

T1396



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ  
ANABİLİM DALI

+

# **STREPTOZOTOCIN DİABETİK SIÇANLARDA PERFORATÖR TABANLI FLEP CANLILIĞININ İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. İlhan SERDAROĞLU**

**Tez Danışmanı**

**Öğr.Gör.Dr.Kemal İSLAMOĞLU**

**Prof.Dr. H. Ege ÖZGENTAŞ**

T 1396 /1-1

**Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı**

*'Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 99.01.0103.06 Proje No İle  
Desteklenmiştir'*

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ**

**"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"**

**Antalya, 2002**

## TEŞEKKÜR

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'nın yetiştirdiği bir uzman olmanın verdiği sevinç ve onurla,*

*Eğitim sürecimde ve tez çalışmalarımda çok büyük emeği geçen ve beni yarınlara özenle hazırlayan Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. H. Ege ÖZGENTAŞ'a,*

*Tez çalışmalarımda büyük desteğini aldığım ve ihtisas sürem boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum Op. Dr. Kemal İslamoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Koray Coşkunfırat'a, Yrd. Doç. Dr. Tonguç İşken'e ve sevgili arkadaşlarım Dr. Betül Acar'a, Dr. Gülsüm Tetik'e, Dr. Mustafa Dikici'ye, Dr. İlkay Yıldırım'a,*

*Çalışmamda büyük emeği geçen ve yadsınamaz yardımlarını gördüğüm eşim Mehtap Serdaroğlu'na,*

*Bu çalışmada histopatolojik değerlendirmeleri yapan Doç.Dr. Akif Çiftçioğlu'na, İstatistik çalışmalarında yardımcı olan Dr. Hakan Gülkesen'e,*

*Her türlü bilgi ve malzeme desteklerini esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Güler Şadan'a,*

*Çalışmamı yaptığım Akdeniz Üniversitesi İbn-i Sina Araştırma Laboratuvarı çalışanlarına ve özellikle Sayın Şahin Atalay ve Sayın Erol Nizamoğlu'na*

*teşekkür ederim,*

*İlhan Serdaroğlu*

# İÇİNDEKİLER

<b>Giriş</b>	1
Deneysel Diabette Hayvan Modelleri	2
Streptozotocin	3
Diabet Fizyopatolojisi	4
Flep Kanlanması	5
<b>Denekler ve Yöntem</b>	7
Perforatör Tabanlı Fleplerin Kaldırılması	9
Modifiye McFarlane Flebi Kaldırılışı	9
Flep Canlı Alanı Ölçümü	13
Histopatolojik Değerlendirme	13
Mikroanjiyografi	13
İstatistik	15
<b>Sonuçlar</b>	15
<b>Tartışma</b>	31
<b>Sonuç</b>	40
<b>Özet</b>	41
<b>Kaynaklar</b>	43

# GİRİŞ

Glukoz toleransında azalma, açlık hiperglisemisi ve anormal insülin sekresyonu ile karakterize olan Diabetes Mellitus, kronik komplikasyonları ile çağımızın önemli problemlerinden birisidir<sup>1</sup>. Diabetes Mellitus, Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri arasında beşinci sırayı almaktadır<sup>2</sup>. Diabetin yara iyileşmesi üzerine geciktirici etkisi olduğu bilinmektedir. Tüm diabetli hastaların yaklaşık %15'i hayatlarının bir döneminde iyileşmeyen yaralara sahip olmaktadır. Diabetik amputasyonlar incelendiğinde ise olguların %81'inde kötü yara iyileşmesi saptanmıştır. Ayrıca yara iyileşmesi sonrasında, azalmış kollajen birikimine bağlı olarak yara gerim kuvvetinde azalma ve enfeksiyon oranlarında artma gibi bazı problemler de diabetik hastalarda gözlemlenmiştir<sup>3,4,5,6,7</sup>.

Kronik bir hastalık olan ve insanları yaşamları boyunca uzun bir süre etkileyen diabetes mellitus sıklıkla yara problemlerine yol açmaktadır. Bu yüzden plastik cerrahi kliniklerinde iyileşmeyen yaralar ya da diabetik ayak komplikasyonları ile sıkça karşılaşılmakta ve tedavisi konusunda zorluklar yaşanmaktadır.

Geçen on yıl içinde yeni bir flep tipi plastik cerrahinin kullanımına sunulmuştur: Perforatör tabanlı flepler. Pediküllü veya serbest olarak yaygın kullanım alanı olan bu flepleri ilk olarak Kroll, 1988 yılında, sırt alt kısmındaki orta hat defektlerinin onarımında rapor etmiştir<sup>8</sup>. Koshima ve arkadaşları ise sakral bası yaralarının onarımında gluteal perforatör tabanlı flepleri kullanmışlardır<sup>9</sup>. Daha sonraki yıllarda perforatör tabanlı fleplerin kullanımı gittikçe popülerite kazanmıştır. Bunun başlıca sebepleri arasında güvenilirliği, minimal morbidite yaratması ve çeşitli flep dizaynlarına izin vermesi sayılabilir.

Diabetik hastalarda yapılan operasyonlarda kullanılan perforatör tabanlı fleplerin canlılığı ne yönde etkilenmektedir? Bu kronik hastalığın perforatör tabanlı ve random paternli fleplere etkisi nasıldır? Rendell ve arkadaşları, dördüncü haftada diabetik sıçanların sırtlarında ve kuyruk tabanlarındaki kan akımının azaldığını ve bunun glikohemoglobin miktarındaki artışla paralel olduğunu lazer doppler ile göstermişlerdir<sup>10</sup>. Epigastrik ada fleplerinde yapılan

bir çalışmada ise diabetik sıçanlarda sekonder venöz obstrüksiyona deri fleplerinin toleransının azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada diabetik deri fleplerinde postoperatif vasküler oklüzyon riskinin, hipergliseminin insülinle kontrolü sayesinde azaltıldığı rapor edilmiştir<sup>11</sup>. Başka bir çalışmada mikrovasküler anastomozlarda venöz damar açıklığının hiperglisemide azaldığı ve tromboz riskinin arttığı belirlenmiştir<sup>12</sup>. Bu çalışmaların hiç birinde diabetin deri flepleri canlılığı üzerine etkisi direk olarak gösterilmemiştir. Ayrıca literatürde perforatör tabanlı flep canlılığına diabetin etkisi konusunda bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Diabet perforatör tabanlı flep canlılığını ne yönde etkilemektedir? Bu etkinin şiddeti ne kadardır? Kan şekeri ile etkinin derecesi arasında bir ilişki mevcut mudur? Bu çalışmada yukarıdaki sorulara cevap aranacaktır.

### **Deneysel Diabette Hayvan Modelleri**

Bir yüzyıl kadar önce ilk olarak Minkowski ve Von Mering bir köpeğin pankreasını alarak insanlardaki diabete benzer bir klinik tabloyu ortaya koymuşlardır. Daha sonra kimyasal toksinler ve viral enfeksiyonlarla pek çok hayvan türünde deneysel IDDM (İnsülin bağımlı diabetes mellitus, tip I diabet) oluşturulmuştur. Bu modellerle diabetteki metabolik bozukluklar ve komplikasyonların patogenezi açısından önemli bilgiler elde edilmiştir<sup>13</sup>. Tablo 1'de deneysel insülin bağımlı diabetes mellitus oluşturulmasında kullanılan yöntemler görülmektedir<sup>13</sup>.

Ajan veya Metot		Tür	Beta Hücresi Hesaplanma Mekanizması	
Kimyasal Toksinler	Alloxan	Sıçan	Sitotoksik	
	Streptozotocin	Yüksek Doz	Fare, Sıçan, Köpek	
		Multipl Düşük Doz	Sıçan	Otoimmün
	Çinko Şelatorları	Sıçan	Sitotoksik	
Virüsler	RNA Virüsleri	Encephalomyocarditis	Fare	Sitotoksik
		Coxsackie B4	Fare (Sadece bazı türler)	Sitotoksik
		Mengovirus	Fare	Sitotoksik
		Retrovirus	Fare (NOD)	Otoimmün
	DNA Virüsleri	Kilham's Sıçan Virüs	Sıçan	Otoimmün
Transgenik Fare	Beta Hücre Ekspresing	I-A Antijen	Fare	Otoimmün
		Interferon Gamma	Fare	Otoimmün

Tablo 1: Deneysel, IDDM oluşturmak için kullanılan yöntemler.

### Streptozotocin (STZ)

Hayvanlarda kalıcı diabet oluşturulmasında kullanılan iki ajan vardır. Bunlar alloxan ve STZ'dir. Alloxan, glukoz ile stimule edilmiş insülin salınımını inhibe eder ve yüksek dozlarda beta hücresi nekrozu yapar. Bu ajanla in vivo şartlarda diabet oluşturulurken bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır (fizyolojik ph'daki instabilitesi, değişik organlara toksik etkisi, geniş doz varyasyonları gibi). Bu yüzden STZ daha çok tercih edilen bir ajandır<sup>13</sup>.

Streptomyces griseus'dan elde edilen bir nitrozurea derivativesi olan STZ, sıçan ve kemirgenlerde şiddetli insülin eksikliğine bağlı DM (tip I diabet) oluşturmaktadır. STZ'nin yüksek dozlarda (50-100 mg/kg) ve tek seferde intravenöz veya intraperitoneal olarak verilmesiyle oluşturulan diabet modeli en fazla kullanılan IDDM deneysel modelidir. Bu dozda beta hücreleri üzerine direk toksik etki gözlenirken, multipl küçük dozlarla verilmesiyle otoimmün IDDM oluşturulabilmektedir. STZ tek yüksek doz enjeksiyonu ile (50/60 mg/kg) insülin seviyesi %10-30 oranında düşmekte ve 200-300 mg/dl düzeyinde bir hiperglisemi, poliüre, polidipsi, kilo kaybı görülmektedir. Buna karşın

hayvanlarda ketozis gelişmemekte ve insülin replasmanı yapılmaksızın hayvanlar haftalarca yaşayabilmektedir. STZ tek doz intravenöz 55 mg/kg<sup>2,14</sup>, subkütan 65 mg/kg<sup>15</sup>, intramasküler 55 mg/kg<sup>16</sup> veya intraperitoneal olarak 55 mg/kg dozunda<sup>17</sup> kullanılabilir.

STZ'nin etki mekanizmasındaki en önemli husus etkili bir oksidan olması ve vücuttaki antioksidan mekanizmaları etkisiz hale getirerek 1-2 gün içinde beta hücre nekrozu oluşturmaktadır. Bunun sebebi serbest radikal formasyonuna bağlı membran hasarı, DNA kırılmaları ve NAD (nikotin adenin dinükleotid) depolarındaki azalmadır<sup>13</sup>. Böylece insülin üreten beta hücrelerinde antioksidan korunma mekanizması oluşmadığından ciddi bir oksidatif hasar oluşmakta ve hücrelerin ölümüne yol açmaktadır. Serbest radikal yok edicileri (scavengerleri) ve superoksid dismutaz enzimi ise STZ'nin bu oksidatif etkilerinden beta hücrelerini korumaktadır<sup>13</sup>.

Bu modellerle IDDM oluşturmak mümkündür. Fakat hastalığın etiyojisi başta olmak üzere tüm yönleriyle anlaşılması bu hayvan modelleriyle mümkün değildir. Hastalığın patofizyolojik etkileri ve uzun dönem hasarları konusunda bu yöntemlerle yapılan çalışmalar önemli sonuçlar vermiştir. Ayrıca diabetin daha iyi tanınması ve komplikasyonlarının engellenebilmesinde hayvan modelleri halen altın standarttır.

### Diabet Fizyopatolojisi

Kronik insülin bağımlı diabette mikroanjyopati mortalitenin major nedenidir. Mikroanjyopatinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Mikrosirkülasyondaki hemodinamik değişiklikler ilk önce oluşmakta ve mikrovasküler hastalığa yol açmaktadır<sup>18</sup>. Retina ve böbreklerde görülen mikroanjyopati önemli bir klinik bulgudur<sup>18,19</sup>. Fakat mikrosirkülasyondaki bu değişiklikler sadece retina ve böbrek glomerulus yapısını etkilemekle kalmaz, derideki mikrovaskülariteyi de kapsar. Böylece kronik diabette derinin kan akımında değişiklikler oluşur<sup>20,21,22</sup>. Rendell ve arkadaşları, Tip I diabette, lazer doppler flowmetre ile nondiyabetik bireylerde diabetiklere oranla deri kan akımının azalmış olduğunu göstermişlerdir<sup>21</sup>. Bunun sebebini mikrovasküler hacim ve hızdaki azalmaya bağlamışlardır. Rendel bir başka çalışmasında besleyici mikrovasküler yapıların gizlendiği el ve ayak parmaklarının

dorsumlarında, diabetik hastalarda, kan akımlarında azalma olduğunu rapor etmiştir<sup>22</sup>. Bu yüzden deri, diabetik mikroanjiopatinin klinik olarak değerlendirilmesinde ve izlenmesinde önemlidir.

Diabetik olgularda, derideki mikrosirkülasyonda oklüzyondan çok bazal membran kalınlaşması olduğu ve bunun muhtemelen glikolizasyona bağlı olduğu bildirilmiştir<sup>23</sup>. Sıçanlarda mikrovasküler anastomoz sonrasında reendotelizasyonun yavaş olduğu ve intimal onarım derecesinin düşük olduğu rapor edilmiştir<sup>24</sup>. Diabetin yarattığı mikrovasküler anomaliler, özellikle venöz anastomozlarda, normal popülasyona oranla 3-4 kat fazla erken venöz oklüzyona neden olarak başarısız sonuçlar doğurabilmektedir<sup>12</sup>.

Diabet, mikrosirkülasyon üzerine olan olumsuz etkilerinden başka hücresel ve metabolik bozukluklara da yol açmaktadır. Bunlar endotel hücre proliferasyonu, platelet adhezyon ve aggregasyonunda artma, plateletlerde tromboksan üretiminin artması, endotelial prostasiklin yapımının azalması, lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler ve azalmış plasminojen aktivatör üretimidir. Tüm bu tablo kan hiperviskozite ve hiperkoagülobilitesine yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak da tromboza yatkınlık artmakta, fibrinolitik potansiyel azalmaktadır<sup>12, 25, 26, 27, 28, 29</sup>.

### **Flep Kanlanması**

Derinin kanlanmasına bağlı olarak flepler 3 ana gruba ayrılırlar: Deri flepleri, kas ve muskükütan flepler, fasya ve fasyokütan flepler.

Deri fleplerini damarların direk kütanöz sistemleri beslemektedir. Anatomik yapısı belirli arter ve venler subkütan yağ tabakasında deriye paralel olarak seyretmektedir. Genellikle baş boyun bölgesinde yer alan bu flepler, aksiyel paternli fleplerdir. Belirli bir arter tarafından beslenmeyen ve dermal pleksusdan kanlanan flepler ise random paternli fleplerdir.

Kas, fasya, subkütan yağ dokusu ve deriyi içeren muskükütan fleplerde besleyici arter kasın içinde yer almakta ve yüzeydeki deriye paralel seyretmektedir. Subkütan yağ dokusu ve cilt ise alttaki kasın arterinden çıkan sekonder terminal perforan dallarla beslenir.



Fasyokütan perforatörler, bölgesel arterlerden dallanır ve kaslar arasında yer alan fasya septaları boyunca ilerler. Derin fasya seviyesinde bir pleksus oluşturarak buradan yukarıya çıkan dallarla üzerindeki cildi besler<sup>31</sup>.

