

Doksorubisine bağlı ekstrevasasyon hasarında pentoksifilin etkisi

Medeni Volkan Kiyak¹, Ayşin Karasoy Yeşilada¹, Mehmet Oğuz Yenidünya², Fulya Öz Puyan³

ÖZET:

Doksorubisine bağlı ekstrevasasyon hasarında pentoksifilin etkisi

Giriş ve Amaç: Ekstrevasasyon yaralanması, damar dışına kaçan farmakolojik veya fizyolojik olmayan ajanların doku yıkımı yapması ile karakterize bir durumdur. Kemoterapötik olarak sıkça kullanılan doksorubisinin ekstrevasasyonu sonucu gelişen tam kat cilt nekrozu kanser hastalarının önemli bir morbidite kaynağıdır. Bu ilerleyici doku nekrozu ağrı, ülserasyon, şekil ve fonksiyon bozukluğuna neden olan doku kaybına yol açabilir. Bu yaralanmalarda çeşitli tedavi seçenekleri önerilmesine rağmen, bu gibi lezyonların tedavisi hakkında fikir birliği sağlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı sıçan ekstrevasasyon modelinde pentoksifilin etkisini ve kullanım zamanıyla etkinlik ilişkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ağırlıkları 300-350 gr olan 30 adet Wistar-Albino sıçanların tümüne 1 mg doksorubisin, 1cc izotonik içinde intradermal olarak enjekte edildi. Hayvanlar 3 gruba ayrılarak 50mg/kg/gün pentoksifilin intraperitoneal olarak günde iki kez (12 saat ara ile) uygulandı. Gruplar sırayla: Grup 1: hasar ile aynı gün tedaviye başlandı (n=10), Grup 2: hasardan sonraki gün tedaviye başlandı (n=10), Grup 3: kontrol grubu (sadece serum fizyolojik verildi). Yaralanmadan 7, 10, 12 ve 15 gün sonra enjeksiyon yerinde ülser boyutu görüntü analiz programı yöntemi ile ölçüldü. Biyopsi materyali tüm nekrotik dokuları ve çevresindeki sağlıklı dokuyu içerecek şekilde elde edildi.

Bulgular: Grup 1 ve 2'deki nekroz boyutları, grup 3 (kontrol grubu) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,01). Grup 1 nekroz alanı grup 2 ile benzerdi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Bu veriler sıçanlarda doksorubisin ile gerçekleştirilen ekstrevasasyon hasarının azaltılmasında pentoksifilin hasardan hemen sonra ya da 1 gün sonra kullanılması anlamlı fark olmadığından yaralanmanın süresi ne olursa olsun kullanılmasının yararlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Ekstrevasasyon yaralanması, pentoksifilin, doksorubisin

ABSTRACT:

The effect of pentoxifylline on doxorubicin induced extravasation injury

Objectives: Extravasation injury is characterized by leakage of pharmacologic or non-physiologic substances from the vessel into the tissue, causing destruction. Full-thickness skin necrosis after extravasation of the widely used chemotherapeutic agent doxorubicin, is a significant source of morbidity in cancer patients. This progressive tissue necrosis may lead to pain, ulceration and disfiguring tissue loss. Although, various treatment options have been proposed for this type of injury, there is no consensus regarding the management of such lesions. The aim of this study was to determine the effectiveness of pentoxifylline and the relationship between usage duration and efficiency of the drug as a treatment in a rat extravasation model.

Study Design: The study was done on forty Wistar-Albino rats, weighing 300 to 350 g. All rats received 1 mg of doxorubicin in 1 cc of saline intradermal flank injection to stimulate extravasation injury. The rats were divided into three groups and intraperitoneal pentoxifylline of 50 mg/kg/day was administered within 12-hour intervals. Group 1: they got the treatment on the same day with the injury (n=10). Group 2: they got the treatment 1 day after the injury (n=10). Group 3: Control group (saline infusion was administered). At the end of seventh, tenth, twelfth and fifteenth days, the size of ulcers at the injection site were calculated via Planimetri® software image analysis program. A biopsy specimen, including all necrotic tissue and surrounding healthy tissue, was obtained at the end of the fifteenth day.

