

Sigaranın Yara İyileşmesi Üzerine Zararlı Etkileri

Ayşegül BAYKAN¹, Halit BAYKAN²

ÖZ

Sigaranın yara iyileşmesi ve flep yaşamı üzerine zararlı etkileri iyi bilinmektedir. Sigara bu zararlı etkilerini ihtiva ettiği nikotin, karbonmonoksit ve hidrojen siyanid üzerinden oluşturmaktadır. Sigara dumanında katran damlacıkları üzerinde taşınan nikotin, respiratuvar sistemden hızla emilir. Nikotin sakızı çiğneyenlerde oral mukozadan, çıplak elle uğraşanlar ve nikotin bantları kullananlarda deri yolu ile vücuda emilmektedir. Emilen nikotin hızla tüm vücuda dağılır. Akciğer, dalak, karaciğer ve beyinin nikotine olan afinitesi yüksektir. Yağ dokusunun afinitesi düşüktür. Tütün dumanında, insanlar ve hayvanlar için kanserojen olan 4000'den fazla kimyasal madde belirlenmiştir. Çevresel dumanda zararlı maddeler, içe çekilen dumana göre daha fazladır. Pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişiler, hem inhale-ekspire edilen dumana hem de sigaranın kendi kendine yanarken çıkan dumanına maruz kalırlar. Bu durum, pasif içiciliğin de insan sağlığı açısından oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Sigara kullanımına bağlı olarak, insan sağlığı önemli ölçüde bozulmaktadır. Başta akciğerler olmak üzere, oral, larinks ve özafagus kanseri ile direk ilişkili iken, böbrek ve mesane kanserleri, mide kanseri, serviks ve hematopoetik sistem kanserlerinde de etken olabilmektedir. Sigaranın sistemik etkilerine bağlı oluşabilecek postoperatif komplikasyonlar da göz önünde tutulmalıdır. Sigara içenlerde postoperatif pulmoner komplikasyon riski yaklaşık 6 kat artmıştır. Bu pulmoner komplikasyonların azaltılması için en az 6-8 haftalık sigarasız bir dönem gerektiği de bilinmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara; yara iyileşmesi.

Hazardous Effects of Smoking on Wound Healing

ABSTRACT

The harmful effects of cigarette on wound healing and flap life are well known. Smoking is caused its harmful effects by nicotine, carbon monoxide and hydrogen cyanide that contain. Nicotine carried on tar droplets in cigarette smoke, is rapidly absorbed from the respiratory system. Nicotine is absorbed into the body by the way of oral mucosa in chewing the nicotine gum; by the way of skin in bare handed people and the using nicotine bands. Emitted nicotine is rapidly dispersed throughout the body. The affinity of the lung, spleen, liver and brain for nicotine is high. Affinity of fatty tissue is low. More than 4,000 chemicals that are carcinogenic to humans and animals have been identified in tobacco smoke. Harmful substances in the environmental smoke are more toxic than inhaled smoke. People exposed to cigarette smoke passively, are exposed to both the booster-expiration smoke and the self-burning smoke of the cigarette. This shows that passive smoking is also very important for human health. Due to smoking, human health is deteriorating considerably. While it is directly related to oral, larynx and esophagus cancers, especially lungs, it can also be a cause of cancers of kidney and bladder, stomach cancer, cervix and hematopoietic system cancers. The postoperative complications that may occur due to the systemic effects of cigarette smoke should also be considered. The risk of postoperative pulmonary complications in smokers is increased about 6 times. It is also known that at least 6-8 weeks of smoking-free period is required to reduce these pulmonary complications.

Keywords: Smoking; wound healing.

