

DENEYSEL ÇALIŞMA

C vitamini, E vitamini ve ibuprofenin birlikte kullanılması flep yaşamına etkisi: Deneysel çalışma

The effect of combined use of vitamin C, vitamin E, and ibuprofen on flap viability: an experimental study

Dr. Eksal KARGI,¹ Dr. Orhan BABUCCU,¹ Dr. Mübin HOŞNUTER,¹ Dr. Cem PAYASLI,¹ Dr. Ferruh AYOĞLU²

Amaç: C vitamini, E vitamini ve ibuprofenin flep canlılığı üzerindeki etkilerini incelemek üzere yapılan birçok çalışmada olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada, üç ajanın birlikte kullanılmasının deri fleplerinin canlılığı üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışma Planı: Ağırlığı 250-300 gram arasında değişen 60 adet Wistar cinsi sıçan grup 1 (kontrol), grup 2 (C vitamini), grup 3 (E vitamini), grup 4 (C ve E vitamini), grup 5 (ibuprofen), grup 6 (C ve E vitamini ve ibuprofen) olmak üzere altı eşit gruba ayrıldı. Ketamin anestezisini takiben sıçanların sırtlarındaki 3x10 cm boyutlarında kaudal tabanlı ters McFarlane flebi kaldırıldı. Daha sonra flepler kendi yerlerine dikildi ve yedi gün boyunca günde bir kez olmak üzere gruplara göre kullanılan ajanlar intraperitoneal olarak verildi. Ameliyat sonrası yedinci günde tüm gruplarda canlı flep alanı hesaplandı.

Bulgular: Canlı flep alanının toplam flep alanına oranı grup 1, 2, 3, 4, 5 ve 6'da sırasıyla %58.0, %68.1, %61.4, %73.4, %69.1 ve %80.5 bulundu. Flep canlılığı, C vitamini, E vitamini ve ibuprofenin birlikte kullanıldığı grupta, diğer bütün gruplara göre anlamlı derecede fazlaydı (p<0.05).

Sonuç: C ve E vitaminlerinin birlikte verilmesi tek başına kullanılmalarına göre flep canlılığını artırmaktadır; ancak, en yüksek yarar bu vitaminlere ibuprofenin eklenmesiyle sağlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İbuprofen; sıçan, Wistar; cerrahi flep; doku canlılığı; C vitamini; E vitamini.

Objectives: Many studies have been carried out to investigate the individual effects of vitamin C, vitamin E, and ibuprofen on flap viability, with favorable results. This study aimed to determine the effect of combined use of these agents on flap viability.

Design and Methods: Sixty Wistar rats weighing 250-300 grams were divided into six groups, equal in number, to receive saline solution (group 1, control), vitamin C (group 2), vitamin E (group 3), vitamin C and E (group 4), ibuprofen (group 5), and vitamin C, vitamin E, and ibuprofen (group 6). Following ketamine anesthesia, a caudally based reverse McFarlane flap on the back of the rats, 3x10 cm in size, was elevated and sutured back. The agents were administered intraperitoneally once daily for seven days, after which viable flap areas were estimated.

Results: The percentages of the viable area of the flaps in groups 1, 2, 3, 4, 5, and 6 were 58.0%, 68.1%, 61.4%, 73.4%, 69.1%, and 80.5%, respectively. The use of vitamin C, vitamin E, and ibuprofen in combination resulted in a significantly greater flap viability compared to individual uses.

Conclusion: Administering vitamin E and vitamin C together has a greater effect on flap viability than used alone; however, the benefit is the greatest with the addition of ibuprofen.

Key Words: Ibuprofen; rats, Wistar; surgical flaps; tissue survival; vitamin C; vitamin E.

♦ Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, ²Halk Sağlığı Anabilim Dalı (Departments of ¹Plastic Reconstructive Surgery and ²Public Health, Medicine Faculty of Karaelmas University), Zonguldak, Turkey.

