

## DİSTAL FLEP NEKROZUNUN ÖNLENMESİNDE DESFEROKSAMİN VE KALSİYUM KANAL BLOKERİ VERAPAMIL'İN SINERJİSTİK ETKİSİ

Ragıp ONAT<sup>a</sup>, M.Semih AYHAN<sup>b</sup>, H.Nazmi BAYÇIN<sup>b</sup>, Işıl ONAT<sup>c</sup>

### ÖZET

Flepnekrozunun önlenmesinde etkili bir ajan olan desferoksaminin distal iskemik bölgelere ulaşmasını kolaylaştırmak için bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamil ile birlikte uygulanması planlandı. Wistar albino ratlarda kranyal pediküllü dorsal random flap elevasyonu yapılarak, flap bazına subkutan verapamil ve intraperitoneal desferoksamin uygulandı. Desferoksamin ve verapamilin birlikte uygulandığı grupta, diğer grplara göre distal flap nekrozu daha az oldu.

Anahtar Kelimeler : Flap Nekrozu, Desferoksamin, Verapamil

### SUMMARY

#### SYNERGISTIC EFFECTS OF DEFEROXAMINE AND VERAPAMIL IN PREVENTION OF DISTAL FLAP NECROSIS

Deferoxamine increases skin flap survival. We planned to use deferoxamine and verapamil, a calcium channel blocker together. So deferoxamine could reach distal portions easily and prevent distal flap necrosis. In our study cranially based dorsal skin flaps were raised in Wistar rats. The flaps were sutured back using 4-0 silk after hemostasis. Rats were divided into 4 groups and treated with subcutaneous verapamil injections into the base of the flaps and deferoxamine injections intraperitoneally. This study has shown a statistically significant enhancement of random skin flap survival using the both pharmacologic agents together.

Key Words : Flap Necrosis, Deferoxamine, Verapamil

### GİRİŞ

Flep fizyolojisi konusunda yapılan çalışmalar flap yaşamı açısından ilk saatlerin önemli olduğunu göstermektedir. Akut fleplerde distal iskemi ve toksik süperoksid radikalleri oluşması sonucu distal nekrozlar görülebilmektedir. Çeşitli nedenlerle oluşan vasküler spazmlar iskemiyi artırmaktadır (1). Bu nedenle flap survisini

<sup>a</sup> Yrd. Doç. Dr. Trakya Univ. Tıp Fak. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.B.D., EDİRNE

<sup>b</sup> Araş. Gör. Dr. Trakya Univ. Tıp Fak. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.B.D., EDİRNE

<sup>c</sup> Araş. Gör. Dr. İstanbul Univ. İstanbul Tıp Fak. Halk Sağlığı A.B.D., İSTANBUL

artırmak için pek çok vazodilatatorlar araştırılmıştır. İskeminin ortadan kaldırılmasının yanı sıra, iskemiye tolerans geliştirilmesine yönelik çalışmalar da mevcuttur. Ksantin metabolizmasının ürünlerini olan toksik süperoksit radikalleri, iskemik bölgelerde artarak flep yaşamını tehlkiye sokmaktadır. Bu serbest radikallerin nötralize edilmesi, flep survisini olumlu yönde etkilemektedir (2,3). Desferoksamin, Streptomyces pilosus'tan elde edilen güçlü bir demir şelatörüdür, aynı zamanda serbest radikalleri nötralize eder. Perioperatif kullanımı ile deri fleplerinde canlılığı artırmaktadır.

Akut dönemde sistemik olarak verilen farmakolojik ajanların distal iskemik bölgeye ulaşması güçtür. Desferoksaminin distal bölüme ulaşmasını kolaylaştırmak amacıyla, bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamil ile vazodilatasyon oluşturulması planlandı. Distal flep nekrozunun önlenmesinde desferoksamin ve verapamil arasında sinerjizm varlığı araştırıldı.

## MATERIAL VE METOD

Deneysel çalışmada, her biri 180-220 gr ağırlığında 46 adet Wistar albino rat kullanıldı. Eter inhalasyon anestezisi altında, panniculus carnosus ve deriyi içine alan, kranyal pediküllü 1,5 x 6 cm ölçülerinde dorsal random flepler kaldırıldı. Kanama kontrolundan sonra flepler aynı yere yerleştirilip, 4/0 ipek ile sütüre edildi.

Biri kontrol olmak üzere, 4 test grubu oluşturuldu. Kontrol grubunda (n=14) flep elevasyonundan hemen sonra, flep pedikül bazına 0,5 cc serum fizyolojik subkutan olarak ve yine 0,5 cc serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

İkinci grupta (n=10) intraperitoneal serum fizyolojik (0,5 cc) ve flep bazına verapamil HCl (80 mg/kg/gün 0,5 cc) yapıldı.

Üçüncü grupta (n=10) intraperitoneal desferoksamin (150 mg/kg 0,5 cc) ve flep bazına 0,5 cc subkutan serum fizyolojik injekte edildi.

Dördüncü grupta (n=12) intraperitoneal desferoksamin ve flep bazına subkutan verapamil yapıldı.

