

## 허혈-재관류 손상에서 히스타민 차단제와 류코트리엔 수용체 길항제의 효과 비교

서울대학교 의과대학 성형외과학교실

조혜인 · 장 학 · 김석화

— Abstract —

### The Effects of Anti-histamine and Leukotriene Receptor Antagonist Against Ischemia-Reperfusion Injury

Hye In Cho, M.D., Hak Chang, M.D., Suk Wha Kim, M.D.

*Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** The purpose of this study was to investigate the role of mast cells and their product, histamine and leukotriene in ischemia-reperfusion injury.

**Methods:** Forty Sprague-Dawley rats were divided into four groups. (Group I: Control group without ischemia, Group II: Normal saline with ischemia, Group III: Cimetidine with ischemia, Group IV: Zafirlukast with ischemia) Skin flap was elevated and ischemic insult was given by clamping the artery for 12 hours. Before reperfusion, the rats were treated with saline, cimetidine and zafirlukast. Flap survival was evaluated at 7 days. Neutrophil counts, mast cell counts were evaluated 24 hours after reperfusion.

**Results:** Flap survival rate in the control group was 92.33%, whereas normal saline group had 37.34% survivals. Cimetidine and zafirlukast treated group showed significantly higher survival rates than normal saline group. The neutrophil and mast cell counts in cimetidine and zafirlukast treated group were significantly decreased than normal saline group. Cimetidine treated group showed higher survival rate and lower cell counts than zafirlukast treated group.

**Conclusion:** The administration of cimetidine and zafirlukast can decrease neutrophils and mast cells caused by ischemia-reperfusion and increase flap survivals. It is suggests that antihistamine and leukotriene receptor antagonist have protective effect against ischemia-reperfusion injury to skin flap in rat.

**Key Words:** Ischemia-reperfusion injury, Anti-histamine, Leukotriene receptor antagonist

※통신저자: 장 학

서울시 종로구 대학로 101

서울대학교 의과대학 성형외과학교실

Tel: 02-2072-3086, Fax: 02-747-3076, E-mail: hchang@snu.ac.kr

## 서 론

재건 수술에 있어서 유리 피판술은 점차 그 비중이 커지고 있으며, 유리 피판술의 성공률도 90~95%에 이르고 있다. 유리 피판술 후 피판의 허혈-재관류 손상은 필연적으로 발생하게 되는데, 일부 환자에서는 이로 인해 피판의 부분적 손상이 발생하기도 한다<sup>1</sup>. 허혈-재관류 손상 발생시 중성구가 증가하여 응집, 이동이 발생하게 되는데, 최근에는 중성구 뿐만 아니라 비만 세포 또한 증가하는 것으로 알려지면서 허혈-재관류 손상에서 비만 세포의 역할이 주목 받고 있다<sup>2,5</sup>. 비만 세포의 대표적인 분비물인 히스타민과 류코트리엔은 허혈-재관류 손상의 발생 기전에 있어서 중요한 매개체 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 히스타민 차단제와 류코트리엔 수용체 길항제의 사용이 여러 실험 연구에서 다양한 장기의 허혈-재관류 손상을 감소시키는 것으로 밝혀지고 있다<sup>6,9</sup>. 하지만 유리 피판술 후 발생하는 허혈-재관류 손상에 대한 효과는 다른 장기에 비해 아직 연구가 부족한 편으로 특히 류코트리엔 수용체 길항제의 효과는 거의 알려진 바가 없다<sup>2,3,10</sup>. 히스타민 차단제와 류코트리엔 수용체 길항제는 각각 위산 억제제와 천식 치료제로 현재 임상에서 널리 쓰이고 있으며, 작용 기전이 비교적 명확히 밝혀져 있고, 안정성이 입증된 약으로 허혈-재관류 손상을 억제하는 효과가 입증된다면 임상에서 바로 쉽게 적용 가능한 약이다<sup>11</sup>. 따라서 이번 실험에서는 백서 피부 피판의 허혈-재관류 손상에서 비만 세포의 대표적 분비물인 히스타민, 류코트리엔의 역할과 히스타민 차단제와 류코트리엔 수용체 길항제의 사용이 어떠한 효과가 있는지 실험을 통해 비교 연구해 보았다.

