

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK ve REKONSTRÜKTİF CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**PROF. DR. NEDİM SAVACI
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**RAT MODELİNDE NEBİVOLOLÜN TRANSVERS REKTUS
ABDOMİNİS KAS DERİ FLEP PERFÜZYONUNA ETKİLERİ**

DR. MEHTAP ŞEN KARAMEŞE

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı:
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Keskin**

KONYA 2008

İÇİNDEKİLER:

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Rekonstrüksiyonu.....	3
2.1.1. Doku Geniştiriciler ve İmplant ile Rekonstrüksiyon.....	3
2.1.2. Ototolog Meme Rekonstrüksiyonu.....	4
2.1.2.1. TRAM Flep.....	4
2.1.2.2 TRAM Flep Avantajları.....	5
2.1.2.3. TRAM Flep Dezavantajları.....	5
2.1.2.4. TRAM Flep Anatomisi.....	5
2.1.2.5. Tek Pediküllü TRAM Flepde Perfüzyon Zonları.....	6
2.1.2.6. Ratlarda TRAM Flep Modeli.....	7
2.1.2.7 TRAM Flep Komplikasyonları.....	8
2.1.2.8 Flep Yaşayabilirliğini Artırmaya Yönelik Çalışmalar.....	9
2.1.2.9 Flep Yaşayabilirliğini Artırmada Kullanılan İlaçlar.....	10
2.1.2.9.1 Metil prednizolon.....	10
2.1.2.9.2 Dextran 40	11
2.1.2.9.3 Asetil Salisilik Asit.....	12
2.1.2.9.4 Heparin.....	12
2.1.2.9.5 NEBİVOLOL.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1 Gruplar.....	15
3.2 Cerrahi Teknik	17
3.3 Fleplerin Fotoğraf Değerlendirmesi.....	19
3.4 Kan Laktat Değerinin Hesaplanması.....	19
3.5 İstatistiksel Değerlendirme.....	20
4. BULGULAR.....	21
4.1 Nekroz Oranları.....	23
4.2 Kan Laktat Değerleri.....	25

5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	34
7.ÖZET.....	35
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	37
9. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR:

DCA: Dikloroasetat

DİEP: Derin (Deep) inferior epigastrik arter pediküllü flep

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein)

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid posfat

eNOS: Nitrik oksit sentetaz enzimi

NO: Nitrik Oksit

PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı

PDH-k: Pirüvat dehidrogenaz kinaz

ROS: Reaktif oksijen species scavenging, (oksijen radikallerinin yakalanması).

TPA: Doku plazminojen aktivatörü

TRAM: Transvers Rektus Abdominis Kas Deri Flebi

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda en sık görülen kanser tipi meme kanseridir. Meme kanserinde erken teşhis ve taramaların artmasına paralel olarak, tedavi sonrası kadının cinsel ve sosyal olarak varlığını devam ettirebilmesi için meme rekonstrüksiyonu çalışmaları da çok hızlı biçimde ilerlemektedir. Gelişmiş toplumlarda meme rekonstrüksiyonu, meme kanseri tedavisinin bir parçası haline almaktadır.

Meme rekonstrüksiyonunda kullanılan otojen ve allojen birçok yöntem bulunmakla beraber, tercih edilen yöntem, hastanın kendi dokuları kullanılarak yeni meme görünümü oluşturmaktır. Günümüzde plastik cerrahlar transvers rektus abdominis kas deri flebi ile rekonstrüksiyonu tercih etmektedirler.

Flep yaşayabilirliğini artırmaya yönelik çabalar birçok araştırmaya yol açmakta, en etkili ve en az yan etki oluşturan yöntemi bulma yolunda çalışılmaktadır.

Nebivolol, kardiyologlar tarafından hipertansiyon tedavisinde kullanılan, az yan etki potansiyeline sahip üçüncü jenerasyon beta adreno reseptör antagonistidir. β adreno reseptör antagonistlerinin neden olduğu periferik vasküler direnci artırma özelliği nebololde görülmez. Tam tersine vasküler relaksasyon yapar ve kronik kullanımda endotelial disfonksiyonu önler.

Bu çalışmada ratlarda transvers rektus abdominis kas deri flebi modelinde güvensiz beslenme zonlarında sistemik uygulanan nebolol'ün etkilerini araştırmayı amaçladık. Nebivololün periferik vasodilatasyon etkisi, intimayı koruyucu özellikleri nedeniyle flep cerrahisinde viabiliteyi artırmak amaçlı kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

1. GENEL BİLGİLER

Kadınlığın en önemli vurgusu olan meme organının kanseri, batı ülkelerinde en sık görülen malignitedir. Dünya üzerinde yılda 400.000 kadın bu hastalık nedeniyle ölmektedir. Son 20 yılda mortalite oranlarında azalma olmasına rağmen yaşam boyu görülme riski %12,3'tür. Yani her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişme riski vardır.

Hastalar arasında belirgin fark olmasına rağmen meme kanseri en yavaş büyüyen kanserlerdendir. Teşhis öncesi prelinik dönem, başlangıç tedavisinden sonraki klinik dönem, hatta metastazın ortaya çıkışı yılları bulabilir. Bu seyir bazı hastalarda oldukça kötü ve agresiftir. Bazı tiplerde ise tedavinin genel sağ kalıma etkisi tayin edilememektedir. Hastalar ağrısız meme kitlesi veya tarama mamografisindeki anormalliklerle başvururlar. Bazen de memede hassasiyet, cilt değişiklikleri, kanlı meme başı akıntısı ya da memenin şeklinde değişme gibi şikâyetler vardır (1,3).

Meme kanseri tedavisinde bu yüzyılın başlarından itibaren Halsted'in önerisine dayalı olarak 'ne kadar geniş cerrahi yapılırsa kür şansı o kadar artar' kanaati vardı. Bundan hareketle radikal mastektomi, ağırlıklı primer tedavi şekli olarak kabul edilirdi. Sonraları Mc Whirter'in daha sınırlı cerrahi (total mastektomi) ile radyoterapinin kombine edilmesi önerisi popülerite kazanmıştır. Günümüzde kadınların büyük kısmı mastektomiye ihtiyaç duymakta ve bu hastalara gittikçe artan sayıda eş zamanlı meme rekonstrüksiyonu yapılmaktadır (4).

2.1. MEME REKONSTRÜKSİYONU

Meme rekonstrüksiyonu için çeşitli seçenekler mevcuttur. Hangi yöntemin uygun olacağını hastanın genel durumu, vücut yapısı, mastektomi yeri, diğer memenin durumu ve hastanın tercihi belirler. Rekonstrüksiyon; mastektomiyle eşzamanlı yapıldığı gibi, mastektomi yapıldıktan sonra geç rekonstrüksiyon da yapılabilir. Rekonstrüksiyon seçenekleri içinde:

- Doku genişletme ve implant yerleştirilmesi
- Otojen dokularla rekonstrüksiyon yer almaktadır.

2.1.1. Doku Genişleticiler ve İmplant ile Rekonstrüksiyon:

İmplant rekonstrüksiyonu, küçük memeli, iki taraflı rekonstrüksiyon yapılacak ve olog doku ile rekonstrüksiyon istemeyen hastalar için uygun seçenektir. Genelde küçük-orta büyüklükte memesi olan kadınlara doku genişleticinin göğüs kasları altına yerleştirilmesi ve sağlıklı bir dokuyla örtülmesi önerilir. Doku genişleticisini şişirme işlemine operasyondan 1-2 hafta sonra ya da yaranın durumu izin verir vermez başlanmalıdır. Mümkün olan en kısa sürede istenilen hacme ulaşılması tercih edilir. %10-30 oranında 'over-ekspansiyon' yapılır. Total şişirme zamanı genellikle 4-6 aydır (5).

Anatomik doku genişleticiler onarılan memenin alt kısmının daha dolgun olmasını sağlayarak doğal bir görünüm oluşturur. Cerrahi işlemin basit olması, doku uyumu, donör saha morbiditesi olmaması, operasyon süresinin az olması gibi avantajları mevcuttur

İmplant ile rekonstrüksiyon, radyoterapi almış hastalarda kontrendikedir (6). Ayrıca seroma, cilt nekrozu, enfeksiyon, implant ekspozisyonu, valf fonksiyon bozukluğu, doku genişleticinin malpozisyonu, göllenme, basıya bağlı rahatsızlıklar, over ekspansiyona bağlı asimetri, kapsüller kontraktür gibi komplikasyonları vardır. Doku genişleticinin

şişirilmesi amacıyla hasta sık kontrole gelmelidir. Nihai sonuç için uzun süre gerekmektedir.

2.1.2. Otolog Meme Rekonstrüksiyonu

Otolog doku hastanın vücudunun bir parçasıdır. Dolayısıyla rekonstrüksiyon sonrası yabancı cisim reaksiyonu veya kapsüler kontraksiyon gibi komplikasyonlar görülmez. Yeni oluşturulan meme dokusu, cilt ve yağ dokusu içerdiğinden doğala yakın bir kıvam elde edilir. Otolog dokuyla rekonstrüksiyon, özellikle genç hastalara uygundur. Çünkü genç hastaların daha uzun yaşayacağı öngörüldüğünde implant ile rekonstrüksiyondaki geç dönem komplikasyonlardan (kapsüler kontraksiyon, yabancı cisim reaksiyonu) kaçınılmış olunur. Meme rekonstrüksiyonunda en sık kullanılan otolog dokular; Transvers Rektus Abdominis Kas deri flebi (TRAM flep), Latissimus dorsi kas-deri flebi, Derin İnférieur Epigastrik arter perforatör flebi (DIEP) ve Rubens flebi'dir. Otojen meme rekonstrüksiyonu için temel flep, TRAM fleptir. Pediküllü veya serbest flep şeklinde veya kas dahil edilmeden perforatör tabanlı serbest flep olarak kullanılabilir (7).