Perforatör tabanlı fleplerde, besleyici damar bir kası penetre edip, üzerindeki fasyayı delmekte ve fasya üzerindeki kütanöz damarlarla anastomotik bir ağ oluşturmaktadır. Flep kaldırıldığında fasya ve kas yapısı intakt olarak kalmaktadır. Perforatör damarı derin fasyanın üzerinde veya altında izlemek mümkündür. Major avantajı donor saha morbiditesini azaltması ve daha uygun rekonstrüksiyonlar ortaya koyabilmesidir. Fasya, motor sinir ve kas yapısının korunduğu perforatör flepler, fasyakütan, septokütan ve direk kütanöz damarlara dayalı fleplerden farklıdır<sup>32</sup>.

Mikrodolaşım arteriollerden başlayarak, terminal arterioller, prekapiller sfinkter ve kapiller düzeye kadar küçülerek devam eder. Daha sonra çap tekrar artarak postkapiller venüller, toplayıcı venüller ve kas venülleri olarak devam eder ve arteriollerle aynı çapa (300 mikron) ulaşır.

Kan akımının kapiller ağda en son kontrol edildiği nokta prekapiller sfinkterdir. Kapillerin çapları 3-7 mikron arasında olup endotel, bazal lamina ve perisitleri içerir. Postkapiller venüllerde çap 30 mikrona artar ve damar duvarı fibroblastları ihtiva etmeye başlamıştır. Daha sonra venüller birleşerek toplayıcı venülleri oluştururlar ve çap 50 mikrona ulaşır.

Mikrosirkülasyon sisteminde dermis ve subkütan doku arasında yüzeysel, orta ve derin dermal pleksuslar şeklinde tabakalar yer almaktadır. Yüzeysel pleksus termoregulasyon ve beslenmede görev alır. Orta pleksus termoregulasyon ve immünolojik mekanizmalarda rol oynar. Derin pleksus ise şantlar ve termoregulasyonda görev alır. Bu tabakalar vücudun değişik lokalizasyonlarında, farklı yoğunlukta bulunurlar<sup>30,31</sup>.

Kayıp deri flepleri patofizyolojisinde, mikrovasküler perfüzyonun yetersiz olması en belirgin faktörlerden birisidir<sup>32</sup>. Yeterli mikrosirkülasyon dokuların, dolayısıyla derinin yaşamı ve fonksiyonu açısından gereklidir. Mikrosirkülasyonun, nöral, humoral, metabolik ve fiziksel faktörlerle otoregülasyonu sağlanmaktadır<sup>33</sup>.

Bu çalışmanın amacı, STZ ile insüline bağımlı diabetik hale getirilmiş sıçanlarda perforatör fleplerin güvenilirliğini araştırmaktır. Çalışmanın

sonuçlarından yumuşak doku defekti olan diabetik hastaların tedavilerinde yararlanması düşünülmektedir.

## **DENEKLER VE YÖNTEM**

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Üretim Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada ortalama 200 gr ağırlığında toplam 60 adet 2 aylık dişi Wistar ratlar kullanıldı. Sıçanlardan 19 adedi 10 haftalık diabetik dönemde kaybedildiğinden çalışma 41 adet sıçan ile yapıldı. Sıçanlar deney ve kontrol gruplarına ayrıldı. Deney grupları diabetik hayvanlardan oluşmaktadır. Deney grupları perforatör tabanlı flep grubu ve modifiye McFarlane flep grubu olmak üzere iki gruptur. Kontrol grupları ise nondiabetik hayvanlardan oluşmaktadır. Kontrol gruplarında perforatör tabanlı flep grubu ve modifiye McFarlane flep grupları mevcuttur.

### **I-) Deney Grupları (n=19)**

Hayvanlar numaralandırıldı ve başlangıç ağırlıkları ölçüldü. Ölçümler mekanik tartı ile ve 10 gr duyarlılıkla yapıldı. Daha sonra sıçanlara 0,1 molar pH=4.5 sitratlı tampon içinde çözülmüş 55 mg/kg dozda streptozotocin (Sigma chemicals) intraperitoneal olarak verildi. Kafeslere alınarak izlenen hayvanlar normal musluk suyu ve normal sıçan yemi ile beslendi.

Streptozotocin verildikten 48 saat sonra hayvanlardan, anestezi verilmeden kuyruk veninden lanset yardımı ile 1 damla kan elde edilerek bazal kan şekerleri ölçüldü. Kan şekerleri ölçümleri glukometre cihazı (MediSense Abbott Laboratories Company) ile 1 mg/dl duyarlılıkla yapıldı ve kan şekeri düzeyi 200 mg/dl altında olan hayvanlar deney dışı bırakıldı. Kan şekeri düzeyi 200 mg/dl üzerinde olanlar kafeslerinde normal yem ve su ile bakıma alındı.

#### **a) 10. Hafta perforatör tabanlı flep (P.T.F.) grubu (n=10):**

Diabetli olduğu kanıtlanan ve altışarlı olarak kafeslerde beslenen hayvanların 10.hafta yeniden ağırlıkları ve kuyruk veninden kan şekerleri ölçüldü ve kan şekeri düzeylerinin 200 mg/dl üzerinde olduğu belirlendi.

Diabetik hayvanlardan aşağıda anlatıldığı şekilde perforatör tabanlı flepler kaldırıldı ve yerlerine dikildi. Hayvanlar anestezi altındayken transparan film üzerinde fleplerin ilk boyutları çizilerek alanları belirlendi. Sıçanlar daha sonra ikişerli, üçerli gruplar halinde kafeslerde standart bakıma alındı. Fleplerin kaldırılıp yerine dikilmesinden 7 gün sonra hayvanlar sakrifiye edilerek flep canlı alanları ölçüldü.

Çalışmanın bundan sonraki kısımlarında kolaylık olması için deneyin başındaki ağırlık ölçümüne "başlangıç ağırlığı", streptozocin verildikten 48 saat sonra ölçülen kan şekerine "diabetik kan şekeri", flepler kaldırılmadan hemen önceki kan şekerine "preoperatif kan şekeri", ağırlık ölçümüne de "preoperatif ağırlık ölçümü" ismi verildi.

#### **b) 10. Hafta McFarlane grubu (n=9):**

On haftalık diabetik hayvanların ağırlıkları ve kan şekerleri ölçüldükten sonra kan şekeri düzeyi 200 mg/dl altında kalanlar çalışma dışında bırakıldı. Diabetik hayvanlardan aşağıda anlatıldığı şekilde modifiye McFarlane flepleri kaldırıldı ve yerlerine dikildi. Hayvanlar ikişerli gruplar halinde kafeslere alınarak normal diet ve su ile beslendi. Postoperatif 7 gün sıçanlar sakrifiye edilerek flep canlı alanları ölçüldü.

### **II) Kontrol Grupları (n=22)**

Hayvanlar numaralandırıldıktan sonra başlangıç ağırlıkları ölçüldü. Ölçümlerde 10 gr duyarlıklı mekanik tartı kullanıldı. Daha sonra sıçanlara, içinde STZ bulunmayan ve sadece taşıyıcı tampon çözelti olan 0,5 cc intraperitoneal 0,1 molar pH=4.5 sitratlı tampon enjekte edildi. Enjeksiyondan 48 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneğinde kan şekerine bakıldı ve kaydedildi. Hayvanlar normal sıçan yemi ve musluk suyu ile altışarlı kafeslerde bakıma alındı.

#### **a) 10. Hafta perforatör tabanlı flep grubu (n=10):**

Hayvanlar 10 hafta bakımda tutulduktan sonra tekrar ağırlıkları ve kan şekerleri ölçüldü. Karın bölgesinden perforatör tabanlı flepler kaldırıldıktan sonra tekrar yerlerine dikildi. Fleplerin boyutları transparan filme geçirildikten

sonra hayvanlar ikişerli gruplar halinde standart bakıma alındı. Postoperatif 7.gün hayvanlar sakrifiye edilerek canlı flep alanları ölçüldü.

#### **b) 10 Haftalık McFarlane grubu (n=12):**

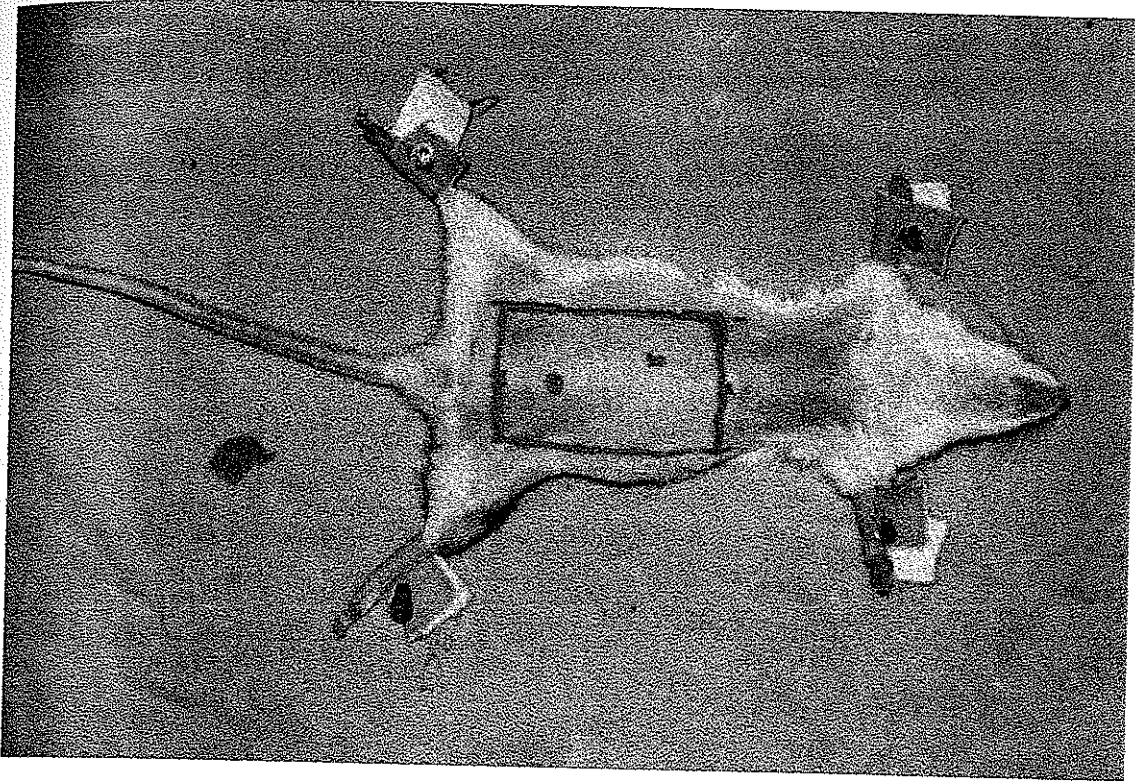
Intraperitoneal sitratlı tampon enjeksiyonundan on hafta sonra sıçanların ağırlıkları ve kan şekerleri ölçüldü. Sıçanların sırtından 3x10 cm lik modifiye McFarlane flepleri kaldırıldıktan sonra yerine dikildi ve 7 gün sonra sıçanlar sakrifiye edilerek canlı flep alanları ölçüldü.

### **Perforatör Tabanlı Fleplerin Kaldırılması**

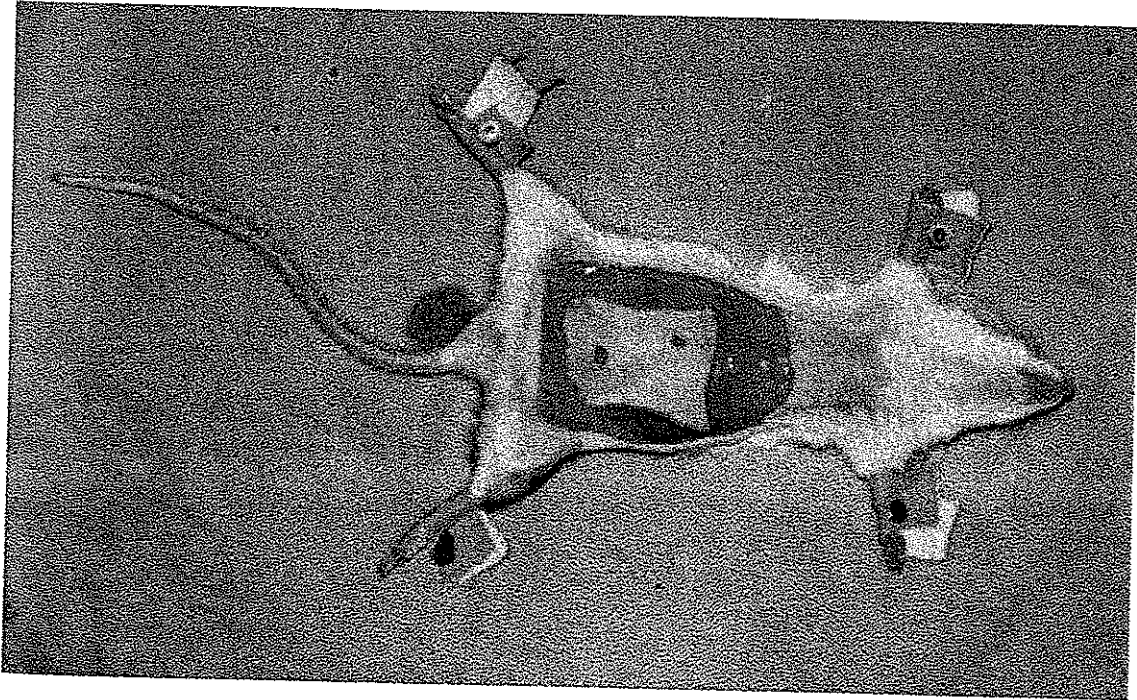
Intraperitoneal ketamin hidroklorür (35 mg/kg) ve xylasine hidroklorid 5 mg/kg kombinasyonu ile anestezi sağlandıktan sonra abdominal bölgedeki kıllar traş edildi. Flep sınırlarının superior marjini, ksifoid alt ucundan transvers olarak geçen sanal çizgi; inferior marjini, her iki anterosuperior iliak spinden geçen horizontal sanal çizgi ve dikdörtgen şeklindeki flebin yan sınırlarını her iki tarafta posterior aksiller katlantıdan geçen sanal vertikal çizgiler oluşturmaktaydı (şekil 1). Deri adasının sınırları belirlenip rektus fasyasına kadar insize edildikten sonra, her iki yanda lateralden mediale doğru flep kaldırılmaya başlandı. Diseksiyon planı panniculus carnosusun altından ilerletildi (şekil 2). Flep, tüm sıçanlarda standart olarak bulunan ve umbilikusun hemen üstünde kranial lokalizasyonda yer alan, sağ rektus abdominis kasına ait bir perforatör damardı. Bu perforatör damar rektus fasyasını delen sağ taraf ikinci kranial perforatördü (şekil 3). Bu sağ taraf ikinci kranial perforatör intakt bırakıldı ve diğer tüm perforatörler kesilerek bağlandı. Daha sonra flep yatağına iade edilerek 4/10 nonabsorbant suturele yerine dikildi (şekil 4)<sup>37 38</sup>. Bu flepte yaklaşık % 22.5 oranında nekroz beklenmekteydi<sup>37</sup>.

### **Modifiye McFarlane Flebi Kaldırılışı**

Intraperitoneal ketamin hidroklorür 35 mg/kg ve Xylasine hidroklorid 5 mg/kg kombinasyonu ile anestezi sağlandı. Sırt derisindeki tüyler traş edildi. Hayvanın sırtından 3x10 cm boyutlarında (şekil 5). Modifiye McFarlane flebi pedikülü kaudalde kalacak şekilde, pannikulus carnosus ile birlikte kaldırıldı (şekil 6). Daha sonra flep yatağına iade edilerek 4/0 atravmatik suturele ile devamlı



Şekil 1: Perforatör tabanlı flep sınırları..

