

Kalsiyum Dobesilatın Koroner Revaskülarizasyon için Safenektomi Uygulanan Hastalarda Yara İyileşmesine Erken ve Geç Dönem Etkileri

The Early and Late Effects of Calcium Dobesilate on Leg Wound Complications After Saphenous Vein Harvesting for Coronary Revascularization

Sevinç Bayer Erdoğan¹, Murat Sargın², Müge Taşdemir², Ümmühan Nehir Tandoğan², Şebnem Albeyoğlu², Serap Aykut Aka²

¹ Bitlis Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bitlis, Türkiye

¹ Department of Cardiovascular Surgery, Bitlis State Hospital, Bitlis, Turkey

² Dr. Siyami Ersek Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Department of Cardiovascular Surgery, Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ÖZET

Giriş: Bu çalışmanın amacı profilaktik olarak kullanılan kalsiyum dobesilatın koroner baypas grefti olarak safen ven kullanımı sonrası safenektomi komplikasyonlarını azaltmada etkili olup olmadığını göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde akut koroner baypas grefti operasyonu yapılmış ardışık toplam 209 elektif koroner baypas olan hasta prospektif olarak taranarak iki gruba ayrıldı. Birinci grup, operasyonu gerçekleştiren ekipler tarafından rutin uygulama ile üç ay boyunca 2 x 500 mg/gün kalsiyum dobesilat verilen 98 hastadan, ikinci grupta ise herhangi bir şekilde operasyon sonrası kalsiyum dobesilat verilmeyen 111 hastadan oluştu. Bacakta gelişen dört potansiyel komplikasyon analiz edilerek birinci hafta, birinci ay ve üçüncü ay sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu çalışmada, koroner baypas ameliyatı için safenektomi yapılan hastalarımızda kalsiyum dobesilat kullanımının; birinci haftada yüzeysel ve debridman gerektiren yara yeri infeksiyonlarında, ilk hafta ve birinci ayda selülit gelişimini önlemede, birinci ay ve üçüncü ayda ödemi azaltmada etkili olduğu görülmüştür.

Sonuç: Koroner baypas operasyonu için greft olarak safen ven kullanılan hastalarda safenektomi komplikasyonları azalmak için üç ay süreyle kalsiyum dobesilat 2 x 500 mg/gün dozunda kullanımı önerilir.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum dobesilat, safenektomi komplikasyonları, koroner baypas grefti.

Geliş Tarihi: 13.08.2012 • **Kabul Tarihi:** 24.08.2012

Yazışma Adresi/ Correspondence

Dr. Murat Sargın

Dr. Siyami Ersek
Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
İstanbul-Türkiye

e-posta

muratsargin@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to determine effects of prophylactic use of calcium dobesilate on complications of saphenectomy after saphenous vein harvest for coronary artery bypass graft.

Materials and Methods: A total of consecutive 209 patients who underwent elective coronary artery bypass grafting were divided into two groups. Group 1 included 98 patients who received calcium dobesilate 2 x 500 mg for three months. Group 2 had 111 patients who did not receive calcium dobesilate. Leg wound complications were analyzed in the postoperative first week, first and third month.

Results: The difference of diameter in the first and third month, the incidence of cellulitis in the first week and first month, and superficial wound infections in the first week were significantly lower in the group of patients treated with calcium dobesilate.

Conclusion: Our study showed that use of calcium dobesilate 2 x 500 mg during three months can decrease complications of saphenectomy after saphenous vein harvest in coronary artery bypass graft.

Key Words: Calcium dobesilate; complications; saphenous vein; coronary artery bypass.