Results: In groups 1 and 2 there were statistically significant differences in the sizes of necrosis compared with control group (P<0,01). In group 1 and 2, there was not statistically significant difference. Area of necrosis in Group 1 was similar to that in Group 2.

Conclusion: The data suggest that pentoxifylline is effective in the treatment of doxorubicin induced extravasation injury when administered on the day of and after doxorubicin injection.

Key words: Extravasation injury, pentoxifylline, doxorubicin

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2012;46(1):1-7

¹Op. Dr., ²Prof. Dr., Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye
³Yard. Doç. Dr, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Edirne-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Op. Dr. Ayşin Karasoy Yeşilada, Kardelen 4-2
Daire: 4, 34758 Ataşehir, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-225-9485

Faks / Fax: +90-212-225-9484

E-posta / E-mail: aysinkarasoy@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
15 Aralık 2011 / December 15, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
05 Mart 2012 / March 05, 2012

GİRİŞ

Ekstrevasyon intravasküler alandan çevre inters-tisyel alana fizyolojik ve farmakolojik sıvı sızıntısı nedeniyle alttaki sinir, tendon, kas dokularını etkileyen lokal nekrozla birlikte olan ya da sistemik etki ile sonuçlanan hasar yaratabilir. Ekstrevasyon travmasından sonra oluşan bu nekrozlar ciddi estetik-fonksiyonel problemlere yol açabilen bir durumdur. Ekstrevasyon yaralanmasının insidansı %0,5-22 arasında rapor edilmiş, intravenöz kemoterapi alan ve ekstrevasyon hasarı meydana gelenler, tüm kemoterapi yan etkilerinde %2-5 arasında belirtilmiştir (1,2). Titiz uygulanan intravenöz teknik ekstrevasyon yaralanmasını önlemede önemlidir. Ancak tecrübeli ellerde bile yapılan uygulamalarda %0,6-5 arası yaralanma rapor edilmektedir (3,4).

Doksorubisin toprak mantarlarından elde edilen antiseptik grubu bir antibiyotiktir. Daha çok hematolojik malignansilerde, sarkoma, lenfoma, prostat karsinomu, tiroid, akciğer ve meme karsinomlarının tedavisinde kullanılır. Yaygın toksisite ve vücudun ekstrevasyon alandan toksinleri atamamasından dolayı doksorubisin, ekstrevasyon hasarı ile sık ilişkilidir. Deoksiribonükleik asit (DNA) çift heliks yapısının merkezdeki çiftin arasına bağlanarak DNA replikasyonunu engeller ve serbest oksijen radikallerini meydana getirir, bu da takip eden hücre ölümüne sebep olur (5,6).

Bu çalışmada amacımız ekstrevasyon yaralanması ile eş zamanlı ve ardışık uygulanan pentoksifilin hasarı önlemek üzerine etkisini belirlemek ve karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda üretilen 30 adet 300-350 g ağır-

lığında erişkin erkek Wistar-Albino cinsi sıçanlar üzerinde yapıldı. Denekler $21 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, 12/12 saat aydınlık/karanlık siklusunda ve %50-60 oranında nemlendirilen bir ortamda tutuldular. Deney gününe kadar sıçanların beslenmesinde standart pellet yem ve musluk suyu kullanıldı.

Gruplar

Çalışma, her bir grupta on adet sıçandan oluşan üç grupta toplam 30 adet sıçan üzerinde yapıldı (Tablo 1).

