



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK**  
**CERRAHİ ANABİLİM DALI**  
**VE**  
**EL CERRAHİSİ BİLİM DALI**

**DOKSORUBİSİN EKSTRAVAZASYONUNUN SEBEP OLDUĞU**  
**DOKU HASARINI ÖNLEMELİK İÇİN KARNİTİN KULLANIMI**

**DENEYSEL ÇALIŞMA**

**Dr. Vedat MENDERES**

**UZMANLIK TEZİ**



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK**  
**CERRAHİ ANABİLİM DALI**  
**VE**  
**EL CERRAHİSİ BİLİM DALI**

**DOKSORUBİSİN EKSTRAVAZASYONUNUN SEBEP OLDUĞU**  
**DOKU HASARINI ÖNLEMELİK İÇİN KARNİTİN KULLANIMI**

**DENEYSEL ÇALIŞMA**

**Dr. Vedat MENDERES**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Selçuk AKIN**

**Ağustos2008/BURSA**

## İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
GİRİŞ	1
GEREÇ ve YÖNTEM	16
BULGULAR	26
TARTIŞMA ve SONUÇ	38
KAYNAKLAR	46
TEŞEKKÜR	52
ÖZGEÇMİŞ	53

## ÖZET

Antineoplastik ajanlar artan bir şekilde kullanıldığından dolayı ekstrevasyon hasarlanmaları sık görülür hale geldi. Literatürde kemoterapi alan hastaların %0,5-6'sında ekstrevasyon yaralanması görülür. Doksorubisin ekstrevasyon yaralanmalarına sebep olan ajanlardan biridir. Cilt altı dokudan metabolize edilerek uzaklaştırılmadığı için civar dokularda toksik etkisiyle hasar ve nekroz oluşturmaktadır. Bu deneysel çalışmada amaç; hücre düzeyinde oksidatif kaynaklardan enerji akışını düzenleyen ve antioksidan etkisi olan karnitini kullanarak, progresif şekilde ilerleyen doksorubisin ekstrevasyonunu engellemek ve yarayı tedavi etmektir.

Çalışmada 56 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Sıçanların ortalama ağırlıkları  $260 \pm 20$  gr idi. Sıçanlar 7 gruba randomize edildi ve her bir grup 8 sıçan içermekteydi. Tüm sıçanların sırt derisi tıraşlandıktan sonra ekstrevasyon oluşturmak için doksorubisin uygulandı. 1.grupta; sadece doksorubisin (Kontrol gurubu), 2.grupta; doksorubisin+1 günlük lokal karnitin, 3.grupta; doksorubisin + 7 günlük lokal karnitin, 4.grupta; Doksorubisin + 1 günlük sistemik karnitin, 5.grupta; doksorubisin + 7 günlük sistemik karnitin, 6.grupta; doksorubisin + 1 günlük lokal +1 günlük sistemik karnitin, 7.grupta: Doksorubisin + 7 günlük lokal +7 günlük sistemik karnitin uygulandı. Sıçanlar ülser oluşumu ve progresyonu açısından 4 hafta takip edildi. İkinci haftanın sonunda her gruptan birer ve dördüncü haftanın sonunda kalan tüm sıçanlar sakrifiye edildi. Haftalık olarak nekroz alanı ölçümleri ve histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı. Bu çalışmada,  $p \leq 0,05$  istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Karnitin tedavisinin ülser oluşumu ve progresyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle, bu etki 7 gün için sistemik ve lokal kombine



tedavi alan Grup 7'de istatistiki olarak en fazla gözlenmiştir ( $p \leq 0,05$ ).  
(Statistical Package for the Social Sciences 13.0 test).

Sonuç olarak, çalışmamız tekrarlayıcı lokal ve sistemik karnitin enjeksiyonlarının ekstrevasyon yaralanmalarını azalttığını gösterdi. Karnitininin antioksidan etkisinin olasılıkla bu sonuca katkıda bulunduğu kanısına vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstrevasyon hasarlanması, Doksorubisin, Karnitin.

## SUMMARY

### USING OF CARNITINE TO PREVENT THE TISSUE INJURY CAUSED BY DOXORUBICIN EXTRAVASATION

Extravasation injuries become commonly seen, since antineoplastic agents are increasingly used. In literature, extravasation injuries are seen in 0,5-6% of patients receiving chemotherapy. Doxorubicin is one of the agents causing extravasation injuries. Because it can not be removed by metabolization from the subcutaneous tissue, it causes injury and necrosis in the surrounding tissues by its toxicity. The aim of this experimental study is to prevent progressive doxorubicin injury and to treat the wound by using carnitine which regulates the energy flow from oxidative sources in cellular level and has an antioxidation effect.

In the study, 56 adult Sprage – Dawley female rats were used. The average weight of these rats was  $260 \pm 20$  gr. Rats were randomised in 7 groups and each group includes 8 rats. After shaving the back of the rats, doxorubicin was applied to develop extravasation injury. In group 1 (control group); only doxorubicin, in group 2; doxorubicin and for one day local carnitine, in group 3; doxorubicin and for seven days local carnitine, in group 4; doxorubicin and for one day systemic carnitine, in group 5; doxorubicin and for seven days systemic carnitine, in group 6; doxorubicin and for one day local carnitine + for one day systemic carnitine, in group 7; doxorubicin and for seven days local carnitine + for 7days systemic carnitine were applied. Rats were followed for 4 weeks for ulcer formation and progression. At the end of the second week, one of the rats from each group and at the end of the forth week, the remaining rats were sacrificed. The measurement of

the area of necrosis and histopathological evaluations were performed every week. In this study, a value of  $p \leq 0,05$  was accepted statistically significant.

Carnitine therapy has been shown to be effective in reducing the ulcer formation and progression. Especially, this effect was statistically observed maximum in group seven receiving systemic and local combined regimen for 7 days ( $p \leq 0,05$ ). (Statistical Package for the Social Sciences 13.0 test)

In conclusion, our study showed that repetitive local and systemic carnitine injections decrease extravasation injuries. We concluded that the antioxidation effect of carnitine may possibly contribute to this result.

**Key Words:** Extravasation injury, Doxorubicin, Carnitine.

## GİRİŞ

Ekstravazasyona bağlı doku hasarlanmaları özellikle antineoplastik ajanların kullanımının artmasıyla beraber giderek artan bir sıklıkta görölmektedir. Cilt, cilt altı yumuşak doku ve daha derin yapıların yaralanmasına neden olan bu tip travmaların tedavisi oldukça güç olmaktadır. Antineoplastik ajanlar oral, intravenöz, intratekal, intravezikal, intraplevral gibi birçok yol ile uygulanabilir. Genel olarak, birçok antineoplastik ajan için intravenöz yol tercih edilir. İntravenöz uygulamaların bazılarında verilen antineoplastik ajanlar ekstravaze olarak cilt, cilt altı yumuşak dokularda yaralanmalara sebep olmaktadır (1). Kemoterapi alan hastaların %0,5-6'sında ekstravazyon yaralanması görölebilirken, bu oran çocuklarda %11'e kadar çıkmaktadır (Şekil-1,2,3) (2-5). Ekstravazyon yaralanması sadece kemoterapötik ajanlarla değil, intravenöz verilebilen parenteral nütrisyon sıvıları, yüksek konsantrasyonlu dekstroz, sodyum bikarbonat, norepinefrin gibi vazokonstrüktif ajanlar, eritromisin, amfoterisin B gibi antibiyotikler, potasyum ve kalsiyum klorür gibi maddelerle de oluşmaktadır (Tablo-1) (3,6).

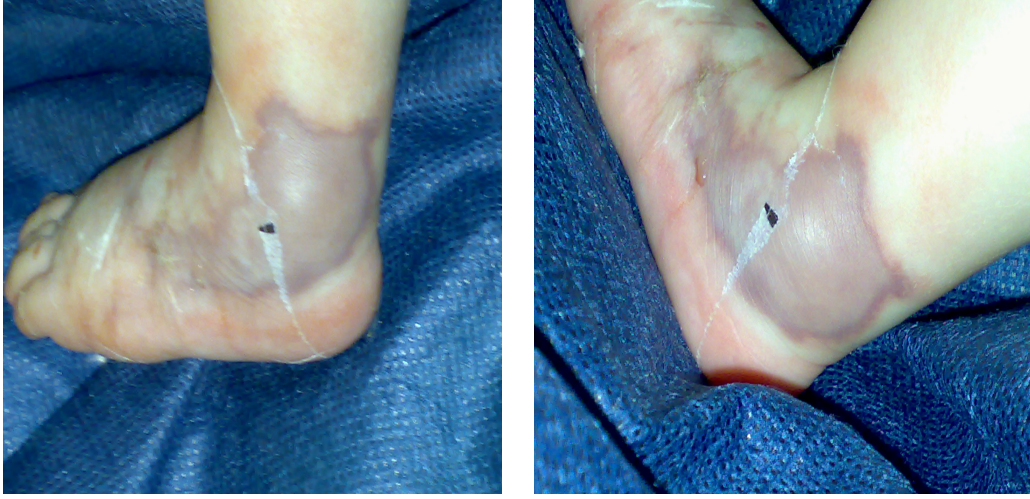
Ekstravazyon nekrozu sürecinde hücresel düzeyde beş mekanizmanın aktif olduğu bilinmektedir (3).

1. Direkt hücresel toksisite: Birçok sitotoksik ajan akut hücresel hasarın yanında DNA'ya bağlanarak da hücresel hasar meydana getirir. Zaman içinde ölmekte olan ve sağlıklı hücrelerden sürekli ilaç salınımı devam ederken ülser boyutunda yavaş yavaş ilerleme görölür. Doksorubisin gibi vezikan sitostatikler ekstravaze olduklarında uzun süre dokular arasında kalabilir ve geç dönemde geniş doku harabiyetine sebep olabilirler.

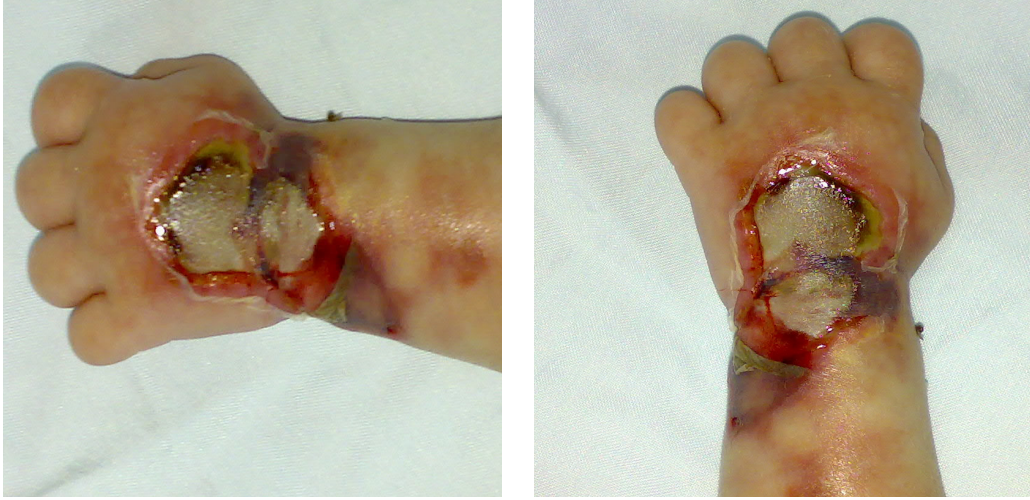
2. Osmo - aktif maddelerle oluşan toksisite: Serum osmotik (281-289 mOsm/L) basıncından daha yüksek osmo-aktif maddeler subkutan dokuda hücresel osmotik imbalans oluşturarak doku hasarı meydana getirirler. Bu imbalans hücresel transport mekanizmalarının bozulmasına ve hücrenin su çekerek ölümüne neden olur. Ürenin ekstremitelerde kontraktürlerine sebep olan hücresel dehidrasyon yaptırđı bilinmektedir. Kalsiyum ve potasyum direkt hücre ölümüne sebep olan proteinlerin sentezini uyarır. Hipertonik glikoz, total parenteral nütrisyon maddeleri, radyografik kontrast maddeler ve antibiyotikler, membran transport mekanizmasının bozulması ile hücresel yıkım meydana getirebilirler.
3. Vazopressör ve katyonik solüsyonlarla oluşan iskemik nekroz: Epi-nefrin gibi perikapiller düz kasları kontrakte eden vazopressör ajanlar, kalsiyum ve potasyum gibi prekapiller ve postkapiller sifinkterde uzamış depolarizasyona bağlı uzamış kontraksiyon yapan katyonik maddeler iskemik nekroza sebep olurlar.
4. Mekanik kompresyon: Artmış ekstraselüler hidrostatik basıncı, interstisyel basıncı artırır. Bu durum arteriyel yetmezlikle birlikte olan venöz kompresyona neden olur. Sonuçta iskemi ve buna bağlı nekroz meydana gelir.
5. Bakteriyel kolonizasyon: Eskar altında bakteri kolonizasyonu, bozulmuş lokal doku iyileşmesine yol açarak doku nekrozu oluşturabilir.



Şekil-1: Yetişkinde ekstravazasyon örneği



Şekil-2: Çocukta ayaktaki ektravazasyon yaralanması (erken dönem).



Şekil-3: Çocukta elde ektravazasyon yaralanması (geç dönem).