Received: 13.08.2012 • **Accepted:** 24.08.2012

GİRİŞ

Koroner baypas ameliyatlarında temel olarak arteriyel ve safen ven greftler (SVG) kullanılmaktadır. Koroner baypas ameliyatları sonrasında özellikle safen ven greft insizyon yerinde yüzeysel ve derin yara yeri infeksiyonu görülme sıklığı %1 ile %24 arasında değişmektedir⁽¹⁻³⁾. Bu oran bazı serilerde %43.8'e kadar çıkmaktadır⁽⁴⁾. Safenektomi komplikasyonları en sık karşımıza dermatit, selülit, nöropati, kronik iyileşmeyen yara, lenfösel tablolariyla çıkmakta ve nadir olarak cerrahi girişime ihtiyaç duyulmaktadır. Hatta bazı serilerde debridman veya ekstremitenin farklı seviyelerden amputasyonu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Kardiyopulmoner baypas (KPB) eşliğinde yapılan kalp operasyonları sırasında birçok faktör ile sistemik inflamatuvar süreç aktivasyonu neticesinde, vücutta yaygın olarak multiorgan fonksiyon bozuklukları oluşabilir. Bu durum postoperatif komplikasyonlara sebep olabilir. Bu inflamatuvar süreç aktivasyonunda birçok faktör etkilidir; cerrahi travma, endotoksemi ve iskemi-reperfüzyon bunların başlıcalarıdır. Koroner baypas sonrası safen çıkarılan bacakta oluşan komplikasyonların nedeni safen venin çıkarılmasına bağlı gelişen venöz dönüşün azalması ve açık kalp cerrahisi sırasında gelişen sistemik inflamatuvar sürecin aktivasyonu sonucu vazoaaktif maddelerin kapiller permeabiliteyi artırarak ödemi artırmasıdır⁽⁶⁾.

Bununla birlikte çıkarılmış safen ven nedeniyle bacakta operasyon sonrası erken dönemde venöz hipertansiyon gelişimi görülebilir. Bu nedenler operasyon sonrası, safen ven çıkarılan ekstremitede kronik venöz yetmezlik benzeri ödem gibi bulgularına yol açabilir.

Kalsiyum dobesilat, kapiller damarlar üzerine selektif etki göstererek kapiller damarların direncini artırır, hiperpermeabilitesini azaltır. Vazoaaktif maddelerin (histamin, serotonin, bradikinin, hiyalüronidaz ve prostaglandinler)

etkisini inhibe eder ve bazal membranın bozulmuş kollajen biyosentezini düzeltir. Kapiller damarlara bu etkileri sonucu çeşitli nedenlerle oluşan kapiller alan harabiyetini önler. Lenfatik sisteme etki ederek lenf akımını artırır. Lenfagoc etkisi sonucu ödemi azaltır.

Bu çalışmada bir filebotrofik ajan olan kalsiyum dobesilat kullanımının koroner baypas sırasında safen ven çıkarılan alt ekstremitede oluşan selülit, ödem, yara yeri infeksiyonu, lenfösel vb. komplikasyonları önlemedeki etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Nisan 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında koroner baypas cerrahisi yapılan ve safen ven çıkarılan ve ekipleri tarafından uygulanan rutin tedavilerini alan ardışık 209 hastaların rutin toplanan verileri çalışma amacıyla prospektif olarak kaydedildi.

Hastalar postoperatif dönemde kalsiyum dobesilat kullanımlarına göre iki gruba ayrıldı. Hastaların postoperatif birinci günü, postoperatif birinci hafta, postoperatif birinci ay ve postoperatif üçüncü aylarda safen ven çıkarılan alt ekstremiteleri safen ven komplikasyonları açısından değerlendirildi. Hastalara preoperatif venöz yetmezlik açısından fizik muayene dışında herhangi bir doppler USG tetkiki yapılmadı. Kronik venöz yetmezliği klinik bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1'de 98 hastaya koroner baypas sonrası hafif basınçlı dizüstü varis çorabı kullanımına ek olarak postoperatif birinci gününde başlanarak üç ay boyunca kalsiyum dobesilat 500 mg 2 x 1/gün, operasyonu gerçekleştiren ekip tarafından verildi. Grup 2'de 111 hastaya postoperatif herhangi bir filebotrofik ajan kullanılmamış yalnız diz üstü antitrombotik profilaksi varis çorabı kullanıldı.