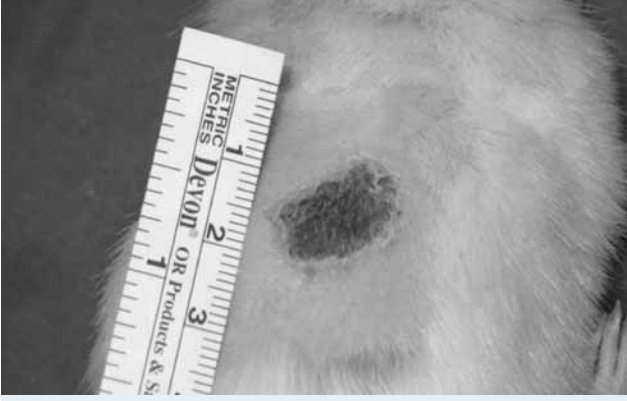
Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Enjeksiyon işlemi öncesinde deneklere 5 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun®, Bayer-İstanbul) ve 35 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak anestezi sağlandı. Tüm sıçanların sırt bölgesi kıl makası ile traşlandı. Bir mg doksorubisin 1cc izotonik içinde sağ kanat/böğür bölgesine intradermal olarak 28 numara iğne ile yapıldı. Deney hayvanları 3 gruba ayrıldı. Grup 1'de ekstrevasyon ile aynı gün pentoksifilin ile tedaviye başlandı. Grup 2'de ekstrevasyondan sonraki gün tedaviye başlandı. Grup 3 ise kontrol grubu (pektoksifilin tedavisi uygulanmayan, serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan) olarak alındı. Tedavi gruplarına pentoksifilin 50mg/kg/gün 12 saat ara ile intraperitoneal (ip) olarak 15. güne kadar uygulandı (Tablo 1). Tüm hayvan grupları nekroz ilerlemesi ve gelişmesi açısından değerlendirildi. Nekroz alanları 7, 10, 12 ve 15. günlerde dijital kamera ile kaydedildi (Şekil 1). Nekroz alanı tüm gruplarda görüntü analiz programı Planimetri ® software kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi. Bu ölçümler gruplar hakkında bilgi sahibi olmayan bir kişi tarafından yapıldı. Histopatolojik değerlendirme için tüm

Tablo 1: Çalışma Grupları

Gruplar	Tedavi	Tedavi Gün Sayısı
1. Grup N=10	Ekstrevasyon yaralanması ile aynı gün (ilk 1 saat) i.p pentoksifilin tedavisi verilenler	15
2. Grup N=10	Ekstrevasyon yaralanmasından 1 gün sonra i.p pentoksifilin tedavisi verilenler	15
3. Grup N=10	Kontrol (i.p serum fizyolojik verilenler)	-

i.p: intraperitoneal



Şekil 1: Onuncu gün nekroz alanı ölçümü

hayvanlardan 15. gün nekrotik dokular çevresindeki sağlıklı dokuyu içerecek şekilde eksizyonel biyopsi yapıldı. Deney sırasında denek kaybı olmadı.

Histopatolojik İnceleme

Biyopsi materyali 15. günde tüm nekrotik dokuları ve çevresindeki sağlıklı dokuyu içerecek şekilde elde edildi ve her grup için histopatolojik inceleme yapıldı. Preparatlar hemotoksilen eozin ile boyandı. Lam-lar ışık mikroskopunda (Nikon E600-Japonya) değerlendirilmeye tabi tutuldu. Epidermis, dermis ve subkutanöz alandaki nekrozlara ve nekroz derinliklerine bakılıp, nekrotik alanın lateral alanlarına da mikroskopik incelemeler yapıldı. Ayrıca PNL sayımı ışık mikroskobu ile 10 büyütme altında yapılarak 1-4 arasında puanlama ile değerlendirildi. Bu puanlama 10

büyütme altında 5 alanda yapılan nötrofil sayımında 0-15 tane arasına 1, 15-30 tane arasına 2, 30-45 tane arasına 3, 45-60 tane arasına 4 puan verilmiştir.

İstatistiksel İnceleme

Verilerin değerlendirilmesi S0064 Minitab Release 13 programı ile yapıldı. Nekroz alan ölçümleri ANOVA tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Fark, p değeri 0,05'den küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi. Bu farkın hangi gruptan dolayı oluştuğunu belirlemek için ise Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi ile yapıldı.

Histopatolojik sonuçlar Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Bu farkın hangi gruptan dolayı oluştuğunun incelenmesi ise Bonferroni Testi ile yapıldı.