2.1.2.1. TRAM Flep:

Meme rekonstrüksiyonu amacıyla transvers rektus abdominis kas deri flebi (TRAM) kullanılması ilk olarak Hartrampf tarafından 1982'de tarif edilmiştir (8,9). Bu flep başlangıçta meme kanseri nedeniyle geniş cerrahi rezeksiyon yapılmış hastalarda göğüs duvarındaki yumuşak doku ve cilt defektini kapatmaya yönelik kullanılmıştır. Kısa süre sonra meme kütesini yeniden oluşturmak amacıyla potansiyel kullanımı gündeme gelmiştir.

Daha önceki gebeliklerinden gevşek karın duvarı olan ve orta derecede beden yapısına sahip olan hastalar bu rekonstrüksiyon için aday hastalardır. Hastaların karın alt bölümünde oluşacak izi ve bir miktar kas gücü kaybını kabul etmeleri gerekmektedir.

Bugüne kadar TRAM flebin değişik uygulamaları gerçekleştirilmiştir. TRAM flep tek ve çift pediküllü, serbest, geciktirme prosedürü (delay) uygulanmış, süperşarj veya süperdirenaj olarak kullanılmıştır (7).

2.1.2.2 TRAM Flep Avantajları:

TRAM rekonstrüksiyonunun esas avantajı, herhangi bir implanta gerek duymadan hastanın kendi dokusuyla yeni meme oluşturulmasıdır. Ayrıca implant rekonstrüksiyonuna oranla, doğal memenin görüntü ve yapısına daha yakın ve kalıcı bir sonuç elde edilir. Bazı durumlarda deride duyuda gelişir ve vücut kilosundaki değişiklikler rekonstrükte memeye yansır (10). Ayrıca hastaların büyük kısmı, TRAM flep rekonstrüksiyonu için ikincil bir nokta olsa da, eş zamanlı abdominoplastiden memnuniyet duyarlar.

2.1.2.3. TRAM Flep Dezavantajları:

TRAM flebinin en önemli dezavantajı ise diğer tekniklere göre daha büyük bir cerrahi girişim olması ve iyileşme döneminin daha uzun sürmesidir. Ayrıca karın duvarı zayıflıkları ve flebin beslenme zonlarında yaşanan sıkıntılar ve flep nekrozu da cerrahları zorlamaktadır (11).

2.1.2.4. TRAM Flep Anatomisi:

Rektus abdominis kası simfizis pubis ve pubik krestten köken alır ve 5, 6, ve 7. kostal kartilaj ve ksifoide yapışır. Kasın supraumbilikal kısmı düzenli olarak tendinöz yapılarla, transverse planda kesintiye uğrar; bu bölgelerde anterior rektus kılıfının fasyası

sıkıca kasa yapışıkır. Bu tendinöz yapılar embriyolojik gelişim sırasındaki miyotomların segmental dağılımına karşılık gelir ve genellikle 3 tanedir. Rektus abdominis kasının fasyası, kasın kökeninin olduğu bölümde daha sert ve fibröz yapıdadır ve arkuat hat düzeyinde giderek inceler; arkuat hattın altında posterior rektus kılıfı yoktur. Anterior rektus kılıfı, spina iliyaka anterior superior düzeyinin üzerinde 3 kasın aponevrozlarının birleşmesi ile oluşur. Arka tarafta kılıf yoktur ve kas doğrudan fasya transversalisin üzerindedir. Bu yüzden kas arkuat hattın altında peritoneal boşluktan fasya transversalis, periton ve değişik miktarda ekstraperitoneal yağ dokusu ile ayrılır. Rektus kası ve kılıfının bir kısmının transpozisyonundan sonra karın duvarı defektini onarabilmek için, bu anatomik ayrıntıları iyi bilmek gerekir.

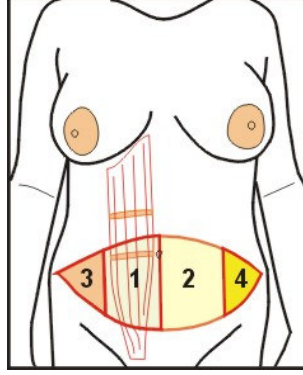
Rektus kasının arka yüzeyinde boydan boya seyreden süperior ve inferior epigastrik damarlar beslenmeyi sağlarlar ve paraumblikal bölgede ince kollateraller yardımıyla anastomozlaşır. Paraumblikal pleksustan çıkan perforan arterler cilde doğrudan kan akımı sağlarlar. Dokunun infraumblikal kıvrımına asıl kan akımını sağlayan süperior değil inferior epigastrik damarlardır.

Bu teknikle ilgili ilk yayınlarda flebin tek bir kas pedikülü şeklinde hazırlanması önerilmiştir; bu şekilde flebin üçte ikisinin yeterli biçimde kanlanması mümkün olacaktır. Daha sonra canlı flep dokusu hacmini artırmak amacıyla iki pediküllü flepler uygulanmıştır (12).

2.1.2.5. Tek Pediküllü TRAM Flepte Perfüzyon Zonları

Tek pediküllü TRAM flepin cilt adası 4 perfüzyon zonuna ayrılır (Şekil 1). Zon III ve IV flebin lateral kenarlarını oluşturmakta ve daha az kanlanan bölgeleri temsil etmektedir. Zon I direk kasın üzerine tekabül eden cilt adası, Zon II kontralateral cilt

adasının üzerindeki cilt adasıdır. Beslenme açısından en güvenli bölgelerdir. Zon III ve IV perfüzyonunu artırmak için çeşitli ilaçlar ve yöntemler araştırılmaktadır.



Şekil 1. TRAM flep perfüzyon zonları

2.1.2.6. Ratlarda TRAM Flep Modeli

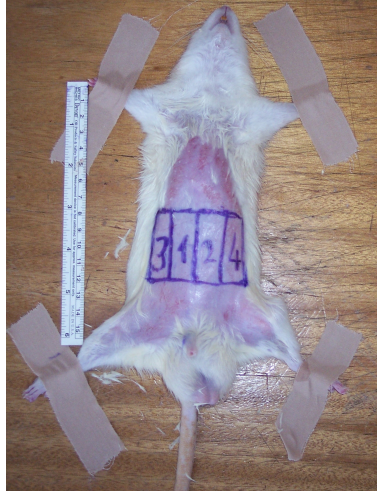
Ratlarda rektus abdominis kas ve kas-deri flebi modelleri 1993 yılında iki bağımsız ekip (Zhang ve ark, Dunn ve ark.) tarafından tanımlanmıştır (13,14).

Rat karın duvarını oluşturan 4 kastan dikey doğrultuda yerleşmiş olanı rektus abdominis kasıdır. İnsandakine benzer biçimde yukarıdan ve aşağıdan kasa giren iki ana damar sistemi ortada birleşerek 'flow-through' dolaşım kalıbı yaratırlar. İnsanda bu iki ana sistemden herhangi biri tek başına bütün kası besleyebilir. Ayrıca insanda aşağıdan kasa giren inferior epigastrik damarlar, yukarıdan giren superior epigastriklere göre daha geniş çap ve debiye sahip oldukları için kas-deri flebi modelinde daha güçlü doku dolaşımı sağlar. Ratda ise insandakinin tersine süperior epigastrik sistem daha güvenilir ve geniş damarlara sahiptir.

Ayrıca ratdaki inferior epigastrikler insandaki gibi doğrudan eksternal iliak damarlardan çıkmazlar. Bunun yerine pubik epigastrik trunkustan ya da hipogastrik sistemden kaynaklanırlar ve anatomik varyasyonlar da siktir. Ratda inferior epigastrik damarlar karın duvarı kasları ve rektus abdominis'e dağılır. İnférieur epigastrik damarların

insandan farklı olarak karın duvarı kaslarına dağılması sayesinde ratda karın duvarı kaslarından flep hazırlamak mümkündür.

Ratlarda da insandakine benzer şekilde beslenme zonları mevcuttur (Şekil 2).



Şekil 2. Rat TRAM flep modelinde beslenme zonları.

Rat TRAM flep modelinde, deri adası kas kenarlarını her iki yanda en fazla 2 mm aşacak şekilde planlanır. Perforatörlerin olası dağılımına göre deri adasının aşağı sınırı pubisin yaklaşık 2-2,5 cm yukarısında, yukarı sınırı ise ksifoidin 1 cm aşağısında olmalıdır (15).

