

ETOFENAMAT'IN RANDOM PATERNLİ SIÇAN DORSAL DERİ FLEBİ YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

İbrahim AŞKAR*
Ali GÜRLEK**
Bizden T. SABUNCUOĞLU***
Kutlu SEVİN****

Deri defektlerinin rekonstrüksiyonu için birçok deri flebi geliştirilmiştir. Distal flep nekrozu, özellikle uzun deri flepleri kaldırılırken, önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, distal flep nekrozunu önlemek ve flep yaşayabilirliğini artırmak için birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Bu deneysel çalışmada, anti-inflamatuar ajan olan etofenamatin deri flebi yaşayabilirliği üzerindeki etkisi araştırıldı. Sprague-Dawley cinsi siçanlarda, 3x10 cm boyutlarında pannikulus karnozus içeren kaudal tabanlı random paternli dorsal deri flebi kaldırılıp, yerine iade edildi. Kontrol grubuna herhangi bir farmakolojik ajan verilmezken, deney grubuna postoperatif dönemde yedi gün boyunca etofenamat 10 mg/kg/gün, IM olarak verildi. Yedinci günde deri fleplerinin yaşayan alanları ölçüldü ve sonuçlar "Student's t-test" ile değerlendirildi. Yaşayabilen flep oranları etofenamat grubunda % 83.27 ve kontrol grubunda % 65.70 olarak bulundu. Etofenamatın flep yaşayabilirliğini, kontrol grubuna oranla, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı bulundu ($p<0.05$). Yedinci günde nekroz-canlı doku hattından biyopsi alındı ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede, nekroz-canlı doku sınırında, her iki grupta da flep ile flep yatağı arasında damarlanmada artış görülürken, deney grubunda kontrol grubuna oranla daha az inflammatuar hücre infiltrasyonu izlendi.

Anahtar kelimeler:Etofenamat, deri flebi, yaşayabilirlik.

The Effect Of Etophenamate On The Survival Of Random Pattern Rat Dorsal Skin Flap

Many skin flaps have been defined for the reconstruction of skin defects. Distal flap necrosis is met as a serious problem especially while elevating long skin flaps. So many experimental and clinical studies have been done to prevent distal flap necrosis and to improve the survival of skin flaps. In this experimental study, the effect of an anti-inflammatory agent, namely etophenamate on skin flap survival rates has been investigated. In Sprague-Dawley rats, caudally based random pattern dorsal skin flap including panniculus carnosus 3x10 cm in size were elevated and sutured back to its original place. In the control group, no pharmacological agent was given, and in the experimental group, etophenamate 10 mg/kg/day, IM, was administered for seven days postoperatively. On the seventh day, the surviving areas of the skin flaps were measured and the results were evaluated by Students t-test. The survival rates of skin flaps were found as % 83. 27 in the etophenamate and % 65.70 in the control group. It was found that etophenamate increased the survival rates of skin flaps, statistically significant, comparing to that of control group ($p<0.05$). Biopsies were taken from the border between necrotic and surviving tissue, and histopathological evaluation was performed. On the histopathological evaluation, Histopathological evaluation showed an increase in vascularity beneath flap at border od necrotic tissue, and a decrease in infiltration of inflammatory cells.

Key words: Etophenamate, skin flap, survival.

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, DİYARBAKIR.
**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, MALATYA.
***Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, ANKARA.
****Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, ANKARA.