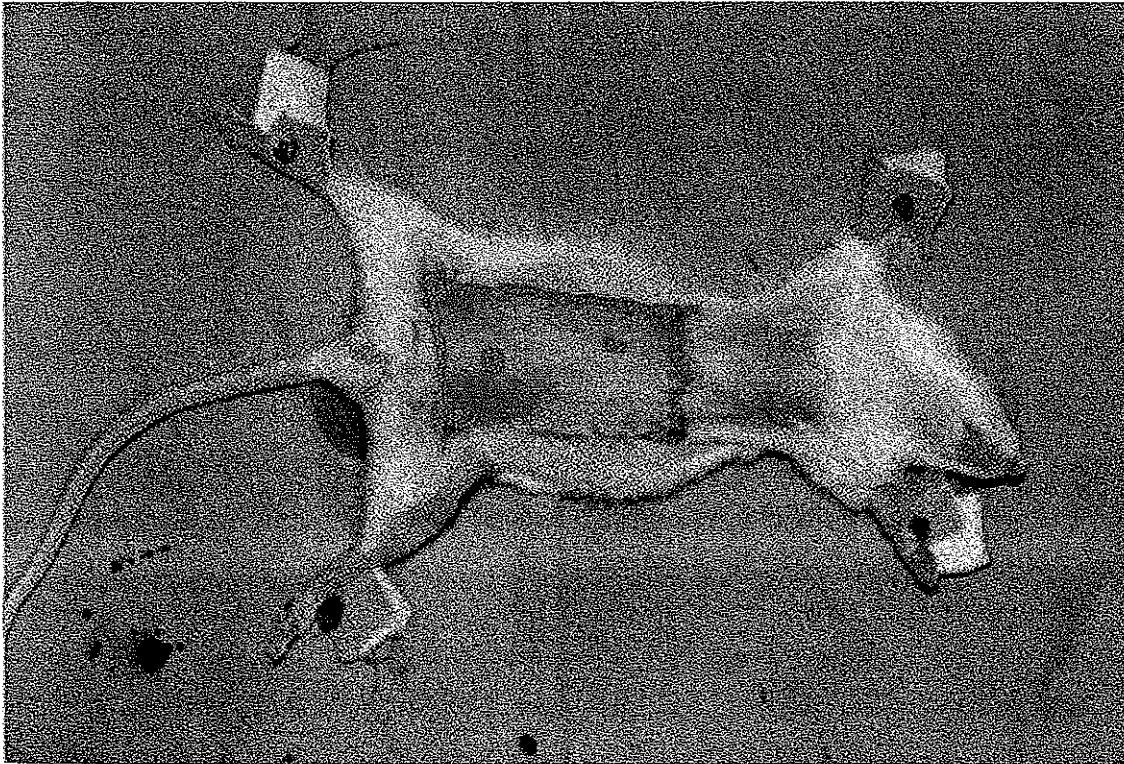


Şekil 2: Perforatör tabanlı flebin panniculus carnosus altından kaldırılmış şekli..

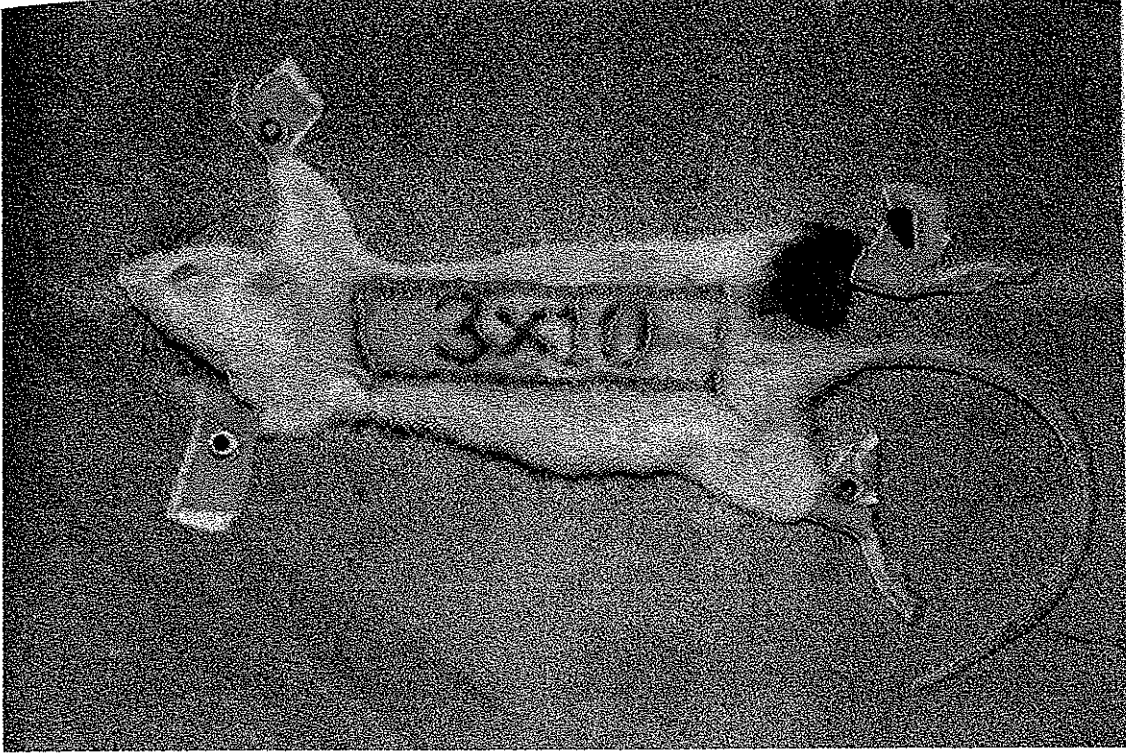




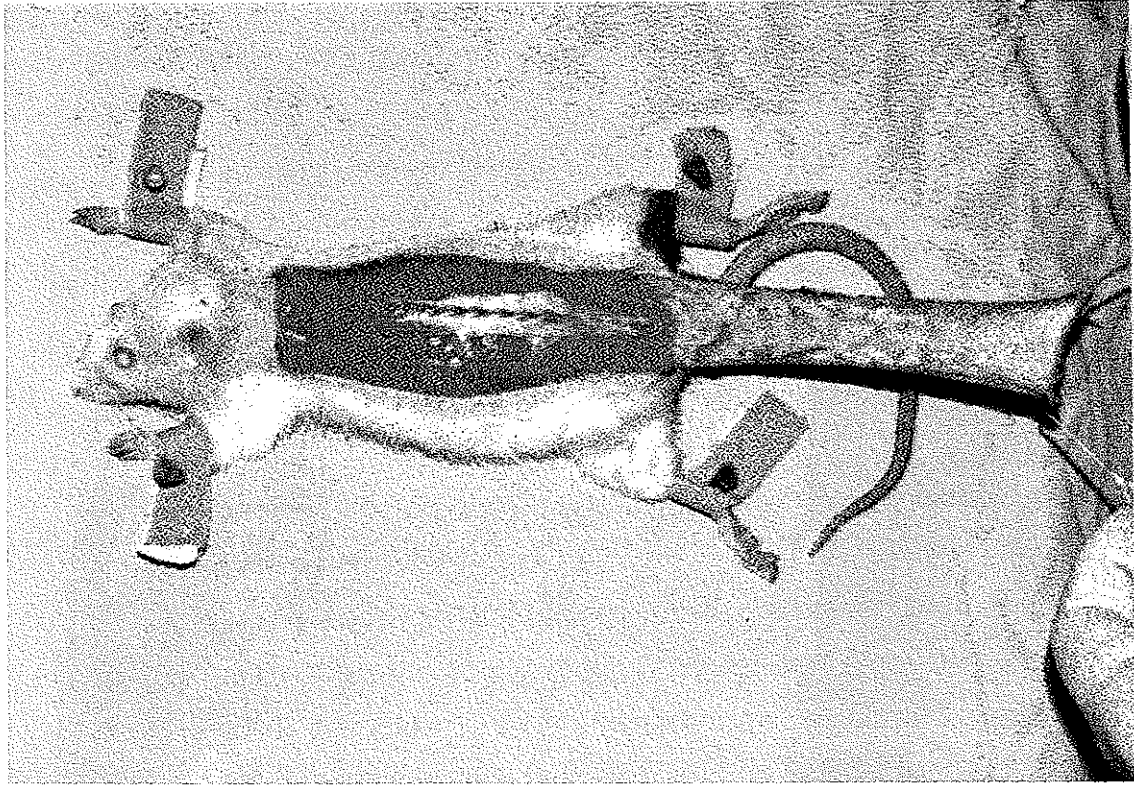
Şekil 3: Perforator tabanlı flebi besleyen sağ rektus kası kaudal ikinci perforator arteri.



Şekil 4: Perforator tabanlı flebin kaldırıldıktan sonra yerine tekrar sütürlenmiş hali.



Şekil 5: Kaudal tabanlı modifiye Mc Farlane flebinin çizimi.



Şekil 6: Kaudal tabanlı modifiye Mc Farlane flebinin kaldırılmış hali.

olarak suture edildi. Tüm cerrahi işlemler aynı kişi tarafından tarafından gerçekleştirildi. Bu flebin distalde yaklaşık %50 oranında nekroze gideceği bilinmekteydi<sup>34,35 36,40</sup>

### **Flep Canlı Alanı Ölçümü**

Tüm gruplarda flepler kaldırılıp yerine dikildikten 7 gün sonra sıçanlar eter ile sakrifiye edildi. Transparan film üzerine flep canlı alanı çizilerek belirlendi (Şekil 7,8). Kareli milimetrik kağıt kullanılarak flebin canlı alanı 0.01 cm<sup>2</sup> duyarlılık düzeyinde ölçüldü<sup>40</sup>. Nekroze alanlar kontrakte olduğundan ve orijinal boyutlarını yitirdiğinden yüzey alanları ölçülemedi.

### **Histopatolojik Değerlendirme**

Deney ve kontrol gruplarında hayvanlar sakrifiye edildikten sonra perforatör tabanlı flep ve McFarlane fleplerinden yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla biopsileri (her gruptan beşer adet) alındı. Bunun için fleplerin pedikül tarafından insizyon hattını içine alan 1x0,5 cm boyutlarında, flebi ve flebe komşu deriyi içeren tam tabaka biopsiler alındı. Alınan biopsiler 24 saat formolde tespit edildikten sonra biopsi uzun hattına paralel kesitler alındı. Hemotoksilin ve eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Bu biopsilerde epidermis, dermis tabakalarının histolojik yapısı, flep insizyon hattındaki hücre popülasyonu, endotel yapısı ve neovaskülerizasyon deney ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Bu incelemeler, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

### **Mikroanjiyografi**

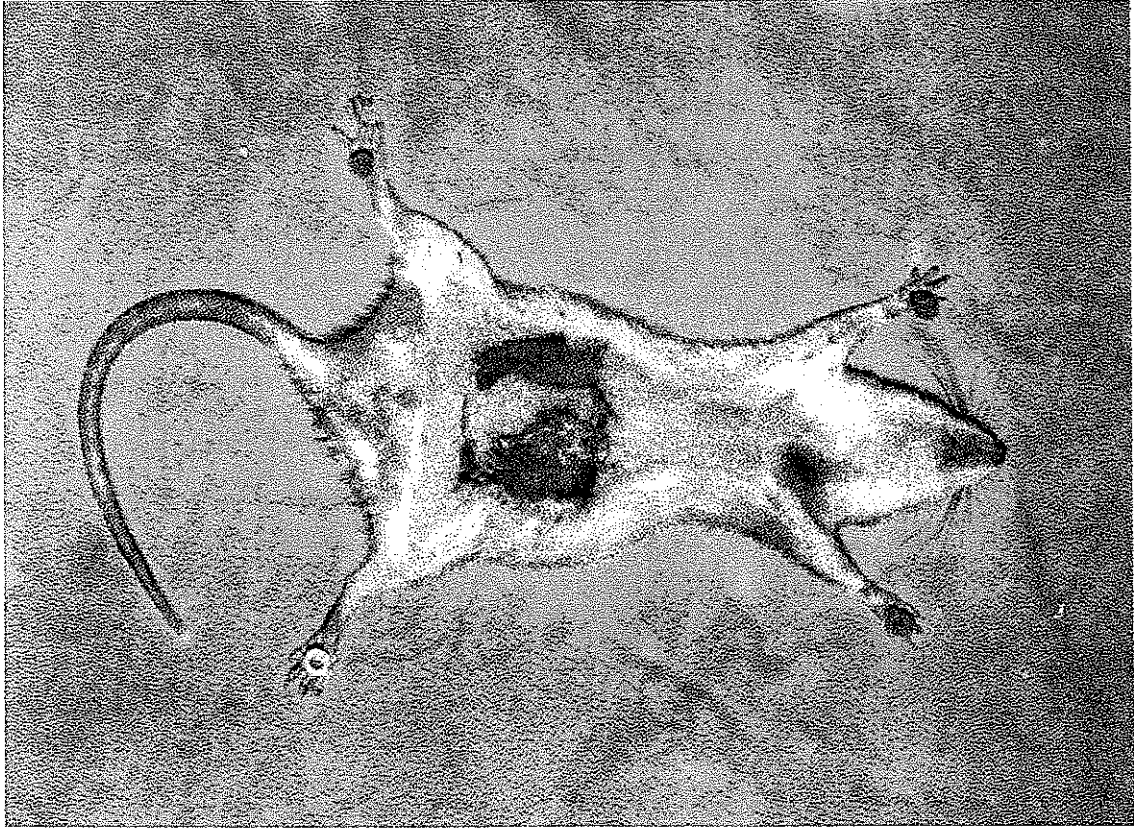
Deney ve kontrol gruplarındaki hayvanlara postoperatif 7.gün aşağıdaki yöntemle anjiyografi uygulandı.

Hayvan anestezisi altında iken sol karotid arter 24 numara katater ile kanüle edildi. 1/10 luk çözeltisinden 1 cc heparin (liquemin) 24 no kanülden enjekte edildi. Ardından 10 cc lik bir enjektör ile her denekte, yaklaşık 20-30 cc %30'luk baryum sülfat (radyobarit), flep kenarlarından koyu beyaz renkli baryum





Şekil 7: Modifiye McFarlane flebindeki nekroz alanları.



Şekil 8: Perforator tabanlı flepte postoperatif 1 hafta sonunda canlı ve nekroze alanlar.

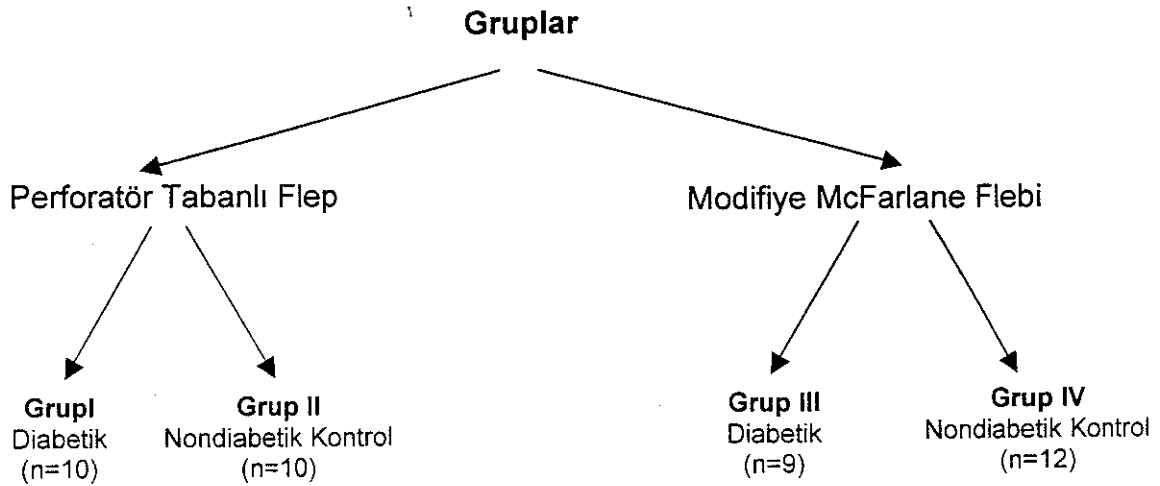
sülfat gelene dek enjekte edildi. Sıçanlar öldükten sonra McFarlane grubunda flep ve komşu sağlıklı sırt derisi , perforatör tabanlı flep grubunda fleplerle beraber komşu karın cildi eksize edildi. Bu deri parçaları steril eldiven kağıdı üzerinde direk film kaseti üzerine yerleştirilerek, 40 kV, 100 mA, 0.125 saniye dozunda mammografi cihazıyla x-ray grafileri çekildi<sup>39</sup>.

