

Pentoksifilin Neovaskülarizasyon Üzerine Etkisi

Ragıp ONAT¹, M. Semih AYHAN², Akın DEMİRALAY², H.Nazmi BAYÇIN²

ÖZET

Pentoksifilin neovaskülarizasyon üzerine etkisi, wistar albino ratlarda lateral pediküllü toplam 86 adet dorsal random flep üzerinde incelendi. Flep pedikülleri 12 saat ara ile kesilerek, bu işlemden 7 gün sonra flep canlılığı planimetrik olarak değerlendirildi. Her flep alanında % 50 den fazla canlılık olması neovaskülarizasyon göstergesi olarak kabul edildi. 72. ve 84. saatlerde pedikülü kesilen fleplerden, pentoksifilin (10 mg/kg IP) uygulananlarda kontrol gruba göre anlamlı bir sürvi artışı gözlemlendi ($p < 0,001$). Pentoksifilin flep sürvisini, 72. saatte % 25 den % 42 ye, 84 saatte % 37.5 den % 75 e yükseltti. Sonuçlarımız, pentoksifilin neovaskülarizasyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Pentoksifilin, Neovaskülarizasyon, Flep.

SUMMARY

THE EFFECTS OF PENTOXIFYLLINE ON NEOVASCULARIZATION

We studied the effects of pentoxifylline on neovascularization in 86 dorsal random flaps with lateral pedicles in wistar albino rats. The pedicles were cut every 12 hours. After 7 days each flap survival was assessed planimetrically. Complete or partial (more than 50 percent of the flap area) survival was considered an indicator of the establishment of neovascularization. Pentoxifylline (10 mg/kg IP) improved the survival from 25 to 42 and from 37.5 to 75 at 72 and 84 hours groups respectively. The difference was statistically significant ($p < 0,001$). The results suggest that pentoxifylline has positive effects on neovascularization process in random skin flaps.

Key words: Pentoxifylline, Neovascularization, Flap.

Flep kan dolaşımı ve neovaskülarizasyon random deri fleplerinin adaptasyonunda önemli faktörlerdir. Flep elevasyonundan 1 gün sonra flep ile yatağı arasında vasküler endotel hücreler ve fibroblastlar proliferasyona başlarlar. Önce solid damar tomurcukları oluşur. Sonra bunların içleri boşalarak dolaşıma izin verir. Flep tabanı ve kenarlarından neovaskülarizasyon ile birlikte gelişen mikrosirkülasyon bir süre sonra flep için yeterli boyutlara ulaşır. Yeni oluşan damarların permeabiliteleri önceleri yüksek olduğundan ekstrasvasküler kompartmana protein ve sıvı göçü fazladır. Bu nedenle kan viskozitesi artar, dolaşım