Yazışma Adresi :

Dr. İbrahim AŞKAR
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi
Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Tel: 412 248 8001 / 4039
E-mail: iaskar@superonline.com

Aşkar ve ark

Yapılan çalışmalarla geliştirilen yeni flep seçenekleri beraberinde değişik sorunlar da getirmektedir. Flep boyu uzadıkça, flep yaşayabilirliğinde distal nekroz gibi arzu edilmeyen sorunlarla karşılaşmaktadır.¹ Flep yaşayabilirliğini arttırmak için genel yaklaşımlar: Kan akımını arttıran sempatotik ajan ve direkt vazodilatör kullanımı, antitrombotik ve antikoagulan ajan kullanımı, kanın reolojik özelliklerini değiştirme, iskemik hücrelerde hücre zarı stabilizasyonunu sağlamak şeklinde sayılabilir.^{2,3,4,5,6,7,8}

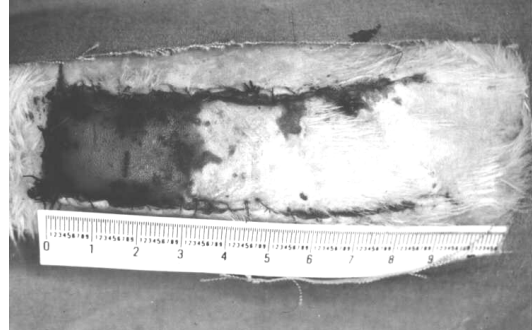
Random paternli deri fleplerinde dermal-subdermal damar pleksuslarının mikrosirkülasyonu ile flep yaşayabilirliği arasında doğru orantı olduğu bilinmesine rağmen, bazı araştırmacılar, 3x10 cm boyutlarında kaldırılan random paternli dorsal sıçan fleplerinde distal kısmın kompozit greft gibi yaşadığını savunmaktadır.⁹

Cerrahi girişimlerin doku için bir travma ve iskemi etkeni olduğu gözönüne alındığında, oluşan inflamasyon ile prostaglandin ve tromboksan sentezinde artış olmakta ve bunun sonucu olarak ödem, lökosit kemotaksisi ve trombosit agregasyonu meydana gelmektedir. Böylece iskemik fleplerin yaşayabilirliğini azalmakta ve flep nekrozu gelişmektedir.^{8,10} Anti-inflamatuar ajan olan etofenamatin; arasıdonik asit metabolizmasına etki ederek, prostaglandin ve tromboksan sentezini düzenlediği bilinmektedir.¹¹ Bu deneysel çalışmada, etofenamatin random paternli sıçan dorsal deri flebi yaşayabilirliği üzerindeki etkisi araştırıldı.

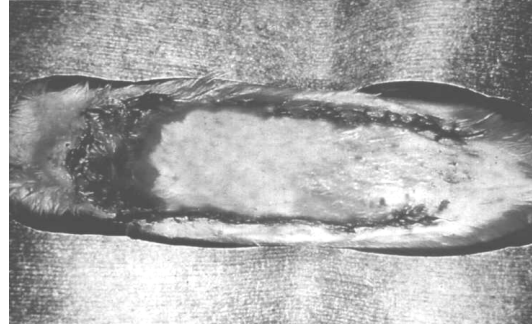
MATERYAL ve METOT

Bu deneysel çalışmada ağırlıkları 350-400 g arasında değişen 30 adet Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları rastgele seçilerek, 15'er sıçan içeren iki gruba ayrıldı. Tüm sıçanların dorsal derisinde, 3x10 cm boyutlu kaudal tabanlı ve pannikulus karnozus tabakası içeren Khouri'nin modifiye ettiği McFarlane flebi kaldırıldı.¹² Daha sonra yerine iade edildi. Postoperatif yedi gün boyunca kontrol grubuna hiçbir ilaç verilmezken, deney grubuna 10 mg/kg/gün IM etofenamatin

(Rheumon®, Bayer, Köln, Almanya) verildi.¹¹ Postoperatif yedinci günde, bütün fleplerde nekroz alanları milimetrik kağıtla ölçülüp kaydedildi (Resim 1, 2).



Resim 1. Kontrol grubunda flebin makroskopik görünümü.



Resim 2. Etofenamat grubunda flebin makroskopik görünümü.