<b>Hiper osmolar Ajanlar</b>	<b>Vasküler ajanlar</b>	<b>Potansiyel hasar yapan asit ve alkali maddeler</b>
Kalsiyum klorid	Adrenalin	Asiklovir
Kalsiyum glukonat %10	Dobutamin	Allopurinol
Hipertonik Glikoz (%10veya >)	Dopamin	Aminophylline
Hipertonik Salin (%10 veya >)	Noradrenalin	Amiodarone
Magnezyum sülfat %20	Prostaglandinler	Amphotericin B
Mannitol 10%-20%	Vasopressin	Ko-Trimoksazol
Parenteral Nütrisyon sıvıları		Enjektabl Diazepam
Sodyum bikarbonat		Eritromisin
X-Ray kontrast Maddeleri		Foskarnet Sodyum
		Gansiklovir
		GTW infüzyonu
		Metilen Mavisi
		Fenitoin
		Vankomisin

Tablo-1: Ekstravazasyon hasarlanması oluşturabilen antineoplastik olmayan maddeler.



Kemoterapötik ajanlar irritanlar ve vezikanlar olarak iki gruba ayrılırlar (Tablo-2).

**A) İrritan Antineoplastikler:**

**Alkile edici ajanlar:** Carmustine, Dacarbazine, Carboplatin, Cisplatin  
Cyclofosfamide, Ifosfamide, Melphalan,  
Oxaliplatin, Thiotepa

**Antimetabolitler:** Cytarabine, Fludarabine, 5-Fluorouracil,  
Gemcitabine, Raltitrexed, Methotrexate

**Diğerleri:** Irinotecan, Bleomycin, Etoposide.

**B) Vezikan Antineoplastikler:**

**1)DNA'ya Bağlanan Vezikan Antineoplastikler:**

**Alkile edici ajanlar:** Nitrogen mustard

**Antrasiklinler:** Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin

**Diğerleri:** Dactinomycin, mitomycin C

**2)DNA'ya Bağlanmayan Vezikan Antineoplastikler:**

**Vinca alkaloidleri:** Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine

**Taxane grubu:** Docetaxel, Paclitaxel

Tablo-2: Kemoterapötik ajanlar.

İrritanlar; daha çok enflamatuvar reaksiyonlara sebep olur. Ekstravaze olduğu dokularda ve ven boyunca, şişlik, ağrı, acı ve flebit görünüştü ortaya çıkar. Yine ekstravaze olduğu ven boyunca skleroz, hiperpigmentasyon, yanma, lokal ısı artışı ve eriteme sebep olur. Bu semptomlar kendini sınırlar ve etkileri uzun dönem devam etmez (1).

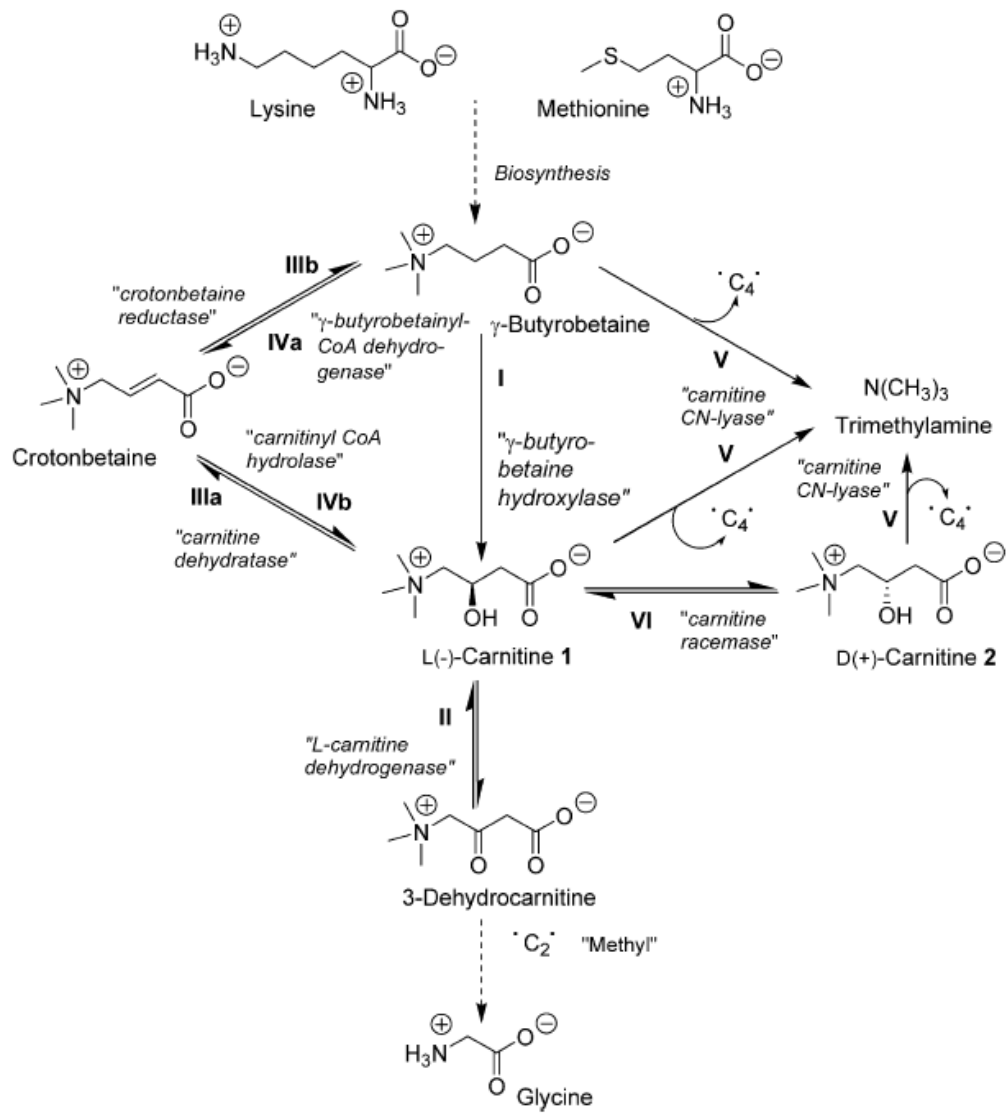
Vezikanlar; şiddetli, inatçı doku yaralanması ve nekroza neden olur. Semptomları ekstravazasyondan hemen sonra ortaya çıkar. Günler ve haftalar boyunca devam eder. Hastalar infüzyon sahasında ağrı ve lokal yanmadan, orta derecede görülen eritem, kaşıntı ve şişlikten şikayet ederler. İlerleyen dönemlerde ağrı ve eritem semptomları giderek artar. Ciltte diskolarasyon, endurasyon ve kuru deskuamasyon veya blister formasyonu meydana gelir. Ekstravazasyon alanında daha sonra nekroz ve eskar formasyonu altta yumuşak dokulara kadar devam edebilir. Bu ağrısız ülserasyon dokusu, granülasyon dokusu formasyonundan yoksundur ve çevresinde çok az bir reepitelizasyon vardır. Bu durum radyasyon nekrozuna çok benzemektedir (1,3,7,8).

Antrasiklinler; doksorubisin, daunorubicin, idorubicin ve epirubicin gibi hemotolojik malignetelerin ve solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan sitotoksik ilaçlardır (2). Doksorubisin, streptomyces peucetius v.caesies elde edilmiş antimitotik ve sitotoksik bir antibiyotiktir. Onkolojide oldukça yaygın kullanımı mevcuttur. 1967 yılında kullanılmış ilk antineoplastik ajandır. Bir antrasiklin olan doksorubisin; meme, akciğer, mesane, tiroid ve over karsinomlarında, kemik ve yumuşak doku sarkomları, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar, nöroblastoma, Willm's tümörü, akut lenfoblastik lenfoma ve akut myeloblastik lösemi gibi çeşitli neoplastik durumlarda regresyonu sağlamak için kullanılmaktadır. Ayrıca yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal olarak verildiğinde fayda sağlamaktadır.

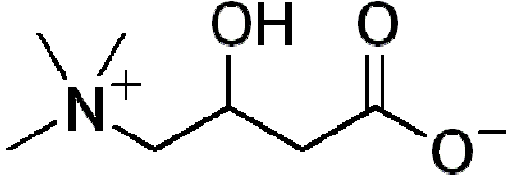
Doksorubisin ekstravazasyon yaralanmalarına sebep olan vezikan ajanlardan olan bir antrasiklidir. Kalıcı toksisitesi civar dokulardaki tüm

metabolik olaylara dirençlidir ve bu toksin cilt altı dokudan uzaklaştırılmamaktadır. Doksorubisin DNA replikasyonunu baskılar ve DNA çift sarmalındaki baz çiftlerine bağlanarak DNA sentezini bloke eder ve DNA replikasyonunu baskılar. Böylece hücre büyümesini ve bölünmesini engeller. Sonuçta hücre bütünlüğünü koruyamaz ve lizise gider (9,10). Lizis olan hücreyle birlikte dış ortama salınan DNA-doksorubisin kompleksi, komşu sağlıklı hücrelere girerek bu hücrelerin de lizise gitmelerine yol açar. Bu etki ilerleyip, makro boyuta ulaşarak, serbest oksijen radikallerinin rol aldığı enflamatuvar doku reaksiyonları ile kendini belli eden doku ölümlerine yol açar (10).

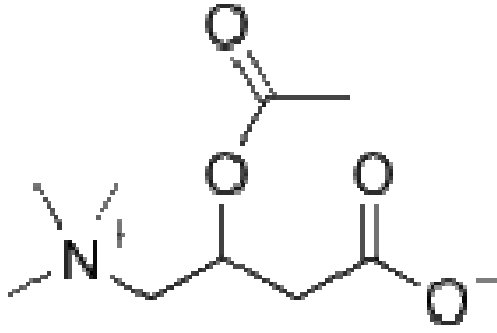
Karnitin ilk kez 1905 yılında kaslardan izole edilmiş ve kimyasal yapısı 1927'de belirlenmiştir [ (CH<sub>3</sub>) – N – CH<sub>2</sub> – CHOH – CH<sub>2</sub> – COO ] (1,11). L-karnitin (latince *caro, carnis* = et) omurgalı ve omurgasızların kaslarında yüksek oranda bulunmaktadır (12). Karnitin yapı olarak aminoasitlere benzeyen, herhangi bir protein yapısına girmediği için gerçek aminoasit kabul edilmeyen kuarterner amindir. İşlev bakımından vitaminlere benzeyen karnitin, besinlerle alınabilmesinin yanı sıra vücutta da sentez edilebilmektedir. Doğada büyük ve küçükbaş hayvanlar ile kümes hayvanlarının etinde bulunur. Besinlerle alınan karnitin, aktif transport yoluyla ince barsaklardan emilir (13). Karnitin insanda lizin ve metionin amino asitlerinden karaciğerde sentezlenir (Şekil-4). Sentezinde ko-faktör olarak; C vitamini, nikotinik asid, pirodoksal fosfat ve demir gereklidir (11,12). Karnitin yağ asidi metabolizmasının temel bölümünü oluşturur. Organizmada serbest yada asetil L-karnitin şeklinde bulunur (Şekil-5). İnsan vücudunda başlıca kalp ve iskelet kasında depolanır (11-14).



Şekil-4: Karnitin biyosentezi



L-Karnitin



Asetil L-Karnitin

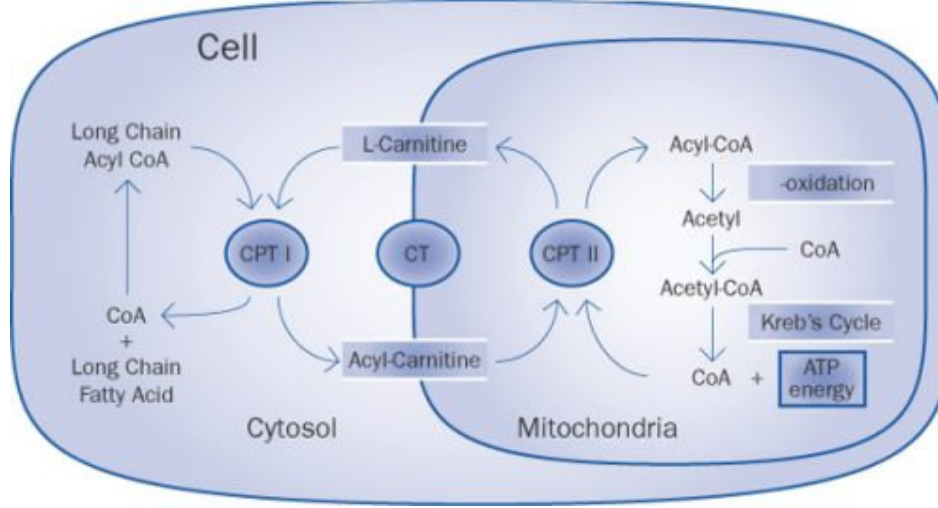
Şekil-5: Karnitinin organizmadaki formları

Karnitinin metabolizma üzerinde geniş spektrumlu etkileri vardır. Bu etkiler;

1. Karnitin insan ve hayvan iskelet kasının karakteristik bir bileşeni olmakla beraber karaciğerdeki uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizmasının esansiyel ko-faktörüdür(12). Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonları karnitinden bağımsız olduğu halde uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu karnitin ile gerçekleşmektedir. Mitokondri iç membranı bu tür uzun zincirli yağ asitlerine karşı geçirgen ol-

mayan bir bariyerdir. Bu bariyer karnitin ile geçilebilir (13). L-karnitin etkisi, yağ asidi oksidasyonunu uyararak oksijen kullanımını arttırabilmesine dayanır. Yağ asidi metabolizmasında karnitin, açıl gruplarının mitokondrial membrana taşınma görevi yapar. Açıl grupları, açıl transferaz yardımıyla açıl-CoA dan L-karnitin hidrosil gurubuna taşınır. L-karnitin ve açıl L-karnitin membranda taşınması translokaz adlı taşıma proteini ile yapılır. Karnitin bazı hayvanlarda esansiyeldir ve bu nedenle geçmişte vitamin B<sub>T</sub> (T=Tenebrio Moliter) olarak da adlandırılmıştır (12).