GİRİŞ

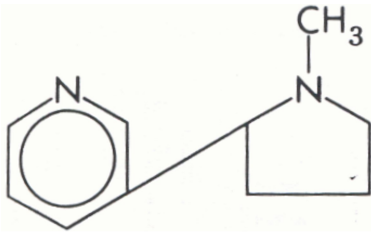
Flep yaşamına ve yara iyileşmesi üzerine (1,2) sigaranın zararlı etkileri, gerek deneysel (3,4), gerekse de klinik (5-7) olarak bilinmektedir. Sigara, bu zararlı etkilerini nikotin, karbonmonoksit ve hidrojen siyanid aracılığıyla oluşturmaktadır. Nikotin, hiperadrenerejik durum oluşturarak, prostaglandin/tromboxan dengesini bozarak, flep damar yapılarında vazospazm meydana getirip iskemik nekroza neden olmaktadır (8,9).

¹ Kayseri Özel Tekden Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

² S.B.Ü. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Cerrahi Kliniği

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Halit BAYKAN, halitbaykan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.06.2017 Kabul Tarihi / Accepted: 05.07.2017



Şekil 1. Nikotinin moleküler yapısı

Nikotinin iki stereoisomeri vardır. Bunlar, s-nikotin ve r-nikotindir. Tütünde s-nikotin mevcuttur. Nikotin, piridin ve piroolidin halkası içeren tersiyer bir amindir (Şekil 1).

Nikotinin serbest baz hali suda ve yağda eriyebilir özelliği sahip olduğu için respiratuvar sistemden, mukozalardan ve deriden kolayca emilebilir. Kullanılan tütün cinsine göre değişmekle beraber, bir sigarada ortalama 20 mg nikotin bulunduğu kabul edilmektedir. Bir sigara içildiğinde inhalasyonla vücuda giren nikotin miktarı 1-2,5 mg kadardır. Bu miktar, inhalasyonun çekim derinliği ve dumanı içeride tutma süresi, içe çekme sıklığı ve atılan izmaritin uzunluğuna bağlıdır. Doğal olarak, filtresiz sigara içildiğinde alınan nikotin oranı artmaktadır (10).

Nikotin çoğunlukla karaciğerde yıkılır. Az bir kısmı akciğerde yıkılırken bir kısmı da böbrekten değişmeden atılır. Sigara içimi ile vücuda alınan nikotin beyni, inhalasyon sırasında akciğerleri etkilemektedir. Nikotinin kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine birçok etkisi bulunmaktadır; kalp atım hızını, kardiyak aut putu, solunum sayısını, koroner kan akımını ve kan basıncını artırırken, deride vazokonstriksiyon oluşturmaktadır (1).

Sigara dumanında katran damlacıkları üzerinde taşınan nikotin, respiratuvar sistemden hızla emilir. Nikotin sakızı çiğneyenlerde oral mukozadan, çıplak elle uğraşanlar ve

Tablo 1. Tütün dumanında gaz fazındaki önemli zararlı maddeler ve asıl içici ve pasif içicinin maruz kaldığı ortalama miktarları

Gaz Fazı	Ana içici	Pasif içici (ana içicinin katı)
Karbon monoksit	10-20 mg	2,50
Karbon dioksit	20-60 mg	8,10
Metan	1,30 mg	3,10
Asetilen	27 µg	0,80
Amonyum	80 µg	73
Hidrojen siyanid	430 µg	0,25
Dimetil nitrozamin	10-65 µg	52

Tablo 2. Tütün dumanında partiküler fazındaki önemli zararlı maddeler ve asıl içici ve pasif içicinin maruz kaldığı ortalama miktarları

Partiküler Faz	Ana içici	Pasif içici (ana içicinin katı)
Katran	1-40 mg	1,70
Nikotin	1-2,50 mg	2,70
Toluen	108 µg	5,60
Fenol	20-150 µg	2,60
Naftalin	2,80 µg	1,60
Benzopiren	20-40 µg	2,80
Hidrazin	32 µg	30

nikotin bantları kullananlarda deri yolu ile vücuda emilmektedir. Emilen nikotin hızla tüm vücuda dağılır. Akciğer, dalak, karaciğer ve beyinin nikotine olan afinitesi yüksektir. Yağ dokusunun afinitesi düşüktür (11).

Tütün dumanında 50'den fazlası insanlar ve hayvanlar için kanserojen olan 4000'den fazla kimyasal madde belirlenmiştir. Bunların en önemlileri ana içici ve çevresel olarak pasif içici durumlarında alınan ortalama miktarları Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir (12).