## 재료 및 방법

### 가. 실험 동물 및 실험 방법

실험 동물로는 체중 200~250 g의 수컷 Sprague-Dawley 40마리를 사용하였다. 제 I군(n=10)은 비허혈 대조군, 제 II군(n=10)은 허혈 후 생리식염수 처치군, 제 III군(n=10) 허혈 후 cimetidine(250 mg/kg) 처치군, 제 IV군(n=10)은 허혈 후 zafirlukast(40 mg/kg) 처치군으로 분류하였다. 히스타민 수용체 차단제로는 cimetidine (Tagamet®, 유한양행)과 류코트리엔 수용체 차단제로는 zafirlukast(Accolate®, AstraZeneca)를 사용하였다. 각 군에서 isoflurane으로 흡입 마취를 시행한 후 복와위 자세로 고정하여 복부 제모 및 소독을

시행하였다. 피판은 검상 돌기에서 1 cm 하부를 상연으로 하는 5×4 cm 크기의 피부 피판을 작도하였다. 상복부 혈관은 결찰하여 절단하였고, 우측 하배벽 동맥(inferior epigastric artery)만을 단일 혈관경으로 하도록 피판을 거상하여, 혈관경에 의해서만 피판이 연결되도록 하였다. 허혈 조작은 박리한 하배벽 동맥에 미세 문합용 혈관 겸자를 이용하여 12시간 동안 허혈을 유도하였다. 재관류 30분 전, 제 II, III, IV군에 각각 생리 식염수(3 cc/hr), cimetidine(250 mg/kg)<sup>2,3</sup>, zafirlukast(40 mg/kg)<sup>12</sup> 씩 복강 내 투여하였다. 제 I군은 피판 거상만 시행하고, 허혈 조작을 하지 않았다. 피판 밑에는 latex sheet 를 넣어 혈관경을 통해서만 혈류가 공급되도록 하였고, 피판은 4~0 Vicryl 로 연속 봉합 하여 고정하였다. 모든 실험 동물은 실험 기간 중 특별한 문제가 없이 생존하였고, 도중에 제외된 동물은 없었다.

### 나. 피판 생존 면적 측정

수술 후 7일째 피판의 생존 면적을 측정하였다. 생존 여부는 피판의 색과 가피의 형성, pin prick test 시 출혈을 근거로 판단하였다. 전체 피판과 생존 부위를 투명한 종이에 투사하여 표시한 후, Image analysis program(Image J, National Institutes of Health, MD, USA) 프로그램을 이용하여 각각의 면적을 측정하였다. 전체 생존 면적 20 cm<sup>2</sup>에 대한 생존 면적의 비율(%)를 구하여 Tukey's Multiple Range Test (p<0.05)로 통계 처리 하였다.

### 다. 조직학적 염색

재관류 24시간 후, 피판의 원위부에서 한 개씩 0.5 cm × 1.0 cm 의 조직을 채취한 후 hematoxylin and eosin염색을 시행하였고, 나머지 절편은 비만 세포를 관찰하기 위해 toluidine blue 염색을 시행하였다. 각 표본에서 4군데를 임의로 설정하여 각 군마다 총 24 군데씩 광학 현미경 200배 시야에서 중성구와 비만 세포를 세어 평균값을 구했다. 각 군의 차이를 Tukey's Multiple Range Test(p<0.05)로 통계학적 처리를 하였다.

## 결 과

### 가. 피판 생존율

피판의 생존 면적 측정은 재관류 7일째 시행 하였는데

대부분 육안 소견 상 우측 하배벽 동맥의 원위부인 좌측 상부부터 우선적으로 괴사하였으며, 생리 식염수 처치군에서 가장 광범위하게 괴사를 보였다. 피부 괴반의 생존 면적 비율(%), (SD)은 비허혈 대조군(제 I군, 92.33%, 5.04), 생리 식염수 처치군(제 II군, 37.34%, 11.47), cimetidine 처치군(제 III군, 79.08%, 10.03), zafirlukast 처치군(제 IV군, 57.96% 12.82)으로 나타났다. 비허혈 대조군과 비교하여 cimetidine 처치군( $p=0.032$ )과 zafirlukast 처치군( $p=0.000$ )의 생존 면적이 유의 있게 감소하였고, 생리 식염수 처치군과 비교해 볼 때 cimetidine 처치군( $p=0.000$ )과 zafirlukast 처치군( $p=0.000$ )이 유의 있게 생존 면적이 증가하는 소견을 보였다(Table 1. Fig. 1A, Fig. 2).

