

## DERİ GREFTİ DONÖR SAHA İYİLEŞMESİNDE PGE2 UYGULAMASININ RİFAMPİSİN + NİTROFURAZONLU PANSUMAN YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI(X)

Tayfun AKÖZ, Bülent ERDOĞAN, Metin GÖRGÜ, Ferhan DAĞ,  
Rohat KUTLAY, Aynur KUTLAY

Ankara Numune Hastanesi 1. Plastik Cerrahi Kliniği

### ÖZET

Bir otakoid grubu olan Prostaglandinlerin yara iyileşmesi ve epitelizasyon üzerine etkileri bilinmektedir. Deri grefti alanlarının mümkün olan en kısa sürede ve komplikasyonsuz epitelize olması istenir. Kısmi kalınlıkta deri greftlerinin donör alanlarında klasik bir pansuman yöntemi olan ve kliniğimizde de uygulanan Rifampisin (Rifocin®, Lepetit) - Nitrofurazon (Furacin®, Norwich, Eaton) mesh gauze pansumanı ile doğal PGE<sub>2</sub> içeren obstetrik ajan olan Dinoproston (Cerviprost®, Organon) Gel pansumanını karşılaştırdık. İyileşme süresi, enfeksiyon, ağrı gibi kriterler göz önünde alındığında PGE<sub>2</sub>'li kapalı pansumanın diğer yönteme üstün olduğunu gözledik.

**Anahtar sözcükler:** Yara iyileşmesi & epitelizasyon & Prostaglandin E<sub>2</sub>

Kısmi kalınlıkta deri greftlerinin donör alanlarının epitelizasyon sürecinin, optimum zamanda ve sorunsuz tamamlanması arzu edilir. Bu amaçla bir çok açık ve kapalı pansuman yöntemleri geliştirilmiştir.

Cerviprost, obstetride kullanılan bir farmakolojik ajandır. Aktif maddesi doğal prostaglandin olan Dinoproston, yani Prostaglandin E<sub>2</sub>'dir.

### SUMMARY

Prostaglandins, one of the autocoid groups that make a positive effect on wound healing and epithelisation, are known. Epithelisation and healing on split thickness skin grafts donor areas are hopefully expected in a short time without complication. Cerviprost® gel which includes natural PGE<sub>2</sub> (Dinoproston) was compared with Rifampicin (Rifocin® + Nitrofurazon (Furacin®) mesh gauze dressing which is one of the dressing method used in Plastic Surgery Clinics, on the donor sites of the split grafts. Epithelisation time, pain, infection are evaluated. After that, we were noted that closed dressing with PGE<sub>2</sub> was superior to the other dressing method in this study.

**Key words:** Wound healing & epithelisation & Prostaglandin E<sub>2</sub>

Prostaglandinler doku hormonu olup üretildikleri dokuda hemen kullanılır ve metabolize olurlar. Bu yüzden sistemik etkileri yok denecek kadar azdır. Yara iyileşmesinde modulator ve mediator olarak önemli görevler aldıkları gösterilmiştir (1,2). PGE<sub>2</sub>'nin yara iyileşmesinin bir bileşeni olan epitelizasyonu hızlandırdığı in vivo ve in vitro deneylerde belirtilmiştir (3,4).

(x). XVI. Ulusal Plastik Cerrahi Kongresinde sunulmuştur.

Keratinosit kültürlerinde endojen PGE<sub>2</sub> üretimi İndomethazin ile inhibe edildiğinde epitel proliferasyonunun da azaldığı; İndomethazin yoluyla azaltılan epitel proliferasyon hızının, ortama tekrar PGE<sub>2</sub> (Egzojen) katıldığında eski seviyesine ulaştığı rapor edilmiştir (5).

Egzojen olarak verilen Prostaglandin E<sub>2</sub>'nin epitelizasyonu hızlandırdığı bilindiğine göre, kısmi kalınlıkta deri grefti donör alanlarına da aynı etkiyi yapması beklenebilir. Literatürde kemoterapi sonrası oluşan mukozal ülserasyonlara uygulanan topikal PGE<sub>2</sub>'nin iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir (6).