BULGULAR

Tüm gruplarda intradermal doksorubisin enjeksiyonu sonrası 2. günde lokal ödem gözlemlendi. Nekrotik değişiklikler, eritem, bül oluşumu, yüzeysel ülserasyon 3 ila 5 gün arasında gözlemlendi. Belirgin ülserasyon 7. gün gelişti, 15. güne kadar ilerleyerek devam etti.

Makroskopik değerlendirme

Onbeşinci günde nekrozun yüzey alanı ortalaması 1. grupta $89,15 \pm 24,90 \text{ mm}^2$, 2. grupta $90,68 \pm 19,76 \text{ mm}^2$,

Tablo 2: Gruplar ve nekroz alanları ölçüm

	Gruplar	Denek Sayısı	Ortalama mm^2	Standart Deviasyon
Nekroz ölçümü 7.gün	1	10	59,5700	18,65069
	2	10	60,5510	11,19773
	3	10	86,5820	17,40455
	Total	30	59,8305	23,99290
Nekroz ölçümü 10.gün	1	10	68,3310	18,64394
	2	10	68,9120	18,62525
	3	10	99,5240	20,80603
	Total	30	69,0065	27,36396
Nekroz ölçümü 12.gün	1	10	78,430	25,4737
	2	10	78,799	18,8952
	3	10	115,167	28,5853
	Total	30	80,544	31,6006
Nekroz ölçümü 15.gün	1	10	89,1490	24,90183
	2	10	90,6850	19,76199
	3	10	128,0960	31,75257
	Total	30	90,9000	34,14388

kontrol grubunda $128,09 \pm 31,75 \text{ mm}^2$ ölçüldü. Grup 1 nekroz alanları Grup 2 ile benzerdi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Grup 1 ve Grup 2, Grup 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak küçüktü ($P < 0,01$). Tüm gruplarda digital görüntüleme ile elde edilen nekroz alanları değerleri ve standart sapmalar Tablo 2’de gösterilmiştir. Nekroz alanının pentoksifilin verildiğinde belirgin olarak azaldığı görülmektedir.

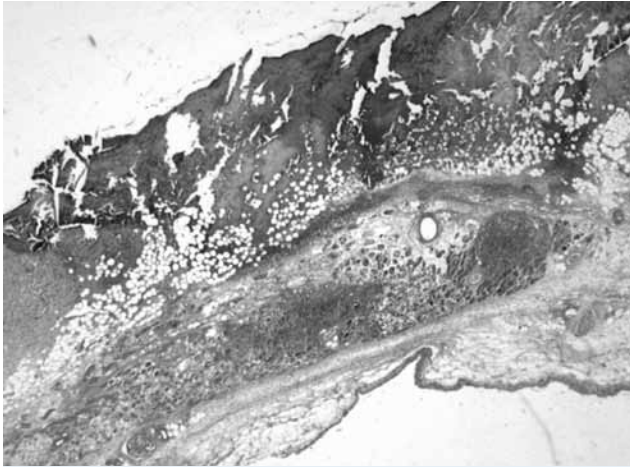
Makroskopik değerlendirme

Onbeşinci günde nekrozun yüzey alanı ortalaması 1. grupta $89,15 \pm 24,90 \text{ mm}^2$, 2. grupta $90,68 \pm 19,76 \text{ mm}^2$, kontrol grubunda $128,09 \pm 31,75 \text{ mm}^2$ ölçüldü. Grup 1 nekroz alanları Grup 2 ile benzerdi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p > 0,05$) Grup 1 ve Grup 2, Grup 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak küçüktü ($P < 0,01$). Tüm gruplarda digital görüntüleme ile elde edilen nekroz alanları değerleri ve standart sapmalar Tablo 2’de gösterilmiştir. Nekroz alanının pentoksifilin verildiğinde belirgin olarak