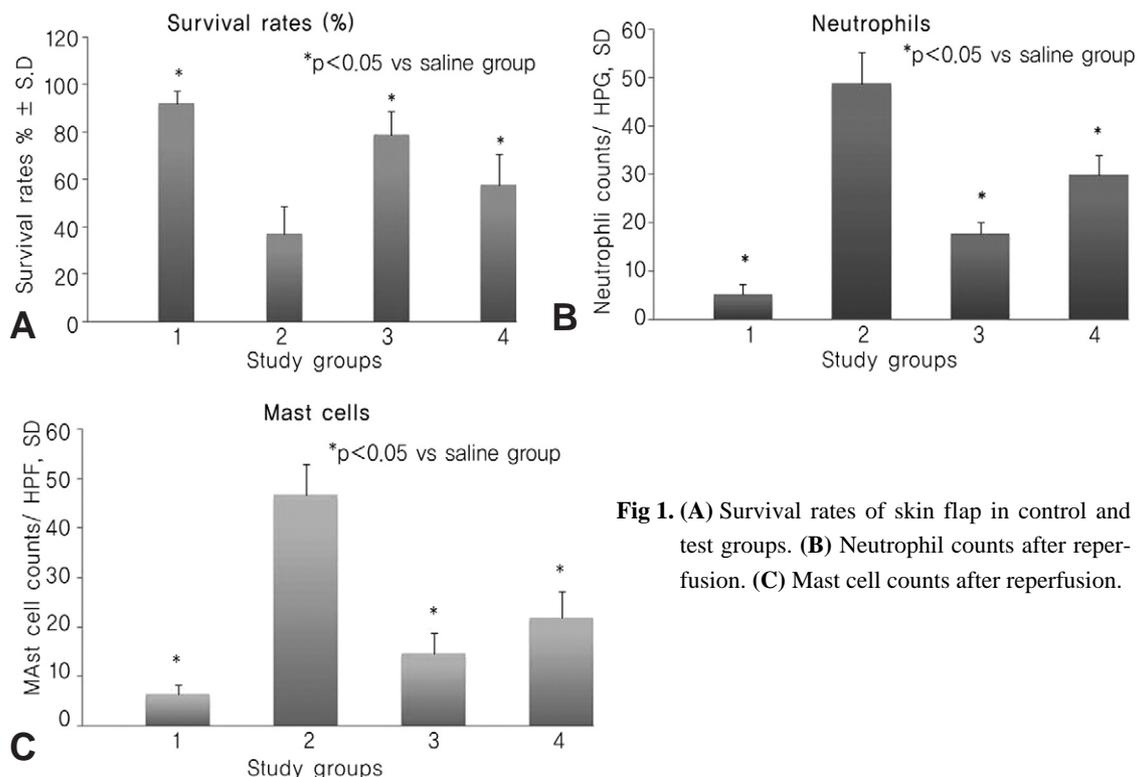
#### 나. 중성구 수치의 측정

중성구(개/HPF, SD)는 200배 광학 현미경으로 슬라이드 당 4군데씩 임의로 설정하여 각 군마다 24군데에서 관찰 한 후 평균 값을 계산하였다. 현미경 소견 상 생리 식염수 처치군, zafirlukast 처치군, cimetidine 처치군, 비허혈 대조군 순으로 중성구의 침윤이 관찰되었으며, 각각 생리 식염수 처치군(제 II군, 48.8개/HPF, 6.51), zafirlukast 처치군(제 IV군, 29.9개/HPF, 3.93), cimetidine 처치군(제 III군, 17.7개/HPF, 2.41), 비허혈 대조군(제 I군, 5.1개/HPF, 2.13), 로 나타났다. 현미경 소견 상 비허혈 대조군은 중성구의 침윤이 거의 없었고, cimetidine 처치군과 zafirlukast 처치군은 생리 식염수 처치군보다 유의하게 중성구 수가 감소되었고( $p=0.000$ ), cimetidine 처치군이 zafirlukast

**Table 1.** Results for surviving rate, neutrophil and mast cell counts

	G1 (Control)	G2 (Saline)	G3 (Cimetidine)	G4 (Zafirlukast)
Survival rate(%)	92.33% ± 5.04*	37.34% ± 11.47	79.08% ± 10.03 <sup>†</sup>	57.96% ± 12.82*
Neutrophils (개/HPF)	5.1 ± 2.13*	48.8 ± 6.51	17.7 ± 2.41*	29.9 ± 3.93*
Mast cells (개/HPF)	6.3 ± 1.89*	46.8 ± 6.16	14.6 ± 4.14*	21.8 ± 5.35 <sup>‡</sup>

\* $p=0.000$  compared with normal saline group, <sup>†</sup> $p=0.032$  compared with control group, \* $p=0.002$  compared with control group, <sup>‡</sup> $p=0.008$  compared with cimetidine treated group.



**Fig 1.** (A) Survival rates of skin flap in control and test groups. (B) Neutrophil counts after reperfusion. (C) Mast cell counts after reperfusion.

처치군보다 중성구 수가 더욱 감소되었다( $p=0.000$ ) (Table 1, Fig. 1B, Fig. 3).

