıldı. Birinci grup (n=7) 1. Kontrol grubu, ikinci grup (n=7) 2. Kontrol grubu, üçüncü grup (n=7) 1. Deneysel grubu (HBOT grubu), dördüncü grup (n=7) 2. Deneysel grubu (HBOT + sildenafil sitrat grubu) ve beşinci grup (n=7) 3. Deneysel grubu (sildenafil sitrat grubu) olarak belirlendi.

Çalışmada cerrahi işlem aynı çalışmacı tarafından gerçekleştirildi ve cerrahi işlem uygulanan tüm ratlar, gruplara rasgele olarak dağıtıldı. Anestezi, intraperitoneal yolla verilmek üzere 80 mg/kg dozunda Ketamin (*Ketalar 500 mg. Flakon.* Pfizer İlaçları Ltd. Şti., 34347 Ortaköy-İstanbul) ile sağlandı. Tüm gruplarda anestezi sonrası kuyruk uzunlukları ölçülerek kayıt altına alındı. Her deneğin kuyruğuna distalden proksimale doğru 1 cm aralarla 5/0 prolene ile işaret amaçlı cilt sütürü konuldu (Şekil 3.1.). Kuyruk dolaşımının etkilenmemesi için, sütürler kuyruğun dorsal yüzüne ve yüzeysel olarak atıldı. Bu şekilde, çalışma süresince kuyruklarda nekroz uzunluğu değerlendirilirken meydana gelebilecek retraksiyonun, yanıltıcı olmaması, sütürlerin sayılması yöntemiyle ölçümlerin doğru olarak yapılması sağlandı.



Şekil 3.1. Deneklerin kuyruklarına 1 cm aralarla işaret sütürü konulması.

3.2. Sildenafil Sitrat Süspansiyonunun Hazırlanması

Deneklere intraperitoneal olarak verilecek olan sildenafil sitrat, orijinal molekül olarak piyasada bulunan (*Viagra tablet 100mg*. Pfizer İlaçları Ltd. Şti., 34347 Ortaköy-İstanbul) müstahzardan elde edildi. İlacın müstahzar formunda 1/5 oranında sildenafil sitrat bulunmaktadır. Deneklere verilecek ilaç miktarının belirlenmesinde bu oran göz önüne alınarak hesaplama yapıldı. Uygulama sırasında ilacın tam olarak çözünmüş halde bulunması ve sistemik dolaşıma kolayca geçebilmesi için Hidroklorik Asit (HCl) ile süspansiyon yapıldı. Bu amaçla: 50 ml distile sudan 1.25 ml eksiltilerek, yerine 1.25 ml HCl eklendi. Böylece 0.25 Normallik (N) bir solüsyon elde edilmiş oldu (HCl, 1 N'dir). Müstahzar tabletlerin dış film kaplamaları soyulduktan sonra, 1000 mg. sildenafil sitrat içerecek şekilde (toplam ağırlık 5 gr, 10 adet 100 mg.'lık *Viagra* tablet) toz haline getirildi ve hazırlanan solüsyona eklendi. Böylece 0.5 ml süspansiyonda 10 mg. sildenafil sitrat mevcudu sağlandı.

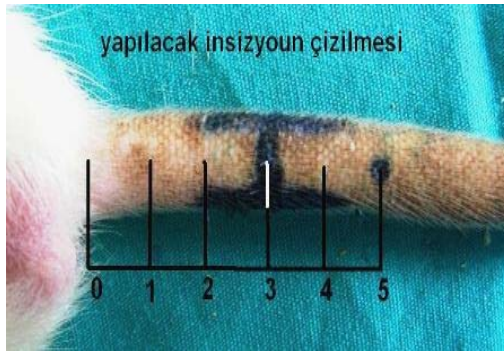
Ratlara uygulama öncesinde, 0.5 ml süspansiyon, 2 ml serum fizyolojik (SF) ile sulandırılarak, 0.05 N'lik HCl içeren, 2.5 ml'sinde 10 mg. sildenafil sitrat içeren süspansiyon elde edildi (58).

3.3. Cerrahi Prosedür

Ratlar; anestezi sonrası sırtüstü yatırılarak 4 ekstremitesinden ayrı ayrı sabitlendi. Kuyruğun ventral yüzü temizlendikten sonra proksimal 3. cm'sinde, kuyruk aksına paralel uzanan H şeklinde çizim yapıldı. H harfinin her iki kolu, kuyruğun 2. ve 4. cm'sini geçmeyecek şekilde uzatıldı. Genişliği ise lateral yüze taşmayacak şekilde planlandı. İnsizyonu takiben künt ve keskin diseksiyonla, proksimal ve distal cilt flepleri kaldırıldı. Flepler sağlam cilt üzerine devrilerek, 5/0 prolen ile cilde sütüre edildi Böylece, kuyruk ventralinde yerleşmiş olan median kaudal arter ve konkomitan ven trasesinde, ortalama 3 cm uzunluğunda bir eksplorasyon alanı sağlandı (Şekil 3.2. ve 3.3.).

Median kaudal arteri örten fasya, arter trasesi boyunca ve kenardan yapılan bir insizyonla kaldırıldı. Böylece işlem sırasında arterin hasar görmesi önlendi. Fasya insizyonunu takiben, önce yüzeye daha yakın görünen median kaudal arter, sonrasında konkomitan ven diseke edildi (Şekil 3.4, 3.5. ve 3.6.). Bu sırada arterin

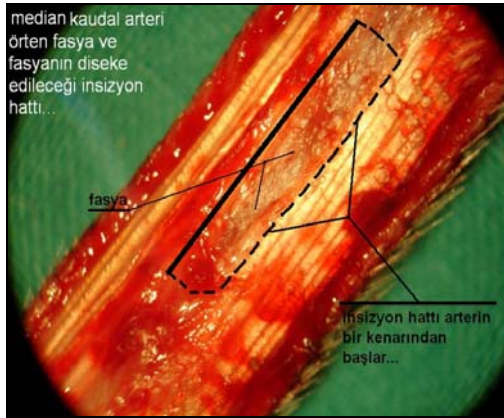
intervertebral mesafeye verdiği sirküler dallarda kesildi (Şekil 3.7.).



Şekil 3.2. Rat kuyruğunun ventral yüzünde cilt fleplerinin planlanması.



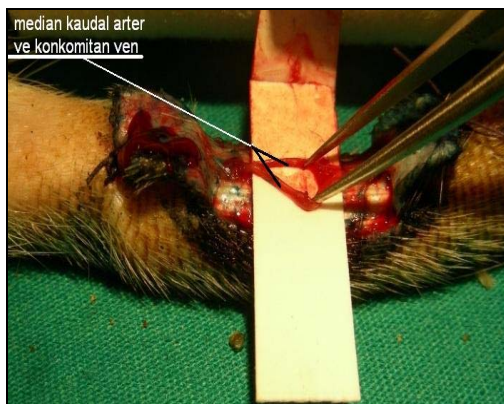
Şekil 3.3. Cilt fleplerinin kaldırılması



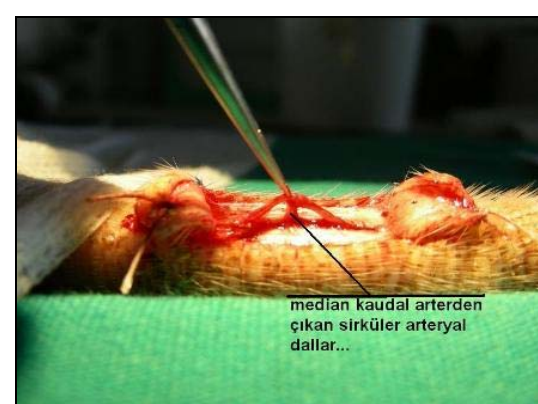
Şekil 3.4. Median kaudal arteri örten fasya üzerinde insizyonun planlanması.



Şekil 3.5. Median kaudal arter ve konkomitan venin diseksiyonu.



Şekil 3.6. Median kaudal arter ve konkomitan venin birbirinden ayrılması.



Şekil 3.7. Median kaudal arterden çıkan intervertebral dalların kesilmesi.

İkinci aşamada, ilk insizyon hattının orta noktasından (H şeklinin ortadaki kolu seviyesi, kuyruğun proksimal 3. cm'si) insizyon hattı kuyruk lateraline doğru yaklaşık 0,5 cm uzatıldı. Proksimal ve distalde oluşan flepler devrildiğinde, lateral kaudal arter ve konkomitan venini açıkta bırakan V şekilli eksplorasyon alanı sağlandı (Şekil 3.8.). Bu alanda lateral kaudal arter ve venlerde diseke edildi. Tüm deneklerde, dijital kumpas yardımıyla yapılan median kaudal arterler çap ölçümleri $0,5 \pm 0,02$ mm, lateral kaudal ven çap ölçümleri ise $0,6 \pm 0,05$ mm olarak saptandı.

1. Kontrol grubunda diseksiyon sonrası median ve lateral kaudal arterler 6/0 prolenle bağlanarak kesildi (Şekil 3.9. A ve B). Böylece kuyruğun beslenmesini sağlayan arteriyel dolaşım sonlandırılmış oldu.



Şekil 3.8. Laterale uzatılan cilt insizyonuyla lateral kaudal arter ve vene ulaşılması.

A



B



Şekil 3.9.A. Median kaudal arter ve konkomitan venin bağlanıp kesilmesi. B. Lateral kaudal arter ve konkomitan venin bağlanıp kesilmesi.

2. Kontrol grubunda, ratların kuyruk arter ve venleri aynı şekilde diseke edilerek kesildi (Şekil 3.10.). Sonrasında median kaudal artere 10/0 daylon sütür ile her iki lateral kaudal vene ise 11/0 prolene ile uç uca anastomoz uygulandı. İlk olarak 180 derecelik iki sütür, sonrasında 90 derecelik diğer tesbit sütürleri kondu. Tesbit sütürlerinin arasına birer sütür konularak, toplam 8 sütür ile anastomoz sağlandı (Şekil 3.11. ve 3.12.).

Lateral kaudal venlerin median kaudal artere göre daha küçük çaplı ve damar duvarının daha ince olması nedeniyle ven anastomozunda 11/0 prolene kullanıldı.



Şekil 3.10. Median kaudal arterin klemlenerek kesilmesi.