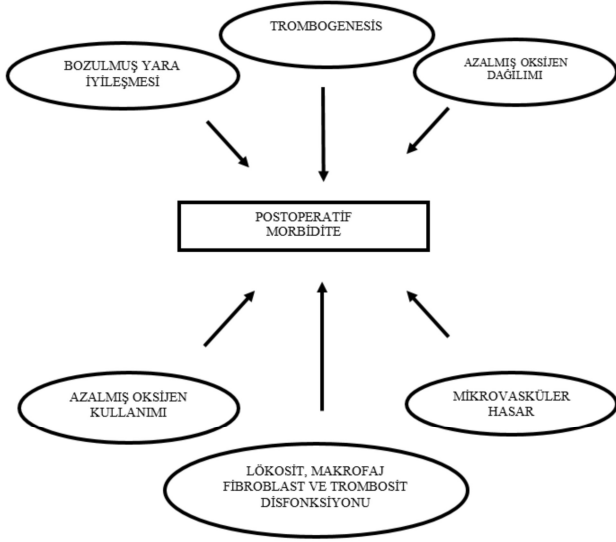
Çevresel dumanda zararlı maddeler, içe çekilen dumanına göre daha fazladır. Pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişilerde, hem inhale-ekspire edilen dumanı hem de sigaranın kendi kendine yanarken çıkan dumanına maruz kalırlar. Bu durum, pasif içiciliğin de insan sağlığı açısından oldukça önemli olduğunu göstermektedir (12). Sigara kullanımına bağlı olarak, insan sağlığı önemli ölçüde bozulmaktadır. Endometrial, meme ve kalın bağırsak kanserlerinde etkinliği net olarak bilinmemektedir. Fakat akciğerler olmak üzere, oral, larinks ve özafagus kanseri ile direkt ilişkili iken, böbrek ve mesane kanserleri, mide kanseri, serviks ve hemapoetik sistem kanserlerinde de etken olabilmektedir. Aort anevrizması, koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, periferik vasküler hastalıklar gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ile direkt ilişkilidir. 1989 yılı kayıtlarına göre Amerika Birleşik Devletlerinde her 5 ölümden 1'i sigara ile ilişkilidir (13).

Dolaşımdaki endotel hücre sayısı, iki sigara içimiyle %50 oranında artmaktadır. Vasküler endotel hücrelerde akut intimal hasar ve deskuamasyona neden olan nikotin, adrenal glanddan ve kromaffin hücrelerden epinefrin ve adrenerjik sinapslardan norepinefrin salınımını artırmaktadır. Bunun sonucunda arteriyel basınç artışı ve periferik vazokonstriksiyon ortaya çıkar. Nikotin ayrıca trombosit fonksiyonlarını bozar ve yaşam süresini kısaltır. Sigara kullanımı siklooksijenaz yolun inhibisyonuna neden olur ve prostosiklin (PgI2) sentez inhibisyonu ve Tromboxan A2 (TxA2) sentez artışı ortaya çıkar, bu da PgI2/TxA2 oranını bozar (8,9).

Forrest ve ark (8) tarafından yapılan çalışmada, nikotinin vazokonstriksiyon oluşturarak deri fleplerinin dolaşımını bozduğu, trombüse eğilimi artırdığı ve bunun da flep nekrozuna neden olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmaya göre nikotinin deri fleplerinde oluşturduğu zararlı etki 4 muhtemel nedenden kaynaklanmaktadır. Bunlar; Direkt olarak endotel hücre hasar oluşturmaları, Norepinefrinin sempatik sinir uçlarından salınımının artırılması, Katekolamin salınımını adrenal bezlerde artırması ve Lokal olarak prostaglandinlerin salınımını azaltması olarak verilebilir.

