

Doksorubisine bağlı ekstremitelerde yaralarında "reverse" radial önkol flebi

İsmail Ermiş⁽¹⁾, Murat Topalan⁽¹⁾, Nazım Ç. Erkeş⁽¹⁾, Atakan Aydın⁽²⁾, Bedrettin Görgün⁽³⁾

İntravenöz uygulanan doksorubisinin damar dışına ekstremitelere yayılması, yavaşça ilerleyen inflamatuvar reaksiyona sebep olmakta ve gerekli önlemler alınmazsa kronik selülit, deri ve yumuşak dokuların ülserasyonu gibi ciddi problemlere yol açabilmektedir. Kliniğimizde anti-neoplastik amaçla doksorubisine bağlı ekstremitelerde yaralanması sonucunda el dorsumunda deri ve deri altı nekrozu ile tendon ekstremitelere yayılması gelişen iki hasta tedavi edilmiştir. Her iki vakada nekrotik dokuların debridmanından sonra oluşan defekt "reverse" radial önkol flebi ile onarılmış, sonuçlar fonksiyonel ve estetik bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Doksorubisin, ekstremitelerde yaralanmaları, "reverse" radial önkol flebi

Reverse radial forearm flap for doxorubicin induced extravasation injuries

The extravascular escape of intravenously administered doxorubicin leads to a painful, slowly enlarging inflammatory reaction which, if not diagnosed, will progress to a chronic severe cellulitis, ulceration of the skin and possible further involvement. Two patients who underwent anti-neoplastic therapy with doxorubicin suffered extravasation injuries leading to deep tissue necrosis and exposed tendons on the dorsum of their hands. In both cases, all the necrotic tissues were removed and the defects were covered with reverse radial forearm flaps. The results were found to be functional and aesthetic.

Keywords: Doxorubicin, extravasation injuries, reverse radial forearm flap

İrritan kimyasal maddelerin ve tıbbi ilaçların intravenöz kullanılması sırasında damar dışına kaçması sonucunda dokularda oluşan patolojik değişiklikler ekstremitelerde yaralanmaları olarak tanımlanır. Vakaların çoğunluğu üst ekstremitelerde antekubital fossa ve el dorsalinde oluşmaktadır (6, 7, 16). Enjekte edilen materyalin miktarı, konsantrasyonu ve toksisitesine bağlı olarak gelişen ekstremitelerde yaraları, doku nekrozu ve ülserasyonu sonucunda inflamatuvar bir reaksiyondur. Uzun süre intravenöz tedavi gören hastalarda oldukça sık görülen bir olay olan ekstremitelerde yaraları çoğu zaman erken farkedildiğinde geçici lokalize bir eritem dışında bir problem yaratmaz. Cerrahi debridman ve onarım gerektiren major yaralanmalar, ekstremitelerde yaraları semptomlarını tıp personeline haber veremeyecek kadar küçük veya yaşlı hastalarda, immunosupresif tedavi gören vakalarda, anestezi altında veya komatöz durumdaki hastalarda görülmektedir (11, 16).

Ekstremitelerde yaralanmasına sebep olan ilaçlar doku hasarına neden olma şekline göre sınıflandırılmıştır. Buna göre kalsiyum glukronat ve potasyum klorid gibi osmotik aktif ajanlar hücre membranında osmotik denge bozukluğu yaratıp hücre transport mekanizmalarını bozmakta ve hidropik dejenerasyon ile hücre ölümüne sebep olmaktadır. Katekolamin ve vasopressin gibi iskemi oluşturan ajanlar lokal vazokonstriksiyonla yaralanmaya yol açmaktadır. Major ekstremitelerde yaralanmasına direkt hücre toksisitesini gösteren ajanlar antineoplastik ajanlardır. Bu grupta ayrıca sodyum bikarbonat, sodyum thiopental, digoksin, diazepam, nefsillin ve tetrasiklinler de yer almaktadır (11, 16).

Meme, prostat, mesane, akciğer kanserinin, lenfoma ve pek çok sarkomun kemoterapisinde yer alan bir antibiyotik olan doksorubisin doza bağlı olarak görülen kardiotoxikitesinin yanı sıra pek çok ekstremitelerde yaralanmasında başrolü oynayan bir ilaçtır (7). DNA siklusuna etkili olup nükleik asit sentezini inhibe ederek direkt hücresel toksite yapar (10). Dokularda oluşturduğu hasar ölü hücrelerden salgılanan doksorubisin-DNA kompleksinin diğer hücreler tarafından alınmasıyla progressif olarak artar (17).