♦ Dergiye geliş tarihi - 30 Aralık 2003 (Received - December 30, 2003). Yayın için kabul tarihi - 22 Mayıs 2004 (Accepted for publication - May 22, 2004).

♦ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Eksal Kargı, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, 67600 Kozlu, Zonguldak, Turkey. Tel: +90 372 - 261 01 69 / 1575 Faks (Fax): +90 372 - 261 01 55 e-posta (e-mail): eksalk@superonline.com

Plastik ve rekonstrüktif cerrahide doku defektlerini örtmek için kullanılan deri flebinin yaşayabilirliği pedikülünden sağlanan dolaşıma bağlıdır.^[1,2] İyi bir planlama ile her ne kadar olası bir iskemik komplikasyon riskini azaltmak mümkünse de bölgesine olumsuz bir gelişmenin önüne geçmek için çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir.^[3-7] C vitamini, E vitamini ve ibuprofenin ayrı ayrı flep canlılığı üzerindeki etkilerini inceleyen pek çok çalışma yapılmış ve olumlu etkileri bildirilmiştir.^[8-16] Bu çalışma, C vitamini, E vitamini ve ibuprofenin birlikte kullanılmasının deri flepleri yaşayabilirliği üzerine etkisini araştırmak için planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağırlığı 250-300 gram arasında değişen 60 adet Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar grup 1 (Kontrol), grup 2 (C vitamini), grup 3 (E vitamini), grup 4 (C vitamini + E vitamini), grup 5 (ibuprofen), grup 6 (C vitamini + E vitamini + ibuprofen grubu) olmak üzere altı eşit gruba ayrıldı. Ketamin anestezisini takiben sıçanların sırtları tıraşlandı ve 3x10 cm boyutlarında kaudal tabanlı ters McFarlane flebi kaldırıldı. Daha sonra kaldırılan flepler kendi yerlerine dikildi.

Flepler yerlerine dikildikten hemen sonra ajanlar verilmeye başlandı ve yedi gün boyunca günde bir kez intraperitoneal olarak devam edildi. İbuprofenin 200 mg'lik tabletleri toz haline getirilip 1cc steril sodyum fizyolojik ile eritildi ve filtre kağıdı ile filtre edilerek intraperitoneal kullanım için elde edildi. Kontrol grubuna intraperitoneal serum fizyolojik dışında herhangi bir farmakolojik ajan verilmedi. Grup 2'deki sıçanlara C vitamini (Redoksan) 50 mg/kg, grup 3'dekilere E vitamini (Evigen) 300 mg/kg, grup 4'dekilere C vitamini + E vitamini (grup 2 ve grup 3'deki dozların aynısı), grup 5'dekilere ibuprofen (Repozal tablet) 25 mg/kg ve grup 6'dakilere C vitamini + E vitamini + ibuprofen grup 2, grup 3 ve grup 5 de verilen dozlarda verildi.

Fleplerde oluşan nekroz yedinci günde belirgin hale geldi. Bu süre sonunda flebin toplam alanı ve canlı kısımlar milimetrik kağıt kullanılarak ölçüldü. Daha sonra canlı flep alanının tüm flep alanına oranı bulundu. Gruplar ikişerli olarak Mann-Whitney U-testi kullanılarak karşılaştırıldı ve test sonucunda p<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ameliyat sonrası yedinci günde, çalışma ve kontrol gruplarında elde edilen canlı flep yüzeyi alanı / total flep yüzey alanı sonuçları sırasıyla: grup 1 (kontrol grubu) %58.0, grup 2 (C vitamini grubu) %68.1, grup 3 (E vitamini grubu) %61.4, grup 4 (C vitamini + E vitamini grubu) %73.4, grup 5 (ibuprofen grubu) %69.1 ve grup 6 (C vitamini + E vitamini + ibuprofen grubu) %80.5 olarak saptandı (Şekil 1, 2a-f).

C vitamini (grup 2), C vitamini + E vitamini (grup 4), ibuprofen (grup 5) ve C vitamini + E vitamini + ibuprofen (grup 6) kullanımının kontrol grubuna (grup 1) göre flep yaşayabilirliğini anlamlı bir şekilde artırdığı saptandı (p<0.05).

