

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sami AKTAŞ'a

Değerli katkılarınızdan

dolayı teşekkür ederim...

Dr. Burçak Tümerdem



**RADYASYONLU ZEMİNE UYGULANAN  
DERİ GREFTİNİN CANLILIĞI VE YARA  
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE HİPERBARİK  
OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Burçak TÜMERDEM**

İstanbul - 2002

# TEŞEKKÜR

İhtisas süresi boyunca eğitimime katkıda bulunan ve yetkin bir uzman olarak yetişmem için emek veren başta Anabilim Dalı başkanı Prof Dr. Metin ERER olmak üzere Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı hemşirelerine ve çalışanlarına, Deney hayvanlarının ışınlanmasında yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Gönül KEMİKLER'e, Hiperbarik oksijen tedavisinin düzenlenmesi ve uygulanmasında yardımcı olan İTF Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Şamil AKTAŞ'a,

Histopatolojik incelemeyi gerçekleştiren ve değerlendiren Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Misten DEMİRYONT'a, elektron mikroskop takip ve incelemesini gerçekleştiren Süheda ERTOSUN ve Fatma AY'a , ışık mikroskobunda inceleme için gerekli tespit işlemlerini yapan Selime FİLİZ'e, Benimle aynı heyecanı paylaşarak bu tez çalışmasında yer alan sevgili Dr. Burcu ÇELET ÖZDEN'e ,

Bana her konuda yardımcı olan ve bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında düşünceleriyle yol gösteren tez danışmanım Doç.Dr. Ufuk EMEKLİ'ye, Ve hekimlik mesleğine gönül vermiş, ilkeleri ve doğrularıyla bana yaşamda ve mesleğimde örnek olan anneme, babama ve ablama...

Teşekkür ederim...

**Dr. Burçak TÜMERDEM**

# İÇİNDEKİLER

• Giriş	1
• Genel Bilgiler	
- Hiperbarik Oksijen Tedavisi	2 - 10
- Yara iyileşmesi	10 - 13
- Yara iyileşmesi ve HBO tedavisi ilişkisi	13 - 18
- Radyoterapi	18 - 23
- Radyoterapi ve HBO tedavisi ilişkisi	23 - 31
- Greftler ve Flepler ile HBO tedavisi ilişkisi	31
- İskemi – reperfüzyon hasarı	31 - 35
• Gereç ve Yöntem	36 - 40
• Çalışma planı	41
• Bulgular	42 - 45
• Tartışma	46 - 58
• Sonuç	59
• Özet	60
• Kaynaklar	61 - 67

# GİRİŞ

Radyoterapi alanında son 20 yıl içinde yaşanan gelişmeler, sağlam dokulardaki radyoterapiye bağlı hasar oranının azalmasını sağlamıştır. Ancak radyoterapi görmüş alanlarda uygulanacak cerrahi girişimlerle ilgili güçlükler ortadan kalkmamıştır. Diğer taraftan aynı dönem içinde hiperbarik oksijen tedavisi giderek yaygınlaşmış ve tıbbın çözüm bekleyen pek çok patolojisine önemli katkılar getirmiştir.

Bu tez çalışması, hiperbarik oksijen tedavisinin (HBO), radyoterapi görmüş alanlarda yara iyileşmesi ve rekonstrüksiyon uygulamalarının başarısı üzerine olası katkısını araştırmak amacıyla planlanmış ve uygulanmıştır.

Wistard tipi erkek sıçanlardan oluşan iki deney grubunun dorsal yüzüne  $4 \times 5 \text{ cm}^2$  lik alanına 10 cGy radyasyon verilmiştir. İki aylık bekleme süresinin sonunda, deney hayvanlarında radyasyon verilen bölgede oluşturulan defekte radyasyon almamış karın bölgesinden alınan tam kalınlıkta deri grefti uygulanmıştır. Bir grup, cerrahi işlemden hemen sonra HBO tedavisine alınırken diğer grup tedavi almamıştır. Klinik gözlem, histopatolojik inceleme ve istatistiksel metodlarla her iki grupta greftin tutması ve yara iyileşmesi üzerine HBO tedavisinin etkisi araştırılmıştır.

# GENEL BİLGİLER

## HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

### HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ GENEL ÖZELLİKLERİ

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) , özel dayanıklı basınç odaları içinde 1 atmosferden (760 mmHg = 1ATA = 1 Bar) maksimum 3 ATA basınca kadar aralıklı olarak % 100 oksijen solunması yolu ile kandaki parsiyel oksijen basıncını artırma prensibine dayanan, noninvaziv, medikal, sistemik temelli bir tedavidir. İlk klinik uygulama 1956 yılında Ite Boerema adlı bir kardiyovasküler cerrah tarafından Hollanda'da yapılmıştır.

HBO tedavisi halen ekstremitelerin arteriyovenöz yetmezlikleri, serebral enfarktüs (1), karbonmonoksit zehirlenmesi ve gazlı gangren (2) gibi hastalıklarda etkili olarak kullanılmaktadır. Osteoradyonekroz, dirençli osteomyelit ve nekrotizan fasiitis (3) gibi hastalıklar da adjuvan HBO tedavisine cevap vermektedirler. HBO aynı zamanda yanıklarda ve postiskemik kas dokusunda ödemi azaltıcı etki göstermektedir (4).

HBO tedavi endikasyonları (Undersea and Hyperbaric Medical Society,1991):

- Dekompresyon hastalığı
- Karbonmonoksit zehirlenmesi
- Klostridyal myonekroz
- Crush (ezilme) tarzı yaralanma
- Kompartman sendromu
- Hava ve gaz embolisi
- Problemli yaralarda iyileşmenin hızlandırılması ve desteklenmesi
- Aşırı kan kaybına bağlı anemi
- Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
- Dirençli osteomyelit
- Radyonekroz
- Termal yanıklar

Bunların yanında; anaerobik ve mikst beyin abseleri, akut serebrovasküler olaylar, serebral ödem, kırık iyileşmesi ve kemik grefti uygulamaları, lepromatöz lepra, menenjit, purpura fulminans, pyoderma gangrenosum, psödomembranöz kolit, radyasyon enteriti, orak hücre anemisi nöbetleri, periferik damar hastalıkları ve komplikasyonları, diyabetik ayak, ekstremitasyon yaralanmaları ve akut santral retinal arter oklüzyonu gibi durumlarda da HBO kullanımı yüz güldürücü sonuçlar vermektedir.

HBO tedavisinin bu geniş endikasyon yelpazesinin yanında bazı kontrendikasyonları da vardır.

HBO tedavisinin kontraendike olduğu durumlar :

- Tedavi edilmemiş pnömotoraks
- Doxorubicin (adriamycin), cis-platinum, disulfiram tedavisi sırasında kullanımı
- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- Epileptik ataklar
- Amfizem
- Yüksek ateş
- Gebelik
- Konjenital sferositoz

## **HBO'NUN FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

HBO'nun insan vücudunda 2 temel etkisi vardır :

1. Basıncın mekanik etkisi (Su altı dalışlarındaki kazalar ve iatrojenik olarak intravenöz yolla hava verilmesi sonrası kabarcık boyutunun azaltılmasında ön plandadır.)

2. Oksijen parsiyel basıncını artırma etkisi

Hiperbarik oksijen tedavisinin bunların dışında fizyolojik etkisi yoktur (5).

## **Basıncın mekanik etkileri**

*Kabarcık boyutu üzerine etkileri* : Vücuttaki kabarcıklar ve gaz içeren kaviteler, değişen basıncın mekanik etkilerine açıktır. Bu etkiler, hacmin mutlak basınçla ters orantısına dayanan Boyle'nın yasasına uyar. Hacim , basınç değişikliği ile orantılı olarak geometrik progresyon içinde değişir (5). Yüzeye yakın çok büyük hacim küçülmesi oluşurken, yüksek basınçta bu küçülme çok azalır.

Basıncın mekanik etkisi aynı zamanda istenmeyen barotravmanın kaynağıdır; orta kulak rahatsızlığı, sinüs sıkışması, kompresyon sırasında akciğerin sıkışması (Belirgin basınç değişiklikleri, daha düşük basınçlı bölgede basınçları eşitlemek için damarların genişlemesine yol açar. Bu orta kulak kanaması, sinüs kanaması, sıkışma ile birlikte akciğer kanamasına neden olur) ve eğer kişi dekompresyon sırasında nefesini tutarsa akciğer patlaması şeklinde kendini gösterir (5).

Gazlı gangrende, eğer gaz kabarcıkları dokuda distansiyona yol açıyorsa, kabindeki kompresyon, kabarcık boyutunu ve doku basıncını azaltarak, daha iyi perfüzyona izin verir. Bununla birlikte ağrı da azalır. Dekompresyon hastalığı ve hava embolisinde tüm hava kabarcıkları damar içindedir. Nitrojen ve Helyum hücre stoplazmasından süratle en yakındaki kapiller alana diffüze olur. Bu noktada gaz transportunda problem gelişir. Vasküler yapılarda dokuya oranla daha yoğun gaz içeriyorsa ve bu gaz miktarı kanın solüsyon halinde taşıyabileceğinden daha fazlaysa, kaçınılmaz olarak hava kabarcığı halini alır (5). Zamanla hava kabarcıkları çok genişler ve trombositleri aktiflemeye ve damar duvarlarında sıkışmaya yol açar. Gaz kabarcığı 6 atmosfere dek sıkıştırılırsa, hacmi yüzey alanının %16'sı kadar azalır. 6 ATA'dan itibaren atmosferdeki her artışta, hava kabarcığı çapındaki azalma daha yetersiz hale gelir. Bu gerçek dekompresyon hastalığını tedavi edenleri şaşırtabilir. Mekanik olarak zararlı olan tek hava kabarcığı kan damarlarını tıkama eğiliminde olan silendirik şeklindekiidir. Üç atmosfere dek rekompresyonda, silendirik hava kabarcıklarının boyutları 2/3'e düşer, 6 atmosferde orijinal

uzunluklarının 1/6'sına inerler. Sonuçta hava kabarcığının yapısında belirgin değişiklik oluşur, küresel form kazanıp hareketlenmesine yol açar. Akciğere ilerledikçe damarlar gittikçe genişler. Akciğerde kabarcık yakalanır ve duvarlarından gaz difüzyonu ile elimine edilir (5). Küresel hava kabarcığı mikroskopik ölçüde küçülünce, yüzey tansiyon kuvvetleri her cm<sup>2</sup>'de binlerce dynes'a ulaşır. Bu noktada kabarcık yıkılarak kaybolur veya küçülerek bir çekirdek halini alır.

*Plazmada oksijen çözünürlüğünün etkileri* : Hastayı hiperbarik kabine sokunca O<sub>2</sub> tansiyonları, normal seviyelerinin 10-13 katına çıkar. Hasta 2.8 ATA O<sub>2</sub> soluduğu zaman, O<sub>2</sub>'nin % 6'sı plazmada erir. Bu O<sub>2</sub>'nin vücuttaki ortalama atılım oranıdır. Böylece plazma dokuların ihtiyacını karşılayacak yeterlikte oksijeni taşıyacak kapasiteye ulaşır. Bunun net etkisi ; hemoglobinin venöz kısımda tamamen sature olmasıdır.

Kişinin fizyolojik veya patofizyolojik durumuna göre yüksek O<sub>2</sub> basıncının çeşitli organ ve biyokimyasal reaksiyonlar üzerine sayısız etkisi olabilir :

- Gazlı gangrende alfa-toksinin baskılanması
- Lökosit öldürme aktivitesinin uyarılması
- Kapiller duvarlara lökositlerin yapışmasının azalması
- Normal damarların vazokonstrüksiyonu
- Fibroblast oluşumu ve kollajen yapımının sağlanması
- Superoksit dismutaz yapımının uyarılması
- Hücre membranında ATP'nin korunmasıyla doku ödeminde sekonder azalma
- Bazı immun yanıtların baskılanması
- Osteoklast aktivitesinin arttırılması
- Kapiller proliferasyonun arttırılması
- Okuler lensin fleksibilitésinin azalması
- Akciğerde surfaktan üretiminin baskılanması
- CO zehirlenmesinde lipid peroksidasyonun sonlandırılması
- CO'nun Hb'den uzaklaştırılması



*CO<sub>2</sub> retansiyonunun etkileri* : HBO tedavisi sırasında Hb hala venöz tarafta tamamen saturedir, bu da Hb'nin CO<sub>2</sub> transportunu bloke eder. Bu nadiren problem yaratır. Çünkü karbondioksit O<sub>2</sub>'den yirmi kat daha çözüdür ve bikarbonat ile tamponlanır veya fiziksel olarak çözüdür ve kan plazması içinde taşınır. Bu pH'ın çok hafif asid yöne kaymasına yol açar .

### **Yükselmiş parsiyel oksijen basıncının etkisi**

HBO tedavisinin klinik kullanımı, en fazla 3 ATA O<sub>2</sub> basıncı ile sınırlıdır. Bu basıncın artırılması avantaj getirmediği gibi oksijenin toksik etkilerini artırır. O<sub>2</sub> herhangi bir ilaçtan farklı davranmaz; düşük miktarı yeterli değildir. Çok fazla uygulanır ise zarar verir.

*Hiperoksik dokularda kan akımının azalması* : Yüksek ortam basıncının ve oksijen tansiyonun, bilinci yerinde sıçanların organ kan akımı üzerine etkisini çalışan Hordnes ve arkadaşları (6), myokard, böbrek, beyin, okuler glob ve splanknik alanlarda kan akımının azaldığını buldular. Anderson ve arkadaşları (7) ise hiperoksinin vazokonstrüksiyona neden olduğu ve doku perfüzyonunu azaltarak azot atılımında yavaşlamaya yol açtığını buldular.

*Hipoksik dokularda kan akımının azalmaması* : Klinik uygulamada HBO tedavisi ile ilgili en önemli tartışmalı görüşlerden biri, O<sub>2</sub> solunmasının yol açtığı genel vazokonstrüksiyondur. Literatürde hipoksik alanların üzerine HBO'nun vazokonstrüksiyon etkisinin olmadığını gösteren çalışma yoktur. Lazer Doppler flowmetre kullanarak sağlıklı gönüllülerin dermal mikrosirkulasyonunda O<sub>2</sub> solunmasının etkilerini çalışan Hammarlund ve arkadaşları (1988), oksijen solunmasına yanıt olarak deride doza bağlı vazokonstrüksiyon buldular. Ayrı bir deneyde, bacakta kronik venöz ülseri olan hasta oksijen solumaya parmak ucunda vazokonstrüksiyon ile cevap verirken, ülser yakınındaki hastalıklı ciltteki kan akımında değişiklik

izlenmedi. Başarılı tedavi sonrası, hiperoksiye karşı dermal vasküler yanıt alt ekstremitelerde normale döndü. (5)

Otörler, sağlıklı gönüllülerde azalan dermal akımın genel bir reaksiyon olmadığı, hiperoksiye karşı fizyolojik bir cevap olduğu kanısına vardı. Reaksiyonun varlığı, inhale edilen O<sub>2</sub>'nin dokulara ulaştığı ve hiperoksi oluşturduğunu göstermektedir.

*Hipoksik yaralarda iyileşmenin artışı* : Makrofajlarca sentezlenen laktik asid, fibroblastların kollajen yapımında ana tetikleyici faktördür (8). Fibroblastlar, belirli bir miktarda oksijen olmadan kollajen sentezleyemez. Oksijen, kollajenin çapraz bağlantı (cross-linking) işlemi için gerekli olan post-translasyon sürecinde kullanılır. Damar oluşumu ve kollajen birikiminin hassas bir dengesi vardır. Bu denge, konağın dolaşım ve beslenme desteğinin bozulmasından çok kolay etkilenir. Makrofajlar, iyi oksijene olduğunda bile laktat salgıladığından, hiperoksijenizasyon sırasında kollajen sentezi için hala uyarı mevcuttur.

Yaranın gerilme gücü, kollajen birikimi ve ölü boşluğu doldurma hızı oksijen miktarından etkilenir. Hipoksiye bağlı azalma oldukça belirgindir.

Hipoksinin düzelmesi ile iyileşmenin aşırılaşmasından çok hızlandığı izlenir. Hipoksik makrofajların onarımı üstlendiği kabul edilmedikçe bu durum paradoks gibi görünebilir. Ölü dokunun merkezinde hipoksi sonlandığında iyileşme durur ve aşırı kollajen sentezi önlenir. Dolaşım tarafından ekstra oksijen sağlanmasıyla anjiyogenezis iskemik dokularda artar. İyileşme kısa zamanda oluşur (8).

*Clostridium perfiringens (CP) inhibisyonu* : HBO hücre membranını haraplayan ve kapiller permeabiliteyi arttıran, lesitinaz özelliğindeki klostridyal alfatoksini inhibe eder.

Aynı zamanda polimorfnüveli lökositlerin CP'i öldürme etkisi üzerine O<sub>2</sub> tansiyonunu arttırarak indirekt etkisi vardır.

*Karbonmonoksit (CO) toksisitenin azalması* : CO zehirlenmesinde morbiditeyi arttıran doku hipoksi miktarı hala bilinmemektedir. Yapılan çeşitli deneysel çalışmalar, 2 ATA üzerinde HBO uygulanmasının CO ile zehirlenmiş sıçanlarda beyinde lipid peroksidasyonunu önlediğini göstermiştir.

*Osteoklast aktivitesinin artması* : Kemik kültüründe meydana getirilen O<sub>2</sub> kaynaklı serbest radikaller, yeni osteoklastların oluşumu ve artmış kemik yıkımı ile ilişkilidir. Bu parathormon (PTH) ve interlökin-1 (IL-1) tedavisinin kemik üzerine etkileri ile aynıdır (5). Kronik osteomyelitin HBO, cerrahi ve antibiyotik ile kombine tedavisinde, Strauss % 33 stres fraktürü saptadı. Bu fenomeni HBO'nun osteoklast aktivitesini stimüle etmesiyle açıkladı. Ancak kemik rezorpsiyonuna yol açan osteoklastların oluşum ve aktiflenme mekanizmaları tam anlaşılamadı.

*Otoimmün cevapların inhibisyonu* : Eiguchi ve arkadaşlarının sıçanlarda HBO'nun immunregulatuvar sisteme etkisi ile ilgili yaptıkları çalışmalar, HBO'nun immunohumoral ve immunoselüler cevapta immunsupresif etkisini gösterdi. Diğer yandan, Feldmeier ve arkadaşları 20 seans HBO tedavisi alan sağlıklı gönüllülerde standart HBO tedavi protokolunun (2.4 ATA, 90 dakika) etkisini 4 hafta boyunca inceledi. Kan sayımında bir değişiklik gözlenmedi (5).

*Kan hücreleri üzerine etkisi* : HBO hematokritte azalmaya yol açabilir. Trombosit agregasyonunu azaltır. Aynı zamanda eritrositlerin deformasyonunu artırır, böylece daralmış kapillerlerden geçmesini sağlar. Mikropların yok edilmesi için nötrofiller moleküler O<sub>2</sub>'ye ihtiyaç duyar. Bakteri fagositozu sonrası görülen oksidatif patlama oksijen tüketiminde 10-15 kat artışa yol açar. Bu oksidatif öldürme, lökosit tarafından ele geçirilen O<sub>2</sub>'ye ve oluşan yüksek enerjili radikallere bağlıdır. Lökositlerin bu toksik radikalleri üretimi O<sub>2</sub> miktarı ile direk ilişkilidir (9).

Nötrofil aktivasyonu ve oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumu, reperfüzyon sırasında kapiller bütünlüğünü olumsuz etkiler.

HBO'nun en belirgin etkisi tedavi almış grupta venüllerde yapışan lökositlerin, iskemik ve tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında belirgin oranda azalmasıdır. Otörler, lökositlerin "no-reflow" fenomende ana rol oynadığına ve HBO'nun lökosit fonksiyonunu bloke ederek yararlı olduğuna inanmaktadır.

*Yanıklarda ve postiskemik dokularda ödem azalması* : Klinik çalışmalar, HBO tedavisi ile daha az ödem oluşumunu ve yaradan daha az sıvı ekstravazasyonunu gösterdi (10). Deneysel olarak köpeklerde oluşturulan kompartman sendromunda HBO belirgin derecede kas nekrozunu azalttı. Bu hem histolojik inceleme hem de radyoaktif fosfat alımı ile gösterildi. HBO'nun kompartman sendromu tedavisinde yararlı olabileceği, ancak standart tedaviye ek olarak düşünülmesi gerektiğini ortaya kondu .

*Yanıklarda ve postiskemik dokularda ATP artması* : ATP formundaki enerjinin çoğu  $O_2$ 'ye bağlı olan oksidatif fosforilasyon (Krebs siklüsü) tarafından yapılır. HBO iskemi sonrası görülen ATP ve fosfokreatindeki düşüşü azaltır ve iskemi periodu sırasında laktat artışını azaltır. Fosforilaz aktivitesi kas hücrelerindeki zedelenmeye duyarlı bir ölçüdür. Postiskemik fazda HBO tedavisi ile büyük bir kısmı önlenir, ancak bu etkinin devam etmesi için tekrarlayan HBO tedavileri gerekir. Böylece postiskemik fazda tekrarlayan HBO tedavileri aerobik metabolizmayı uyarır.

*HBO tedavisi alan doku ve fleplerde superoksid dismutaz artışı* : Superoksid dismutaz (SOD) temel antioksidan savunma mekanizmasıdır ve ksantin oksidaz'dan superoksid radikallerin oluşumunu engeller. Im ve arkadaşları tek doz allopurinol veya SOD'nun flep elevasyonu öncesi kullanımının flep viabilite alanında artış sağlandığını gösterdi (11).

*Lipid peroksidasyonunda azalma* : Lipid peroksidasyonu geçici iskemik-hipoksik durumun yanısıra farmakolojik maddelerle oluşan doku zedelenmesinin ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir. LP, tamamen oksijene bağlıdır. Ancak paradoksal olarak HBO oksidatif yaralanmayı içeren durumlarda (kas reperfüzyon yaralanması, mesane reperfüzyon sendromu) hasarı azaltabilir.

*Surfaktan oluşumunun azalması* : O<sub>2</sub>, surfaktan sentezinde yer alan enzimleri inhibe eder

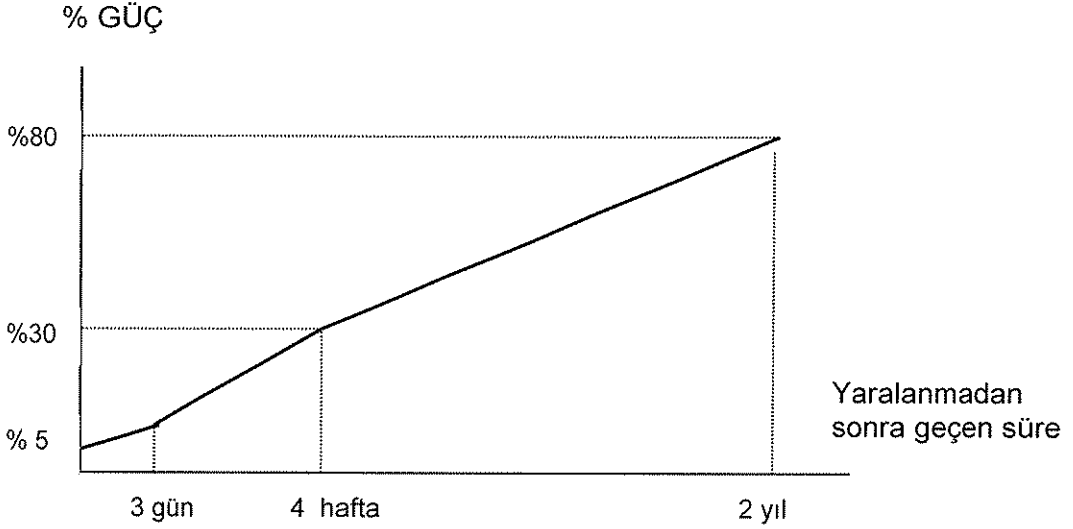
*Vizüel bozuklukların oluşumu* : Myopi, HBO'nun en sık yan etkisidir. Lens şeklinde veya refraksiyonunda değişikliklere bağlı olabilir. Birçok vakada, son tedaviyi izleyen 3 ay içinde düzelmektedir. Artan myopi, ileri yaştaki hastalarda kataraktın ön belirtisi olabilir .