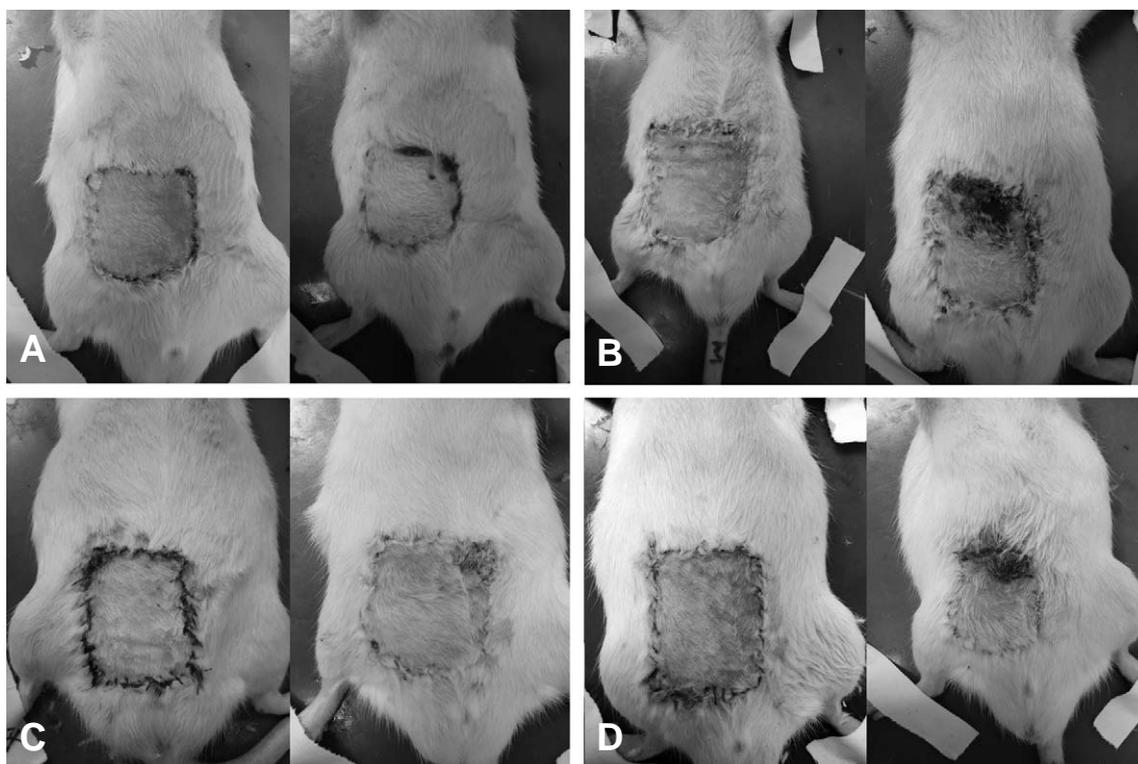
#### 다. 비만세포 수치의 측정

비만 세포 역시 200배 광학 현미경으로 슬라이드 당 4 군데씩 임의로 설정하여 각 군마다 24군데에서 관찰 한 후 평균값을 계산하였다. 현미경 소견 상 생리 식염수 처치군, zafirlukast 처치군, cimetidine 처치군, 비허혈 대조군 순으로 비만 세포가 관찰되었으며, 각각 생리 식염수 처치군(제 II군, 46.8개/HPF, 6.16), zafirlukast 처치군(제 IV군, 21.8개/HPF, 5.35), cimetidine 처치군(제 III군, 14.6개/HPF, 4.14), 비허혈 대조군(제 I군, 6.3개/HPF, 1.89)으로 나타났다. Cimetidine 처치군과 zafirlukast 처치군은 비허혈 대조군보다 유의하게 비만 세포가 증가하였고( $p=0.002$ ,  $p=0.000$ ), 생리 식염수 처치군보다 유의하게 비만 세포가 감소하였다. ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ) Cimetidine 처치군이 zafirlukast 처치군보다 유의하게 비만 세포의 수가 감소하였다( $p=0.008$ ) (Table 1, Fig. 1C, Fig. 4).