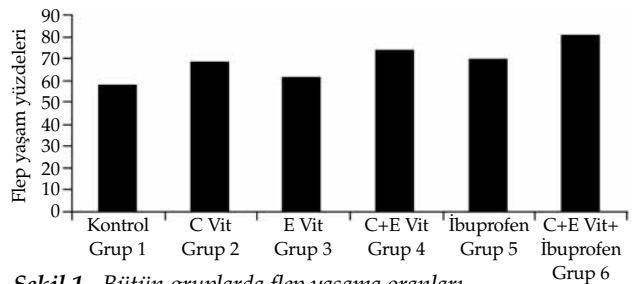
E vitamini (grup 3) kullanımının kontrol grubuna (grup 1) göre ve C vitamini + E vitamini (grup 4) kullanımının C vitaminine (grup 2) göre flep yaşayabilirliğini artırmasına rağmen bu oran anlamlı bulunmamıştır.

C vitamini + E vitamini + ibuprofen (grup 6) kullanımı flep yaşayabilirliğini diğer bütün gruplara göre belirgin bir şekilde artırmıştır (p<0.05).

TARTIŞMA

Flep cerrahisinde geliştirilen yeni seçenekler ile birlikte flep boyu arttıkça yaşayabilirliğinde sorunlar ortaya çıkmaktadır. Deri fleplerindeki nekrozun en sık görülen nedeni besleyici kan akımındaki yetersizliğe bağlı iskemidir.^[1] Birçok çalışmada, flep elevasyonunu takip eden dönemlerde iskemi-perfüzyon fazına bağlı ortaya çıkan serbest radikallerin hücrel hasara neden olarak flep nekrozuna yol açtığı saptanmıştır.^[1,2,9] Bunun sonucunda defektin kapatılması gecikmekte ve sekonder operasyonlara gerek duyulmaktadır.

Çok reaktif ve sitotoksik olan serbest oksijen radikalleri, kapiller geçirgenliği artırarak doku ödemi-