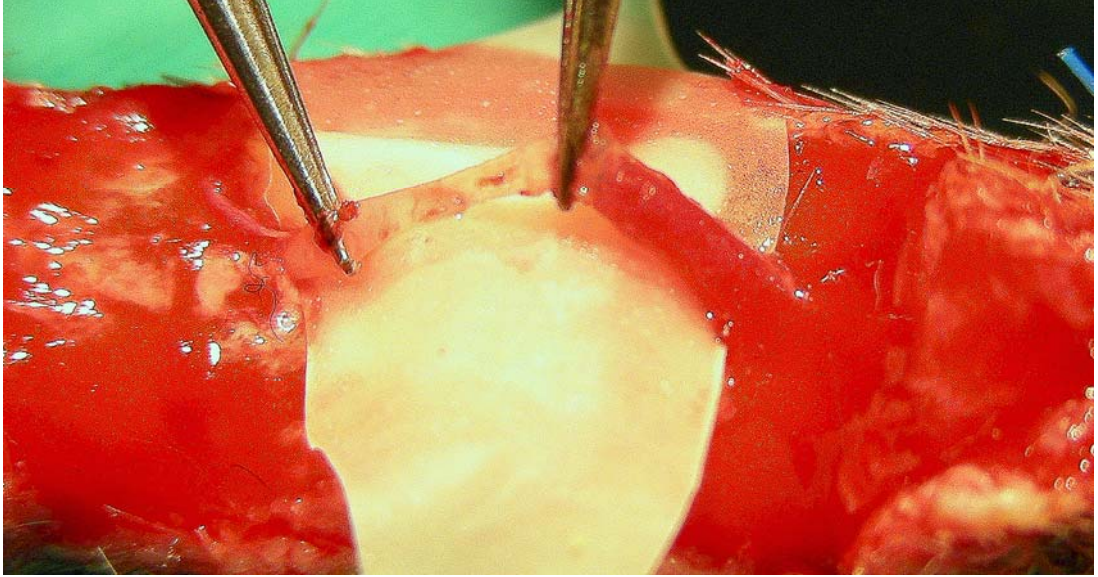
Şekil 3.11. Median kaudal artere 0 ve 180°'lik sütürlerin konulması.



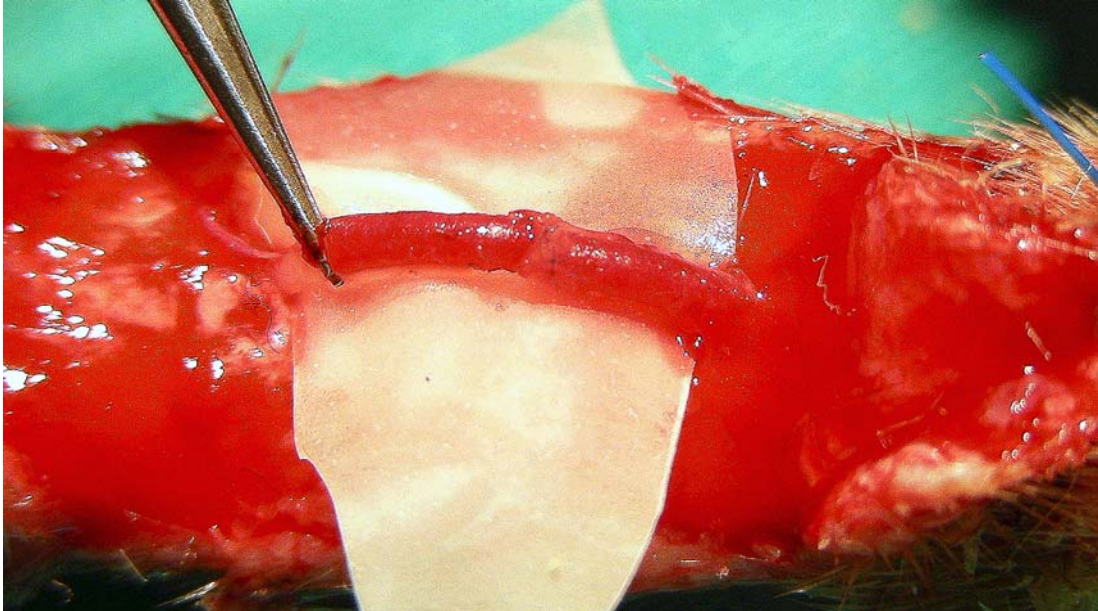
Şekil 3.12. Median kaudal arterin 8 adet sütürle uç uca anastomozu.

Klempelerin açılmasını takiben, arteriyal anastomozlar sağma testi ile (Şekil 3.13. A ve B), venöz anastomozlar ise görsel olarak distal dolunun izlenmesiyle kontrol edildi. (Şekil 3.14.)

A



B



Şekil 3.13. A. Median kaudal arterdeki anastomoz hattının distal segmentinin *Jeweller Forcepsler* yardımıyla sağılması. B. Sağma testi sonrası kanın anastomoz hattından geçtiğinin ve distal segmenti doldurduğunun görülmesi.

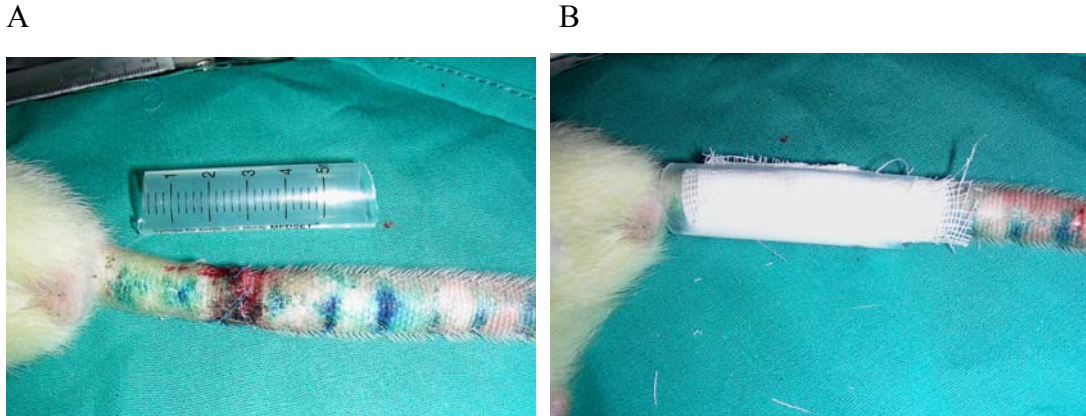


Şekil 3.14. Median kaudal arter ve lateral kaudal venin anastomozu sonrası görünüm.
Lateral kaudal ven anastomoz kontrolü görsel olarak yapıldı.

Anastomoz tamamlandıktan sonra proksimal ve distale devrilen fleplerin tespit sütürleri kesilerek anastomoz hattının üstü kapatıldı ve 5/0 prolene ile 2 adet sütür konuldu (Şekil 3.15.). Yara yeri steril gazlı bez ile sarılarak, 5 cc.'lik enjektörlerden hazırlanan kalıplarla atele alındı. Atel, kuyruk üzerinde kaymaması için 5/0 prolene ile dorsal kuyruk cildine sabitlendi (Şekil 3.16. A ve B). Böylece 1 arter 2 ven anastomozu ile periferik organ revaskülarizasyon modeli oluşturuldu ve takibe alındı.



Şekil 3.15. Cilt fleplerinin sütüre edilmesi ve anastomozların üzerinin kapatılması.



Şekil 3.16.A. 5 cc.'lik enjektörden kuyruk ateli hazırlanması. B. Kuyruğun atellenmesi.

3.4. Deneklere HBOT ve Sildenafil Sitrat Verilmesi

1. Deney grubunda (HBOT grubu), ratlara yukarıda tariflendiği şekilde devaskülarizasyon/revaskülarizasyon işlemi yapıldı. Bu grupta ilk seansı postoperatif 8. saatte olmak üzere 7 gün süreyle, 2.5 atm/90 dk/gün dozunda HBOT seansları uygulandı.

HBOT seansları GATA Hava ve Uzay Hekimliği Kliniğince belirlenen doz ve aralıklarda, özel bir düzenek yardımıyla gerçekleştirildi. Bu düzenek, O₂ kaynağı olarak sanayi tipi bir tüp, üzerinde barometresi ve boşaltım kanalı olan kapaklı bir *odacık* ve ara bağlantı hortumundan oluşmaktaydı. (Şekil 3.17.).

2. Deney grubunda (HBOT + sildenafil sitrat grubu) ise devaskülarizasyon/revaskülarizasyon işlemi sonrasında, ilk seansı postoperatif 8. saat olmak üzere 7 gün süreyle, 2.5 atm/90 dk/gün dozunda HBOT seansları uygulandı. Bu grupta, her HBOT seansından 30 dk önce 10mg/kg/gün dozunda, tek doz intraperitoneal sildenafil sitrat verildi (58,59).

3. Deney grubunda (sildenafil sitrat grubu), ratlara devaskülarizasyon/revaskülarizasyon işlemi uygulandıktan sonra ilk dozu postoperatif 1. saatte olmak üzere, 10mg/kg/gün dozunda, 7 gün süreyle, günde tek doz intraperitoneal sildenafil sitrat verildi.



Şekil 3.17. Eskişehir Asker Hastanesi GATA Hava ve Uzay Hekimliği Kliniği tarafından, deneysel amaçla kullanılmak üzere tasarlanan düzenek. Düzenek O₂ kaynağı olarak kullanılan sanayi tipi bir tüp, deneklere uygulamanın yapıldığı odacık ve ara bağlantı hortumundan oluşmaktadır.

3.5. Deneklerin Takibi ve Parametrik Ölçümler

Tüm gruplarda; postoperatif 1.,3.,5.,7. ve 14. günlerde kuyruk uzunlukları, varsa distaldeki nekroz miktarı ölçülerek kaydedildi ve fotoğraflandı. Ölçümler, önceden kuyruk cildine yerleştirilen işaret sütürlerinin sayılmasıyla yapıldı (Şekil 3.18.).

Tüm gruplarda (1. Kontrol, 2. Kontrol, 1. Deney, 2. Deney ve 3. Deney Grupları) cerrahi işlem öncesi, cerrahi işlem sonrası ve postoperatif 1.,3.,5. ve 7. günlerde, perkutan O₂ satürasyonu, akım ve hız ölçümleri yapıldı ve kaydedildi (Şekil 3.19. A ve B).

Ölçümler, O₂C *Oxygen to see (O₂C)* cihazıyla, kuyruğun proksimal 5. cm'si ve distal 3. cm'sinden (anostomoz hattının proksimal ve distali) cihazın problemleri ile gerçekleştirildi. Böylece, erken ve geç cerrahi dönemde, doku perfüzyonundaki değişimlerin saptanması ve cerrahi işlem öncesi doku perfüzyonuyla kıyaslanması amaçlandı.

3.6. *Oxygen to see* (O2C) Cihazı ve Çalışma Prensipleri

Oxygen to see cihazı temel olarak dokuda, postkapiller Hgb miktarını, postkapiller Hgb'nin O₂'ye doygunluk derecesini, akımı ve debiyi ölçmektedir. Plastik cerrahide flep monitörizasyonu ve mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Cihazın çalışma prensibi şu şekildedir: Cihaza ait özel problardan dokuya iki farklı ışık gönderilir. Beyaz ışık (*White Light*), dokuda postkapiller venüllere ulaştığında, bir kısmı Hgb tarafından absorbe edilir. Proba geri yansıyan ışığın spektrofotometrik analizi ile dokudaki Hgb miktarı ve Hgb'in O₂'ye doygunluk derecesi hesaplanır. Kırmızı ışık ise (*Red Light*), bir laser ışını olup, kapillerler içerisindeki eritrositlere çarparak, proba geri yansıtılır. Yansıyan fotonların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi ile kapiller düzeyinde akım ve debi ölçümleri hesaplanır.