## İstatistik

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences) yazılımı kullanıldı. Gruplardaki değerlerin normal dağılıma uygun olup olmadığına Kolmogorov-Smirnov tek örneklem testi ile bakıldı. Gruplar arası genel karşılaştırma için Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi; grup içi karşılaştırmalar için Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama, standart sapma olarak gösterildi.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmanın bundan sonraki kısmında, daha rahat anlaşılabilmesi için diabetik perforatör tabanlı flep kaldırılan gruba I.Grup; perforatör tabanlı flep kaldırılan kontrol grubuna II.Grup; diabetik modifiye McFarlane flebi kaldırılan gruba III.Grup ve modifiye McFarlane flebi kaldırılan kontrol grubuna IV.Grup isimleri verilmiştir.



Çalışmamızda I grup içindeki deneklerden birisinde postoperatif periodda otonanibalizm izlenmiş ve flep kaybedilmiştir. Bu denek çalışmadan

çıkılarak istatistik çalışmalara dahil edilmemiş ve bu yüzden I gruptaki toplam denek sayısı 11'den 10'a düşmüştür. İkinci gruptaki deneklerden birisinde ise postoperatif dönemde kaldırılan perforatör tabanlı flepte tamamen nekroz izlenmiş ve bu denek çalışmadan çıkarılmıştır. Böylece ikinci grup toplam denek sayısı 11'den 10'a düşmüştür. Flepteki tam nekroz nedeni olarak flebi besleyen perforatör damarın, flebin yerine sütürlenmesi esnasında kopması düşünülmüştür. Üçüncü gruptaki deneklerden birisinde, preoperatif kan şekeri ölçümü 170 mg/dl olarak izlenmiştir. Bu yüzden denek nondiyabetik olarak kabul edilmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır<sup>3</sup>.

Yapılan istatistiksel çalışmalarda başlangıç ve preoperatif ağırlıklar açısından grup içi değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Yine grup içlerinde diyabetik kan şekeri ve preoperatif kan şekeri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grupların kendi içlerinde, flep alanları ve 1.hafta sonundaki canlı flep alanları karşılaştırıldığında ise hem diyabetik hem de nondiyabetik gruplarda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur. ( $p < 0.001$ )

Grupların ağırlık, kan şekeri ve flep alanı verilerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri tablo 2 'de görülmektedir.

Grup I de ortalama perforatör tabanlı flep alanı  $2814 \pm 303 \text{ mm}^2$  (minimum  $2111 \text{ mm}^2$ , maksimum  $3153 \text{ mm}^2$ ) olarak belirlenmiştir. Bu grupta canlı flep alanı ortalama  $1158 \pm 590 \text{ mm}^2$ 'dir (minimum  $159 \text{ mm}^2$ , maksimum  $2041 \text{ mm}^2$ ). Canlı flep alanının, toplam perforatör tabanlı flep alanına oranı grup I de  $\%41 \pm 21$  olarak bulunmuştur. Grup II de ortalama flep alanı  $2924 \pm 372 \text{ mm}^2$  (minimum  $2172 \text{ mm}^2$ , maksimum  $3329 \text{ mm}^2$ ), ortalama canlı flep alanı  $1926 \pm 787 \text{ mm}^2$  (minimum  $863 \text{ mm}^2$ , maksimum  $3024 \text{ mm}^2$ ) ve canlı flep alanının, toplam flep alanına oranı  $\%65 \pm 25$  olarak bulunmuştur.

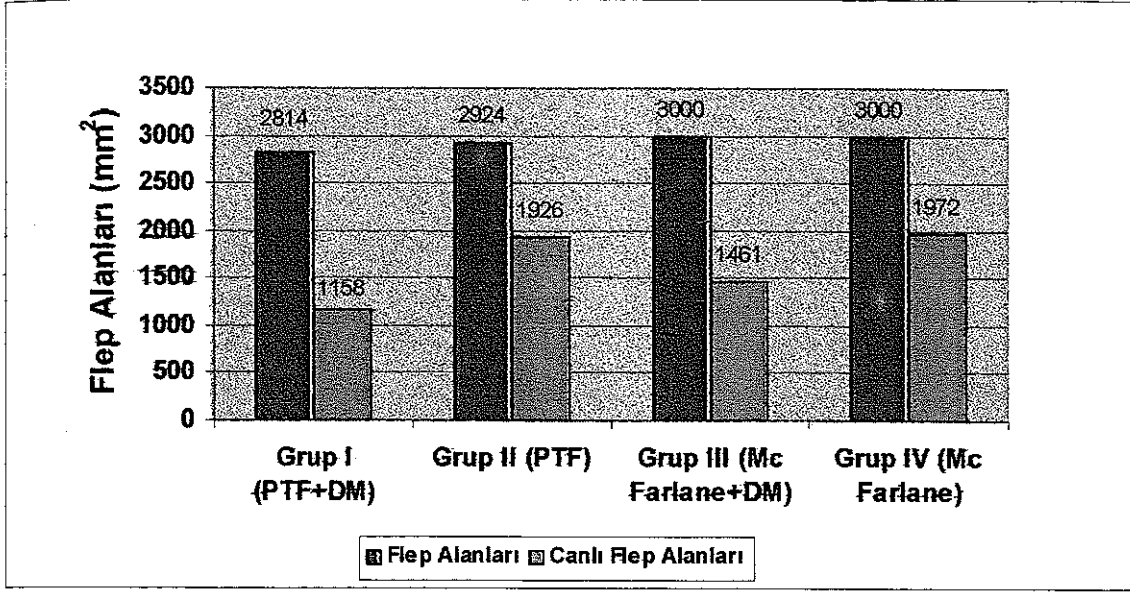
Grup III de flep alanı tüm sıçanlarda  $3000 \pm 0 \text{ mm}^2$  iken canlı flep alanı ortalaması  $1461 \pm 307 \text{ mm}^2$  (minimum  $758 \text{ mm}^2$ , maksimum  $1868 \text{ mm}^2$ ) olarak izlenmiştir. Canlı flep alanının, toplam flep alanına oranı ise  $\%49 \pm 10$ 'dur.

Grup IV'de flep alanı tüm deneklerde sabitken ( $3000 \pm 0 \text{ mm}^2$ ), ortalama canlı flep alanı  $1972 \pm 291 \text{ mm}^2$  (minimum  $1258 \text{ mm}^2$ , maksimum  $2396 \text{ mm}^2$ ) ve canlı flep oranı  $\%66 \pm 10$ 'dur.

	Başlangıç Ağırlık			Preop Ağırlık			Kan Şekeri Enjeksiyon Sonrası			Kan Şekeri Preop			Flep Alanı			Flep Canlı Alanı			%Flep Canlı Alanı		
	Ort	Min.	Max.	Ort	Min.	Max.	Ort	Min.	Max.	Ort	Min.	Max.	Ort	Min.	Max.	Ort	Min.	Max.	Ort	Min.	Max.
Grup I	203+/-13	180	220	197+/-22	160	240	483+/-135	301	600	432+/-166	223	600	2814+/-303	2111	3153	1158+/-590	159	2041	41+/-21	6	66
Grup II	206+/-13	190	230	206+/-15	190	240	97+/-15	72	118	101+/-11	85	119	2924+/-372	2172	3329	1926+/-787	863	3024	65+/-25	29	100
Grup III	194+/-21	160	220	192+/-23	160	230	459+/-107	301	595	360+/-74	296	539	3000+/-0	3000	3000	1461+/-307	758	1868	49+/-10	25	62
Grup IV	217+/-19	170	240	217+/-17	180	240	103+/-17	75	126	102+/-11	86	125	3000+/-0	3000	3000	1972+/-291	1258	2396	66+/-10	42	80

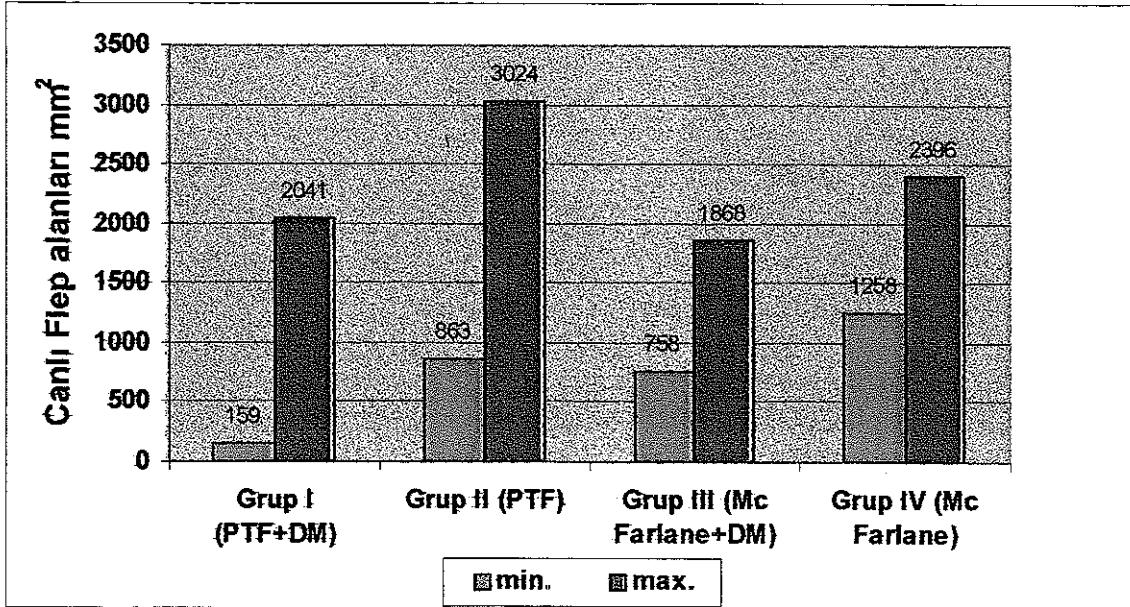
Tablo 2: Grupların ağırlık, kan şekeri ve flep alanı verileri ortalama (ort.), minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri.

Tablo 3 de deney (grup I ve grup III) ve kontrol (grup II ve grup IV) grupları arasındaki ortalama flep ve canlı flep alanları karşılaştırılmalı olarak izlenmektedir.



Tablo 3: Grupların ortalama flep ve canlı flep alanları.

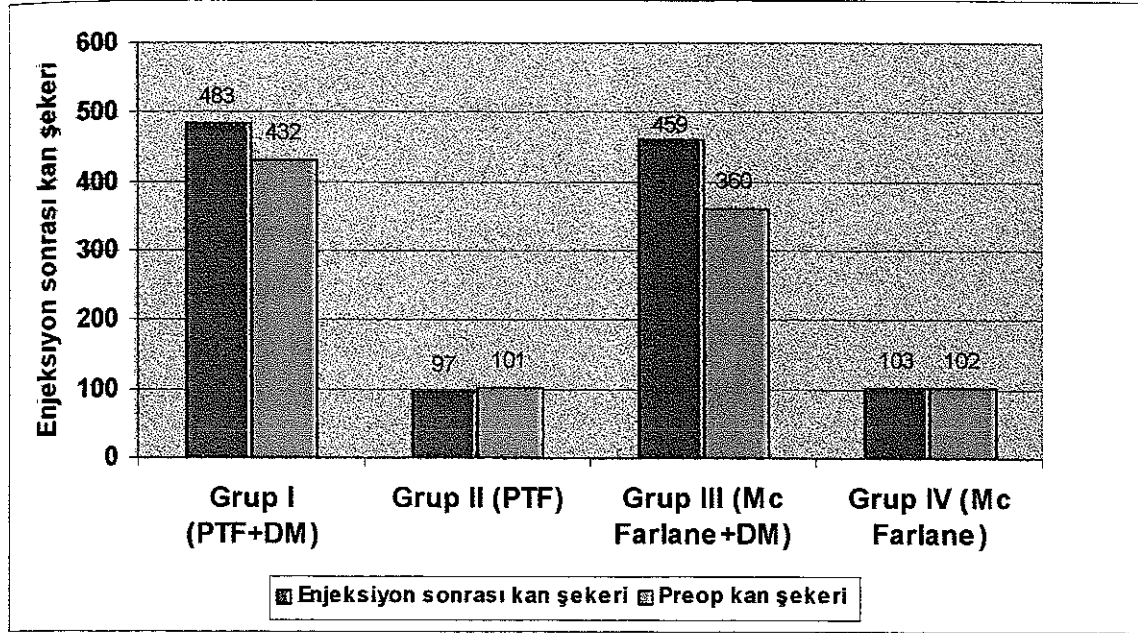
Tablo 4 de flep canlı alanlarının gruplara göre minimum ve maksimum değerleri izlenmektedir.



Tablo 4: Flep canlı alanlarının gruplara göre minimum ve maksimum değerleri.

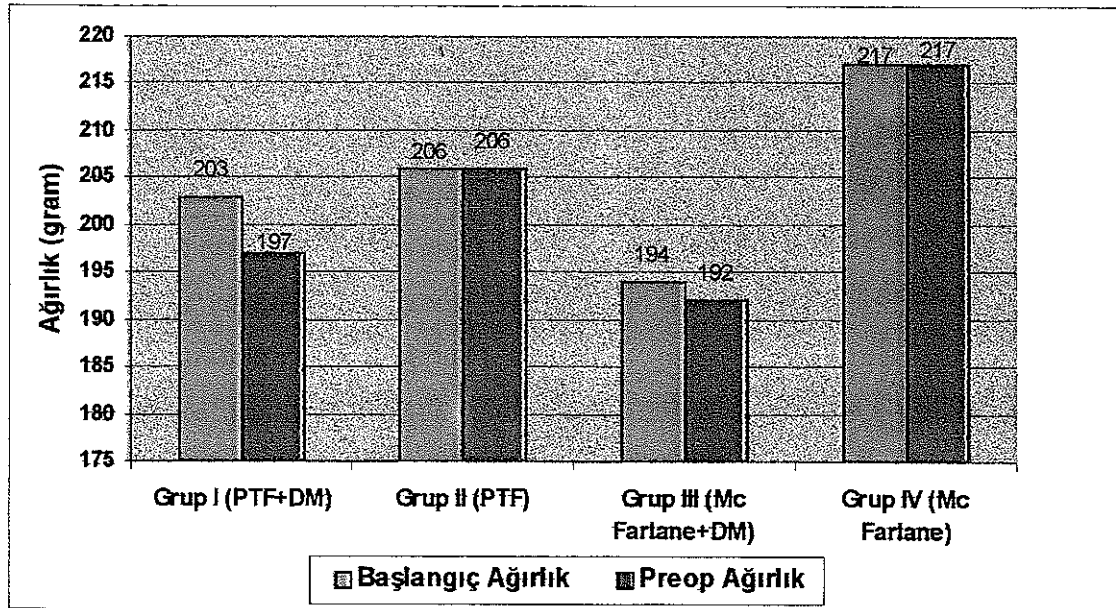


Tablo 5 de grupların enjeksiyon sonrası ve preoperatif ortalama diabetik ve nondiabetik kan şekeri değerleri görülmektedir.