Bu verilerden yararlanarak, PGE<sub>2</sub> ihtiva eden Cerviprost ® Gel'in topikal uygulamasının, kısmi kalınlıkta deri grefti donör saha iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olacağı düşüncesiyle bir klinik çalışma planlandı ve topikal PGE<sub>2</sub> uygulaması bir çok Plastik Cerrahi Kliniğinde deri grefti donör sahasının pansumanında kullanılan Furacin ® + Rifocinli ® mesh gause ile karşılaştırıldı.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için toplam 36 hasta üç grupta değerlendirildi. Hastalar; eski yanık kontraktürleri, deri defektları, eksizyon sonrası defektler nedeniyle deri grefti kullanılan olgulardan seçildi. Kısmi kalınlıkta deri grefti donör alanları; uyluk ön, arka ve yan yüzü ile gluteal bölgeler olup, alan boyutları 7x8 cm'den 30x10 cm'ye kadar değişmekte idi. Tüm greftler aynı kişi tarafından Padgett elektrikli dermatom kullanılarak alındı.

Greft kalınlıklarının aynı olmasını sağlamak için, alınma esnasında uygulanan basınç ve dermatomun deriyle yaptığı açı aynı tutulmaya çalışıldı ve dermatom 0.015 inch kalınlığa ayarlanarak greft alındı.

Hastaların en genci 12, en yaşlısı 74 yaşında olup, ortalama yaş 31 idi. Her üç grupta yaş ve donör alan büyüklüğünün mümkün olduğunca eşit dağılmasına özen gösterildi. Hemostaz sağlandıktan sonra, her üç grupta yer alan donör alanların bir yarısına Furacin ®+ Rifocinli ® mesh gause, diğer yarısına Cerviprost ® gel içeren mesh gause uygulandı ve kapalı pansuman yapıldı (Şekil 1). Bütün hastalar postoperatif 1. gün açılarak gözlemlendi. Bütün gruplarda hasta sayısı 12 idi.

1. grupta postoperatif 1. günde açık pansumana geçildi, donör saha kurumaya bırakıldı. Hastalar epitelizasyon süreci tamamlana kadar izlendi.

2. grupta hastaların greft donör sahası postoperatif 1. günde açıldıktan sonra kapalı pansumana devam edildi. Her gün 2 kez pansuman değiştirilerek izlendi.

3. grup hastalarda donör saha postoperatif 1. gün açıldıktan sonra PGE<sub>2</sub> Gel ve Rifocin ® + Furacin ® içeren mesh gause'lar donör alandan kaldırılarak, yenileriyle değiştirildi. Daha sonra her gün 2 kez mesh gause korunarak pansuman değişimi yapıldı ve kapalı pansuman uygulandı.

Donör alanlar, PGE<sub>2</sub>'li ve Furacin ® + Rifocinli ® alan için, her gün enfeksiyon,



ağrı ve epitelizasyon seyri yönünden ayrı ayrı tablolarda değerlendirildi (Tablo I, II). Ağrı için hastanın şikayeti, enfeksiyon için basit fizik muayene, epitelizasyon için mesh gause'in kendiliğinden sıyrılması esas alındı.

**Tablo I.** Çalışma gruplarının epitelizasyon süreci içerisindeki enfeksiyon oranları ve ortalama ağrı düzeyleri görülmektedir.

|         | Ağrı               | Enfeksiyon           |
|---------|--------------------|----------------------|
| 1. grup | Cerviprost ® Fazla | 2 Hasta (%16.6)      |
|         | Rif+Fur            | Fazla 1 Hasta (%8.3) |
| 2. grup | Cerviprost ® Az    | 1 Hasta (%8.3)       |
|         | Rif+Fur            | Az 1 Hasta (%8.3)    |
| 3. grup | Cerviprost ® Az    | 1 Hasta (%8.3)       |
|         | Rif+Fur            | Az 1 Hasta (%8.3)    |

**Tablo II.** Çalışma gruplarındaki hastaların epitelizasyon süreleri (Gün)

| Hasta | 1. Grup<br>Açık Pansuman |         | 2. Grup<br>Kapalı Pansuman |         | 3. Grup<br>Kapalı Pansuman |         |
|-------|--------------------------|---------|----------------------------|---------|----------------------------|---------|
|       | PGE2                     | Rif+Fur | PGE2                       | Rif+Fur | PGE2                       | Rif+Fur |
| 1     | 16                       | 16      | 16                         | 16      | 10                         | 12      |
| 2     | 15                       | 15      | 11                         | 12      | 12                         | 17      |
| 3     | 18                       | 19      | 14                         | 15      | 10                         | 14      |
| 4     | 20                       | 19      | 13                         | 15      | 7                          | 11      |
| 5     | 14                       | 14      | 12                         | 13      | 9                          | 13      |
| 6     | 15                       | 15      | 12                         | 12      | 8                          | 15      |
| 7     | 18                       | 17      | 11                         | 13      | 8                          | 13      |
| 8     | 17                       | 20      | 16                         | 17      | 8                          | 14      |
| 9     | 16                       | 17      | 12                         | 14      | 9                          | 15      |
| 10    | 17                       | 18      | 15                         | 16      | 11                         | 16      |
| 11    | 15                       | 13      | 14                         | 14      | 8                          | 13      |