İçilen sigaraya bağlı olarak oluşan vasküler zararlı etkilerden nikotin sorumlu iken, yara iyileşmesinin bozulmasından ise nikotinin yanında karbon monoksit ve hidrojen siyanid de rol oynamaktadır. Karbonmonoksitin hemoglobine olan afinitesi oksijenden daha fazladır. Buna bağlı olarak hemoglobinle bağlanıp karboksihemoglobin oluşturur ve dokulara yeterli oksijen sağlanmasını engeller. Hidrojen siyanid ise oksidatif metabolizma ve oksijen transportunu bozarak dokuda hipoksik etki oluşturur. Nikotin ise, periferik vasküler sistemdeki

vazokonstriksiyon sonucu doku iskemisi yapma yanında, trombüse eğilimi artırması ve kan hücreleri üzerindeki kötü etkileri ile yara iyileşmesinin bozulmasına da neden olmaktadır. Sigaranın ortaya çıkardığı yara komplikasyonları ve etiyojileri Şekil 2’de özetlenmiştir (1,2,4,14,15).



Şekil 2. Sigara kullanımı ile ilişkili yara komplikasyonlarının etiyojileri (14)

Sigara içen hastalar, operasyon öncesi mutlaka değerlendirilmeli, elektif rekonstrüksiyon veya estetik cerrahi düşünülen hastalarda operasyon öncesi en az 4 haftalık bir süre sigarasız periyodun olması sağlanmalıdır (15). Hastanın buna uyup uymamasına bağlı olarak plan yapılmalıdır. Hasta önerilere uymamış ise cerrahi ertelenir, hastaya kendine yardım veya grup terapileri ile profesyonel yardım veya farmakoterapi gibi yardımlar önerilir. Acil onarım gerektiren ve bu dört haftalık periyodun beklenemeyeceği durumlarda, nikotinin etkilerini sınırlayabilmek için farmakoterapinin göz önünde tutulması önerilmektedir.

TARTIŞMA

Flep nekrozu üzerine sigaranın etkisi açık olarak bilinmektedir. Sigara zararlı etkisini karbonmonoksit, hidrojen siyanid ve nikotin üzerinden oluşturmaktadır (16). Karbonmonoksit hemoglobine bağlanarak karboksihemoglobin oluşturarak, hidrojen siyanid ise oksijen transport sisteminde blokajla hipoksi oluşturmak suretiyle etki gösterir. Nikotin ise periferik vasküler yapılar üzerine etki ederek vazokonstriksiyon yaparak dokunun beslenmesini bozarak etki göstermektedir (8,9).

Rees (5) yaptığı retrospektif çalışmada, 1186 yüz germe ameliyatında 121 cilt nekrozu olduğunu bildirmiştir. Yüz germe ameliyatında kaldırılan fleplerde görülen nekrozun %74’ü sigara içen hastalarda görülmüştür. İstatistiksel olarak, sigara içenlerde nekroz gelişim oranının %7,5, içmeyenlerde ise %2,7 olduğu rapor edilmiştir (5).

Goldminz ve ark (7) yaptıkları retrospektif çalışmada sigara içen hastalarda, yapılan tam tabaka greft veya flep

uygulamalarında, sigara içmeyen hastalara göre 3 kat daha fazla oranda nekroz izlediklerini, nekroz oranının içilen sigara sayısı ile doğru orantılı olduğunu rapor etmişlerdir. Sigara içen hastalarda mastektomi veya redüksiyon mamoplastilerde oluşturulan cilt fleplerinde beslenme bozuktur ve sigara içen hastalarda yara iyileşme problemleri ve komplikasyon görülme oranı, içmeyenlere göre %30-50 oranında daha fazla izlenmektedir (2).

Mastektomi sonrası serbest transvers rektus abdominus kas-deri (TRAM) flebiyle rekonstrüksiyonu yapılan 718 hastanın incelenmesinde, sigara içen hastalarda serbest TRAM flebi ile ilgili anlamlı nekroz bulunmazken, mastektomi flepleri ve abdominal flepler gibi random patern fleplerde nekroz artışı izlenmiştir (17).