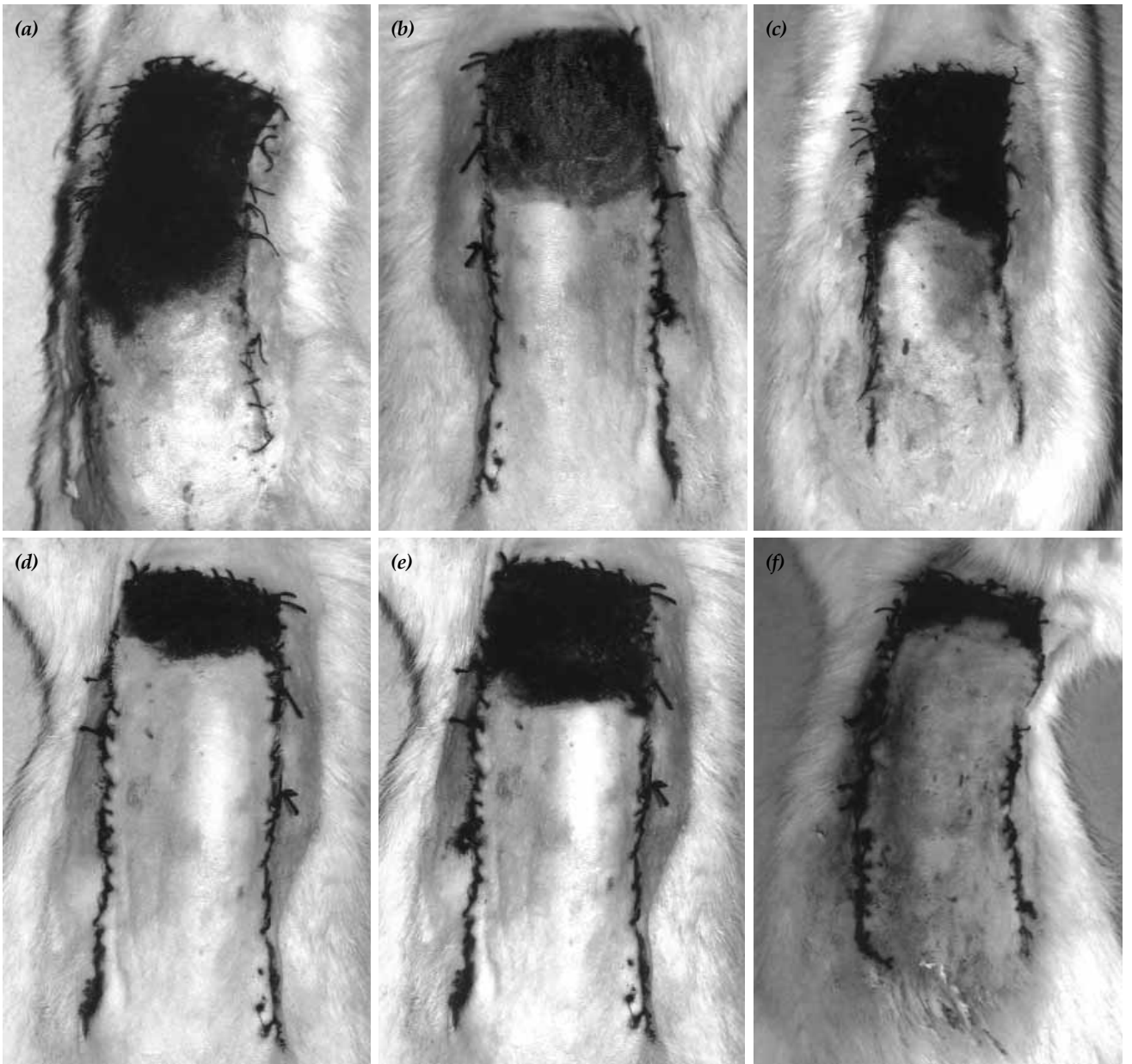
Şekil 1 - Bütün gruplarda flep yaşama oranları.

ne, trombositlerin damar duvarına yapışma özelliğini artırarak da mikrodolaşımın bozulmasına yol açmaktadır. Bu durum serbest radikal oluşumunu daha da artırmakta, antioksidan mekanizmaların kapasitesini aşan oksidan oluşumu ile doku yaralanmasına neden olmaktadır.^[8,13]

Bu çalışmada kullanılan C ve E vitaminleri antioksidan ajanlar grubuna aittir. C vitamini suda eriyen bir vitamin olup serbest Fe+3 ile reaksiyona gi-

rerek Fe+2 haline çevirir ve bu değişim sonucu yeni lipid radikali oluşumunu yavaşlatır. Serbest radikal giderici olarak E vitamini ile sinerjik çalıştığı saptanmıştır. Yanık modellerinde yapılan çalışmalarda yüksek doz C vitamini yanık sonrası kapiller geçirgenliğin artmasını engellediği bildirilmiştir.^[7,17]

Çoğunlukla hücre zarında bulunan E vitamini serbest radikal reaksiyonlarında zincir kırıcı olarak rol oynar, yağ içerisinde oluşan serbest radikalleri



Şekil 2 - (a) Kontrol (Grup 1), (b) C vitamini (Grup 2), (c) E vitamini (Grup 3), (d) C + E vitamini (Grup 4), (e) İbuprofen (Grup 5), (f) C vitamini + E vitamini + İbuprofen (Grup 6), gruplarındaki fleplerde canlı ve nekroz alanlarının görünümü.