Hastaların preoperatif demografik verileri; yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite [beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 30], sigara kullanımı, renal disfonksiyon, periferik arter hastalığı açısından değerlendirilerek not edildi. Postoperatif dönemde safen ven çıkarılan alt ekstremitede çap ölçümü, yara yeri infeksiyonu, selülit ve ödem gelişimi takipleri yapılarak birinci gün, birinci hafta, birinci ay ve üçüncü ay verileri kaydedildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan her iki grup arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Her iki hasta grubunun postoperatif birinci gününde safenektomi yapılan alt ekstremitede çapı ölçüldü. Ölçüm tube-risitas tibianın 10 cm altından yapılarak standardize edildi. Grup 1'deki kalsiyum dobesilat kullanılan hastalarda her iki alt ekstremitede arasında çap farkı 2.9 ± 0.5 cm; kalsiyum dobesilat kullanılmayan (grup 2) hastalardaki alt ekstremiteler arasındaki çap farkı 2.7 ± 0.5 cm olarak saptandı. Her iki grup arasında postoperatif birinci günde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Postoperatif birinci hafta kontrolünde her iki alt ekstremitede çap farkları tekrar ölçül-

dü. Grup 1'de 1.8 ± 0.5 cm, grup 2'de 2.2 ± 0.4 cm olarak kayıt edildi. Her iki grup arasında birinci hafta alt ekstremitede çap farkları da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Postoperatif birinci ay alt ekstremitede çap farkları tekrar değerlendirildi. Grup 1'de 0.6 ± 0.3 cm; grup 2'de 1.7 ± 0.4 cm olarak ölçüldü. Her iki grup arasındaki birinci ay alt ekstremitede çap farkı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Postoperatif üçüncü ay alt ekstremitede çap farkları tekrar değerlendirildi. Grup 1'de 0.4 ± 0.2 cm; grup 2'de 1.2 ± 0.4 cm olarak ölçüldü. Her iki grup arasındaki üçüncü ay alt ekstremitede çap farkı ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Hastaların postoperatif safenektomi komplikasyonları selülit, yüzeysel yara yeri infeksiyonu, debridman gerektiren yara yeri infeksiyonu ve lenfösel açısından değerlendirildi. Komplikasyonlar ilk yedi gün, birinci ay ve üçüncü ay olmak üzere periyodik kontrole alındı.

Grup 1'de postoperatif birinci haftada 4 (%4.08) hastada selülit saptandı. Grup 2'de postoperatif birinci haftada 11 (%9.9) hastada selülit saptandı. Bir ay kontrolünde grup 1'de 2 (%2.04) hastada, grup 2'de ise 9 (%8.1) hastada selülit saptandı. Kalsiyum dobesilat kullanılan grupta

Tablo 1. Demografik veriler

	Grup 1 Kalsiyum dobesilat kullanılan (n= 98)	Grup 2 Kalsiyum dobesilat kullanılmayan (n= 111)	p
Yaş	57.4 \pm 11.6	55.2 \pm 10.2	AD
Kadın	52 (%53.1)	57 (%51.3)	AD
Obezite	22 (%22.4)	24 (%21.6)	AD
HT	62 (%63.3)	81 (%73.0)	AD
PAH	7 (%7.1)	6 (%5.4)	AD
DM	30 (%30.6)	39 (%35.1)	AD
Sigara	32 (%32.7)	39 (%35.1)	AD
Renal disfonksiyon	0 (%0)	0 (%0)	AD

HT: Hipertansiyon, PAH: Periferik arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Tablo 2. Alt ekstremitede çap farkı

	Grup 1 Kalsiyum dobesilat kullanılan (n= 98)	Grup 2 Kalsiyum dobesilat kullanılmayan (n= 111)	p
1. Gün	2.9 \pm 0.5 cm	2.7 \pm 0.5 cm	AD
1. Hafta	1.8 \pm 0.5 cm	2.2 \pm 0.4 cm	AD
1. Ay	0.6 \pm 0.3 cm	1.7 \pm 0.4 cm	< 0.001
3. Ay	0.4 \pm 0.2 cm	1.2 \pm 0.4 cm	< 0.001

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil.

postoperatif birinci hafta ve birinci ay sonuçları istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Üçüncü ay kontrolünde her iki grup hastada da selülit bulgularına rastlanmadı (Tablo 3).