2. Doymuş yağ asitlerinin yıkımında rol alan ana metabolik yol, β-oksidasyon olarak bilinen ve mitokondride gerçekleşen bir yoldur. β-oksidasyonda, iki karbonlu parçalar yağ açıl-CoA'nın karboksil ucundan sırayla ayrılırlar ve böylece asetil CoA'lar meydana gelir. Yağ asidi bir hücreye alındıktan sonra yağ- açıl CoA (tiokinaz) sitozolde CoA türevlerine dönüştürülür. β-Oksidasyon mitokondri matriksinde olduğu için yağ asidi mitokondrinin iç membranını geçmelidir. Oysa bu membran koenzim-A gibi büyük ve polar moleküllere karşı geçirgen değildir. Bu yüzden bu membrandaki özgün bir taşıyıcı, açıl gruplarını sitozolden mitokondri matriksine taşır. Bu taşıyıcı karnitindir ve taşıma işlemi **karnitin mekiği ( carnitine shuttle)** olarak bilinir (Şekil-6). Önce bir açıl grubu sitozolik CoA 'dan karnitine, karnitin açıl transferaz tarafından transfer edilir. Böylece o-açilkarnitin meydana gelir. Bu enzim mitokondri iç membranının dış yüzeyine yerleşmiştir. İkinci olarak açıl karnitin grubu membranı geçerek mitokondri matriksine taşınır. Matrikste iç mitokondri membranının iç yüzeyinde bulunan karnitin açıl transferaz-II, başka bir CoA molekülüne transfer edilir (15).



Şekil-6: Karnitin mekiği (Carnitine Shuttle)

3. Karnitin asetil transferaz, hidrolize ettiği karnitinden, diğer metabolik reaksiyonlarda gerekli olan serbest CoA'nın ortaya çıkmasına yol açar. Böylece asetil CoA/CoA oranının düşmesine, piruvat dehidrojenazın oksidatif glikoz kullanılmasının artışı ve laktat üretimini azaltıp asidozun azalmasını sağlar. L-karnitin, değişik oksidatif kaynaklardan enerji akışının verimli şekilde düzenlenmesini sağlayan esansiyel bir maddedir (Şekil-6) (12).

4. Karnitin organizma için toksik etkileri olan maddelerin konjuge edilerek detoksifiye edilmelerini sağlamaktadır. Ayrıca organizmada hücre düzeyinde açıl gruplarının temizlenmesinde görev yaparak da detoksifikasyona yardımcı olmaktadır (13,14,16).

5. Karnitin peroksizmal yağ oksidasyonunda da rol oynamaktadır (13).

6. Spermatozoaların hareketini artırır (11).

7. İskemik hasarlanması olan hücrelerde, karnitin seviyeleri hızla azalır. Bunun sonucunda uzun zincirli yağ asitleri okside edilemez ve trigliserid sentezi artar. Hücre içinde, toksik olan, uzun zincirli açil-CoA ve açil-karnitin esterleri birikir. Deneysel olarak karnitin ile mitokondrial metabolik hız arttırılarak, toksik maddelerin hızla uzaklaştırıldığı, hücrenin oksijen kullanım kapasitesinin arttırıldığı ve buna bağlı olarak iskemik hasarlanmanın negatif etkilerinin geri çevrildiği gösterilmiştir (17,18).

8. Diyaliz hastalarında artmış serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu sekonder lipid metabolizması bozukluğuna bağlı hematokrit düşüklüğü tedavisinde kullanılır (12,19,20).

9. Herediter hiperamonemi gibi kalıtsal hastalıkların tedavisinde kullanılır (21).

10. Alzheimer gibi amnestik hastalıklarda anti-amnestik etkisi mevcuttur (14,21).

11. Diabetik ve HIV nöropatisinde, nöropatik ağrıyı azaltır. Periferik nöropatilerde ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılır (16,21-23).

12. Talasemi majörde hastalarının fiziksel yetersizliklerinde ve kardiyak performanslarında pozitif etkileri mevcuttur (24).

13.Çocuklarda akut valproat (antikonvülzan) toksisitesinde kullanılır (25).



14. Genetik olarak; primer karnitin defekti, karnitin palmitoil transferaz 1 ve 2 defektleri, açil-karnitin translokaz defekti gibi mitokondrial kalıtsal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (26-28).

15. Günümüzde L-karnitin ve asetil L-karnitin, myokardial disfonksiyonlarda, angina pectoriste, akut myokard enfarktüsünde, postmyokardial enfarktüste, konjestif kalp yetmezliğinde, geriatride, diabette, kozmetolojide (nem tutucu, sıkılaştırıcı etkisi), periferel vasküler hastalıklarda, dislipidemide, kronik renal yetmezlik tedavisinde kullanılmaktadır (12,19). Hücresel işlevlerde ve organ performansında tatminkâr gelişmelere ulaşılmıştır. Random patern cilt fleplerinde ise doza bağımlı %20'ye varan belirgin olumlu etkisi mevcuttur (17).

Karnitin veya L-karnitin değişik kimyasal metodlarla karbonhidratlardan veya gliserinden ekstraksiyon yoluyla, rasemik karnitin ise Acinetobacter, Pseudomonas, Escherichia coli, Corynebacterium gibi bakterilerce prekürsörlerinden mikrobial dönüşüm yoluyla veya enzimlerle enantio selektif sentezle de üretilebilmektedir (12).

Ekstravazasyon yaralanmaları yaygın olarak el sırtı, antekubital fossa, ön kol, ayak sırtı gibi cilt ve cilt altı dokunun ince olduğu intravenöz girişime uygun alanlarda görülür. Bu lezyonlar daha sonra derin dokulara doğru ilerleyip tendon, kas ve eklemleri etkileyerek hareket kısıtlılığı meydana getirebilmektedir (3,9,29,30). Diğer yandan kemoterapötik ajanlarla tedavi gören hastaların çoğunun immün sistemlerinin baskılanmış olmaları nedeniyle bu yaralar sepsis kaynağı olmakta ve hastalar için hayati risk oluşturmaktadır (Şekil-1,2,3).

Ekstravazasyon yaralanması süresince yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda, yaralanmanın ilk 5 günü içerisinde intrasellüler organellerde değişiklikler oluşur. Kaba endoplazmik retikulum dilate veya küçük kıvrımlar şeklinde belirir. Çok sayıda çift membranlı vakuol görülür. Birçok hücre, hücre

membranının lizis olması sonucunda parçalanır. Bazı hücrelerin mitokondrilerinde şişlik meydana geldiği, 3.haftada kaba endoplazmik retikulumun agregasyonu olduğu, intraselüler mitokondrilerinin parçalandığı ve birçok damarın hücrel debrislerle dolu olduğu görülür. Bu dejeneratif değişiklikler 1.haftadan 12.haftaya kadar uzanan periyot içinde görülebilir. Doksorubisine bağlı ekstrasvazyon ülserlerinin histopatolojisinde kollajen nekrobiozisi, tromboz ve eritrositlerin ekstrasvazyonu ile vasküler bütünlüğün bozulduğu, dermiste önemli bir enflamatuar yanıtın yokluğu görülür. Göreceli olarak avasküler nekrotik kronik ülserler ve azalmış yara kontraksiyonu gözlenir (31). Doksorubisinin antitümör ve sitotoksik etkileri üzerine çok sayıda moleküler ve hayvansal çalışmalar yapılmıştır. Doksorubisinin sitotoksik etki mekanizmaları net olarak gösterilememişse de belli bazı kimyasal ve biyolojik reaksiyonlar neticesinde serbest oksijen radikallerinin oluştuğu anlaşılmıştır. Doksorubisin enzimatik olarak indirgenerek kısa ömürlü serbest semikinon radikale dönüştürülür. Moleküler oksijen varlığında semikinon, oksidasyon - redüksiyon reaksiyonlarıyla sitotoksik hidroksil radikallerini de içeren bir dizi süperoksit radikalleri ve diğer reaktif oksijen radikallerine dönüşür (32). Doksorubisinin sitotoksik etkisinin serbest oksijen radikalleriyle gerçekleştiği göz önüne alındığında bir antioksidan olan L-karnitin yara oluşumunu önlemesi veya yaralanma boyutunu azaltması olası gözükmektedir (33,34).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü.T.F) Deney Hayvanları Bakım Kullanımı Komitesi'nin onayını takiben, deney hayvanları yetiştirme ve araştırma merkezinde gerçekleştirilmiştir. Denekler U.Ü.T.F. Deney hayvanları yetiştirme araştırma merkezinden temin edilmiştir. Çalışmada 56 adet erişkin, ortalama ağırlıkları  $260 \pm 20$  gr. Olan erişkin Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanılmıştır. Bu çalışmada her grupta 8 sıçan olmak üzere sıçanlar rastgele randomize edilerek 7 grup oluşturuldu. Sıçanlar ayrı kafelerde tutularak, 12'şer saat ışık-karanlık siklusu içinde,  $22\text{ C}^{\circ}$  ısı ortamında takip edildi ve standart sıçan yemi ve su ile beslendi.



Şekil-7: Deneyde kullanılan preparatlar.

Adriablastina (doksorubisin)

Carnitine (karnitin)

27G iğne

Çalışmada; 10 mg liyofilize doksorubisin (adriablastina 10 mg liyofilize enjektabl, Carlo – Erba ), karnitin ( Carnitene 1gr / 5ml, Sigma – Tau ) ve 27G iğne kullanıldı (Şekil-7). Adriablastina liyofilize flakon 5 ml distile su ile sulandırılarak, 2 mg/ml dozda kullanıma hazırlandı. Tüm gruptaki sıçanlara 50 mg/kg intraperitoneal pentobarbital anestezisi verildikten sonra, sıçanların sırt derisi elektrikli makine ile traş edilip vertebra lateralindeki standart bölgeye 0,3 ml (0,6 mg) Adriablastina solüsyonu, panniculus carnosus üzerinden subkutan (s.c) olarak 27G iğne ile enjekte edilerek doksorubisin ekstravazasyon yaralanması oluşturuldu. Sıçanların 1.grubunda sadece doksorubisin ile ekstravazasyon oluşturuldu ve karnitin uygulanmadı (kontrol grubu), diğer 6 gruba ise doksorubisin ile ekstravazasyon oluşturuldu, bunun yanında lokal karnitin uygulamaları için doksorubisin verilen yere subkutan olarak ve sistemik karnitin uygulanması için ise intraperitoneal yol kullanılarak aşağıda gösterildiği gibi 6 farklı tedavi protokolü uygulandı.

1. grup: Doksorubisin 0,6mg subkutan (kontrol grubu)
2. grup: Doksorubisin 0,6mg subkutan + 1 gün, tek doz, 50 mg/kg lokal (subkutan) karnitin
3. grup: Doksorubisin 0,6mg subkutan + 7 gün süreyle, günde tek doz 50 mg/kg lokal (subkutan) karnitin
4. grup: Doksorubisin 0,6mg subkutan + 1 gün, tek doz sistemik (intraperitoneal) 50 mg/kg karnitin
5. grup: Doksorubisin 0,6mg subkutan + 7 gün süreyle, günde tek doz sistemik (intraperitoneal) 50 mg/kg karnitin
6. grup: Doksorubisin 0,6mg subkutan + 1 günlük, tek doz 50 mg/kg, lokal (subkutan) + sistemik (intraperitoneal) karnitin

7. grup: Dokсорubisin 0,6mg subkutan + 7 гүн süreyle, гünde tek doz 50 mg/kg lokal (subkutan) + sistemik (intraperitoneal) karnitin

Böylece; Grup 2-3'e lokal, Grup 4-5'e sistemik, Grup 6-7'ye lokal+sistemik karnitin uygulandı.

Çalışmadaki tüm sıçanlar ülser oluşumu ve progresyonu açısından haftalık olarak izlendi. İkinci haftada, her gruptaki deneklerin birer tanesinden ve dördüncü haftada geriye kalan tüm deneklerden sıçanlar sakrifiye edildikten sonra çevresinde yaklaşık 1,5-2 cm sağlam cilt alanı içerecek şekilde doku örnekleri alınarak patolojik değerlendirme yapıldı. Haftalık nekroz alanı ölçümü için, dijital fotoğraf makinesi (Nikon 8800 E) ile nekroz alanlarının 4 hafta boyunca fotoğrafları çekildi (Şekil:8-14). Alınan JPG formatındaki dijital görüntüler bilgisayar ortamında ACD See v3.0 programı yardımıyla, BMP formatına çevrilerek scion image alan ölçüm programının kullanımına hazır hale getirildi. Scion image programıyla haftalık çekilen nekroz alanlarının ölçümleri yapıldı. Deneklere, ilaç enjeksiyonu, ölçüm ve fotoğraflama esnasında kısa süreli eter inhalasyon anestezisi kullanıldı. Nekroz boyutları cm<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı (Tablo-3).