2.1.2.7 TRAM Flep Komplikasyonları:

1. Karın duvarı fıtığı
2. Donör alanda nekroz
3. Hematom
4. Enfeksiyon

5. Flep nekrozu:

Parsiyel flep nekrozu; pediküllü olanlarda, serbest TRAM flep rekonstrüksiyonuna oranla daha sık görülür. Obez ve sigara kullanan hastalarda ve diğer yüksek risk grubundaki hastalarda sık görülür. Flep içinde kanlanması az dokular bulunduğu flep kaybı riski artar. Yüzeysel ufak nekroz alanları lokal anestezi altında eksize edilebilir veya sekonder iyileşmeye bırakılabilir. Daha geniş nekroz varlığında (flebin yüzey alanının %15'inden fazlası) sıklıkla genel anestezi altında rezeksiyon yapmak ve kalan flep dokusuna yeniden şekil vermek gerekir. Nekrozun en erken bulguları flepte mavi renge doğru değişim olmasıdır. Operasyondan bir iki saat sonra belirginleşmeye başlayıp 24 saat içinde ilerleyebilir. Renk değişikliği olan bölge daha da koyulaşır ve sonunda kararır. İki - üç gün sonra da nekroz gelişir. İkincil enfeksiyonu önlemek için nekroz alanları eksize edilmelidir. Ufak bir deri nekrozu alanının altında büyük hacimli iskemik yağ dokusu olabileceği akılda tutulmalıdır. Pediküllü TRAM flebin tam olarak kaybı nadirdir. Pedikülde hasarlanma veya ciddi sepsis sonrası bakteriyel emboliye ikincil olarak gelişebilir (16).

2.1.2.8 Flep Yaşayabilirliğini Artırmaya Yönelik Çalışmalar

Dünya çapında flep nekrozunu önlemeye yönelik çalışmalar çok yoğun şekilde devam etmektedir. Flep yaşayabilirliğini artırmada en güvenilir yöntem geciktirme (delay) prosedürüdür. Geciktirme prosedüründeki amaç flebe gelen kan akımını artırmaktır. Fleplerde nekrozu önlemek için operasyondan önce cerrahi veya kimyasal geciktirme yapılmaktadır (17,19). İskemik faza geçişi ve mikro dolaşımdaki trombozisi önlemek için çeşitli ilaçlardan faydalanılmaktadır.

2.1.2.9 Flep Yaşayabilirliğini Artırmada Kullanılan İlaçlar

Flep yaşayabilirliği incelenirken, hücresele düzeyde ele aldığımızda iskemik fleplerde enerji metabolizması anaerobik faza dönerler. Parsiyel oksijen basıncı azalır, pirüvat dehidrogenaz inaktive hale gelir. Pirüvat dehidrogenazı inaktive hale getiren enzim pirüvat dehidrogenaz kinaz (PDH-K) dır. Hücresele solunum bozulduğunda irreversible hasar başlar. Deneysel olarak bu aşama durdurulup laktat ölçümü yapılmıştır. Literatürde PDH-k inhibitörü olan dikloroasetat ile yapılmış çalışma bildirilmiştir. Fakat bu ilacın toksisitesi, kanserojenöz özellikleri henüz çalışılmamıştır (20).

Pediküllü TRAM fleplerde venöz konjesyon, erken postoperatif dönemde azalmış doku oksijenizasyonuna neden olur. Mikrodolaşımdaki intravasküler trombozis, flep hasarının patofizyolojisi ile ilgilidir (21-22). Trombosit ve fibrinojenler postoperatif dönemde flepte yoğun miktarda bulunurlar. Koagülasyon mekanizmasına etkili ilaçlar, flep yararına olabilir. Örneğin bu amaçla çok kullanılan heparin; postoperatif trombozisi, antiinflamatuvar etkinlikten ziyade antikoagülatif etkinlikle korurlar. Doku plasminojen aktivatör'ün (TPA) benzer antitrombolitik etkilerle, kas fleplerinde, trombojenik durumlarda kapiller perfüzyonu artırdığı bilinmektedir. Fakat bu ajanlarında flepte, flep altında, donör alanda kanama ile ilgili komplikasyonları gelişme riskleri vardır (23-24). Ayrıca anjiogenezi indükleyen büyüme faktörleri (human vasküler endothelial growth factor, trombosit derived growth factor ve fibroblast growth factor) de flep viabilitesini artırmak için kullanılabilir (25,26).

2.1.2.9.1 Metilprednisolon

Kortikosteroidler, adrenal bezlerin ürettiği hormonların etkilerini gösteren, enflamasyonu önleyici ilaçlardır. İskemik hasarlarda ciddi inflamatuvar cevap ve mikrovasküler kan akım paterni değişiklikleri olur.

Metilprednizololün hücre membran stabilizasyonu, elektrolit imbalansı, glikoneogenez stimülasyonu yaptığı, iskemik ve anoksik hücrelerde laktik asit seviyelerini azaltarak ödemi engellediği düşünülmektedir (27). Na-K ATP' az pompa fonksiyonunu düzelterek hücre metabolizmayı korurlar. Glukokortikosteroidler, kalsiyumdan bağımsız yolla nitrik oksit (NO) sentaz aktivitesini artırır. Böylece dokunun fonksiyon bozukluğu giderilebilir.

Postoperatif dönemde sistemik metilprednizol uygulamasının flep yaşayabilirliğini artırdığı bildirilmiştir (28). Ayrıca çalışmalarda metilprednisolon tek doz preoperatif uygulamasının faydalı olmadığı, iskemi oluşmaya başladıktan sonra beş saat içinde yüksek doz uygulanıp sonrasında da postoperatif dönemde devamlılık gerektirdiği bildirilmektedir (27,28).

2.1.2.9.2 Dextran 40

Dekstran heterojen polisakkarittir. *Leuconostoc mesenteroides* bakterisinin sukroz içindeki aktivitesiyle üretilir. Piyasada iki ticari form vardır ve Dextran 40 formu 'Rheomacrodex®' (rheomacrodex, Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul) (dextran 40, Osel, İstanbul) ve Dextran 70 formu 'Macrodex®' (Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul) olarak bilinir. Aralarındaki temel fark molekül ağırlıklarıdır ve komple biyomekaniklerini değiştirir. Dekstranın çalışma mekanizması tam olarak açıklanamasa da mikrocerrahide yaygın olarak kullanılır ve koagülasyon sisteminin değişik komponentlerini etkilediği bilinir. Çoğu araştırmacıya ve klinisyene göre anastomoz sahasında erken dönemde fibrin formasyonu oluşmadan kullanılmalıdır. Dekstran fibrin ağının oluşmasını önler. Böylece kırmızı trombin birikmez. Dekstran etkisini trombosit agregasyonu ile değil de fibrine etki ederek gösterir. Von Willebrand ve faktör VIII aktivitesini azalttığı düşünülür. Dekstranın bir diğer faydalı etkisi de volüm genişletmesidir

Antitrombolitik, antifibrinolitik etkilerinden dolayı özellikle mikrocerrahi operasyonlarından sonra sık kullanılan dextran 40'ın hipersensivite reaksiyonları (anaflaksi, ürtiker, göğüs ağrısı, nazal konjesyon, hipotansiyon), kanama zamanının uzaması, kapiller kanama, renal disfonksiyon, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme gibi yan etkileri mevcuttur (29).

2.1.2.9.3 Asetil Salisik Asit

Disprill® (Ali Raif, İstanbul) asetil salisilik asitin 300 mg'lık formudur. Asetil salisilik asit, etkisini antikoagülan ajan olarak gösterir. Siklooksijenazı irreversibl olarak bloke eder ve bu da tromboksan A2 formasyonunu ve trombosit fonksiyonlarını bozar. Trombosit fonksiyonlarına etkisi nedeniyle miyokard infarktüsünü önlemede çok kullanılan bir ilaç olmuştur. Özellikle serbest flep uygulamalarından sonra oral olarak kullanım kolaylığına sahiptir. Kan viskozitesini artırıcı etkileri flep yaşayabilirliğini artırır.

Fakat aspirinin her zaman kanamayı artırıcı ve hematoma riskleri mevcuttur. Sonuçta hematoma da flep kaybının nedenidir (30). Bu nedenle kar zarar ilişkisi göz önüne alınarak, hematoma ve tromboz ikileminde kalınarak kullanılabilir.

2.1.2.9.4 Heparin

Heparin kompleks glukozaminoglykandır ve antikoagülan ajan olarak geniş kullanım alanına sahiptir. Cilt fleplerinde nekroz, iki önemli mekanizmayla işleyen kompleks bir olaydır. Bunlar nötrofil infiltrasyonu ve vasküler trombozdur. Klinik gözlemler sonucunda dikkat çeken bir nokta heparin uygulamasının flep yaşayabilirliğinin arttırdığıdır. Fakat heparinin bu etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Antikoagülan etkinin koagülasyon kaskadının birçok basamağından olduğu düşünülür.

Nötrofil toplanmasını azalttığı ve vasküler trombozu önlediği düşünülmektedir. Heparin lökosit hareketlerini, adezyonunu ve inflame dokudaki birikimini önler (31)

İntravenöz heparin kullanımı özellikle derin ven trombozu tedavisi için kullanılır. Postoperatif dönemde de derin ven trombozu riski vardır. Bu kullanımında kanama riski akılda tutulmalıdır. Heparinin diğer bir komplikasyonu da trombositopenidir. Bu nedenle heparin tedavisi alan hastaların tam kan sayımları ve PTT takipleri yapılmalıdır. Antikoagülan aktivite normalde cerrahiye önleyebilecek etkinliğe sahipse de kapiller damarlardaki embolizasyonu önler ve doku perfüzyonunu artırır. Aslında literatürde cilt fleplerinde heparinin koruyucu etkisinin antiinflamatuvar etkinliğe mi yoksa antikoagülan etkiye mi bağlı olduğunu açıklayan yayın yoktur.