Hastalar yüzeysel yara yeri infeksiyonu açısından değerlendirildi. Grup 1'de postoperatif ilk haftada 3 (%3.06) hastada, grup 2'de 10 (%9) hastada yüzeysel yara yeri infeksiyonu saptanmıştır ($p < 0.001$). Postoperatif birinci ayda grup 1'de 2 (%2.04) hasta, grup 2'de 7 (%6.3) hastada yüzeysel yara yeri infeksiyonu saptandı. Birinci ay sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Postoperatif üçüncü ayda grup 1 hastada yüzeysel doku infeksiyonu saptanmazken, grup 2'de 1 (%0.9) hastada yüzeysel doku infeksiyonu saptandı. İstatistiksel olarak üçüncü ay sonuçları anlamlı fark göstermedi (Tablo 4).

Hastalar debridman gerektiren yara yeri infeksiyonu açısından değerlendirildi. Grup 1'de postoperatif ilk bir haftada 1 (%1.02) hastada, grup 2'de 3 (%2.7) hastada debridman gerektiren yara yeri infeksiyonu saptandı. Postoperatif ilk haftada debridman gerektiren yara yeri infeksiyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postoperatif birinci ayda grup 1'de debridman gerektiren yara yeri infeksiyonu saptanmadı; grup 2'de 1 (%0.9) hastada debridman gerektiren yara yeri infeksiyonu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi. Postoperatif üçüncü ayda kontrolünde her iki grup hastalarda debridman gerektiren yara yeri infeksiyonu bulguları saptanmadı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 11.5.0 (Statistical Package for the Social Sciences SPSS Inc 2002, Chicago, IL) ve MedCalc 8.1.0.0 (MedCalc Statistical Software for Biomedical Research, 2005 Frank Schoonjans, Mariakerke, Belçika) istatistik programları kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Dönemler arası karşılaştırmaların yapılabilmesi için tekrarlayan ölçümlerde ANNOVA testi kullanıldı.

TARTIŞMA

Koroner baypas cerrahisi sonrası safenektomi insizyon hattında komplikasyon gelişme insidansı %1 ile %44 arasında değişmektedir. DeLaria ve arkadaşlarının safen ven kullanılarak gerçekleştirdikleri 2545 koroner baypas olgusu yaptıkları retrospektif çalışmalarında safen ven greft yara yeri komplikasyon insidansı %1 olarak bildirilmiştir⁽²⁾. Yara yeri komplikasyonu gelişen hastalarda özellikle ileri yaş, kadın cinsiyet, obezite, periferik damar hastalığı, diabetes mellitus, yoğun bakım periyodu sürecinde intraaortik balon pompası kullanımının komplikasyon oluşumunda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir⁽¹⁻³⁾. Yara yeri komplikasyonları en sık karşımıza dermatit, selülit, nöropati, kronik iyileşmeyen yara, lenfösel tablolarıyla çıkmakta ve nadir olarak cerrahi girişime ihtiyaç duyulmaktadır. Yara yerinde komplikasyon gelişmesi hastaların morbiditesini artırmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta ve hastane masraflarını yükseltmektedir.

Tablo 3. Selülit gelişimi

	Grup 1 Kalsiyum dobesilat kullanılan (n= 98)	Grup 2 Kalsiyum dobesilat kullanılmayan (n= 111)	p
1. Hafta	4 (%4.08)	11 (%9.9)	< 0.001
1. Ay	2 (%2.04)	9 (%8.1)	< 0.001
3. Ay	0 (%0)	0 (%0)	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Tablo 4. Debridman gerektiren yara yeri infeksiyonu