Ölçüm sırasında, tam kalınlıkta nekroz alanları hesaba katıldı. Nekrotik alanların sınırları ve nekroz adacıkları da nekrotik flep alanlarına dahil edildi. Epidermoliz alanları, daha sonradan epitelizasyon ile iyileştiğinden, yaşayan flep alanına katıldı. Kaydedilen canlı flep alanları tüm flep alanına bölünüp, canlı flep alan yüzdeleri bulundu (Tablo 1).

Elde edilen değerler "Student's t-test" ile değerlendirildi. Ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Etofenamatın etkisini daha iyi gösterebilmek için, postoperatif yedinci günde, nekroz ve canlı doku hattından biyopsi alınarak histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Etofenamamın Random Paternli Siçan Dorsal Deri Flebi Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi

Tablo 1. Deney ve kontrol gruplarında canlı flep alanları (cm²) ve yüzdeleri.

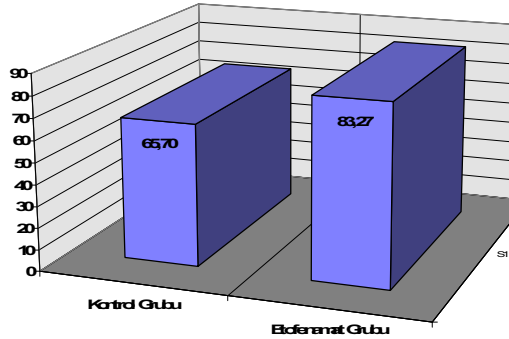
DENEK NO	KONTROL	% *	ETOFENAMAT	% *
1	19,4	64,7	24,7	82,3
2	19,8	66,0	24,9	83,0
3	18,3	61,0	24,3	81,0
4	18,9	63,0	23,9	79,7
5	19,1	63,7	24,6	82,0
6	20,1	67,0	24,8	82,7
7	20,8	69,3	25,2	84,0
8	21,2	70,7	25,5	85,0
9	19,7	65,7	25,3	84,3
10	20,7	69,0	24,5	81,7
11	20,4	68,0	25,1	83,7
12	19,2	64,0	24,9	83,0
13	20,2	67,3	25,7	85,7
14	19,1	63,7	25,4	84,7
15	18,7	62,3	25,9	86,3
ORTALAMA	19,71	65,70	24,98	83,27

* Yaşayan alan % değeri: (yaşayan alan / flebin toplam alanı) x 100 formülü ile hesaplanmıştır.

SONUÇLAR

Postoperatif yedinci günde, kontrol ve deney gruplarının elde edilen canlı flep yüzdeleri; sırası ile % 65.70 ve % 83.27 olarak bulundu (Şekil 1). Canlı flep yüzdelerinin arasındaki fark, etofenamam kullanımının kontrol grubuna göre deney grubunda flep yaşayabilirliğini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı saptandı (p < 0.05).

Histopatolojik değerlendirmede, nekroz-canlı doku sınırında, her iki grupta da flep ile flep yatağı arasında damarlanmada artış görülürken, deney grubunda kontrol grubuna oranla daha az inflammatuar hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 3 a,b).