Estetik girişimler öncesi sigarasız geçen dönem sonunda, nikotinin vasküler düzeydeki zararlı etkilerinin geri dönüşümü sağlanabilir. Bu süre kesin olarak belli olmamakla beraber, bir çok plastik cerrah tarafından 4 hafta olarak uygulanmaktadır (15,18,19). Sigaranın sistemik etkilerine bağlı oluşabilecek postoperatif komplikasyonlar da göz önünde tutulmalıdır. Sigara içenlerde postoperatif pulmoner komplikasyon riski yaklaşık 6 kat artmıştır ve bu pulmoner komplikasyonların azaltılması için en az 6-8 haftalık sigarasız bir dönem gerektiği de bilinmektedir (20). Sigaranın deri üzerindeki bu zararlı etkilerini geri döndürebilmek için çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir. Forrest ve ark (21) nikotinin norepinefrin ve vasküler direnç üzerindeki etkilerini göz önünde tutarak nikotin antagonisti olan heksametanyum, adrenarjik sinir blokörü olan guanetidini ve $\alpha 1$ adreno reseptör antagonisti olan prazosin ile çalışmalar yapmışlardır.

Aker ve ark (22) nikotin etkisi altındaki rat dorsal random patern fleplerinde nekrozun önlenmesi için reolojik bir ajan olan pentoksifilini preoperatif olarak kullanmışlardır. Pentoksifilinin eritrosit deformabilitesini azaltıcı etkisi ve mikrosirkülasyonu düzeltici etkisi yanı sıra, trombosit agregasyonu inhibe edici, prostasiklin seviyesini artırıcı ve tromboksan A2 sentezini azaltıcı etkileri ile nekrozu anlamlı olarak azalttığını rapor etmişler ve özellikle sigarayı bırakamayan hastalarda preoperatif pentoksifilin uygulamasının cilt flep nekrozunun azaltılmasında yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Davies ve ark (23) sigara içen hastalarda random patern fleplerin canlılığının artırılmasında vazodilatör ajanların faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında, fenoksibezamin ve nifedipini enteral olarak, nitroglicerini topikal olarak kullanmışlar ve fenoksibezamin uygulaması ile anlamlı bir etki izlenmediğini, nifedipin ve nitroglicerini ile ise nekrozun anlamlı olarak azaldığını rapor etmişlerdir. Karlen ve ark (24) nikotin etkisi altındaki fleplerde $\alpha 1$ adreno reseptör antagonisti olan terazosini oral ve subkutan olarak kullanmışlar ve oral terazosin ile flep canlılığında artış rapor etmişlerdir.

Tavşanlarda yapılan çalışmada, nikotin verilen tavşanlarda kulak yaralarında, yara kontraksiyonunun azaldığı ve yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre geciktiği belirtilmektedir (14).

Nolan ve ark (4) tarafından ratlarda yapılan çalışmada da, sigara dumanının flep yaşamını kötü yönde etkilediği ve daha fazla flep nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir.