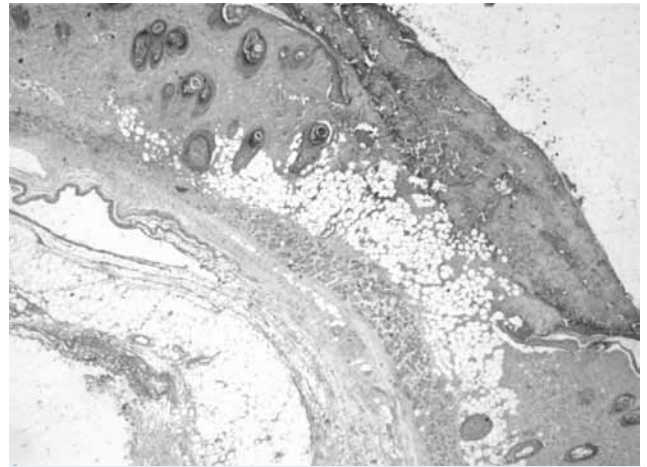
azaldığı görülmektedir.

Histopatolojik değerlendirme

Histopatolojik incelemede epidermisten başlayarak subkutan yağ dokusuna kadar ilerleyen koagülatif nekroz alanları görüldü. Yüzeyde nekrotik eksüda ile örtülü ülser epidermis tespit edildi. Nekroz tüm gruplarda vertikal olarak cildin altında kas dokusunu da içerecek şekilde subkutan yağ dokusuna kadar ilerlemişti. Kontrol grubunda belirgin olan kas demetleri arasında biriken distrofik kalsifikasyon alanları gözlemlendi (Şekil 2). Grup 1 ve 2’de daha belirgin olmak üzere nekrozun büyüklüğü kontrol grubuna kıyasla azdı (Şekil 3). Nekroz çevresindeki PNL infiltrasyonu değerlendirildiğinde grup 1 ve 2 de kontrol grubuna göre daha hafif şiddette nötrofil infiltrasyonu izlendi (Şekil 3). Küçük kan damarlarında fibrinoid dejenerasyon ve nekrozla birlikte ciddi hasar gözlemlendi. Kontrol grubunda belirgin olan vaskülit tablosu grup 1 ve 2’de, kendi aralarında belirgin bir fark göstermemesine rağmen, daha hafifti.



Şekil 2: Kontrol grubu Tüm deri tabakaları ve kas tabakalarını tutan ve kas tabakasında kalsifikasyona neden olan geniş nekroz alanları görülmekte (Hematoksilen- Eosin 12,5 büyütme)



Şekil 3: Grup 1’de yanlarda düzenli epidermis seçilen cilt dokusunda derinliği ve genişliği daha az olan nekroz görülmekte (Hematoksilen- Eosin 12,5 büyütme)

Tablo 3: Gruplar ve PNL infiltrasyonu derecesi ölçüm sonuçları

Gruplar	Ortalama	Standart Deviasyon	En Büyük	En Küçük
1	1,8	0,632456	3	1
2	1,8	0,632456	3	1
3	3,1	0,875595	4	2