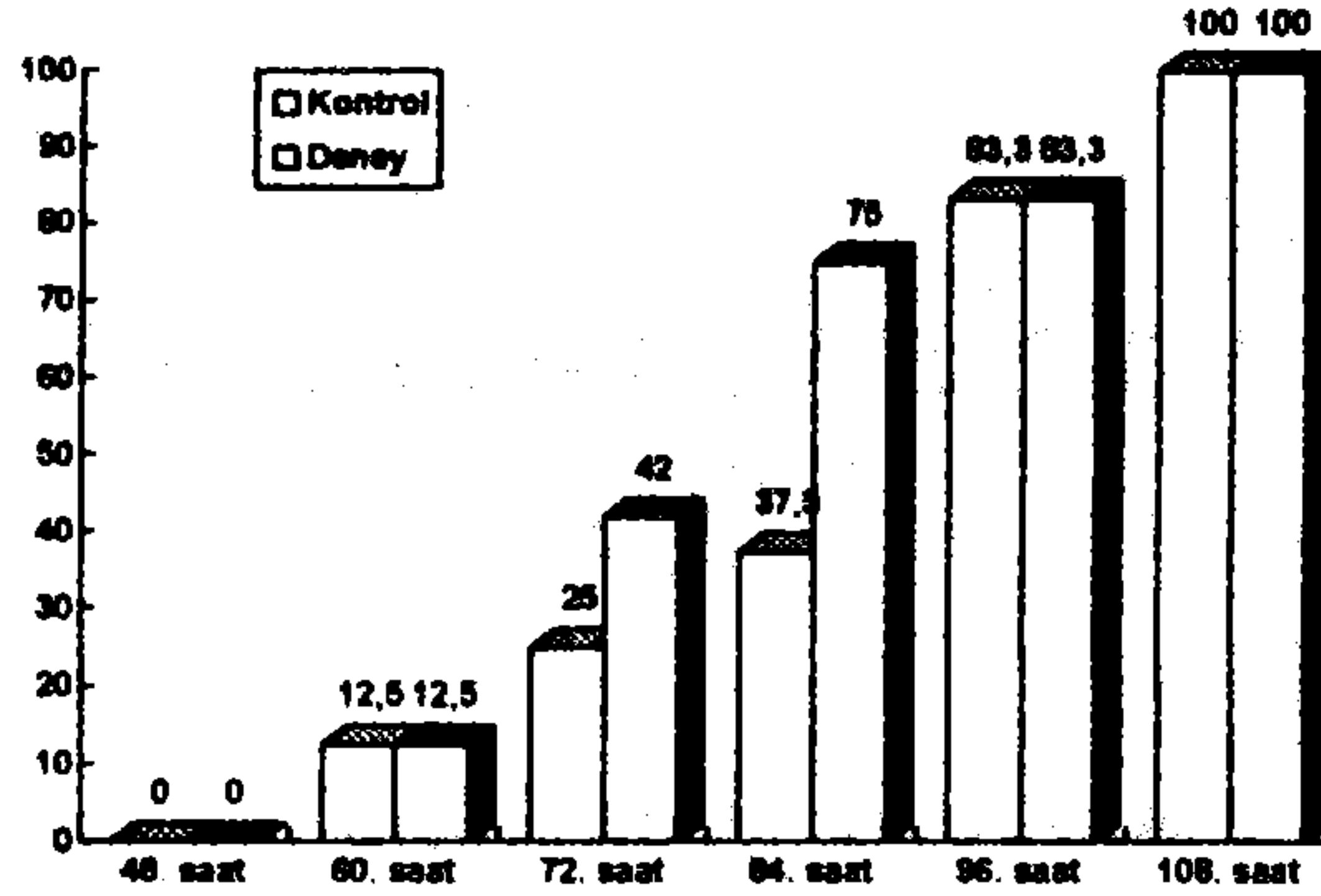
yavaşlar. Bu süreç üzerine eritrosit fleksibilitesini artırıp mikrovasküler dolaşımı rahatlatan hemoreolojik bir ajanın olumlu etkisi olabilir. Bu nedenle hemoreolojik bir ajan olan pentoksifilin, neovaskülarizasyon ve yeni oluşan mikrosirkülasyon üzerine etkilerinin araştırılması planlandı.

MATERYAL VE METOD

Wistar albino ratlarda lateral pediküllü dorsal random flepler neovaskülarizasyon modeli olarak kullanıldı. Ratlar eter inhalasyon anestezisi ile hazırlanıp dorsal tüyleri uzaklaştırıldıktan sonra

¹ Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniv. Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.B.Dalı, EDİRNE

² Araş. Gör. Dr., Trakya Üniv. Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.B.Dalı, EDİRNE



GRAFİK I. Kontrol ve Deney gruplarında sürvi yüzdeleri

lateral pediküllü 1x1,5 cm lik flepler bir kalıp kullanılarak işaretlendi (Şekil 1). Flep elevasyonundan sonra hemostaz yapıp 5/0 prolen ile 0,5 cm aralıklarla her bir flebe toplam 5 sütür konuldu. Flep pedikülleri 2., 3. ve 4. günlerde kesildi. Bu sırada mevcut sütürler korunarak immobilizasyona dikkat edildi. Her bir flep bu işlemde 7 gün sonra planimetrik olarak değerlendirildi. Her flep alanında % 50 den fazla flep sürvisi neovaskularizasyon göstergesi olarak kabul edildi (1).