Reus ve ark (3) da tüysüz farekulaklarında, nikotinin anlamlı arterioller vazokonstriksiyona neden olduğunu, kulakta dolaşımın azaldığını ve yara iyileşmesinin geciktiğini rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak sigara, içerdiği nikotin ve binlerce zararlı madde ile insan vücuduna birçok zarar vermektedir. Bunların başında kan damarları gelmektedir. Kan dolaşımı bozulunca elbette yara iyileşmesi de bozulmaktadır. Özellikle cerrahi operasyonlarda bunun önemi oldukça önemlidir. Çünkü cerrahi yapmak vücuda isteyerek yara oluşturmaktır. Sigara içen hastalarda oldukça dikkatli olmak gerekir ve acil ameliyatlarda hastalara yara iyileşmesinin bozulacağı ve kötü etkilebileceği hatırlatılmalıdır. Diğer yandan diyabet gibi kronik hastalıklarda da sigaranın zararlı etkilerinin hastalığın seyrini olumsuz etkileyeceği hatırlatılmalı ve bu hastalar sigaranın zararlı etkileri yönünden uyarılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sherwin MA, Gastwirth CM. Detrimental effects of cigarette smoking on lower extremity wound healing. *J Foot Surg.* 1990; 29(1): 84-7.
2. Silverstain P. Smoking and wound healing. *Am J Med.* 1992; 93(suppl 1A): 22-4.
3. Reus WF, Rabson MC, Zachary L, Heggens JP. Acute effects of tobacco smoking on blood flow in the cutaneous micro circulation. *Br J Plast Surg.* 1984; 37(2): 213-5.
4. Nolan J, Jenkins RA, Kurihara K, Schultz RC. The acute effects of cigarette smoke exposure on experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1985; 75(4): 544-9.
5. Rees TD, Liverett DM, Guy CI. The effect of cigarette smoking on flap survival in the face lift patient. *Plast Reconstr Surg.* 1984; 73(6): 911-5.
6. Riefkohl R, Wolfe JA, Edwin BC, McCarthy KS. Association between cutaneous occlusive disease, cigarette smoking and skin slough after rhytidectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1986; 77(4): 592-5.
7. Goldminz D, Benett RG. Cigarette smoking and flap and full thickness graft necrosis. *Arch Dermatol.* 1990; 127(7): 1012-5.
8. Forrest CR, Pang CY, Lindsay WK. Dose and time effects of nicotine treatment on the capillary blood flow and viability of random pattern skin flaps in the rat. *Br J Plast Surg.* 1984; 40(3): 295-9.
9. Forrest CR, Pang CY, Lindsay WK. Pathogenesis of ischemic necrosis in random pattern skin flap induced by long term low dose nicotine treatment in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 1991; 87(3): 518-28.
10. Kayaalp SO. Nikotin ve Gangliyonları Stimüle Eden Diğer İlaçlar, Gangliyon Bloke Ediciler. *Tıbbi Farmakoloji.* 9. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2001.
11. Chapter II, Nicotine: Pharmacokinetics, Metabolism, and Pharmacodynamics. In: *The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General.* Washington DC: U.S. Government Printing Office; 1988. p. 21-74.
12. Byrd JC. Environmental tobacco smoke. *Med Clin N Am.* 1992; 76(2): 377-98.
13. Newcomb PA, Carbone PP. The Health Consequences of Smoking, Cancer. *Med Clin N Am.* 1992; 76(2): 305-31.
14. Mosely LH, Finseth F, Goody M. Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 1978; 61(4): 570-5.
15. Krueger JK, Rohrich RJ. Clearing the smoke: The scientific rationale for tobacco abstention with plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108(4): 1063-73.
16. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. In: Georgiade GS, Georgiade NG, Riefkohn R, Barwick WJ, editors. *Text book of Plastic Maxillofacial and Reconstructive Surgery.* 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p.19-29.
17. van Adrichem LNA, Hoegen R, Hovius SER, van Strik R, Vuzevski VD, van der Meulen JC. The effect of cigarette smoking on the survival of free vascularized and pedicled epigastric flaps in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 1996; 97(1): 86-96.
18. Rohrich RJ. Cosmetic surgery and patients who smoke: should we operate? *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106(1): 137-8.
19. Chang DW, Reece GP, Wang B, Robb GL, Miller MJ, Evans GR, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(7): 2374-80.
20. Rohrich RJ, Coberly DM, Krueger JK, Brown SA. Planning elective operations on patients who smoke: Survey of North American plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 109(1): 350-5.
21. Forrest CR, Ning X, Pang CY. Evidence for nicotine induced skin flap necrosis in the pig. *Can J Physiol Pharmacol.* 1994; 72(1): 30-8.
22. Aker JS, Mancoll J, Lewis B, Colen LB. The effect of pentoxifylline on random pattern skin flap necrosis induced by nicotine treatment in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100(1): 66-71.
23. Davies BW, Lewis RD, Pennington G. The impact of vasodilators on random pattern skin flap survival in the rat following mainstream smoke exposure. *Ann Plast Surg.* 1998; 40(6): 630-6.
24. Karlen RG, Maisel RH. Terazosin blockade of nicotine-induced skin flap necrosis in the rat. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123(8): 837-40.