2.1.2.9.5 NEBİVOLOL

Nebivolol, iyi tolere edilen ve güvenilir yeni bir antihipertansif ajandır. Üçüncü jenerasyon beta adrenoreseptör antagonistidir. Aynı sınıftaki ön ilaçlardan farklı olarak selektif β -1 adrenoreseptörleri bloke eder (32,33). Günde tek doz kullanılan ilaç, karaciğerde metabolize edilip böbreklerden atılır. Yapılan kontrollü çalışmalarda yan etki potansiyelinin çok az olduğu gösterilmiştir. Beta blokörlerin; plazma trigliserid seviyesini artırıcı ve HDL seviyesini azaltıcı, egzersiz kapasitesini kısıtlayıcı, cinsel empotans ve libidoyu azaltıcı etkileri bilinmektedir (34-35). Nebivolol'ün diğer beta blokerlerden daha iyi tolere edildiği ve yan etkisinin daha az olduğu klinik olarak gösterilmiştir (36). β -adrenoreseptör antagonistlerinin yaptığı periferik vasküler direnci artırma özelliği yoktur. Tam tersine vasküler relaksasyon yapar ve kronik kullanımda endotelial disfonksiyonu önler (37-39). Yapılan çalışmalar vazodilatör etkinin adrenerjik reseptör antagonizmasından değil de vasküler endotelden nitrik oksit (NO) salınımını stimüle ederek olduğunu göstermiştir (40-41). NO salınımı iki farklı hücre içi mekanizma ile olur.

Endotelyal nitrik oksit sentetaz enzimi (eNOS) aktivitesinin; kalsiyum kalmodulin kompleksi üzerinden fosforilasyonu veya kalsiyum bağımsız kinaz fosforilasyonun artırılması ile olur (42). Nebivololün endotel hücrelerinde kalsiyum bağımsız yolla NO üretimini artırdığını gösteren çalışma vardır (43). Nebivolol karaciğerde metabolize edilir ve oluşan üç metaboliti de vasküler NO üretimini ve vasodilatasyonu artırır (44). β -2 adrenerjik reseptörler NO salınımını artırır. Nebivolol selektif olarak β -1 blokasyonu yaptığı için etkisi daha güçlü olmaktadır.

Nebivololün intima hasarını önlediği bildirilmiştir. Endotel hasarı sonrası oluşan intimal hiperplaziyi ve stenozun yeniden oluşumu ihtimalini azalttığı bildirilmiştir (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi(SÜDAM), deney hayvanları etik kurulu 21.1.2007 tarihli 2007-3 numaralı onayı alınarak planlandı. Çalışmada Helsinki Bildirgesindeki tavsiye kararlarına uyuldu. Otuz adet 250-300 gr ağırlığında, erkek, Spraque- Dowley ratı kullanılarak gerçekleştirildi. SÜDAM'dan temin edilen deney hayvanlarının preoperatif ve postoperatif bakımları da aynı merkez tarafından yapıldı. Deney hayvanlarının tamamı standart fiziki şartların sağlandığı 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık, 22±1 ° C sıcaklıkta, % 50± 5 nem oranında ve saatte 15 defa hava değişiminin yapıldığı odalarda ayrı ayrı kafeslerde tutuldu ve standart rat diyeti ile beslendi.

3.1 Gruplar

Ratlar 5 gruba ayrıldı. Her grupta 6 rat bulunmaktadır. Tüm ratlara TRAM flep planlandı. Nebivolol (Vazoksen®, Abdi İbrahim) uygulaması oral gavaj yöntemi ile 100 mg/kg doz olacak şekilde yapıldı. Ratların fleplerinin yedinci günde fotoğrafları çekildi ve kan laktat değerlerinin ölçümleri yapıldı. Kontrol grubunda meydana gelen flep nekrozu ve kan laktat düzeyleri diğer gruplarla karşılaştırıldı.

Grup I: Kontrol grubu olarak değerlendirilen bu grupta deneklere hiçbir ilaç uygulaması yapılmadan yalnızca TRAM flep kaldırıldı.

Grup II: Ratlara cerrahi işlemden 24 saat önce 100 mg/kg nebivolol oral gavaj yöntemi ile başlandı ve postoperatif 7 gün, günde tek doz olarak uygulamaya devam edildi.

Grup III: Cerrahi işlemden 24 saat önce nebivolol başlandı. Operasyondan hemen önce ve postoperatif 7 gün, günde tek doz olarak uygulamaya devam edildi.

Grup IV: Cerrahi işlemden 7 gün önce nebivolol başlandı ve postoperatif dönemde 7 gün günde tek doz olarak devam edildi.

Grup V: Altı adet rata cerrahi işlemden 7 gün önce günde tek doz olarak kullanıldı.

Çalışma grupları tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplar

Nebivolol (100mg/kg tek doz oral gavaj ile)	Grup I (kontrol)	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
Preoperatif 7 gün				X	X
24 saat önce		X	X	X	X
Operasyondan hemen önce			X	X	
Post op 7 gün		X	X	X	

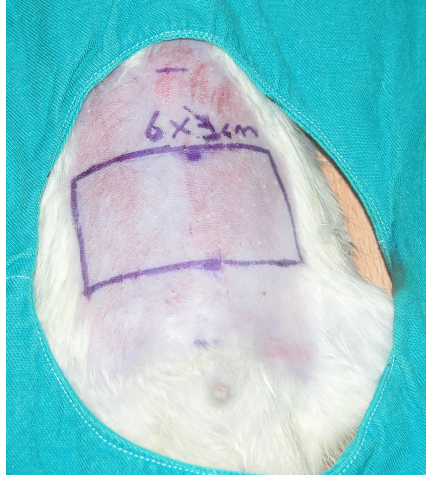
3.2 Cerrahi Teknik

Ratların anestezisi, 35 mg/ kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, flakon Pfizer), 5 mg/kg ksilazin (Rompun® flakon, Bayer) intramuskular uygulama ile sağlandı. Sırt üstü pozisyonda ameliyat sahasına tespit edildikten sonra karın bölgesi tıraşı yapıp antisepsisi sağlandı (Şekil 3).



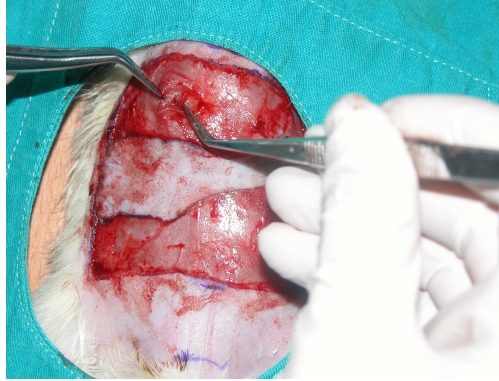
Şekil 3. Ratların operasyona hazırlanması.

Ratlarda süperior epigastrik sistem daha aktif olduğundan inferior tabanlı rektus abdominis kas deri flebi dizayn edildi. Sağ inferior epigastrik arter kullanılarak tek pediküllü, sağ kaudal tabanlı, sağ rektus anterior kası kullanılarak kas deri flebi planlandı. Flebin boyutları 6x3 cm; rektangüler, süperior sınır ksifoidin 1 cm altı, inferior sınır pubisin 2-2,5 cm üzeri olacak şekilde hazırlandı (Şekil 4).



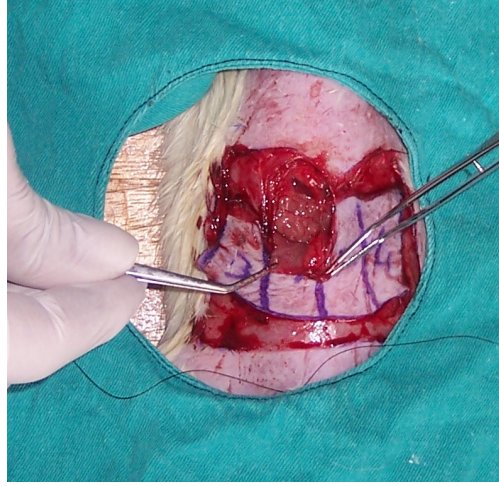
Şekil 4. TRAM flep planlanması.

İnferior tabanlı TRAM flep modeline göre, süperior epigastrik arter bağlandı (Şekil 5). Cilt flebinin yalnızca sağ inferior epigastrik arterden gelen perforanlardan beslenebilmesi için cilt adası sol rektus kasının üzerinden diseke edildi.



Şekil 5. Süperior epigastrik arterin bağlanması

Sağ rektus kası, çok ince fasya kılıfı içinden diseke edildi (Şekil 6).



Şekil 6. Rat rektus abdominis kası

Flep hazırlandıktan sonra 4/0 polipropilen ile tekrar yerine suture edildi (Şekil 7).



Şekil 7. Flebin suture edilmesi

3.3 Fleplerin fotoğraf değerlendirmesi

Ratların günlük fotoğrafları Kodak Z760 dijital fotoğraf makinesi standart mesafeden çekildikten sonra Windows Picture Manager (Microsoft) programı kullanılarak dijital ortama aktarıldı. 7. günde her ratta, meydana gelen nekroz yüzdesi hesaplandı. Şeffaf milimetrik kağıt, fotoğraf çıktılarının üzerine yerleştirilerek her flepte oluşan nekrozun, flebe göre oranı belirlendi.