Şekil 3.18. Postoperatif takip döneminde kuyruk nekroz miktarının cetvel yardımı ve işaret sütürlarının sayılması yöntemiyle ölçümü.

A



B



Şekil 3.19.A. O2C cihazının ekran görüntüsü. B. Prob ile ölçüm yapılması.

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS v.13.0 programı kullanılarak, Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Makroskobik Bulgular

1. Kontrol grubunda 7. gün itibariyle tüm deneklerin kuyruklarında, anastomoz hattının hemen distalinden başlamak üzere total nekroz gelişti. İki denekte iskemiye bağlı otoamputasyon meydana geldi (Şekil 4.1. A ve B). 1. Kontrol grubunun çalışılmasındaki amaç, devaskülarize edilen kuyruğun, randomize olarak beslenip beslenmeyeceğini araştırmak olduğu için bu grupta parametrik ölçümler yapılmadı.

A



B



Şekil 4.1. A. 1. Kontrol grubunda devaskülarizasyon sonrası meydana gelen otoamputasyon. B. Devaskülarizasyon hattından başlayıp distale uzanan total nekroz.

2. Kontrol grubundaki 3 denekte postoperatif 3. günde iske mi bulguları meydana geldi. Bu deneklerde ilerleyici bir şekilde nekroz gelişti. 14. gün takiplerinde, 3 denegin kuyruk distalinde 5 -13 cm arasında (5,11 ve 13 cm) değişen nekroz bulguları mevcuttu (Şekil 4.2 A,B ve C).



Şekil 4.2.A.B ve C. Sadece revaskülarizasyon uygulanan 2. Kontrol grubunun 14 günlük takiplerinde, 3 denegin kuyruğunda 5 – 13 cm arasında değişen nekroz meydana geldi.

1. Deney grubundaki (HBOT grubu) deneklerin 5 tanesinde HBOT seansının hemen sonrasında orta derece ödemli ve soluk görünümleri dikkat çekiciydi. Ancak bu tablonun devamlı olmadığı, bir sonraki seansa alınırken kuyrukların normal cilt rengine sahip olduğu görüldü. Ödemin gerilemesi ise daha yavaş bir süreçte gerçekleşti. Bu gruptaki 3 denekte, postoperatif 1. günden başlayan orta derece iskemik bulgular, progresif olarak ilerledi ve 14. gün takiplerinde 7 -12 cm arasında değişen (7,10 ve 12 cm) nekroz meydana geldi (Şekil 4.3. A,B,C,D,E,F ve G).

A



B



C



D



E



F

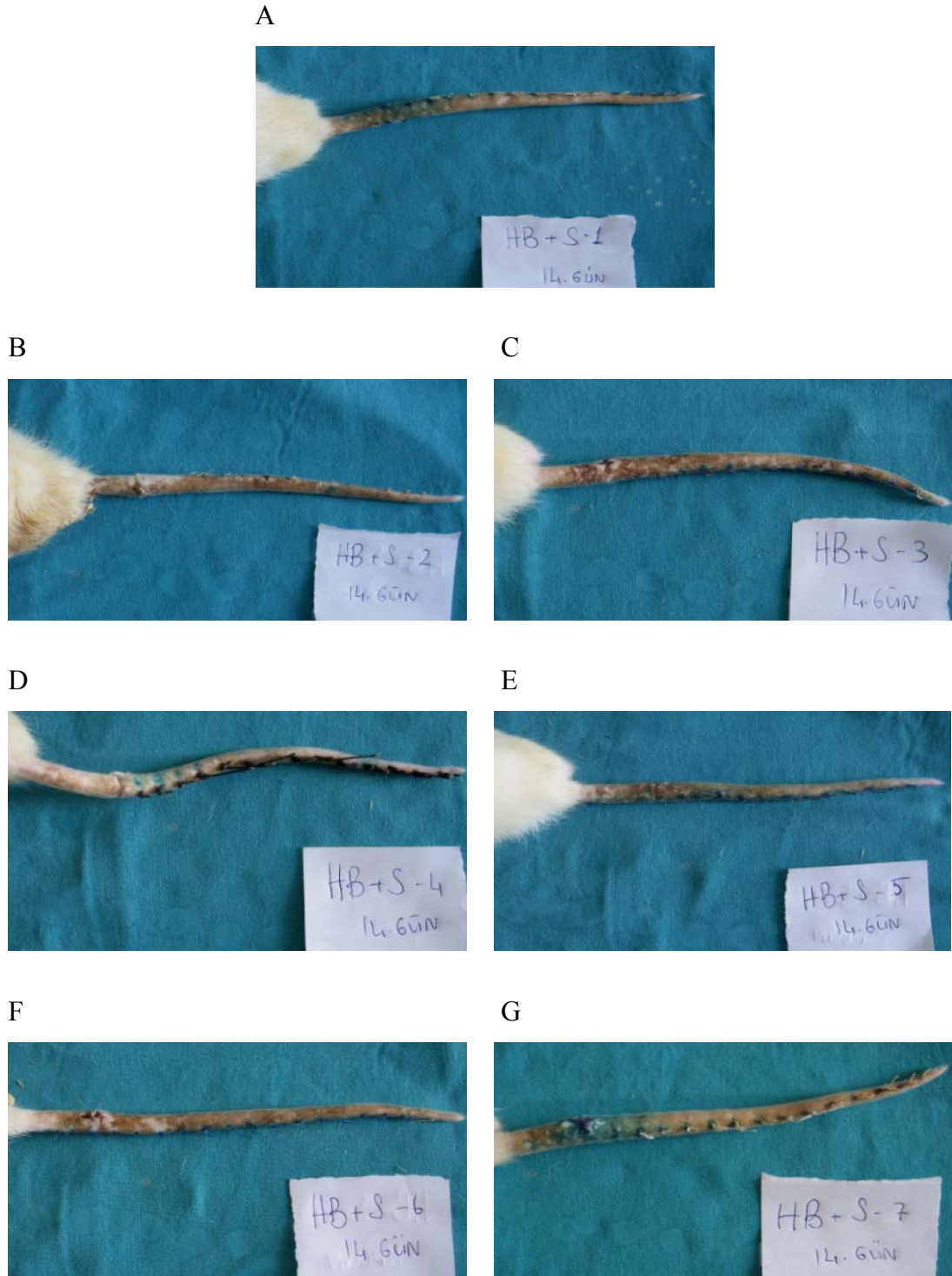


G



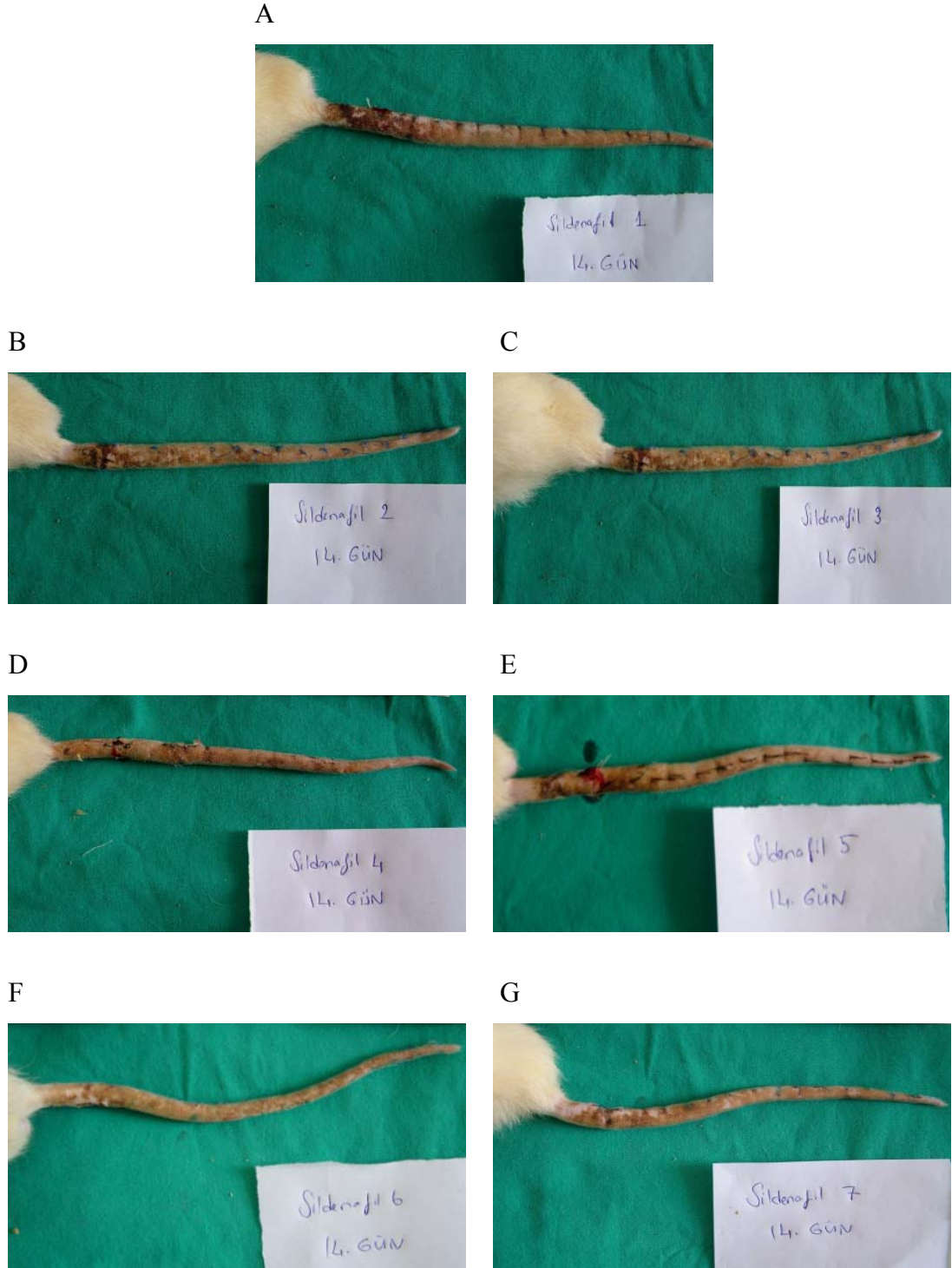
Şekil 4.3. A,B,C,D,E,F ve G. 1. Deney grubunun 14. gün sonuçları.

2. Deney grubundaki (HBOT+ sildenafil sitrat grubu) tüm deneklerin 14 günlük takiplerinde her hangi bir iskemi ya da nekroz bulgusuna rastlanmadı (Şekil 4.4. A,B,C,D,E,F ve G).



Şekil 4.4. A,B,C,D,E,F ve G. 2. Deney grubu 14. gün sonuçları.

3. Deney grubundaki (sildenafil sitrat grubu) tüm deneklerin 14 günlük takiplerinde her hangi bir iskemi ya da nekroz bulgusuna rastlanmadı (Şekil 4.5. A,B,C,D,E,F ve G).



Şekil 4.5. A,B,C,D,E,F ve G. 3. Deney grubu 14. gün sonuçları.