Şekil 1. Kontrol ve deney gruplarında flep yaşayan

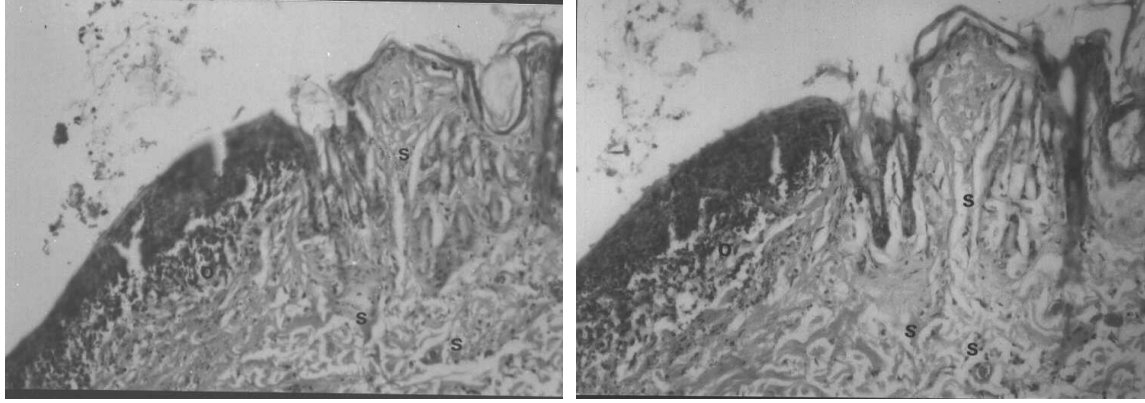
TARTIŞMA

Random paternli deri fleplerinin beslenmesi, önce dermal-subdermal pleksuslardan, yeni damarlar oluştuktan sonra da bu damarlardan sağlanmaktadır. Flebin sağkalımı, kan akımı ve oksijenizasyonun yeterli olmasına bağlıdır.¹³ Buna rağmen, flebin distal kısmında oluşan nekrozun mekanizması tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Distal flep nekrozunu önlemek için birçok farmakolojik ajan denenmiştir.¹

Hücrel araşidonik asit metabolizması üzerinde etkili olan, anti-inflamatuar ajan, etofenamam, prostaglandin, tromboksan ve lökotrien sentezini azaltarak, trombosit ve lökosit fonksiyonlarını baskılayabilmektedir. Bu etkisini, hidroksieikozatetraenoik asit (HETE) sentezini baskılayarak göstermektedir.¹⁴ İske-mik mikrovasküler yapılar, trombosit agregasyonu, hücrel debris ve lökositlere bağlı emboli oluşmakta ve interstisyel ödeme bağlı kapiller daralma ortaya çıkmaktadır; buna bağlı olarak mikrosirkülasyon bozulmaktadır. Anti-inflamatuar ajanlar trombosit fonksiyonunu ve lökosit göçünü baskılayarak, mikrosirkülasyonu artırabilmektedir.

Prostaglandin sentezi azaltılarak, daha az ödem oluşumu sağlanmakta ve hücre zarının stabilizasyonu ile endotel hücre hasarları azaltılabilmektedir.¹

Aşkar ve ark



Resim 3a,b. Kontrol ve etofenamat grubundan alınan kesitlerin, flep-flep yatağı bölgesinin histolojik incelenmesinde; etofenamat grubunda damarlanmada (s) artış ve daha az inflammatuar hücre infiltrasyonu (o) izlenmektedir (H-E, x50).

Birçok çalışmada, nonsteroidal anti-inflamatuar ajanların sıklıkla prostaglandin ve tromboksan sentezi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.^{10,11,14} Ancak nonsteroidal anti-inflamatuar ajanların, prostaglandin sentezini baskılamasının yanısıra, bağımsız bir takım mekanizmalarla da iskemik dokuların yaşayabilirliğini arttırabildiği düşünülmektedir: Ekstravaze olan kandaki toksik ve vazokonstriktör yıkım ürünlerine karşı dokuyu koruyabilmektedirler. Prostaglandinden bağımsız fonksiyonlar arasında toksik oksijen radikallerinin etkisiz hale getirilmesi, siklik nükleotid seviyelerinin değiştirilmesi, protein kinaz aktivitelerinin değiştirilmesi, transmembranöz iyon transferinde inhibisyon, hücre zarı reseptörlerinde değişiklik, lökosit göçünde azalma ve lizozomal aktivitenin artması sayılabilir.¹⁴

Nonsteroidal anti-inflamatuar ajanlar, prostaglandin sentezini inhibe ederken, hücresel prostaglandin reseptörlerini arttırmakta; bu nedenle de paradoksik etkiye sahiptirler. Ancak bu etki bütün reseptörler için aynı değildir. Yapılan çalışmalarda nonsteroidal anti-inflamatuar ajanların, sıçan karaciğerinde Prostaglandin-E reseptörlerini arttırırken, reseptör afinitesini azalttığı bildirilmiştir.¹⁴ Bu mekanizma ile, anti-inflamatuar ajan iskemik deri flebinde dolaşımdaki prostaglandinlere karşı cevabı olumlu yönde etkiliyor olabilir.