## **YARA İYİLEŞMESİ**

### **YARA İYİLEŞMESİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ**

Yara iyileşmesi, çeşitli hücre tipleri ve biyokimyasal medyatörleri içeren karmaşık bir olaydır. Doku yaralanmasını takiben trombositler ve fibrin yara bölgesine çekilir. Bunu makrofajlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücreler izler. Bu hücreler organize olarak birbirleri ile ilişkiye girerek hücre büyümesini uyaran sitokinleri üretirler. Anjiyogenezis ve kollajen sentezi başlar. Makrofajlar ölü doku ve artıklarını fagosite ederler ve yara granülasyon dokusu ile dolar ve yara iyileşmesi oluşur. Sağlıklı kişide cerrahi yaranın tamamıyla iyileşip maksimum gücüne ulaşması için en az 2 yıl gerekir. 2 yılın sonunda bile maksimum gerilme gücü normal yaralanmamış dokunun ancak % 80'ine ulaşır (12).

## YARA İYİLEŞMESİNİN AŞAMALARI



İnflammatuar faz : İlk üç gün

Proliferasyon fazı : 3. gün-4 hafta

“Remodeling” fazı : 4. hafta başlar, 2 yıl sürer (12)

### İnflammatuar Faz

Kemoterapi ve radyoterapi etkilerine en duyarlı dönemdir (13). Yaralanma sırasında, kanayan kapillerler yara içine kan ürünlerini bırakır ve kollajen liflerinin açığa çıkması ile koagülasyon olaylarını başlatır.

Trombositler aynı zamanda Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (TDGF) ve Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinler salar (14,12). Vasküler yatak dilate olarak makrofaj, monosit, nötrofil ve lenfosit akışını artırır. Bu hücreler yara içindeki bakteri sayısını azaltır, otokrin ve parakrin süreçleriyle neovaskülarizasyonu artırır (15).

Büyüme faktörleri veya sitokinler mitogenez ve anjiyogenezi uyarır ve lokal fibroblastları aktive ederek kollajen üretimini artırır (12). Yaralanmayı takiben 24 saat içinde bazal hücrelerin insize edilen dermis üzerine göçü ile epitelizasyon başlar (16). Peptid büyüme faktörleri makrofajlar üzerine kemotaktik etkileri ile ve fibroblastlar üzerine değişken etkileri ile doku

onarımını başlatırlar (17). TGF-beta, "basic Fibroblast Growth Factor" (bFGF) ve TDGF, fibroblastlar için kemotaktiktir. TDGF ve TGF-beta fibroblast proliferasyonunu başlatır. TGF-beta fibroblast diferansiyasyonuna (farklılaşma) yol açar (18).

Epidermal büyüme faktörü ve büyüme hormonu (GF) protein sentezini artırır (17). İlk birkaç günde, yara kenarlarını birbirine bağlayan fibrin pıhtısıdır ve normal dokunun gerilme kuvvetinin (tensile strength) % 5 inden daha düşük bir kuvvete sahiptir. Monosit ve makrofaj sistemi inflamatuvar fazdaki olayların çoğundan sorumlu olup bir sonraki evreye geçişi sağlar (14).

### **Proliferatif Faz**

2-3. günde inflamatuvar faz bitmeden başlar. En az 3 hafta sürer. En önemli olay TDGF ve TGF-beta varlığında kollajen üretimindeki hızlanmadır. Oksijen hücreden kollajen salınımı için gerekli olan lizin ve prolin hidroksilasyonunda rol alır (18). Kollajen üretimi sürekli olmalıdır, çünkü aynı zamanda kollajen yıkımı devam etmektedir. Bazal keratinositlerin yara kenarından yara üzerine göçü ile epidermis onarımı bu fazda tamamlanır. bFGF'nin epitelizasyona katkıda bulunan keratinositler için mitojen olduğu gösterildi (19). Bu sırada kapiller sentezi devam eder. Fibroblastlar proliferere olur, makrofaj ve mast hücreleri aktif kalır (13), myofibroblastlar yarada gelişerek aktin ve myozin içeren kontraktıl proteinleri üretir. Kollajen sentezi yaranın kapatılmasından 7 gün sonra zirveye ulaşır. 2-4 hafta boyunca bu seviyede devam eder. 4. haftanın sonunda yara normalin % 30'u kadar gerilme kuvvetine ulaşır (12).

### **"Remodeling" Evresi**

3. hafta civarında başlar ve 2 yıl devam eder.Çapraz bağ ("cross-link") oluşumu ile kollajen, olgunlaşmaya devam eder (12). Yara boyunca fibriller tansiyonun en fazla olduğu yönde dizilir (13). Keratinositler bazaloid morfolojiden normal fenotiplerine farklılaşır ve birbirlerine bağlanarak hemidezmozomları oluşturur (15). Fibroblast ve makrofaj sayısında

azalma, kollajen içeriğinde artma ve yara gerilme gücünde progresif artış mevcuttur. Bu fazın tamamlanmasıyla, 2 yıl sonra gerilme gücü normal dokunun % 80'ine ulaşır.

## **İYİLEŞMEYEN YARALARIN PATOFİZYOLOJİSİ**

Yaranın iyileşmemesi çoğunlukla hipoksi ve iskemiye bağlıdır. Bölünen fibroblastların metabolik ihtiyaçları artar. Onarım için gerekli enerji ihtiyaçları, lokal dolaşım bozulduğu dönemde en fazla olduğu için, yarada enerji krizi oluşur. Hipoksi kollajen sentezini bozar ve oluşan kollajen fibrilleri düşük (tensile strength) gerilme gücüne sahiptir. Çevre oksijen tansiyonu 10 mmHg altına düşünce fibroblastlar uygun bir şekilde ilerleyemez. Anoksi, hücrelerin şişmesine yol açan ve yara iyileşmesini bozan amonyak gibi metabolitlerin birikmesine neden olur (20).

Hipoksi, kollajeni sentezleyen enzimleri aktifleyebilir. Bu ikilem, hipoksinin yol açtığı laktat artışı (5-15 mmol) ile kollajen sentezinin iki kat artışının gözlemlenmesi ile kısmen açıklanabilir. Doku parsiyel oksijen basıncı 40 mmHg'ya yükseldiğinde kollajen üretimi yedi kat artar (20). İskemi iyileşmeyen yaraların en yaygın nedenidir. Ancak iskemi ve hipoksi aynı değildir. İskemik alanlardaki yaralar, yara iyileşmesini daha da bozabilecek enfeksiyona açıktır. Yeterli perfüzyonu olan doku, enfeksiyon oksijen ihtiyaçlarını arttırdığı zaman relatif olarak hipoksik olabilir (Davis ve Hunt 1988).

## **YARA İYİLEŞMESİ VE HBO TEDAVİSİ İLİŞKİSİ**

### **YARA İYİLEŞMESİNDE OKSİJENİN YERİ**

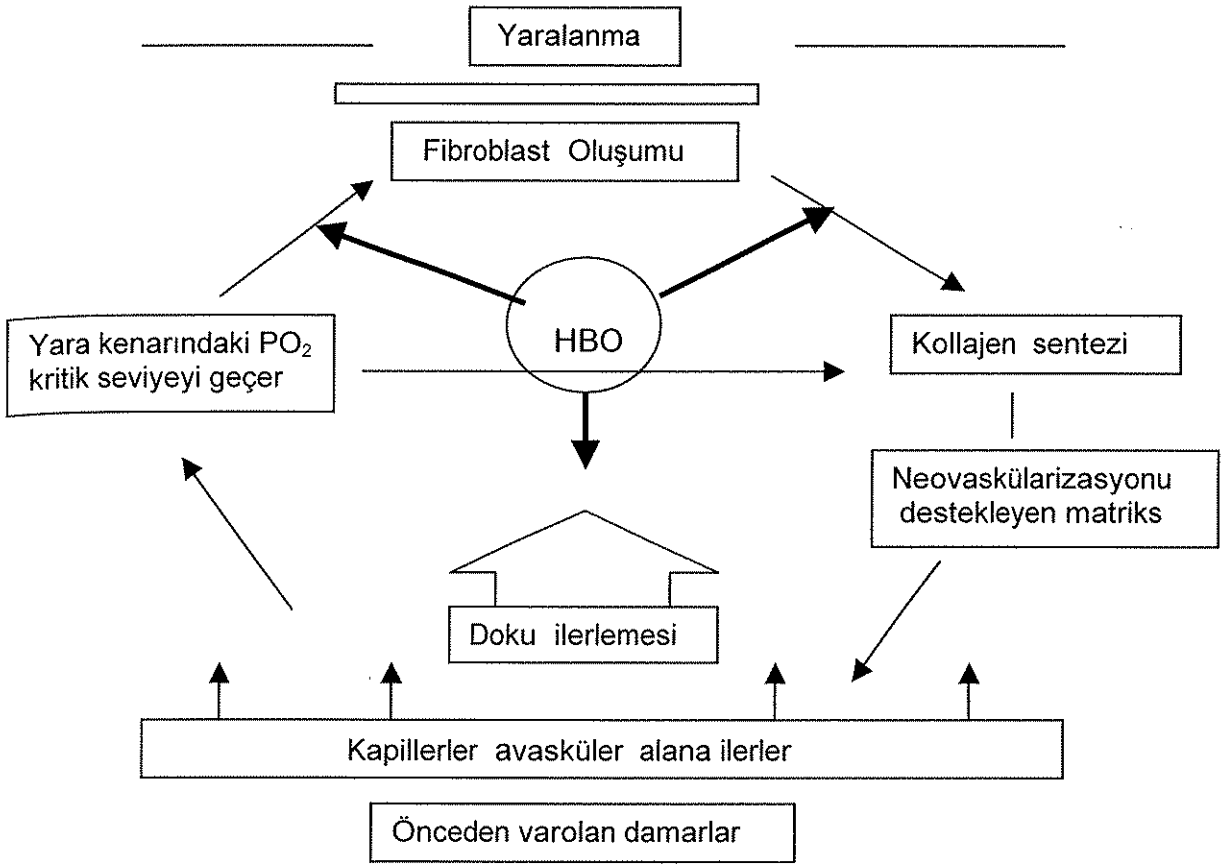
Oksijen yara için kritik besleyicidir ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Fizyolojik seviyelerde oksijen tansiyonundaki dalgalanmalar, fibroblastların proliferasyonunu büyüme faktörlerine karşı hücre sel yanıtı düzenleyen, sabit ara maddenin aktivitesini değiştirerek kontrol eder (Storch ve Talley



1988). Oksijen, prolin ve lizin hidroksilasyonu için gereklidir. Bu fibroblastlardan kollajen salınması ve iyileşen yara matriksine katılımı için gerekli basamaktır. Lokal hipoksi doku zedelenmesinin kaçınılmaz bir sonucudur ve onarım için önemli bir uyarandır. Hipoksik şartlarda veya yüksek laktat seviyelerine maruz kalınca makrofajlar tarafından anjiyogenetik bir faktör üretilir (Jensen et al 1986). Bu süreç  $O_2$  verilmesi ile inhibe olmaz, çünkü doku seviyeleri bu süreci inhibe etmek için devamlı yüksek  $O_2$  tansiyonunda tutulur (20).

Oksijen ile yara iyileşmesinin artışı :

- Ortam basınçta %40 oksijenden 2.5 ATA'da %100'e dek değişen oksijen solunmasına dayalı oksijen tedavisi ile yaralardaki hipoksi düzeltilebilir
- İnflammatuar reaksiyonun yer aldığı doku, perfüzyonu normal olsa da hipoksik olabilir. Bu şartlarda 2 ATA'da HBO doku oksijenizasyonunu arttırabilir (Carnochan et al 1989).
- Yara hipoksisinin aralıklı düzeltilmesi fibroblast çoğalması ve kollajen oluşumunu arttırır.
- Oksijen desteğinin sağlanması RNA/DNA oranını arttırır. Bu hasarlı alandaki hücrelerde pürüklü endoplasmik retinakulum oluşumunu ve hücresel farklılaşmanın daha yüksek derecede gerçekleşmesini gösterir.
- Yara oksijen tansiyonunun artışı lökositlerin patojenik bakterileri öldürme kapasitesini arttırır.
- Artmış oksijen desteği, iyileşmekte olan dokunun artmış  $O_2$  ihtiyaçlarını karşılar.
- 1-2 ATA da verilen oksijen iskemik yarada epitelizasyon oranını arttırır.
- HBO yarada neoanjiyogenezi arttırır.



### HBO'nun iskemik ve hipoksik yaralara faydaları

(HBO'nun, hipoksinin yara iyileşmesine karıştığı noktalarda harekete geçtiği dikkati çekmelidir)

Yaradaki ölü boşluğun dolması için dokunun kollajene ve bunun içinde yeni vasküler yapıya ihtiyacı vardır. Kapillerler hipoksik alana doğru büyür ve kollajen sentezi bu şekilde yaraya doğru ilerler.

HBO tarafından artırılan parsiyel oksijen basıncı, yara bölgesine gelen hücrelere ulaşan oksijen miktarını artırır. Bu hücreler daha uzun mesafeye ilerleme yeteneğindedir ve sentez yeteneğini korurlar. Böylece vasküler desteğin artmasıyla yara kapanması daha hızlanır (20). İhtiyaçların dışında uzamış hiperoksijenizasyon ise yara iyileşmesini bozabilir. Basit yaralarda, 2 ATA'da HBO, optimal ihtiyaçlar için fazladır.

Yara iyileşmesinde yer alan karmaşık hücre ilişkisi ve bunda HBO'nun etkisi tam anlaşılammıştır. Normal hücre bölünmesi ve yara iyileşmesi için oksijen tansiyonunun 30 mmHg olması gerekir. Mitokondrideki oksidatif fosforilasyon için, oksijen basıncı minimum 0.5-3 mmHg olmalıdır. Sitokrom c aktivitesi, doku oksijen basıncının 30 mmHg'nin belirgin derecede altına düştüğü zaman azalır. Bu değişiklikler oksijen basıncının tekrar yükselmesi ile geri dönüşümlüdür. Dokunun iyileşmesi için bu temel metabolik fonksiyonların gerçekleşmesi gerekir.

Transkutanöz oksijen (tcp O<sub>2</sub>) noninvaziv metoddur ve ölçümlerinin yara iyileşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wattel ve arkadaşları 1991). Bu ölçümler yara yüzeyinden değil, yaranın etrafındaki alandan alınır. Roth ve Weiss'a (1994) göre oda havasında tcP O<sub>2</sub>'nin 20 mmHg'dan fazla olması, yaranın HBO'ya yanıt vereceğini gösterir. tcP O<sub>2</sub>, % 100 oksijende ikiye katlanmalı ve 2 ATA'da 100 mmHg'ye yükselmelidir (20).

Oksijen sağlanması için 3 metod vardır :

- 1) Normobarik oksijen solunması (% 100)
- 2) Topikal hiperbarik oksijen
- 3) Kabin içinde soluma yöntemi ile hiperbarik oksijen

*Normobarik oksijen* : Normobarik oksijen (% 100) inhalasyonu en sık kullanılan metoddur ve çoğunlukla yara oksijen basıncının 30 mmHg üzerinde olduğu akut yaralar için yeterlidir.

*Topikal hiperbarik oksijen* :Sadece etkilenen ekstremitayı içine alan küçük hiperbarik kabin ile uygulanır. Çoğunlukla alt ekstremita ülserlerinde kullanılır. Bu metodu ortaya koyan Heng (1993) metodun avantajlarını ve dezavantajlarını sıralamıştır.

*Topikal hiperbarik oksijen tedavisi avantajları :*

- İskemik alanlar oksijenden birkaç mikron kalınlıktaki ince bir doku ile ayrılmıştır. Sistemik oksijen ise ülserin tabanındaki iskemik dokuya ulaşmak için daha fazla yol katetmek zorundadır.
- Bu metod HBO toksisitesini önler
- Özel bir malzemeye gerek yoktur. Sadece polietilen torba kullanılır.
- Düşük maliyet.

*Topikal hiperbarik oksijen tedavisi dezavantajları:*

- Açık yaralarda etkilidir. Ülserlerin kabuklanması oksijenin tabana yayılmasını önler.
- Ekstremiteye uygulanan basınç dolaşımı bozabilir.
- Derin dokulara kadar yayılan ülserler bu metoda iyi cevap vermez.

## **İYİLEŞMEYEN YARADA HBO'NUN KULLANIMI**

Eğer yara parsiyel oksijen basıncı normobarik % 100 O<sub>2</sub> solunması ile 30 mmHg üzerine çıkmıyorsa, HBO, 2-2.5 ATA basınçlarda denenmelidir. Tedavi 1-2 saat sürmeli ve her 24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Bu tedavi programı insan fibroblastlarının 24 saat süren hücre siklusü ve 1 saat süren mitoz zamanı ile uyumludur. HBO tedavisine karşılık yara PO<sub>2</sub>'sinde artışın görünmemesi, tedavinin devamının etkili olmayacağını göstergesidir.

HBO tedavisinin kullanıldığı yara ve ülserler (20) :

- Arteryal yetmezliğe bağlı ülser
- Diabetik ülser
- Venöz staz ülseri
- Dekübitüs ülseri
- Enfekte yara
- Frostbite (Donma)
- Örümcek sokması
- Tedaviye dirençli perineal Crohn hastalığı

## RADYOTERAPİ

### **RADYOTERAPİNİN NORMAL DOKU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Heimbach (1988) radyasyon sonrası klinik ve patolojik olaylar zincirini 4 döneme bölmüştür (21).

Radyoterapinin etkileri:

- Akut dönem : İlk 6 ay. Bu dönem sırasında klinik olarak sessiz olabilen akut organ hasar birikimi oluşur.
- Subakut dönem : İkinci 6 ay. Bu dönemde kalıcı ve ilerleyici doku hasarı belirgindir.
- Kronik dönem : 2-5 yıl. Kronik, kalıcı doku hasarı daha da ilerler. Mikrovaskülarite daha da kötüleşerek, hipoperfüzyon, parenkimal hasar ve infeksiyonlara karşı dayanıklılıkta azalma ile sonuçlanır.
- Geç klinik dönem : Radyasyon alımının 5. yılından itibaren. Kronik dönemdeki değişikliklerin daha da ilerleyerek artmasının yanısıra, erken yaşlanmanın ek etkileri ve radyasyon karsinogenezisi bu dönemde görülür.

Radyasyonun yol açtığı hasar, yavaş olarak ilerler ve radyasyon sona erdikten sonra da devam eder. Radyasyondan zarar görmüş hücreler çoğalmaz, normal hücreler ise vaskülarite kaybından dolayı çoğalamaz. Düşük oksijen basıncına bağlı olarak radyasyonlu dokuda kollajen kaybı ve artmış fibrozis vardır.

Radyasyonlu alanın merkezinde oksijen basıncı 5-10 mmHg'dir. Radyoterapinin kanser tedavisinde kullanılmasında amaç, etraf normal dokular üzerinde minimal yan etkiye yol açarak tümörün ışınlanmasıdır. Bu pratikte çok zordur, RT sonrası dokularda çoğunlukla bir miktar hasar kalır. Teorik olarak radyasyon dozu yüksek seviyelere çıkarıldığında tüm maligniteleri yok etmek mümkündür. İnsan vücudunun radyasyona toleransına bağlı, hasta için kabul edilebilir yarar/zarar oranı göz önüne

alınarak optimal doz uygulanmalıdır. Kabul edilebilir doz uygulansa dahi radyasyonun yol açtığı doku nekrozu görülebilir.

Radyasyondan kaynaklanan kimyasal değişiklikler; protein yapısında bozukluk, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarıdır.

Hücre DNA'sı ana hedeftir. RT ile DNA zincirleri arasındaki hidrojen bağlarında kırılma ve diğer DNA molekülleri ve kromozomal proteinlerle çapraz bağlantılar oluşur. Bir hücrenin radyosensitivitesi, radyasyona maruz kaldığı zamandaki hücre siklusunun evresine bağlıdır. Mitoz öncesi radyosensitivite maksimum seviyededir. Hücrelerin radyosensitivitesi, hücrenin mitotik aktivitesi ile doğru, hücrenin farklılaşma derecesi ile ise ters orantılıdır. Dokular üzerinde iyonize radyasyonun etkisi; dokulardaki hücrelerin gördüğü zararın toplamıdır. Kritik hücre bileşkekelerinin zarara uğraması, tüm dokunun hatta tüm organın ölümüne yol açabilir (21).

Bağ dokusu (vasküler epitel dahil) differansiyasyona uğrayan intermitotik hücreler ve postmitotik hücreler arasında bir radyosensitiviteye sahiptir. Vasküler epitelin zarar görmesiyle birlikte damarların tıkanması radyasyonu izleyen gecikmiş nekroza sorumlu olabilir.

*Radyasyonun kan damarları üzerine etkisi :* Radyasyon endotelde ödem, dejenerasyon ve nekrozis yaratarak damar duvarında kalınlaşmaya yol açar. Radyasyon sonrası bu vasküler değişiklikler yavaş ilerler ve "proliferatif endarterit ve nekrotizan vaskülit" olarak adlandırılır. Daha geniş damarlar korunurken, en fazla arterioller ve kapillerler zarar görülür.

*Yumuşak doku üzerine etkisi :* Deri, radyasyonun akut, subakut ve kronik dönemlerde etkilerinin en fazla çalışıldığı dokudur. Deri atrofisi kronik dönemde görülür ve bu dönemde deri küçük bir travma ile ülserasyona açıktır. Radyasyon almış dokuya yapılan insizyonların iyileşmesi de aynı nedenle kötüdür. Mikrovasküler oklüzyona bağlı olarak, altta yatan yumuşak doku, nekroza gidebilir.

*Kemik üzerine radyasyon etkisi* : Kemik yumuşak dokuya oranla 1.8 kat daha yoğundur ve yumuşak dokudan daha fazla radyasyonu absorbe eder. Radyasyon kemiğin hem hücresel hem de vasküler komponentlerini etkiler. Yüksek doz radyasyon periost ve kemik yüzeyi arasındaki damarlara zarar vererek kemik ölümüne yol açar. Ayrıca radyasyon, düzenli olarak devam eden erişkin kemikteki osteoklastik yıkım ve osteoblastik yapım arasındaki dengeyi bozar.

Bu durum; radyasyonu izleyen 4 ay ile yıllar içinde osteoporoza ve sonuçta osteonekroza gider.

Radyoterapi sonrası en sık osteonekroz oluşan bölgeler:

- Baş-boyun bölgesi yumuşak doku tümörlerinin ışınlanmasını takiben mandibula. Maksillaya oranla daha yoğun olduğu için mandibula radyasyonu daha çok absorbe eder ve daha düşük vaskülaritesine bağlı olarak da daha çok nekroza uğrar.
- Meme kanseri için verilen RT sonrası kosta, klavikula ve sternum
- Spinal kord tümörü için verilen RT sonrası vertebral kolon
- Pelvik tümör ışınlanması sonrası pelvis ve femur başı

## **YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE RADYASYONUN ETKİSİ**

Radyasyon, bazal membranda akut dejeneratif değişiklikleri başlatır ve vasküler geçirgenliği artırır. Damarlarda staz, okluzyon, vasküler duvarlarda ödem ve trombozis oluşturur, neovaskularizasyonu azaltır (22). Sonuç olarak progresif damar kaybı ve fibröz doku oluşur. Yara için yeterli kollajen üretilemez veya üretilen kollajen yara iyileşmesi için gereken hızda oluşamaz. Fibroblastların hasarı ile ilişkili radyasyonun geç etkileri ise atrofi, kontraksiyon ve fibrozisi içerir (23,13,15).

Fibroblastlar, endotel hücreleri, lenfositler, makrofajlar ve trombositlerde bulunan TGF-beta, radyasyon sonrası yara iyileşmesinde rol oynar (23)..

Doku matris oluşumunun indüklenmesi, monosit ve fibroblastların kemotaktik gücünün aktivlenmesi TGF-beta'nın önemli fonksiyonlarıdır.