4.2. Parametrik Ölçümler

Çalışma süresince *Oxygen to see cihazıyla* anastomoz seviyesinin proksimalinden yapılan ölçümlerde oksijen saturasyonu, akım ve hız parametreleri normal aralıklarda saptanmıştır. Anastomoz distalinden yapılan ölçümlerde ise parametrik değerler, iskemi bulgularıyla korelasyon göstermiş, anormal ölçüm alınan kuyruklarda iskemi bulguları ve nekroz gelişmiştir (Tablo 4.1.,4.2.,4.3. ve 4.4.).

Tablo 4.1. 2. Kontrol grubuna ait O₂ saturasyonu ölçümleri.

2. Kontrol Grubu	Preoperatif Dönem	Postoperatif Dönem	Postoperatif 1. gün	Postoperatif 3. gün	Postoperatif 5. gün	Postoperatif 7. gün	
1	Proksimal	52	46	9	21	28	29
	Distal	51	49	7	4	3	0
2	Proksimal	51	52	31	28	30	19
	Distal	49	40	29	25	29	19
3	Proksimal	56	30	57	28	15	27
	Distal	40	28	40	21	15	21
4	Proksimal	31	45	77	74	52	10
	Distal	30	41	60	2	0	0
5	Proksimal	64	55	8	65	48	77
	Distal	61	50	70	6	0	0
6	Proksimal	92	86	69	13	40	43
	Distal	80	71	55	9	33	38
7	Proksimal	67	86	77	74	55	37
	Distal	60	71	9	4	0	0

Tablo 4.2. 1. Deney grubuna ait O₂ satürasyonları ölçümleri.

1. Deney Grubu (HBO Grubu)		Preoperatif Dönem	Postoperatif Dönem	Postoperatif 1. gün	Postoperatif 3. gün	Postoperatif 5. gün	Postoperatif 7. gün
1	Proksimal	30	30	30	31	12	28
	Distal	28	26	31	29	12	14
2	Proksimal	31	35	46	31	38	32
	Distal	26	29	9	0	0	0
3	Proksimal	30	29	28	32	30	28
	Distal	28	21	26	28	26	21
4	Proksimal	48	33	41	37	26	24
	Distal	41	28	32	0	0	0
5	Proksimal	34	30	30	32	31	29
	Distal	26	21	21	25	19	31
6	Proksimal	28	30	31	29	32	30
	Distal	21	24	24	23	26	31
7	Proksimal	33	31	28	29	31	29
	Distal	26	21	4	14	0	0

Tablo 4.3. 2. Deney grubuna ait O₂ satürasyon ölçümleri.

2. Deney Grubu (HBO + S.s. Grubu)		Preoperatif Dönem	Postoperatif Dönem	Postoperatif 1. gün	Postoperatif 3. gün	Postoperatif 5. gün	Postoperatif 7. gün
1	Proksimal	32	33	30	29	30	30
	Distal	29	21	23	21	30	31
2	Proksimal	36	34	29	27	29	30
	Distal	32	32	24	31	24	32
3	Proksimal	31	32	30	31	29	30
	Distal	14	28	24	26	24	31
4	Proksimal	29	33	29	26	28	28
	Distal	21	27	23	21	30	26
5	Proksimal	34	31	32	31	30	31
	Distal	35	29	30	30	31	30
6	Proksimal	33	30	28	30	31	30
	Distal	36	30	30	31	30	31
7	Proksimal	29	30	32	32	30	29
	Distal	31	26	30	29	28	27

Tablo 4.4. 3. Deney grubuna ait O₂ satürasyon ölçümleri.

3. Deney Grubu (S.S. Grubu)		Preoperatif Dönem	Postoperatif Erken Dönem	Postoperatif 1. Gün	Postoperatif 3. Gün	Postoperatif 5. Gün	Postoperatif 7. gün
1	Proksimal	73	69	36	28	19	15
	Distal	70	61	32	19	16	12
2	Proksimal	86	81	44	23	29	17
	Distal	72	72	34	19	19	12
3	Proksimal	28	61	37	24	29	25
	Distal	21	44	27	19	20	18
4	Proksimal	23	18	20	34	65	24
	Distal	16	12	19	21	21	14
5	Proksimal	28	54	23	29	33	24
	Distal	27	46	24	21	18	14
6	Proksimal	92	90	29	28	20	29
	Distal	72	81	29	16	11	19
7	Proksimal	25	28	23	20	23	22
	Distal	25	21	19	19	11	16

4.3. İstatistiksel Analiz Sonuçları

Yapılan kuyruk ölçümlerinde saptanan nekroz gelişen kuyruk uzunluğu, tüm kuyruk uzunluğuna oranlanarak istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır. Postoperatif 7. ve 14. gün değerlerinin analizine göre; 2. ve 3. Deney grupları, 2. Kontrol grubu ve 1. Deney grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p < 0.05$). Buna karşılık, 2. Kontrol grubu ile 1. Deney grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Yine, 2. ve 3. Deney grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. 7. ve 14. gün sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks						Perşembe, Mayıs 22, 2008,
15:38:27						
Data source: Data 1 in Notebook 1						
Dependent Variable: @7KUYRUK						
Group	N	Missing	Median	25%	75%	
Kontrol	7	0	2,500	0,000	4,750	
Sildenafil 7	7	0	0,000	0,000	0,000	
Hiperbarik7	7	0	0,000	0,000	7,000	
HBO+SİLDENAFİL7	7	0	0,000	0,000	0,000	0,000
H = 8,807 with 3 degrees of freedom. (P = 0,032)						

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks						Perşembe, Mayıs 22, 2008,
15:39:21						
Data source: Data 1 in Notebook 1						
Dependent Variable: @14KUYRUK						
Group	N	Missing	Median	25%	75%	
Kontrol	7	0	5,000	0,000	8,500	
Sildenafil 7	7	0	0,000	0,000	0,000	
Hiperbarik7	7	0	0,000	0,000	7,750	
HBO+SİLDENAFİL7	7	0	0,000	0,000	0,000	0,000
H = 9,074 with 3 degrees of freedom. (P = 0,028)						

5. TARTIŞMA

Çalışmada, periferik uzuv replantasyonlarını en iyi temsil edecek deneysel model olarak, ratlarda kuyruk replantasyon modeli esas alındı (9,10). Deneysel ortamda ratlarda kuyruk replantasyon modeli esas olarak 2 nedenle birebir parmak replantasyonlarını temsil etmektedir. İlk olarak insan vücudunda mikrocerrahi işlemlerinin uygulandığı en küçük çaplı damarlar dijital arterler olup, özellikle pediatrik grupta dış duvar çapları zaman zaman 0,5 mm'ye kadar düşmektedir. Rat kuyruğunda arter çapı ortalama 0.5 mm, ven çapı ise 0.6 mm arasında değişmektedir ve bu nedenle kuyruk arter ve venleri üzerinde yapılan mikrocerrahi egzersizleri özellikle parmak replantasyonları için iyi bir alıştırmaya niteliği taşır (9). Diğer neden ise; dijital arterlerin ve ratlarda kuyruk arterlerinin yapısal olarak benzer segmentleri temsil etmeleridir. Her iki arterde, metarteriol ya da prekapiller segmente ait olup, özellikle benzer etkilere karşı benzer tepkiler vermeleri beklenir. Bu özelliği nedeniyle ratlarda kuyruk replantasyon modeli, dijital amputasyonları ve sonrasındaki replantasyon işlemini deneysel ortama aktarmak için ideal bir model olarak kabul edilir.

Özellikle temel mikrocerrahi eğitiminde en sık kullanılan ve dolayısıyla anatomisi en iyi bilinen canlı model, ratlarda femoral arter, ven ve sinir paketidir. Femoral arter, arteriyal anatomik yapısı nedeniyle büyük arterler grubuna girmektedir. Bu nedenle, özellikle HBOT seansları sırasında oluşması beklenen refleks vazokonstriksiyonun, femoral arter düzeyinde belirgin olarak görülmesi beklenemez. Büyük arterlerde refleks vazokonstriksiyon oluşturabilecek olan basınç değerlerinin, HBOT sırasında kullanılan basınç değerlerinden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yani deneysel olarak büyük boy arterlerde de yüksek basınç altında O₂ uygulanması ile refleks vazokonstriksiyon elde edilebilir ancak bu uygulanan basınç değerlerinin güncel tıbbi uygulamalarda bir karşılığı yoktur (50). Çünkü arteriyal sistemde, kasılma ve gevşeme yeteneği en fazla olan ve kardiyak çıkış hacmine karşı esas direnci sağlayan ana yapı arteriyollerdir. Bu da, seçilecek modele ait arter özelliklerinin, femoral arterden daha distalde bulunması ve arteriyol özellikleri taşıması gerekliliğini zorunlu hale getirmiştir (41). Ayrıca çalışma süresince otokanibalizasyondan kaçınmak için ratlarda kuyruk replantasyon modelinin diğer modellere göre çok daha avantajlı olduğu belirtilmektedir (10).

Çalışmanın hazırlık aşamasında, literatürde tarif edildiği şekilde çok sayıda rat kuyruk replantasyonu yapıldı. Replantasyon modelinde, birbirinden tamamen ayrılmış durumda bulunan kuyruk segmentlerinin bir araya getirilmesi, spinal kanal içerisinden geçirilen 0.5 mm'lik *kirschner telleri* ile sağlanmaktadır. Ratların takip döneminde, kuyruk hareketleriyle her iki segmentin tel üzerinde kayarak hareket etmesi, her ne kadar kemik yapı üzerindeki tendinöz yapılar birbirine suture edilmiş olsa da, anastomozların korunması açısından zorluklara neden oldu. Bu nedenle; rat kuyruk replantasyon modeli yerine, vertebral kemik yapıyı zedelemeyen, arter ve venlerin kesilip tekrar anastomoz edilmesi şeklinde tarif edilebilecek olan rat kuyruk revaskülarizasyon modeli kullanıldı. Anastomozlar sırasında sadece median kaudal arter ve her iki lateral kaudal vene mikrocerrahi teknikle anastomoz uygulandı ve böylece bir arter, iki ven içerecek şekilde anastomoz modeli oluşturuldu.

1. Kontrol grubunda kuyruğa ait tüm vasküler yapılar diseke edildikten sonra 6/0 prolenele bağlanıp, kesilerek takibe alındı. Bu grubun çalışılmasındaki amaç; sadece revaskülarizasyon yaparak, replantasyon modelinin taklit edilip edilemeyeceğini ortaya çıkarmaktır. Diğer bir deyişle; devaskülarize edilmiş rat kuyruğunda, çalışmanın sonucunu etkileyebilecek şekilde randomize beslenme potansiyelinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Takiplerimizin erken döneminde, devaskülarizasyon hattından itibaren nekroz ve hatta otoamputasyon gelişmesi; devaskülarize edilmiş rat kuyruğunda random beslenme potansiyelinin olmadığını ve revaskülarizasyon modeliyle, replantasyonun temsil edilebileceğini göstermektedir. Kuyruk replantasyonunun, revaskülarizasyon şeklinde modifiye edilmesiyle; öncelikle cerrahi prosedür daha basit bir hale getirilmiştir. Daha basit cerrahi, daha kısa zaman içerisinde çalışmanın yapılabilmesini sağlamıştır. Ayrıca, özellikle postoperatif dönemde, deneklerin bakımı daha kolay olmuş, tel etrafında rote olma ya da ileri - geri hareket etme gibi nedenlerle meydana gelebilecek replante uzuv kayıpları önlenmiştir. Böylece; çalışma sonucunda yalancı negatiflik yaratabilecek faktörler en aza indirilmiştir. Son olarakta, duyu sinirleri hasarlanmadığı için, revaskülarizasyon modelinde otokanibalizasyon görülme olasılığı azalmıştır.