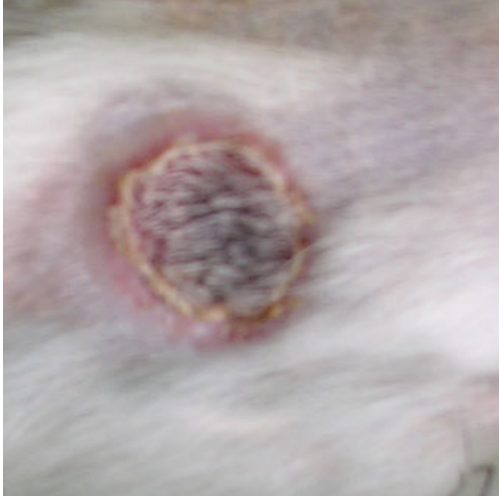
GRUP 1:



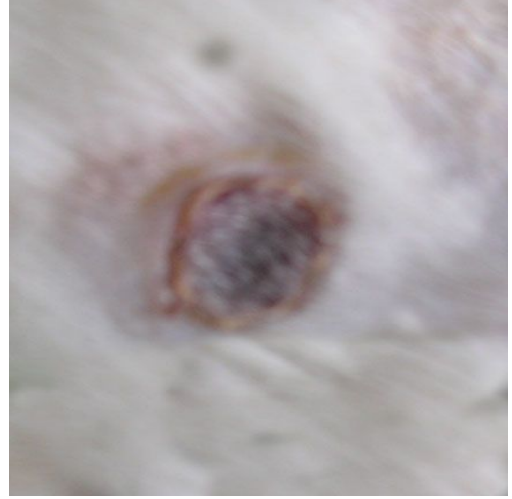
1.hafta



2.hafta



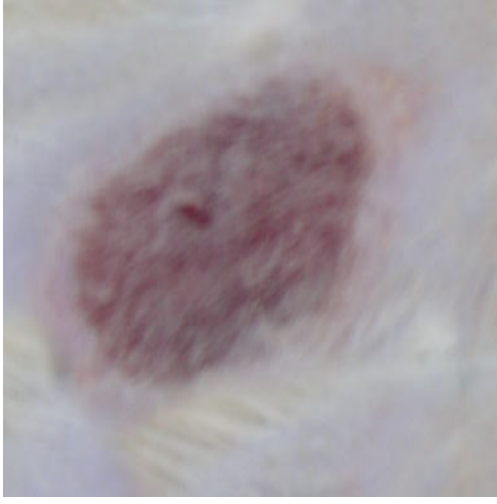
3.hafta



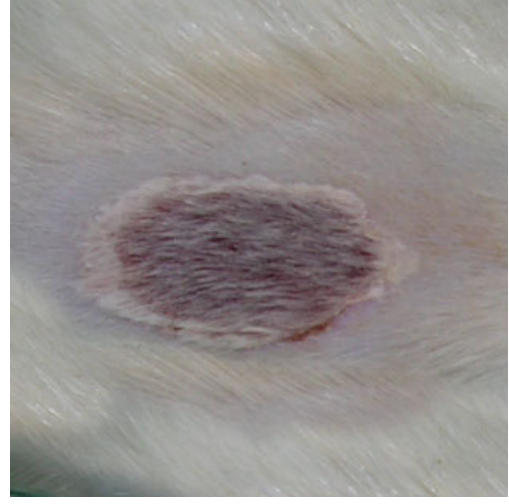
4.hafta

Şekil-8: Grup 1'deki nekroz alanları

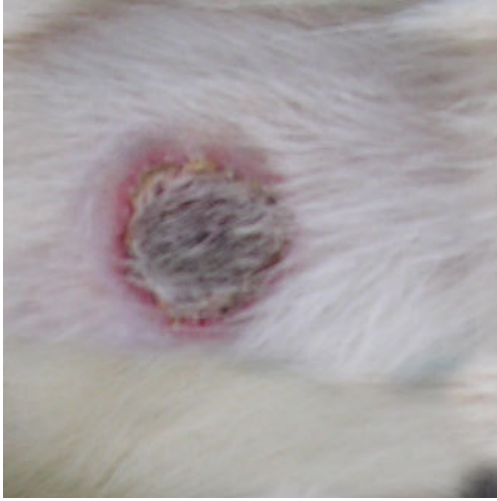
GRUP 2:



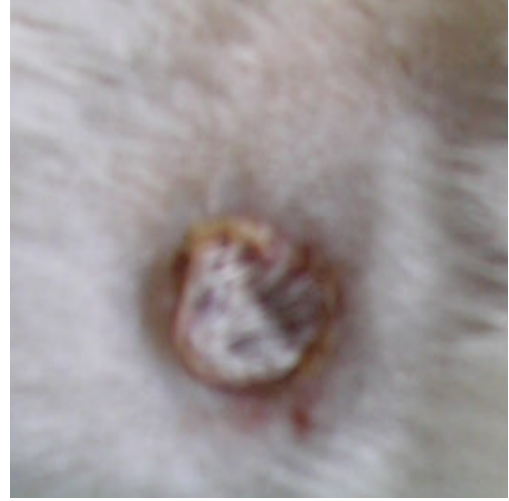
1.hafta



2.hafta



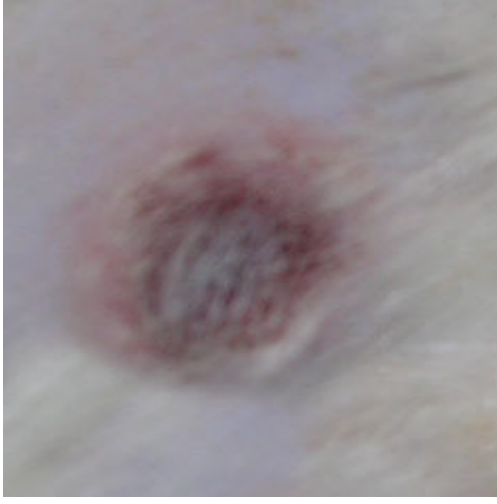
3 hafta



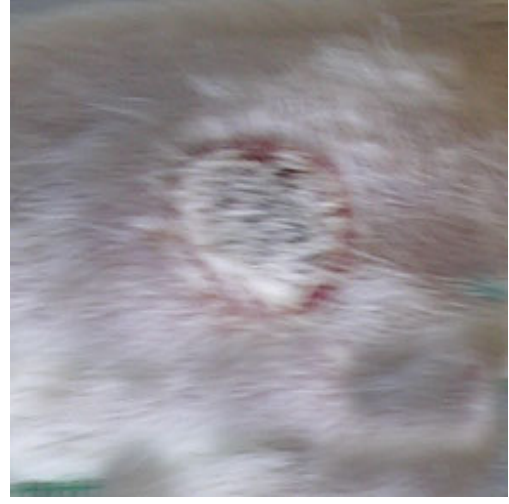
4.hafta

Şekil-9: Grup 2'deki nekroz alanları.

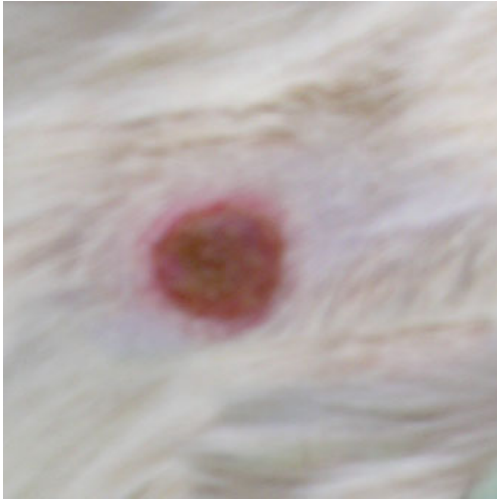
GRUP 3:



1.hafta



2.hafta



3.hafta

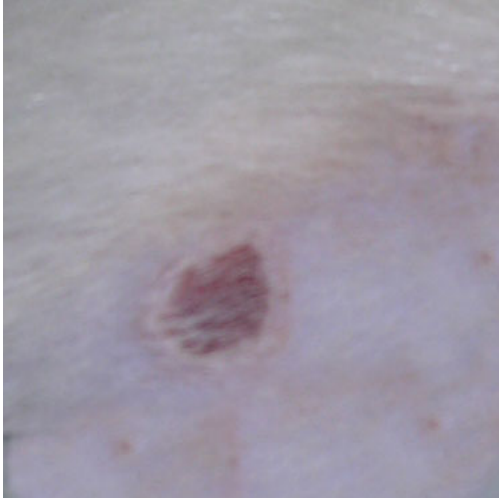


4.hafta

Şekil-10: Grup 3'teki nekroz alanları.



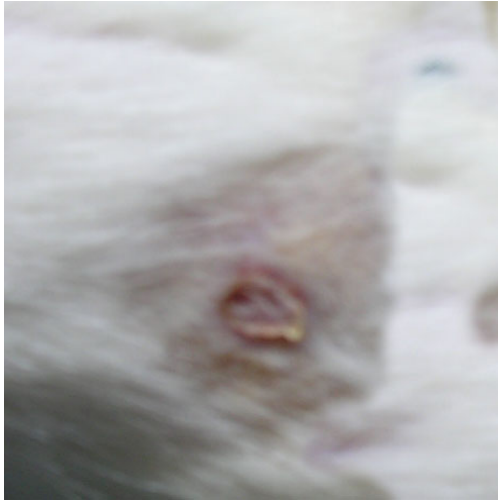
GRUP 4:



1.hafta



2.hafta



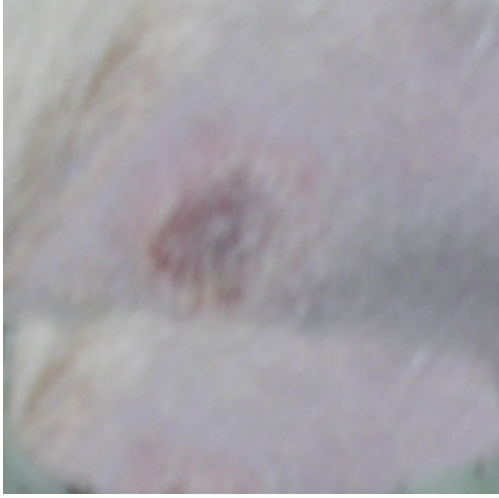
3.hafta



4.hafta

Şekil-11: Grup 4'teki nekroz alanları.

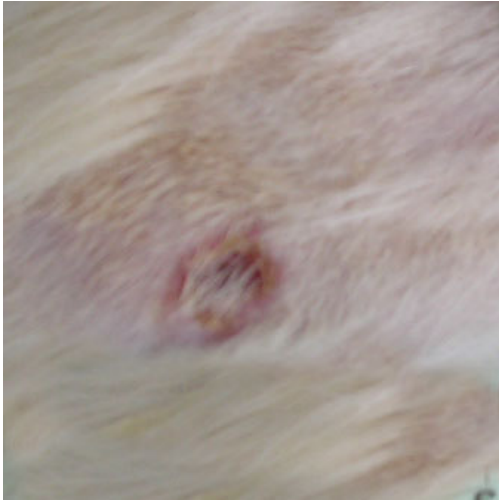
GRUP 5:



1.Hafta



2.Hafta



3.Hafta



4.Hafta

Şekil-12: Grup 5'teki nekroz alanları.

GRUP 6:



1.Hafta



2.Hafta



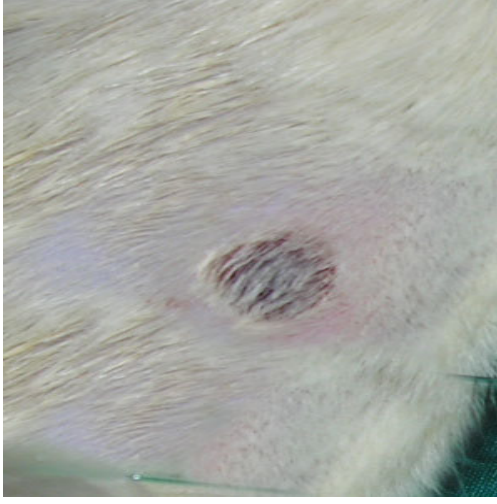
3.Hafta



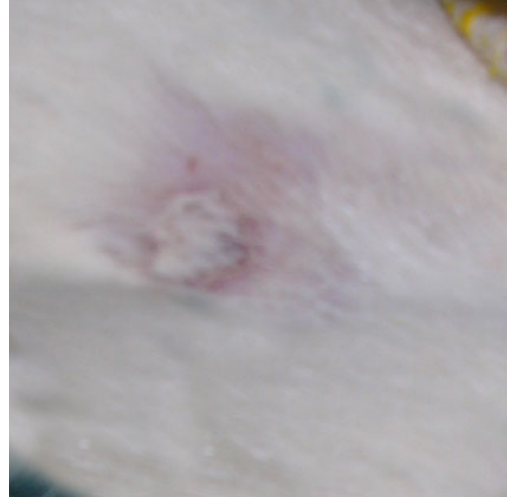
4.hafta

Şekil-13: Grup 6'daki nekroz alanları.