Her üç grupta PGE<sub>2</sub>'li alanla Rifocinli ® + Furacin'li® alan arasındaki epitelizasyon sürelerinin farklılığını ortaya koymak için, Varyans analizi ve Tukey istatistik test çalışması yapıldı. Ayrıca söz konusu alanların gruplar arası istatistiksel karşılaştırması da

yapıldı.

## BULGULAR

1. grupta açık pansumana bırakılan hastalarda, donör alan kuruduktan sonra ağrı şikayetleri arttı ve mobilize olmaları gecikti. Epitelizasyon süresi Cerviprostlu ® ve Rifocin ® + Furacin'li ® alanlar için hemen hemen eşit bulundu (q. 05: 4.09, q: 1.38). 2 hastanın Cerviprost'lu ® sahasında ve 1 hastanın Rifocin ® + Furacin'li ® sahasında enfeksiyon gözlemlendi. Bu hastalarda epitelizasyon zamanı uzadı. Cerviprostlu ® alanlar 19 ve 20 günde, Rifocin ® + Furacin'li ® alan 20 günde iyileşti.

2. grupta kapalı pansumana devam edilen hastalarda donör alanların epitelizasyonu açısından Cerviprost ® ile Rifocin ® + Furacin ® arasında anlamlı bir fark bulundu (q: 4.50, p< 0.05). Cerviprostla ® donör saha pansumanında ortalama 13.25 günde epitelizasyona karşılık, Rifocin ® + Furacin'li ® pansumanda bu zaman 14.33 gündü. Kapalı pansumanlarda gözlemler sırasında dikkati çeken bir nokta da, Cerviprostlu ® alanın önceden kurumaya ve epitelize olmaya başlaması idi.

3. grupta günlük gözlemlerde PGE<sub>2</sub>'li alan ile Rifocin ® + Furacinli ® alan arasında epitelizasyon yönünden anlamlı bir fark mevcuttu (q: 20.17, p< 05). Cerviprostlu ® alanın ortalama 9.08 günde epitelize olarak mesh gazın kalktığı gözlemlendi.

Her üç grubun PGE<sub>2</sub>'li alanları epitelizasyon yönünden birbiriyle karşılaştırıldı (q.05:

3.49).

1. ve 2. grup arasında anlamlı fark bulundu  
(q: 6.45, p< 05)

1. ve 3. grup arasında anlamlı fark bulundu  
(q: 14.32, p<05)

2. ve 3. grup arasında da anlamlı bir fark  
mevcuttu (q: 7.87, p<0.5)

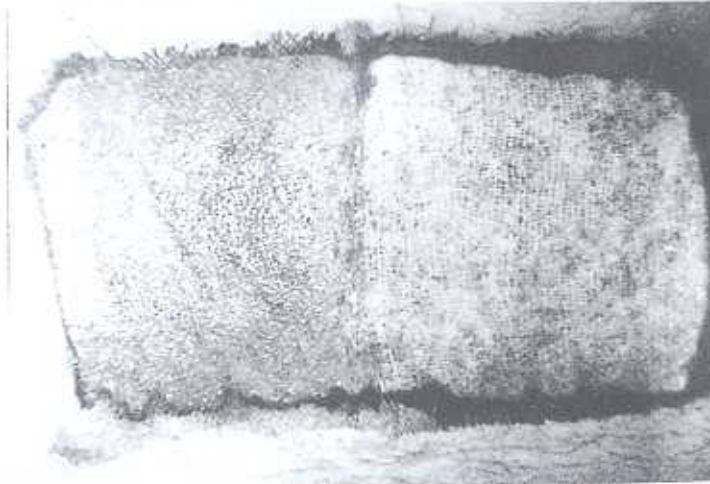
Her üç grubun Rifocin ® + Furacin'li ®

alanlarının epitelizasyonu karşılaştırıldığında ise; (q: 05: 3.49).