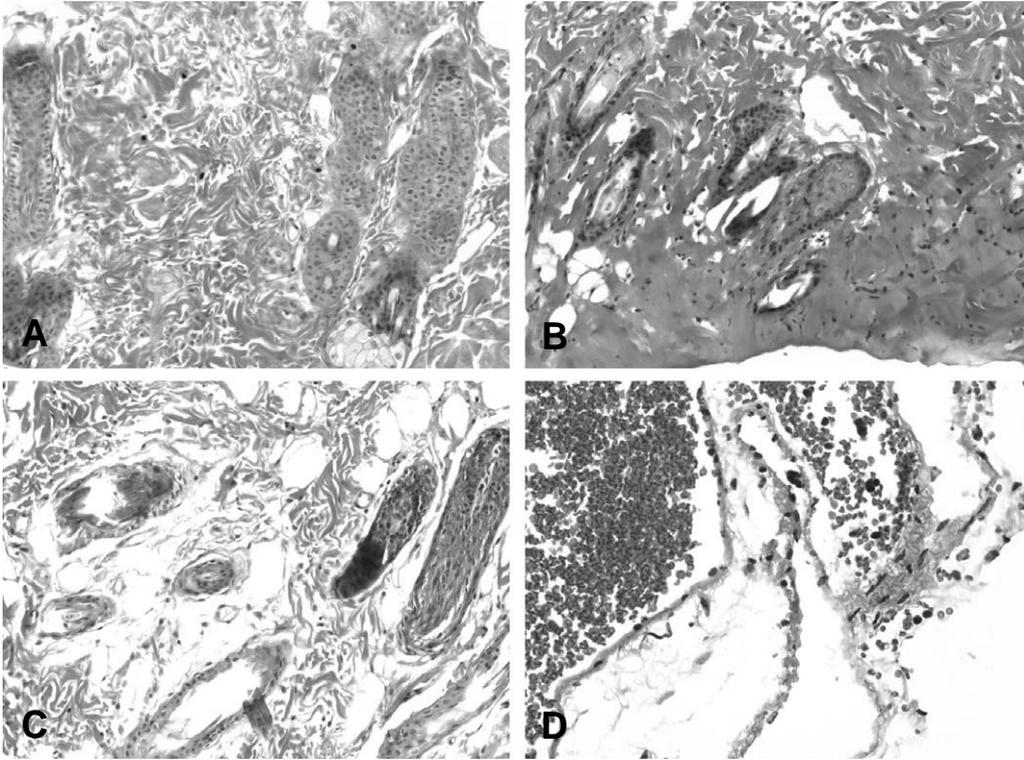
## 고 찰

허혈은 조직에 혈류가 부족한 상태로 조직의 한계를 넘어서게 되면 염증 반응이 일어나 결국 조직의 괴사가 발생하게 되며 괴사 시 필연적으로 발생하게 된다. 유리 괴사술에서 허혈 후 재관류가 일어나게 되면 혈관 내피 세포의 xanthine oxidase와 활성화된 중성구의 NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) oxidase에 의한 활성 산소 (ROS, reactive oxygen species)의 발생, 중성구의 유착 및 이동, 일산화 질소의 고갈 등 일련의 연쇄 반응이 일어나게 되어 조직 손상이 더 증가하게 된다<sup>1,13</sup>. 따라서 허혈-재관류 손상을 줄이기 위해 이러한 연쇄 반응을 줄이는 약제에 대한 연구가 끊임 없이 이루어져 왔으며, xanthine oxidase inhibitor인 allopurinol, 여러 가지 antioxidant (GSH, superoxide dismutase (SOD), dimethylsulfoxide (DMSO), vitamine C, vitamine E, caffeic acid phenethyl ester (CAPE), NO 생성을 억제하는 L-arginine 등이 허혈-재관류 손상을 감소시키는데 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>1,14,15,16</sup>.