	Grup 1 Kalsiyum dobesilat kullanılan (n= 98)	Grup 2 Kalsiyum dobesilat kullanılmayan (n= 111)	p
1. Hafta	1 (%1.02)	3 (%2.7)	AD
1. Ay	0 (%0)	1 (%0.9)	AD
3. Ay	0 (%0)	0 (%0)	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Çoğu venotonik ilaç alt ekstremiteelerin kronik venöz yetmezliğinde kullanılmaktadır. Sentetik orijinli kalsiyum dobesilatın kronik venöz yetmezliğin semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir⁽⁶⁾. Kalsiyum dobesilat venöz tonisiteyi ve bacak musküler kontraktilesini artırır bu etkisi aracılığıyla intersiyel sıvı drenajını artırır (mikrosirkülasyon ve musküler venöz pompa aktivitelerini artırır)^(7,8). Buna ek olarak venöz hasarı önlemedeki temel mekanizma, endotel hasarını aktive eden serbest oksijen radikallerini elimine etmesidir (antioksidan etki)⁽⁹⁾. Ayrıca lenfatik drenajı ve makrofajların proteolitik aktivitelerini artırmak süretiyle proteinden zengin lenfödemi azaltır⁽¹⁰⁾. Kalsiyum dobesilat fibrinojen konsantrasyonunu ve trombesit agregasyonu azaltarak kan viskozitesini düşürür ve stazı önler. Koroner baypas cerrahisi tek başına vazoaktif aminlerin artması ve inflamatuvar sürecin başlamasına yol açan bir girişimdir. İnflamatuvar sürecin başlamasıyla salınan vazoaktif aminler vasküler permeabiliteyi artırır, bu durum alt ekstremitte ödemi artırır, ödemle birlikte yara yerinde gerilme, yara yerinin uçlarında ayrılma, selülit, yara yeri infeksiyonlarını artırmaktadır. Alt ekstremitte venöz dönüşüne karşı kalsiyum dobesilat vasküler endotel growth factor (VEGF)- endotel proliferasyonu, vasküler permabiliteyi ve anjiyogenezi inhibe ederek koroner baypas sonrası oluşan inflamatuvar süreci de azaltmaktadır⁽¹¹⁾.

Normal venöz dolaşıma sahip olgularda alt ekstremitte venöz dönüşün %90'ı derin venler, %10'luk kısmı ise yüzeysel venler tarafından sağlanmaktadır. Terada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada safenektomi sonrası venöz fonksiyon ve alt ekstremitte ödeme arasında ilişki bulunamamıştır. Alt ekstremitte ödeminin altında yatan mekanizma tam olarak ortaya konulmamıştır⁽¹²⁾. Çağlı ve arkadaşları 100 hastada yaptıkları çalışmada diz üstü ve diz altı safenektomi yapılan hastaları kalsiyum dobesilat (günde 1500 mg) kullanılan ve kullanılmayan olarak dört gruba ayırmış ve hastaların doppler USG ile venöz fonksiyonlarını değerlendirmiştir⁽¹³⁾. Kalsiyum dobesilat kullanılan dizaltı ve diz üstü safenektomi yapılan hastalarda venöz fonksiyonda erken (bir hafta), geç (iki ay) takiplerinde dikkate değer biçimde düzelme saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kalsiyum dobesilat 1000 mg olarak kullanılmış. Hastalar alt ekstremitte çap farkı safenektomi yapılmayan bacak çapı ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş. Hastalar kalsiyum dobesilat kullanılan grupta ilk hafta kalsiyum dobesilat kullanılmayan gruba göre çap farkı daha az olmakla birlikte istatistiksel anlamlı bulunmazken, birinci ay

ve üçüncü ay kontrolündeki çap farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Baddour ve arkadaşları koroner baypas sonrası safenektomi yapılan ekstremitte tekrarlayan selülit oluşmasında rol oynayan çeşitli faktörler bildirmişlerdir⁽¹⁴⁾. Bunlar lenfatik drenajın azalması, direkt bakteriyel invazyon ve streptokok ekzotoksinine karşı hipersensitivitedir.

Bizim çalışmamızda kalsiyum dobesilat kullanılan grupta birinci hafta ve birinci ay selülit oluşumu kullanılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede az bulunmuştur. Bu durum kalsiyum dobesilatın muhtemel lenfatik drenajı artırıcı etkisine bağlıdır.

Paul ve arkadaşları 1554 hastada yapılan çalışmasında koroner baypas cerrahisi sonrası alt ekstremitte yüzeysel yara infeksiyonu %4.6 bulunurken, derin yara infeksiyonu %2.2 olarak bulunmuşlardır⁽¹⁵⁾.