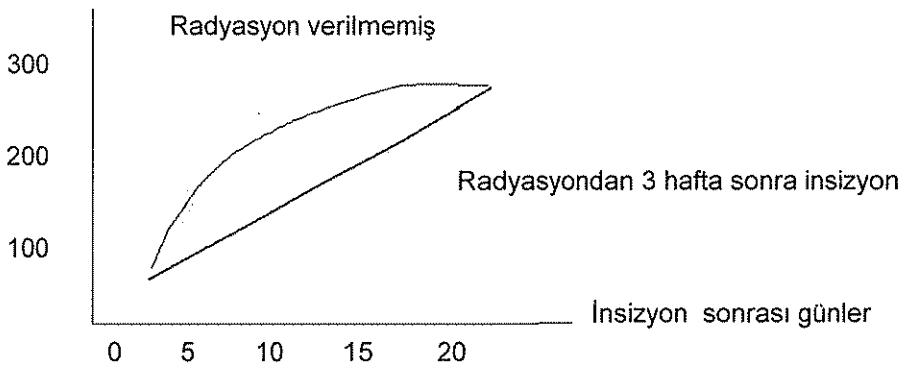
## CERRAHİ ÖNCESİ RADYASYON

Radyasyon en başta fibroblast fonksiyonunu etkiler. Fibroblastın kollajen üretimi yara iyileşmesi için yeterli olmaz. Fibroblastların çoğalma yeteneğinin zarar görmesi, kollajen üretiminde ve maturasyonunda bozukluk veya fibroblastların lokal büyüme faktörlerinin uyarıcı etkilerine cevabının azalması fibroblast işlev bozukluğunun nedenleri arasındadır. Bu etki kalıcıdır, hatta "daughter" fibroblastlara geçer (18).

Ek olarak, radyasyon keratinositler ve melanositlere zarar vererek cilt pigmentasyonunda değişiklik ve dermis düzensizliklerine yol açar (12,13). Radyasyonu cerrahiden haftalar önce almış hastalar, aynı dozda radyasyonu 6 aydan daha önce alanlara oranla daha fazla yara iyileşme problemi yaşarlar.

Radyasyonu takiben ilk 3 haftada azalan gerilme gücü, bu süreden sonra, radyasyon almamış doku ile aynı gerilme gücüne ulaşır (18).

Yara gerilme gücü



## Sıçanlarda cerrahi öncesi radyasyonun etkileri (18)

Aylar, yıllar önce radyasyon almış dokuda da yara iyileşmesi değişir. Cilt ve ciltaltı dokusu atrofiktir (12). Azalmış vaskularite ve doku hipoksisi



iyileşmeye karşı normal cevabı bozar ve yarayı bakteri invazyonuna açık kılar. Örneğin, RT (radyoterapi) ve laparoskopi kombinasyonu, RT ve laparotomi'den daha az komplikasyona yol açar. Çünkü geniş cerrahi girişim vücudun daha büyük ve geniş alanı iyileştirmesini gerektirir.

Bir başka örnek, cerrahi sırasında tek fraksiyon şeklinde yüksek doz radyasyon verilmesini içeren "Intraoperative RT" (IORT), radyasyon ve hasarı arasındaki aralığı maksimum derecede azalttığı için yüksek oranda komplikasyona yol açması beklenir. Laboratuvar çalışmaları, normal ve radyasyonlu dokuların yara iyileşmesindeki farkı ortaya koysa da bunu destekleyen klinik bulgular daha sınırlıdır. Yara komplikasyonları sıklıkla postoperatif morbidite veya orta/ciddi postoperatif komplikasyonlar gibi geniş kategoriler içinde yer almaktadır. Bu kadar geniş gruplar içinde ele alındığında fraksiyona verilme, lokal doz ve zamanlama kriterlerini ayırmak ve incelemek zorlaşmaktadır (18).

## **CERRAHİ SONRASI RADYASYON**

İlk 24-48 saat iyileşme için en kritik zamandır. 3-4 hafta sonra uygulanan terapötik radyasyon daha az komplikasyona yol açar, çünkü proliferatif faz tamamlanmıştır (12).

Mantravadi ve arkadaşları (24) baş-boyun kanseri vakalarında cerrahi öncesi ve sonrası RT kaynaklı komplikasyonlarını kıyasladıklarında, cerrahi sonrası RT alanlarda daha az komplikasyon saptadılar. Önceki çalışmaların ışığında cerrahi öncesi ve sonrası RT arasındaki zamanın iyileşmede kritik olduğu ortaya konmuştur. Ancak optimal aralık saptanamamıştır.

## **Yara komplikasyonlarının önlenmesi**

Cerrahi sırasında radyasyonlu dokuyla dikkatli uğraşmak gerekir. Kas ve fasya, cilt ve ciltaltı dokusundan mümkün olduğu kadar ayrılmamalıdır ve tüm potansiyel boşluklar doldurulmalıdır (12). Yara drene edilmeli ve yara dudakları arasında gerginlik olmadan kapatılmalıdır (13). Bazı onkolojik cerrahlar sütürlerin 1 ay gibi uzun süre yerinde kalmasını savunsa da

sütürler, radyasyon öncesinde alınmalıdır. Teorik olarak, tam doz radyasyon sonrası 3-4 haftadan önce cerrahi uygulanmamalı ve cerrahi girişimden sonra 3-4 haftadan önce RT başlanmamalıdır.

## **RADYOTERAPİ VE HBO TEDAVİSİ İLİŞKİSİ**

### **RADYASYON HASARLI DOKU ÜZERİNE HBO ETKİSİ**

5000 cGy (centi-Gray) üzerinde radyasyon alan dokular üzerinde HBO'nun etkileri kapiller anjiyogenezis ve fibroplazidir. HBO'nun bunu oluşturma mekanizması karmaşıktır fakat normal yara revaskularizasyon ve iyileşmesi ile ilişkilidir (25).

Malignite nedeniyle RT uygulandığı zaman, malign hücreler yanında normal doku hücreleri de haraplanır. Radyasyon terapistleri tümörlü dokuyu daha yoğun ışınlamak ve tümörlü olmayan dokunun zarar görmesini önlemek için fraksiyone, "hyperfractionation" "super voltage" ve "beam collimation" gibi teknikleri deneseler de, normal doku yine de zarar görmektedir (26).

Radyasyon alanındaki tümör hücreleri dışında kalan hücreler çeşitli tiptedir ( fibroblastlar, endotel, kas, sinir hücreleri vb.) ve radyasyona duyarlılıkları farklıdır. Hücreler, duyarlılığın derecesine göre en fazladan aza doğru; tümör hücreleri, endotel, fibroblastlar, kas ve sinir hücreleri olarak sıralanır. Radyasyon herhangi bir hücre tipini hemen öldürebileceği gibi, zarar vererek daha sonra ölmesine de yol açabilir. Aynı zamanda hücrenin çoğalma veya kollajen üretim kapasitesini de yok edebilir. Yaşayan hücreler, hatalı kollajen veya düzenleyici enzimler üretebilir. Bazı hücreler hiç zarar görmeyebilir. Sonuçta, zaman içinde hücreler yaşam sürelerini tamamlayıp yerine yeni hücreler oluşmadığından dolayı, progresif olarak vaskülaritesini ve hücreliliğini kaybetmiş bir doku oluşur. Terapötik radyasyon sonrası radyasyon fibrozisi ve kapillarite kaybı zaman içinde gittikçe artar ve kaçınılmazdır (26,27). Radyasyonun endotel hücreleri ve fibroblastların çoğalmalarını durdurması gibi geç hücresel etkileri vardır.

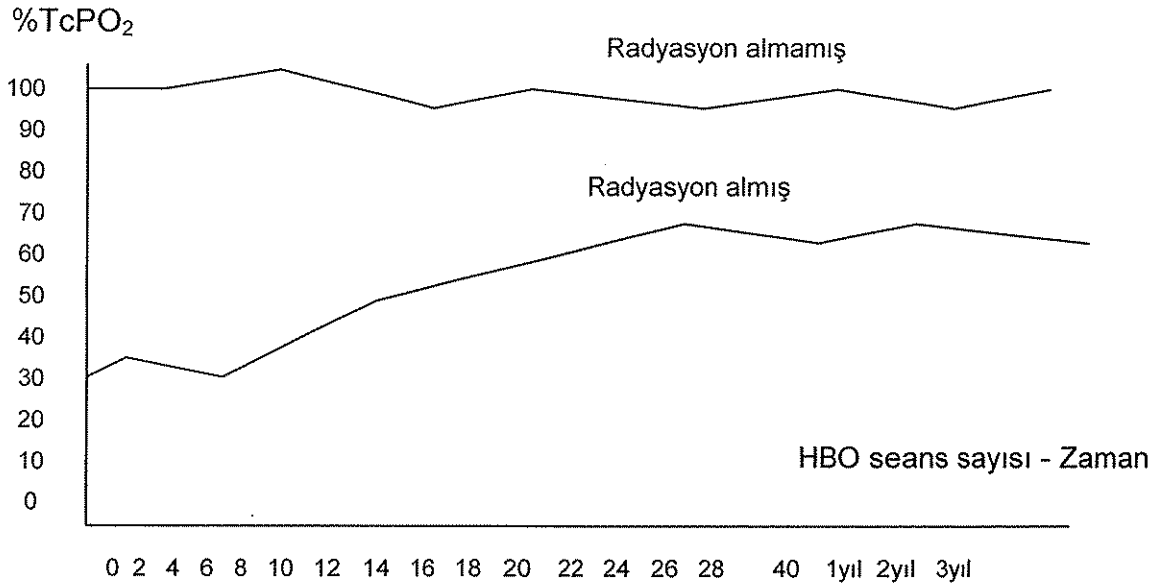
Sonuçta oluşan doku "3-H " doku şeklinde isimlendirilir ; Hipovasküler, Hiposelüler ve Hipoksik. En önemlisi bu durum zamanla daha da artacaktır.

### **RADYOTERAPİ GÖRMÜŞ DOKUDA ANJİYOGENEZİS VE FİBROPLAZİ**

Oksijen temelde terapötik bir ilaçtır. Hiperbarik kabin ise sadece verilecek dozu ayarlar. Oksijenin, normobarik basınçta (1 ATA) anjiyogenezis veya fibroplaziyi sağlayamadığı gösterilmiştir (28). Basıncı optimum 2.4 ATA'ya yükseltmek, oksijen dozunu, toksisiteyi önleyerek, terapötik sınırlara getirir Oksijen diğer ilaçlar gibi yetersiz dozda kullanıldığında tedavi edici özelliğini yitirir. Yüksek dozda verildiğinde ise toksik semptomlara yol açar. Radyasyon almış baş-boyun kanserli hastalarda HBO öncesi ve sonrası alınan biopsilerde, anjiyogenezisi ve fibroplazi dökümanente edilmiştir (27). İnsanda transkutanöz oksijen ölçümleri ve hayvan çalışmaları anjiyogenezis ve fibroplazi zamanlamasını ortaya koymuştur.

Radyasyon almış ve almamış dokulardaki HBO seans sayıları ve kapiller yoğunluğun arasındaki ilişkiyi gösteren grafi.

Radyasyon almış dokunun HBO seanslarıyla ilişkili vasküler yoğunluğu



Grafide görüldüğü gibi anjiyogenezis ve fibroplazi, her seansta 2.4 ATA HBO'nun 100 ATA verildiği haftada 5 gün 20 seansın üzerindeki tedaviye karşılık oluşmaktadır.

Komplike olmayan radyasyonlu dokuda malign tümör için verilen olağan 6000-8000 cGy doz sonrası radyasyonsuz dokunun % 20-40'ı kadar kapiller yoğunluk mevcuttur. Bu "3-H" dokunun HBO'ya ilk tepkisi, "lag fazı" olarak bilinir. Çünkü transkutanöz oksijen monitoründe ölçülebilir değişiklik görülmez. Ancak histolojik çalışmalar kapiller tomurcuklanma ve hücresele kollajen sentezini göstermiştir. Radyasyonlu dokunun tepkisi, makrofaj aktivitesi, fibroblastik kollajen yapımı ve epitelyal proliferasyon ile başlar. Bu HBO'nun ilk 6-8 seansı sırasında oluşur. 8 HBO seansı sonrası grafideki eğri dik bir artış gösterir; buna "hızlı yükselme fazı" denir (29). Bu yükselme, transkutanöz monitörde kapiller yoğunlukta artış şeklinde ölçülen fonksiyonel kapillerlerin çoğalması sonucu oluşur.

Histolojik inceleme birkaç öncü kapillerden geometrik olarak gelişen kapillerleri göstermektedir. Yani bir kapiller ikiye , iki kapiller dörde tomurcuklanır ve tomurcuklanma katlanarak devam eder. Bu vasküler proliferasyon 20 seansın bitimine dek sürer. Anjiyogenezis 20 seansın sonunda radyasyonsuz dokuda görülenin %75-85'ine ulaşır.

Anjiyogenezis yanıtının belli düzeyde durması " plato fazı " olarak adlandırılır. Plato fazı, maksimum revaskularizasyon içerir, anjiyogenezisin devamı için gerekli uyarı durmuştur. Histolojik olarak doku makrofajları, kapiller tomurcuklanma ve kollajen sentezinde "lag" ve "hızlı yükselme fazı"na oranla azalma gözlenir. Daha önemlisi grafide görüldüğü gibi anjiyogenik faktör en az 4 yıl devam eder. Belirgin olarak HBO tarafından indüklenen yeni damarlar HBO tedavisinin sona ermesinden sonra normal yaşlanma sürecine göre daha hızlı involusyona uğramaz (25).

Grafide radyasyonsuz dokuda duyarsızlık izlenmektedir. HBO normal dokuda supervaskularizasyonu başlatmaz. Bundan dolayı yara iyileşme potansiyelinde bozukluk olmayan normal dokuda iyileşmeyi hızlandırmaz .

## **HBO'NUN ANJİYOGENEZİS VE FİBROPLAZİYİ BAŞLATMA MEKANİZMASI**

HBO'nun anjiyogenezis ve fibroplaziyi sağlayan mekanizmasının, Knighton, Silver ve Hunt'ın normal yara iyileşmesindeki anjiyogenezis ve fibroplazinin merkezinde saptadıklarına benzer oksijen basınç fenomeni ile uyarıldığı bulunmuştur (25,29). Normal doku yaralarında merkezde doku zedelenmesi veya hematoma mevcuttur. Bu alanın etrafını merkeze oranla normal perfüzyon gösteren normal doku çevreler. Yaranın merkezinde oksijen tansiyonu oldukça düşüktür (Sıklıkla 0-5 mmHg) ve bitişik dokuda normaldir (yaklaşık 50-60 mmHg) . Oksijen basıncı doğal olarak kısa bir mesafe içinde farklılık gösterir. Oksijen basıncındaki farkın, yara regülatörü makrofajları yaraya çeken fizyokemotaktik faktör olduğu gösterilmiştir (30,31).

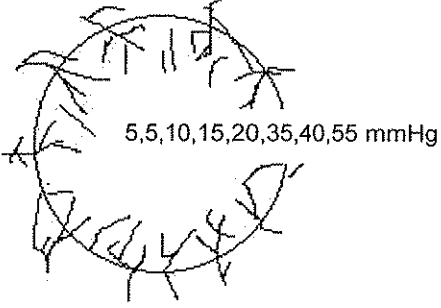
Yüksek oksijen basınçları, yaradaki laktat, demir ve asit ile birlikte makrofaj kaynaklı anjiyogenezis faktör (MDAF) ve makrofaj kaynaklı büyüme faktörünü (MDGF) uyarır. Bu sayede yara iyileşmesinin kapiller tomurcuklanma ve kollajen sentez fazları başlar (25).

Radyasyonlu doku spontan revaskülarize olmaz, çünkü yaralanma paterni o kadar diffüzdür ki düşük oksijen basıncı oluşur. Böylece zarar görmüş bir alanın yara olarak algılanmasını sağlayan fizyokimyasal yanıt gelişmez ve vücut bir anlamda radyasyonlu dokuyu yara olarak tanımaz. Hücreler üzerinde radyasyonun geç etkisi dokuya zamanla daha da zarar verir.

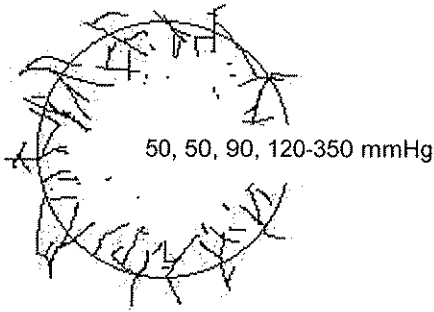
"3-H " paterninin devamı ve kötüleşmesi doku oksijen basıncını daha da azaltır.

Tümör merkezine radyasyon daha yüksek dozda verilir. Ekvatordan uzaklaştıkça tümör hücre kitlesi azalır, bundan dolayı verilen radyasyon da azalır. Tümör merkezinden radyasyon verilmesi planlanan alanda perifere doğru gittikçe azalan doz, aşamalı olarak doku zedelenmesinde azalmaya yol açar. Böylece kademeli veya düşük oksijen basınç farkı oluşur

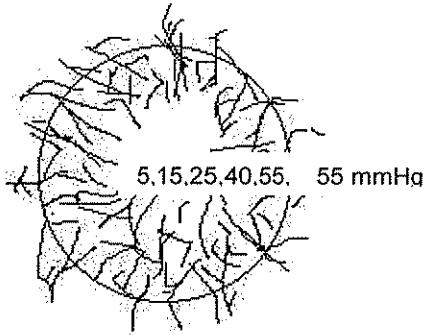
HBO'nun radyasyonlu dokunun diffüz yara paterni üzerine etkisi :



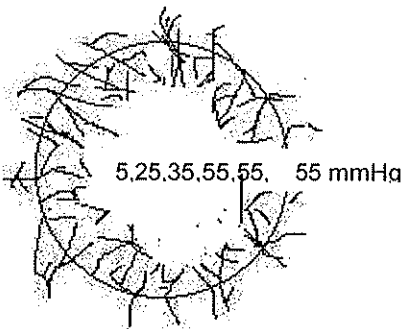
Düşük oksijen basınç farkı revaskülarizasyonun başlamasını önler.



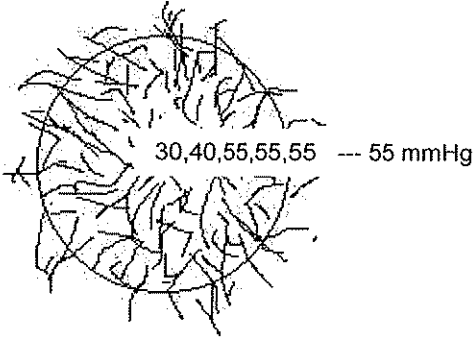
HBO seansı sırasında radyasyonlu dokuda yüksek oksijen basınç farkı ölçülür. 20 mmHg üzerinde basınç farkı oluşması teorik olarak anjiyogenezisi başlatır.



10 seans HBO verilmesi sonrası, oksijen basınç farkının daha merkeze kaydığı izlenmektedir. Bu da periferden anjiyogenezisin varlığını göstermektedir.



18 seans sonra oksijen basınç farkının merkeze ilerlediği ve periferde elimine olduğu görülmektedir.



24 HBO seansı sonrası, hiperbarik şartlar altında dahi oksijen basınç farkları hem elimine olmuştur hem de 20 mmHg üzerinde farkın sağlanamayacağı bir noktaya düşmüştür. Bu anjiyogenezisi sonlandırır.

Çalışmalar, komplike olmayan radyasyonlu alanın merkezinde oksijen tansiyonunun 5-10 mmHg olduğunu göstermiştir. 3 mmHg O<sub>2</sub> basıncında spontan yara açılması gerçekleşir. Merkezden itibaren 1 cm'lik aralıklarla yapılan ölçümler doku O<sub>2</sub> tansiyonunda gittikçe artma olduğunu gösterir. Bu artış 55-60 mmHg'lık normal O<sub>2</sub> tansiyonun saptandığı radyasyonlu alanın bitiş sınırına dek devam eder . 2.4 ATA'da HBO'da ölçümler her 1 cm'lik aralıkta 7-10 kat artış gösterir. (radyasyonlu alanın dışındaki radyasyonsuz doku dahil)

Perifere gittikçe oksijen tansiyonunun artması düşük oksijen basıncını yüksek O<sub>2</sub> basıncına yükseltir. Ek olarak perifere doğru hücresel seviyede artmış O<sub>2</sub> mevcuttur. 10 seans sonra, radyasyonlu doku "hızlı yükselme fazı"nın başlangıcındayken oksijen basıncı merkeze doğru ilerler. Bu anjiyogenezisin büyük kısmının radyasyonlu dokunun dışından geldiğini gösterir. 18 seans sonra, radyasyonlu doku "hızlı yükselme fazı"nın geç dönemindeyken oksijen basıncı merkeze doğru ilerler ve periferde elimine olur. Bu durum anjiyogenezisin büyük ölçüde radyasyonlu alanın dışından geldiğini ve bu bölgedeki anjiyogenezisin oksijen basıncını tamamen elimine ettiğini gösterir. 20-24 seans sonra O<sub>2</sub> basınç farkı ya elimine olur ya da o kadar azalır ki HBO ile bile basınç 20 mmHg üzerine çıkamaz .

Böylece HBO radyasyonlu dokuda diğer yaralarda olduğu gibi doğal olarak oluşamayan yüksek O<sub>2</sub> basıncı yaratır. Bu yüksek O<sub>2</sub> basıncı radyasyonlu

dokunun bir yara olarak algılanmasını sağlar ve normal doku anjiyogenezisinde görülen biyokimyasal olayları başlatır.

HBO tarafından indüklenen anjiyogenezis normal yaradaki anjiyogenezis ile aynı düzenleyici kontrol mekanizmasına sahiptir. Yani O<sub>2</sub> basınçlarını elimine ederek yeterli kapiller perfüzyon geliştiğinde, biyokimyasal yanıt zinciri durur ve aşırı anjiyogenezis önlenir (25). HBO, radyasyonlu dokuda radyasyonsuz dokuda görülen vasküler yapının % 75-85'ini sağlayacak anjiyogenezisi stimüle eder.

Bu basınçların tamamen sıfır olmasına gerek olmadan, belirli bir noktaya düştüğü (-20 mmHg gibi) zaman anjiyogenezisin durması gerçeğine dayanır. Bu mekanizma, HBO'nun neden radyasyonlu doku dışındaki yaralarda da (diabetik ülser, "crush" yaralanmalar, iskemideki flepler), anjiyogenezisi sağladığını açıklamaktadır. Problemlili yaraların ortak özelliği yüksek oksijen basıncından yoksun olmalarıdır. Buna en belirgin örnek olan diabetik ülserde, mikroanjiopatiye bağlı yaygın hipoksik vasküler patern vardır. Radyasyonsuz, problemsiz dokuda zaten yüksek O<sub>2</sub> basıncı mevcuttur. HBO maksimum uyarıyı yaratmış olan basınç farkını daha da artırır. Artmış oksijenden öte, oksijen basınçları anjiyogenezisi uyardığından dolayı, sadece oksijen miktarındaki artış, normal doku iyileşmesini arttırmaz.

Radyasyonlu doku cerrahisinde HBO protokolu :

Araştırma ve klinik deneyim sonucu radyasyonlu dokunun iyileşmesine etkili en etkin HBO protokolu, şöyle belirlenmiştir.

- Cerrahi işlem öncesi 20 seans
- Cerrahi işlem sonrası 10 seans

Hiperbarik tedavi, 2 ATA'da 90 dakika boyunca % 100 oksijen solunması şeklinde tarif edilir. 3 ATA klinik kullanımda potansiyel olarak çok toksiktir. 2-4 ATA protokolu en çok çalışılmıştır ve etkinliği kanıtlanmıştır .