3.4 Kan Laktat Değerinin Hesaplanması

Tüm ratlardan 7. gün kan laktat düzeyi bakıldı. Laktat değerleri Spinreact ticari kiti kullanılarak yarı otomatik spektrofotometri cihazında (model 5010, Boehringer Mannheim, Germany) 505 nm’de okutuldu.

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 13,0 ‘The Statistical Package for Social Sciences’ (SPSS Inc, Chicago IL, USA versiyon 13.0) yazılım programı ile yapıldı. Fotoğraf değerlendirmesine göre yapılan nekroz oranı (nekroz alanı/flep alanı) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi. Grup içi dağılımlar homojen olmadığı için değerlendirmelerde ortalama değerler kullanıldı. Kan laktat değerleri Anova Varyans analizi ile değerlendirildi. 0,005’den küçük değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Ratlarda görülen nekroz oranları ve kan laktat değerlerinin sonuçları tablo 2'de görülmektedir.

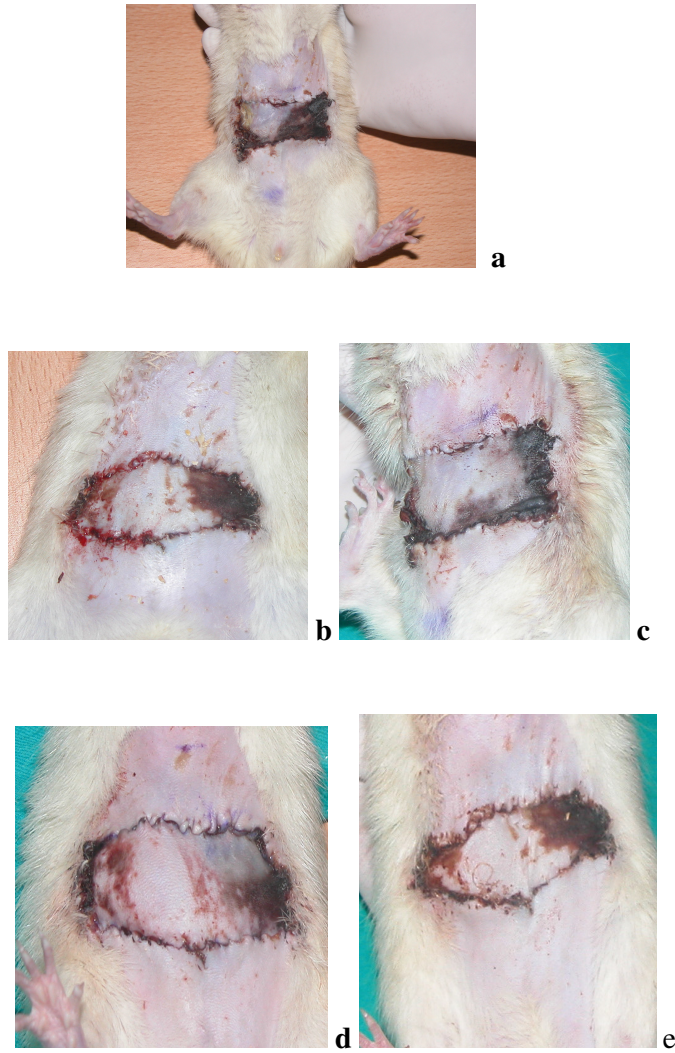
Tablo 2. Deney hayvanlarında görülen nekrozun yüzdesi ve kan laktat değerleri.

GRUPLAR	RAT	NEKROZ YÜZDESİ (nekroz alanı/flep alanı)	KAN LAKTAT DEĞERİ (mg/ml)
1	1	32,84	82,7
1	2	33,33	79,4
1	3	33,33	92,1
1	4	35	95,3
1	5	46,04	84,1
1	6	66,66	97,9
GRUP 1 ORTALAMASI		41,20 ± 13,45	88,58±7,52
2	7	22,45	68,64
2	8	24,61	77,5
2	9	26,78	61,4
2	10	26,80	64,8
2	11	25	70,5
2	12	24,60	69
GRUP 2 ORTALAMASI		25,04 ± 1,62	68,64 ± 5,46

3	13	14,01	66,5
3	14	15,62	84,2
3	15	16,92	81,3
3	16	17,30	87,9
3	17	17,94	62,6
3	18	20,40	76
GRUP 3 ORTALAMASI		17,03 ± 2,16	76,41 ± 10,05
4	19	6,66	43,7
4	20	6,00	56,5
4	21	7,23	39,6
4	22	5,16	71,9
4	23	8,16	64,2
4	24	6,79	70,7
GRUP 4 ORTALAMASI		6,67 ± 0,61	57,76 ± 13,69
5	25	9,23	59,4
5	26	10,71	54,2
5	27	10,98	44,2
5	28	10,10	66,2
5	29	13	84,1
5	30	13,33	79,3
GRUP 5 ORTALAMASI		11,22 ± 1,62	64,56 ± 15,16

4.1 Nekroz Oranları:

Kontrol grubunda özellikle zon 3 ve 4'te belirgin olmak üzere nekroz saptanmıştır. Kontrol grubunun nekroz yüzdesi ortalama $\%41,20 \pm 13,44$; grup 2 nekroz oranı $\%25,042 \pm 1,6272$; grup 3 nekroz oranı $17,0386 \pm 2,16269$; grup 4 nekroz oranı $6,9161 \pm 0,610$ ve grup 5 nekroz oranı $11,2281 \pm 11,227$ olarak bulunmuştur. Fotoğraf örnekleri şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. TRAM flepte nekroz örnekleri. (a)grup 1 (kontrol grubu); (b) grup 2; (c)grup 3; (d)grup 4; (e) grup 5 nekroz örnekleri

Nekroz oranlarının grafik olarak incelenmesi şekil 9’da sunulmuştur.



Şekil 9. Çalışma gruplarının nekroz alanlarının birbirlerine oranı

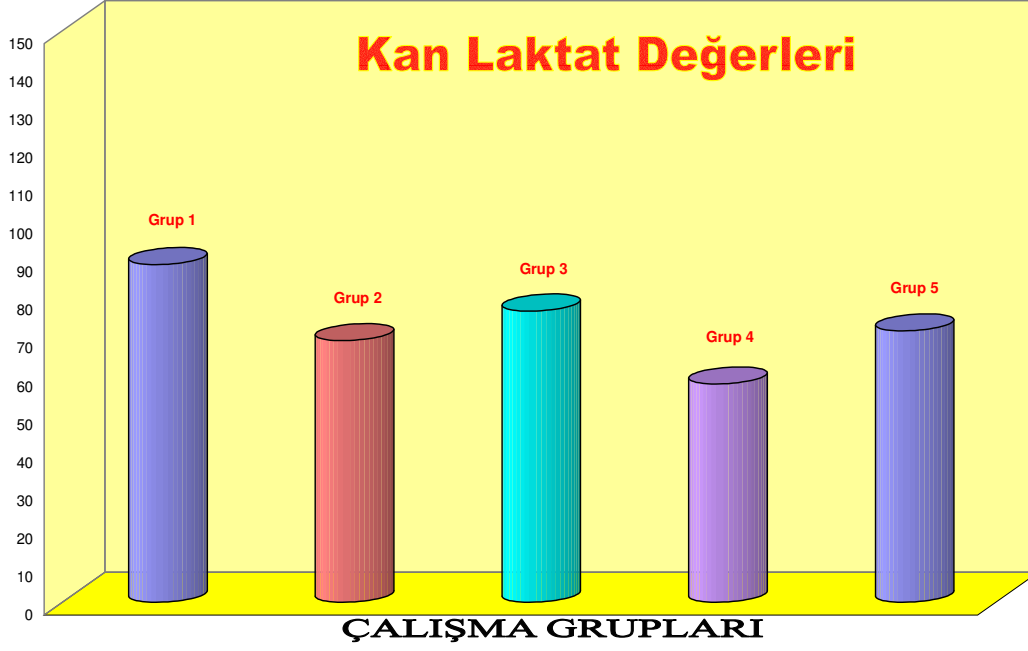
Fotoğraf değerlendirmesinde hesaplanan nekroz oranı (nekroz alanı/flep alanı), istatistik olarak Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi. Grup 1’e göre diğer tüm gruplarda anlamlı fark bulundu ($P<0,005$). Gruplar arası incelemede grup 4; grup 2, 3 ve 5 ile karşılaştırıldığında diğer gruplara göre istatistik olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,005$). Grup 2, 3, 5 in kendi aralarında karşılaştırılmalarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,005$) (tablo 3).

Tablo 3. Nekroz yüzdelerinin istatistiksel olarak incelenmesi.

Gruplar	nekroz oranı ortalaması ve standart sapması	istatistik sonuç
Grup 1	41,20 ± 13,44	kontrol grubu
Grup 2	25,04 ± 1,63	p=0,004
Grup 3	17,03 ± 2,16	p=0,004
Grup 4	6,91 ± 0,61	p=0 003
Grup 5	11,22 ± 1,62	p=0,004

4.2 Kan Laktat Değerleri

Kan laktat değerleri kontrol grubunda ortalama $88,58 \pm 7,5276$ mg/ml; grup 2 de $68,64 \pm 5,46$ mg/ml; grup 3 de $76,41 \pm 10,05$ mg/ml; grup 4' de $57,76 \pm 13,696$ mg/ml; grup 5' de $64,56 \pm 15,16$ mg/ ml olarak tespit edilmiştir. Kan laktat değerleri grafik üzerinde gösterildi (şekil 10).