Gereç ve yöntem

Vaka 1

E.K., 57 yaşında erkek hasta. Akciğer bronkojenik karsinoma sebebiyle doksorubisin ("Adriamisin") kemoterapisi alan hastada infüzyon sırasında ekstremitelerde yaralanması gelişmiş. Hasta kliniğimizde bundan birkaç ay sonra başvurmuş. Yapılan fizik muayenede sağ el dorsalinde ekstensor tendonları açıkta bırakan ve intrinsek el kaslarını nekroza uğratan, 3x4 cm boyutlarında deri defekti bulunan bir ekstremitelerde yaralanması saptanmıştır (Resim 1a). Cerrahi debridmanda ülser ve etrafındaki sağlam dokuyla birlikte nekrotik doku ve kaslar eksize edilmiştir. Uygulanan ıslak pansumanları takiben ve debridmandan iki hafta sonra ince kalınlıkta deri grefti uygulanması başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bunun üzerine hastaya agresif bir cerrahi debridman ve oluşacak defekti kapatmak üzere vasküler bir flep planlanmıştır. Turnike altında reverse radial önkol flebi ile onarım yapılmıştır (Resim 1b). Postoperatif dönemde lo-

(1) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(2) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

(3) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

bu sayede ekstravaze olan ilacın sınırlı bir bölgede kalmasını sağlamak bazı müellifler tarafından pek çok anti-tümör ajanın ekstravazasyonda kullanılan etkili bir yöntemdir (7). Ancak deneysel olarak soğuk uygulamasının dorsorubisin toksisitesini azalttığı gösterilmişse de vinka alkaloidlerinin toksisitesini arttırdığı da ispatlanmıştır (2). Tam tersi sıcak uygulamasıyla oluşturulan vazodilatasyonla bölgeye sıvı ulaşımını arttırmak suretiyle toksik maddelerin konsantrasyonunu düşürmek bazı araştırmacılar tarafından (3) kullanılsa da Dorr sıcaklığın dorsorubisinin toksisitesini arttırdığı göstermiştir (2).

Deneysel araştırmalar ekstravaze olan maddelerin antidotlarının kullanılmasının doku hasarını azalttığı göstermiştir. Doksorubisin ekstravazasyonunda antidot olarak DMSO (%10), heparin (20Ü), triamsinolon (10mg/ml), sodyum bikarbonat (%8.4), kalsiyum glukonat (%10), magnezyum sülfat (%6.3), alfa-tokoferol WSO, glutatyon (100mg/ml) ve L-karnitin (100mg/ml)'in deneysel olarak faydalı oldukları gösterilmiş olsa da bugün için rutin klinik kullanımları yoktur. Yine herhangi bir anti-neoplastik ajanın ekstravazasyonundan sonra kortikosteroidlerin faydalı olduğunu gösteren yayınlar vardır (12).

Tüm ekstravazasyon yaralanmalarından sonra alınacak genel tedbirler ekstremitenin venöz ve sıvı drenajı için eleve edilmesi ve yaralanma bölgesinin inspeksiyon amacıyla açık bırakılması veya hafif bir pansumanla kapatılmasıdır. Gault bu tip yaralanmalarda yağ emme ("liposuction") ve serum fizyolojik ile yıkama sonrası iyi sonuçlar aldığını belirtmektedir (5). Pek çok ekstravazasyon yaralanması konservatif tedbirlerle tedavi edilirken arteriyel yaralanma, kas kompartman sendromu veya çabuk yayılan deri nekrozu geliştiğinde erken ve agresif cerrahi tedavi kaçınılmazdır. Bu bir kaç durum dışında genelde oluşacak doku hasarını ve demarkasyon hattının oluşumunu beklemek, debridman sonrası yaranın durumuna göre öncelikle en basit onarım yolundan (ince kalınlıkta deri grefti) başlamak tercih edilen tedavi yaklaşımıdır (2, 9, 12). Bizde ikinci vakamızda onarım için öncelikle deri grefti düşünüldü, ancak onkologlarla yapılan konsültasyonda olgunun prognozunun iyi olduğu öğrenildi ve tendon greftleriyle el fonksiyonlarının kazandırılması için ve hastada mevcut osteoartritlik şikayetler de gözönünde bulundurularak onarımın ters akımlı ("reverse") radial önkol flebiyle yapılmasına karar verildi.

Doksorubisin yaralanmasında eksizyon radikal olmalı ve normal deri ile deri altı dokusunu da içermelidir. Doksorubisikle temas etmiş fasya ve tendonlar sakrifiye edilmelidir. Doksorubisin floresans verdiğinden, infiltrate olmuş bölgeler ultraviyole ışık altında belirlenebilmekte, böylelikle canlı ve nekrotik dokular birbirinden ayrılabilir (1).

Doksorubisin ekstravazasyonundaki doku onarımı deri grefti, lokal ve uzak fleplerle yapılabilir. Flep uygulaması paratenonlarını kaybetmiş ekstensör tendonları korumak amacıyla veya başarısız greft operasyonlarından sonra yapılmaktadır. Hastalık prognozu nispeten iyi olan, immobilizasyonu tolere edebilecek ve kemoterapi 3-4 hafta içinde kesilebi-

lecek hastalara uzak flepler (abdominal, inguinal vb.) kullanılabilir (1, 8, 14). Ancak osteoartritlik şikayetleri sebebiyle immobilizasyonu tolere edemeyecek, prognozu iyi olan, deri, deri altı ve tendon gibi kompozit doku kaybı olan hastalarda tek seanslı ve ekstremite immobilizasyonunu gerektirmeyen arteriyel fasyokütan flepler emniyetle uygulanabilir (4, 15).