## **RADYONEKROZ TEDAVİSİNDE HBO**

Konvansiyonel metodlarla radyasyon nekrozunun tatminkar tedavisi yoktur. Vaskularizasyonu bozulmuş dokulara yeterli besleyici maddeler ve oksijenin sağlanması zordur. Radyasyon ülserleri çok ağrılıdır ve narkotik analjezikler bağımlılık yaratabilir. Radyasyonlu alanlara uygulanan rekonstrüktif cerrahi, iyileşme problemlerine bağlı yüksek başarısızlık gösterir. HBO, doku O<sub>2</sub> basıncını normal seviyeye yükseltir ve yara kenarında kollajen oluşumunu uyararak yeni mikrovaskularitenin oluşumunu artırır (21). Bu küçük ülserlerin reepitelizasyonunu sağlar. Aynı zamanda greft ve flepler için daha iyi beslenen yatak sağlar. Doku oksijen çalışmaları, 8 seans HBO sonrası anjiyogenezisin ölçülebilir olduğunu, 20 seans sonra normal dokunun % 80-85'ine ulaşıldığı ve HBO devam etse de etmese de bu seviyede kaldığını göstermiştir (Marx et al 1985). Radyasyonun etkilerini arttırmamak için HBO radyasyon sonrası erken dönemde kullanılmaz. Radyonekroz için profilaktik etkisi yoktur çünkü HBO etkisinin gözlenebilmesi için belli miktarda vaskuler hasar oluşmalıdır. Bazı durumlarda, HBO dokulardaki ödemi çözerek tümör dokusunun daha belirli hale gelmesini sağlar, böylece bu dokular cerrahi olarak daha etkin rezeke edilebilir (21). Radyasyon yaralarına HBO'nun yararı ilk 1973'de gösterilmiştir (Mainous-1973; Greenwood ve Gilchrist 1973). Radyasyonun verilmesinden hemen sonra HBO'nun negatif etkilerinden dolayı otörler son RT tedavisinden sonra HBO'ya başlamak için 2 ay beklemişlerdir.

HBO beraberinde uygun tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılırsa radyasyon hasarının morbiditesini azaltır.

## **GREFTLER VE FLEPLER İLE HBO TEDAVİSİ İLİŞKİSİ**

### **DERİ GREFTLERİ VE FLEPLERİNDE HBO KULLANIMI**

HBO normal greftler veya flepler için gerekli değildir. Cerrahi öncesi ve sonrası radyoterapi alan veya mikrosirkülasyonun azaldığı hipoksik dokularda HBO'nun çok faydalı olduğu gösterilmiştir. HBO iskemik donör bölgenin canlılığını arttırarak tekrar greftleme veya flep uygulanmasını önler. Reinisch 'e göre deri fleplerinin kaybı flebin distal kısmından gelişen arteriovenöz şantlara sekonderdir. Bu şantlar, besleyici kapiller ağın akımında azalmaya yol açar. HBO'nun vazokonstrüktif etkisi, iskemik olmayan alanda selektif olarak şantları kapatarak iskemik dokudaki besleyici kapiller dolaşıma daha çok akım gitmesine izin verir.

İskemik dokuların oksijen tansiyonları sıklıkla 15 mmHg'nin altındadır. Fibroblast sentezinin artması ve sonuçta avasküler alanda kapiller oluşum için gerekli kollajen matriksin gelişimi için doku oksijen tansiyonu 30-40 mmHg olmalıdır (32). HBO oksijen sağlayarak fibroblastları uyarır ve kollajen sentezini arttırır. Fakültatif anaerob olan fibroblastın hem intermittan hipoksi (laktat uyarısı ) hem de hiperoksi tarafından uyarıldığı düşünülmektedir (27,32). Fibroblast uyarılması, kollajen sentezi ve neovaskülariteyi arttırması ve arteriovenöz şantları kapatması, HBO'nun deri flebinin canlılığını arttırmasını sağlayan mekanizmalardır.

## **İSKEMİ - REPERFÜZYON HASARI**

### **İSKEMİ - REPERFÜZYON HASARI GENEL ÖZELLİKLERİ**

Yüksek enerjili travma geçiren, kompartman sendromlu, başarısız flep uygulanan hastaların hepsi belirli derecede doku iskemisi yaşarlar. Acil olarak bu durumlarda perfüzyon sağlansa da, mikrodolaşım yetmezliği ve doku nekrozu devam edebilir. Uzamış iskemik zamanını izleyen

reperfüzyon, mikrodolaşım hasarını artırır ve birçok dokuda hücre ölümüyle sonlanır (33). Bu fenomen "iskemi-perfüzyon hasarı" (I-R) olarak bilinir. Reperfüzyon sırasında oksijen kaynaklı serbest radikaller oluşumu ile ilişkilidir. Bu hasar geniş kas kitlesinden dolayı ekstremitenin travmatik iskemisinde oldukça ciddidir. Çizgili kas iskemiye çok duyarlıdır ve iskemi arttıkça ilerleyici nekroz ve fonksiyon kaybı gösterir. Bundan dolayı iskemi reperfüzyon hasarı iskemik kas kitlesinin, özellikle major ekstremitte replantasyonunda başarılı cerrahi tedavide sınırlayıcı faktördür. Değişik dokular iskemiye karşı farklı tolerans göstermesine rağmen, I-R hasarıyla sonuçlanan son basamak birbirine benzer (33). I-R hasarı ile ilgili çalışmalar oksijen kaynaklı serbest radikallerin üretimi etrafında dönmektedir (34). Bu oksiradikaller tüm biyolojik yapılar için oldukça toksiktir. Lipid peroksidasyonu ve daha çok serbest radikallerin üretimi ile hücre ölümüne yol açar. I-R'da en sık yer alan oksiradikaller iki önemli kaynaktan orijin alır; ksantin oksidaz ve nötrofil .

*Ksantin oksidaz (KO):* Mikrovasküler endotel hücrelerde lokalize olduğu düşünülmektedir. Reperfüzyon ile O<sub>2</sub> tekrar ulaşırsa KO iskemi sırasında depolanan hipoksantin'i ksantin ve superokside (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) dönüştürür (34).

İlerleyen reaksiyonlar hidrojen peroksitle yüksek reaktivite gösteren hidroksil radikal (OH<sup>·</sup>) oluşumuna yol açar.

*Nötrofil :* Hücre membranındaki NADPH oksidaz ile ekstrasellüler superoksid oluşumuna yol açar. Superoksid, hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksid ile ferritinin reaksiyona girmesi ile yüksek toksisite gösteren hidroksil radikal oluşur (33). Özellikle iskelet kasında I-R ile ilişkili doku yıkımı oluşumunda nötrofillerin aktive ettiği serbest radikal üretiminin, KO'dan daha önemli olduğu inancı gittikçe kuvvetlenmektedir (35).

Zambani ve arkadaşları (36) in vivo sıçan gracilis kas üzerindeki çalışmalarında, 4 saatlik iskemi sonrası, reperfüzyonun ilk dakikalarında postkapiller venüllerin endoteline yapışmış noniskemik kontrol modelde görülmeyen çok sayıda nötrofil saptadı. Nötrofil adhezyonundaki artış 3 saatlik reperfüzyon döneminde de devam etti. Reperfüzyon ilerledikçe, venül duvarlarının lökositlerin ekstravazasyonu ile bozulduğu izlendi. Bu

gözlemler, nötrofil adhezyonu ve bunu izleyen serbest radikallerin salınmasının I-R hasarıyla bağlantılı endotelial zedelenme ve mikrodolaşım bozukluğuna yol açan erken olaylar olduğunu gösterdi.

Dört saatlik global iskemi sonrası, reperfüzyon sırasında arteriol çapı başlangıçta reaktif vazodilatasyon gösterirken, izleyen 1 saat içinde ilerleyen ciddi vazokonstrüksiyon gelişti. İlginç olan, sadece venüllere yakın arteriollerde vazokonstrüksiyonun izlenmesiydi. Bu lökosit tarafından zarara uğrayan venülün yol açtığı arterioller tepki olarak düşünülür. Nötrofillerin zarara uğrattığı venül endotelinden salınan ve interstisyel difüzyona uğrayan vazoaktif madde bitişikteki arteriollerde vazokonstrüksiyona yol açar. Bu vazoaktif maddenin, tromboksan, serotonin ve lökotrienler olma olasılığı vardır. Her birinin vazokonstrüksiyona katkısını gösteren çeşitli deney modelleri vardır (33).

Nötrofilin endotel adhezyonu ve mikroarterioller vazokonstrüksiyon, I-R hasarla ilişkili mikrodolaşım yetmezliğine yol açan önemli morfolojik olaylardır. Lökosit tarafından haraplanan venüllerin yakınındaki arteriollerde vazokonstrüksiyonun oluşması, "yama" şeklinde kas nekrozuna yol açar, bu da I-R hasarının heterojenitesini açıklar. Bu tip zedelenme klinik olarak global mikrodolaşım yetmezliği ve tamamen nekrozdaki daha sık görülür (33).

## **İSKEMİ - REPERFÜZYON HASARI VE HBO**

HBO tedavisinin sisteme, ekstra O<sub>2</sub> ekleyerek ve serbest radikal üretimini arttırarak, I-R hasarını kötüleştireceği teorisi ortaya kondu. Sıçan iskemik aksiyel deri flebi deneyinde HBO tedavisi ile flep canlılığında azalma bekleyerek bu tez test edildi. Ancak 8 saatlik iskemiye izleyen reperfüzyon sırasında HBO verilmesi belirgin derecede deri flebinin canlılığını arttırdı. I-R hasarı üzerine yararlı etkisi, reperfüzyon sırasında Lazer Doppler analiz ile HBO verilen iskemik deri fleplerinde mikrovasküler kan akımının artışının gösterilmesi ile de ortaya kondu (37). Kaelin ve arkadaşları (38) 24 saate kadar iskemi sonrası yeniden mikroanastomoz uygulanan sıçanlarda serbest deri fleplerinin canlılığının reperfüzyon sırasında verilen

HBO ile arttığını gösterdi. Bu hayvan çalışmaları, HBO tedavisinin I-R hasarının kötü etkilerini arttırmaktan öte, mikrovasküler perfüzyonu artırarak ve flep canlılığını geliştirerek önlediği sonucunu ortaya koydu.

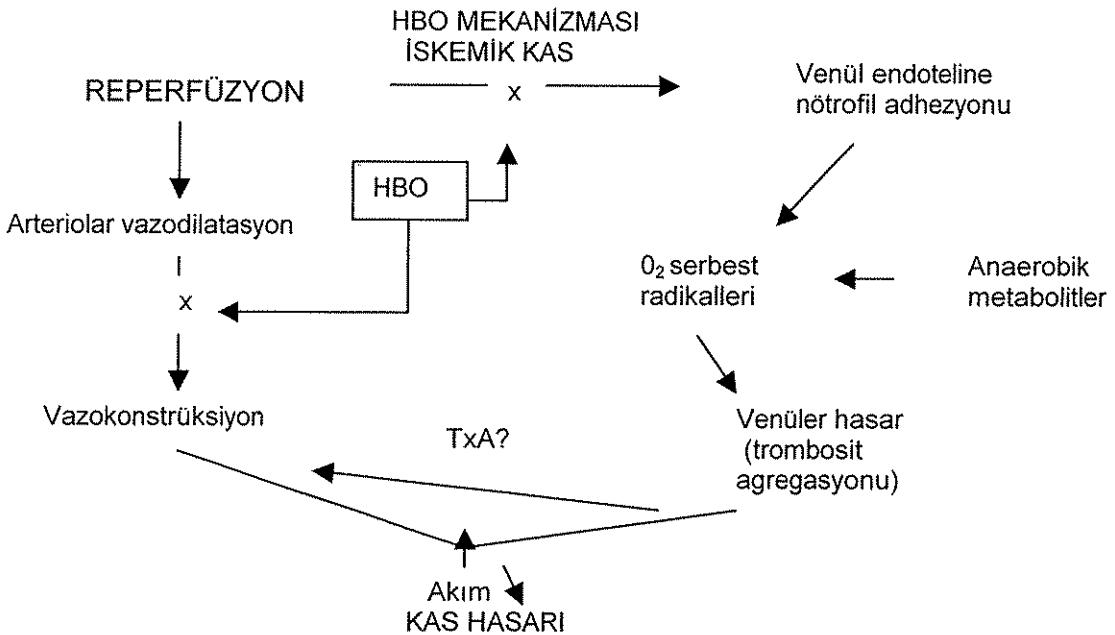
Deri flebi çalışmaları ilginç olsa da, HBO'nun iskelet kasının I-R hasarı üzerine etkisi özellikle ekstremitte replantasyonu ve travmatik iskemilerde, klinik olarak daha çok önem taşır. Deneysel olarak HBO'nun iskelet kas ödemi ve nekrozunu azalttığı, sıçanlarda arka ayak turnike iskemisinde I-R (39) ve köpek arka ayak kompartman sendromu modelinde gösterilmiştir. Bu faydalı etkisi için bir hipotez ise hiperoksinin tetiklediği vazokonstriksiyonun kapiller basıncı düşürerek ödemi teorik olarak azaltmasıdır. HBO'nun iskemik doku üzerine faydalı etkisi lokal değil, sistemiktir (34). HBO'nun reperfüzyon sırasında nötrofil adhezyonunu azalttığı sistemik mekanizma hala tam bilinmemektedir. HBO'nun nötrofil- endotel yüzeyine direk etkisi bir olasılık olabilir . Eğer superoksid, nötrofil endotel adhezyonunda direk veya indirek rol oynuyorsa, artmış SOD aktivitesi bu yapışmayı azaltabilir. Üzerinde çalışılan bir başka hipotez ; HBO akciğer gibi hiperoksiye daha duyarlı organlarda nötrofil sekestrizasyonunu artırdığı, böylece bu hücrelerin reperfüzyon ile iskemik dokulara taşınması önlenmiş olduğudur (33).

Zamboni ve arkadaşları'nın yürüttüğü çalışmada tavşan arka ayak fizyolojik amputasyon modelinde, 8 saatlik iskemi sonrası reperfüzyon sağlandı. Kas fonksiyonu 5 hafta sonra değerlendirildi. İskemi sırasında HBO alan grupta tedavi edilmeyen kontrol grubuna oranla kas fonksiyonunda artış izlendi. İskemi sırasında ekstremitte kan akımı bloke olduğundan, hayvanın arka bacağından öte kendisi HBO almaktadır. Bu da HBO'nun iskemik endotelin yerine nötrofil gibi sistemik olarak dolaşımda yer alan bir elemana etki ettiğini göstermektedir. Reperfüzyon sırasında HBO alan gruplarda da gelişme izlendi. Ancak istatistiksel olarak kontrol grubu ile kıyaslama yapılacak miktarda sayı elde edilmedi.

Arteryal yetmezliğin eşlik ettiği travmatik ekstremitte yaralanmalarında temel tedavi kan akımının cerrahi olarak yeniden sağlanmasıdır. Fraktür tespiti, arter onarımı, kompartman sendromunu önlemek için fasyotomi ve

seçilmiş vakada replantasyon, ekstremitenin kurtarılması için gerekli girişimlerdir. Özellikle doku reperfüzyon hasarı riskini taşıyorsa HBO önemli destekleyici tedavidir. İskelet kası iskemiye karşı duyarlılığından dolayı risk altındadır. I-R yaralanmasına bağlı kas hasarının derecesi, özellikle sıcak iskemi vakalarında olmak üzere iskemi zamanıyla orantılıdır. Kaslarda iskemi zamanı 4-6 saati geçerse kalıcı kas hasarı beklenir. İskemiden kaynaklanan mikrodolaşım hasarının büyük kısmı reperfüzyonun ilk 3-4 saatinde gelişir. İlerleyen 24-48 saatte daha az derecede oluşur. Bundan dolayı erken tanı ve tedavi kritiktir (33). Bazı gruplar iskemi zamanı 6 saatten uzun olan revaskularizasyon ve replantasyon vakalarında HBO kullanmaktadır. Vasküler tromboz nedeniyle tekrar eksplore edilmiş ve anatomik revizyon uygulanmış, sekonder iskemik dönem yaşayan serbest kas flebi vakaları cerrahi sonrası hemen HBO tedavisine alınmaktadır. Ancak hastalar anestezi etkisinde olduklarından kulak koruma tekniklerine uyamamakta ve çoğunlukla hemotimpanum oluşmaktadır. Bu nedenle travma-iskemi protokolu uygulanacak özellikle yaşlı hastalarda profilaktik miringotomi uygulanmaktadır. Ancak HBO'nun I-R hasarı üzerine faydalı etkisini kuvvetle kanıtlamak için iyi kontrollü prospektif randomize klinik çalışma gerekmektedir.

Uzun süreli iskemi sonrası iskelet kasında hasara yol açan reperfüzyon zinciri :



# GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü'nde (DETAE) gerçekleştirildi. Deney hayvanı olarak ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 30 adet Wistar tipi erkek sıçan kullanıldı.

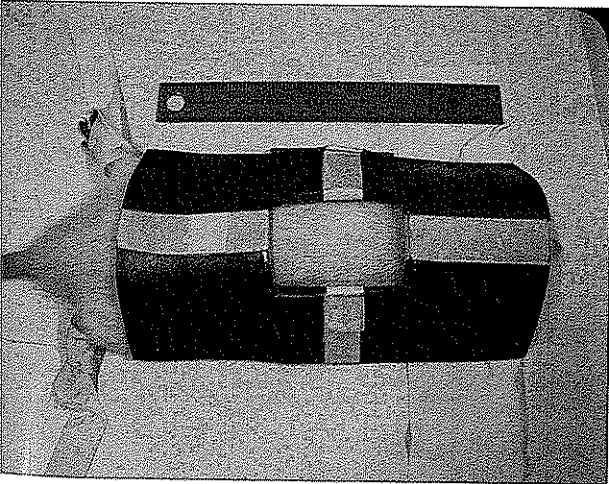
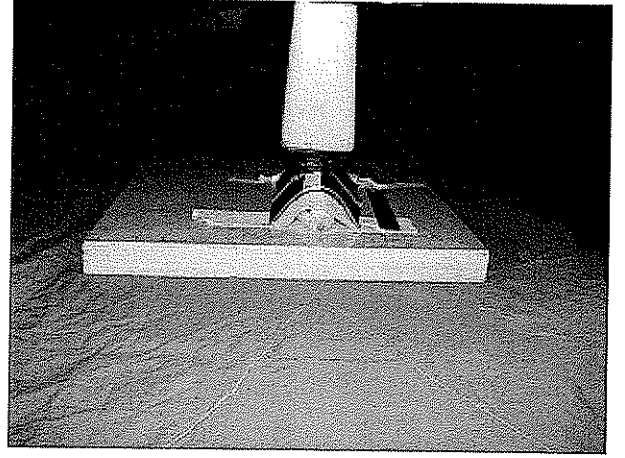
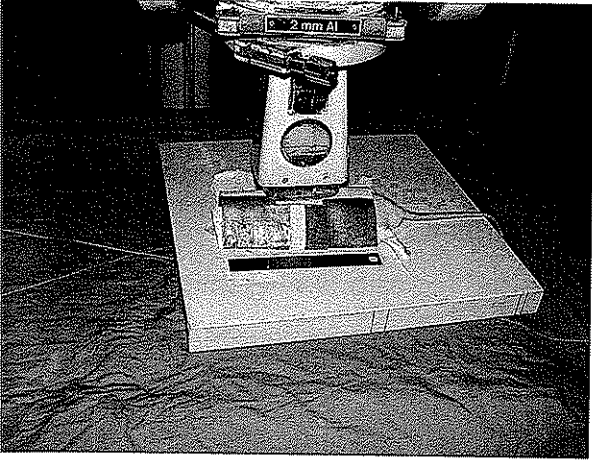
## DENEY HAYVANLARININ IŞINLANMASI :

Işınlamalar için İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde bulunan Stabilipan II. (Siemens, Almanya) orto-voltaj tedavi cihazı kullanıldı. Bu cihaz 100-200 kV enerjili x-ışını üreten, yüzeysel lezyonların tedavisinde kullanılan bir röntgen tedavi cihazıdır. Deney hayvanlarının sırt bölgesinde her iki kulak seviyesinde çekilen çizginin 1cm kaudalindeki  $4 \times 5 \text{ cm}^2$  lik alandan, 100 kV enerji, 2 mm Al (alüminyum) filtre ile SSD= 30 cm (kaynak-cilt mesafesi) de 10 Gy cilt dozu verildi. Bu ışınlamada  $6 \times 8 \text{ cm}^2$  lik tedavi tüpü kullanıldı. Işınlama alanının dışı 3 mm kurşun plaka ile korundu. Kurşundan doğabilecek saçılmış radyasyonu engellemek için kurşun plakanın altına 3 mm kalınlığında mum (parafin) yapıştırıldı. Anestezi altındaki hayvanlar yüzüstü pozisyonda yatırılarak ön ve arka ayakları sıkıca fikse edildi. Bu plaka ışınlanacak bölge açıkta kalacak şekilde hayvanın sırtına yerleştirildi ve hayvanlar tek dozda teker teker ışınlandı. Her bir ışınlama 15-20 dakika sürdü.

Işınlama öncesinde hayvanların anestezisi için 50 mg/kg Ketamine (Ketalar) kullanıldı. Işınlama bittikten sonra onluk gruplar halinde kafeslere alındı.

## PREOPERATİF BAKIM

2 ay boyunca 30 sıçanın bakımı DETAE'de yapıldı. Deney hayvanları, kilo kaybı, sistemik hastalık açısından gözlem altına alındı. Normal sıvı ve gıda ile beslenme dışında ek bir tedavi uygulanmadı. Bu süre içinde yüzde



Stabilipan II. Orta-voltaj tedavi cihazı kullanılarak sıçanın sırt bölgesinde kulak seviyesinin proksimalindeki  $4 \times 5 \text{ cm}^2$  lik alanın 10 cGy dozda ışınlanması



yaygın infeksiyon nedeniyle bir adet ve anlaşılmayan bir nedenle ileri kilo kaybı ve sistemik infeksiyon sonucu bir adet olmak üzere toplam iki adet sıçan çalışma dışı bırakıldı.

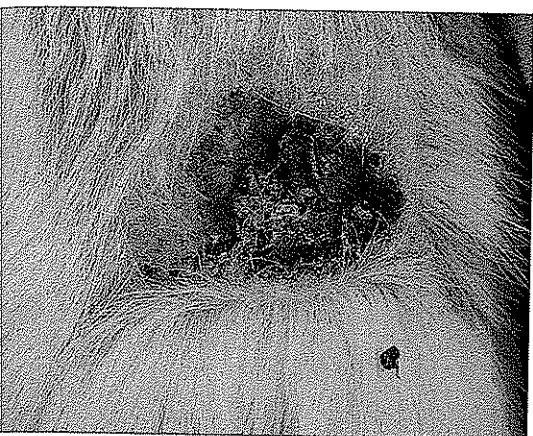
## **CERRAHİ İŞLEM**

2 ayın sonunda 28 sıçan DETAE hayvan laboratuvarı ameliyathanesinde cerrahi işleme alındı. Bütün cerrahi işlemler steril şartlarda gerçekleştirildi. Anestezi için 50 mg/kg Ketamine ( Ketalar ) intramuskuler uygulandı. Abdominal bölge elektrikli traş makinesi ile tüylerden temizlendi. 4x5 cm<sup>2</sup>. lik alanda tam kalınlıkta deri grefti, panniculus carnosum dahil edilmeyerek disseke edildi. "Defatting" işlemi uygulandıktan sonra greft materyali serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez içinde bekletildi. Greft donor sahası 4/0 keskin ipek suture materyali ile primer onarıldı. Steril ortam korunarak sıçan prone pozisyonuna getirildi. Dört ekstremitte flasterle tespit edilerek sıçanın pozisyonu sabitlendi.