Şekil 10. Kan laktat değerlerinin grafik olarak incelenmesi.

Kan laktat değerleri için Anova Varyans analizi yapıldı. İstatistiksel olarak tüm gruplar kontrol grubuna (grup I) göre belirgin farklıdır ($p < 0,005$). En anlamlı fark kontrol grubu ile nebilolün preoperatif ve postoperatif dönemde kullanıldığı (grup 4) arasında tespit edildi. Grupların birbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,005$) (tablo 4).

Tablo 4. Kan laktat değerlerinin istatistiksel olarak incelenmesi.

grup	ortalama ve st.sapma	istatistiksel sonuç
grup 1	88,58 ± 7,52	kontrol
grup 2	68,64 ± 5,46	0,004
grup 3	76,41 ± 10,05	0,003
grup 4	57,76 ± 13,69	0,001
grup 5	71,19 ± 15,16	0,003

5. TARTIŞMA

Meme kanseri tedavisinde, meme rekonstrüksiyonu, rutin operasyon olma yolundadır. TRAM flep ile yapılan rekonstrüksiyonda, perfüzyon zonlarında görülen nekroz ve flep kaybı dezavantaj olmaktadır. Bu konuya getirilecek çözümler hem rekonstrüksiyon operasyonlarının başarı oranını artıracak hem de zaten kanserin getirdiği depresif ruh halini taşıyan hastaların, operasyon sıkıntılarını atlatmada kolaylık sağlayacaktır.

TRAM flepte meydana gelen nekrozu önlemek için rat modelinde çalışmalar yoğun şekilde devam etmektedir., Doncatto ve arkadaşları rat TRAM flep modelinde meydana gelen nekrozun miktarını bildirilmiştir. Araştırmacılar ratlarda pediküllü TRAM flep modelinde kutanöz viabiliteyi çalışmışlardır (46). Flep takibe alınarak nekrozun gelişmesi, yüzdesi, iyileşme varlığı takip edilmiş. İncelemelerinde dört zon arasında nekroz varlığı açısından belirgin fark tespit etmişlerdir. Sonuçlarında alan 1’de % 9, alan 2’de % 37, alan 3’de %74 ve alan 4’de %100 nekroz varlığı bildirilmiştir.

Klinik uygulamada bu nekroz oranını azaltmak ve flep yaşayabilirliğini artırmak için plastik cerrahi genel prensipleri içinde en güvenilir yöntem geciktirme (delay) prosedürüdür. Geciktirme prosedüründeki amaç flebe gelen kan akımını artırmaktır. Cerrahi ve kimyasal yolla geciktirme yapılabilmektedir. TRAM flep uygulamalarında en sık kullanılan yöntem cerrahi olarak geciktirme yapmaktır. Cerrahi geciktirme yöntemleri arasında küçük bilateral insizyon, derin inferior epigastrik arter ve venlerin bağlanması veya komple cilt insizyonu ve flep elevasyonu, her iki inferior vasküler pedikülün bağlanması sayılabilir. Geciktirme zamanı 1 haftadan 1 aya kadar değişiklik gösterebilir.

Cerrahi geciktirme işleminden sonra, yani derin inferior epigastrik arterin bağlanmasıdan sonra Tuominen'e göre random kan akımında 57 ± 8 ve aksiyel kan akımında 78 ± 11 azalma olmaktadır (47). Ribuffo ve arkadaşları geciktirme yapılmış fleplerde, süperior epigastrik arterin akımını laser doppler flowmetre ve renkli doppler ultrasonografi ile incelemişlerdir. Laser doppler flowmetre standart temel seviyedeki akımın (%100) 3-7 gün içinde yeni hemodinamik denge kurularak sağlandığını göstermiştir. 'Choke' damarlarının açılışında yetersizlik veya gecikme olursa nekroz gelişmektedir. Arter ligasyonundan sonra bu hastalarda laser doppler flowmetre analizleri pedikül tarafında %69, kontrolateral tarafta %43 oranında kan akımının bazal seviyesinde düşmeyi ve yeniden akımın artışının yavaş olduğunu göstermiştir. Doku hayatietini sağlayan kritik kan akımı miktarının ne olduğu bilinmemektedir. Geciktirme işlemi ile abdominal bölgeye kan akımında artış olduğu ve süperior epigastrik arterin tek dominant arter haline geldiği gösterilmiştir. Kan akımı daima bazal seviyenin üstünde kalır. 'Choke' damarlar dilate olur ve kutanöz kan akımı daha güvenli olur. Bu durum flep nekroz ihtimalini önemli ölçüde azaltır (48).

Erdmann ve Sundinn; 76 hastalık serilerinde geciktirme yapılmış tek pediküllü TRAM flep sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu makaleye göre; cerrahi geciktirme, özellikle yüksek riskli hastalarda (sigara içen ve şişmanlar) flep yaşayabilirliğini artırmaktadır. Çalışmada cerrahi geciktirme 2 hafta uygulanmış ve sonuçlarına göre komple flep nekrozu görülmemiş; %6 oranında parsiyel nekroz (yağ nekrozu) görülmüştür (49). Yazarlara göre finans sektöründeki sıkıntılar meme rekonstrüksiyonu prosedüründe komplikasyona yer vermemeye doğru gidecektir. Bu da geciktirme işleminin yapılmasını zorunlu kılacaktır.

Fakat cerrahi yolla yapılan geciktirme prosedürlerinin hastaya ek operasyon stresi yüklediği ve maddi olarak da külfet getirdiği unutulmamalıdır. Çünkü cerrahi geciktirme

için hasta genel anestezi almalı, TRAM flebi besleyen minör vasküler pediküller bağlanmalı, postoperatif dönemde de hasta takibi yapılmalıdır. (50)

Bu durum araştırmacıları nekrozu önlemeye, flep yaşayabilirliğini artırmaya yönelik ilaçları bulmaya zorlamıştır. Karacaoğlu ve arkadaşları hipoksinin neovaskülarizasyon için uyarıcı faktör olmasından yola çıkarak choke damarların açılması için epinefrinden faydalanmışlardır. Epinefrinin cilt alfa reseptörleri üzerindeki direk vazokonstrüktör etkisiyle neovaskülarizasyonu stimüle etmesini hedeflemişlerdir. Çalışmalarında cerrahi geciktirme yapılan gruba karşılık cilt altı epinefrin mikrosferleri vermeyi karşılaştırmışlar, kontrol grubu olarak da cilt altı salin enjekte edilen grubu seçmişlerdir. 1 hafta sonrasında flep kaldırılarak perfüzyon zonlarında oluşan nekrozu karşılaştırmışlardır. Mikroanjiografi yöntemiyle de değerlendirilen sonuçlarda cerrahi ve kimyasal geciktirme yapılan gruplarda nekroz %39 oranında daha az bulunmuştur (19). Deneysel olarak sonuçlar çok iyi çıksa da epinefrin, klinik kullanımda uygun değildir.

Seify ve Ufuk yaptıkları çalışmada, cerrahi geciktirme prosedürüne alternatif olarak insan vasküler endotelial büyüme faktörünün (human vascular endotelial growth factor 'VEGF') etkilerini araştırmışlardır. Kontrol gruplarında gözlenen % 50'lik nekroza karşılık cerrahi geciktirme yaptıkları grupta % 83 viabilite, VEGF'nin intraarteriyel uygulamasında % 90,6; intramuskuler uygulamasında % 87, hem cerrahi geciktirme yapıp hem de VEGF kullandıkları grupta ise % 96,6 flep yaşayabilirliği elde etmişlerdir (25). Fakat VEGF'nin uygulama zorluğu ve maliyetinin yüksek olması klinik uygulanabilirliği için dezavantajdır.

Zhang ve arkadaşları ise VEGF plasmid DNA'sını, ratın üst karın duvarı subkutan fasyal tabakasına enjekte etmişlerdir. Sonuçlarında flebin perfüzyonunda istatistiksel olarak anlamlı artışların olduğunu bildirmişlerdir (51). Flep yaşayabilirliğini artırmada

bildirilen çalışma, olumlu sonuçlara sahip olsa da maliyetinin bu kadar yüksek olması klinik kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır.

Clugston ve arkadaşları ise zon 3 ve 4 teki perfüzyon sıkıntısını giderebilmek için rat TRAM flep modelinde allopurinol ve pentoxifylline kullanmışlardır. Allopurinol, ksantin oksidaz inhibitörüdür ve antioksidan etkileri vardır. Pentoxifylline'nin ksantin analogudur, antioksidan etkilere sahiptir. Her iki ilacın da flep viabilitesine pozitif etkileri olduğu bildirilmiştir (52).

Tyner ve arkadaşları, Dikloroasetatın (DCA) rat transvers rektus abdominis muskulokutanöz flep modelinde doku nekrozunu azalttığını bildirmişlerdir. Oral dikloroasetat uygulaması ile hipoksik dokularda, oksidatif metabolizmanın indüklendiğini savunmuşlardır (20). Kontrol grubuna göre %32 oranında beklenen viabilite, DCA'nın hem preoperatif hem de postoperatif kullanıldığı grupta %92,8'e yükselmiştir. Fakat araştırmacılar DCA'nın uzun dönem karsinogenez ve toksisite çalışmalarının tamamlanmadığını da belirtmişlerdir.