Bütün injeksiyonlara 4 gün boyunca devam edildi. Flep elevasyonundan sonra, 5. günde fleplerdeki nekrotik alanlar ve yaşayan bölümleri planimetrik olarak ölçüldü. Sonuçlar Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Postoperatif 5. günde demarkasyon hatları oldukça belirginleşti. Yapılan planimetrik ölçümlerin sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo I).

Kontrol grubunda (n=14) flep survisi % 40 ± 3,1 bulundu.

Tablo 1 : Deney gruplarında yaşayan flep yüzdeleri\*

| Deney Grupları              | Canlı Flep % ± S |
|-----------------------------|------------------|
| 1.Grup-Kontrol (n=14)       | 40 ± 3,1         |
| 2.Grup-Verapamil (n=10)     | 43 ± 4,5         |
| 3.Grup-Desferoksamin (n=10) | 60 ± 2,1         |
| 4.Grup-Kombine (n=12)       | 68 ± 2,6         |

\*KW=14.755, p<0.01. Verapamil ile ikinci gruptaki artış anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Desferoksamin tedavisi üçüncü grupta nekrozu anlamlı olarak azalttı ( $p<0,005$ ). Dördüncü grupta ise ilk üç gruba göre anlamlı bir artış saptandı ( $p<0,05$ ).

İkinci grupta (n=10) % 43 ± 4,5 olan flep sürüvisi kontrol grubuya karşılaştırıldığında artış anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Üçüncü grupta (n=10) % 60 ± 2,1 flep sürüvisi bulundu. Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı ( $p<0,005$ ) bir artış saptandı.

Dördüncü grupta (n=12) % 68 ± 2,6 bulunan flep sürüvisi ilk üç gruba göre anlamlı olarak ( $p<0,05$ ) artı.

## TARTIŞMA

Akut flep elevasyonu sırasında, sempatik sinir lifleri kesilmektedir. Bunun ardından depolanmış nörotransmitterler salınır ve katekolaminlere karşı hipersensitivite oluşur. Bu hiperadrenerjik faz maksimal vazokonstriksiyon ile karakterizedir. Mevcut vazokonstriksiyonu yenmek için denenen çeşitli farmakolojik ajanlar arasında akson blokerleri, adrenerjik reseptör blokerleri (4,5) ve vasküler düz kas gevşeticileri sayılabilir. Bu son grupta yer alan kalsiyum kanal blokerleri, hücre içine kalsiyum girişini bloke ederek vasküler spazmi önlerler. Bu etkiden faydalananmak umuduyla kalsiyum kanal blokerleri iskemik flepler üzerinde uygulanmıştır. Literatürde yer alan sistemik olumsuz etkileri (6,7) dikkate alınarak, çalışmamızda verapamil lokal olarak flep bazına subkutan injekte edilmiştir.

Desferoksamin ise, sistemik yan etkisi az olan güvenli bir ajandır. İskemik deri fleplerinde süperoksit radikallerini nötralize ederek flep sürüvisini uzatmaktadır (3,8). Ancak flep elevasyonundan sonraki kritik dönemde distal perfüzyon yetersiz olduğunda iskemik bölgelere etkili dozda ulaşamayabilir. Bir vazodilatator ile birlikte daha etkili olabilir. Çalışmamız bu hipotezi destekleyen sonuçlar verdi. Verapamil ve desferoksaminin birlikte kullanıldığı grupta, flep yaşamı anlamlı olarak arttı.

Deneysel olarak saptadığımız bu sinerjizm, her iki grub ilacın halen farklı endikasyonlarla klinik tedavide kullanılması nedeniyle, ileriki klinik flep uygulamalarında da yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Pang C. Y.: *Hemodynamics and vascular sensitivity to circulating norepinephrine in normal skin and delayed and acute random skin flaps in the pig*. Plast Reconstr Surg 74:5, 1984.
2. Angel M. F.: *Desferoxamine increases skin flap survival: Additional evidence of free radical involvement in ischaemic flap surgery*. British Journal of Plastic Surgery 39:469-472, 1986.
3. Suzuki S.: *Involvement of reactive oxygen species in post-ischaemic flap necrosis and its prevention by antioxidant*. British Journal of Plastic Surgery 44:130-134, 1991.
4. Goshen J.: *The use of two alpha blocking agents phenoxybenzamine and phentolamine in ointment and injection form to improve skin flap survival in rats*. Annals of Plastic Surgery 15:5, Nov 1985.
5. Cutting C. B.: *Denervation supersensitivity and the delay phenomenon*. Plast Reconstr Surg 69:161, 1982.
6. Rollin K. D.: Principles and Physiology of Skin Flap Surgery. In: Mc Carthy J. G., Plastic Surgery Vol: I General Principles W.B. Saunders Company, Philadelphia 1990 pp.275-328
7. Miller A. P.: *The lack of effect of nifedipine on failing skin flaps*. J Dermatol Surg Oncol 11:612, 1985.
8. Morris S. F.: *Desferoxamine attenuates ischemia-induced reperfusion injury in the skin and muscle of myocutaneous flaps in the pig*. Plast Recons Surg 92:120, 1993.