PNL İnfiltrasyonu

Grup 1 ve 2 grup 3'e göre daha az PNL infiltrasyonu vardı ($P<0,001$). Grup 1 ile 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($P>0,05$). Gruplar ve PNL derecesinin dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Kemoterapötik ajanların ekstrevasyonu sonrası nekroz meydana gelip gelmemesinde bazı faktörler etkili olmaktadır. Ajan ekstrevasi olduğunda konsantrasyonu, dozu, ekstrevasyon alanı, konak cevabı, geç fark edilmesi ve tedavi uygulamasının tipi etkilidir. Ekstrevasyon yaralanması ilerleyici tipte doku hasarı oluşturduğundan erken müdahale edilmesi gerekir. Nekroz klinik gözlem ile geç fark edilir, çünkü 7-10 günde belirgin olur. Bu durum tedavinin gecikmesine sebep olur. Klinik olarak ekstrevasyon yaralanması kendini bül, eritem, ağrı ve nihayetinde nekrozla gösterir. Başlangıçta küçük olan lezyon ilerler ve daha kötü hal alır. Çünkü DNA-doksorubisin kompleksi serbest kaldığında canlı hücreler tarafından tutulur ve lezyon ilerleme eğilimi gösterir (5,6). Ekstrevasyon hasarı meydana geldiğinde tedavi içerikleri hemen intravenöz infüzyonun kesilmesi, etkilenmiş ekstremitenin elevasyonu, sıvının aspirasyonu ve aralıklı buz uygulamasıdır (7). Çeşitli kemoterapötik ajan ekstrevasyonunda çok sayıda topikal antidotlar önerilmiştir. Dimetil sulfoksit (8,9) lokal tokoferol (10), bikarbonat (11,12), hyaluronidaz (13,14), heparin (14), beta-adrenerjik ajanlar (8,15) ve hasar yapan maddenin etkisini azaltmak için mümkün olan en kısa zamanda doku içerisindeki maddenin nötralize edilmesi veya seyreltilmesi amacıyla lezyon bölgesine serum fizyolojik, granülosit koloni stimüle faktör, granülosit-monosit koloni stimüle faktör, enjeksiyonunun faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (16-20). Bunların çoğu lokal enflamasyonun azaltılması ve nötralizasyon vezikan ajanların dilüsyonu içindir. Yine bu amaçla yıkama, yağ emme, ekstrevasi alana tıbbi sülük uygulaması denenmiştir (21).

Hiperbarik oksijen tedavisinin dokuda oksijenasyonu artırarak ekstrevasyon yaralanmasında faydalı

olduğuna inanılmaktadır. Ancak her yerde mevcut olmadığından uygulanması kolay ve ucuz olmayan bir tedavi yöntemidir (22,23). Ekstrevasyon yaralanmasının tedavisinde kullanılan bir başka yöntem de küçük kesiler yaparak serum fizyolojik ile yaralanma bölgesinin yıkanmasıdır. Bu yöntemle birlikte yağ emme tekniğini de kullanarak doku içerisindeki maddenin seyreltilmesi sağlanabilir (24-27). Ancak yağ emme tekniği kullanıldığında dokuda ilave hasar oluşabilir. Sülük uygulanması faydalı olabilir. Ancak, klinikte ekstrevasyon hasarının erken tanınması ve sülüğün temin edilip uygulanması zaman alabilir. Buna karşılık sülüğün florasında bulunan bakterilerle hasarlı bölgenin enfekte olması mümkündür. Hayvan modelleri çalışmalarında doksorubisine bağlı cilt nekrozu histopatogenezi ve cerrahi olmayan modeller denenmiştir (28,29). Erken cerrahi debridman minimal ülserin maksimal iyileşmesi için daha etkili bir yöntem olarak görünmektedir (30). Tüm bu yöntemler hastaların tümünde tamamen yeterli tedavi sağlayamamaktadır ve bu yüzden daha etkili tedavi yöntemleri geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Konak cevabı da diğer önemli etkidir. Yüksek immün cevap daha büyük nekroza yol açar. Ekstrevasyon progresyonunda hücrelerin ölümünde DNA-doksorubisin kompleksi dominant etkili görünmesine rağmen güçlü lökosit bağlantılı inflamatuar yanıt, çevre dokuların bu kompleksten zehirlenmesine yol açabilir. Bu yüzden lökosit bağlantılı inflamatuar mekanizmanın inhibisyonu ekstrevasyon hasarını azaltabilir.

Bir metilksantin türevi olan pentoksifilinin dolaşım düzenleyici etkisinden yıllarca yararlanılmış, son yıllarda nötrofillerde kuvvetli inhibitör etki sağladığı, özellikle hasarlı dokularda süperoksit radikali başta olmak üzere nötrofillerden serbest oksijen radikallerinin ve lizozomal enzimlerin salınımını inhibe ettiği hasarlı dokuda hidroksil radikallerini temizlediği belirlenmiştir (31,32). Antioksidan olarak kullanıldığı çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sulikawska ve ark. (33) siklofosfamide bağlı serbest radikallerle oluşan akciğer hasarını önlediğini, karaciğerin oksidatif hasarını önlemede ise yetersiz kaldığını bildirmişlerdir. Viladkar ve ark. (34) pentoksifilinin insan KML hücrelerinde doksorubisin birikimini artırarak, doksorubisinin antitümör etkisini arttırdığını rapor etmişlerdir.