Pek çok hastalıkta olduğu gibi önlem almak tedavi etmekten daha kolaydır. Doksorubisin gibi antineoplastik ajanlar ekstravazasyonun sonuçlarını ve ilacın yan etkilerini bilen tıp personeline uygulanmalıdır. Kritik anatomik bölgelerden damar yolu açılmamalıdır. Periferik infüzyonlar küçük fleksibil polietilen kateterlerden verilmeli ve uygulama anında rezistans ile karşılaşıldığında ve ağrı oluştuğunda infüzyon derhal durdurulmalı, ilgili cerrahi bölümlerden konsültasyon istenmelidir. Ağrı, lokal kızarıklık veya renk değişikliği ve şişlik ekstravazasyon yaralanmasını düşündürülen işaretlerdir ki infüzyon derhal kesilmelidir. Doksorubisin ekstravazasyonunda soğuk tatbiki yararlıdır. Deneysel olarak pek çok maddenin dorsorubisin antidotu olarak kullanılabilirliğini bildiren yayınlar olsa da bugün için rutin klinik kullanımda olan bir ilaç yoktur.

Sonuç olarak, ekstravazasyon yaralanmalarında tedavi erken dönemde konservatif tedbirler, kendiliğinden iyileşmeyen yaralanmalarda önce debridman ve ardından defektin onarıldığı cerrahi tedavidir. "Reverse" radial önkol flebi ile çok iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar alınabilmektedir. Ancak bugün kabul edilen en etkili tedavi şekli ekstravazasyon yaralanmasının oluşumunun engellenmesi ve tıp personelinin eğitilmesidir.

Kaynaklar

1. Cohen, F.J., Manganaro, J., Bezzozo, R.C.: Identification of Involved Tissue During Surgical Treatment of Doxorubicin-Induced Extravasation Necrosis. *J. Hand Surg.* 8: 43-45, 1983.
2. Dorr, R.T., Alberts, D.S., Stone, A.: Cold Protection and Heat Enhancement of Doxorubicin Skin Toxicity in the Mouse. *Cancer Treat. Rep.* 69: 431-437, 1985.
3. Ignaffo, R.J., Friedman, M.A.: Therapy of Local Toxicities Caused by Extravasation of Cancer Chemotherapeutic Drugs. *Cancer Treat. Rev.* 7: 17-27, 1980.
4. Fatah, M.F., Davies, D.M.: The Radial Forearm Island Flap in Upper Limb Reconstruction. *J. Hand Surg.* 9B: 234-238, 1984.
5. Gault, D.T.: Extravasation Injuries. *Br. J. Plast. Surg.* 46: 91-96, 1993.
6. Heckler, F.R.: Current Thoughts on Extravasation Injuries. *Clin. Plast. Surg.* 16: 557-563, 1989.
7. Larson, D.L.: What is the Appropriate Management of Tissue Extravasation by Antitumor Agents? *Plast. Reconstr. Surg.* 75: 397-405, 1985.
8. Linder, R.M., Upton, J., Osteen, R.: Management of Extensive Doxorubicin Hydrochloride Extravasation Injuries. *J. Hand Surg.* 8: 32-38, 1983.
9. Loth, T.S., Eversmann, W.W.: Extravasation Injuries in the Upper Extremity. *Clin. Orthop.* 272: 248-254, 1991.
10. Mamacos, M.S.: Recall Phenomenon or Severe Skin and Muscle Necrosis Following Adriamycin Extravasation in the Hand. *Int Surg.* 69: 73-74, 1984.
11. MacCara, M.E.: Extravasation: A Hazard of Intravenous Therapy. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 17: 713-717, 1983.
12. Murray, J.E.: Cold, chemical and irradiation injuries. In *Plastic Surgery*, edited by J. McCarthy, Ed. 1, Vol: pp 5431-5451, Philadelphia, WB Saunders Co., 1990.

13. Reilly, J.J., Meifelt, J.P., Rosenberg, S.A.: Clinical Course and Management of Accidental Adriamycin Extravasation. *Cancer* 40: 2053-2056, 1977.
14. Seyfer, A.E., Solimando, D.A.: Toxic Lesion of the Hand Associated with Chemotherapy. *J. Hand Surg.* 8: 39-42, 1983.
15. Soutar, D.S., Tanner, N.S.B.: The Radial Forearm Flap in the Management of Soft Tissue Injuries of the Hand. *Br. J. Plast. Surg.* 37: 18-26, 1984.
16. Upton, J., Mulliken, J.B., Murray, J.E.: Major Intravenous Extravasation Injuries. *Am. J. Surg.* 137: 497-506, 1979.
17. Zweig, J.T., Kabokow, B., Wollock, R.C., Valencic, M., Zolusky, R.: Rational Effective Medical Treatment of Skin Ulcers Due to Adriamycin. *Cancer Treat. Rep.* 63: 2101-2103, 1979.

Yazışma adresi:

*Uzman Dr. İsmail Ermiş
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı
34390 Çapa, İstanbul, Türkiye*