HBOT, solunumun ventilasyon, transport ya da difüzyon fazlarındaki aksaklıklara bağlı olarak gelişen hücrel hipoksiye karşı, yardımcı bir tedavi

yöntemidir. Özel bir düzenek içerisinde, hastalara yüksek basınç altında aralıklı ya da devamlı olarak,%100 doygunlukta O₂ solutulması esasına dayanır.

Plastik cerrahi kliniklerinde takip edilen birçok hasta, değişik endikasyonlarla yardımcı tedavi yöntemi olarak HBOT'a yönlendirilmektedir. Diabetik yaralar, komplike flep ve greftler, ezilme tipi yaralanmalar ve ekstremitte amputasyonları başlıca kullanım alanlarıdır (40). Diyabetik yaralarda ezilme tipi yaralanmalarda, büyük travmalara bağlı ekstremitelerde gelişen kompartman sendromunda, furnier gangreninde ve kronik osteomyelit olgularında HBOT'un etkin bir yardımcı tedavi seçeneği olduğunu gösteren geniş çaplı çalışmalar mevcuttur (60,61,62,63-64). 1999 yılında Marmara bölgesinde yaşanan 17 Ağustos depreminde yaralanan binlerce hastanın tedavi sürecinde, HBOT'un ezilme tipi yaralanmalarda, kompartman sendromunda ve kronik osteomyelitli hastaların tedavisindeki etkinliğine dair çok geniş çaplı verilerin elde edilmiş olması önemlidir.

Daha önce belirtildiği gibi ECHM endikasyonlarında, ekstremitte amputasyonları sonrası uygulanan replantasyonlarda, yardımcı bir tedavi yöntemi olarak HBOT, 3. seviye endikasyon şeklinde önerilmektedir. Bunun anlamı: fayda/zarar oranının, hastanın klinik özelliklerine göre değiştiği ve bu nedenle HBOT tedavi kararını, ilgili klinisyenin değerlendirmesi ile verilebileceğidir.

UHMS ye ait HBOT endikasyon listesinde ise ekstremitte amputasyonlarına hiç yer verilmemiş, ancak 'Akut Travmatik İskemik Durumlar' başlığı altında atıfta bulunulmuştur. Parmak gibi daha periferde bulunan uzuv amputasyonları için net bir tanımlamaya rastlanılmamıştır (49).

1. Deney grubunda (HBOT grubu) revaskülarizasyonu takiben 2.5 atm/90dk/gün dozunda, 7 gün süreyle HBOT verilen deneklerin 1.,3., 5., 7. ve 14. günlerde yapılan kuyruk uzunluğu ve nekroz ölçümleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Kontrol grubundaki 3 denekte 5-13 santimetre arasında değişen kuyruk nekrozu saptanırken, HBOT verilen gruptaki 3 denekte 7-12 santimetre arasında değişen nekrozlar meydana geldi.

HBOT uygulaması sırasında, basınç odasında, basıncın kademeli olarak artırılmasını takiben refleks sempatik deşarja bağlı periferik arteriyel vazokonstrüksiyon meydana gelir. Bu durum 'Hiperbarik Hipoksi Dönemi' olarak adlandırılır. Bu dönem HBOT uygulamasının sonlandırılmasını takiben 45-60 sn

içinde geri döner ve ‘Normobarik Hiperoksi Dönemi’ başlar. Literatürde, uygulama sırasında meydana gelen bu periferik vazokonstrüksiyonun arteriollerde meydana geldiği, dokudaki total kan akımında %20 lik bir azalmaya neden olduğu ancak bu durumun doku tarafından tolere edildiği bildirilmektedir (38,40). Çalışmaya konu olan model ise periferik dokuyu temsil etmekte ve kan akımı arterioller düzeyinde sağlanmaktadır. Bu nedenle HBOT seansı sırasında meydana gelen refleks vazokonstrüksiyonun, özellikle dijital seviyedeki total kan akımında %20 den çok daha fazla azalmaya neden olduğu, bu nedenle ampute dokunun HBOT seansı süresince ek bir iskemiye maruz kaldığı düşünülebilir. Özellikle arteriyal anastomoz hattında meydana gelen vazokonstrüksiyon, uygun olmayan cerrahi teknik ya da yetersizlikten sonra arteriyal trombus oluşumunun en önemli nedenidir (1,2). 1999 yılında De-Yuan Shi ve arkadaşları yayınladıkları deneysel bir çalışmada; ezilme tipi yaralanmalardan sonra yapılan arter anastomozlarında, HBOT kullanımının, anastomoz hattının iyileşme hızını arttırdığını saptamışlardır. Bununla birlikte, anastomoz hattında, damar içi trombosit sayısında, dolayısıyla hematokritte belirgin bir artışın olduğunu görmüşlerdir (65). Bu durumun, her ne kadar tek başına anastomoz hattında trombus oluşturmaya yetmediği söylenebilir, uygulama sırasında meydana gelen refleks vazokonstrüksiyon etkisiyle birleştiğinde, anastomoz hattında trombus riskinin, HBOT uygulamasıyla bariz olarak artacağı söylenebilir. Yine 1999 yılında Kiyoshige'nin yayınladığı klinik çalışmada, özellikle ezilme ve sünme tarzı parmak kopmalarından sonra yapılan replantasyonlarda, HBOT'un yardımcı bir tedavi yöntemi olarak kullanımı konu edilmiştir (6). Kiyoshige, 6 hastada toplam 10 adet replantasyon yapmış olup, 3 hastada arteriyal yetmezlik bulguları geliştiğini, bu replantlara uygulanan HBOT sonrası erken dönemde pembeleşme şeklinde renk değişikliği olmasına rağmen yine de nekroz geliştiğini ifade etmektedir. Diğer 3 hastada ise HBOT'dan sonra herhangi bir renk değişimi saptanmamış, hepsi de sağlığına kavuşmuştur. Bu çalışmada vurgulanması gereken nokta, HBOT, farklı nedenlerden dolayı konjesyon ve/veya yetmezlik bulguları gösteren replante uzuvlarda, sağ kalımı değiştirmemektedir. Bu etkisizliğin nedeni ise; HBOT'un, kanda çözünmüş haldeki O₂ miktarını artırıyor olmasına rağmen, refleks vazokonstrüksiyon ve hematokrit artışını tetiklemesi olabilir.

HBOT'un iskemik yaralanmalarda, iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı

belirtilmiştir. HBOT'un bu etkisi, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında, lökositlerin aktivasyonunu sağlayan ICAM-1 (İntrasellüler adezyon molekülü - 1) molekülünü inhibe etmesine böylece oluşacak inflamatuvar cevabı baskılamasına bağlanmaktadır (66). Ayrıca lipid peroksidasyonunu azalttığı belirtilerek, merkezi sinir sistemi, kalp kası ve çizgili kasta benzer etkiler sağladığı ifade edilmektedir(67). Ancak periferik replantasyonlarda, hiperbarik hipoksi döneminin total kan akımında %20 den çok daha fazla azalmaya neden olabileceği ve ek iskemi süresi yaratacağı varsayımıyla, normobarik hiperoksi döneminin, iskemi-reperfüzyon hasarı yaratarak HBOT'un etkinliğini azaltacağı beklenebilir. Nitekim 1998 yılında, Öter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HBOT'un iskemi-reperfüzyon hasarında random paternli fleplerin sağ kalımına olumlu yönde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (68). Ayrıca, antioksidan vitaminlerin kullanımıyla sağkalımda elde edilen olumlu artışın, antioksidan ve HBOT kombinasyonunun birlikte kullanıldığında elde edilememesi önemlidir. Çalışmacılar tarafından, HBOT uygulanan random paternli fleplerde, iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı meydana gelen nekroz sahalarının daha geniş olduğu ifade edilmektedir. Yine Öter ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, HBOT'un, iskemi-reperfüzyon hasarını arttırıcı özelliğinin, yüksek basınçtan bağımsız olarak yüksek O₂ saturasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (69).

Sonuç olarak; periferik uzuv replantasyonlarında HBOT kullanımı, her ne kadar kanda çözülmüş O₂ miktarını arttırarak perifer dokulara daha fazla O₂ iletilmesini sağlıyorsa da, gerek meydana getirdiği refleks vazokonstrüksiyon, gerek hematokritteki belirgin artış ve gerekse iskemik ek süre oluşturma potansiyeli nedeniyle, olumlu bir etkide bulunmamaktadır.

Bu noktadan hareketle, 2. Deney grubunda (sildenafil sitrat + HBOT grubu) revaskülarizasyon sonrası her HBOT seansı öncesinde deneklere 10mg/kg/gün dozunda sildenafil sitrat verildi. Buradaki amaç, HBOT seansı öncesinde, invitro olarak yaklaşık 20 saat etkinlik gösterebilen sildenafil sitratla periferik vazodilatasyon sağlamak ve HBOT'a bağlı periferik refleks vazokonstrüksiyonu bloke etmektir. Bu yolla periferik refleks vazodilatasyona bağlı iskemik etkilerin önlenebileceği düşünüldü.

HBOT'a bağlı refleks vazokonstrüksiyon, direk olarak adrenerjik deşarjın artması yada parasempatik baskılanma neticesinde meydana gelir. Sildenafil sitrat ise;

sağlam endotelden salınan ve çok güçlü bir vazodilatatör özellikteki NO'in ikincil habercisi olan c-GMP'nin yıkımını azaltmakta ve bu şekilde NO'in vazodilatatör etkinliğini arttırmaktadır. Bu vazodilatatör etki özellikle hasar görmüş endotelden yetersiz NO salınımı halinde daha da ön plana çıkmaktadır. Nitekim 2. Deney grubunun sonuçları değerlendirildiğinde, hiçbir deneğin kuyruğunda iskemik bulgu ya da nekroz görülmedi ve 2. Deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Periferik vazodilatatör ajan olarak sildenafil sitratın seçilmesi bir çok nedene bağlıdır. Öncelikli olarak sildenafil sitrat, piyasada kolaylıkla elde edilebilen ticari müstahzarı bulunan ve son derece sınırlı düzeyde yan etkisi olan periferik vazodilatatör bir ajandır. Vazodilatatör ajan olarak, direk adrenerjik deşarjı bloke edebilecek olan ve hali hazırda hipertansiyon tedavisinde kullanılan alfa-1 reseptör blokörleri (prozasin, terazosin), sistemik yan etkilerinin belirgin olması nedeniyle tercih edilmedi. Yine, özellikle hipertansif atakların tedavisinde terih edilen nitratlar (isosorbid dinitrat vs) özellikle venöz yatakta göllenmeye neden olarak sistemik hipotansif etkiler yaratması nedeniyle tercih edilmedi.