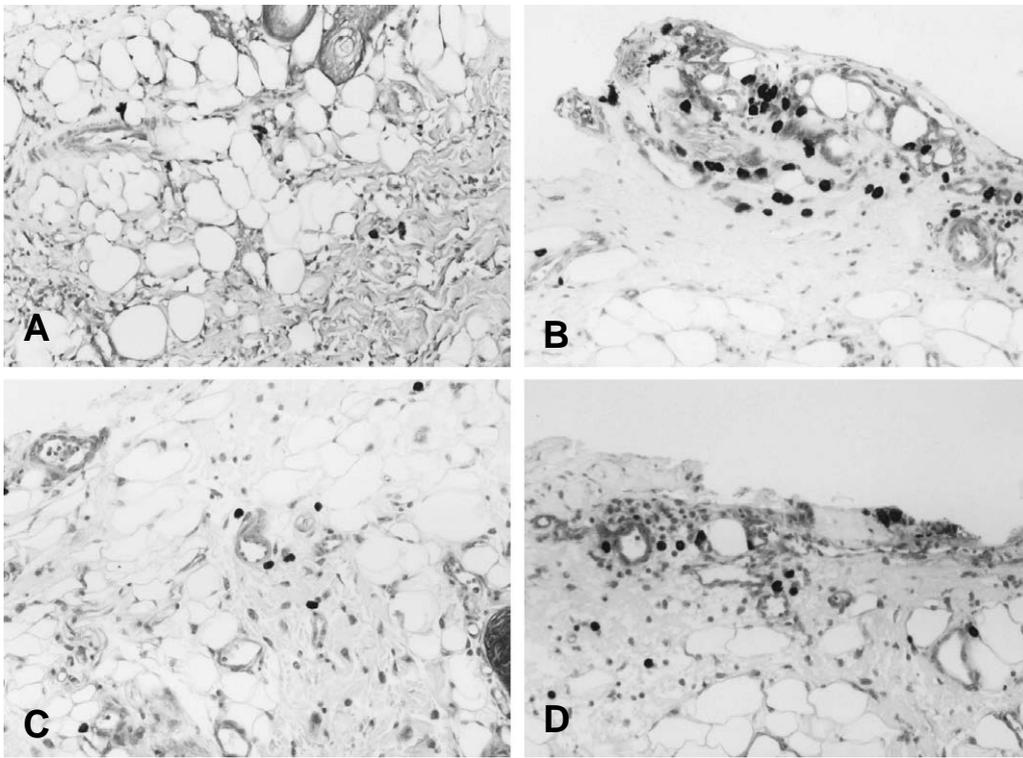
최근에는 허혈-재관류 손상 시 중성구의 응집 외에도



**Fig. 2.** Skin flaps on postoperative 1 day and postoperative 7 day. (A) Control group without ischemia (Above, left) (B) Normal saline with ischemia (Above right), (C) Cimetidine with ischemia (Below, left), (D) Zafirlukast with ischemia (Below, right).



**Fig. 3.** Infiltration of neutrophils in skin flaps. (A) Control group without ischemia (Above, left), (B) Normal saline with ischemia (Above right), (C) Cimetidine with ischemia (Below, left), (D) Zafirlukast with ischemia (Below, right).



**Fig. 4.** Infiltration of mast cells in skin flaps. (A) Control group without ischemia (Above, left), (B) Normal saline with ischemia (Above right), (C) Cimetidine with ischemia (Below, left), (D) Zafirlukast with ischemia (Below, right).

비만 세포의 증가가 입증되었는데, 비만 세포는 폐와 피부에 특히 많이 분포하고 있으며, 염증 반응에서 중요한 세포로 알려져 있다<sup>17,20</sup>. 이번 실험에서도 허혈 후 생리 식염수 처치군에서 중성구와 비만 세포가 모두 증가하는 것이 관찰 되어 허혈-재관류 손상 시 두 세포의 증가를 입증할 수 있었다. 비만 세포가 활성화 되면 여러 가지 물질들이 분비 되는데 히스타민, 프로테아제 등은 세포 안에 저장되어 있다가 분비 되기도 하고, 류코트리엔, 프로스타글란딘 등은 전구체에서 새로이 합성되어 분비가 되기도 한다. 이러한 여러 가지 물질들은 중성구나 대식 세포 등 다른 세포를 자극하기도 하고, 비만 세포 자체에 양성 피드백(positive feedback) 반응을 일으켜 self amplification 을 일으키게 된다<sup>18</sup>.

비만 세포의 대표적인 분비 물질인 히스타민은 중성구의 이동 및 응집(rolling & adhesion)에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 히스타민 차단제를 사용하거나 cromolyn sodium과 같은 비만 세포 안정제를 사용 하였을 때 염증 반응의 약화, 중성구 응집 저해, 탈 과립화 억제 등의 기전을 통해 기관의 생존을 증가 효과가 있다는 것이 실험을 통해 입증되고 있다<sup>2,3</sup>. 이번 실험에서는 히스타민 차단제를 이용해 허혈-재관류 손상에서 히스타민의 역할과 작용을 다시 한번 확인 할 수 있었고, 손상 면적과 관찰되는 세포의 수를 류코트리엔 수용체 길항제를 사용했을 경우와 비교해 볼 때, 히스타민 차단제가 류코트리엔 수용체 차단제 사용시 보다 좀 더 효과적으로 허혈-재관류 손상을 막을 수 있음을 증명할 수 있었다.