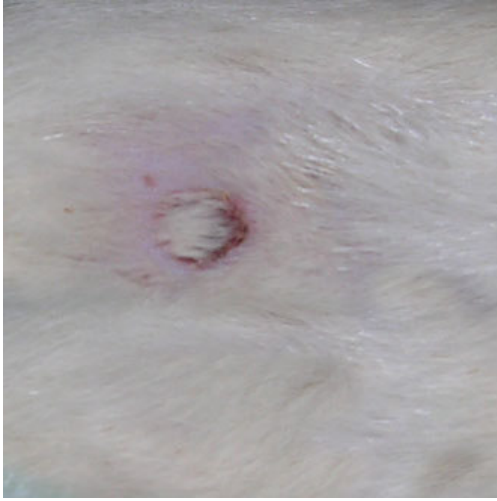
GRUP 7:



1.Hafta



2.Hafta



3.Hafta

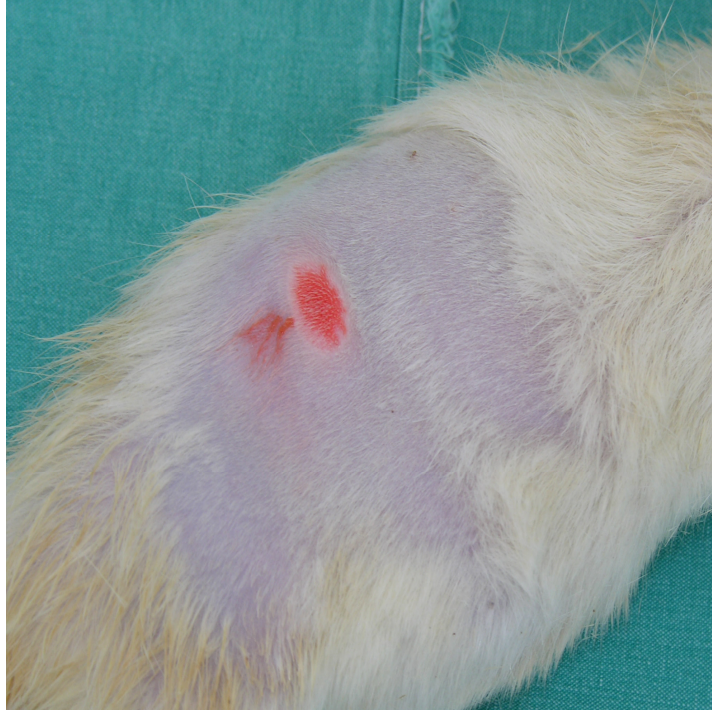


4.hafta

Şekil-14: Grup 7'deki nekroz alanları.

## BULGULAR

Çalışmada subkutan doksorubisin verilen tüm gruplarda ciltte pembe renkli kabarıklık meydana geldi (Şekil-15). Karnitin de subkutan verildiği 2. 3. ve 6. gruplarda kabarıklığın daha belirginleştiği görüldü. Enjeksiyondan sonraki 7-10 gün içerisinde tüm gruplarda farklı boyutlarda çevresinde eritemi olan nekroz meydana geldi. Bu süre içerisinde lezyon üzerinde ve çevresindeki tüylerde, kontrol grubunda daha belirgin olmak üzere dökülme ve seyrekleşme gözlemlendi.



Şekil-15: Doksorubisinin ciltte yaptığı pembe renk kabarıklık

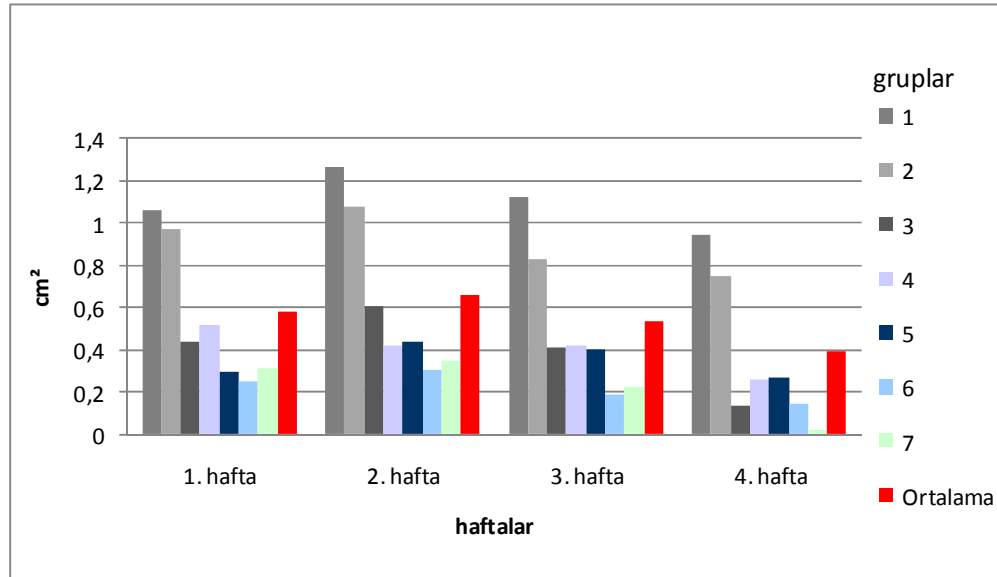
İkinci haftaya kadar özellikle kontrol grubunda (grup 1) belirgin olan, karnitin uygulanan gruplarda ise daha az ve yavaş olmak üzere nekroz alanlarının giderek genişlediği makroskopik olarak görüldü. İkinci haftanın sonuna doğru 10-14.günler arasında demarkasyon hattının belirginleştiği, ortada sert eskar dokusu olan lezyon haline geldi. Demarkasyon hattının öncelikle kontrol grubunda 10.güne doğru oluştuğu tesbit edildi. Karnitin uygulanan gruplarda demarkasyon hattı kontrol grubuna göre 3-4 gün daha gecikerek oluştu. Tüm karnitin uygulanan gruplarda ikinci haftanın sonunda (14.günde) demarkasyon hattı belirginleşti. İkinci haftadan sonra dördüncü haftaya kadar olan süreçte karnitin uygulanan tüm gruplarda ve özellikle grup 7'de lezyon boyutlarında azalma oldu. Tüm gruplarda ikinci haftada ülser alanlarının birinci haftaya oranla bir miktar genişlediği daha sonraki haftalarda ise ülser alanlarının giderek küçüldüğü yapılan ölçümlerle de tespit edildi (Tablo-4). Dördüncü hafta sonunda en düşük ortalama nekroz değerleri karnitin verilen gruplarda ( Grup 2-7 ) ve bunlar içinde de özellikle 7.grupta (7 gün süreyle sistemik + subkutan karnitin enjekte edilen grup) gözlemlendi (Tablo-5). Grup 7'nin bazı deneklerinde ise nekrozun tamamen kaybolduğu izlendi.

Gruplar	1. hafta		2. hafta		3. hafta		4. hafta	
	Orta-lama nekroz alanı (cm <sup>2</sup> )	Std Dev.	Orta-lama nekroz alanı (cm <sup>2</sup> )	Std. Dev.	Orta-lama nekroz alanı (cm <sup>2</sup> )	Std. Dev.	Orta-lama nekroz alanı (cm <sup>2</sup> )	Std Dev.
1	1,0571	0,13288	1,2643	0,21832	1,121	0,1054	0,9486	0,19334
2	0,9729	0,37959	1,0757	0,48308	0,831	0,1835	0,7486	0,21106
3	0,435	0,0905	0,6067	0,23304	0,408	0,1564	0,1367	0,03724
4	0,5213	0,31493	0,4163	0,24342	0,421	0,2018	0,26	0,12917
5	0,29	0,11045	0,44	0,16021	0,403	0,19	0,265	0,1121
6	0,254	0,02881	0,306	0,08792	0,186	0,0305	0,142	0,08136
7	0,3129	0,14396	0,3443	0,11984	0,227	0,0918	0,01814	0,07128
Ortalama	0,582	0,37556	0,6602	0,44047	0,537	0,3545	0,3891	0,35276

Std. Dev. =Standart Deviasyon

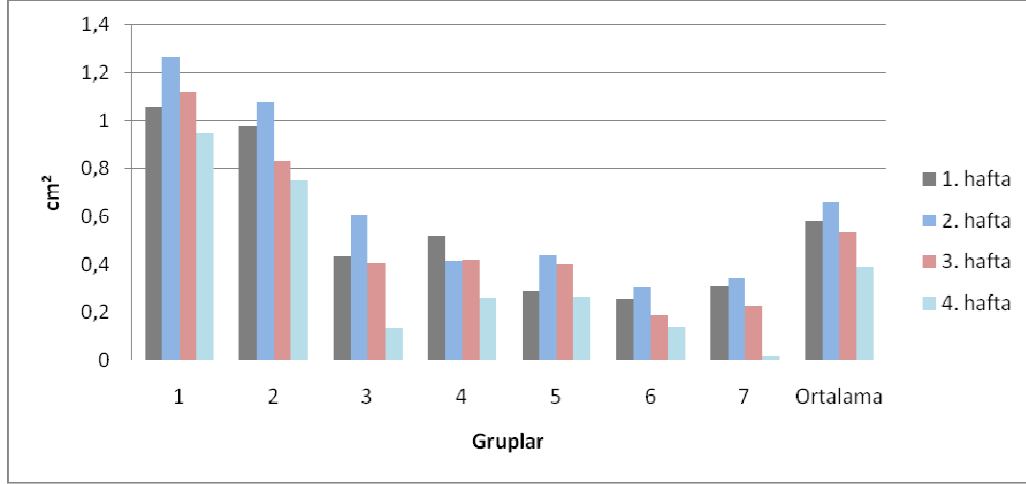
Ortalama = Aynı hafta içindeki ortalama nekroz boyutu.

Tablo-3: Haftalık gruplara göre nekroz alanları (cm<sup>2</sup>).



Tablo-4: Haftalara göre nekroz alanları.





Tablo-5: Gruplara göre haftalık nekroz alanları

İkinci haftanın sonunda her gruptan birer sıçan, dördüncü haftanın sonunda ise tüm gruplarda kalan sıçanlar histopatolojik değerlendirme için giyotin tekniğiyle sakrifiye edildikten sonra ekstravazasyon bölgesi ortada kalacak şekilde yaklaşık 1,5-2 cm sağlam cilt ile birlikte doku örnekleri alındı. Alınan doku örneklerinde histopatolojik olarak; nekroz tipi, subkutanöz nekroz ve derinliği, kapiller nekroz, vasküler tromboz ve lümen obliterasyonu, granülasyon dokusu, kollajen fibriller, ödem formasyonu, reepitelizasyon, enflamatuar reaksiyon, fibrozis, mitotik aktivite, perivasküler hücre yapısı ve angiogenezis varlığı araştırıldı (Tablo-6).



Gruplar	Nekroz derinliği	Kapiller nekroz	Vasküler tromboz	Granülasyon dokusu	Kollajen	Doku ödemi	Reepitelizasyon	enflamatuvar reaksiyon	Fibrozis	Mitotik aktivite	Perivasküler hücre varlığı	Angiogenesis
Grup 1 2.hafta	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+
Grup 1 4.hafta	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Grup 2 2.hafta	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Grup 2 4.hafta	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grup 3 2.hafta	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grup 3 4.hafta	+	-	-	++	+	+	+	+	+	+	+	+
Grup 4 2.hafta	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grup 4 4.hafta	+	-	-	++	++	+	++	++	++	+	+	+
Grup 5 2.hafta	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Grup 5 4.hafta	+	-	-	++	++	-	+	+	++	+	+	+
Grup 6 2.hafta	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grup 6 4.hafta	+	-	-	++	++	+	+	+	++	+	+	++
Grup 7 2.hafta	+	-	-	++	++	+	+	+	++	+	++	++
Grup 7 4.hafta	-	-	-	++	++	-	++	+	++	+	++	++

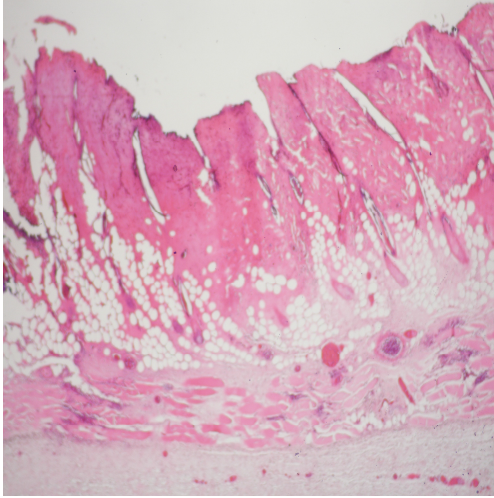
Tablo-6: Patolojik değerlendirme

Nekroz derinliği için değerlendirme: (-): Nekroz yok, (+):Sadece dermis tutulumu, (++):Dermis ve panniculus carnosus tutulumu, (+++) :Fasya ve daha derin dokuların tutulumu