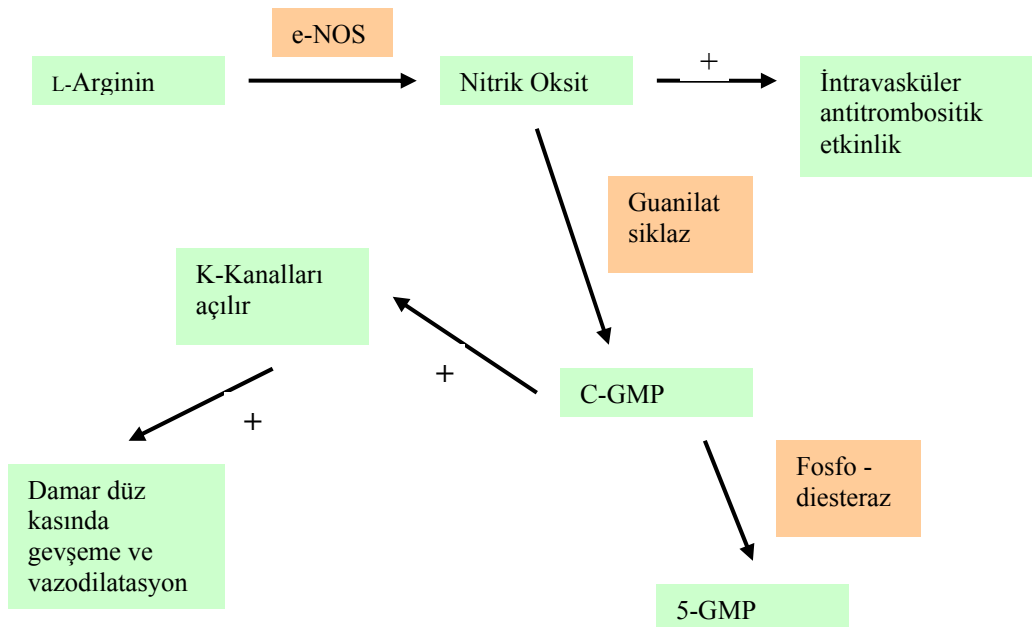
Sildenafil sitrat üzerinde, çok sayıda deneysel çalışmalar yapılmış olup, çalışmamızdakine benzer bir model olarak kabul edilebilecek şekilde, random ve aksiyel paternli fleplerde, flep yaşayabilirliğini önemli derecede arttırmıştır. 2003 yılında Sarıfakioğlu ve arkadaşları, deneysel olarak ratlarda Mc Farlen tip random paternli fleplerde, sildenafil sitratın flep yaşayabilirliğini arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada, sildenafil sitratın en etkin dozunun oral verilmek üzere 20 mg/kg/gün olduğu belirtilmektedir (70). Ayyıldız ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir deneysel çalışmada, sildenafil sitratın, rat sırtında dizayn edilen random paternli fleplerde yaşam oranını arttırdığı ve en etkin dozun intraperitoneal yolla verilmek üzere, 10 mg/kg olduğu gösterilmiştir (71). 2006 yılında Hart ve arkadaşları, ratlarda Mc Farlen tipi random paternli flepler üzerinde sildenafil sitratın etkisini araştırmışlar ve sildenafil sitratın flep yaşayabilirliğini anlamlı derecede arttırdığını saptamışlardır (56). Bu çalışmada etkin sildenafil sitrat dozunun intraperitoneal yolla verilmek üzere, 9 mg/kg/gün olduğu belirtilmektedir. Sildenafil sitratın flep yaşayabilirliği üzerine yapılan tüm bu çalışmalarda etki mekanizması, sildenafil sitratın periferik vazodilatasyon ve antiagregan özelliğiyle açıklanmıştır. Periferik

vazodilatasyon mekanizması anlatılmış ancak antiagregan etkinin nasıl ortaya çıktığı yönünde bir açıklama yapılmamıştır.

Replantasyon sonrası erken dönem replantın kaybında en önemli mekanizma, anastomoz hattında meydana gelen, tıkaçıcı trombüsdür. Trombüs oluşumu, pıhtılaşma sisteminin ilk basamağı olup, trombositlerin, endotel hasarı sonucu açığa çıkan subendotelial kollajen ile temas etmesi sonucu meydana gelir. Geç dönem replant kaybının en önemli nedeni ise venöz yetmezlik olarak vurgulanır (2).

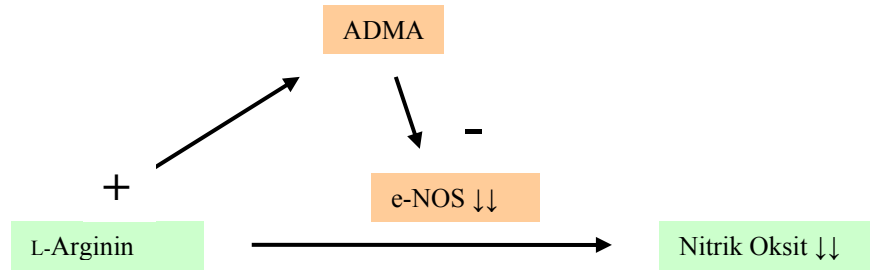
Normalde sağlam endotel, trombositlerin subendotelial kollajenle temas etmelerini engeller. Ayrıca antitrombotik ve güçlü vazodilatatör özellikte iki önemli madde salgılar; PGI₂ (prostosiklin) ve NO (nitrik oksit).

NO, L-Argininin enzimatik dönüşümüyle endotel hücresinde sentez edilir ve trombosit agregasyonunu direk olarak inhibe eder. Ayrıca hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek, c-GMP sentezini artırır. Aktive olan c-GMP, K⁺ kanalları aracılığıyla düz kas hücrelerinde relaksasyona neden olarak güçlü vazodilatatör etkinlik gösterir. Ortamdaki c-GMP, fosfodiesteraz (PDE) enzimi ile parçalanarak, 5-GMP ye çevrilir ve inaktif hale gelir (51) (Şekil 5.1.).



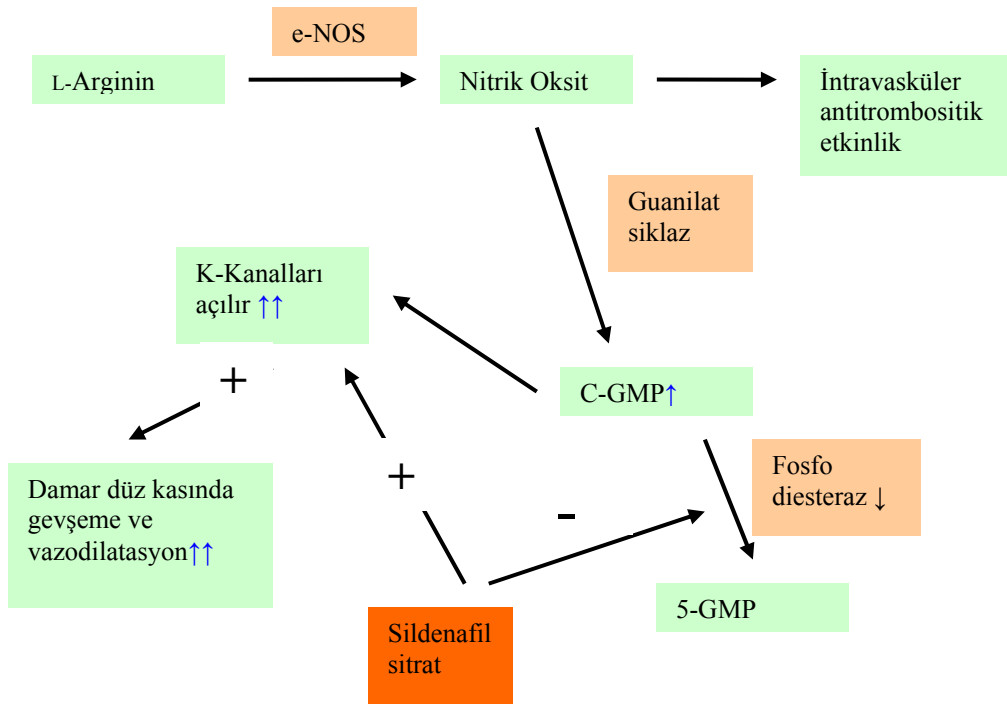
Şekil 5.1. Normal vasküler endotelde, NO aracılı antitrombotik ve vazodilatatör etkinliğin sağlanması.

Bütünlüğü bozulmuş endotel, trombositlerin subendotelyal kollajen ile temasını önleyemezken aynı zamanda PGI₂ ve NO salınımında defekt meydana gelir (72). Direk ve ya dolaylı olarak endotel hasarı meydana geldiğinde, e-NOS (endotelyal NOS) yetersizliği nedeniyle L- Argininden, vasküler yapılarda sürekli ve yeterli bir relaksasyon halinin devamını sağlayacak miktarda NO sentez edilemez. Vücutta bir çok dokuda, normal protein metabolizması sırasında açığa çıkan arjinin kalıntılarının metilasyonu ile asimetrik dimetil arjinin (ADMA) meydana gelir. ADMA, bilinen en güçlü endojen eNOS inhibitörüdür. Endotel hasarında, ortamdaki L- Arginin fazlası, metilasyona uğrayarak ADMA'ya dönüşür. Ortamda artmış olarak bulunan ADMA'nın, halen etkinliğini sürdürebilen az miktardaki e-NOS üzerine güçlü bir inhibisyon etkisi vardır (73,74) (Şekil 5.2.).



Şekil 5.2. Endotel hasarında L-Arginin'in ADMA'ya dönüşümü ve ADMA'nın etkisi.

Sildenafil sitrat, spesifik bir fosfodiesteraz 5 (PDE 5) enzim inhibitörü olup, NO'nin hücre içi ikincil habercisi olan c-GMP'nin yıkımını engelleyerek, NO'nin periferik vazodilatasyon etkisini artırır. Ayrıca sildenafil sitratın c-GMP düzeyinden bağımsız olarak, direk K⁺ kanallarını açabildiği ve vazodilatasyon sağladığı bildirilmektedir (53) (Şekil 5.3.).



Şekil 5.3. Sildenafil sitratın vazodilatatör etki mekanizması.

Travmatik amputasyonlar sonrası her ne kadar mükemmel derecede mikrocerrahi teknik ile revaskülarizasyon sağlansa bile, her olgu için endotel hasarı olasıdır. Avülsiyon ve ezilme tipi yaralanmalarda, anastomoz hattının proksimal ve distalinde de endotel hasarı mevcut olduğundan, trombüs riski daha da yükselir.