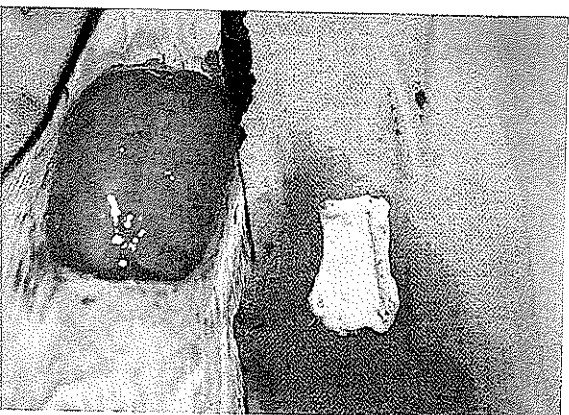
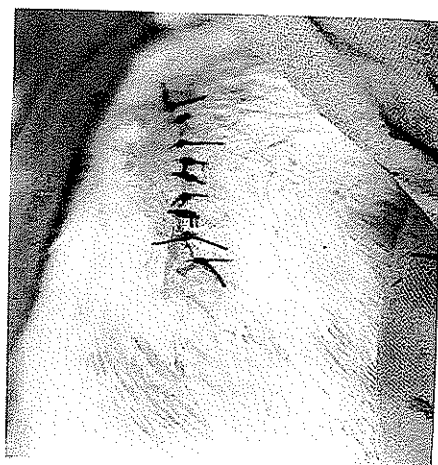
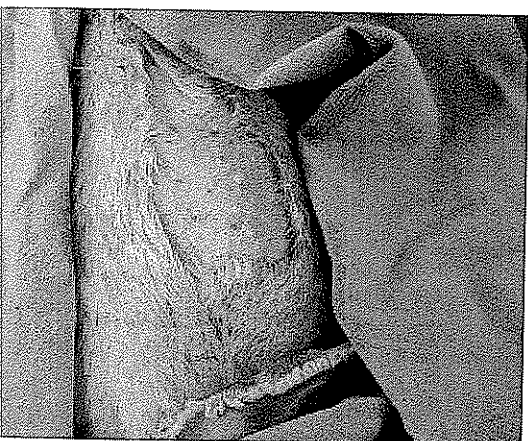
2 ay önce sıçanın suboksipitalinde ışınlanan 4x5 cm<sup>2</sup>.lik cilt alanı, panniculus carnosum tabakası dahil edilmeyerek eksize edildi. Oluşan defekte aynı sıçanın abdominal bölgesinden alınan tam kalınlıkta deri grefti 4/0 krome-katgüt suture materyali kullanılarak adapte edildi. Tül-grey ve yağlı pamuktan hazırlanan stent, greft bölgesine uygulandı. Greft donor sahasındaki insizyon hattına antibiotikli pomad sürüldü. Otokannibalizm nedeniyle bu bölge açık bırakıldı. Cerrahi işlem sonrası her sıçan ayrı kafese yerleştirildi.

## **HBO TEDAVİSİ**

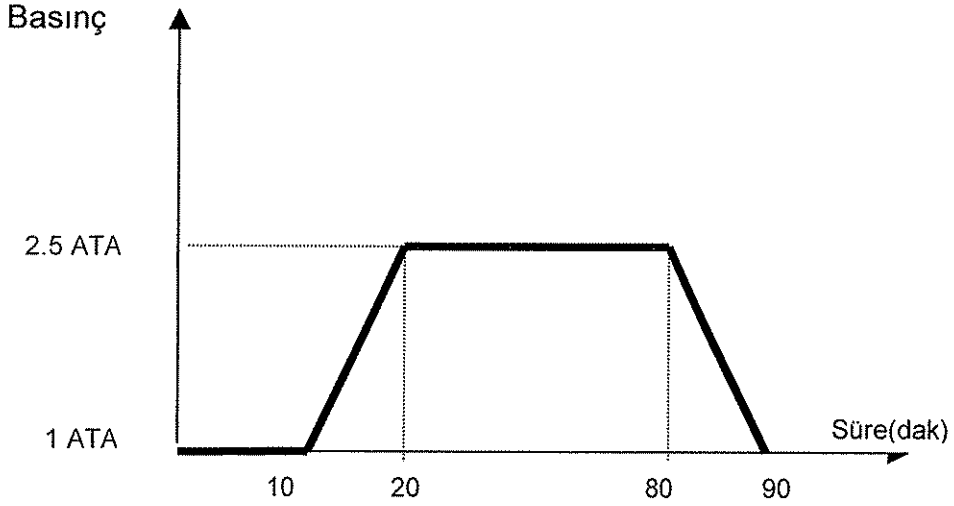
13 sıçan cerrahi işlem gerçekleştirildikten sonra 1 saat içinde HBO tedavisine alındı. HBO tedavisi İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunan 0.4 m<sup>3</sup> 'lük deney basınç odasında yapıldı. Basınca alınmadan önce 10 dakika süre ile basınç odası %100 oksijen ile ventile edildi. Tedavi 2.5 ATA'da 80 dakika süre ile uygulandı. 80 dakikanın 10 dakikası iniş, 60 dakikası dip zamanı, 10 dakikası çıkış olacak şekilde uygulandı.



Radyasyon verilen alanda gelişen dermatit



Abdominal bölgede, tam kalınlıkta deri greftinin alındığı donör alan primer kapatılmıştır



HBO tedavisi toplam 20 gün sürdü.

#### HBO tedavi protokolü

- 0.gün ve 1.gün : 4 x 1 seans
- 1.gün → 3.gün : 3 x 1 seans
- 4.gün → 20.gün : 2 x 1 seans

#### **POSTOPERATİF BAKIM**

Postoperatif 5.gün , 28 sıçanın stenti açıldı. Greft alanı açık bırakıldı. Greft alanı günlük %0.9 NaCl solusyon ve antibiotikli pomad uygulanarak takip edildi. Postoperatif 10. gün greft donor sahasındaki sütürler alındı. Hiçbir hayvanda bu bölge ile ilgili komplikasyon yaşanmadı. HBO tedavisi almayan grupta bir adet sıçan postoperatif 10. gün eksitus olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

## DEĞERLENDİRME

### Fotoğraflama

Bu amaçla Sony DSC-F505V , 3.3 megapixel digital fotoğraf makinası ve Canon EOS 300 marka fotoğraf makineleri kullanıldı.

Fotoğraflama günleri:

- Postoperatif 5. gün stent açıldıktan sonra
- Postoperatif 11. gün
- Postoperatif 20. gün greft alanlarının fotoğrafları çekildi.

Milimetrik transparan asetat kullanılarak postoperatif 11.gün greft tutma alanları ölçüldü. Tüm greft alanına oranlıyarak "greft tutma alanı yüzdesi" tespit edildi.

Bu ölçüm çalışma ekibinden iki kişi ve çalışma ekibi dışında bir kişi olmak üzere toplam üç kişi tarafından ayrı ayrı gerçekleştirildi ve sonuçlar karşılaştırıldı. Çalışmaya ortak sonuçlar dahil edildi.

### Histopatolojik inceleme

Biopsi bölgeleri:

- Sıçanın radyasyon görmeyen normal derisinden
- Postoperatif 11.gün fotoğraflama ve greft tutulum alanlarının ölçümü sonrası, greft-normal deri sınırından
- Dorsal yüzde radyasyon gören 4x5 cm<sup>2</sup>lik alandan, ışık mikroskobu altında incelenmek üzere doku örneği alındı.
- Postoperatif 25. gün HBO tedavisi alan ve almayan gruptan ve kontrol amaçlı radyasyon ve HBO tedavisi almamış gruptan elektron mikroskobunda incelenmek üzere birer deri örneği alındı.

### Işık mikroskobu ile inceleme

Alınan biopsi materyalleri fikse edildikten sonra alkol serilerinden geçirildi. Aseton ve ksilol aşamasından sonra parafine gömüldü.

Bloklardan kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen Eosin boyası ile boyandı. Daha sonra ışık mikroskobu ile incelemeye alındı.

#### Elektron mikroskop ile inceleme

Radyasyon sonrası HBO tedavisi almış ve almamış gruptan alınan örneklerden oluşturulan blokların bir kısmına doğrudan %1  $O_5O_4$  (Osmium tetraoksit), bir kısmına ise %4 tamponlanmış formaldehid ardından %1  $O_5O_4$  ile fiksasyon yapıldı. Kontrol amaçlı alınan normal sıçan derisi örneği, %1  $O_5O_4$  ile fikse edildi. %1 uranilasetat ile uygulama yapıldı. Dehidratasyon yapıldıktan sonra Vestopal-W ile bloklandı. Bir mikron kalınlıktaki kesitler metilen mavisi ile boyanıp ışık mikroskobunda yer seçimi yapıldı.

Uygun bölgelerden 500-700  $A^0$  inceliğindeki kesitler "grid" üzerine alındı. Uranil asetat ardından, kurşun sitrat ile kontrast boyama yapıldı.

## ÇALIŞMA PLANI

30 sıçanda dorsal yüzde 4x5 cm<sup>2</sup>. lik alana 10 Gy tek seans radyasyon

2 ay bekleme  
(2 sıçan çalışma dışı)

28 sıçanda radyasyon alan bölgeye tam kalınlıkta deri grefti uygulanması

13 sıçan HBO tedavisi (+)

15 sıçan HBO tedavisi (-)

1 sıçan çalışma dışı

Postoperatif 5. gün : Stent açılması + Fotoğraflama

Postoperatif 11. gün : Graft tutma alanı ölçümü + Fotoğraflama + Biopsi

Postoperatif 20. gün : Fotoğraflama

# BULGULAR

## KLİNİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

28 sıçan cerrahi işlem sonrası ayrı kafeslere yerleştirilerek gözlem altına alındı. Postoperatif 5. gün dorsal yüzde greft alanına uygulanan stent açıldı. Greft alanı açık bırakıldı. Greftin tutma alanı, postoperatif 11. gün hesaplandı. İlerleyen günlerde greftler, gün aşırı klinik gözlem ile takip edildi. Greftin tutmayan alanlarında granülasyon dokusu gelişti. Bu alanların hızla kontrakte olarak küçüldüğü izlendi.

HBO tedavisi alan gruptaki 13 deney hayvanlarının hiçbirinde total greft kaybı olmadı. Üç sıçanda greftin tamamı tuttu. Daha sonra yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı fark bulunamamasına karşın HBO tedavisi almayan grupta greft tutma alan yüzdeleri, tedavi alan gruba oranla daha yüksekti. Bu gruptaki 14 sıçandan ikisinde total greft kaybı gerçekleşti. Ancak dört sıçanda greftin tamamı tuttu.

Genel anlamda, her iki grup arasında iyileşme süresi ve epitelizasyon hızı yönünden klinik olarak belirgin bir fark gözlenmedi.

Ortalama 25. günde deney hayvanlarında greft bölgesi, greftin tutmayan alanların da kontraksiyonu ve epitelizasyonu ile tamamen iyileşti. Greftin tamamının tuttuğu sıçanlarda greft alanında tüylerin çıktığı izlendi. HBO tedavisi almayan gruptan bir deney hayvanı, muhtemelen sistemik enfeksiyona bağlı eksitus olarak çalışma dışı kaldı. Diğer sıçanlarda yara enfeksiyonu dahil herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

## Greft tutma alanı yüzdeleri

### I.grup : RT(+) ve HBO(†)

- 1 : %65
- 2 : %31.4
- 3 : %10.87
- 4 : %100
- 5 : %78.8
- 6 : %20
- 7 : %58.3
- 8 : %16.4
- 9 : %88.6
- 10 : %16.7
- 11 : %89
- 12 : %100
- 13 : %100

### II.grup : RT(+) ve HBO (-)

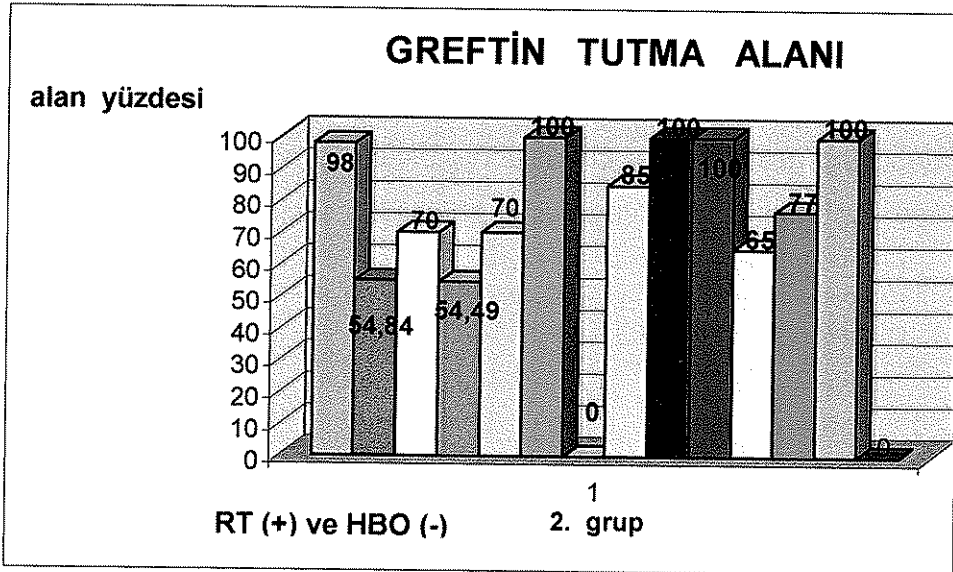
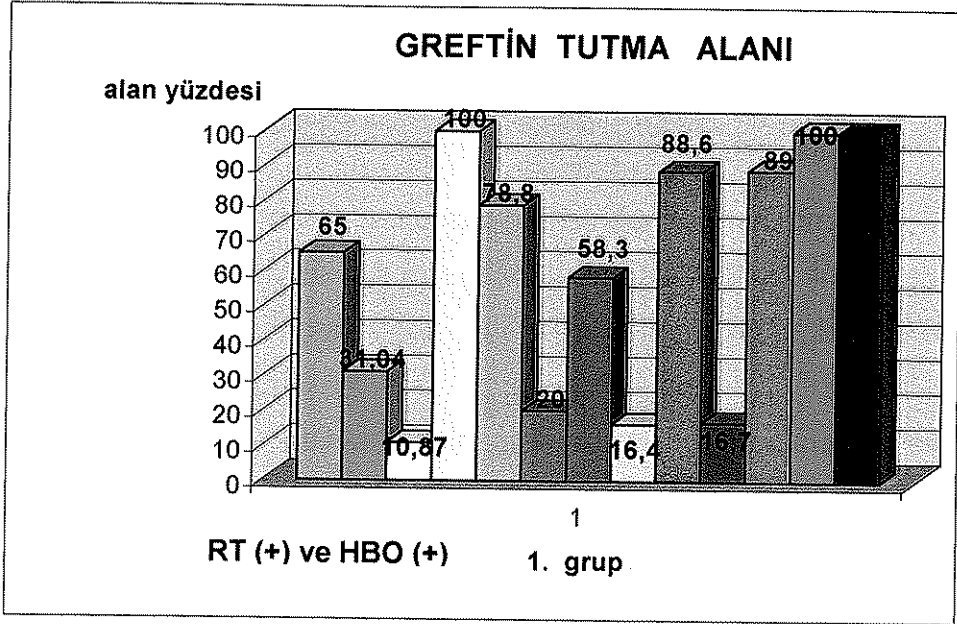
- 14 : %98
- 15 : çalışma dışı
- 16 : %54.84
- 17 : %70
- 18 : %54.49
- 19 : %70
- 20 : %100
- 21 : %0
- 22 : %85
- 23 : %100
- 24 : %100
- 25 : %65
- 26 : %77
- 27 : %100
- 28 : %0

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

İki grup non parametrik Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında greftin tutma alanı yüzdeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. (Z : 0.514 ve P : 0.607)

GRUP	Sıçan sayısı	Aritmetik ortalama	Standart sapma
1	13	% 59,59	35,9
2	14	% 68,88	33,85





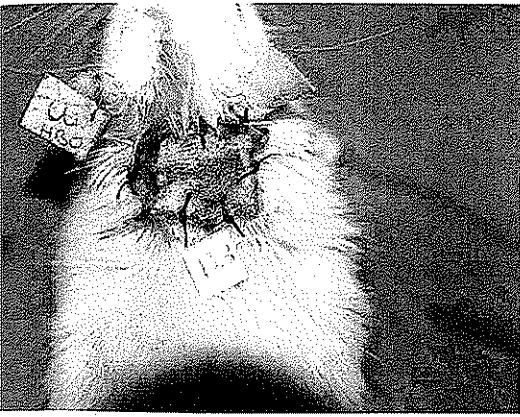
## HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Sıçanın radyasyon görmeyen normal derisinden alınan örnekler, hem elektron mikroskop hem de ışık mikroskop altında incelendi. İnce lameller halinde keratin tabakası içeren çok katlı yassı epitel (ÇKYE), kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri izlendi.

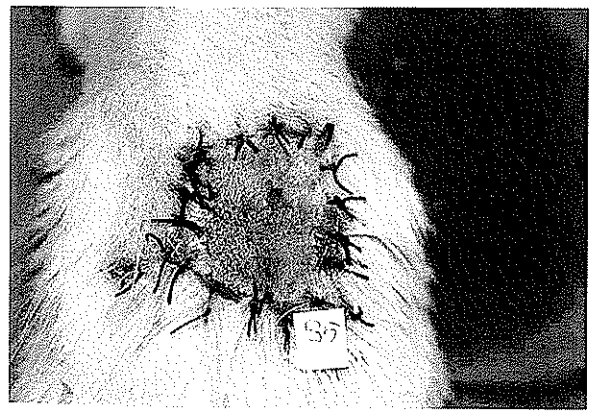
Her iki gruptaki deney hayvanlarının greft-normal deri sınırından alınan biopsi örnekleri incelendiğinde radyasyon gören ve radyodermatit gelişen alandan alınan örnektekilere benzer histopatolojik değişiklikler izlendi. Bu değişiklikler hiperplazik ve hiperkeratinize ÇKYE, subepitelyal bağdokusunda fibrozis artışı, yağ vakuelleri ve azalmış deri ekleri ve yer yer ülser odakları şeklindeydi. Yabancı cisim dev hücrelerini içeren lipogranulom odakları sıçanların opere edilen bölgelerinin traşlanması ile açıklandı.

Elektron mikroskop ile incelemede kollajen lifleri dağınık ve düzensiz olarak izlendi. Fibroblast hücresi incelendiğinde hücre membranı düzensiz, sitoplazma organelden zengin ve kromatini kaba ve periferde dağılım gösteren nukleus ile kristalarını kaybetmiş mitokondri görüldü.

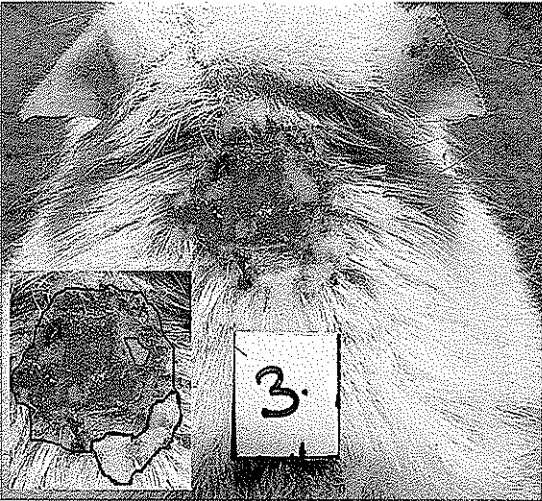
Bütün bu sonuçlar gözönüne alındığında, HBO tedavisi alan grup ile HBO tedavisi almamış gruplar arasında histopatolojik yönden farklılık gösterilememiştir.



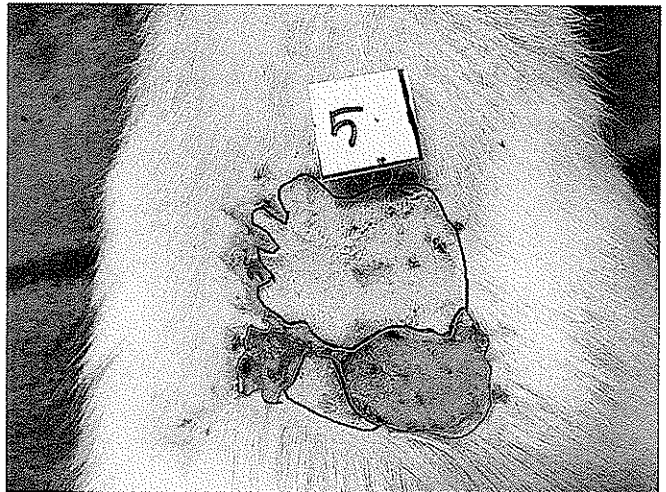
3a : Postoperatif 5.gün HBO(+)  
(stent açıldıktan sonra)



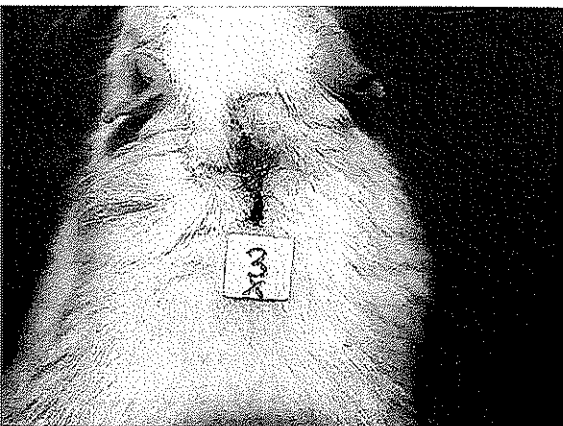
5a : Postoperatif 5.gün HBO(+)  
(stent açıldıktan sonra)



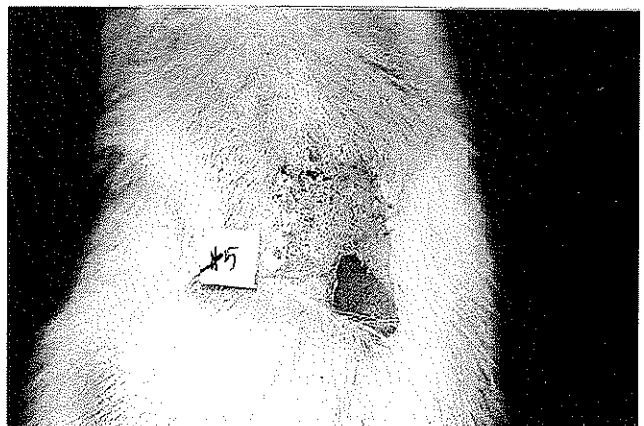
3b : Postoperatif 11. gün  
%10.87



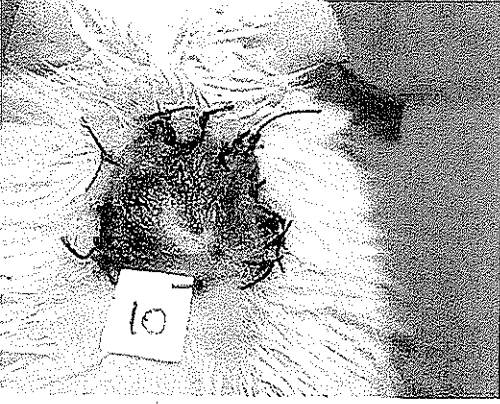
5b : Postoperatif 11. gün  
%78.8



3c : Postoperatif 20. gün



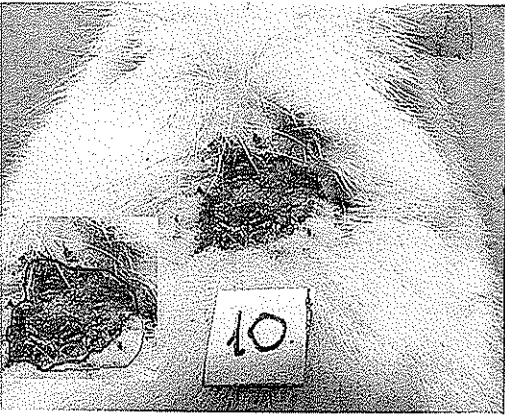
5c : Postoperatif 20. gün



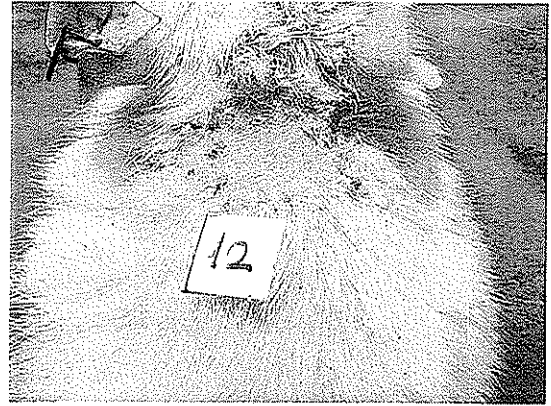
10a : Postoperatif 5.gün HBO (+)  
(stent açıldıktan sonra)