Doksorubisine bağıli toksisitenin patogeneğinde serbest radikal ve antioksidan enzimlerin rol oynadığına ait bulguların belirlenmesi, antioksidan tedavi deneylerini gündeme getirmiştir (35). E vitamini, kalsiyum kanal blokörü, koenzim Q, dekstrazoksan ve melatonin gibi ajanlar değışik çalışmalarda kullanılmıştır (36). Şener ve ark. (32) intestinal iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturdukları ratlarda pentoksifilinin doku glutatyon peroksidaz (GPx) düzeylerinde yükselme, doku malondialdehit (MDA) düzeylerinde azalma sağlayarak oksidatif hasarı önlediğini rapor etmiştir.

Literatür incelememizde doksorubisin ektravazasyon yaralanmasında pentoksifilinin erken veya geç kullanımı ile ilgili yapılmış bir deneysel ya da klinik çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamız pentoksifilinin doksorubisin hasarından sonra aynı gün ve bir gün sonra kullanıldığında ülser alanı oluşumunu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını, ancak erken ve geç kullanım zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Ignoffo RJ, Friedman MA. Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. *Cancer Treat Rev* 1980; 7:17-27.
2. Riyami A. Complications of intravenous infusions. *J Ir Med Assoc* 1968; 61:23-5.
3. Barden GA. Venous extravasation of doxorubicin HCl with secondary skin ulceration. *South Med J* 1980;73:1543-4.
4. Bellone JD. Treatment of vincristine extravasation. *JAMA* 1981;243-5.
5. Silvestrini R, Gambarucci C, Dasdia T. Biological activity of adriamycin in vitro. *Tumori* 1970; 56:137-148.
6. Monstrey SJ, Mullick P, Narayanan K, Ramasastry SS. Hyperbaric oxygen therapy and free radical production: an experimental study in doxorubicin (Adriamycin) extravasation injuries. *Ann Plast Surg* 1997; 38:163-8.
7. Larson DL. What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents? *Plast Reconstr Surg* 1985; 75:397-405.
8. Loth TS, Eversmann WW Jr. Treatment methods for extravasations of chemotherapeutic agents: a comparative study. *J Hand Surg* 1986; 11:388-96.
9. Desai MH, Teres D. Prevention of doxorubicin-induced skin ulcers in the rat and pig with dimethyl sulfoxide (DMSO). *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1371-74.
10. Svingen BA, Powis G, Appel PL, Scott M. Protection against adriamycin-induced skin necrosis in the rat by dimethyl sulfoxide and alpha-tocopherol. *Cancer Res* 1981; 41:3395-9.
11. Madhavan S, Northfelt DW. Lack of vesicant injury following extravasation of liposomal doxorubicin. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1556-17.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Her bir grupta 10 adet sıçan kullanılması grup1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasını engellemiş olabilir. Ektravazasyon yaralanması, sıçan derisinde insan derisinden farklı etkiler gösterebilir.

SONUÇ

Çalışmamızda pentoksifilinin doksorubisine bağıli ektravazasyon yaralanmasında nekroz alanını ve iltihabi yanıtın azalmasını sağlayarak yararlı olduğu görülmüştür. Ektravazasyon yaralanması ile aynı gün veya bir gün sonra pentoksifilin kullanımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İnsan derisinde görülen ektravazasyon yaralanmasının farklı dozlarda ve zamanlarda uygulanan pentoksifilin tedavisine verdiği yanıtın geniş serilerde uygulanarak daha geniş klinik çalışmaların yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