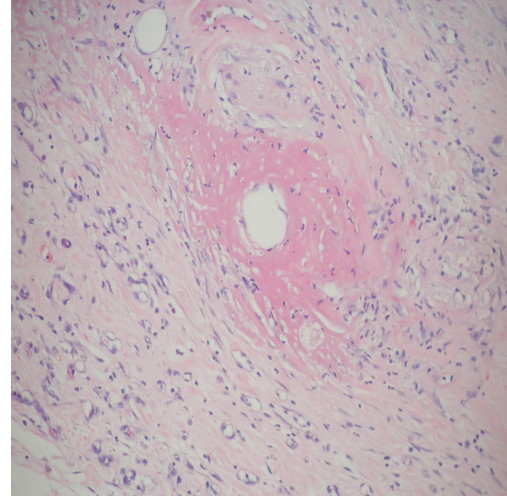
Diğer parametreler için değerlendirme: (-):Reaksiyon yok, (+):Hafif (++) :Orta, (+++) :Şiddetli, (++++):Çok şiddetli reaksiyon

Yapılan histopatolojik incelemede;

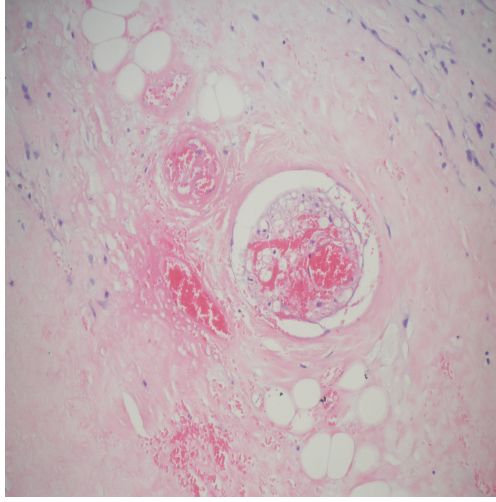
Grup 1'in histopatolojik değerlendirilmesi: İkinci haftada nekroz derinliği ciltten kaslara kadar tüm yapıları içerecek şekilde olduğu görüldü (Şekil-16). Nekroz alanında; şiddetli kapiller nekrozun (Şekil-17), vasküler trombozun ve lümen obliterasyonunun olduğu (Şekil-18), kollajen fibrillerin düzensiz ve kabalaşmış olduğu, minimal enflamatuar reaksiyonun olduğu, granülasyon dokusunun ve yara çevresinde reepitelizasyonunun gelişmediği veya çok az miktarda görüldüğü ve mitotik aktivitenin olmadığı angiogenezin görülmediği veya minimal seviyede olduğu görüldü. Dördüncü haftada yapılan histopatolojik değerlendirmede, ikinci haftada yapılan değerlendirmeden çok farklı olmadığı yarada 4.haftanın sonunda yara çevresinde minimal reepitelizasyon ve granülasyon dokusunun geliştiği görüldü (Şekil-19).



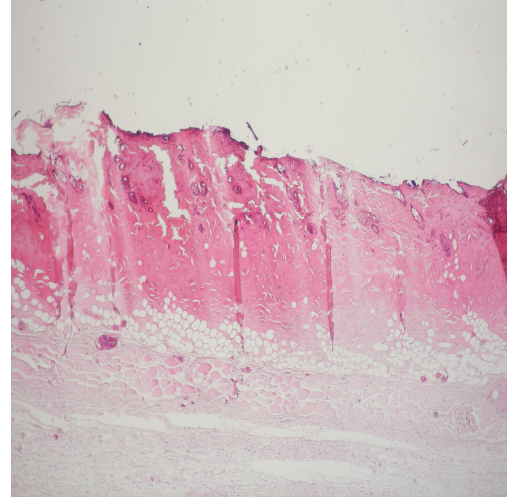
Şekil-16: 1.grup 2.haftadaki  
nekroz görüntüsü  
(4x10)



Şekil-17: 1.grup 2.haftadaki  
kapiller nekroz  
(20x10)



Şekil-18: 1.grup 2.haftadaki  
vasküler tromboz ve  
lümen obliterasyonu.  
(20x10)

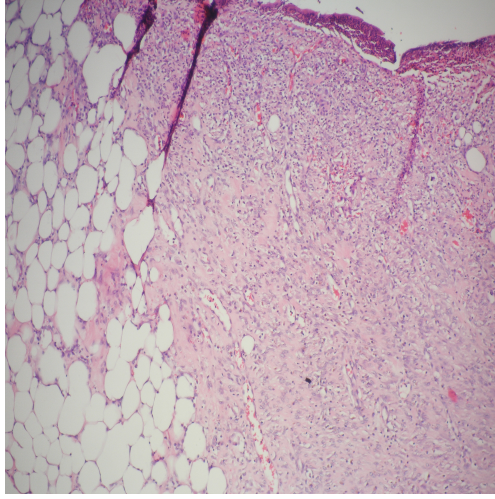


Şekil-19: 1.grup 4.haftadaki  
nekroz görüntüsü.  
(4x10)

Grup 2'nin histopatolojik değerlendirilmesi: İkinci haftada nekroz derinliği subkutan yağ dokusuna kadar uzanıyordu. Kapiller nekroz ve vasküler trombozun orta şiddette, kollajenin yara tabanında daha bol olduğu, ayrıca reepitelizasyonun ve mitotik aktivitenin de geliştiği izlendi. Dördüncü haftada yara tabanında kollajenin giderek arttığı ve kenarlarında reepitelizasyonu olan yara şekline ulaştığı görüldü.

Grup 3'ün histopatolojik değerlendirilmesi: İkinci haftada nekroz derinliğinin grup 2'ninki gibi subkutan yağ dokusuna kadar olduğu görüldü. Dördüncü haftada nekrozun hemen hemen kaybolduğu sadece ince bir tabaka haline geldiği görüldü (Şekil-20). Yara dokusunda mitotik aktivite izlendi, bol miktarda granülasyon dokusu ve anjiogenezin geliştiği görüldü. Karnitinin

lokal uygulandığı grup 2 ve 3 kendi içinde birbirleriyle histopatolojik kıyaslan-  
dığında grup 3'ün yara iyileşme kriterlerinin daha iyi olduğu görüldü.

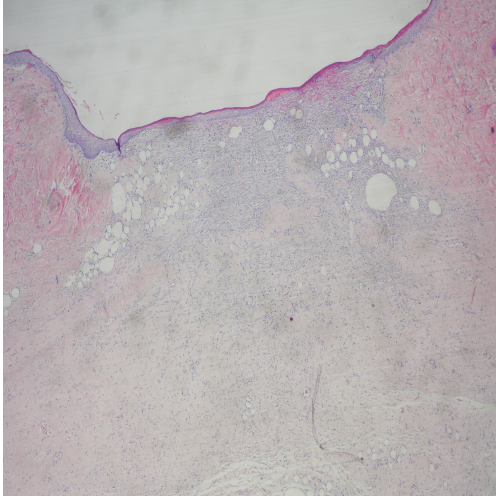


Şekil-20: Grup 3'te nekrozun çok azaldığı,  
granülasyon dokusunun  
arttığı görülmektedir  
(10x10)

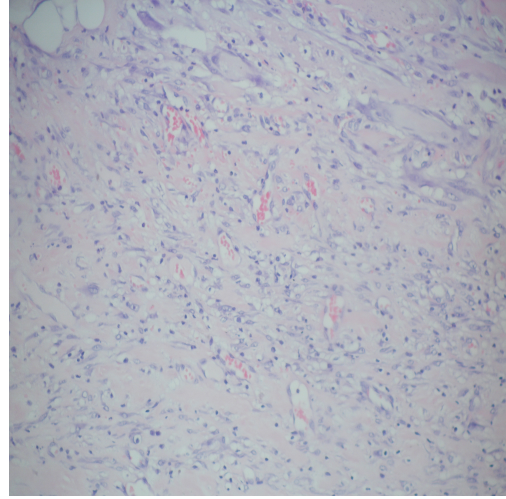
Grup 4'ün histopatolojik değerlendirilmesi: Nekroz derinliği ikinci haf-  
tada, grup 2 ve grup 3 'ün ikinci haftasındaki gibi subkutan yağ dokusuna  
kadar uzanıyordu. Dördüncü haftada yine altında bol miktarda granülasyon  
dokusunun olduğu, reepitelizasyon, mitotik aktivitenin lokal karnitin uygula-  
nan gruplardan (Grup 2 ve 3) daha iyi olduğu görüldü.

Grup 5'in histopatolojik değerlendirilmesi: Bulgular grup 4 ile hemen  
hemen aynıydı. Grup 4-5 arasında histopatolojik değerlendirilmesinde önemli  
fark görülmedi. Sadece mitotik aktivitenin grup 5'te daha iyi olduğu görüldü.

Grup 6–7'nin histopatolojik değerlendirilmesi: İkinci haftada nekroz derinlikleri birbiriyle benzer bir şekilde dermise kadar uzanmakta idi. Dördüncü haftada ise grup 6'da çok ince nekroz tabakasının olduğu, grup 7'de ise nekrozun tamamen kaybolduğu ve bazı deneklerde tamamen reepitelize olarak yaranın kapandığı tespit edildi (Şekil-21). Yine grup 7'de grup 6 ya oranla reepitelizasyonun, anjiogenezisin (Şekil-22), mitotik aktivitenin (Şekil-23) ve granülasyon dokusunun daha iyi olduğu görüldü. Sistemik + lokal karnitin uygulanan grup 6 ve grup 7'nin diğer gruplarla kıyaslandığında yara iyileşmesinin en iyi olduğu gruplar idi. Yine gruplar kendi aralarında karnitin uygulama süresi açısından incelendiğinde; 7 günlük karnitin uygulamalarının (Grup 3,5,7), 1 günlük karnitin uygulamalarına (Grup 2,4,6) göre daha iyi sonuçlar elde edildiği görüldü (Tablo-3).

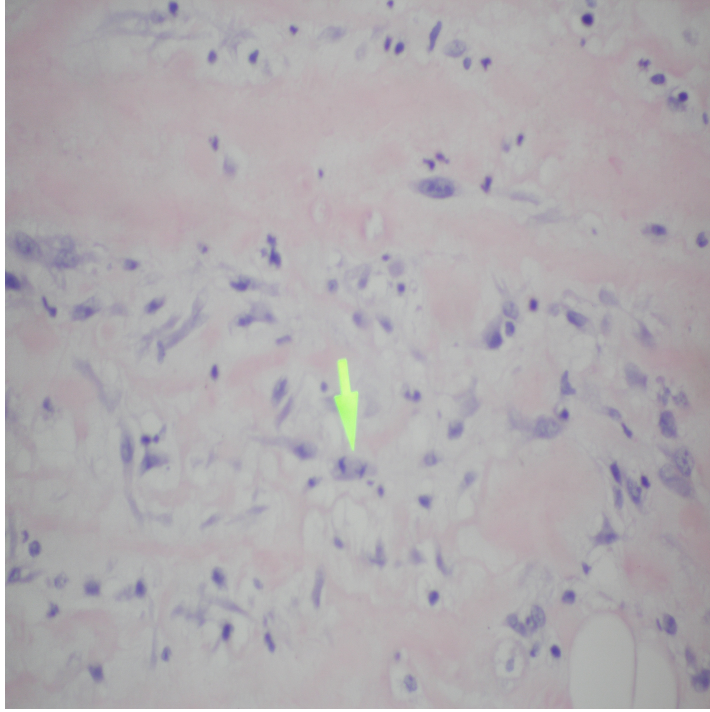


Şekil-21: Grup 7'de reepitelizasyon  
(X4)



Şekil-22: Grup 7'de anjiogenezis  
(x20)





Şekil-23: Grup 7'de mitoz  
(X40)

Çalışmanın istatistik analizi için; SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 for windows istatistik analiz paket programı kullanılmıştır. Zamana bağlı alan ölçümlerinin kendi içinde araştırılması ve zaman değişkeninin gruplar üzerindeki etkisinin incelenmesi ve zaman x grup etkileşiminin incelenmesi amacıyla tekrarlı ölçümler için varyans analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda zaman etkisi gözardı edildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Grup etkisi gözardı edildiğinde zaman dilimlerine ilişkin alan ölçümleri arasında da bir farklılık hesaplanmıştır. Zaman x alan etkileşiminin istatistik olarak etkileşimi anlamlı bulunmamıştır. Yine gruplar arası zaman ortalamaları bakımından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Zaman etkisinden bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar ve grup etkisinden bağımsız zamanların kendi içinde karşılaştırılmalarında anlam düzeyi Bonferroni düzeltmesi yardımıyla hesaplanmıştır. Çalışma genel olarak  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Oluşan nekroz ölçümleri

zamana bağlı olarak tekrarlı bir biçimde elde edildiği için verilerin analizinde tekrarlı ölçümler için tek yönlü varyans analizi Anova kullanılmıştır. Yapılan analiz sonucunda gruplar ve zamanlar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Zaman grup etkileşimi anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). İleri analiz için alan ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması için Anova, yine zamana bağlı alan ölçümlerinin kendi içinde karşılaştırılması ve eşleştirilmiş örneklemeler için t-testi kullanılarak yapılmıştır ve anlam düzeyinin belirlenmesinde Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

Bonferroni düzeltmesi:  $\alpha/k$

$\alpha$ : 0,10 olarak alındı

k: Grup sayısı; Anova için 7, eşleştirilmiş örneklemeler için t-testinde 6 (zamanlar için ikili karşılaştırma sayısı) olarak alındı.