히스타민 외에도 류코트리엔(cysteinyl leukotrienes, CysLTs) 은 비만 세포의 대표적인 분비물 중 하나로 염증 반응의 강력한 매개체로 알려져 있다. 허혈 시 CRAC channel (calcium release-activated calcium channel)을 통해 칼슘의 세포 내 유입이 이루어 지게 되면 phospholipase A2, lipoyxygenase 등의 효소가 활성화 되면서 류코트리엔(LTC4, LTD4, LTE4 등)이 증가하게 되는데, 분비된 류코트리엔은 혈관의 투과성 증가, 중성구 응집 등의 반응을 일으키게 된다. 여러 실험적 연구에서 류코트리엔 수용체 차단제를 사용할 경우 쥐의 간, 신장, 뇌, 심장 등 부위의 허혈 재관류 손상이 감소하고<sup>4,9</sup>, 비만 세포 결핍 쥐(mast cell-deficient rat (Ws/Ws))에서 wild type(+/+) 보다 중성구 응집을 반영하는 myeloperoxidase (MPO)와 히스타민 분비가 감소하였음이 밝혀져 있다<sup>17,18</sup>.

최근에는 류코트리엔이 중성구에 미치는 영향 뿐만 아니라 비만 세포 자체에 paracrine signal로 작용해 주변의 다른 비활성화 상태의 비만 세포를 활성화 시키게 되

고, 활성화된 비만 세포에서 분비된 류코트리엔이 양성 피드백 작용을 일으켜 염증 반응을 증가시키게 된다는 것이 세포 실험을 통해 밝혀졌는데<sup>18</sup>, 실험 동물의 피부 기관에서도 류코트리엔 수용체 길항제가 중성구 뿐만 아니라 비만 세포의 수도 함께 감소시켜 허혈-재관류 손상을 감소시키는데 기여한다는 것은 이번 연구를 통해 처음으로 확인했다고 할 수 있겠다.

실험에서 사용한 rafirlukast는 선택적인 가역적 류코트리엔 수용체 길항제(selective reversible cysteinyl leukotriene (CysLT1) receptor antagonist) 중 하나로 호산구의 유입과 LTC4, LTD4, LTE4의 작용을 막음으로써 천식 치료에 효과가 있는 것으로 널리 알려져 있으며<sup>12</sup>, 최근에는 성형 외과 영역에서 유방 확대술 후 구형 구축을 예방하는데 효과가 있는 것으로 밝혀져 사용되고 있다<sup>19</sup>. 이번 실험에서 zafirlukast를 사용한 이유는 널리 사용되는 안정성이 입증된 약으로 사람과 실험 동물 모두에서 다른 류코트리엔 수용체 길항제와 달리 세 가지 류코트리엔(LTC4, LTD4, LTE4) 수용체에 작용하기 때문에 좀더 강력한 효과를 얻을 수 있을 것으로 예상되었기 때문이다. 이번 실험에서는 cimetidine 은 250 mg/kg<sup>2,3</sup>을 사용하였고, zafirlukast는 40 mg/kg<sup>12</sup>를 사용하였는데 cimetidine의 경우 이전 여러 논문을 통해 적정량이 알려져 있으나, 동물의 피부 기관을 이용한 실험에서 zafirlukast의 적정 투여량은 연구된 바가 없다. 따라서 문헌에 참고하여 rat에 투여 시 전신적 독성을 일으키지 않는(non-toxic-effect dose level) 용량으로 실험을 시행하였다<sup>12</sup>. Cimetidine 처치군이 zafirlukast처치군보다 기관 생존 면적이 넓고, 중성구와 비만 세포의 수가 더 감소한 것은 허혈-재관류 손상 과정에서 비만 세포에서 분비되는 히스타민과 류코트리엔의 분비량, 반응 속도의 차이 등으로 인해 히스타민 차단제와 류코트리엔 수용체 길항제의 효과 차이가 나타났거나, 약물의 비적정량 사용, 특히 zafirlukast의 부적절한 용량 등이 그 원인이 될 수 있겠다. 따라서 앞으로 허혈-재관류 손상에서 비만 세포의 역할과 그 기전, 약물의 다양한 용량과 투여 횟수에 따른 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다<sup>12</sup>. 또한 두 약제를 동시에 사용하였을 경우 상승 효과가 있을 것으로 예상되며, 이에 대한 연구도 더 필요하다고 할 수 있겠다.

## 결 론

이번 실험에서는 백서의 피부 기관에 허혈-재관류 조사를 일으키고 히스타민 차단제와 류코트리엔 수용체 길항

제를 투여하여 허혈-재관류 손상의 예방 효과를 비교 연구 하였다. 히스타민 차단제와 류코트리엔 수용체 길항제 모두에서 허혈-재관류 손상의 예방 효과를 관찰 할 수 있었고, 히스타민 차단제의 사용이 좀 더 허혈-재관류 손상을 막는 것으로 밝혀졌다. 또한 비만 세포에서 분비된 류코트리엔이 중성구뿐 만 아니라 비만 세포 자체에도 양성 피드백을 일으켜 허혈-재관류 손상을 증폭시키는 역할을 함을 간접적으로 확인할 수 있었다.