Genel olarak, random deri fleplerinde prostaglandin ve tromboksan sentezi inhibitörleri, anti-inflamatuar ajanlar olarak kabul edilmektedir. Bütün anti-inflamatuar ajanlar siklooksijenaz yolunu inhibe ettikleri için, bu tedavi protokolleri deri fleplerinin yaşayabilirliğinde

hangi prostaglandinin etkili olduğunu ve dolaşımıyla anti-inflamatuar ajanların tam olarak hangi mekanizma ile etkili olduğunu açıklayabilme imkanı tanımamaktadır.¹⁵ Bu çalışmada etofenamatın flep yaşayabilirliği üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Random paternli sıçan dorsal deri flebinde, postoperatif dönemde klinik dozlarda etofenamat uygulamasının flep yaşayabilirliğini anlamlı olarak arttırdığı saptandı ($p<0.05$). Etofenamatın, diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ajanlara göre daha üstün olup olmadığının değerlendirmesi için başka karşılaştırmalı deneysel çalışmalar gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Skolleborg KC, Samdal F: Effect of preoperative inflammation of the wound bed on survival of skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1993; 27:167-171.
2. Adamson JE, Horton CE, Crawford HH: The effects of dimethyl sulfoxide on the experimental pedicle flap: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg*, 1966; 37:105-109.
3. Barton RM, Gilliland MD, Miller TA: The effect of 16, 16dimethyl prostaglandin E2 on autologous flap survival in the rat. *J Surg Res*, 1981; 50:530-534.
4. Aşkar İ, Sevin K, Saray A, et al.: Etodolak'ın random paternli rat dorsal deri flebi yaşayabilirliği üzerine etkisi: Deneysel Çalışma. *Medical Network Klinik Bilimler & Doktor* 1998;4:550-554.
5. Cherry G: The differing effects of isoxsuprine on muscle flap and skin flap survival in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64:670-676.
6. Mes LGB: Improving skin flap survival by sustaining cell metabolism within ischemic cells: study using rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65:56-59.
7. Zarem HA, Soderberg R: Tissue reaction to ischemia in the rabbit ear chamber: effects of prednisolone on inflammation and microvascular flow. *Plast Reconstr Surg* 1982; 70:667-671.
8. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT: Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. *Ann Plast Surg* 1986; 16:305-312.
9. McGregor IA, Jackson IT: The groin flap. *Br J Plast Surg* 1972; 25:39.
10. Weissman G: Prostaglandins and acute inflammation. *Kalamazoo, Upjohn*, 1980; 25-27.
11. Pelster PD, Ohlrogge R: Prolongation of the analgesic / antiphlogistic efficacy of etofenamate by a new formulation. *Clin Exp Rheumatology* 1990;8 (Suppl 4):79.

Etofenamat'ın Random Paternli Sıçan Dorsal Deri Flebi Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi

12. Khouri RK, Brown DM, Lea-Khouri SM, Tark KC, Shaw WW: The effect of basic fibroblast growth factor on the neovascularisation process: skin flap survival and staged flap transfers. *Br J Plast Surg* 1991;44(8):585-8.
13. Topalan M, Arıncı A, Erer M, et al.: The effect of parenteral pentoxifylline therapy on skin flap survival. *Eur J Plast Surg* 1993; 16:33-35.
14. Metz SA: Anti-inflammatory agents as inhibitors of prostaglandin synthesis in man. *Med Clin North Am* 1981; 65:713-718.
15. Sasaki GH, Pang CY: Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability of acute skin flaps: Effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 335-340.