Bizim çalışmamızda ise yüzeysel yara infeksiyonu kalsiyum dobesilat kullanılan grupta birinci haftada %5.1 oranında, kullanılmayan grupta ise %10.8 oranında olmuş. Yüzeysel yara infeksiyonu kalsiyum dobesilat kullanılan hastalarda birinci haftada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Debridman gerektiren derin yara infeksiyonu kalsiyum dobesilat kullanılan grupta %1.02; kullanılmayan grupta %3.6 bulunmuştur. Birinci hafta içinde oluşan debridman gerektiren yara infeksiyonu her iki grupta birinci haftada benzer oranda görülmüştür.

Diyabetik ve obez hasta grubunda bu farkın anlamlı olarak görülebileceğini düşünmekle beraber, çalışmamızda bu görüşümüzü destekleyecek sonuçlara varılamamıştır.

Bu olası etki kalsiyum dobesilatın hiperpermeabiliteyi azaltıcı, lenf drenajı ve venöz akımı artırıcı etkisine bağlanabilir. Hastada bu etkilere bağlı ödem daha az oluşmakta bunun sonucu olarak yara dudaklarının ayrışması ve yara gerginliği azalmakta bu da bakteriyel direkt invazyonu ve infeksiyon riskini azaltmaktadır.

Sonuç olarak, akut koroner baypas operasyonu sonrası safenektomi grefti çıkarılmasına bağlı komplikasyonları önlemede kalsiyum dobesilat kullanımının etkili olduğu görülmektedir. Bu olası etki, özellikle obez ve diyabetik hastalarda daha belirgin ortaya çıkabilir. Bu amaçla bu hasta grubuna yönelik çalışmalar yapılması önemlidir.

ÇIKAR ÇATIşMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. L'Ecuyer PB, Murphy D, Little JR, Fraser VJ. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery. *Clin Infect Dis* 1996;22:424-9.
2. DeLaria GA, Hunter JA, Goldin MD, Serry C, Javid H, Najafi H. Leg wound complications associated with coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:424-9.
3. Utey JR, Thomason ME, Wallace DJ. Preoperative correlates of impaired wound healing after saphenous vein excision. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:147-9.
4. Wipke-Tevis DD, Stotts NA, Skov P, Carrieri-Kohlman V. Frequency manifestations, and correlates of impaired healing of saphenous vein harvest incisions. *Heart Lung* 1996;25:108-16.
5. Paletta CE, Huang DB, Fiore AC, Swartz MT, Rilloraza FL, Gardner JE. Major leg wound complications after saphenous vein harvest for coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000;70:492-7.
6. Bingöl H, Bolcal C, Turan Yılmaz A, Demirkılıç U, Tatar H. Açık kalp cerrahisinde safen ven ve radyal arter greft insizyonlarında yara yeri problemleri. *Turk Gogus Kalp Dama* 2003;11:216-8.
7. Widwer L, Biland L, Barras JP. Doxium 500 in chronic venous insufficiency : a double-blind placebo controlled multicentre study. *Int Angiol* 1990;9:105-10.
8. Baricevic J. Does calcium dobesilate improve the microcirculation and musculovenous pump in patients with varicose vein? *Vasa* 1980;9:240-5.
9. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. Angioprotective action of calium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998;358:213-20.
10. Casley-Smith JR. The effect of calcium dobesilate on acute lymphedema (with and without macrophages), and on burn edema. *Lymphology* 1985;8:37-45.
11. Angulo J, Peiró C, Romacho T, Fernández A, Cuevas B, González-Corrochano R, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur J Pharmacol* 2011;667:153-9. Epub 2011;6:22.
12. Terada Y, Fukuda S, Tohda E, Kigawa I, Wanbuchi Y, Mitsui T. Venous function and delayed leg swelling following saphenectomy in coronary artery bypass grafting. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:559-62.
13. Cagli K, Ozisik K, Emir M, Yurdakok O, Gurkahraman S, Bakuy V, et al. The effect of calcium dobesilate on venous function following saphenectomy in coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Revasc Med* 2006;7:212-6.
14. Baddour LM, Bisno AL. Recurrent cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1982;97:493-6.
15. L'Ecuyer PB, Murphy D, Russel JL, Frease V. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery. *Clin Infect Dis* 1996;22:424-9.