Anova için Bonferroni düzeltmesi sonucu elde edilen anlam düzeyi:  $0,10/7 = 0,014$

Eşleştirilmiş t-testi için Bonferroni düzeltmesi sonucu elde edilen anlam düzeyi:  $0,10/6 = 0,016$

Anova sonucunda haftalara göre yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda gruplara ait alan ortalamalarında farklılıklar bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Haftalara göre ortalamalar arasında farklılık gösteren gruplar tablo-7'de verilmiştir.

ZAMAN	GRUP i	GRUP j
1.Hafta	1	2, 3, 4, 5, 6, 7
	2	3, 4, 5, 6, 7
	3	1, 2
	4	1, 2
	5	1, 2
	6	1, 2
	7	1, 2
2.Hafta	1	3,4,5,6,7
	2	3,4,5,6,7
	3	1,2
	4	1,2
	5	1,2
	6	1,2
	7	1,2
3.Hafta	1	2, 3, 4, 5, 6, 7
	2	3,4,5,6,7
	3	1,2
	4	1,2
	5	1,2
	6	1,2
	7	1,2
4.Hafta	1	3,4,5,6,7
	2	3,4,5,6,7
	3	1,2
	4	1,2
	5	1,2
	6	1,2
	7	1,2

Grup i: İncelenen grup.

Grup j: Ortalaması grup i den farklılık gösteren grup.

Tablo-7: Haftalara göre ortalamaları arasında farklılık gösteren gruplar.

Eşleştirilmiş t-testi sonucunda ise 1.hafta ile 4.hafta arasında ( $p < 0,001$ ), 2.hafta ile 3.hafta arasında ( $p = 0,006$ ), 2.hafta ile 4.hafta arasında ( $p < 0,001$ ) ve 3.hafta ile 4.hafta arasında ( $p < 0,001$ ) anlamlı farklılık bulunmuştur.



## TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser insidansının artması, yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve kemoterapötik ajanların kullanımında artışın sonucunda ekstrevasyon yaralanmaları daha sık görülmeye başlanmıştır. Literatürde de buna paralel olarak ekstrevasyon yaralanmalarına giderek artan bir ilgi oluşmuştur. Kemoterapötik ajanlarla oluşan ekstrevasyon yaralanmalarının görülme sıklığı %0,5-6 arasında değişmektedir (2). Çocuklarda bu oran %11'e kadar çıkmaktadır (3,4,5). Gerçekte ekstrevasyon yaralanmaları daha sık görülmesine rağmen komplikasyonlar daha nadir görülmektedir.

Ekstrevasyon yaralanmalarının nedenleri arasında;

1. İğnenin yerinden çıkması
2. Uygun olmayan damar yolu girişi
3. Port-membran veya port-kateter bağlantı yerlerindeki sızıntı veya kaçak
4. Hasarlı veya kusurlu kateter kullanımı
5. Kateter embolizasyonu
6. Kateter oklüzyonu
7. Kateter kırılması veya bağlantının kesilmesi
8. Kateter ucunun malpozisyonu, gibi sebepler sıralanabilir (35).

Ekstrevasyon yaralanmasının meydana gelmesi sitostatik ajanların konsantrasyonu ve miktarı, kimyasal yapısı, infüzyonda kullanılan aracın yapısı (iğne, basit kateter vs.), enjeksiyon yapılan bölge (el veya ayak sırtı, antekubital bölge) ile ilişkilidir.

Ekstravazasyon yaralanması yapan ajanlar antineoplastik olmayan ve antineoplastik olan ajanlar olarak iki ana grupta incelenebilir. Antineoplastik olmayan ajanlar olarak; intravenöz verilebilen parenteral nütisyon sıvıları, yüksek konsantrasyonlu dekstroz, radyografik maddeler, sodyum bikarbonat, norepinefrin gibi vazokonstrüktif ilaçlar, eritromisin, amfoterasin B gibi antibiyotikler, üre, potasyum klorür, kalsiyum klorür gibi maddeler sayılabilir (3,6). Antineoplastik ajanlar ise kendi arasında iritanlar vezikanlar olarak iki ana grupta incelenebilir. İritanlar doku nükleik asitlerine bağlanmayan, bulguları daha hafif olup cilt ve cilt altı dokularda nekroz meydana getirmeyen ve ekstravaze olduğu alandan çeşitli metabolik yollarla uzaklaştırılabilen ajanlardır. Vezikanlar ise hücrenin nükleik asitlerine bağlanarak dokuya fikse olan ve hasarlanmayı bu yolla oluşturan ajanlardır. Bu gruptaki ajanlar toksik etkileri uzun süreli olup dokularda ilerleyici nekroza neden olabilirler. Antrasiklinler en önemli vezikanlar olup, ekstravazasyon yaralanması oluşturabilen, doku nükleik asitlerine bağlanıp toksik etkileri ilerleyici ve uzun süreli olabilen ajanlardır. Bu grup içinde en eski ve en sık kullanımı olan ve sıklıkla ekstravazasyon yaralanmasına yol açan ajan doksorubisindir. Doksorubisin DNA replikasyonunu baskılar ve DNA çift sarmalındaki baz çiftlerine bağlanarak DNA sentezini bloke eder. Böylece hücrelerin büyümesini ve bölünmesini engeller. Ekstravaze olduğu alanda sağlam dokularda ve hücrelerde hasar oluşturduktan sonra, hücre lizise gider ve açığa çıkan DNA-doksorubisin kompleksi, komşu sağlıklı hücrelere endositozla girerek bu hücrelerin de lizise gitmelerine yol açar. Doksorubisinin diğer bir etki mekanizması da serbest oksijen radikalleri üzerinden olmaktadır (9,10).

Kanser hastalarının ekstravazasyon yaralanmalarına oldukça yatkın olmalarının temel nedenleri arasında tekrarlayan kemoterapi kürlerinde yapılan damar girişimleri ve kullanılan ilaçların etkisi ile kullanılabilir ven sayısının oldukça azalmasıdır. Tekrarlayan girişim ihtiyacı ve venlerde frajilite, tromboz eğiliminin artması hastaya ait nedenler arasında sayılabilir. Bu nedenle cilt altı yumuşak dokunun fazla olduğu antekubital bölgeden girişimlerin yapılması önerilmektedir. Ekstremitelerin distallerinde ciltaltı yumuşak dokunun

azalması nedeniyle alttaki tendon, kas ve sinir gibi yapılarda da hasarlanma meydana gelmektedir. Bu yaraların tedavisi daha güç ve komplikasyonları daha fazla olmaktadır.(1,6,7,9,17,29). İğne, basit katater veya eksternal venöz girişli pompalar yerine son dönemlerde implante edilebilen kataterlerin (TIVAPs=total implantable venous-access ports) tercih edilmesi ekstrevasyon yaralanmalarının azalmasını sağlamış ayrıca hastaya birtakım avantajları olmuştur (35).

#### TIVAPs avantajları:

1. Hastalar için daha az görülebilir ve daha çok kabul edilebilir.
2. Günlük aktiviteleri kısıtlamaması ( Banyo yapmak, yüzmek vs.)
3. Diğer kateterler gibi özel bakım gerektirmemesi
4. Katetere bağlı bakteriyemi ve enfeksiyon riskinin az olması
5. Katetere bağlı trombozisin az olması.

Yukarıda sayılan avantajları nedeniyle son dönemlerde implante edilebilen kateterler uzun dönem tedavi gerektiren hastalarda tercih edilmeye başlanmış ve ekstrevasyon oranları % 3'lere kadar azalmıştır. Ancak yine de ne kadar dikkat edilirse edilsin, hangi teknikle verilirse verilsin ekstrevasyon riski yoğun ve uzun süreli kemoterapi uygulayan onkoloji bölümlerinde tamamen ortadan kalkmamıştır (35).

Doksorubisinin geniş etki spektrumu nedeniyle birçok hemato-onkolojik kanser türünde yaygın klinik kullanımı, beraberinde ekstrevasyon yaralanmalarının da sık görülmesini getirmektedir. Bu nedenle oluşabilecek doku hasarını önlemek için literatürde birçok deneysel ve klinik çalışma mevcuttur. Hatta bazı çalışmalarda kendisi de oldukça iritan olan sodyum bikarbonat gibi maddelerin kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda hiçbir ajanla yeterli sonuç elde edilememiş ve doksorubisine ait spesifik antidot tariflenememiştir. Tüm çalışmaların neticesinde hala doksorubisin ve diğer sitostatik ajanların ekstrevasyon yaralanmaları için standart tedavi protoko-

l oluşturulamamıştır (1,35,36). Sitostatik ajanlarla oluşan ekstravazasyonun cilt yaralanmaları için literatürde çok sayıda deneysel çalışma yapılmış olup tedavide kullanılabilecek ilaçlar denenmiştir (1,2,3,5,10,31,32,35-38) (Tablo-8).

Ekstravazasyona Neden Olan Ajan	Tedavide Kullanılan Madde
Antrasiklinler	DMSO (Dimethylsulphoxide), N-Asetilsistein, dextrazoxane, intralezyoner steroid, heparin fraksiyonları, EGb 761 (Gingko Biloba), alfa-tokoferol (vitamin E), pentoxifylline, GM-CSF/G-CSF (Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör), dapsone, vitamin C, sodyum bikarbonat(NaHCO <sub>3</sub> ).
Mitomycin C	DMSO(Dimethylsulphoxide), intralezyoner steroid, pyridoxin
Taxane grubu	DMSO (Dimethylsulphoxide), hyoluronidase, intralezyoner steroid
Nitrojen mustard	Sodium thiosulphate, intralezyoner steroid
Cisplatin	Sodium thiosulphate, intralezyoner steroid
Epipodophyllotoxinler	Hyoluronidase, intralezyoner steroid
Vinca alkaloidleri	Hyoluronidase, intralezyoner steroid

Tablo 8: Ekstravazasyon yapan ajanlar ve ona karşı kullanılan maddeler

Literatürde birçok madde lokal olarak ekstravaze olan dokuya uygulanmış ve etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaların önemli handikapları mevcuttur. Çoğunda sadece nekroz alanları ölçülmüş kullanılan tedavi metodlarının histopatolojisi araştırılmamıştır. Subkutan veya intradermal verilen bu ajanların doku planları arasında doksorubisini seyrelttiği göz ardı edilmiştir. Çok az miktarda bile bu tür enjeksiyonların doksorubisin toksisitesini azaltacağı, oluşacak nekrozun daha yüzeysel ve alanının küçük olacağı aşikârdır (31,39). Sodyum bikarbonatın çalışmalarda doksorubisini inaktive ettiği gösterilmiş, ama zaten kendisi iritan olan maddenin ekstravazasyon yaralanmalarının tedavisinde yeri olmadığı açıktır. Yine çalışmalarda kullanılan bir diğer madde olan steroidlerle ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Bazı yayınlarda lokal veya intralezyonel steroidlerin, sitostatik ekstravazasyonunu tedavi ettiği belirtilmiştir. Ancak başka çalışmalarda ise steroidlerin nekrozu arttıran etkisinin olduğu gösterilmiştir (36,40-44).

Antrasiklinlerle yapılan deneysel çalışmaların çoğunda, doksorubisinin yaygın kullanımının olması nedeniyle deneysel modaliteler bu sitostatikle oluşturulmuştur. Doksorubisin ekstravazasyonuna bağlı cilt yaralanmalarında sadece antidot çalışmaları değil yardımcı tedavi teknikleride araştırılmıştır. Bunlar arasında V.A.C (Vacum assisted closure) terapisi, hiperbarik oksijen kullanımı sayılabilir. Ancak bunlarında sınırlı etkisi olduğu görülmüştür. Çalışmalarda kullanılan bir diğer tedavi tekniği de cerrahidir (erken debridman, greft veya fleplerle onarım) (45-49).

Dokсорubisin ekstravazasyonunda hasarı oluşturan temel mekanizma serbest oksijen radikalleri üzerinden gerçekleşen hücresel yıkımdır. Bu nedenle bizim çalışmamızda antioksidan madde olan karnitinin ekstravazasyon yaralanmasındaki etkileri araştırıldı. Yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde ekstravazasyona bağlı cilt yaralanmalarında antidot olarak kullanılan maddeler deneğe tek bir yoldan (lokal veya sistemik) verilip etkiler araştırılmış farklı uygulama yollarını karşılaştıran çalışmalar yapılmamıştır. Bu nedenle biz ça-

lişmamızda hem lokal, hem sistemik, hem de lokal+sistemik uygulama yollarının etkilerini araştırılabilmek için farklı uygulama yollarını ve sürelerini de içeren gruplar oluşturduk. Karnitin, hücre düzeyinde açığa çıkan toksik maddeleri detoksifiye ederek oluşan hasarı engeller. Ayrıca hücrenin artmış enerji ihtiyacını Krebs siklusu gibi çeşitli metabolik yollara prekürsör madde sağlayan veya bu metabolik yolları uyaran, hücresel bazda çok çeşitli etkileri olan bir maddedir (50,51). Karnitin uygulanan gruplarda karnitin uygulanmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında iyileşme sürecinde belirgin olumlu etkinin oluştuğu gözlemlendi. Bu iyileşme farklılığı karnitin tek doz uygulandığı gruplarda bile istatistik olarak anlamlı idi. Karnitinin 7 gün boyunca kullanıldığı gruplarda ise yara iyileşmesi hem makroskopik, hem de histopatolojik ve istatistik olarak daha iyi idi. Bunun yanında yara iyileşmesi 7 gün boyunca karnitin uygulanan gruplarda, tek doz karnitin uygulanan gruplara göre daha iyiydi. Yara iyileşmesinin 7 gün boyunca lokal+sistemik (grup 7) karnitin uygulanan grupta ise en iyi olduğu görüldü. Özetle karnitin uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuyla kıyaslandığında ve tüm gruplar arasında 1.2.3 ve 4.haftalarda yapılan ölçümler arasında istatistik olarak anlamlı farklılıklar bulundu. Yaptığımız çalışmada doksorubisin ile oluşturulan ekstravazasyon yaralanma modelinde karnitin belirgin iyileştirici etkisi görüldü. Doksorubisin ekstravazasyon yaralanmalarının klinik tedavi uygulamalarında morbiditeyi ve cerrahi gerektiren olguların sayısını azaltacağını destekleyen bulgular elde ettik. Bu bulguların insan çalışmaları ile desteklenmesi halinde klinik kullanımda karnitin kullanılabilceği kanısına vardık. Literatürlerde belirtilen genel tedavi yaklaşımlarına karnitin kullanımında ilave edilerek olgular tedavi edilebilir. Ekstravazasyon yaralanmasında neler yapılacağını maddeler halinde şöyle özetleyebiliriz.