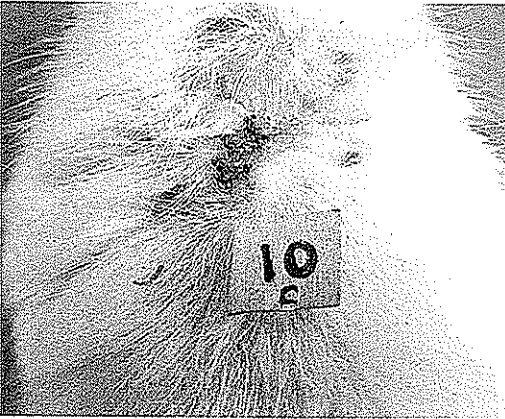
12a : Postoperatif 5.gün HBO (+)  
(stent açıldıktan sonra)



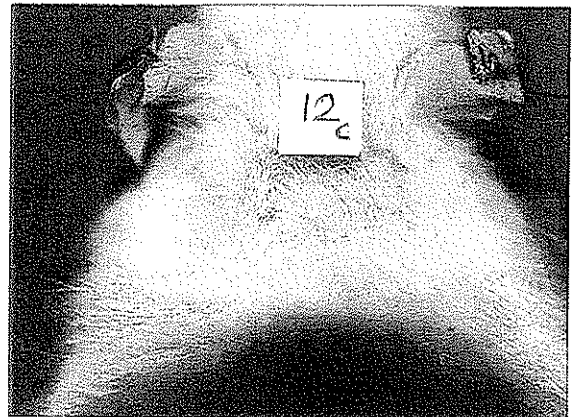
10b : Postoperatif 11.gün  
%16.7



12b : Postoperatif 11.gün  
%100



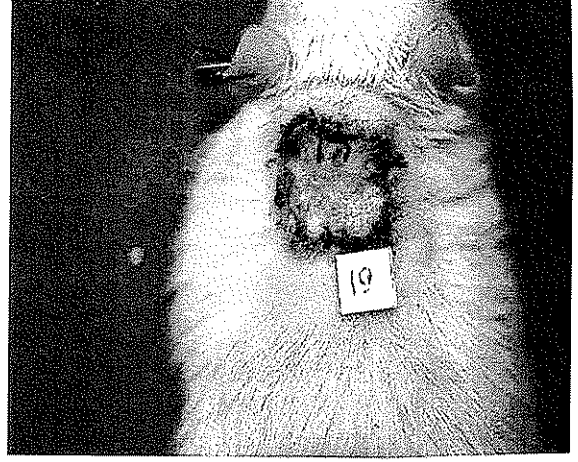
10c : Postoperatif 20.gün



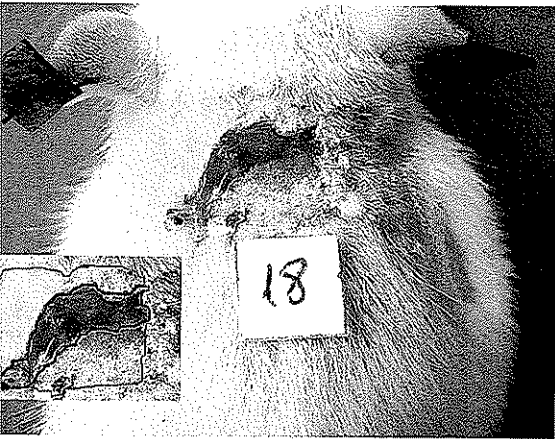
12c : Postoperatif 20.gün



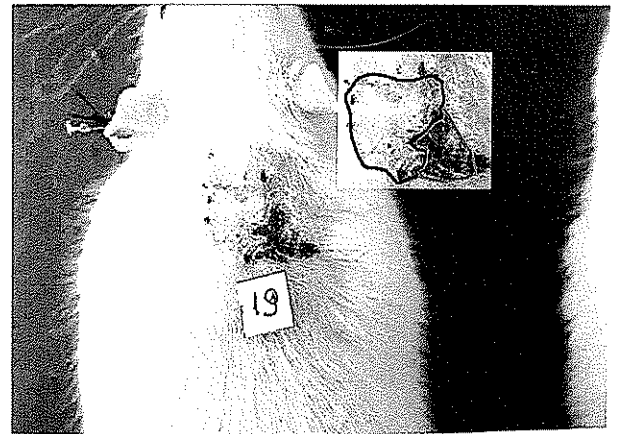
18a : Postoperatif 5. gün HBO (-)  
(stent açıldıktan sonra)



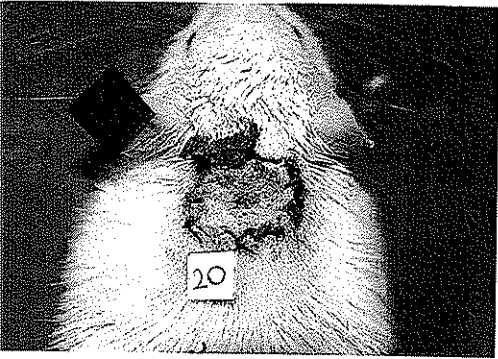
19a : Postoperatif 5.gün HBO (-)  
(stent açıldıktan sonra)



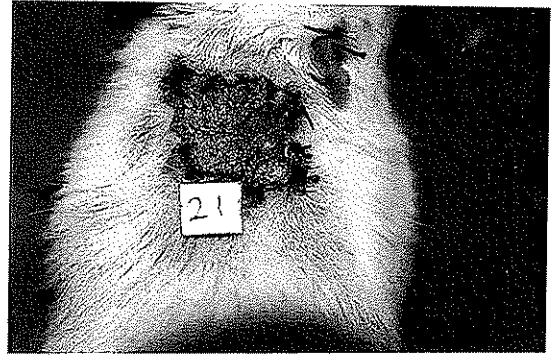
18b : Postoperatif 11. gün  
%54.49



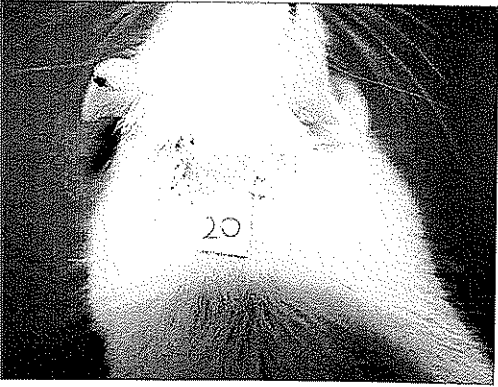
19b : Postoperatif 11.gün  
%70



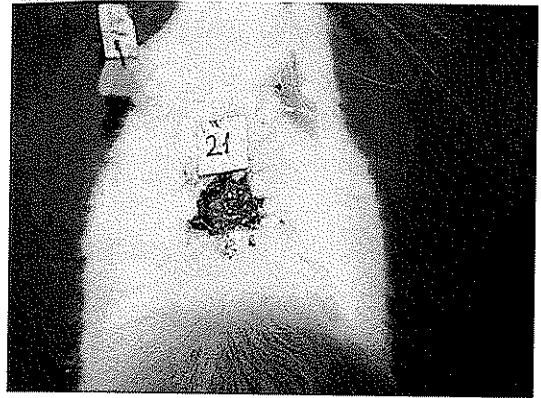
20a : Postoperatif 5. gün HBO (-)  
( stent açıldıktan sonra )



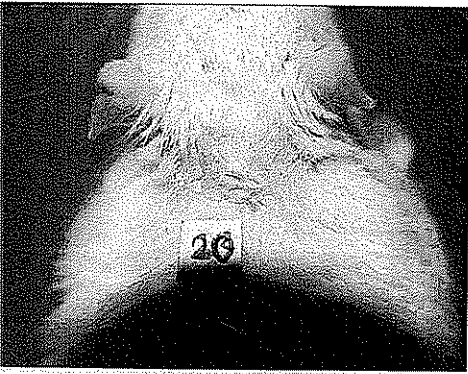
21a : Postoperatif 5. gün HBO (-)  
( stent açıldıktan sonra )



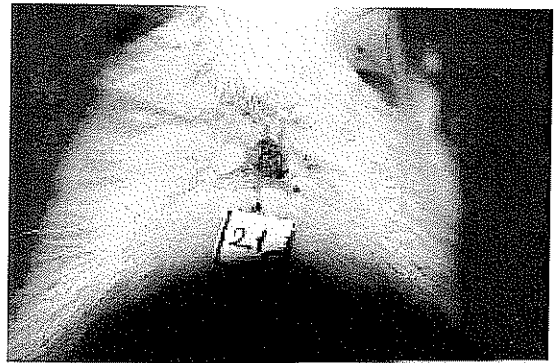
20b : Postoperatif 11. gün  
%100



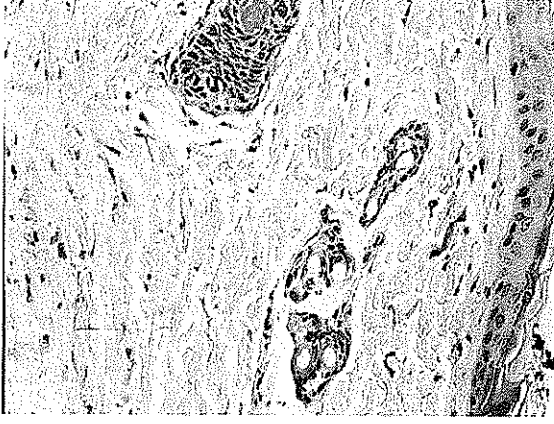
21b : Postoperatif 11. gün  
% 0



20c : Postoperatif 20. gün



21c : Postoperatif 20. gün

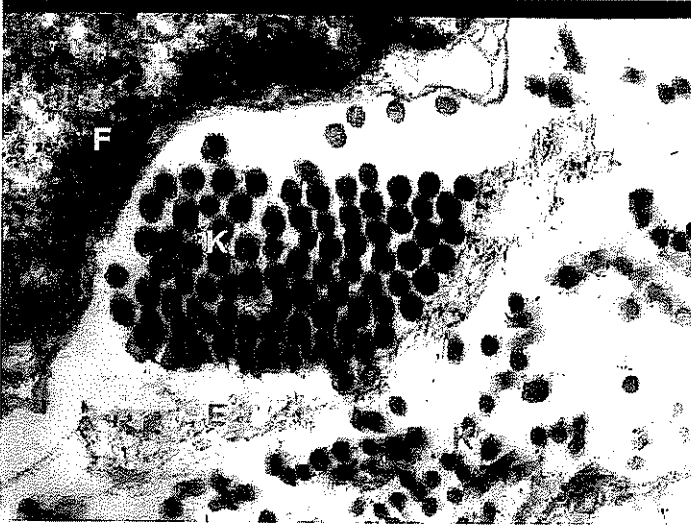


Normal sıçan derisi HEx310



Normal sıçan derisi HEx125

- İnce lameller halinde keratin tabakası içeren ÇKYE
- Subepitelyal alanda kıl folikülleri, yağ bezleri ve ter bezi gibi deri ekleri
- Hiposellüler bağdokusu



Normal deri örneği EM 45000

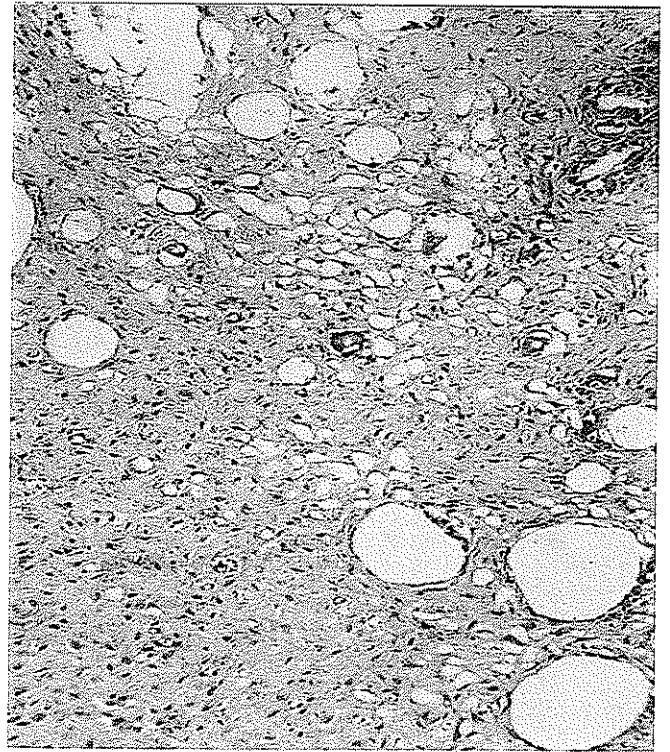
- Bir adet hiperkromatik nüveli fibroblast (F)
- Kümeler oluşturan kollajenin enine kesiti (K)
- İnce, dağınık elastin lifleri (E)
- Dağınık kollajen lifleri (K')



- Düzensiz keratinize ÇKYE, bir alanda subepitelyal bölgeye doğru proliferasyon göstermekte
- Fibröz bağdokusu artışı
- Epitel harabiyeti ile birlikte yabancı cisim (YC) dev hücrelerinden oluşan YC granülasyon dokusu (traşlamaya bağlı ?)

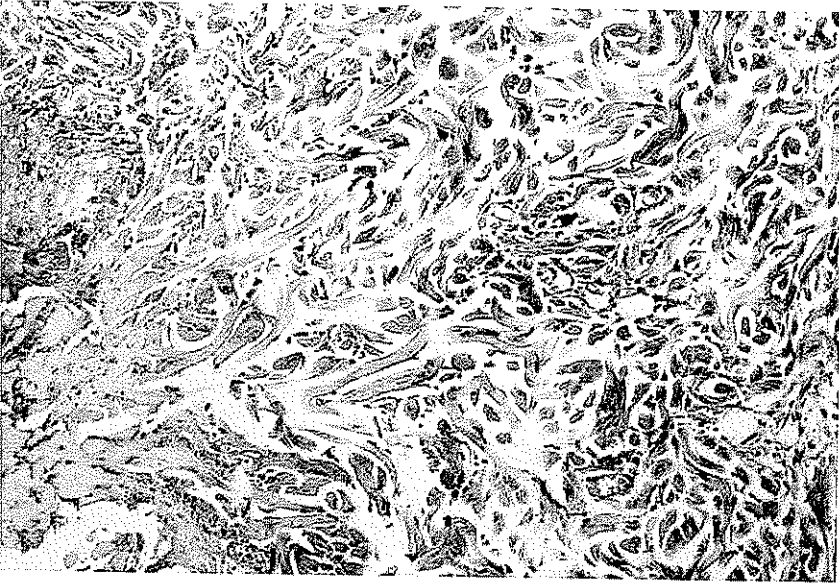
No 11 : RT (+) HBO(+)  
Greft bölgesinden alınan örnek HEx125

subepitelyal bağdokusu içeriğinde yağ vakuollerinde yabancı cisim dev hücreleri taşıyan lipogranulom ve fibrozis alanları



No 3 : RT (+) HBO (+)  
Greft bölgesinden alınan örnek HEx125





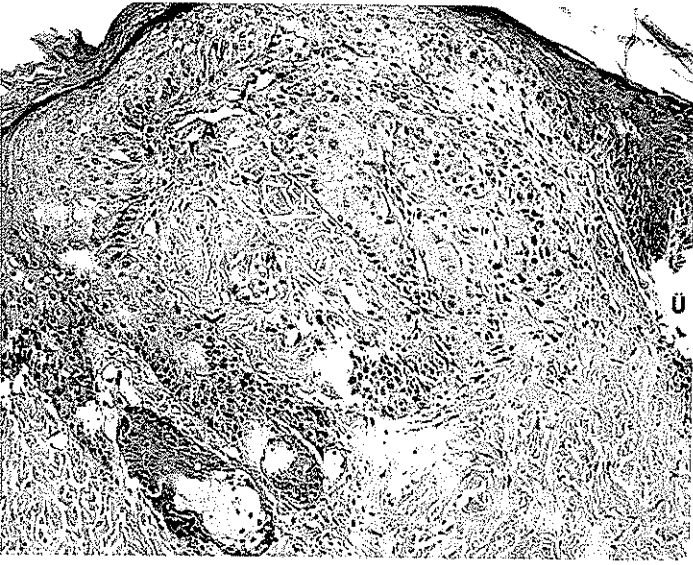
- Fibrozis artışı
- Şişkin fibroblastlar

No 16 : Radyodermatitli alandan alınan örnek HE x 125

Displazik epitel ve krater  
tekniklerinde ülserasyon

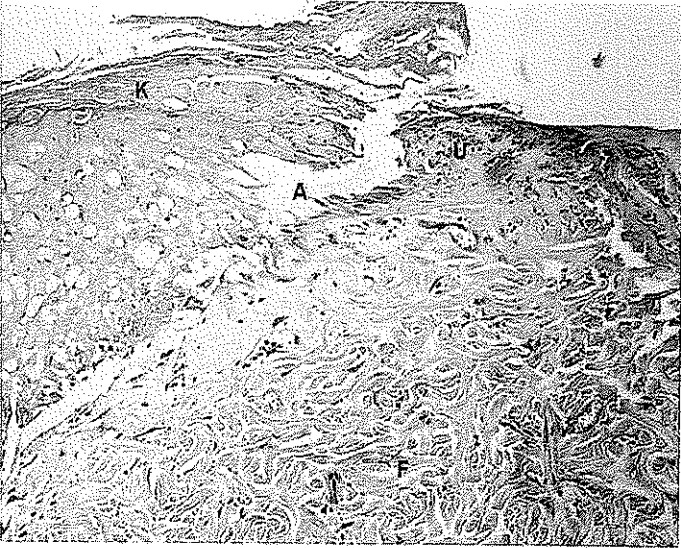


No 16 : RT (+) HBO (+)  
Greffin tutmadığı alandan alınan örnek HE x 125



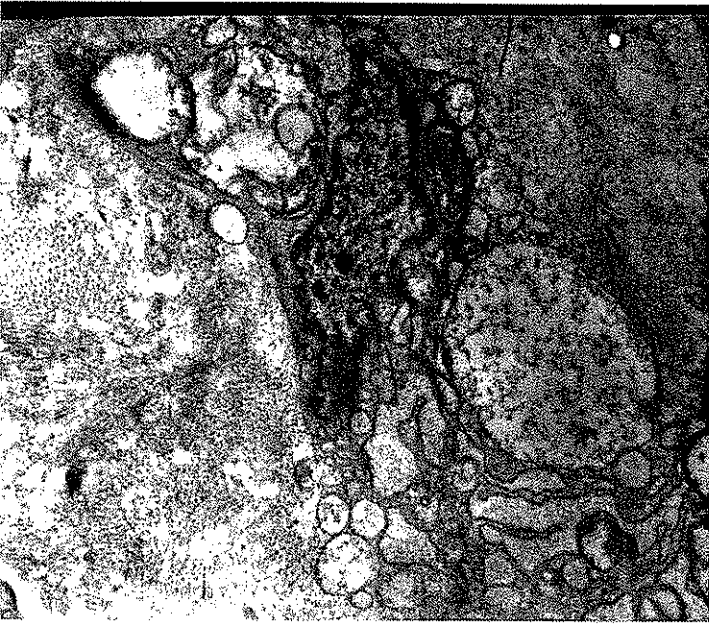
- Hiperplazik ve hiperkeratinize ÇKYE , subepitelyal alana doğru papiller proliferasyon göstermekte
- Ülserasyon (Ü)
- Dermoepidermal sınırdaki küçük ayrışma (A)
- Subepitelyal alanda şişkin stoplazmalı bağdokusu hücreleri ve fibrozis alanları

No 24 :HBO (-) ve RT (+)  
Greft bölgesinden alınan örnek HEx125



- Hiperkeratinozis gösteren ÇKYE (K)
- Dermoepidermal ayrışma (A)
- Ülserasyon (Ü)
- Subepitelyal alanda yaygın fibroz ve bağ dokusu artışı (F)
- Deri eklerinde kayıp
- Yassı endotelle döşeli seyrek damar kesitleri

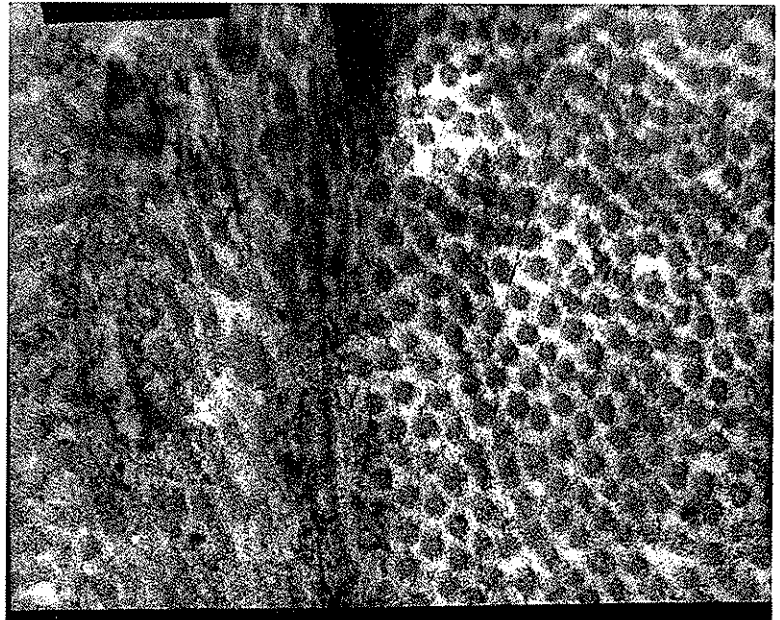
dyasyon dermatitli alandan alınan örnek HEx125



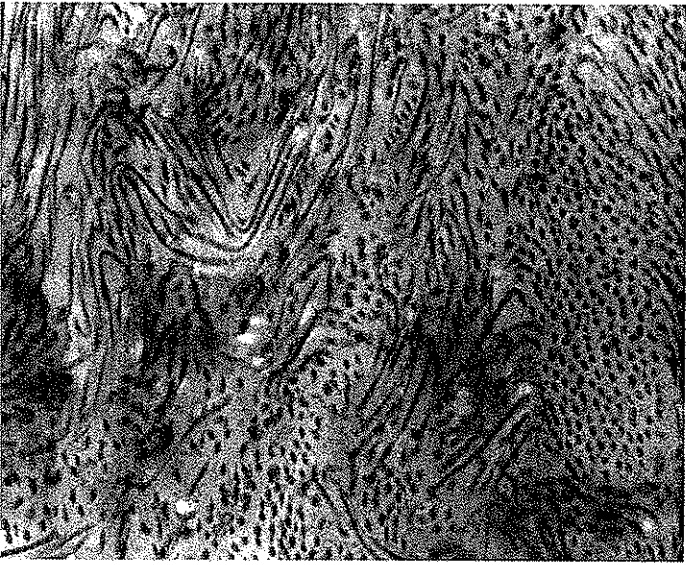
- Nüve kromatini periferde dağılım gösteren nukleus izlenmekte
- Sitoplazmik membran düzensiz olup sitoplazma organelleri kısmen dejenere görünümde
- Mitokondriler kristalarını kaybetmiş
- Fibroblastik hücrenin her iki yanında kollajen lifler izlenmekte

RT (+) ve HBO (+) EM9100

e ve boyuna yoğun kollajen lifleri



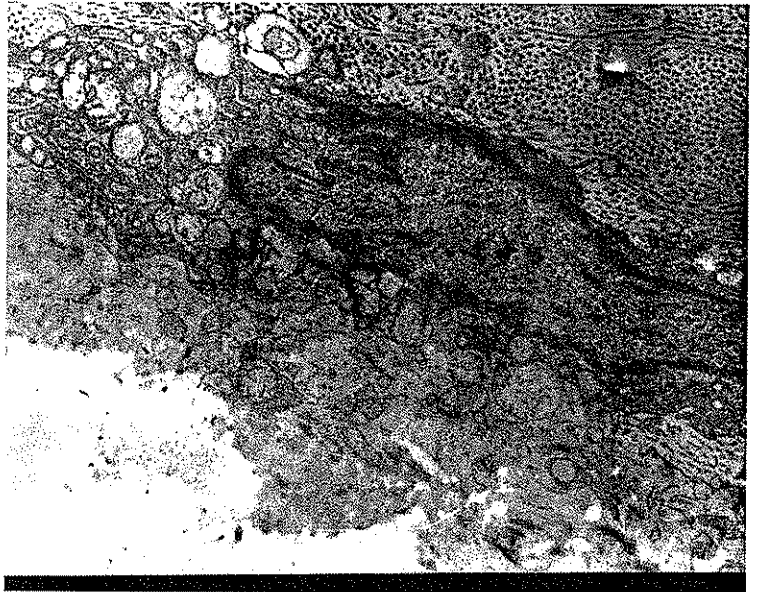
RT (+) ve HBO (+) EM57000



- Dağınık ve düzensiz, enine ve boyuna kollajen lifleri

RT (+) ve HBO (-) EM19000

cre membranı düzensiz, sitoplazması  
anelden zengin , kromatini kaba ve  
iferde dağılım gösteren nukleuslu  
oblast ve hemen altında boyuna ve  
ne yoğun kollajen lifleri



RT (+) ve HBO (-) EM11000

# TARTIŞMA

Radyasyon almış dokulara uygulanan rekonstrüksiyon teknikleri, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'nin önemli bir uğraşı alanını oluşturur. Radyasyonun yara iyileşmesi ve doku kanlanması üzerine olumsuz etkileri nedeniyle bu bölgelerde oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda flep cerrahisi öncelik taşır. Flep cerrahisi, "random" flep, aksiyal flep ve serbest flep tekniklerini içerir. Bu tekniklerin radyasyon almış dokulara uygulanımı, farklı sorunlara yol açar. Çevre dokudan hazırlanan "random pattern" flepler radyasyonun , tedavi merkezinin etrafına saçılma ("scatter effect") etkisinden dolayı güvenilir değildir. Aksiyal flepler "random" fleplere üstündür. Ancak çoğunlukla, aksiyal fleplerin distal kısımları sağlıklı subdermal pleksustan beslenir. Aksiyal fleplerin radyasyonlu zemine uygulanmaları subdermal pleksusun kanlanmasında bozulmaya yol açar ve flebin distal kısmı nekroz riski ile karşılaşır. Myokutanöz flepler ise kasın sağladığı vaskularite nedeniyle bu problemi asgariye indirir. Bunların yanısıra serbest flep teknikleri, dokunun, radyasyon almamış, sağlıklı bölgeden taşınması, kan akımını anında artırıcı etkisi ve iyileşme için kritik olan parenkimal hücre topluluğunu sağlaması nedeniyle en uygun rekonstrüksiyon tekniğini oluşturur.