1. ve 2. grup arasında anlamlı fark bulundu  
(q: 5.04, p<.05)

1. ve 3. grup arasında anlamlı fark bulundu  
(q: 5.81, p<.05)

2. ve 3. grup arasında ise anlamlı bir fark  
bulunmadı (q: 0.77).



Şekil 1. Donör sahanın bir yarısına Cerviprost gel içeren mesh gause, diğer yarısına Rifocin-Furacin'li mesh gause konulması



### TARTIŞMA

Çeşitli farmakolojik ajanları içeren pansumanların, deneysel olarak epitelizasyonu arttırdığı belirtilmesine rağmen, bu bulguların klinik uygulamadaki sonuçları halen net olarak ortaya çıkmamıştır (7). Epitelial mitozu arttıran bazı maddeleri içeren pansumanların uygulanmasına rağmen epitelizasyon zamanının tamamına olan etkisinin de şüpheli olduğu belirtilmiştir (8). Yine de epitelizasyonu klinik olarak arttıracak maddelerin araştırmaları yapılmaktadır (9).

Prostaglandin ve metabolitlerinin enflamasyon ve immünolojik reaksiyonlarda rol aldığı ve yara iyileşmesini etkilediği bilinmektedir. Prostaglandin F<sub>2</sub> iyileşen yarada yüksek konsantrasyonda yer alıp dermal iyileşmeyi etkilerken, prostaglandin F<sub>2</sub> epidermal maturasyon ve keratinizasyon ile yakın alakalıdır (10). Prostaglandin E'nin epidermal hücre keratinizasyonunda gerekli olan hücre için siklik AMP'yi arttırdığı gösterilmiştir (11). Tüm bu bulgular göz önüne alındığında Prostaglandin E grubunun epitelizasyonu artırıcı etkisi ile deri grefti donör sahasının epitelizasyonuna olumlu etkisi olacağı düşünülmüştür. Bu öngörüden yola çıkarak PGE<sub>2</sub> içeren pansumanların donör saha iyileşmesine katkısının araştırıldığı çalışmamızda klinik sonuçlar incelenerek, sonuçların benzer yönde olduğu gözlenmiştir.

Çalışmanın bir alt grubu olarak yapılan açık ve kapalı pansumanların etkileri ilginçtir. Açık pansuman grubu donör alanlarının,

kapalı pansuman grubu donör alanlarına göre daha geç iyileşmesi klasik bilgilere uygun bir bulgudur (12). Açık pansuman grubunda epitelizasyon süresi açısından PGE<sub>2</sub>'li alanla Rifocin® + Furacin'li® alan arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum açık pansumanda donör alanın erkenden kurumasının ilaçların etkisini azalttığı veya yok ettiği şeklinde yorumlanabilir.

Bazı klasik Plastik Cerrahi kitaplarında greft alındıktan sonraki gün açılan donör sahanın kontaminasyon ihtimali olmayan bölgelerde açık olarak bırakılması veya hafif bir ısı kaynağı ile kurutulması önerilmektedir. Isı uygulamasının epitelizasyonu arttırdığı belirtilmektedir (13). Ancak epitelizasyonun nemli bir yüzeyde kuru bir yüzeye göre daha hızlı olduğu da gösterilmiştir (14). Çalışmamızda da kapalı pansuman uygulanan alanlarda açık pansumana göre daha hızlı bir iyileşme elde edilmiştir.

Kapalı pansuman yapılan 2. grupta, donör alana bir kez uygulanan Cerviprost Gel'in® Rifocin® + Furacin'li® alana epitelize olma yönünden anlamlı bir fark oluşturması, ancak farkın fazla olmaması uygulamanın yeterli olmadığını düşündürmektedir. Cerviprost® ve Rifocin® + Furacin'i® 2. kez donör alana uyguladığımız 3. grupta, Cerviprost'lu® alanın epitelizasyon süresinin daha fazla kısalması, PGE<sub>2</sub>'nin uygulama sayısına bağlı olarak epitelizasyonu arttırdığını desteklemektedir. Bu bulgu lokal olarak uygulanan PGE<sub>2</sub>'nin etki süresi hakkında kabaca bir fikir verebilir. Rifocin

® + Furacin ®'li alanda ise 2. uygulama sonucunda anlamlı bir kısalma olmamıştır.