Revaskülarizasyon işlemi sırasında, refleks vazokonstrüksiyonu ve trombüsü önlemek amacıyla heparin solüsyonları ve lokal anestezipler kullanılır. Ancak postoperatif bakımda, vazodilatatör tedavi rutinde uygulanmazken, antitrombotik olarak 325 mg/gün Asetil salisilik asit verilir. Ezilme ve avülsiyon yaralanmalarında antikoagülan olarak, heparin önerilir (3). Heparin ve asetil salisilik asitin özellikle anastomoz hattında kanama ve hematoma riski taşıması, çoğu zaman klinisyenlerde çekince yaratmaktadır.

Çalışmada 3. Deney grubundaki (sildenafil grubu) deneklere, revaskülarizasyon sonrası günlük 10 mg/kg dozunda sildenafil sitrat verildi. Burada amaç: endotel hasarına bağlı, NO salınımındaki azalmanın yol açtığı vazokonstrüksiyonu, yine ortamda bulunan NO in etkinliğini arttırarak engellemektir. 3. Deney grubunda yapılan ölçümlerde herhangi bir iskemi bulgusu ya da nekroz

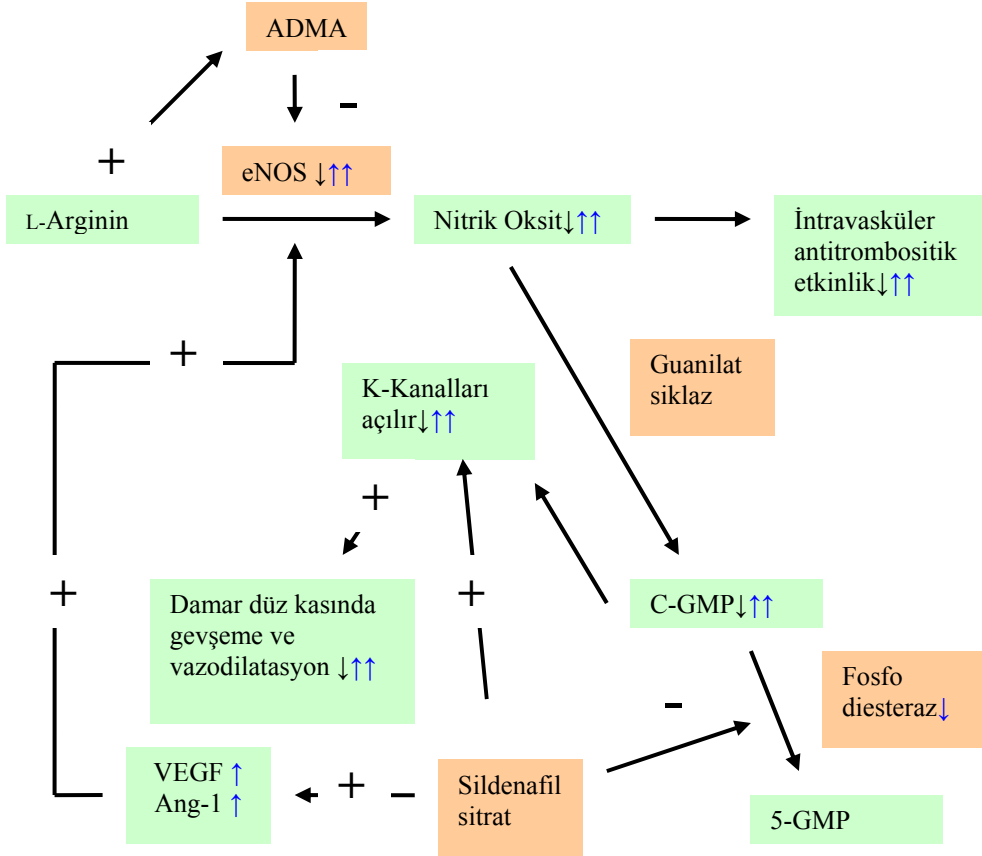
saptanmadı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubuyla anlamlı derecede fark gösterdi ($p < 0.05$).

Literatürde bazı çalışmalar sildenafil sitratın, ortamdaki NO ve onun ikincil habercisi olan c-GMP'den bağımsız olarak, direk K kanalları üzerine etki edebildiğini göstermektedir. Bu durum, sildenafil sitratın özellikle iskemi-reperfüzyon hasarında, endotel hasarından dolayı azalmış NO sentezi ile ilişkilendirilmeden potent vazodilatasyon etkisinin olduğunu gösterir (75) (Bknz. Şekil 5.3.).

Özellikle revaskülarizasyon sonrası, sildenafil sitratın anastomozun çalışmasındaki başarısı tek başına vazodilatasyon etkisine bağlanmayabilir. Kardiyoloji alanında yapılan bazı deneysel çalışmalarda, sildenafil sitratın kardiyak dokuda VEGF ve Anjiyopoetin-1 salınımını önemli ölçüde arttırdığı, eNOS seviyelerinde yükselme sağladığı ve endotel tamiri ve yeni damar oluşumunu hızlandırdığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (75,76).

Periferik vasküler yatakta henüz bu mekanizmayı açıklayacak geniş çaplı bir çalışma yapılmamış olmasına karşın, sildenafil sitratın VEGF salınımı yönündeki uyarısı, VEGF artışıyla vasküler endotelde e-NOS aktivitesini kardiyak dokuya benzer şekilde arttırabilir. Bu noktada, özellikle hasarlanmış periferik vasküler endotel hücrelerinde, mevcut e-NOS'u inhibe eden ADMA'ya karşı, VEGF ve Anjiyopoetin – 1, e-NOS'u uyarıcı bir etki gösteriyor olabilir. Bu durumda normal fonksiyonunu sürdüren e-NOS, vasküler endotelde yeterli NO sentezini sağlayabilir. NO ise bilindiği üzere intravasküler antitrombotik etkinliğe sahiptir. Böylece sildenafil sitrat hem c-GMP ve K kanalları üzerinden periferik vazodilatasyon sağlarken, hem de VEGF, e-NOS, NO kaskadı üzerinden direk antitrombotik etki sağlıyor olabilir (Şekil 5.4.).

O2C (oxygen to see) cihazının esas klinik kullanımı, özellikle postoperatif erken dönemde flep takibinin yapılması ve olası vasküler yetmezlik durumlarında erken uyarının sağlanmasıdır. Cihazın ölçümlendiği değerlerin birimsel olarak bir ifadesi olmamakla birlikte, belli bir eşik değerinin altında (<10) doku dolaşımının yetersiz olduğunu işaret etmesi bakımından önemlidir (77).



Şekil 5.4. Endotel hasarında, sildenafil sitratın vasküler endoteldeki VEGF ve Ang-1 üzerinden olası etkileri.

Çalışmadaki tüm gruplarda, cerrahi işlem öncesi ve sonrası periyodik oksijen satürasyon ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen verilerin sadece normal ya da anormal doku kanlanması işaret ediyor olmasından dolayı, sayısal değerler istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Bununla birlikte, doku kanlanmasının yetersiz olarak ölçüldüğü tüm deneklerin takibinde nekroz gelişmesi anlamlıdır.

6. SONUÇ

Çalışmanın sonuçları toplu olarak değerlendirildiğinde, dijital seviye gibi distal amputasyonlarda, replantasyon sonrası sağ kalımı arttırmak amacıyla iki farklı destek tedavi şekli karşılaştırılmıştır. HBOT uygulamasının özellikle distal seviyedeki amputasyonlarda yol açtığı refleks vazokonstrüksiyonun, dokuda ek iskemiye yol açarak sağ kalımı arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Sildenafil sitrat gibi periferik vazodilatatör bir ajanla bu refleks vazokonstrüksiyonun bloklanması, HBOT'dan elde edilecek faydayı belirgin olarak arttırmaktadır. Bununla birlikte tek başına sildenafil sitrat kullanımında, anastomoz hattında kalıcı vazodilatasyon sağlayarak, trombüs oluşum riskini azaltmakta ve sağ kalımı belirgin olarak arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Waikakula S., Sakkarnkosolb S., Vanadurongwana V., Un-nanuntanaa A. Results of 1018 digital replantations in 552 patients. *Injury*.2000; 33-40.
2. Saucacos P.N. İndication and selection for digital amputation and replantation. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)*.2001; 26B:6: 572-581.
3. Allen D.M., Levin L.S. Digital replantation including postoperative care. *Techniques in Hand and Upper Extremity Surgery*.2002;6(4):171-177.
4. Greensmith J. E. Hyperbaric oxygen therapy in extremity trauma. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*.2004;12;376-384.
5. 7th European Consensus Conference On Hyperbaric Medicine, Lille 3-4/December/2004 [Online] <http://www.echm.org/html>[10/06/2008]
6. Kiyoshegi Y. Effect of hyperbaric oxygen therapy ss a monitoring technique for digital replantation survival. *Journal Of Reconstructive Microsurgery*.1999;15:(5):327-330.
7. Dooley J.W., Mehm W.J. Noninvasive assesment of the vasoconstrictive effects of hyperoxygenation. *Journal of Hyperbaric Medicine*.1990;4:4:177-187.
8. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Mathieu D., Favory R., Collet F.,Linke J.C., Wattel F. Pfysiologic effects of hyperbaric oxygen on hemodynamics and microsciculation. 2006.p.74-101[Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
9. Zhang F., Chin B.T., Ho P., Aparecida Ce Costa M., Lineaweaver M.,Buncke H.J. Rat tail replantation as a training model for microvascular procedures of digit replantation. *Microsurgery*.1998;18:364-367.
10. Wang H., Gu Y., Dong Z. Rat tail replantation model. *Journal of Reconstructive Microsurgery*.1999;15;3:203-206.
11. Sachs M., Auth M., Encke A. Historical development of surgical

- instruments exemplified by hemostatic forceps. *World Journal of Surgery*.1998;22:499-504.
12. Cooley D.A., The evolution of modern vascular surgery: the historical perspective of the Midwestern vascular surgical society, 1997-2001. *Texas Heart Institute Journal*.2002;29;2:150-152.
 13. Marty A.T. America's first nobel prize in medicine or physiology: the story of Guthrie and Carrel. *Journal of The American Medical Association*.2002;288;10:1292-1293.
 14. Lee S., Frank D. H., Choi S. Y. Historical review of small and . microvascular vessel surgery. *Annals of Plastic Surgery*.1983;11:53.
 15. De Bakey M. E., Simeone F. A., Battle injuries of the arteries in world war II. *Annals of Surgery*.1946;123: 534.
 16. Nylen C.O. The microscope in aural surgery, its first use and later development. *Acta Oto-Laryngologica*.1954;43;6,226-240.
 17. Jacobson J.H., Suarez E.L. Microvascular surgery. *American College of Chest Physicians*.1962;220-224.
 18. Carrel A., Guthrie CC. The reversal of circulation in a limb. *Annals Surgery*.1906;18: 203.
 19. Malt R. A., McKahn C. F. Replantation of severed arms. *Journal of The American Medical Association*.1964;189: 716.
 20. Kleinert H. A., Kasdan M. L., Romero J.L., Small blood vessel anastomosis for salvage of severely injured upper extremity. *The Journal of Bone and Joint Surgery*.1963;45A:188.
 21. Cunningham B.L. Replantation surgery and microsurgical technique. *Vascular and Endovascular Surgery*.1984;18;1:20-27.
 22. Kitay G.S., Steinberg B. Upper extremity replantation. May.1998, *Jacksonville Medicine*.
 23. Merlino G., Bergamin F., Stella M., Calcagni M., Risso D., D'angelo D., Borsetti M. Omental free flap for the treatment of serious scarring result in the head.