Deney grubuna (n=8) flep elevasyonundan hemen önce ve 12 saat arayla 1 hafta süreyle 0,5 cc pentoksifilin (10 mg/kg IP) uygulandı. Kontrol grubuna (n=8) aynı hacimde ve aynı protokole göre serum fizyolojik uygulandı. Sonuçlar Friedman'ın çift yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

48. saatte pedikülleri kesilen kontrol ve deney grubu flepler tamamen nekroza gitti. 60. saatte kontrol ve deney gruplarında sürvi % 12,5 oldu. 72. saat grubunda sürvi yüzdesi kontrol grupta 25 iken pentoksifilin grubunda 42 oldu (pentoksifilin<0,001). 84. saatte kontrol grup % 37,5 iken deney grupta % 75 sürvi kaydedildi (p<0,001). 96.

saatte pedikülü kesilen fleplerde sürvi oranı % 83,3 idi. 108 saatlik gruplarda ise kayıp görülmedi (Tablo I-II).

TARTIŞMA

Pentoksifilin'in dorsal flep nekrozunun önlenmesindeki etkisi değişik araştırmacılarca incelenmiştir(2). Pentoksifilin eritrosit içi ATP seviyesini yükselterek eritrositlerde fleksibilitiyi artırır. Prostaglandin ve cAMP seviyesini yükseltmesi nedeniyle antitrombotik etkisi vardır. Plazma fibrinojen seviyelerini düşürür. Bu etkilerinin sonucunda viskoziteyi azaltır (2,3). Flepler üzerinde yapılan mevcut araştırma sonuçları (2,3,4,5), pentoksifilin'in pek çok değişik etkisinin bileşkesi olduğundan sadece neovaskularizasyon üzerine etkisini araştırmayı planladık.

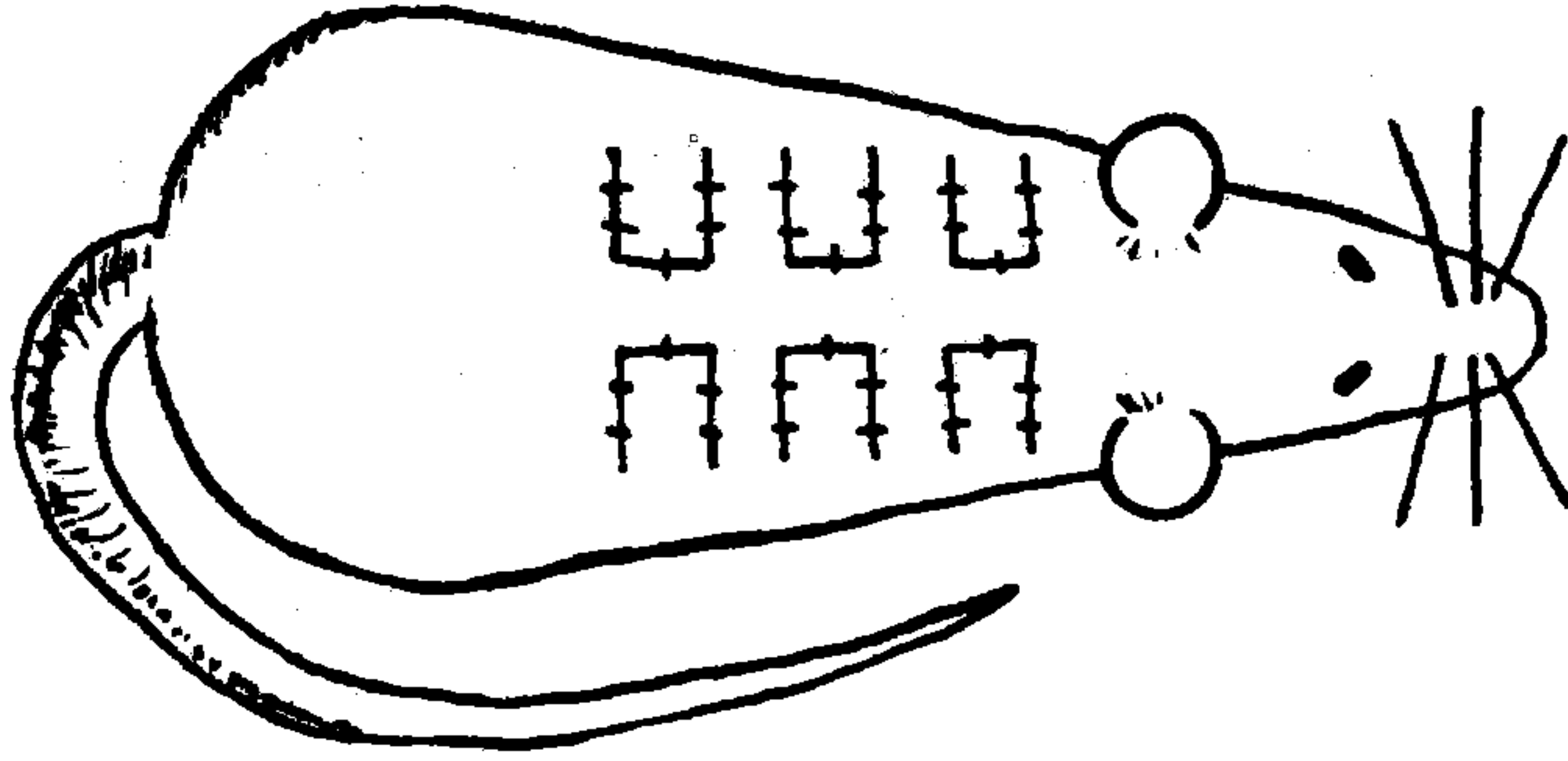
İlk iki gün sonunda pedikülleri kesilen flepler beklendiği gibi nekroza gittiler. 3. günden itibaren kontrol grupta flep sürvisi giderek arttı. Literatürde greft revaskularizasyonun stereomikroskopik araştırmalarında belirtildiği gibi greft damarlarında 3.-4. günlerde gözle görülür kan akımı başlamaktadır (6). Aynı süre içinde fleplerimizde bu sonuçlara uyan sürvi artışları kaydedildi. Deney gruplarımızda ise 72 ve 84. saatlerde kontrol