Tablo 5: Grupların enjeksiyon sonrası ve preoperatif ortalama kan şekeri değerleri.

Tablo 6 da gruplardaki deneklerin ortalama başlangıç ve preoperatif ağırlıkları izlenmektedir.



Tablo 6: Gruplara göre ortalama başlangıç ve preop ağırlıkları.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, grup I ve II arasında başlangıç ve preoperatif ağırlıklar açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Gruplar diabetik ve nondiabetik olduğundan, kan şekerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ( $p < 0.001$ ). Flep canlı alanları bu iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Flep canlı alanları % ile ifade edilip karşılaştırma yapıldığında, bu iki grubun yaşayan flep alanlarının birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu ve diabetik grupta belirgin azalma olduğu izlenmiştir.

Benzer şekilde grup III ve IV arasında bir karşılaştırılma yapıldığında, hem deney hem de kontrol grubunda, aynı ölçülerde sırt flebi kaldırıldığından, bu iki grup arasında hem yaşayan flep alanı hem de % canlı flep alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ortaya çıkmaktadır ( $p < 0.001$ ). Aynı iki grup arasında yapılan istatistiksel çalışmalarda hem başlangıç ve preoperatif ağırlıklar ve hem de kan şekerleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur.

Diabetik deney grupları olan grup I ve III karşılaştırıldığında ise hiçbir parametre arasında (ağırlıklar, kan şekerleri, flep alanları, canlı flep alanları vs.) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Diabetik I. deney grubu ve nondiabetik kontrol grubu olan IV grup arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada ise tüm parametreler arasında anlamlı bir farklılık izlenmiştir.

Benzer şekilde nondiabetik kontrol grubu olan II. grup ile diabetik olan III. grup arasında yapılan karşılaştırmada, flep canlı alanları ve ağırlıklar açısından belirli bir fark yok iken ( $p > 0,05$ ), kan şekerleri açısından istatistiksel olarak belirgin bir farklılık mevcuttur ( $p < 0,001$ ).

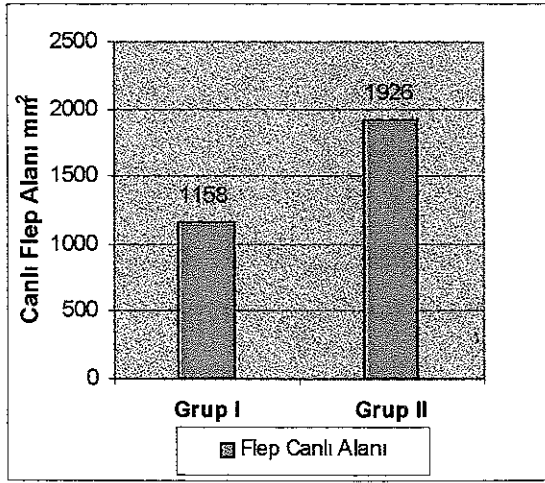
Son olarak, farklı fleplerin kaldırıldığı nondiabetik kontrol grupları olan grup II ve IV karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak hiçbir parametre arasında anlamlı bir farklılık mevcut değildir.

Grupların birbirleri ile olan farklı parametrelerdeki ikili karşılaştırmaları ve istatistiksel olarak farklılıkları tablo 7 de verilmiştir.

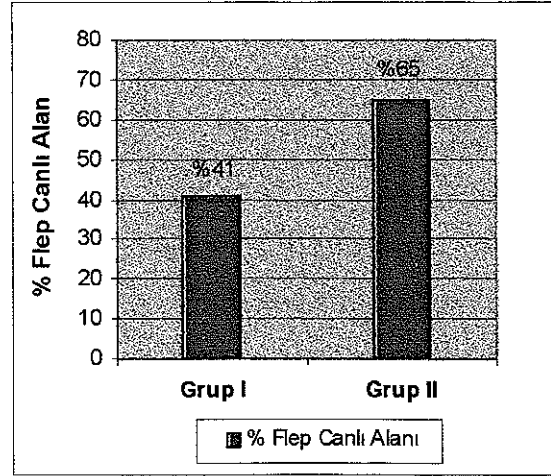
	Başlangıç Ağırlık	Preop Ağırlık	Enjeksiyon sonrası Kan Şekeri	Preop Kan Şekeri	Flep Canlı Alanı	% Flep Canlı Alanı
Grup I – II	P>0,05	P>0,05	0,001	0,001	P>0,05	0,035
Grup I – III	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Grup I – IV	0,03	0,025	0,001	0,001	0,001	0,006
Grup II – III	P>0,05	P>0,05	0,001	0,001	P>0,05	P>0,05
Grup II – IV	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Grup III - IV	0,023	0,018	0,001	0,001	0,001	0,001

Tablo 7: Grupların değişik parametreler açısından ikili olarak karşılaştırılmaları.

Aynı fleplerin kaldırıldığı perforatör tabanlı diabetik deneysel grup I ile nondiabetik kontrol grubu II'nin, canlı flep alanları açısından istatistiksel karşılaştırılması tablo 8 ve tablo 9 da görülmektedir.



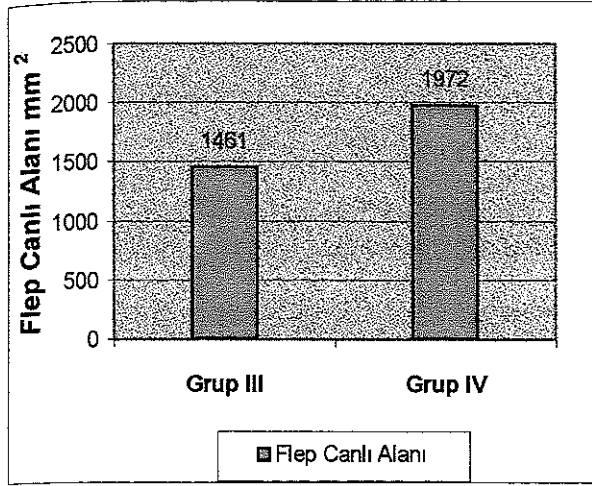
Tablo 8: İki grup arasında canlı flep alanları açısından istatistiksel bir fark yoktur (P>0,05).



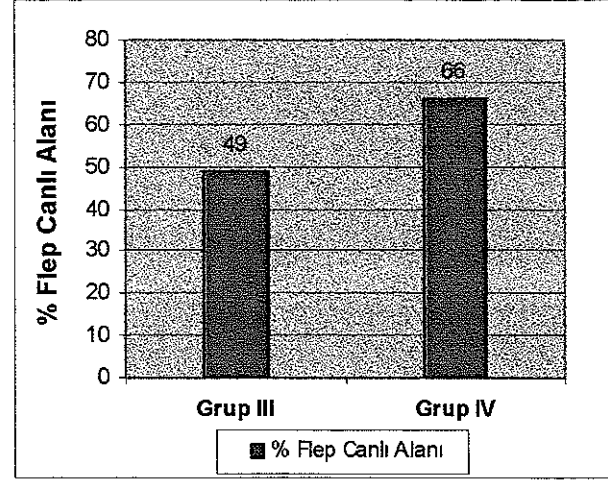
Tablo 9: İki grup arasında % canlı flep alanları açısından istatistiksel bir farklılık vardır (P<0.005).

Aynı fleplerin kaldırıldığı (modifiye McFarlane) diabetik deneysel grup III ile kontrol grubu IV'ün, canlı flep alanları açısından karşılaştırılmaları tablo 10 ve tablo 11 de görülmektedir.





Tablo 10: Modifiye McFarlane flebi kaldırılan diabetik ve nondiabetik gruplar arasında, flep canlı alanları istatistiksel olarak farklıdır (P<0,001)



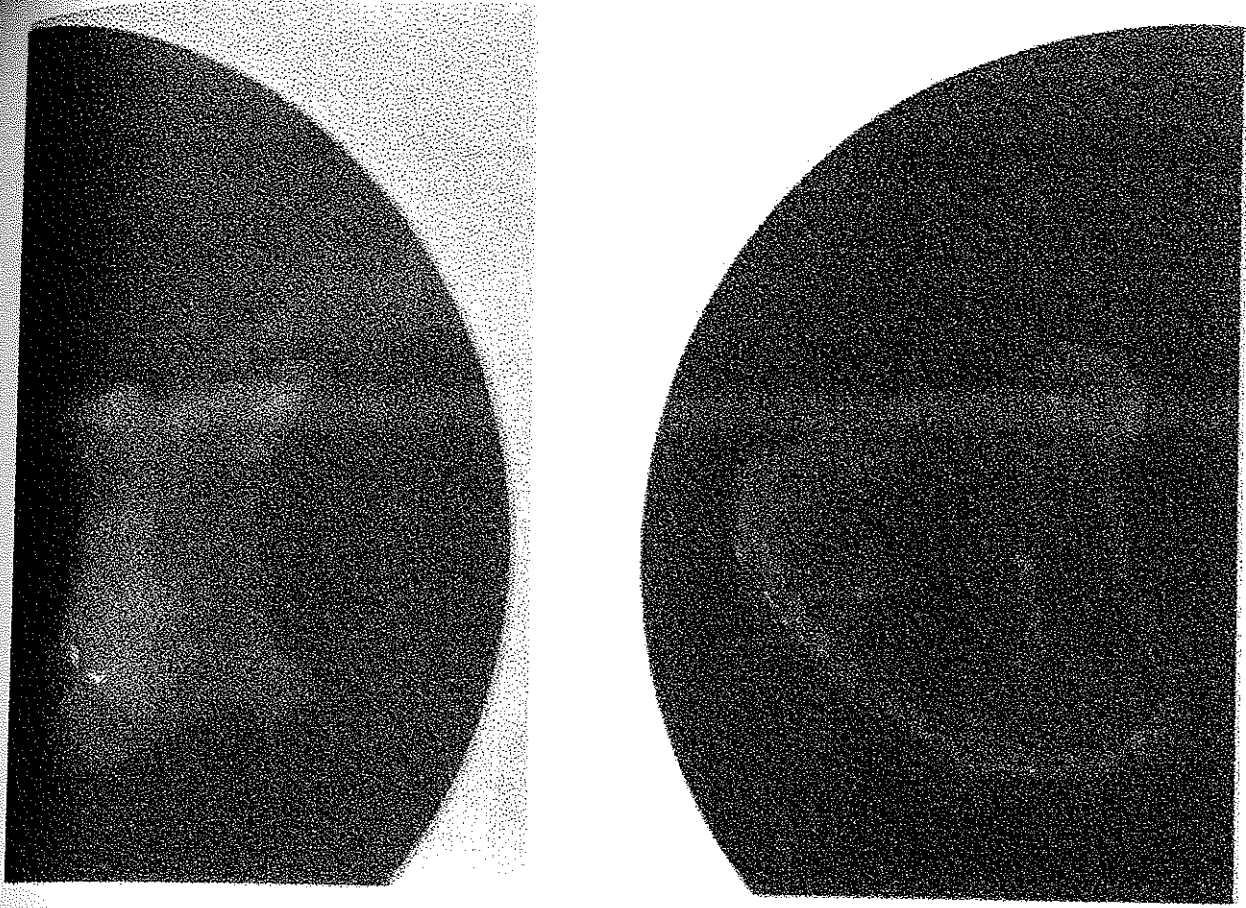
Tablo 11: Modifiye McFarlane flebi kaldırılan diabetik ve nondiabetik gruplar arasında, % flep canlı alanları istatistiksel olarak farklıdır (P<0,001)

Sıçanlarda kaldırılan fleplerden elde edilen mikroanjiyografiler karşılaştırıldığında, grup I diabetik hayvanların karın fleplerindeki anjiyografik görünüm ile grup II nondiabetik hayvanların anjiyografileri benzer özellikler içermektedir. Gruplardaki damarlanma yapısı ve ağı hemen birbirinin aynısı görünümdeydi. Anjiyografilerdeki damar sayısı, damar ağı kalibrasyonu ve perforatör damar kalınlığına bakılarak diabetik ve nondiabetik denekleri ayırt etmek olanaksızdı. Fleplerin nekroz alanlarında belirgin bir damarsız bölge izlenmekteydi (şekil 9 ,10,11,12).

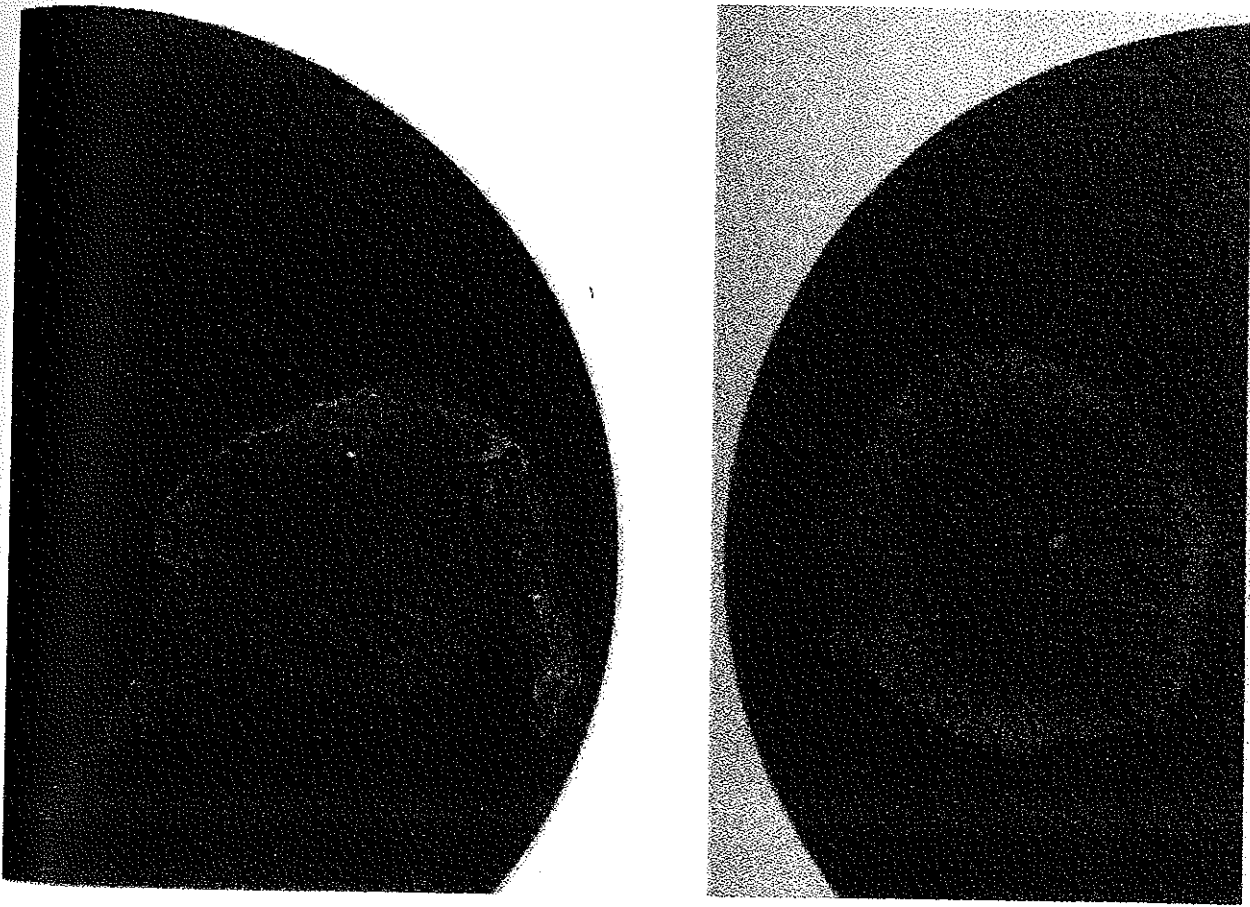
Diabetik grup III ve nondiabetik grup IV den elde edilen modifiye McFarlane fleplerinin anjiyografileri karşılaştırıldı ve benzer özellikler izlendi. Her iki grup anjiyografide de damar ağı örgüsü, damar kalibrasyonları ve damar sayıları hemen hemen aynı düzeydeydi. McFarlane fleplerinin nekrotik alanlarında damarsız bölgeler ve periferindeki normal cilt yapısında, artmış vasküler ağ yapısı göze çarpmaktaydı (şekil 13,14,15,16).