본 실험은 허혈-재관류 손상 기전에서 비만 세포와 히스타민, 류코트리엔의 비만 세포 분비물의 역할을 이전에 밝혀진 것 보다 좀 더 규명할 수 있었고, 히스타민 차단제 뿐만 아니라 류코트리엔 수용체 길항제의 사용이 피부 피판술의 생존율을 증가 시킬 수 있음을 확인 할 수 있었다<sup>2</sup>.

## REFERENCES

- 1) Van den Heuvel MG, Buurman WA, Bast A, van der Hulst RR. Review: ischaemia-reperfusion injury in flap surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62: 721.
- 2) Kang SY, Chung YK, Shim JY. The effects of anti-histamine and mast cell stabilizer against ischemia-reperfusion injury to TRAM flap in rat. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg.* 2006; 33: 742.
- 3) Cordeiro PG, Lee JJ, Mastorakos D, Hu QY, Pinto JT, Santamaria E. Prevention of ischemia-reperfusion injury in a rat skin flap model: the role of mast cells, cromolyn sodium, and histamine receptor blockade. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(2): 654-9.
- 4) Keller, AM, Clancy, RM, Barr, ML. Acute reoxygenation injury in the isolated rat heart: Role of resident cardiac mast cells. *Circ. Res.* 1988; 63(6): 1044-52.
- 5) Su, M, Chi, EY, Bishop, MJ. Lung mast cells increase in number and degranulate during pulmonary artery occlusion/reperfusion injury in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147(2): 448-56.
- 6) Takamatsu Y, Shimada K, Chijiwa K. Role of leukotrienes on hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *J Surg Res.* 2004; 119(1): 14-20.
- 7) Baba T, Black KL, Ikezaki K. Intracranial infusion of leukotriene C4 selectively increases blood-brain barrier permeability after focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991; 11(4): 638-43.
- 8) Sener G, Sehirlı O, Velioglu-Ogunç A. Montelukast protects against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Pharmacol Res.* 2006; 54(1): 65-71.
- 9) Kitano M, Wada K, kamisaki Y. Effects of cimetidine on acute gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *Pharmacol.* 1997; 55: 154.
- 10) Gideroglu K, Yilmaz F, Aksoy F, Bugdayci G, Saglam I, Yimaz F. Montelukast protects axial pattern rat skin flaps against ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res.* 2009; 157: 181-6.
- 11) Bertram G, Katzung, Susan B, Anthony J. *Basic and clinical pharmacology*, 8e: 279-291, 327-339.
- 12) PN Dekhuizen, P. Koopmans: Pharmacokinetic profile of zafirlukast. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(2): 105-14
- 13) Cetin C, Kose AA, Aral E. Protective effect of fucoidan (a neutrophil rolling inhibitor) on ischemia reperfusion injury: experimental study in rat epigastric island flaps. *Ann Plast Surg.* 2001; 47: 540-6
- 14) Yoshida WB, Campos EB. Ischemia and reperfusion in skin flaps: effects of mannitol and vitamin C in reducing necrosis area in a rat experimental model. *Acta Cir Bras* 2005; 20: 358-63.
- 15) Im MJ, Manson PN, Bulkley GB. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg.* 1985; 201: 357-9.
- 16) Rhoden EL, Pereira-Lima L, Teloken C. Beneficial effect of alpha-tocopherol in renal ischemia reperfusion in rats. *Jpn J Pharmacol.* 2001; 87: 164-6.
- 17) Guo Y, T?rkqvist L, Raud J, Hedqvist P. Increased tissue survival in experimental skin flaps in mast cell-deficient rats. *Acta Physiol Scand.* 2003; 179(4): 399-405.
- 18) Joseph Di Capite, Anna Shirley, Charmaine Nelson, Grant Bates, and Anant B Parekh. Intercellular Ca<sup>2+</sup> wave propagation involving positive feedback between CRAC channels and cysteinyl leukotrienes. *FASEB J.* 2009; 23(3): 894-905.
- 19) Sclesinger SL, Ellenbogen R, Desvigne MN, Svehlak S, and Heck R. Zafirlukast (Accolate): A new treatment for capsular contracture. *Aesthetic Surg. J.* 2002; 22: 329-36.
- 20) Cikler E, Ersoy Y, Cetinel S, Ercan F. The leukotriene d4 receptor antagonist, montelukast, inhibits mast cell degranulation in the dermis induced by water avoidance stress. *Acta Histochem.* 2009; 111(2): 112-8.