Biz, yaptığımız bu çalışmada TRAM flep yaşayabilirliğini artırmayı amaçladık. Flep cerrahisinde, flebe gelen kan miktarını artıran, tek doz alınabilen, sistemik etkili, yan etkisi az, etkinliği iyi ilaçların kullanıma sokulması büyük kolaylık sağlayacaktır. Cerrahi geciktirme işleminin maddi ve manevi zorlukları da aşılabilecektir. Üçüncü jenerasyon beta adrenoreseptör antagonisti olan nebivolol, aynı sınıftaki ilaçlardan farklı olarak β -1 adrenoreseptörleri selektif bloke eder (32,33). Böylece periferik vazodilatasyon yaparak kanlanmayı artırır. Rat TRAM flep modeline olan etkilerinin tartışıldığı bu çalışmada çıkan sonuçlara göre kontrol grubu ile kıyaslandığında nebivololün kullanıldığı gruplarda flebin periferik kısımlarında kanlanma artmıştır.

Nebivolol'un faydalı bir özelliği olan oksidatif streslerden koruyucu mekanizması çeşitli hayvan ve insan modellerinde gösterilmiştir. Oksidatif stresler endotel fonksiyonunda kayıpla sonuçlanır. Groot ve Mathy'nin çalışmalarına göre damar duvarında nitrik oksit biyoaktivitesinin kaybı endotel hasarına neden olur. NO biyo kullanımındaki azalma, serbest radikallerin etkilerine de açık hale getirir. Nebivololün antioksidan aktivitesi daha önce çalışılmıştır. Nebivolol oksidatif stresler ortaya çıktıktan sonraki endotelial disfonksiyonu azaltır. Hatta nebivolol bu etkileri vazodilatasyon etkisi ortaya çıkmadan önce gösterir. Nebivolol'un koruyucu etkisi direk oksijen radikallerinin yok edilmesi (Reaktif Oksijen Species scavenging 'ROS') aktivasyonu ile olur. ROS'un yaptığı endotelial hasar çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogenezi ve progresyonunda rol oynamaktadır (53).

Nebivolol'un süperoksit formasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmada metoprololün de içinde bulunduğu ilaç grubundan farklı olarak nebivolol, endotelial fonksiyonları iyileştirir ve vasküler oksidatif stresleri azaltır. Bunu da NADPH oksidaz ekspresyonunu azaltarak yapar. Vasküler NADPH oksidaz aktivasyonunu inhibe eder. İlginç olan bu özelliklerin atenolol veya metoprolol gibi diğer β blokörlerde görülmemesidir (54).

Burada tartışmalı olan konu Nebivolol'un hipotansiyon yapıcı etkisidir. Çünkü flep yaşayabilirliğinde tansiyon düzeylerinin değişmesi olumsuz bir etkidir. Fakat hipotansiyonun flep nekrozuna neden olduğunu kanıtlayan yayın olmamasına rağmen bu durumun risk yarattığını gösteren çalışma mevcuttur (55). Fakat flep yaşayabilirliğini riske sokan en önemli faktörlerden biri adrenerjik vazokonstrüksiyondur. Bu vazokonstrüksiyon mikrovasküler düzeyde trombosit agregasyonunu da tetikleyerek iskemik flep nekrozuna neden olur (56).

Bizim yaptığımız çalışmada neбивolol kullanılan tüm gruplarda kontrol grubuna göre flebin zon 3 ve zon 4 perfüzyonunda artış saptanmıştır. Nekroz miktarında azalma en fazla neбивololün preoperatif dönemde başlanılarak postoperatif dönemde de kullanıldığı zaman elde edilmiştir.

Flep yaşayabilirliğinde, sistemik kan laktat seviyesindeki artışların flap iskemisiyle ilgili olduğu gösterilmiştir (57). Laktat, karbonhidratların yıkım ürünüdür. Anaerobik glikoliz sonucu pirüvat üretildiği zaman kas hücresi bu ürünü aerobik olarak enerji üretimine katmayı dener. Şayet kas hücresi üretilen tüm pirüvatı kullanma kapasitesine (aerobik olarak) sahip değilse, pirüvat laktata dönüşür. İskemik durumlarda anaerobik mekanizma çalışır ve laktat seviyesi artar (58). Bizim çalışmamızda kan laktat düzeyi de kontrol grubuna göre neбивolol kullanılan gruplarda belirgin olarak düşüktür.

6. SONUÇ

Meme rekonstrüksiyonu seçenekleri içinde yer alan TRAM flep perfüzyon sıkıntıları yaşamaktadır. Bu çalışmaya göre periferik vazodilatatör etkili, süperoksit formasyonunu inhibe eden, endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkilere sahip Nebivolol'ün kullanılmasının flep kanlanmasını artırabileceği söz konusudur. Rat TRAM flep modelinde nebivolol preoperatif dönemden başlanılarak postoperatif dönemde de kullanıldığında flep kanlanmasında en iyi sonuçlar alınmıştır. Nebivololün sadece preoperatif veya sadece postoperatif dönemde kullanımları da sonuçları olumlu düzeyde artırmaktadır.

7.ÖZET

Meme kanseri cerrahisi sonrası kullanılan meme rekonstrüksiyonu yöntemlerinden birisi transvers rektus abdominis kas deri flebidir. Bu flebin zon 3 ve 4 perfüzyon kısımlarında doku nekrozu sıklıkla meydana gelmektedir. Çalışmamızda nitrik oksit aracılı vazodilatasyon ve selektif beta-blokasyon etkisi ile kan basıncı kontrolü sağlayan Nebivolol'ün transvers rektus abdominis flebinin perfüzyonuna etkisini araştırmayı amaçladık. Nebivolol üçüncü jenerasyon beta reseptör antagonistidir ve NO salınımını artırarak periferik vazodilatasyon yapmaktadır.

Çalışmada otuz adet Spraque- Dowley ratı beş deney grubuna ayrıldı. Tüm ratlarda, inferior pediküllü TRAM flep kaldırıldı. Birinci gruptaki altı adet rata hiçbir ilaç uygulanmadı. İkinci gruptaki ratlara cerrahi işlemden 24 saat önce 100 mg/kg nebivolol oral gavaj yöntemi ile başlandı ve postoperatif 7 gün uygulamaya devam edildi. Üçüncü gruptaki ratlara cerrahi işlemden 24 saat önce 100 mg/kg nebivolol oral gavaj yöntemi ile başlandı peroperatif ve postoperatif 7 gün uygulamaya devam edildi. Dördüncü gruptaki ratlara cerrahi işlemden 7 gün önce 100 mg/kg nebivolol başlandı ve postoperatif dönemde 7 gün devam edildi. Beşinci gruptaki altı adet rata cerrahi işlemden 7 gün önce 100 mg/kg nebivolol kullanıldı. Peroperatif ve postoperatif dönemde ilaç kullanılmadı. Yedinci gün tüm ratlardaki fleplerin fotoğrafı çekildi ve kan laktat düzeyi belirlendi.

Kan laktat değerleri açısından istatistiksel olarak tüm gruplar, kontrol grubuna (grup I) göre belirgin farklıdır. En anlamlı fark kontrol grubu ile nebivololün preoperatif ve postoperatif dönemde kullanıldığı grup (grup 4) arasında tespit edildi. Fotoğraf değerlendirmelerinde nekroz alanının flep alanına oranı hesaplandığında; tüm gruplar, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulundu ($P<0,005$). Grupların birbiri arasındaki karşılaştırmada grup 4, diğer gruplardan farklı tesbit edildi ($p<0,005$). Fakat grup 2, 3 ve 5 birbiri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,005$).

Bu alışma neбивololün TRAM flelerinde meydana gelebilecek iskemiye bağlı nekrozları azaltmada etkili bir farmakolojik ajan olabileceğini göstermektedir.

8. SUMMARY

TRAM flap is one of reconstruction option for breast reconstruction after the breast cancer surgery. Necrosis usually occurs on zone 3 and 4 of this flap. The aim of this study is to evaluate the effect of nebivolol (which affects on blood pressure regulation with selective β -1 blocker and nitric oxide associated vasodilation) on rat TRAM flap.

In our study, we used 30 Spraque–Dawley rats. Animals were randomly assigned to 5 treatment groups (n=6). A pedicled TRAM flap based upon the right inferior epigastric artery was elevated on all rats. Control group was the first group and no medication was given. In the second group, 100 mg/kg nebivolol was given orally 24 hours before the surgery and continued for 7 postoperatively days. In the third group the same treatment management was used and plus 100 mg/kg nebivolol was given intraoperatively period. In the fourth group nebivolol was given at same dosage orally 7 days before and after surgery for 7 days. In the fifth group the rats received 100 mg/kg orally nebivolol 7 days before surgery and no medication was given after the surgery. Seven days after surgery flaps were photographed and assessed for viability. In seventh day, blood lactate levels were also measured.

All groups had low blood lactate levels than the control group. Statically the most significant difference was found between group 4 and group 1 ($p < 0,005$). For necrotic area/ flap area ratio, we found statically difference between control group and other treatment groups ($p < 0,005$). Group 4 showed the greatest improvement in flap viability, than other treatment groups. Group 4 was statically different from the other groups. But there weren't any differences among groups 2,3 and 5.