Diabetik ve nondiabetik sıçanlardan elde edilen yara iyileşmesi biopsileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Biopsilerde yeni damar oluşumunun (anjiyogenezin) nondiabetik kontrol

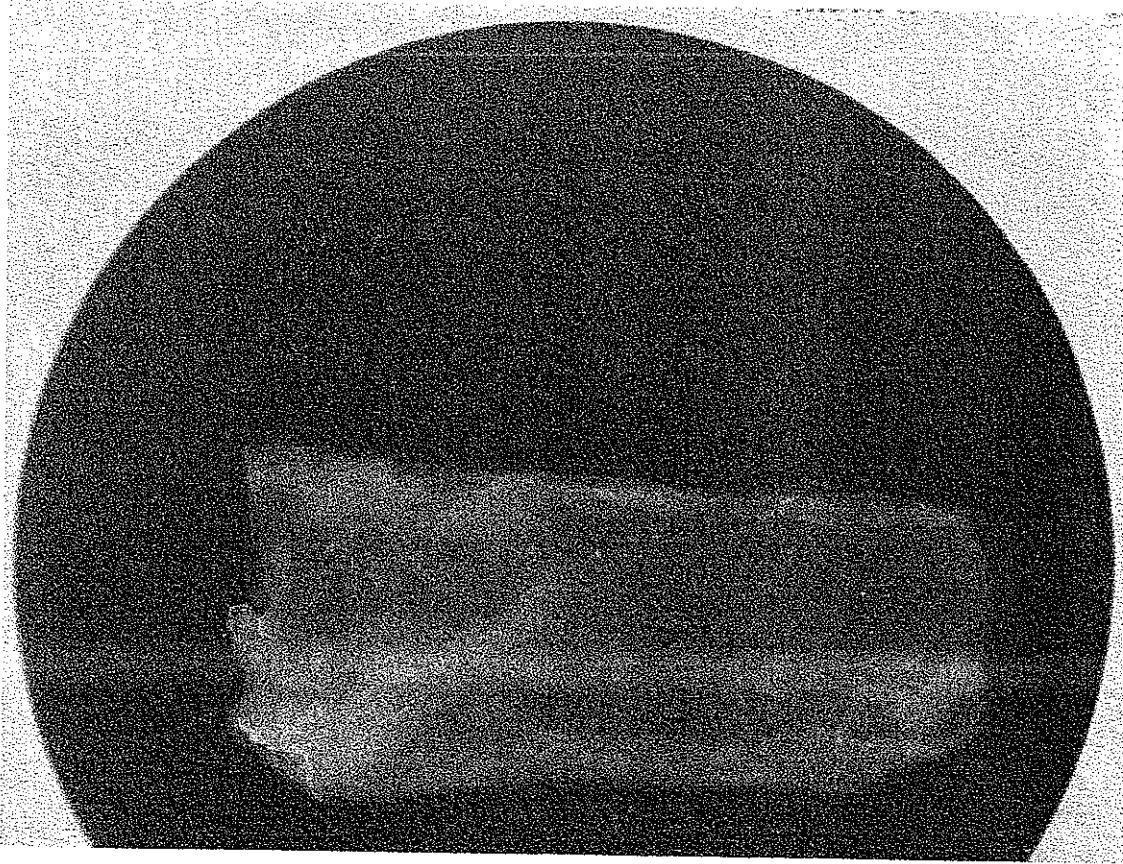
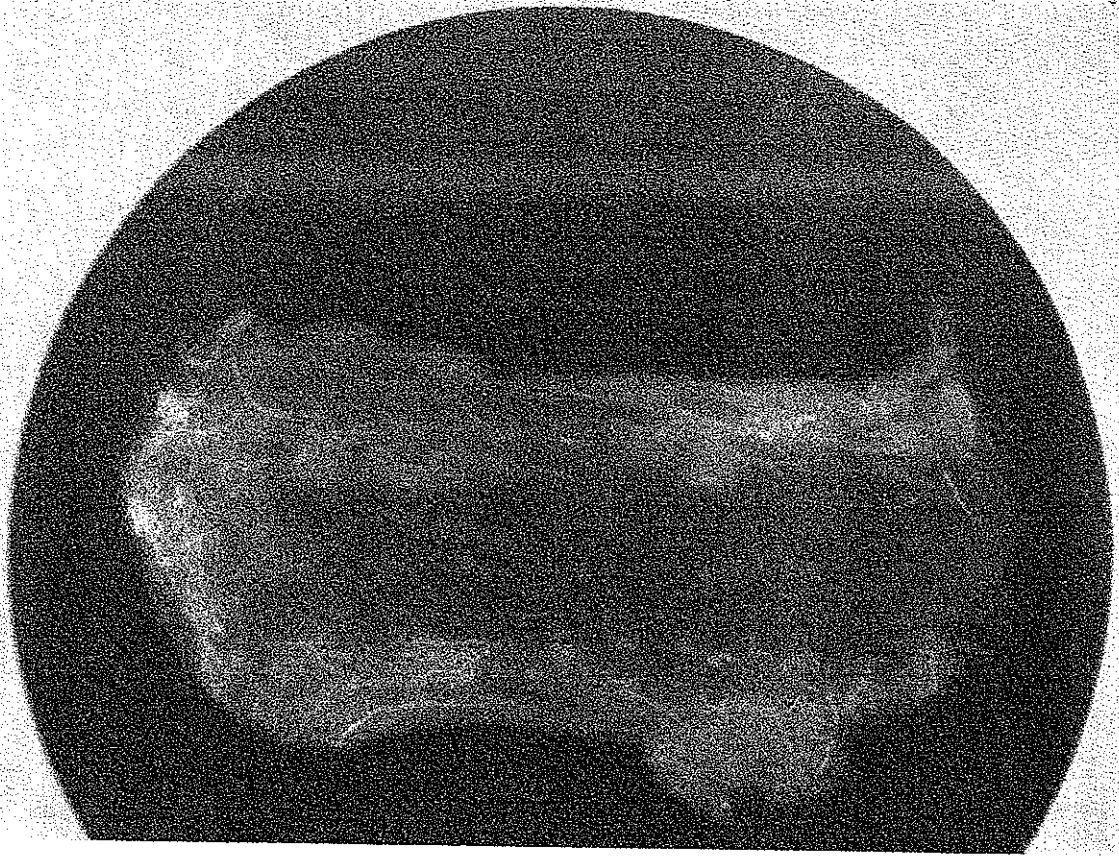
gruplarında diabetik gruplara göre daha fazla olduğu izlendi. Mikrotrombus formasyonu ve küçük damarlarda tıkanıklıklar daha sık diabetik gruplarda göze çarpmaktaydı. Diabet için belirgin olan bazal membran kalınlaşması, tüm diabetik hayvan cilt biopsilerinde ileri derecede mevcuttu. Eritrositlerin damar yapıları içinde birbirlerine yapışarak oluşturdukları ve viskozite artışını gösteren röle formasyonu, diabetik deney gruplarında daha belirgindi. Nondiabetik kontrol gruplarında röle formasyonuna nadir rastlandı. Yara iyileşme hatlarındaki hücre profiline bakıldığında diabetik deney gruplarında polimorfonükleer lökosit ve mikst hücre gruplarının daha ağırlıklı olduğu; nondiabetik kontrol gruplarında ise lenfosit ağırlıklı bir hücre popülasyonu olduğu izlendi. Mikrotrombus ve röle formasyonlarının diabetik gruplarda daha sık izlenmesi ve bazal membranlardaki bariz kalınlaşma, histopatolojik olarak deney grubunda oluşturulan IDDM modelini desteklemekteydi (Şekil 17, 18, 19, 20).



Şekil 9 - 10: Perforator tabanlı flep kaldırılan diabetik deney grubundan iki anjiografi.

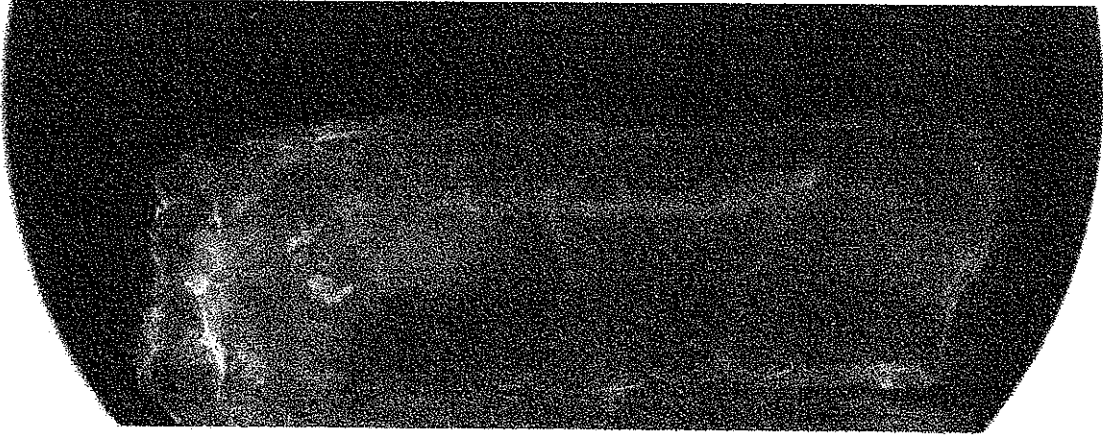
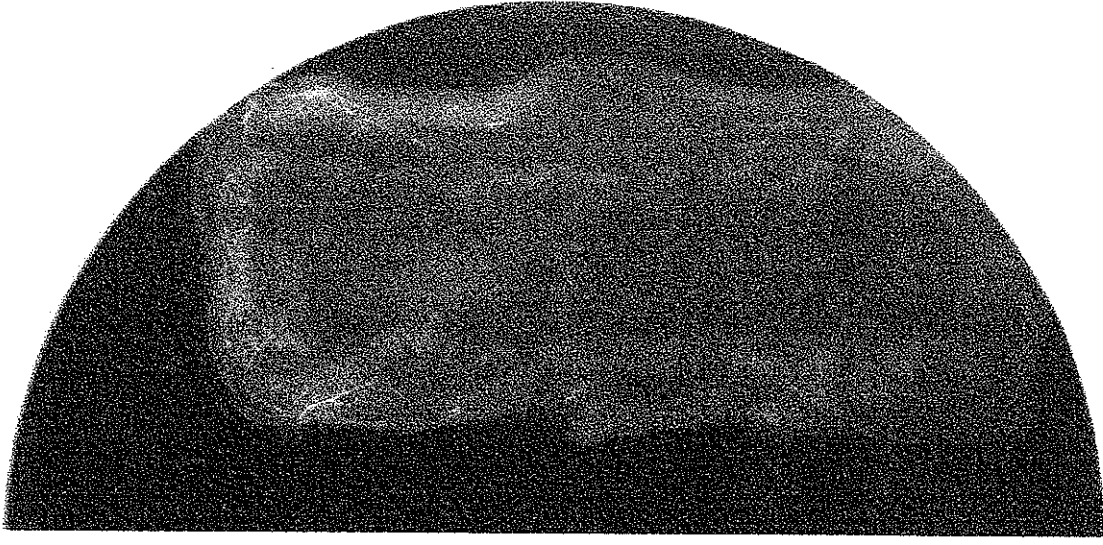


Şekil 11 - 12: Perforator tabanlı flep kaldırılan nondiabetik kontrol grubu anjiografileri.

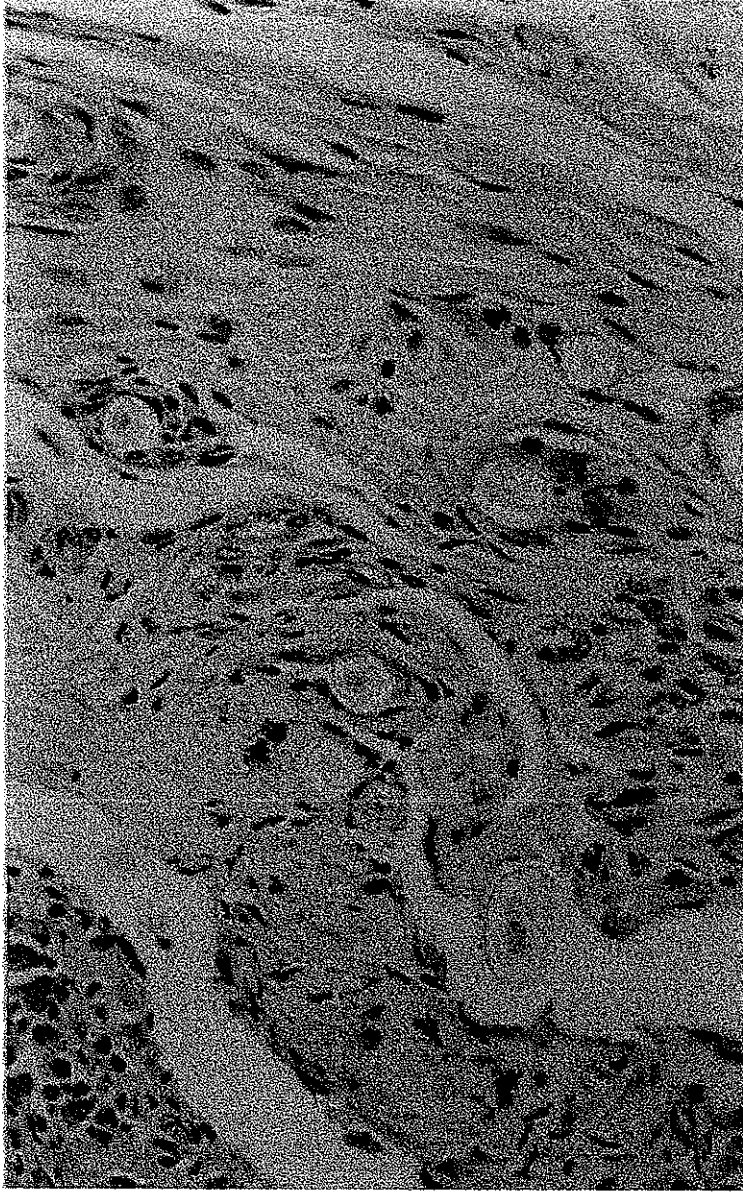


Şekil 13 - 14: Modifiye Mc Farlane flebi kaldırılan diabetik deney grubundan anjiografi örnekleri.