nötralize eder. Lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan lipid radikalleri membranda erimiş halde bulunan E vitamini ile reaksiyona girerek ve daha zayıf bir radikal olan vitamin E'ye dönüşür. Ortamda yeterli düzeyde bulunan glutatyon peroksidaz ve lipid peroksiditleri ile reaksiyona girip onu etkisizleştirirken ortamda bulunan C vitamini, E vitaminini tekrar aktive eder. Bu durum E vitamini ile C vitamininin birlikte kullanılmasının önemini açıklar. Bu çalışma E ve C vitaminlerinin birlikte verilmesinin flep yaşamını, ayrı ayrı verilmesinden daha fazla artırdığını göstermiştir.^[17-19] E vitamininin iyi bilinen bir lipid faz giderici olduğu, lipid peroksidasyonunu engellediği ve flep yaşamını artırdığını gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, bizim çalışmamızda E vitamininin tek başına verilmesi flep yaşamını artırmadı.^[9,11,18]

Cerrahi girişimlerin doku için bir travma ve iske mi etkeni olduğu göz önüne alındığında, oluşan enflamasyon ile prostaglandin ve tromboksan sentezinde artış olmakta ve bunun sonucunda ödem, lökosit kemotaksisi ve trombosit agregasyonu oluşmaktadır. Uzun süren venöz iske mi, deri fleplerinin mikrovasküler sisteminde endotel şişmesi, intravasküler hasar, intravasküler sıvının ekstravazasyonu ve perivasküler ödem gibi değişikliklere neden olmaktadır. Böylece flebin distalinin yaşayabilirliği azalmaktadır.^[14]

İbuprofen, trombosit siklooksijenaz inhibisyonunu, prostaglandin ve tromboksanların üretimini azaltan, yaygın olarak kullanılan nonsteroidal bir anti-enflamatuvardır. Biyokimyasal olarak ibuprofen aynı zamanda nötrofil 5-lipooksijenaz enzimini inhibe eder ve potent nötrofil kemotaktik ajan olan lökotrien B4 gibi pro-enflamatuvarların üretimini engeller. İbuprofen nötrofillerin kemotaksisini, yapışmasını ve süperoksit üretimini inhibe eder. Bu ilacın etkisi reversibl, doza bağımlı ve nispeten non-toksiktir. Post-iskemik organ nekrozunun potansiyel farmakolojik antidotudur. Köpek modelinde iske mik miyokardlarda yapılan çalışmalarda dramatik kardiyoprotektif etkileri ile nötrofillerin birikimini azalttığı kayıtlara geçmiştir.^[16,20-23]

İbuprofen çeşitli deney hayvanlarında ve flep modellerinde kullanılmış, hepsinde yararlı etkileri gözlenmiştir. İbuprofen, nötrofil aktivasyonunu ve tromboksanın enflamatuvar etkisini inhibe eder, ayrıca trombosit agregasyonunu ve vazokonstrüksiyonu azaltarak mikro dolaşımı artırır.^[16]

İbuprofen kritik iske mik fleplerin tedavisinde etkili bir ajandır.^[16,14] Bu çalışmada da görüldüğü gi-

bi ibuprofen'in tek başına kullanımının flep yaşayabilirliğine olumlu bir katkısı vardır. İbuprofen ile C ve E vitaminlerinin birlikte verilmesi, bu ajanların tek başına sağladığı flep koruyucu etkiyi anlamlı bir şekilde artırmaktadır. Bu durumun iki ayrı mekanizma ile sağlandığını düşünmekteyiz; İbuprofen prostaglandin ve tromboksan oluşumunu düzenleyerek, E ve C vitaminleri ise süperoksit radikallerini azaltarak flep yaşamına olumlu katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, Flep yaşamında E vitamini ile birlikte C vitamininin verilmesi, ayrı ayrı verilmesinden daha olumlu bir etki yarattı. E vitamininin tek başına verilmesinde flep yaşamında belirgin bir etki gözlenmedi. C vitamini tek başına etkili idi fakat E vitamini ile verilmesi etkisini daha da fazla artırdı.