- European Journal of Plastic Surgery.2000.23:135-137.
24. Kuran İ, Sakinsel A. Mikrocerrahi eğitimi ve temel bilgiler. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.1994;4:396.
 25. Chang C.C., Wong C.H., Wei F.C. Free style free flap. İnjury.2008.39S:57-61.
 26. Wei F.C., Celik N. Perforator flap entity. Clinics in Plastic Surgery.2003;30:325.
 27. Özçelik İ.B., Purisa H., Sezer İ., Mersa B., Aydın A. Distal interfalngial eklem ve distal falanks seviyesindeki replantasyon sonuçları. Acta Orthopodica et Traumatologica Turcica.2006.40(1):62-66.
 28. Vegas J.M.R., Alonso M.E.R., Saavedra P.P.T. PGE-1 in replantation and free tissue transfer: early preliminary experience. Microsurgery.2007;27:395-397.
 29. Brody G.A., Maloney W. J.,Hentz V.R. Digital replantation applying the leech *hirudo medicinalis*. Clinical Orthopaedics and Related Research.1989;245:133-137.
 30. Lee C.H., Han S.K., Dhong E.S., Kim H.P., Kim W.K. The fate of microanastomosed digital arteries after successful replantation. 4th International Congress of the Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand,Seul,3-6 March 2002.
 31. First European Consensus Conference On Hyperbaric Medicine. Lille, France 19 - 21 September 1994.
 32. Myers, Roy A.M. Hyperbaric oxygen therapy for trauma: crush injury, compartment syndrome, and other acute traumatic peripheral ischemias [Online] Copyrigh © 2000-2007 Ovid Technologies, Inc. <http://gateway.ovid.com/html> [06/06/2008]
 33. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Wattel F. A history of hyperbaric medicine;2006.p18-20. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
 34. Jain K.K. Textbook of hyperbaric medicine. İç:Jain K.K. The history of hyperbaric medicine [Online, e-book] <https://www.hhpub.com/html>

[21/04/2009]

35. Braun İ.W., Cox B.G. Proceeding of the third international conference on hyperbaric medicine. National Academy of Scienses-National Reserch Council 1966.
36. Kayaalp S.O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe – Taş Kitapçılık.2006.s.720-727.
37. Guyton. Textbook of medical physiology Merk Yayıncılık.1996;705-708
38. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Welslau W. Physics of hyperbaric medicine;2006.p.30-32. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
39. Sahni T., Hukku S., Jain M., Prasad A., Prasad R., Singh K. Recent advances in hyperbaric oxygen therapy. The Association of Physicians of India.2004;14:632-639.
40. Çimşit M. Hiperbarik tıp ders notları. İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Yayınları.2006.
41. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Mathieu D., Favory R., Collet F., Linke J.C. Physiologic effects of hyperbaric oxygen on hemodynamics and microcirculation; 2006.p.75-119. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
42. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Niinikoski J. Physiologic Effects of hyperbaric oxygen on wound healing processes;2006.p.134-143. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
43. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Mathieu D., Favory R., Cesari J.F., Wattel F. Necrotizing soft tissue infections;2006.p.262-285. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
44. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Mathieu D., Mathieu M.,Linke J.C., Favory R., Wattel F. Carbon monoxide poisoning;2006.p.239-261. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
45. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç: Roque F., Simao A.

- Barotraumatism; 2006 p.715-729 [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
46. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Bitterman N., Bitterman H. Oxygen toxicity;2006.p.730-765. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
 47. 6th European Consensus Conference On Hyperbaric Medicine and European Diving Technology Committee, Geneva 24-25/October/2003 [Online] <http://www.echm.org/html> [10/06/2008]
 48. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç:Wattel F., Mathieu D. Methodology for assesing hyperbaric oxygen theraphy in clinical practice. 2006.p.163-170. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
 49. İndications For Hyperbaric Oxygen Therapy For Undersea Hyperbaric Medicine Society [Online] <http://www.uhms.org/Default.aspx?tabid=270> [html](http://www.uhms.org/Default.aspx?tabid=270)[01/05/2009]
 50. Granger H.J., Goodman A.H., Granger D.N. Role of resistance and exchange vessels in local microvascular control of skeletal muscle oxygenation in the dog.Circulation Reserch.1976;38:379-385.
 51. Glossmann H., Petrischor G., Bartsch G. Molecular mechanisms of the effects of sildenafil.Experimental Gerontology.1994;34:305-318.
 52. VIAGRA U.S. Physician Prescribing Information [Online]. http://www.pfizer.com/products/rx/rx_product_viagra.jsphtml[14/06/200]
 53. Sugiyama A., Takeuchi N., Yoshiki S., Sugita M., Hashimoto K. Molecular mechanisms of cardiostimulatory effects of sildenafil. The Japanese Journal of Pharmacology.2002;88:362-364.
 54. Yavaşcaoğlu İ., Vuruşkan H., Oktay B. Erektile disfonksiyonlu hastalarda sildenafil sitratın klinik etkinliği ve güvenilirliği. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2003;29(1):15-18.
 55. Sarıgül A., Akalın N., Gökaslan G., Soyol T., Yücel E. Pulmoner hipertansiyonda postoperative dönemde sildenafil kullanımı. MN

- Kardiyoloji.2003;10/3:210-212.
56. Amara B., Fernandez J.J., Newlin L., Buncke H.J. Transfer of rat tail: an experimental model for free osteocutaneous transfer. *Journal of Reconstructive Microsurgery*.1998;14:359-362.
 57. Bayramiçli M. Deneysel mikrocerrahi. Temel araştırma, doku ve organ nakli modelleri.2005;612-620.ARGOS Yayınları,İstanbul.
 58. Hodam J.,Lesoon-Wood L., Parham M., Keith K., Vazquez R., Ager E., Pizarro J., Hart K., Baur D. Short and long term effects of sildenafil on skin flap survival on rats. *Laryngoscope*.2006;116-124.
 59. Ayyıldız A., Uysal A.,Koçer U., Karaaslan Ö., Huri E., Germiyanoglu C., Çaydere M. Effect of sildenafil citrate on viability of flaps: an experimental study in rats. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*.2005;39:4:204-208.
 60. Ay H., Yıldız Ş. HBO tedavisi uygulanan diabetik ayak olgularında TcPO2 ve TcPCO2 ölçümünün takip kriteri olarak değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*.2004;46(1):20-24.
 61. Yıldız Ş., Özkan S., DüNDAR K., Ay H., Kıralp Z., Pehlivan Ö. 17 ağustos depremi sonrası oluşan ezilme yaralanmalarında hiperbarik oksijen tedavisi. *Gülhane Tıp Dergisi*.2004;46(3):194-199.
 62. Aydın F., Aktaş Ş., Olgaç V., Mezdeği A., Karamürsel S. Deneysel kompartman sendromunda cerrahi dekompresyonla kombine edilen hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. *Ulusal Travma Dergisi*.2003;9(3):176-182.
 63. Yıldız Ş., Pehlivan Ö., Ay H., Mahiroğulları M., Kuşkucu M., Akmaz İ. Kronik osteomyelit olgularında hbo tedavisi. *Gülhane Tıp Dergisi*.2004;46(3):189-193.
 64. Yağcı G., Zeybek N., Görgülü S., Yıldız R., DüNDAR K., Şimşek A., Çetiner S., Şen D. Fournier gangrenli olgularda tedavi yaklaşımında hiperbarik oksijen tedavisinin yeri.*Gülhane Tıp Dergisi*.2005;47(1):34-39.
 65. Shi D.Y., Zhang F., Kryger Z., Komorowska E., Lineaweaver W.c., Buncke H. Effect of hyperbaric oxygen on microvascular anastomosis healing and patency

- in the rat. *Journal of Reconstructive Microsurgery*.1999;15(7):539-545.
66. Hong J.P., Kwon H., Chung Y.K., Jung S.H. The effect of hyperbaric oxygen on ischemia–reperfusion injury an experimental study in a rat musculocutaneous flap. *Annals of Plastic Surgery*.2003;51:478-486.
 67. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. İç: Van Paucke S., Beaucourt L. Physiologic effects of hyperbaric oxygen on ischemia-reperfusion pfenomenon.2006;p.121-131. [Online,e-book] <http://www.springer.com/html> [06/06/2008]
 68. Öter Ş., Korkmaz A. Hiperbarik oksijen ve antioksidan vitamin kombinasyonunun deneysel random patern deri fleplerindeki canlı doku alanına etkisi. *T Klin Tıp Bilimleri*.1998;18:299-303.
 69. Öter Ş., Korkmaz A., Göksoy C., Serdar M.A., Özçelik F., Bilgiç H. Hiperbarik oksijen kaynaklı oksidatif strete bir ortam bileşeni olarak yüksek basıncın etkisi. *Klinik Bilimler ve Doktor*.2001;7:288-292.
 70. Sarifakioglu N., Gokrem S., Ates L., Akbuga U.B., Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats:an experimental study. *The British Assocoation of Plastic Surgeons*.2004;57:769-772.
 71. Ayyıldız A., Nuhoğlu B., Huri E., Uysal A. Üstün H., Germiyanoğlu C.Flep canlılığının arttırılmasında lokal sildenafil sitratın etkinliği ve doz aralığının saptanması. *Türk Üroloji Dergisi*. 2005;31:2:163-169.
 72. Zoghi M., Nalbantgil İ. Hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*.2002;2:142-147.
 73. Erdem S.S.,Kabat F., Ünlü A. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında serum ADMA ve NO düzeyleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*.2008;6(3):87-93.
 74. Selçuk M.T., Selçuk H., Temizhen A. Maden O., Ulupınar H., Baysal E., Duru E., Şaşmaz A. Plazma asimetrik dimetilarginin düzeyi ve L-arginin/ADMA oranının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*.2008;36(3):150-155.
 75. Kukreja J.C. Cardiovascular protection with sildenafil following chronic

inhibition of nitric oxide synthase. *British Journal Of Pharmacology*.2007;150:38-40.

76. Koneru S., Penumathsa S.V., Thirunavukkarasu M., Vidavalur R., Zhan L., Singal P.K., Engelman R.M., Das D.K., Maulik N. Sildenafil-mediated neovascularization and protection against myocardial ischaemia reperfusion injury in rats:role of VEGF/Angiopoetin1. *J. Cell. Mol. Med*.2008;12:2651-2664.
77. Kocman A.E., Kose A.A., Karabagli Y., Baycu C., Cetin C. Experimental study on axial pedicled composite flap prefabrication with high density porous polyethylene. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*.2008;61:306-313.