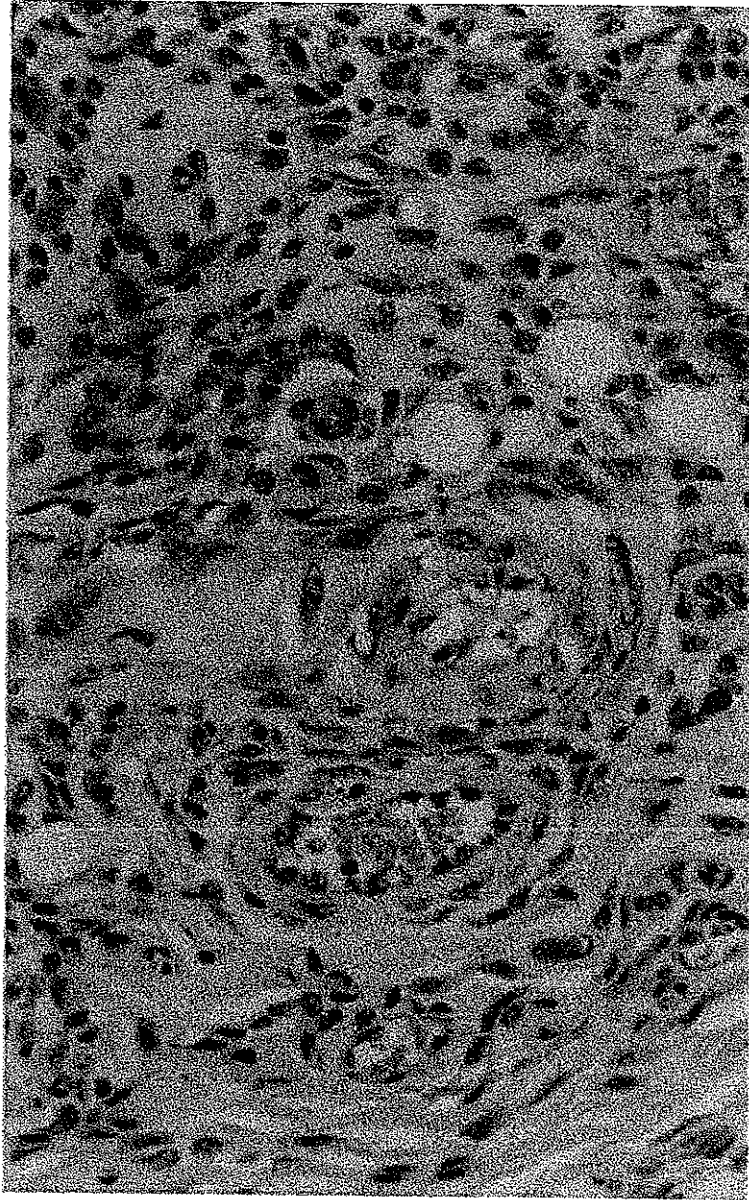




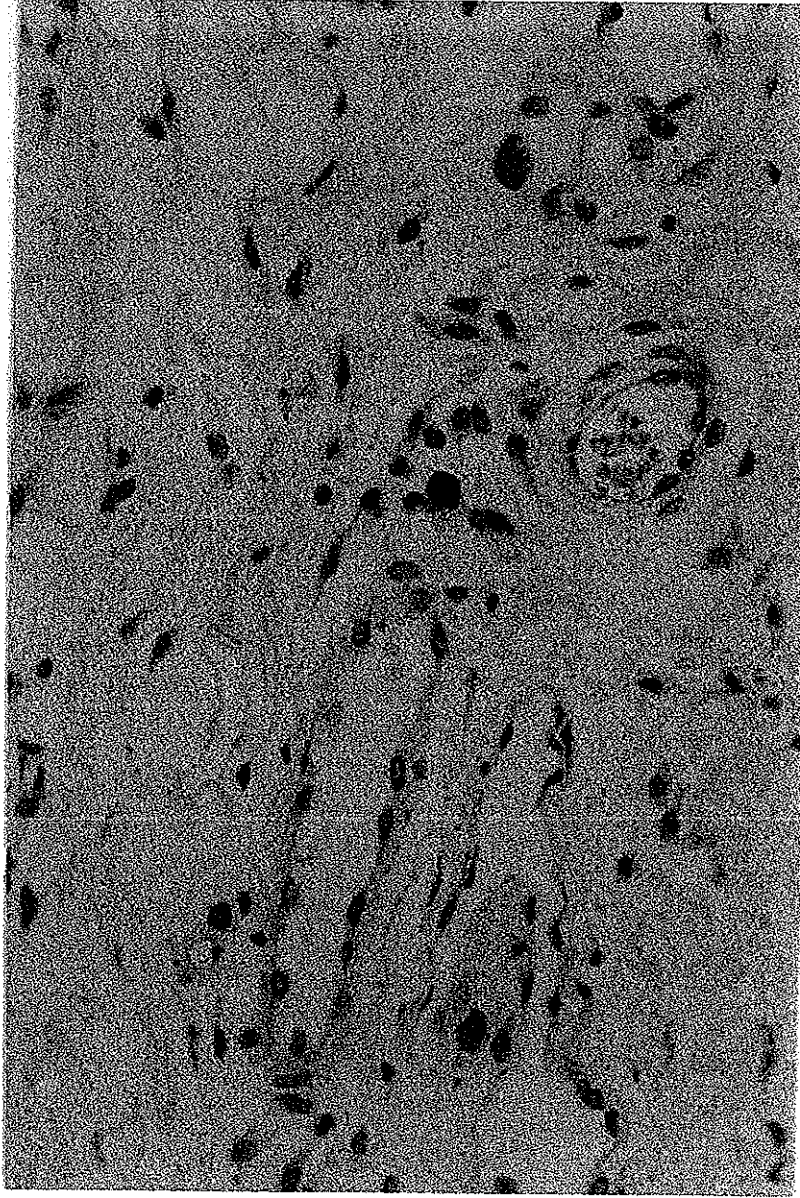
Şekil 15 - 16: Modifiye Mc Farlane flebi kaldırılan nondiyabetik kontrol grubu Anjiyografileri.



Şekil 17: Diabetik deney grubundan alınan cilt biopsisinde bazal membran kalınlaşması ve mikrotrombuslar izlenmekte. (H.E. boyası, x200)

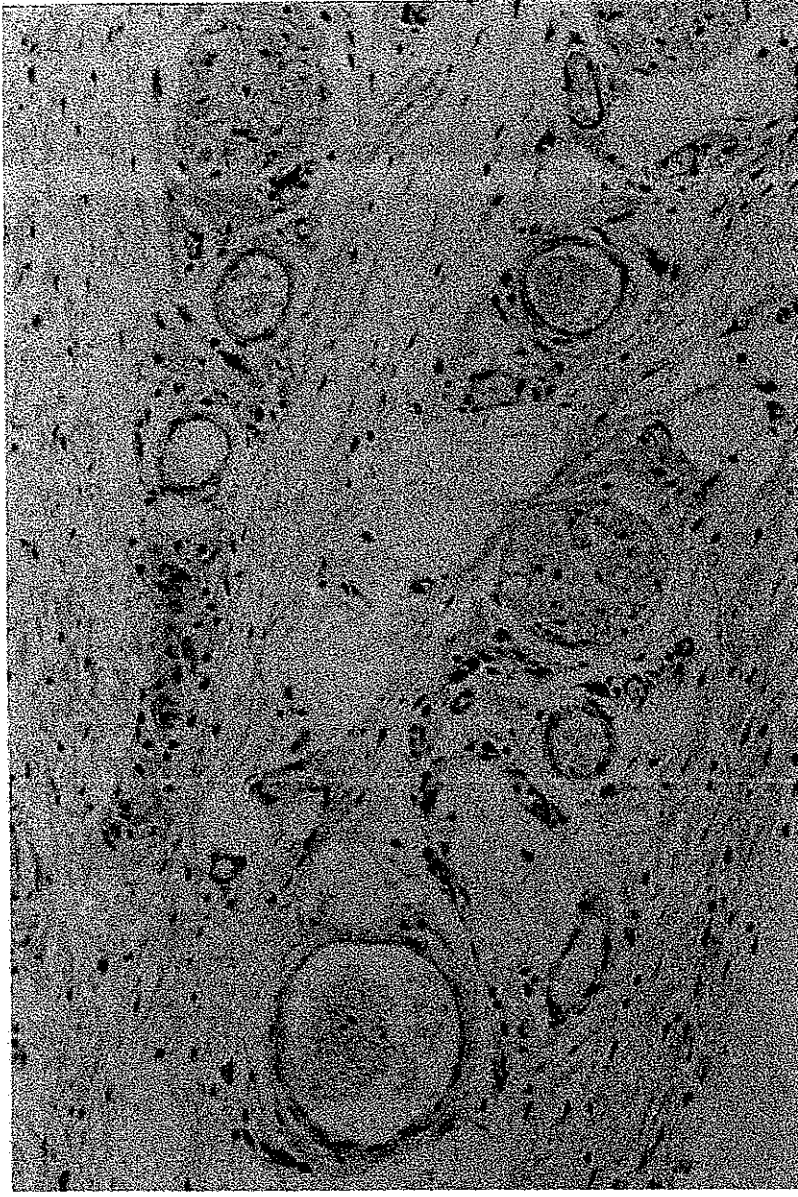


Şekil 18: Diabetik hayvan cilt biopsilerinde bazal membran kalınlaşması.  
(H.E. boyası, x200)



Şekil 19: Nondiabetik kontrol grubundan elde edilen cilt biopsilerinde sayıca artmış, geniş lümenli damar yapıları. (H.E. boyası, x200)





Şekil 20: Nondiabetik cilt biopsisinde sayıca artmış damar yapıları.  
(H.E. boyası, x200)

## TARTIŞMA

Glukoz toleransına azalma ve açlık hiperglisemisi ile karakterize bir hastalık olan diabetin, herediter ve çevresel faktörlerle çok değişken ilişkiler içinde olduğu bilinmektedir. Hastalığın en önemli özellikleri anormal insülin sekresyonu, kan şeker seviyelerinde uygunsuz yükselme ve çeşitli son organ komplikasyonlarıdır (nefropati, retinopati, nöropati ve artmış ateroskleroz gibi). Genel olarak hastalığı tip I ve II olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür: Tip I Diabetes Mellitus'da pankreas ada hücrelerine karşı gelişmiş bir otoimmuniteye bağlı olarak insülin hormonu yapımında bir yetersizlik mevcuttur. (İnsülin bağımlı Diabetes Mellitus). Tip II Diabetes Mellitus'da insülinin uygunsuz salınımı ve insülin reseptörlerinin periferik direncine bağlı olarak bir hiperglisemi oluşmaktadır<sup>1</sup>.

İlk olarak 5. ve 6. yüzyılda Hintli doktorlar tarafından diabetin şekerli idrar tadından bahsedilirken 18. yüzyılda John Rollo ilk olarak "diabetes mellitus" terimini kullanmıştır. İlk olarak 1889'da Von Mering tarafından pankreatektomi uygulanan köpeklerde diabet oluşturulmuştur. İnsulin 1921 yılında keşfedilmiş ve daha sonraki çalışmalarda hastalık etyopatogenezi ve tedavisi hakkında değerli bilgiler elde edilmiştir.

23649 hastada yapılan bir çalışmada temiz cerrahi insizyonlarda, diabetiklerde enfeksiyon riski beş kat artmıştır<sup>59</sup>. Tüm diabetik hastaların yaklaşık %15'i herhangi bir zamanda iyileşmeyen yaralara sahip olmaktadır<sup>2</sup>. Diabetes mellitusun yara iyileşmesini azaltıcı bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır<sup>5</sup>. Yara enfeksiyonlarında diabetin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir<sup>60</sup>. Özellikle alt ekstremitede diabete bağlı ortaya çıkan iyileşmeyen yaraların bakımı ve tedavisi halen plastik cerrahinin önemli problemlerinden biridir. Civar dokulardaki mikrovasküler ve makrovasküler patojilerden dolayı serbest doku transferleri gibi komplike tedavi yöntemlerinde bile yeterli sonuçlar alınamabilmektedir<sup>43</sup>. Alt ekstremitte yumuşak doku defektlerinde en sık rastlanan etyolojik faktörlerden biri diabetir<sup>44</sup>. Diabetin, yara iyileşmesi ve tedavisi konusunda bu kadar büyük problemler oluşturmasında hiç kuşkusuz

iskemi, nöropati ve enfeksiyonu kapsayan kompleks patofizyolojisi önemli yer tutar<sup>23</sup>.

Minkowski ve Von Mering'in pankreatektomi ile köpekte diabet hastalığı modeli oluşturmasından sonra bu hastalığın kliniğine benzer modeller oluşturmak için kimyasal maddeler ve virüsler kullanılmıştır. Bu yöntemler diabetteki metabolik bozukluklar ve komplikasyonların patogenezi açısından aydınlatıcıdır. Ancak, hastalığın etiopatogeneziindeki olayları tam olarak yansıtamamaktadırlar. Diabet modelleri içinde en sık kimyasal ajanlara başvurulmaktadır. Bu maddeler arasında en sık kullanılanı streptozotocin ve alloxan dır<sup>13 14,15,16,17,47,61</sup>. Alloxan in vitro şartlarda beta hücreleri üzerine spesifik olarak inhibitör ve sitotoksik etkiye sahiptir. Alloxan ile in vivo koşullarda diabet oluşturulurken birtakım sorunlar yaşanmaktadır. Fizyolojik vücut pH değerinde instabilitesi, diet şekerlerinin muhtemel koruyucu etkileri, yaş ve türe göre geniş doz varyasyonları ve yüksek dozlarda diğer organlara toksik etkileri bunlardan bazılarıdır. Streptozotocin bir nitrozüre derivesi olup yüksek dozlarda güçlü oksidatif etkisi ile direk beta hücresi hasarı, multipl düşük dozlarda ise otoimmün mekanizma ile hücre harabiyeti yaratmaktadır. STZ tek yüksek doz verildiğinde 1-2 gün içinde IDDM oluşturmaktadır<sup>13</sup>. STZ enjeksiyonunu takiben insülin seviyesinde düşme, hiperglisemi, poliüre, polidipsi ve kilo kaybı oluşmaktadır. STZ ile oluşturulan diabet modellerinde, diabet kriterleri olarak kilo kaybı, glikozüre, ve hiperglisemi kabul edilebilmektedir<sup>48 51</sup>. STZ ile oluşturulan diabet modeli en fazla kullanılan IDDM deneysel modelidir<sup>13</sup>.

Diabette yara iyileşmesinde görülen gecikme ve zayıflığın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır<sup>46,4</sup>. Yara iyileşmesinin gecikme nedeni büyüme faktörü eksikliğinden, lökosit infiltrasyonundaki değişime ve kollajen yapımındaki bozulmaya dek pek çok nedene bağlanmaya çalışılmıştır<sup>5 6,7</sup>.

Diabetes mellitus komplikasyonları, sinir, deri, retina, böbrekler, kalp, beyin gibi pek çok doku ve organa zarar vermektedir. Tüm bu dokularda, zararın ana sebebi mikro ve makro sirkülasyonu etkileyen vasküler hasardır. Diabetin vasküler anomalileri, sirkülasyonun, besleme, bağışıklık sistemi, hemostoz/fibrinoliz ve yara iyileşmesi gibi önemli fonksiyonları değiştirmektedir. Diabetik vasküler anomaliler genellikle hücre dışı ve hücreli olarak sınıflandırılabilir. En önemli hücre dışı değişiklik bazal membran kalınlaşmasıdır

ve tüm dokularda izlenir. Bu kalınlaşmada hem protein hem de karbonhidrat içerikleri rol almaktadır. Protein içeriğinde görülen artışta özellikle kapiller hücrelerden salgılanan tip IV kollajen artışı önemli iken karbonhidrat içeriğindeki artış enzimatik ve nonenzimatik glukolizasyonla olmaktadır. Bazal membrandaki bu kalınlaşma birkaç mekanizma ile vasküler disfonksiyona neden olmaktadır. Bu mekanizmalardan biri de vasküler hücre metabolizmasındaki değişiklikler ve hücre migrasyonu, hücre yapışması ve büyüme gibi fonksiyonlarda bozulmalardır.

Diabette belirli tip vasküler hücreler etkilenmektedir. Kapiller yapısında diabetten etkilenen hücreler endotel hücreleri ve perisitlerdir. Endotel hücrelerinde aktivasyon ve proliferasyon izlenmekte ve buna bağlı olarak da diabetik mikrodolaşımda, mikroanevrizmalara rastlanmaktadır.