TABLO I. Kontrol gruplarında sürvi

Gruplar	Saat	n (sayı)	Nekroz	Sürvi	Sürvi oranı %
1	48	7	7	0	0
2	60	8	7	1	12,5
3	72	8	6	2	25
4	84	8	5	3	37,5
5	96	6	1	5	83,3
6	108	5	0	5	100

TABLO II. Deney gruplarında sürvi

Gruplar	Saat	n (sayı)	Nekroz	Sürvi	Sürvi oranı %
1	48	8	8	0	0
2	60	8	7	1	12,5
3	72	7	4	3	42
4	84	8	2	6	75
5	96	6	1	5	83,3
6	108	7	0	7	100



ŞEKİL 1. Dorsal random flep modelimiz.

gruplara göre görülen artışlar, pentoksifilinin neovaskülarizasyon süreci üzerine etkili olduğunu gösterdi. 96 saatten itibaren pedikülleri kesilen fleplerde sürvi yüksek oldu (Grafik 1). Çalışmamızda, pentoksifilinin neovaskülarizasyon süreci

üzerine olumlu etkilerini gördük. Flepte, erken dönem dolaşımı rahatlatıldığı ve dolayısıyla flep nekroz oranında belirgin bir azalmaya yol açtığını saptadık.

KAYNAKLAR

1. Michael J. Im, Richard J. Beil: Effects of sympathetic Denervation and Oxygen Free Radicals on Neovascularization in Skin Flaps. *Plast Reconstr Surg* 92:736-741,1992.
2. Roth A.G.,Briggs E.W.: Augmentation of skin flap survival by parenteral pentoxifylline. *British Journal of Plastic Surgery* 41:515-520,1988.
3. Hayden R.E., Synder B.J.: Pharmacologic Manipulation of Random Skin Flaps with Pentoxifylline. *Laryngoscope* 103:185-188,1993.
4. Knox R.D.,Pratt M.F.: The Use of Pentoxifilline in a Pig Random Skin Flap Model. *Laryngoscope* 99:582-585,1989.
5. Yessenow R.S., Maves M.D.: The Effects of Pentoxifylline on Random Skin Flap Survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 115:179-181,1989.
6. Rollin K. D.: Principles and Physiology of Skin Flap Surgery.In Mc Carthy J.G., Plastic Surgery Vol:1 General Principles W.B. Saunders Company, Philadelphia 1990 pp.275-328