Greft donör alanı epitelizasyonu literatürde ince greftler için 10 gün altında, orta kalınlık için 10-21 gün ve kalın greftler için 21-56 gün olarak bildirilmiştir (11). 1. grup ve 2. grup için epitelizasyon süreleri orta kalınlıkta greftlere uygundur. 3. grup Cerviprostlu ® bölgenin iyileşme süresi ise, ince kalınlıkta greftler için verilen uygun olarak kısadır. Bu sonuçta PGE<sub>2</sub>'nin lokal etkisinin epitelizasyonu arttırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Ağrı kriter alındığında kapalı ve açık pansumanlar arasında anlamlı bir fark mevcuttur. Kapalı pansumanlar çok daha ağrısız ve kolay tolere edilmektedir. Cerviprostlu ® alan ve Rifocin ® + Furacin'li ® alan arasında ise ağrı açısından bir fark yoktur. Prostaglandinlerin bir ağrı

modulatörü olarak, ağrı oluşmasında rol oynadığı, Cerviprostlu ® alanlarda bu yüzden ağrının fazla olacağı beklenebilir; ancak çalışmamızda böyle bir bulgu gözlenmemiştir.

Enfeksiyon açısından, açık pansumanlarda ihmal edilebilecek bir fazlalık vardır. Açık pansumanların kuruyuncaya kadar ortamdaki kontamine olma olasılığı çok yüksektir.

Donör alan pansumanında kullanılan yöntemlerde daha çabuk iyileşme ve kolay tolere etme istenen bir özelliktir. Çalışmamızın sonuçları esas alındığında Cerviprost ® Gel bu iki niteliğe de sahip bir preparattır. Cerviprost ® Gel'in tek dezavantajı maliyetinin yüksek oluşudur. Eğer prostaglandin içeren daha ucuz preparatlar hazırlanabilirse, donör saha pansumanında iyi bir seçenek olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gönül B, Söylemezoğlu T, Yanıçoğlu L, Güvendik G. Effects of epidermal Growth Factor on serum zinc and plasma prostaglandin E2 levels of with pressure sores. Prostaglandins 1993; 45: 153-157.
2. Kischer C.W. Accelerated maturation of chick embryo and skin treated with a Prostaglandin (PGE1): On electron microscopic study. Am J Anat 1969; 124: 491.
3. Kischer C.W. Effects on specific prostaglandins on development of chick embryo skin and down feather organ in vitro. Develop. Biol 1967; 16: 203-215.
4. Bentley-Phillips C.B, Paulli-Jorgensen H, and Marks R. The effects of Prostaglandins E1 and F2a on epidermal growth. Arch Dermatol Res 1977; 257: 233-237.
5. Pentland A.P, Needleman P. Modulation of keratinocyte proliferation in vitro by endogenous prostaglandin synthesis. J Clin Invest 1986; 77: 246-251.
6. Kühner I, Kuzmits R, Linkesch N, Ludwig H. Topical PGE2 enhances healing of chemotherapy associated mucosal lesions. The Lancet 1986; 1 (8481): 623.



7. Cohen I.K, Diegelman R.B. Wound healing in cosmetic surgery. In Rudolph R. (Ed); Problems in Aesthetic Surgery. St Louis, The C.V. Mosby 1986; 1-13.
8. Salomon J.C, Diegelman R.B, Cohen I.K. Effect of dressings on donor site epithelization. Surg Forum 1974; 25: 516.
9. Yadav J.K, Singhvi A.M, Kumar N, et al. Topical phenytoin in the treatment of split-thickness skin autograft donor site: a comparative study with polyurethane membrane drape and conventional dressing. Burn 1993; 19 (4): 306.
10. Sasaki G.H. Prostaglandins and thromboxanes. In rudolph R. (Ed). Problems in Aesthetic Surgery. St Louis, The C.V. Mosby 1986; 125-141.
11. Adachi K, et al. Prostaglandins and cyclic AMP in epidermis. Br J Dermatol 1975; 92: 381.
12. Smith J.N, Aston S.J. Grabb and Smith's Plastic Surgery (Fourth Edition), Boston, little, Brown 1991; 1-41.
13. Rudolph R, Ballantyne, Jr, D.L. Skin Grafts. In McCarthy, J.G. (Ed). Plastic Surgery. Philadelphia, W.B. Saunders 1990; 221-275.
14. Rovee, D.T, et al. Effect of local wound environment on epidermal healing. In Maibach, H.I, and Rovee, D.T. (Editors): Epidermal Wound Healing, Chicago, Year Book Medical Publishers 1972.