Başta serbest flepler olmak üzere, genel anlamda flep tekniklerinin radyasyon almış bölgelerin rekonstrüksiyonunda öncelikleri tartışılmazdır. Greft cerrahisi ise, greftin tutmasının ve yaşamasının uygulandığı yatağa bağlı olması ve yara iyileşmesindeki problemler nedeniyle radyasyonlu zeminde genelde tercih edilmemektedir. Ancak rekonstrüksiyon alanının etrafındaki dokuların vaskülaritesi, hastanın genel sağlık durumu veya cerrahi ekibin tecrübesi gibi flep cerrahisinin gerek uygulanmasını gerekse

başarısını zorlaştıracak şartlarda, kısmi ya da tam kalınlıkta deri grefti kullanımı, rekonstrüksiyon seçeneği olarak gündeme gelir.

Bu tez çalışmasının çıkış noktası, yukarıda belirtilen bu durumlarda greft tutma olasılığını artırma çabasıdır. Bu amaçla HBO tedavisinin radyasyon almış dokularda , greftin tutması ve yaşamasını arttıracak bir hipotez olarak ortaya konmuş ve incelenmiştir.

Radyasyonlu zemine greft uygulanması, greftli alana radyasyon verilmesi, radyasyon nekrozu tedavisinde HBO tedavisinin yeri, flep iskemisi ve greft tutması üzerine HBO etkisi ve HBO tedavisi ile serbest oksijen radikallerinin oluşumu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların ışığında deneysel modelimizi oluşturduk. Deri grefti modeli, deney hayvanı olarak seçilen sıçanların sırtında planlanmıştır. Bunun nedeni hayvanın sırtına zor ulaşması, dolayısıyla otokannibalizmin engellenmesi ve ventral modele oranla daha az sürtünmeye açık olmasıdır. Diğer yandan deney hayvanları, birbirlerinin greftine zarar vermemeleri için, ayrı ayrı kafeslere yerleştirilmiştir. Bu kadar küçük hayvanlarda hareketli yüzeyden kısmi kalınlıkta deri grefti alınmasının teknik olarak zorluğu nedeniyle, tam kalınlıkta deri grefti tercih edilmiştir. HBO tedavisine, cerrahi girişimden sonra bir saat içinde başlanmıştır.

HBO tedavisinin flep iskemisi ve greftin tutması üzerine etkisi ile ilgili birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır.

1955 yılında HBO tedavisinin hastalara rutin olarak uygulanabileceğini gösteren ve 1961 yılında HBO tedavisinin iskemik dokuların canlılığını arttırabileceğini gösteren çalışmalar basınç altında oksijen kullanımına ilgiyi arttırdı (40).

Perrins (40) 1964'te bazal hücreli karsinom nedeniyle burun dorsumuna alın flebi uygulanan bir vakada flebin dolaşımının riske girmesi üzerine, 6 saat içinde HBO tedavisi vererek başarılı sonuç aldı ve pediküllü fleplerin HBO'ya olumlu cevap verdiğini yayınladı. Çalışmalar, HBO'nun etkisinin grefte direk penetrasyon ile olduğunu gösterdi (41,42). Esclamada ve

arkadaşları (43), sıçanlarda hazırlanan dorsal cilt fleplerinde nekrozun uzunluk ve alanının HBO tedavisi ile azaldığını gösterdi. Gruber ve arkadaşlarının (42) yaptığı bir çalışmada, tavşanlarda pediküllü fleplere % 100 O<sub>2</sub> 3 ATA fokal HBO uygulanırken, hayvanlar aynı basınçta % 21 oksijen soludu. Hayvanların hiçbirinde oksijen toksisitesi saptanmadı. Ancak HBO'nun da yararlı etkisi görülmedi. Gruber ve arkadaşları sıçanlarda pediküllü flepler, deri greftleri ve 3. derece yanıklarda doku O<sub>2</sub> tansiyonunda, ilk 24 saatte normal deriye oranla belirgin derecede azalma saptadı. % 100 O<sub>2</sub> sonrası doku O<sub>2</sub> tansiyonunda artış izlenmedi. Ancak dokuların 2 ATA HBO'ya cevabı hızlı ve fazla oldu. Bu oksijen tansiyonları HBO uygulanmasından sonra önceki seviyelerine döndü. Kernahan ve arkadaşları da (41) 3 ATA'da mutlak oksijenin, domuzlardaki pediküllü flepler üzerine etkisini gösteremedi. Literatürde sıçanlarda ve domuzlardaki bu iki farklı sonuç Kernahan ve arkadaşları tarafından domuzdaki flebin gerçek "random" flep iken, sıçanlardakinin panniculus carnosumu içeren myokutanöz flep olması ve domuzdaki flepten farklı kan akımını içermesi ile açıklandı .

Nemiroff ve Lungen (44) ile Zamboni ve arkadaşları (36) sıçanlar üzerinde yaptıkları iki ayrı çalışmayla HBO'nun, mikrovasküler yoğunluğu arttıran iskemik deri fleplerinin canlılığı üzerine etkili olduğunu ortaya koydular.

HBO tedavisinin flep ve greftlerde olduğu gibi kompozit greft ve reimplantasyon başarısı üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar vardır. Previtt ve arkadaşları 1989'da, avulse bir kulağın implantasyonunda, Nichter ve arkadaşları 1991'de burun reimplantasyonunda HBO'nun destek tedavi olarak kullanıldığı başarılı sonuçları sundu (20). Zhang (45) ve Rubin (46) ise ayrı ayrı yaptıkları deneysel çalışmalarda, tavşan kulağı kompozit deri greftinin canlılık oranının, postoperatif HBO tedavisiyle arttığını benzer şekilde ortaya koydular. Perrins çalışmalarında iyileşmenin tüm vücudun HBO alması ile arttığına dikkat çekti.1983'te deri greftleri üzerine HBO etkisini çalışırken donör alanların hızla iyileştiğini farkettiler. İleri derecede yanıklı çocuklarda,

donör alanlardan tekrar greft alımını mümkün kılması açısından HBO tedavisinin değerli olduğunu ortaya koydu (44,47).

Kaijser (1973) (20) cerrahi sonrası hemen verilen HBO'nun, verilmeyen gruba göre flepte yaşayan alanı 2 kat arttırdığını gösterdi. HBO 24 saatten fazla geciktirildiğinde, yararlı etkisi belirgin derecede azaldı.

HBO'nun başlaması cerrahi sonrası 24 saat gecikse dahi kontrol grubuna oranla flepte canlı alanın genişliğinde belirgin artış vardı. Ancak, yaşayan alan miktarındaki artış cerrahiden hemen sonra HBO tedavisi başlanana oranla daha azdı. HBO'nun ameliyattan hemen sonra veya flep tehlikeye girer girmez başlaması gerektiği ortaya kondu (44).

Bütün bu çalışmaların bizim çalışmamızla ortak noktaları, greft tutması ve flep canlılığı üzerine HBO tedavisinin etkisinin araştırılmasıdır. Bizim çalışmamızdan farklı noktaları ise çalışmaların radyasyon almış dokularda değil, farklı doku ve şartlarda uygulanmış olmalarıdır.

Radyasyon almış dokulara greft uygulamanın, sağlıklı dokulara greft uygulamadan temel farkı, iskemik bir alıcının sözkonusu olmasıdır. Bu nedenle iskemik dokularda HBO tedavisinin etkisini araştıran yayınların incelenmesi önemlidir.

İskemi yara iyileşmesinin bozulmasına yol açan ve yarayı enfeksiyona yatkın kılarak iyileşmeyi daha da geciktiren en önemli nedendir (48,49).

Yaranın merkezindeki hipoksi yara iyileşme sürecini tetikleyen faktörlerden biridir. Ancak kollajen sentezi ve olgunlaşması için oksijen gereklidir (49). İskemik yarada kollajen sentezi yetersizdir, nedbe dokusu daha az oluşur, yara hattı zayıftır ve sonuç olarak yaranın açılma riski yüksektir. Kivisaari ve Niinikoski (20) ile Guirinia ve Viidik (50) HBO'nun iskemik yaraların iyileşmesi üzerine etkili olduğunu, normal yaralara etkisinin olmadığını ortaya koydu.

Bu tez çalışmasında radyasyon uygulanmış dolayısıyla iskemik duruma gelmiş dokuda greftin tutması üzerine HBO tedavisinin bir etkisi görülmemiştir. Bu, yukarıda sözü edilen çalışmalarla uyum



göstermemektedir. Ancak literatürde son yıllara ait daha kapsamlı çalışmalar incelendiğinde çalışmamızın sonucunun serbest oksijen radikallerinin birikimi ile açıklanabileceği düşünülebilir.

Angel (51), greftlerdeki lipid peroksidasyon ürünlerinin birikimini postiskemik reperfüzyon sonrası oksijen kaynaklı serbest radikallerin yol açtığı hasar ile açıkladı.

McCarthy ve Hosgood (52), sıçan deri greftinde lipid peroksidasyon ürünlerinin birikimini araştırdı. Malondialdehid (MDA) konsantrasyonu ile ölçülen lipid peroksidasyonu, tam kalınlıkta deri greftinin tamamen iskemik olduğu 24 saat içinde artmadı. Üçüncü günde dikkat çekici artış revaskülarizasyon ile açıklandı. Birikim greft oksidasyonundaki değişikliğin en belirgin olduğu dönem olan 3 ve 4. günlerde en fazlaydı. 4. günden sonra greft oksijene kalsa da, lipid peroksidasyon ürünleri azaldı. Çünkü 4. günden sonra oksijenasyondaki değişiklik normal akım geliştiği için minimaldir. Ek olarak ATP ve glikoz konsantrasyonundaki artışın gösterdiği gibi hücrel iyileşme tamamlanır ve antioksidan savunma mekanizmaları düzelmiştir. 7-10. günlerde lipid peroksidasyon ürünleri hala sınırın üzerinde olmasına rağmen artış saptanmadı. Lipid peroksidasyon ürünlerinin normal sınıra dönme süresi bilinmemektedir.

Lokal hipoksi doku zedelenmesinin kaçınılmaz sonucu olmasına ve anjiyogenezis ve fibroplazi için uyarıcı etki göstermesine (32) rağmen, ileri derecede hipoksi yara iyileşmesini durdurur ve greftin kaybına yol açar. Greftin oksijene ihtiyaç duymasına rağmen hipoksik dokunun oksijene maruz kalması, oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumuna ve reperfüzyon hasarı olarak değerlendirilen hücrel lipid peroksidasyonunun başlamasına yol açar (53). HBO tedavisinin revaskülarizasyonu ve greft canlılığını artırır görünse de paradoksik oksijen toksisitesinin oluşacağına dair bir düşünce söz konusudur (54).

Greftin antioksidan mekanizmasının artmış toksik metabolitlerce önlendiği sanılmaktadır. Bu greft kaybında bir faktör ise canlılığı antioksidan sistem desteği ile artabilir. Eğer HBO deri grefti tedavisinde kullanılırsa, oksijen radikal üretimi ve lipid peroksidasyonunda artış gözardı edilmemelidir

(55,56). HBO tedavisinin zamanlaması ve antioksidan tedavisinin kullanımı göz önüne alınmalıdır. Eğer HBO greft tedavisinde kullanılmazsa, doku hipoksisi hücrel ölümüne ve greft canlılığında azalmaya yol açabilir. Tedavi planı yapılırken HBO tedavisinin riskleri gözönüne alınmalı ve greft için artmış oksijenin faydası ile bu riskler karşılaştırılmalıdır.

Yumuşak doku tümörlerinin cerrahi tedavisi sıklıkla primer kapanmaya izin vermeyen geniş lokal veya radikal eksizyonu içerir. Eğer yatak uygun ise deri grefti basit bir yöntemdir. Ancak birçok hasta cerrahi sonrası adjuvan RT almaktadır. Klinik gözlemler, bu greftlerin bir kısmının, enfeksiyona yatkınlık gösteren ve kapanmayan açık yara ve nekrozla sonuçlandığını göstermektedir. Bu oluştuğunda medikal tedavinin maliyeti birçok faktör nedeniyle artar. Bunlar; uzamış yara bakımı, kanser nüksünden ayırmak için biopsi prosedürleri, hiperbarik oksijen tedavisi (48), etraftaki selülitin potansiyel tedavisi, debridman ve/veya yaranın örtülmesi için ek cerrahidir. Deri grefti kaybının nedenleri, greft kalınlığı, fraksiyonasyon programı, zamanlama ve radyasyon tekniklerini içerir . Deri greftinde bozulmaya yol açan doz limiti belirlenmemiştir. RT'nin deri grefti iyileşmesine belirgin derecede karışmadığını gösteren deneysel çalışma yoktur. Ayrıca postoperatif RT tasarlandığında deri grefti kullanımı ile ilgili bir prosedür bulunmamaktadır (57)

Tadjalli ve Evans (57) bizim çalışmamızdan farklı olarak, sıçan modelinde postoperatif RT'nin deri greft bütünlüğü üzerine etkisini inceledi. Kontrol grubuna RT verilmedi. Diğer 4 gruba, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy ve 30 Gy greftlendikten 4 hafta sonra uygulandı. ≤20 Gy grubundaki greft kaybı kontrol grubu ile aynıydı. 25 Gy ve daha yüksek dozda postoperatif fraksiyone almamış radyasyonun deri grefti kaybına yol açacağını ortaya kondu.

Normal sıçan derisi ince dizilmiş lameller halinde keratin ve 2-4 hücre kalınlığında epidermis içerir . Tadjalli ve Evans çalışmalarında histolojik olarak ışınlanmış greftlerde epidermal hiperplazi ve akantozis izledi, ancak tüm greftlerin ortak bulgusu değildi. Epidermal hiperplazinin radyasyon

dozu ile ilişkisi saptanmadı. Vasküler değişiklikler; hyalin dejenerasyonu, fibrinoid nekrozu ve telanjiektazi şeklinde izlendi. Ayrıca hem papiller dermisi açığa çıkaran yüzeysel, hem de retiküler dermis ve derin yapıları açığa çıkaran derin ülserler izlendi. Deri greftinin tutmadığı alanlarda yara iyileşmesi tipik granülasyon doku elementlerini içeriyordu. Radyasyon hasarlı dokuda tipik olarak "swallow-tail fibroblastlar" görüldü (57).

Bizim çalışmamızda da radyasyon verilmiş alana uygulanan greft sonrası HBO alan ve almayan gruptan alınan greft örneklerinde benzer histolojik değişiklikler izlenmiştir. Literatür incelendiğinde bu bulguların radyasyon hasarına bağlı tipik değişiklikler olduğu görülmüştür.

Radyasyona bağlı vasküler değişiklikler, yatak ve greft arasındaki ve greftin kendisindeki küçük vasküler kanallarda akımın lokalize kesintisine yol açarak ülserasyona neden olabilir. Greftteki ödem de perivasküler basınçla küçük kapillerlerin kollapsına yol açabilir. İyileşme  $\geq 25$  Gy dozda bile akut dönemde bir miktar mümkün olsa da, zamanla küçük damarların progresif kapanmasıyla azalacaktır. Dokulardaki kalıcı ödem, radyasyon sonrası permeabilite artışı ile açıklanmıştır. Bu olayın altında yatan biyokimyasal olaylar, mukopolisakkarid "cement" maddesinin depolimerizasyonu ve vasoaktif aminler, histamin ve serotonin salınımıdır. Daha önce dokümanite edildiği gibi, 20 Gy üzerindeki dozlarda, daha büyük kapillerler ve venüller artan oranla yaşamını kaybeder. Yaşayan kapillerlerde azalmanın sonucunda oksijen ve besleyici maddelerin sağlanması duraksar ve iyileşme gecikir (57). Bu çalışmada deri grefti kaybı, greft prosedüründen 4 hafta sonra uygulanan 25 Gy ve daha üzerindeki dozlarda, başta iyi greft tutulumuna rağmen, belirgin derecede arttı. Bu doza dayalı ilişkiden çok bir eşik noktasını göstermektedir.

Deneysel olarak büyüme faktörlerinin eklenmesi ışınlanmış açık yaranın iyileşme sürecinin negatif etkilerini önleyebilir (23,58).

Bir başka çalışmada Sumi, Ueda ve arkadaşları (59) radyasyonun sıçanlarda, deri grefti üzerine etkisi inceleyerek cerrahi sonrası radyasyon

verilmesi için optimum zamanı belirledi. Greftin ve alıcı yatağın vaskülaritesi ile radyosensitivite arasında yakın ilişki saptandı.

Greftlendikten sonra radyasyonun veriliş zamanına bağlı olarak greftler farklı reaksiyonlar gösterdi. RT ile ilgili genel görüşe göre, deri greftinin radyasyona toleransı zayıftır. Cram ve arkadaşları deri greftinin RT'e toleransını normal deriye yakın buldu. Rubin ve arkadaşları ise normal ve greftlenmiş deri reaksiyonları arasında önemli farklılıkları not etti ve radyasyon ile greft dolaşımı arasındaki zaman ilişkisi üzerinde önemle durdu. Rubin, greftin vaskularizasyonu arttıkça radyasyona daha duyarlı hale geldiğini ortaya koydu (59).

Deri greftlerinin revaskularizasyonu gözönüne alındığında, greftleme sonrası radyasyonun veriliş zamanına bağlı olarak farklı reaksiyonlar beklenir. Sumi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada greftlemeden 2 gün sonra RT verilenlerde normal kontrol deridekine benzer reaksiyonlar görüldü. 4 gün sonra ışınlananlarda, daha ciddi reaksiyonlar izlendi. 6 hafta sonra ışınlananlar, normal kontrol deriye göre daha az reaksiyon verdi. Bu çalışmayı kliniğe yansıtmak uygun değildir. Ancak greftlemeden 3-4 hafta sonra RT'nin başlanmasını ortaya koymaktadır .

Rubin ve Graise (59) 7 klinik vaka ile ilgili gözlemleri sonucu şu görüşleri sundular : Eski greft bölgesinde, greft normal deriye oranla radyasyona daha dirençlidir. Yeni greftlenmiş alanlarda, greft normal deriden daha erken ve kuvvetli reaksiyon verir. Geçiş fazında ise normal deri ve deri grefti toleransta benzerlik gösterir. Rubin ve Graise greftlenmeden hemen sonra verilen radyasyonun etkilerinin çok kötü olduğunu öne sürdü. Sumi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2 günlük greft, radyasyonu tolere etti. Serbest deri greftlerinin revaskularizasyonu ile ilgili çalışmalar iki farklı kavramı ortaya koymuştur . Birinci görüşe göre, alıcı yatak ve greft arasında anastomozlar oluşmakta ve varolan damarlarla dolaşım sağlanmaktadır. İkinciye göre, yataktan grefte doğru revaskularizasyon gelişmektedir .

Sonuç olarak greft ve yatağındaki vaskularitenin derecesi radyasyonun yol açtığı reaksiyonlardan sorumludur. İlginç olan bir nokta, radyasyona karşı

reaksiyon greft ve alıcı alanın kenarlarından başlamakta ve greft merkezine daha sonra yayılmaktadır. Bu gözlem, herhangi bir evrede, kenarlarda vaskülaritenin merkeze göre daima daha fazla olduğunun gözlenmesi ile açıklanabilir .

Literatürde radyoterapi tedavisinin greft üzerine etkisini gösteren bu deneysel çalışmaların yanısıra bizim çalışmamıza benzer deneysel modeli içeren bir çalışma vardır. Wang ve Dickson (60) çalışmalarında , alıcı yatağa tek doz 10-Gy doz radyasyon verilmesinin ardından, tam kalınlıkta sıçan deri otogreftini uyguladı. Graft yatağının radyasyon alması yarada fibrinojen, fibrin ve fibronektin birikimini ve granulasyon dokusunda kollajen fibrillerin çapını azalttı. Histolojik kesitlerde; sadece greftlenmiş grupta, birçok fibroblast ve kollajen lifleri içeren oldukça vaskularize granulasyon dokusu izlendi. Graft+RT grubunda aynı granulasyon dokusu kötü organizeydi. İnflammatuar hücre infiltrasyonu ve fibrin depolanmasında azalma ve muhtemel mikrodamar hasarı sonucu graft+RT'li grupta yara iyileşmesi gecikti. Graft yatağının ışınlanmasının, greftlenmeden sonra 21 güne kadar kollajen fibril çapını azalttığı görüldü. Bu da radyasyonun granulasyon doku oluşumunu azalttığını doğrular (61,62) ve yara ayrışma direncinin düştüğü fikrini verir. Sonuç olarak Wang ve Dickson (60) , bütün bu değişikliklere rağmen, greft yatağının ışınlanmasının ciddi cerrahi komplikasyonlar oluşturmadan, sadece yara iyileşme sürecini geciktirdiğini gösterdi. Klinik çalışmalar (59) ışınlanmış greft yatağının, ışınlanmamış greft ile rekonstrüksiyonunun, postoperatif yara yatağı ve greft dokusunun ışınlanmadığı tekniklerden daha güvenli olduğunu göstermiştir (60). Bu çalışmada kullanılan IORT (intraoperatif RT) yerine, deri grefti kaybını önlemek için fraksiyone RT düşünülebilir. Fraksiyone RT klinikte daha sık kullanılmakta ve tek doz RT'e göre daha az yan etkilere yol açmaktadır. Fakat greft yatağının ışınlanmasında daha az tercih edilmekte, çünkü yara, fraksiyone tedavi sırasında uzun bir dönem açık bırakılmak zorundadır (60).

Wang ve Dickson'ın çalışmasına benzer deneysel modeli içeren çalışmamızda HBO tedavisinin, normal dokudakine göre farklılıklar gösteren radyasyonlu dokudaki yara iyileşme süreci üzerine etkisi incelenmiştir. Radyasyon almış zeminde artmış fibrozisin yol açtığı yoğun kollajenöz matriks revaskülarizasyonunu engeller. Hipovaskülariteye bağlı dokuda parsiyel oksijen basıncı ileri derecede düşer (23,28,63). Bu yara iyileşmesini daha da bozar.