12. Bartkowski DL, Daniels JR. Use of sodium bicarbonate as a means of ameliorating doxorubicin-induced dermal necrosis in rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980; 4:179-81.
13. Heckler FR. Current thoughts on extravasation injuries. *Clin Plast Surg* 1986; 16:557-63.
14. Disa JJ, Chang RR, Mucci SJ, Goldberg NH. Prevention of adriamycin-induced full-thickness skin loss using hyaluronidase infiltration. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101:370-4.
15. Dorr RT, Alberts DS. Pharmacologic antidotes to experimental doxorubicin skin toxicity: a suggested role for beta-adrenergic compounds. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:1001-6.
16. Vargel I, Erdem A, Ertoý D, Pinar A, Erk Y, Altundağ MK et al. Effects of growth factors on doxorubicin induced skin necrosis: documentation of histomorphological alterations and early treatment by GM-CSF and G-CSF. *Ann Plast Surg* 2002; 4:646-52.
17. Askar I, Erbaş MK, Gürlek A. Effects of heparin fractions on the prevention of skin necrosis resulting from adriamycin extravasation: an experimental study. *Ann Plast Surg* 2002;49:297-306.
18. Yılmaz M, Demirdover C, Mola F. Treatment options in extravasation injury: an experimental study in rats. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109:2418-25.
19. Sommer NZ, Bayati S, Neumeister M, Brown RE. Dapsone for the treatment of doxorubicin extravasation injury in the rat. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109:2000-7.
20. Disa JJ, Chang RR, Mucci SJ, Goldberg NH. Prevention of adriamycin-induced fullthickness skin loss using hyaluronidase infiltration. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101:370-8.

21. Eroglu L, Orak İ, Şimşek T. Ekstravazasyon yaralanmasında tıbbi sülük kullanımı. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 2004;12(3):207-14.
22. Akta AS, Olgaç V. Hyperbaric oxygen therapy in adriamycin extravasation: an experimental animal study. *Ann Plast Surg* 2000; 45:167-75.
23. Uzunismail A, Kurul S, Elbüken E, Savcı N, Öztürk N. Sitostatik ekstravazasyonunda hiperbarik oksijen tedavisinin yeri. *Türk Onk Derg* 1993; 8:1284-93.
24. Larson DL. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer* 1982; 75:395-405.
25. Preuss P, Partoft S. Cytostatic extravasations. *Ann Plast Surg* 1987;19:323-31.
26. Vandeweyer E, Heymans O, Deraemaecker R. Extravasation injuries and emergency suction as treatment. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:109-12.
27. Casanova D, Bardot J, Magalon G. Emergency treatment of accidental infusion leakage in the newborn: report of 14 cases. *Br J Plast Surg* 2001;54:396-404.
28. Luedke DW, Kennedy PS, Rietschel RL. Histopathogenesis of skin and subcutaneous injury induced by adriamycin. *Plast Reconstr Surg* 1979; 4:463-71.
29. Rudolph R, Woodward M and Hurn. Ultrastructure of doxorubicin (adriamycin)-induced skin ulcers in rats. *Cancer Res* 1979;39:3689-99.
30. Linder RM, Upton J, Osteen R. Management of extensive doxorubicin hydrochloride extravasation injuries. *J Hand Surg* 1983; 8:32-8.
31. Pasquier C, Franzini E, Abedinzaldelr Z, Hakim J. Protective effect of pentoxifylline against hydroxyl radical-induced damage to proteins in pentoxifylline and analogues: effects on leukocyte function. In: Hakim J, Mandel GL (Eds). *Immunology*. Basel:Karger, 1988; 91-6.
32. Sener G, Akgun U, Satioglu H, Topaloglu U, Keyer Uysal M. The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:19-22.
33. Sulkowska M, Sulkowski S, Skrzydlewska E. The effect of pentoxifylline on ultrastructure and antioxidant potential during cyclophosphamide-induced liver injury. *Submicrosc Cytol Pathol* 1999;31:413-22.
34. Viladkar A, Juvekar A, Chitnis M, Advani S. Amelioration of doxorubicin resistance by pentoxifylline in human chronic myeloid leukemia cells in vitro. *Sel Cancer Ther* 1991;7:119-26.
35. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997;11:931-6.
36. Van Vleet JF, Ferrans VJ. Clinical and pathologic features of chronic adriamycin toxicosis in rabbits. *Am J Vet Res* 1980; 41:1462-9.