This study indicates that nebivolol may provide a useful pharmacologic tool for reducing ischemia-related necrosis in TRAM flaps.

9. KAYNAKLAR:

1. Harris J, Morrow M, Norton L, Malignant Tumors of the Breast Cancer Principles. Practice of Oncology, Ed: Devita J., Vircent t., at all, Phidelphia, 1997;1557-85.
2. Koçak S, Kimler Meme Kanseri Olur, Klinik Bilimler ve Doktor, 2000;6:68-72.
3. Tuncer S, Jinekolojik Kanserlerde Tarama, Hacettepe Tıp Dergisi, 2000;31:113-120.
4. Ünal H. Meme Kanserinin tanı ve tedavisinin tarihsel gelişimi. İ.Ü.C.T.F. Sempozyum dizisi 2006;54:9-13.
5. Spear SL, Spittler CJ. Breast reconstruction with implants and expanders. Plast Reconstr Surg 2001;107:177-88.
6. Kurul S, Topuzlu C, Işık A, Topuz E. Mastektomi ile aynı seansta meme rekonstrüksiyonu: doku genişletici ve/veya meme protezi. Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg 1994;2:25-31.
7. Schusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: why The free TRAM over the conventional TRAM flap. Plast Reconstr Surg 1992;90:255-62.
8. Hartrampf C, Schefflan M, Black P. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. Plast Rec Surg 1982;69:216-25.
9. Hartrampf CR Jr. Breast reconstruction with living tissue. New York: Raven Pres, 1990.
10. Hammond DC, Larson DL, Severinac RN, Marcinas M. Rectus abdominis muscle innervation: implications from TRAM flap elevation. Plast Reconstr Surg 1995;96:105-10.
11. Kroll SS, Baldwin B. A comparison of outcomes using three different methods of breast reconstruction. Plast. Reconstr. Surg 1992;90:455-62.
12. Koçak S, Özbaş S.(eds) Onkoplastik ve rekonstrüktif meme cerrahisi. İstanbul 2005;77-95.
13. Zhang F, Lineaweaver WC, Kao S. Microvascular transfer of the rectus abdominis muscle and myocutaneous flap in rats. Microsurgery 1993,14:420-6.
14. Dunn RM, Huff W, Mancoll J. The rat rectus abdominis myocutaneous flap: a true myocutaneous flap model. Ann Plast Surg 1993,31:352-59.
15. Bayramiçli M, Deneysel Mikrocerrahi, İstanbul 2005: 515-519.
16. Ziswiller-Gietz J, Makrodimou M, Harder Y, Banic A, Erni D. Outcome analysis of breast reconstruction with free transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flaps. Swiss Med Wkly. 2008;138:114-20

17. Myers MB, Cherry G. Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat and pig. *Plast Reconstr Surg.* 1971; 47:73.
18. Restifo RJ, Ahmed SS, Isenberg JS, et al. Timing, magnitude, and utility of surgical delay in the RAMJ flap: I. Animal studies. *Plast Reconstruct Surg.* 1997;99:1211.
19. Karacaoglu E, Yuksel F, Turan SO, et al. Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg.* 2002; 49:73-9.
20. Tyner TR, Winnie MS, et al. Dichloroacetate Reduces Tissue Necrosis in a Rat Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap Model. *Ann Plast Surg* 2006;56: 320–6.
21. Scheufler O, Exner K, Andresen R. Investigation of TRAM flap oxygenation and perfusion by near-infrared reflection spectroscopy and color-coded duplex sonography. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113: 141-9.
22. Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, et al. Arterial ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg.*1994;93:375-384.
23. Bonde CT, Heslet L, Jansen E, et al. Salvage of free flaps after venous thrombosis: case report. *Microsurgery.* 2004; 24:298-9.
24. Krapohl BD, Siemionow M, Zins JE. Tissue-plasminogen activator restores muscle flap perfusion in the rat. *J Hand Surg _Am_* 1999; 24:1036-43.
25. Seify H, Bilkay U, Jones G. Improvement of TRAM flap viability using human VEGF-induced angiogenesis: A comparative study of delay techniques. *Plast Rec Surg* 2003;112:1032-39.
26. Fujihara Y, Koyama H, Nishiyama N, Eguchi T, Takato T. Gene transfer of bFGF to recipient bed improves survival of ischemic skin flap. *Br J Plast Surg.* 2005 J;58:511-7.
27. Willemart G, Knight KR, Morrison WA. Dexamethasone treatment prior to reperfusion improves the survival of skin flaps subjected to secondary venous ischaemia. *Br J Plast Surg* 1998;51:624-9.
28. Zarem HA, Hayden B, Soderberg R. Effect of corticosteroid administration in ischemia- ischemic injury. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 865-71.
29. Jallali N, Dextran in microsurgery: a review. *Microsurg:* 2003; 23:78–80.

30. Kroll S, Miller J, Reece P, et al. Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:643–647.
31. Torkvist L, Lofberg R, Raud J, et al. Heparin protects against skin flap necrosis: relationship to neutrophil recruitment and anti-coagulant activity. *Inflamm Res*. 2004;53:1.
32. Leysen JE, Pauwels PJ, Gommeren W, Lommen G, Janssen PAJ. The receptor binding profile of the new antihypertensive agent nebivolol and its stereoisomers compared with various beta adrenergic blockers. *Dur Invest* 1991;3:120-9.
33. Mangrella M, Rossi F, Fici F, Pharmacology of nebivolol, *Pharmacol Res* 1998;38: 419–31.
34. Pessina AC. Metabolic effects and safety profile of nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:33-5.
35. Cockcroft JR, Chowienzyk PJ, Brett SE, Chen CP, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067-1071.
36. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, Boari G; Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press* 2003;1:30-35.
37. Gao S, Nagao T, Bond A, Janssens W. Vanhoutte P.M, Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries, *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:964–9
38. Dawes M, Brett E, Chowienzyk PJ,. Mant G, Ritter M, The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension, *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:460–463

39. Tzemos N, Lim O, MacDonald M, Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension a randomized, double-blind, crossover study, *Circulation* 2001;104: 511–14.
40. Cockcroft R, Chowienczyk J, Brett E, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism, *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1067–1071.
41. Kalinowski L, Dobrucki L.W, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux a novel mechanism for antihypertensive action, *Circulation* 2003;107:2747–52.
42. Parenti A, Filippi S, Amerini S., Granger H.J, et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol, *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:698–703.
43. Gosgnach W, Boixel C, Nevo N, Poiraud T, Michel J.B. Nebivolol induces calcium-independent signaling in endothelial cells by a possible beta-adrenergic pathway, *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:191–9.
44. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation, *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1838–1844.
45. Akar İ, Rahman A, Burma O. Endotel hasarı sonrası oluşan intimal hiperplazi üzerine nebivololün etkisi: deneysel çalışma. *Damar cerrahisi dergisi* 2006;15:23-31
46. Doncatto, Francisco L, Braga J, Cutaneous Viability in a Rat Pedicled TRAM Flap Model *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1425-1430.
47. Tuominen HP, Asko-Seljavaara S, Svartling NE, Harma MA. Cutaneous blood flow in the TRAM flap. *Br J Plast Surg.* 1992;45:261-9.

48. Ribuffo, Diego, Muratori, Luigi. A hemodynamic approach to clinical results in the TRAM flap after selective delay. *Plast Reconstr Surg* . 1997; 99(6): 1706-14.
49. Erdmann, D, Sundin, BM, Moquin, KJ at al. Delay in unipedicled TRAM flap reconstruction of the breast: A review of 76 consecutive cases. *Plast. Reconstr. Surg.* 2002;110: 762-70.
50. Ergun O, Yuksel F, Ulkur E, Celikoz B. Effect of hydrostatic dilation on flap viability of the Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous flap model in rats. *Plast and Reconstr Surg* 2007;120:68-77.
51. Zhang F, Yang F, Hu EC, Sones W, Lei M. Vascular endothelial growth factor gene therapy in improvement of skin paddle survival in a rat TRAM flap model. *Rec Microsurg.* 2005;21:391-6.
52. Clugston PA, Perry LC, Fisher J, Maxwell GP. A rat transverse rectus abdominis musculocutaneous flap model: effects of pharmacological manipulation. *Ann Plast Surg* 1995; 34:154-62.
53. De Groot, Annemieke A. Mathy, Marie-Jeanne. Antioxidant activity of Nebivolol in the rat aorta. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2004;43:148-153.
54. Matthias O, Andreas D, Ralf P. B, Marcus H. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in Angiotensin II-treated rats. *Hypertension.* 2006;48:677-81.
55. Al-Benna S, Grob M. Primary hypotension: a contraindication to free tissue transfer? *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:955-6.
56. Pang CY, Forrest CR, Morris SF. Pharmacological augmentation of skin flap viability: a hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. *Ann Plast Surg.* 1989;22:293-306.

57. Contaldo C, Plock J, Djonov V, et al. The influence of trauma and ischemia on carbohydrate metabolites monitored in hamster flap tissue. *Anesth Analg*. 2005;100:817-28.

58. Edsander NA, Röjdmark J, Wickman M. Metabolism in pedicled and free TRAM flaps: a comparison using the microdialysis technique. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109:664-73.