Radyasyonun yara iyileşmesi üzerine kronik etkilerini araştırmak için Shwentker ve arkadaşlarının geliştirdiği modelde ; 20 Gy tek doz radyasyon verildikten 6 ay sonra sıçanlarda "random pattern" dorsal deri flebi kaldırıldı. Hayvanlarda azalmış nedbe oluşumu ve yara ayrışma direnci görüldü (63). Flep kaldırılmadan ve kaldırıldıktan sonra 10'ar seans HBO uygulanan grupta yara ayrışma direnci ve nedbe oluşumunda artış izlendi.

Literatürde çalışmamızın çıkış noktası olan radyasyonlu zemindeki grefte HBO tedavisinin uygulanması ile ilgili çalışmalardan öte radyonekroz tedavisinde kullanımına ait çalışmalar vardır.

Radyasyon hasarlı dokuya cerrahi travma dokuyu radyasyon nekrozuna götürebilir (64). HBO tedavisi öncesinde radyasyon nekrozunun tek tedavisi, agresif debridman ve radyasyondan etkilenmemiş bir donör alandan kullanılan doku ile cerrahi rekonstrüksiyondur. HBO'nun radyasyon hasarlı dokuda, etkilenen bölge boyunca yüksek oksijen gradienti oluşturmasıyla anjiyogenezisi uyardığı gösterilmiştir (28).

Yakın zamanda birçok çalışma, HBO'nun radyasyon nekrozunun tedavisinde ve önlenmesinde etkinliğini ortaya koymuştur (28,64,65). Marx ve Johnson, oral maksillofasyal cerrahlar olarak, oral kavite, mandibula ve larinksle ilişkili radyasyon hasarı üzerine çalıştılar. Radyasyon hasarına vasküler endotelin oldukça duyarlı olduğunu gözlemlediler. HBO'nun radyasyon almış alanlarda anjiyogenezisi oluşturabileceğini, böylece mikrovaskülaritedeki radyasyon hasarını düzeltebileceğini ortaya koydular.

Rutin olarak osteoradyonekrozlu hastalara preoperatif HBO tedavisi önerdiler (66,67).

HBO'nun iskemik dokular üzerine pozitif etkilerine rağmen, hiperoksik ortam oksijen kaynaklı serbest radikallerin üretimine yol açtığından, paradoksal oksijen toksikozu gelişir (34,68). HBO'nun serbest deri greftinin tutmasını arttıracığı düşünülebilir. Ancak serbest deri greftleri, hiperoksi ve oksidatif stresi tolere edecek hücrel mekanizmalardan yoksundur (54). Deri grefti tamamen avaskülerdir ve greftin canlılığı uygulandığı yataktan besleyici maddelerin emilmesine bağlıdır (51). Deri greftli hayvanlara HBO verilmesi reperfüzyon fazını artırır, imbibisyon için normalden daha yüksek oksijen tansiyonu içeren plazma sağlar (41). Deri flebi iskemik olsa da tamamen avasküler değildir. Bu farklılıklar deri flepleri ve serbest deri greftlerinde gözlenen metabolik değişiklikleri ve oksidatif stresi tolere etme yeteneklerini göstermektedir (54). Cerrahi sonrası 4 gün içinde süperoksit dismutaz konsantrasyonu deri greftlerinde düşük kalırken, iskemik fleplerde artar. Bundan dolayı, iskemik deri flebi reperfüzyonunun oksidatif stresine karşı hücrel tolerans geliştirmesine rağmen, deri grefti ilk 4 günde adapte olamaz. Deri greftlerinde revaskülarizasyon greftlendikten 2 gün sonra oluşmasına rağmen, hücrel restorasyon en az 7 gün alır. Sonuçta, özellikle ilk 7 günde oksidatif strese karşı hücrel tolerans oldukça azalmıştır. Hücre içi ve hücre dışı antioksidanlar hızlı bir şekilde oksidatif stres koşulları altında azalır (54).

Hosgood G ve arkadaşları (68) köpeklerde serbest deri greftleri ile ilgili çalışmada, greft canlılığının değerlendirilmesinde hidroksil radikal oluşumunun kritik faktör olmadığını ortaya koydu. Ancak Hosgood G ve arkadaşlarının köpeklerdeki serbest deri greftinin üzerine HBO etkisini araştırdığı bir başka çalışmalarında, HBO uygulanımı sırasında oluşan yüksek oksidatif stres koşulları altında, köpeklerde serbest deri greftinin tutmasında hidroksil radikal oluşumu önem kazandı.

Oksijen kaynaklı serbest radikaller pediküllü deri flepleri, serbest flepler ve radyasyon stresine maruz kalan deride saptanmıştır. Serbest deri greftlerinde ksantin oksidaz aktivitesi ve lipid peroksidasyon dokümente edilmiştir (51). Bu çalışmanın sonucu olarak köpeklerde, serbest deri greftleri için greftlendikten sonra ilk 10 gün içinde HBO'nun kullanımı ek tedavi olarak önerilmemektedir (54).

Hosgood ve arkadaşlarının çalışmasının bu sonucu, bizim elde ettiğimiz HBO tedavisinin radyasyon verilen alanda greftin tutması üzerine bir etkinin saptanamaması sonucunu bir anlamda desteklemektedir.

HBO tedavisinin serbest radikalın yol açtığı doku hasarındaki rolü tam bilinmemektedir. Bazı çalışmalar, HBO'nun antioksidan savunma mekanizmalarını arttırdığını göstermesine karşı, HBO'nun oksijen radikallerinin üretimini arttırdığı da rapor edilmiştir .

Bu tartışmalı durumu araştırmak için HBO'nun adriamycin ekstravazasyon modeli üzerine etkisi çalışıldı. Monstrey ve arkadaşlarının (69) çalışmasının sonucu, adriamycin sitotoksitesinin HBO tedavisi ile arttığı şeklindeydi. Aktaş ve arkadaşları (70) ise HBO'nun adriamycinin yol açtığı deri lezyonunun üzerine yararlı etkilerini gösterdi.

Bazı otörler oksijenin, kemoterapötik ajanların infiltrasyonu gibi durumlarda yüksek reaktiviteye sahip serbest radikalleri oluşturarak doku yaralanmasına aracılık ettiği ve yara iyileşmesini bozduğunu göstermiştir (69). Ancak birçok otör hiperoksinin, serbest radikallere karşı biyokimyasal savunma mekanizmalarını arttırdığını rapor etti. Ksantin oksidaz ve malonildialdehid (MDA) dokuda serbest radikal oluşumu için parametre olarak kullanılmaktadır. Serbest radikaller DNA ile direk reaksiyona girerek veya hücrel ve organel membranlarında peroksidasyona yol açarak, intrasellüler matriksin bozulması ve önemli protein enzimatik süreçlerin değişmesi ile hücrelerde yıkıma yol açar (69,71, 72).

Bu tez çalışmasının sonucunda, radyasyon sonrası greftlemeyi takiben HBO tedavisi alan 13 sıçanı içeren grup ile greftlemeyi takiben HBO tedavisi almayan 14 sıçanı içeren grup arasında greft tutması açısından



HBO tedavisinin anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. HBO'nun greft ve fleplerin canlılığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi ile ilgili hayvan deneylerinin sonuçlarında anlamlı farklılıklar vardır. Sıçan ve domuz deneysel modelleri arasındaki tartışmalı durum dışında, çeşitli çalışmalar arasında kıyaslamayı imkansız kılacak başka faktörler de mevcuttur. Bu kadar değişken yara ve flepte anlamlı çift kör çalışmalar oluşturmak oldukça zordur. Ancak birçok kontrollü, randomize kör deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında, bizim çalışmamızda olumlu etkisi gösterilememiş olmasına karşın, daha kapsamlı araştırmalar yapılana kadar, bir hastayı HBO tedavisinden uzak tutmak etik gözükmemektedir (44).

Sonuç olarak HBO normal, problemsiz deri grefti veya flebini desteklemek için gerekli değildir. Ancak cerrahi öncesi ve sonrası radyasyon alan veya dolaşımı tehlikede olan fleplerde HBO diğer medikal ve cerrahi tedavilerin yanında destek tedavisi özelliğindedir (44).

## SONUÇ

Radyasyonun yara iyileşmesi ve doku kanlanması üzerine olumsuz etkileri nedeniyle radyasyon almış bölgede oluşan defektlerin rekonstrüksiyonu problem oluşturur.

Tutmasının uygulandığı yatağa bağlı olması ve yara iyileşmesindeki problemler nedeniyle radyasyonlu zeminde deri greftinin kullanımı tercih edilmemektedir. Ancak bazen lokal veya uzak flep ile rekonstrüksiyonun uygun olmadığı durumlarda greft kullanımı söz konusu olur.

Bu deneysel çalışma, radyasyonlu zemine greft uygulanması, greftli alana radyasyon verilmesi, radyasyon nekrozu tedavisinde HBO tedavisinin yeri, flep iskemisi, greft tutması üzerine HBO etkisi ve HBO tedavisi ile serbest oksijen radikal oluşumu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların ışığında planlandı.

**Çalışmanın amacı ; radyasyon almış dokulara uygulanan deri greftinin tutması üzerine HBO tedavisinin etkisini araştırmaktır.**

Sonuç olarak, radyasyon sonrası greftlemeyi takiben HBO tedavisi alan 13 sıçanı içeren grup ile greftlemeyi takiben HBO tedavisi almayan 14 sıçanı içeren grup arasında **greft tutması açısından HBO tedavisinin anlamlı etkisinin olmadığı gösterildi.**

# ÖZET

Bu deneysel çalışma, radyasyon almış dokulara uygulanan deri greftinin tutması üzerine HBO tedavisinin etkisini araştırmak amacıyla planlandı.

Bu amaçla ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 30 adet Wistard tipi erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanlarının sırt bölgesinde her iki kulak seviyesinde çekilen çizginin 1cm kaudalindeki 4x5 cm<sup>2</sup> lik alandan 10 Gy cilt dozu radyasyon verildi. Her sıçan tek doz ışın aldı. 2 aylık bekleme sürecinin sonunda deney hayvanları cerrahi işleme alındı. Sıçanın abdominal bölgesinden alınan tam kalınlıkta deri grefti dorsal yüzdeki ışınlanmış alanda oluşturulan defekte uygulandı. Bekleme sürecinde iki, postoperatif dönemde bir adet sıçan çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi işlemden sonra 1 saat içinde 13 sıçandan oluşan 1. grup HBO tedavisine alındı. Aynı gün ve postoperatif 1. gün 4x1 seans, 2 ve 3. gün 3x1 seans, 4.gün-20.gün 2x1 seans HBO verildi. 14 sıçandan oluşan 2. grup ise HBO tedavisi almadı. Postoperatif 5. gün stent açıldıktan sonra ve postoperatif 11. gün ve 20. gün fotoğraflarla greftin tutması ve yara iyileşmesi takip edildi. Postoperatif 11. gün milimetrik asetat kağıdı kullanılarak greft tutma alanları ölçüldü ve tüm alana oranlı olarak greft tutma alanı yüzdesi saptandı. Greft – normal deri sınırından alınan biyopsi örnekleri elektron mikroskobu ve ışık mikroskobu altında incelendi.

Sıçanların hepsinde greft bölgesindeki iyileşme, tutmayan alanların da hızla kontrakte olmasıyla, postoperatif ortalama 25. günde tamamlandı. HBO tedavisi alan 1. grupta “greft tutma alanı yüzdesi” ortalama % 59.59, HBO tedavisi almayan 2. grupta “greft tutma alanı yüzdesi” ortalama % 68.88 olarak saptandı. İki grup non parametrik Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında greft tutulum alanı yüzdeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. (Z : 0.514 ve P : 0.607)

**İstatistiksel ve histopatolojik sonuçlar değerlendirildiğinde, HBO tedavisinin radyasyonlu zeminde greft tutması üzerine anlamlı etkisinin olmadığı ortaya kondu.**

# KAYNAKLAR

1. Yamada T, Taguchi T, Hirata Y, Suita S, Yagi H . The protective effect of hyperbaric oxygen on the small intestine in ischemia-reperfusion injury. J Pediat Surg Vol 30, 6:678,1995
2. Schweigel JF, Shim SS . A comparison of the treatment of gas gangrene with and without hyperbaric oxygene. Surg Gynecol Obstet 136 : 696,1973
3. Riegels-Nielsen P, Hesselfedt-Nielsen J, Jensen BE et al . Fournier's gangrene : five patients treated with hyperbaric oxygen. J Urology 132: 918,1984
4. Shupak A, Gozal D, Ariel A, Melamad Y, Katz A . Hyperbaric oxygenation in acute peripheral posttraumatic ischemia. J Hyperbaric Med Vol II 1:7,1987
5. Christer Hammerlund. "The physiologic effects of hyperbaric oxygen " In : Hyperbaric Medicine Practice. Kindwall EP(ed). Arizona, Best Publishing Company, 18-29,1995
6. Hordnes C and Tyssebotn I . Effect of high ambient pressure and oxygen tension on organ blood flow in conscicious trained rats. Undersea Biomed Res 12:115-118,1985
7. Anderson D, Nagasawa G, Norfleet W, Olszowka A and Lundgren C . O<sub>2</sub> pressures between 0.12 and 2.5 abs. Circulatory function and N<sub>2</sub> elimination. Undersea Biomed Res 18(4):279-292,1992
8. Hunt TK . The physiology of wound healing. Ann of Emerg Med 17:1265-1273,1988
9. Badwey JA and Karnovsky ML . Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. Ann Rev Biochem 49:695-726,1980
10. Grossman AR . Hyperbaric oxygen in the treatment of burns. Ann Plas Surg 1:163-171,1978

11. Im MI, Manson PN, Bulkley GB and Hoopes JE . Effect of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 201:357-359,1985
12. Springfield DS . "Surgical wound healing". In : *Multidisciplinary Treatment of Soft Tissue Sarcomas*. Chapter 5: 81-98. Editors J Verweij, HM Pinedo and HD Suit . *Cancer Treat Res* 67:81-98,1993
13. Drake DB, and Oishi SN . Wound healing considerations in chemotherapy and radiation therapy. *Clin Plast Surg* 22:31-37,1995
14. Cromack DT, Porrás-Reyes B, Purdy JA, Pierce GF and Mustoe TA . Acceleration of tissue repair by transforming growth factor beta 1: identification of in vivo mechanism of action with radiotherapy-induced specific healing deficits. *Surgery* 113:36-42,1993
15. Tokarek R, Bernstein EF, Sullivan F, Uitto J and Mitchell JB . Effect of therapeutic radiation on wound healing. *Clin Dermatol* 12:57-70,1994
16. Mustoe TA and Porrás-Reyes BH . Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues. *Clin Plast Surg* 20:465-471,1993
17. Kingsnorth AN and Slavin J . Peptide growth factors and wound Healing. *Br J Surg* 78:1286,1991
18. Tibbs MK . Wound healing following radiation therapy : a review. *Radiotherapy and Oncology* 42:99-106,1997
19. Hebda PA, Klingbeil CK, Abraham JA, Fiddes JC . Basic fibroblast growth factor stimulation of epidermal wound healing in pigs. *J Invest dermatol* 95:626,1990
20. Jain KK. (ed). "Hyperbaric Oxygen Therapy, in wound healing, Plastic Surgery and Dermatology" In: *Textbook Of Hyperbaric Medicine*. Newyork, Hogrefe and Huber publishing, Chapter 14: 201-221,1990
21. Jain KK. (ed). "Hyperbaric oxygen therapy in the management of

- radionecrosis" In: Textbook Of Hyperbaric Medicine. Newyork, Hogrefe and Huber publishing, Chapter 15 :225-234, 1990
22. Doyle JW, Li Y, Salloum A, Fitzgerald TJ and Walton RL .The effects of radiation on neovascularization in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 98:129,1996
  23. Bernstein EF,Sullivan FJ, Mitchell JB et al . Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing. *Clin Plast Surg* 20:435-453,1993
  24. Mantravadi RVP, Skolnik EM and Applebaum EL . Complications of postoperative and preoperative radiation therapy in head and neck cancers. *Arch Otolaryngol* 107:690-693,1981
  25. Kindwall EP(ed)."The unique character of radiation Injury". In : *Hyperbaric Medicine Practice*. Arizona, Best Publishing Company, 448-460,1995
  26. Marx RE and Johnson RP . Studies in the radiobiology of radionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg* 64:379-390,1987
  27. Marx RE and Ames JR . The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue deficient patient. *J Oral Maxillofacial Surg* 40:412-419,1982
  28. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak PT, Pierce LW . Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 160:519-524,1990
  29. Marx RE and Johnson RP " Problem wounds in oral maxillofacial surgery;The role of hyperbaric oxygen " In : *Problem Wounds –The Role Of Oxygen* . Davis JC and Hunt TK (Eds.) , Newyork Elsevier, Chapter 4: 65-123,1988
  30. Knighton DR, Oredsson SS, Banda M et al. "Hypoxic control of macrophage mediated angiogenesis". In : *Soft and Hard Tissue Repair*. Hunt TK, Heppenstall RB, Pines E et al (eds) Newyork, Praeger, 41-49,1984
  31. Silver IA " Cellular microenvironment in healing and nonhealing

- wounds” . In : Soft and Hard Tissue Repair. Hunt TK, Heppenstall RB, Pines E et al (Eds) Newyork, Praeger, 50-66,1984
32. Knighton TR, Silver IA, Hunt TK . Regulation of wound healing angiogenesis. Effect of oxygen gradient and inspired oxygen concentration. *Surgery* 90:262-269,1981
  33. Kindwall EP(ed). “Ischemia-Perfusion Injury”. In : Hyperbaric Medicine Practice. Arizona, Best Publishing Company, 552-564, 1995
  34. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM et al . Free radicals : Basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 79:990,1987
  35. Pang CY . Ischemia-induced reperfusion injury in muscle flaps : pathogenesis and major source of free radicals. *J Reconstr Micro* 6:77,1990
  36. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy EC, Kucan JO. Morphological analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 91:1110-1123,1993
  37. Zamboni WA, Roth AC, Smooth EC. Effect of hyperbaric oxygen on reperfusion of ischemic axial skin flaps : a laser doppler analysis. *Ann Plast Surg* 28:339,1992
  38. Kaelin CM, Im MJ, Myers RAM et al. The effects of hyperbaric oxygen on free flaps in rats. *Arch Surg* 125:607, 1990
  39. Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 76:596,1985
  40. Perrins DJD. Hyperbaric oxygenation of skin flaps : preliminary report. *Br J Plast Surg* 19:440,1966
  41. Gruber RF, Brinkley FB, Amato JJ, Mendelson JA. Hyperbaric oxygen and pedicle flaps, skin grafts and burns. *Plast Reconstr Surg* Jan, Vol 45, No:1,1970

42. Gruber R, Billy LI, Heitkamp DH, Amato JJ. Hyperbaric oxygenation of pedicle flaps without oxygen toxicity. *Plast Reconstr Surg Nov*, Vol 46, No:5, 1970
43. Esclamado RM, Larrabee WF, Zel GE. Efficacy of steroids and hyperbaric oxygen on survival of dorsal skin flaps in rats. *Otolaryngo Head Neck Surg* 102:41-44, 1990
44. Nemiroff PM. . "Hyperbaric oxygen in skin grafts and flaps In : *Hyperbaric Medicine Practice*. Kindwall EP(ed). Arizona, Best Publishing company. Chapter 28: 566-579,1995
45. Zhang F, Cheng C, Gerlach T, Kim DY, Lineaweaver WC, Buncke HJ. Effect of hyperbaric oxygen on survival of the composit ear graft in rats. *Ann Plast Surg* 41(5):530-4, 1998
46. Rubin JS, Marzella L, Myers RA, Suter C, Eddy H, Kleiman L. Effect of hyperbaric oxygen on the take of composit skin grafts in rabbit ears. *J Hyperbaric Med* 3(2):79-88,1988
47. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers : a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg* 93: 829-93, 1994
48. Kindwall EP. Hyperbaric oxygen's effect on radiation necrosis. *Clin Plast Surg* 20:473,1993
49. Mulholland S, Boyd JB, McCabe S et al. Recipient vessels in head and neck microsurgery : Radiation effect and vessel access. *Plast Reconstr Surg* 94:628,1993
50. Guirinia A, Viidik A. The effect of hyperbaric oxygen on different phases of healing of ischaemic flaps wounds and incisional wounds in skin. *Br J Plast Surg* 48:583-589,1995
51. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM et al . The critical relationship between free radicals and degrees of ischemia : evidence for tissue tolerance of marginal perfusion. *Plast Reconstr Surg* 81: 233-239,1988
52. McCarthy PE, Hosgood G, Church DF. Lipid peroxidation in free skin grafts in rats. *Am J Vet Res*, 57(2):216-9, 1996



53. Stewart RJ, Moore T, Bennett B et al. Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Arch Surg* 429:982-988, 1994
54. Hosgood G, Hodgins C, Strain GM, Lopez MK, Lewis DD. Effect of deferoxamine and hyperbaric oxygen on free, autogenous, full-thickness skin grafts in dogs. *Am J Vet Res*, Vol 56, No:2, 1995
55. Lemarié RJ, Hosgood G, Vansteenhout J, Hodgins EC, Tedford BL, Strain GM. Effect of hyperbaric oxygen on lipid peroxidation free skin grafts in rats. *Am J Vet Res* 59:913-917, 1998
56. Ashouri F, Suzuki S, Zhou JH et al. Involvement of lipid peroxidation in necrosis of skin flaps and its suppression by ellagic acid. *Plast Reconstr Surg* 94:1027-1037, 1994
57. Tadjalli HE, Evans GRD, Gürlek A, Beller TC, Ang KK, Stephens LC. Skin graft survival after external beam irradiation. *Plast Reconstr Surg* 103 :1902, 1999
58. Mustoe TA and Porras-Reyes BH. Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues. *Clin Plast Surg* 20:465, 1993
59. Sumi Y, Ueda M, Kaneda T, Eto K. Effects of irradiation on grafted skin. *J Oral Maxillofacial Surg* 41:586-591, 1983
60. Wang Q, Dickson GR, Carr KE. The effect of Graft-bed irradiation on the healing of rat skin grafts. *J Invest Dermatol* 106(5) : 1053-7, 1996
61. Bernstein EF, Harisiadis L, Salomon G, Norton J, Sollberg S, Uitto J, Glatsein E, Glass J et al. Transforming growth factor - $\beta$  improves healing of radiation impaired wounds. *J Invest Dermatol* 97:430-434, 1991
62. Wang Q, Dickson GR, Abram WP, Carr KE. Electron irradiation slows down wound repair in rat skin : a morphological investigation. *Br J Dermatol* 130:551-560, 1994
63. Schwentker A, Evans SM, Partington M et al. A model of wound healing in chronically radiation damaged rat skin. *Cancer Letters* 128: 71-78, 1998

64. Nemiroff PM, Merwin TB, Cassisi. Effects of hyperbaric oxygen and irradiation on experimental skin flaps in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:485-491,1985
65. Şirin F. "Hiperbarik oksijen tedavisinin tavşanlarda onlay enkontral kemik greftlerinin survisi üzerine etkisi". İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul,1998
66. Pomeroy BD, Keim LW, Taylor RJ. Preoperative hyperbaric oxygen therapy for radiation injuries. *J of Urol.* 159 :1630-32,1998
67. Aktaş Ş, Soley S, Doğan Ö. Mandibular osteoradyonekrozda hiperbarik oksijen tedavi protokolü. *IÜ Diş Hek Fak Der* 29:105-11,1995
68. Hosgood G, Lewis DD, Hodgins et al. Effect of deferoxamine-hydroxyethyl pentafraction starch administration on free, autogenous full-thickness skin grafts in dogs. *Am J Vet Res* 54:341-349,1993
69. Monstrey ST, Mullick Pronasyon, Narayanan K, Ramasastry SS. Hyperbaric oxygen therapy and free radical production:an experimental study in Doxorubicin (Adriamycin) extravasation injury. *Ann Plast Surg* Vol 38, No:2,1997
70. Aktaş Ş, Toklu AK, Olgaç V. Hyperbaric oxygen therapy in Adriamycin extravasation: an experimental animal study. *Ann Plast Surg* 45(2):167-71, 2000
71. Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26:82-86,1997
72. Bilgin Karabulut A, Ademoğlu E, Aydın İ, Erer M, Gökkuşu C. Protective effects of vitamin A and E pretreatment in venous ischemia reperfusion injury. *J of Reconstr Microsurg* 17(6) : 425-429, 2001