İbuprofenin tek başına kullanımının da flep yaşamına olumlu etkisi görüldü. İbuprofenin E ve C vitamini ile birlikte kullanımının flep yaşamını artırmadaki iyileştirici etkisinin ayrı ayrı kullanımlarından daha fazla olduğu saptandı. Bu çalışma literatürde üçünün birlikte kullanıldığı ilk çalışmadır ve bu protokolün kliniğe uygulanabilecek bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kerrigan CL, Daniel RK. Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;70:541-9.
2. Skolleborg KC, Samdal F. Effect of preoperative inflammation of the wound bed on survival of skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1993;27:167-71.
3. Topalan M, Arinci A, Erer M, Güvenç BH. The effect of parenteral pentoxifylline therapy on skin flap survival. *Eur J Plast Surg* 1993;16:33-5.
4. Uysal OA. The effect of progesterone hormone on the viability of flaps. *Eur J Plast Surg* 1991;14:192-6.
5. Çeliköz B, Devenci M, Selmanpakoğlu N. Flep canlılığı üzerine topikal nitroglicerol uygulamasının direkt ve indirekt etkisi. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* 1994;2:76-82.
6. Mavili E. Reserpine ve norepinefrin ile arteriovenöz anastomozların selektif olarak kapatılması ve bunun flep yaşamı üzerine etkilerinin araştırılması. [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD; 1986.
7. Bekercioğlu M. Ratlarda random pattern deri flep yaşamına değişik radikal gidericilerinin etkilerinin karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD; 1995.
8. Porto da Rocha R, Lucio DP, Souza Tde L, Pereira ST, Fernandes GJ. Effects of a vitamin pool (vitamins A, E, and C) on the tissue necrosis process: experimental study on rats. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26:197-202.

9. Bilgin-Karabulut A, Ademoglu E, Aydin I, Erer M, Gokkusu C. Protective effects of vitamins A and E pretreatment in venous ischemia/reperfusion injury. *J Reconstr Microsurg* 2001;17:425-9.
10. Bekerecioglu M, Tercan M, Ozyazgan I. The effect of Ginkgo biloba extract (Egb 761) as a free radical scavenger on the survival of skin flaps in rats. A comparative study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1998;32:135-9.
11. Hayden RE, Paniello RC, Yeung CS, Bello SL, Dawson SM. The effect of glutathione and vitamins A, C, and E on acute skin flap survival. *Laryngoscope* 1987;97:1176-9.
12. Zaccaria A, Weinzweig N, Yoshitake M, Matsuda T, Cohen M. Vitamin C reduces ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric island skin flap model. *Ann Plast Surg* 1994;33:620-3.
13. Douglas B, Weinberg H, Song Y, Silverman DG. Beneficial effects of ibuprofen on experimental microvascular free flaps: pharmacologic alteration of the no-reflow phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:366-74.
14. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT. Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. *Ann Plast Surg* 1986;16:305-12.
15. Sasaki GH, Pang CY. Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability and acute skin flaps: effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg* 1981;67:335-40.
16. Lee C, Kerrigan CL. Ibuprofen treatment of ischemic musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 1994;32:300-4.
17. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:488-503.
18. Bieri JG, Corash L, Hubbard VS. Medical uses of vitamin E. *N Engl J Med* 1983;308:1063-71.
19. Ludwig CU, Stoll HR, Obrist R, Obrecht JP. Prevention of cytotoxic drug induced skin ulcers with dimethyl sulfoxide (DMSO) and alpha-tocopherole. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:327-9.
20. Vanderhoek JY, Bailey JM. Activation of a 15-lipoxygenase/leukotriene pathway in human polymorphonuclear leukocytes by the anti-inflammatory agent ibuprofen. *J Biol Chem* 1984;259:6752-6.
21. Venezia FR, DiVincenzo C, Pearlman F, Phair JP. Effects of the newer nonsteroidal anti-inflammatory agents, ibuprofen, fenoprofen, and sulindac, on neutrophil adherence. *J Infect Dis* 1985;152:690-4.
22. Maderazo EG, Breaux SP, Woronick CL. Inhibition of human polymorphonuclear leukocyte cell responses by ibuprofen. *J Pharm Sci* 1984;73:1403-6.
23. Romson JL, Bush LR, Jolly SR, Lucchesi BR. Cardioprotective effects of ibuprofen in experimental regional and global myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:187-96.