1. Ekstravazasyon düşünüldüğünde infüzyon sonlandırılmalı
2. Enjektöre 3-5 ml. kan geri çekilerek, bir miktar ilacın geri çekilmesi sağlanmalı.

3. İntrevenöz yoldan iğne veya kanül geri çekilmeli.
4. Hemen buz veya soğuk uygulamasına başlanmalı.
5. Ekstravazasyon sahasına lokal ayrıca sistemik karnitin uygulaması yapılmalı.
6. Plastik cerrahi konsültasyonu istenilmeli.
7. Ekstremitte elevasyonu, gerekirse splintleme yapılmalı.
8. Soğuk veya buz uygulamasına 24 saat boyunca devam edilmeli.
9. İnatçı eritemler oluştuğunda kortizonlu kremlerle ciltteki enflamasyon azaltılmalı.
10. Ağrı, endurasyon ve nekroza dikkat edilmeli.
11. Tüm tedavi protokolü kayıt altına alınmalı.
12. Lezyon büyük veya büyümeye eğimliyse cerrahi debridman yapılmalı.
13. Cerrahi onarımda greft veya fleple onarım yapılmalı.
14. Hasarlanmış daha derin dokular (nörovasküler yapılar, tendon, v.s) sekonder onarıma bırakılmalı.
15. Rehabilitasyon yapılmalı.

## Sonuç:

Artan kanser insidansı ve buna paralel artan kemoterapötik kullanımına bağlı olarak ekstrevasyon yaralanmalarının görülme sıklığında artış olmaktadır. Hemato-onkolojik kanserlerdeki yaygın kullanılan vezikan antineoplastiklerden doksorubisin, ekstrevasyon yaralanmalarına en sık neden olan ajandır. Ekstrevasyona bağlı hasarlanma bazen sadece ciltle sınırlı kalmayıp daha derin dokulara kadar uzanabilir ve bu toksik ajanın dokular arasında uzun süre kalabileceği göz önüne alındığında tedaviye süratli başlanması gereğinin yanında kompleks bir tedavi yaklaşımı gerektiği yaygın kabul görmüştür. Bu kadar inatçı doku yaralanmasına neden olan ve tedavisi zor olan doksorubisin ekstrevasyonunu önlemede en önemli nokta; bu antineoplastiklerin spesifikleşmiş onkoloji merkezlerinde, uzman sağlık ekiplerince, her türlü tedbirler alınarak uygulanmasının sağlanmasıdır. Tüm bu tedbirlerle görülme sıklığı azaltılan fakat tam olarak engellenemeyen doksorubisin ekstrevasyonu oluştuktan sonra oluşacak hasarı sınırlamak ve progresyonuna engel olmak için hemen uygun tedaviye başlamak gereklidir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda doksorubisin ekstrevasyon yaralanmalarında standart tedavi modeli oluşturulamamıştır. Biz çalışmamızda standart kabul gören tedavi yaklaşımına karnitin eklenmesi ile doksorubisine bağlı ekstrevasyon yaralanmasında yara iyileşmesinin hızlandığını, yaranın progresyonunun azaldığını gördük. Bunun sonucunda karnitin ekstrevasyon yaralanmalarının klinik tedavisinde yer alması gerektiği kanısına vardık. Böylelikle cerrahi gerekecek olgu sayısının azalacağına ve cerrahi girişimin daha sınırlı kalacağını ümit etmekteyiz. Bu hayvan deney çalışmasının doksorubisine bağlı ekstrevasyon yaralanmasında karnitin klinik kullanıma girmeden önce yapılacak doz, pozoloji ve insan klinik çalışmalarına bir örnek oluşturacağını düşünmekteyiz.



## KAYNAKLAR

1. Schrijvers DL. Extravasation: A dreaded complication of chemotherapy. *Annals of oncology* 2003;14(supplement 3): iii26-iii30.
2. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clinical cancer research* 2000;6: 3680-3686.
3. Khan MS, Holmes J.D. Reducing the morbidity from extravasation injuries. *Annals of plastic surgery* 2002;48(6):628-632.
4. Averbuch SD, Boldt M, Gaudio G, et al. Experimental Chemotherapy-induced Skin Necrosis in Swine. *The journal of clinical investigation* 1988; 81: 142-148.
5. Askar I, Erbas MK, Gurlek A. Effects of heparin fractions on the prevention of skin necrosis resulting from adriamycin extravasation: An experimental study. *Annals of Plastic Surgery* 2002;49(3):297-301.
6. Harris PA, Moss ALH. Management of extravasation injuries. *ANZ J.Surg* 2002;72: 684.
7. Moreno de Vega MJ, Dauden E, Abajo P. Skin nekrosis from extravasation of Vinorelbine. *JEADV* 2002;16:488-490.
8. Dorr RT, Alberts DS, Chen HS. Experimental model of doxorubicin ekstravazation in the Mouse. *J Pharmacol Methods* 1980;4: 237-250
9. Langstein HN, Duman H, Seelig D, et al. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. *Annals of plastic surgery* 2002;49(4):369-374.

10. Sommer NZ, Bayati S, Neumeister M, et al. Dapsone for the treatment of doxorubicin extravasation injury in the rat. *Plastic Reconstructive surgery* 2002;109:2000-2002.
11. John H, Furlong ND. Acetyl L-Carnitine: Metabolism and applications in clinical practise. *Alternative Medicine Review* 1996;1(2):85-93.
12. Kamm B, Kamm M, Kiener A, et al. Polycarnitine – a new biomaterial. *Appl Microbiol. Biotechnol* 2005; 67: 1-7.
13. Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: A nutritional, biosynthetic and functional perspective. *Molecular Aspects of Medicine* 2004;25: 455-473.
14. Pettegrew JW, Levine J, Mc Clure RJ. Acetyl L-Carnitine physical, chemical, metabolic and therapeutic properties: Relevance for its model of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Molecular Psychiatry* 2000;5: 616-632.
15. Champe PC, Harvey RA. Yağ asiti ve Triasilgliserol Metabolizması. In: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E(Ed). *Lippincott's Illustrated Reviews Biyokimya*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi;1997:181-185.
16. Ghelardini C, Galeotti N, Calvani M. Acetyl L-Carnitine induces muscarinic antinociception in mice and rats. *Neuropharmacology* 2002;43: 1180-1187.
17. Telliöğlu AT, Uras KA, Yılmaz T. The Effect of carnitine on random-pattern flap survival in rats. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001: 15; 959-962.

18. Arslan E, Milcan A, Ünal S, et al. The effects of carnitine on distally burned dorsal skin flap: An experimental study in rats. *Burns* 2003;29:221-227.
19. Kayabasi S, Yılmaz T. The effect of L-carnitine on wound healing by secondary intention in animal model. *Wounds* 2005;17(3):62-66.
20. Karayaylalı İ, Güvenç B, Tamer L. Kronik hemodiyaliz hastalarında L-Karnitin ilvesinin lipid profili, Ca-Mg-ATPaz, Na-K-ATPaz ve intrasellüler Ca üzerine etkisi. *Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi* 1997;22(3):152-157.
21. Efimova EV, Gus'kova TA, Kopelevich VM, et al. Acetyl-L-Carnitine: Biological Properties and Clinical Application (A Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2002;36(3):3-7.
22. Wilson ADH, Hart A, Brannstrom T, et al. Primary sensory neuronal rescue with systemic acetyl-L-Carnitine following peripheral axotomy. A dose response analysis. *British journal of plastic surgery* 2003;56: 732-739.
23. Hart AM, Wilson AD, Mantovani C, et al. Acetyl-L-Carnitine: A pathogenesis based treatment for HIV associated antiretroviral toxic neuropathy. *AIDS* 2004;18(11):1549-1560.
24. El-Beshlawy A, El Accaoui R, El-Sattar MA, et al. Effect of L-carnitine on the physical fitness of thalassemic patients. *Ann. Hematol* 2007;86: 31-34.
25. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2007; 19: 206–210.
26. Olpin S. Fatty acid oxidation defects as a cause of neuromyopathic disease in infants and adults. *Clin lab* 2005;51 (5-6):289-306.

27. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann NY. Acad. Sci* 2004;1033: 42-51.
28. Di Mauro S, Mancuso M. Mitochondrial disease: Therapeutic approaches. *Biosci Rep* 2007;27: 125-137.
29. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM. Management of extravasation injuries. *ANZ J. Surg* 2001;71: 285–289.
30. Burd DAR, Santis G, Milward TM. Severe extravasation injury: An avoidable iatrogenic disaster. *British Medical Journal* 1985;290:1579-1580.
31. Vargel I, Erdem A, Ertoy D, et al. Effect of growth factors on doxorubicin-induced skin necrosis: Documentation of histomorphological alteration and early treatment by GM-CSF and G-CSF. *Annals of plastic surgery* 2002; 49(6):646-653.
32. Bekerecioglu M, Kutluhan A, Demirtas I, et al. Prevention of adriamycin-induced skin necrosis with various free radical scavengers. *Journal of surgical research* 1998;75: 61–65
33. Ferraresi R, Troiano L, Roat E, et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine against oxidative stress induced by antiretroviral drugs. *FEBS Letters* 2006;580: 6612–6616.
34. Gulcin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci* 2006 ;78: 803–811.
35. Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: Lokal problems and extravasation injury. *The Lancet Oncology* 2002;3:684-692.

36. Whang SW, Lee SH, Elias PM, et al. Intralesional steroids reduce inflammation from extravasated chemotherapeutic agents. *British Journal of Dermatology* 2001;145:680-682.
37. Marshall RM, Arthaud EL, MacDonald RJ. Evaluation of antidotes for extravasation injury produced by 6-hydroxymethylacylfulvene (MGI 114), a novel cytotoxic antitumor agent, in an intradermal toxicity model in rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45: 397-401.
38. Svingen AB, Powis G, Appel LP, et al. Protection against Adriamycin-induced Skin Necrosis in the rat by dimethyl sulfoxide and alpha-tocopherol. *Cancer Research* 1981;4: 3395-3399.
39. Rudolph R. Inhibition of myofibroblasts by skin grafts. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1979;63: 473-480.
40. Jamesson J, O'Donnell J. Guidelines for extravasation of intravenous drugs infusion 1983;7: 257-165.
41. Lauglin RA, Ladleen JM, Habal MB. The management of inadvertent subcutaneous adriamycin infiltration. *Am. J. Surg* 1979.;137:408-412.
42. Jenkins J. Corden B.J. Vesicant activity of chemotherapeutic agents. *Cancer. Treat. Rep* 1983;67: 409-411.
43. Bowers DG, Lynch JB. Adriamycin extravasation. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1978;61: 86-92.
44. Siegel DM, Giri SN, Scheinholtz RM. Characteristics and effect of antiinflammatory drugs on adriamycin-induced inflammation in the mouse. *Paw. Inflammation* 1980;4:233-248.

45. Goon PKY, Dalal M. Limb-threatening extravasation injury: Topical negative pressure and limb salvage. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2006;117(3):1064-1065.
46. Lokich J. Doxil extravasation injury: A case report. *Annals of Oncology* 1999;10: 735-736.
47. Morykwas M.J, Kennedy A, Argenta JP. Use of subatmospheric pressure to prevent doxorubicin extravasation ulcers in a swine model. *Journal of Surgical Oncology* 1999;72:14–17.
48. Heitmann C, Durmus C, Ingianni G. Surgical management after doxorubicin and epirubicin extravasation. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)* 1998;23B:5: 666-668.
49. Schäfer T, Kukies S, Stokes TH, et al. The prepuce as a donor site for reconstruction of an extravasation injury to the foot in newborn. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)* 2005;54(6):664-666.
50. Vaz FM, Wanders RJA. Carnitine Biosynthesis in Mammals. *Biochem. J* 2002; 361: 417- 429.
51. Naidu GSN, Lee IY, Lee EG, et al. Microbial and enzymatic production of L-Carnitine. *Bioprocess Engineering* 2000;23: 627-635