Kollajen depozisyonu, DNA ve protein miktarları gibi yara ile ilgili parametrelerde, diabete bağlı azalmalar saptanmıştır. STZ diabetik sıçanlarda, kollajen depozisyonundaki azalma, azalmış yara gerim kuvvetiyle korele bulunmuştur. İnsan ve hayvan diabet modellerinde elde edilen yara iyileşmesi verilerinde, açık yaraların kontraksiyon oranlarında azalma, azalmış kapiller volüm, azalmış sayıda polimorfonükleer hücreler, artmış ödem, azalmış sayıda fibroblast, azalmış neovaskularizasyon ve artmış enfeksiyon oranları göze çarpmaktadır<sup>2</sup>. Diabete bağlı mikrosirkülasyonda fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Sıçanlarda 1-2 aylık diabet sonucunda deri ve iskelet kaslarına giden kan akımında azalma tespit edilmiştir<sup>16,20</sup>.

Diabetin hiperkoagulabilite ve hiper viskoziteye neden olduğu ve venöz sirkülasyonu olumsuz etkileyerek özellikle anastomozlarda, tromboz riskini 3-4 kat arttırdığı bildirilmiştir. Anostomatik bölgelerde gecikmiş intimal iyileşme göze çarpmaktadır<sup>12,52,54,63</sup>. Diabetik hastalardan alınan plateletlerin, aggregon ajanlara karşı sensevitesi ve adezyon oranı fazladır. Diabetik olgulardan elde edilen plateletlerde arachidonik asit stimülasyonuna bağlı TXA<sub>2</sub> (tromboksan A<sub>2</sub>) ve onun stabil metaboliti olan TXB<sub>2</sub> (tromboksan B<sub>2</sub>) oranları artmakta ve açık glukoz seviyesiyle, bu artış arasında pozitif bir korelasyon görülmektedir. Artmış platelet agregasyonu da, artmış TXA<sub>2</sub> sentezine bağlanabilir<sup>29</sup>. Plasma içinde, platelet aktif Von Willebrand faktörü ve faktör VIII antijeni belirgin şekilde

artmıştır. Bu, intravasküler koagülasyonu ya da oransız üretim veya yıkımı açıklayabilir<sup>27,64</sup>.

Kanın içinde asılı halde dolaşan eritrositler kanın basit bir sıvıdan farklı bir akışkan dinamiğine sahip olmasına sebep olur. İn vivo olarak kanın vizkozitesi akım hızı ile değişir. Yüksek hız, düşük vizkozite ile birlikte. Büyük damarlarda yüksek hızda aksiyel akım vardır. Fakat küçük damarlarda akım şekli belirgin olarak değişir. Kontrolsüz diabette, kırmızı kan hücresi membran proteinlerinde oluşan nonenzimatik glikalizasyon sonucunda eritrosit membranındaki deformabilite, mikrovizkozite gibi bazı fizyolojik özellikler değişmektedir<sup>56</sup>. Mikrodolaşımda hücreler birbirleri ile çarpışır, sıkışır ve rulo formasyonları oluştururlar<sup>54</sup>. Vizkozite normal hematokrit düzeyinde ve normal akım hızında minimal öneme sahiptir, fakat düşük akım hızlarında önemi artar. Venüllerde çap arteriollerden daha geniş olduğu için debi sabit kalırken akım hızı düşer. Akım hızında düşmeye bağlı olarak da vizkozite postkapiller yatakta prekapiller yataktan daha yüksek seviyelere çıkar. Postkapiller rezistans artar, bu da kapiller içi basıncı artırır. Kapiller içi basınç artışı da kapillerlerden doku arasına sıvı kaçışını fazlalaştırır. Dolaşımın koşulları daha da güçleşir. Dolaşımda çamurlaşma, eritrosit-trombosit agregasyonları, mikrotombuslar ile kapiller blokaj ve doku hipoksisi ortaya çıkar. Sonuçta dokuda asidoz, kapiller endotel hasarı ve ilaveten daha fazla agregasyonlar ve trombuslar oluşur.<sup>40</sup>

Hiperglisemi, kırmızı kan hücresi deformabilitesini azaltmakta ve kan viskozitesini arttırmaktadır<sup>49</sup>. Diabete bağlı hipervizkozite ve hiperkoagülasyonun sebepleri: kapiller bazal membran kalınlaşması, endotelin hücre proliferasyonu, platelet agregasyon ve adhezyonunda artma, plateletlerin tromboksan üretiminin artması, endotelial prostasiklin yapımının azalması, lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler ve azalmış plazminojen aktivatör üretimidir<sup>12,16</sup>.

Yeterli mikrosirkülasyon, dokuların ve dolayısıyla derinin yaşamı ve fonksiyonu açısından gereklidir. Otoregülatör mekanizmalar, derinin temel ihtiyaçlarını kontrol eder. Bunların başında en önemlisi vasküler sistemin nöral regülasyonudur. Humoral, metabolik ve fiziksel faktörler vasküler sistemin mikrosirkülasyonuna etki eden unsurlardır. Hiperglisemi direk olarak kan damarlarındaki kan akımı otoregülasyonunu bozmaktadır<sup>50</sup>. Mikrovasküler volüm ve hız azalmaktadır<sup>21</sup>. Diabette, besleyici mikrovasküler yapıların

gözlendiği el ve ayak parmaklarının dorsumunda, kan akımında azalma izlenmiştir<sup>22</sup>.

IDDM geç komplikasyonları arasında, ekstremitelerde, deri ve sübkütan dokuda iskelet kası, myokarda ve sinir sisteminde, kapiller lümenlerde daralma ya da komple oklüzyon ortaya koyulmuştur. Bu dokularda, PAS+ (periodik asit-Schiff) materyal birikimine bağlı kapiller duvarında kalınlaşma, bazal membran genişlemesi ve endotel hücre proliferasyonu görülmektedir. Bu lezyonlar lokal ve segmental olabilir<sup>18</sup>. Bazal membran pasif bir yapısal destek değil, mikrosirkülasyonda vasküler permeabiliteyi belirleyen, endotel hücre bölünme ve migrasyonunu düzenleyen bir yapıdır. Perisitler kontraktıl yapılar olup damar çapını, kan akım hızını, kan akımını düzenleyen otheregülatör cevapları kontrol ederler<sup>58,67</sup>. Periferal kapillerdeki geçirgenlik artışıyla, makromoleküllerin transkapiller trafiği artar ve sonunda kapiller duvarda bu moleküller birikmeye başlar. Özellikle iskelet kası bazal membranlarında Ig G ve albumin birikimi göze çarpmaktadır. Bu birikim ilerledikçe daha ileriki safhalarda progresif kapiller duvar hyalinizasyonu, kalınlaşma, proliferasyon ve intrakapiller tromboz ve luminal obliterasyon görülür. Sonuçta oksijen taşınması zorlaşır ve sirkülatuar bozukluk oluşur<sup>18 57,65 66</sup>.

Diabetteki doku hasarına neden olan diğer bir mekanizma uzun yaşayan proteinlerde (kollajen, lens kristali, hemoglobin gibi) meydana gelen nonenzimatik glukolizasyondur. Nonenzimatik glukolizasyonun kısa süreli etkileri, metabolik enzimleri etkileyerek ortaya çıkar. Nonenzimatik glukolizasyon, glutathion redüktoz enziminin kinetiğini etkiler. Böylece daha fazla serbest radikal aktivitesi ve hücresel hasar oluşur.

Biz çalışmamızda diabet oluşumunu desteklemek ve elde ettiğimiz sonuçları doğrulamak amacıyla perforatör tabanlı flep modeli yanında dorsal tabanlı modifiye McFarlane flebini seçtik. McFarlane flebinde, majör deri kanlanmasını sağlayan direk kütanöz damarlar sırttan kaldırılan flebi beslemektedir. İnsanlarda deri kanlanması daha çok muskükütan damarlarla olmaktadır. Bunun dışında sıçan ve insandaki sirkülatuar sistem birbirine çok yakındır ve farklılıklar daha çok damar boyutları ile ilgilidir. Khouri tarafından tanımlanan kaudal tabanlı 3x10 cm lik modifiye McFarlane flebi, istatistiksel olarak düşük bir standart sapma ile deri nekrozu oluşturmaktadır. Böylece tahmini deri nekrozu



oranlarında isabet artmaktadır. Bu flep deri flebi modeli olarak uygun bir modeldir<sup>34,70</sup>. Sıçanların küçük boyutlarda, kolay bakılabilir, kolay elde edilebilir ve ucuz olması bu hayvanları araştırma projelerinde popüler hale getirmiştir.

Geçen on yıl içinde tamamlanan PTF ler, pediküllü veya serbest flep olarak plastik cerrahideki kullanım yerlerini almışlardır. Meme rekonstrüksiyonundan bası ülserlerine kadar geniş bir yelpazede rekonstrüktif amaçla kullanılan bu fleplerle ilgili hayvan modeli daha önce tanımlanmıştır<sup>37</sup>. Plastik cerrahinin en önemli problemlerinden birisi olan diyabetin perforatör tabanlı fleplere olan etkisi daha önce araştırılmamıştır. Diyabet-perforatör flep canlılığı ilişkisini inceleyen bu çalışmada abdominal bölgeden hazırlanan bir flep kullanıldı. Bunun sebepleri:

- 1) Abdominal duvarda anatomik referansların daha iyi belirlenmesi (ksifoid, pubis, vs.),
- 2) Rektus kası ve perforatörlerinin daha kolay belirlenebilmesi ve diseksiyonu,
- 3) Kanlanmanın aksiyel damarlardan değil, musküküten perforatörlerden gelmesi ve böylece insandaki PTF leri taklit edebilmesidir<sup>37</sup>.

Deneysel diyabet araştırmalarında bir haftalıktan yirmiiki haftalığa dek geniş bir yelpaze içinde diyabetik sıçanlar kullanılmıştır<sup>11,16 20,48,69</sup>. Uzun süreli deneysel çalışmalarda tercih edilen süre altı haftalık diyabetik hiperglisemi periyodudur<sup>48</sup>. Diyabetin kronik komplikasyonlarından olan katarakt dokuzuncu haftada sıçanlarda izlenmeye başlanmıştır<sup>11</sup>. Bizim çalışmamızda diyabetin kronik komplikasyonları ve mikrosirkülatör patolojik değişimlerin ortaya çıktığı on haftalık sürede hiperglisemik sıçanlar kullanıldı. Yapılan histopatolojik incelemelerde, kronik diyabet bulguları (mikrotrombus oluşumu, bazal membran kalınlaşması, vasküleritede azalma vs.) deneysel diyabetik hayvanlarımızda izlenmiştir.

Çalışmamıza 60 adet Wistar albino sıçanla başlanmış, ancak 10 haftalık süresinde 19 adedi kaybedilerek 41 adet sıçan ile çalışmaya devam edilmiştir. Mortalite oranı %31.6'dır. Daha önceki çalışmalarda mortalite oranı, 6 haftalık diyabetik sıçanlarda %37 ve 12 haftalıklarda %45 olarak bildirilmiştir<sup>11</sup>. Deneysel grupta kullanılan diyabetik sıçanlarda bir tanesi 10 haftalık periyotta normoglisemik olduğu için çalışmamızda çıkarılmıştır. Daha önceki

çalışmalarda STZ diabetik sıçanlarda hiperglisemi durumunda spontan remisyon ile normoglisemiye dönüş bildirilmiştir<sup>3</sup>

Bu çalışmada, canlı flep alanını değerlendirmek için, ölçülen yaşayan alan yerine bu alanların toplam flep alanına oranları % olarak verilmiştir. Çünkü flep survisinin ortaya koyulmasındaki en iyi metod, canlı alanın % olarak verilmesidir<sup>39,40</sup>. Bazı otörlere göre, % yaşayan alan değişiklikleri, nekrotik alan büzüşeceğinden, 1. hafta sonunda izlenebilir<sup>51,68</sup>. Nekroz alanlarındaki bir büzüşme nedeniyle, yaşayan flep %'si, nekroz %'sine göre fleplerin canlılığını göstermede daha sabit ve önemlidir. Bu nedenle "sonuç" yaşayan alan ölçülmeli ve bu alan, başlangıçta kaldırılan "toplam flep alanıyla" karşılaştırılarak % survi hesaplanmalıdır. Yaşayan flep alanında meydana gelebilecek yara kontraksiyonuna bağlı, yüzey alandaki küçülme miktarı, ihmal edilebilecek düzeydedir<sup>51,68</sup>.

Diabetik hayvanlarda, diabet kriterleri arasında kilo kaybı, hiperglisemi ve glukozüre ile birlikte önemli bir yer tutmaktadır<sup>48</sup>. Çalışmamızda grupların kendi içlerinde ağırlıkları karşılaştırıldığında, 10 haftalık hiperglisemi süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Diabetik hayvanlarda PTF grubunda ortalama 6 gramlık ve McFarlane grubundan ortalama 2 gramlık bir kilo kaybı olmuştur (tablo 6). Çalışma sırasında kaybedilen sıçanların tamamında aşırı kilo kaybı izlenmiştir. Yaşayan sıçanlarda gözlenen minimal kilo kaybı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ne var ki tüm sıçanlarda kan şekeri düzeyi 200 mg/dl üzerinde olması ve histopatolojik bulgular sıçanların diabetik hale geldiğini kanıtlamaktadır.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, P.T.F. kaldırılan I.grup ve II.grup arasında başlangıç ve preoperatif ağırlıklar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Fakat bu flebin boyutları her bir denekte farklı olduğundan (çünkü anatomik belirgeçlere göre çizilmiş fleplerdir) flep canlı alanları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Bunun anlamı, diabetik ve nondiabetik gruplarda kaldırılan perforatör tabanlı flebin yaşayan alanlarının birbirine yakın olması demek değildir. Çünkü fleplerin kendi içlerinde yaşayan alanları % olarak analiz edildiğinde deneysel gruptaki canlı flep oranı (%41), nondiabetik kontrol grubuna göre (%65) istatistiksel olarak anlamlı bir



şekilde azalmıştır ( $p < 0.035$ ). Bu sonuç, diabetes mellitusda perforatör tabanlı fleplerin canlılığının azalacağını göstermektedir.

Grup III ve IV arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada (hem deney hem kontrol grubunda aynı ölçülerde McFarlane flebi kaldırıldığından) hem yaşayan flep alanı, hem de % canlı flep alanı açısından, diabetik grupta anlamlı bir azalma izlenmiştir (%49-%66  $p < 0,001$ ). İki grup arasında diğer parametreler (kan şekerleri ve ağırlıklar) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu sonuçlar random paternli fleplerde de diabetin flep yaşayabilirliğini olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymaktadır.

Diabetik deney grupları (grup I-%41 canlı flep alanı ve grup III-%49 canlı flep alanı) ve nondiabetik kontrol grupları (grup II-%65 canlı flep alanı ve grup IV-%66 canlı flep alanı) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında hiçbir parametre açısından (ağırlıklar, kan şekerleri, flep alanları, canlı flep alanları vs.) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (tablo 7). Grup I (%49 canlı alan) ve grup III (%49 canlı alan) arasında fark olmaması perforatör tabanlı ve random paternli fleplerin DM'den aynı derecede etkilendiğini göstermektedir. Grup I ve IV arasında, canlı flep alanları (%41-%66) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bu, diabetik bir perforatör tabanlı flebin nondiabetik random paternli bir flepten daha fazla nekroza gittiğini göstermektedir. DM, perforatör tabanlı flebin yaşayabilirliğini, nondiabetik random paternli fleplerin daha altına çekmiştir. Grup II ve III arasında yaşayan flep alanları açısından (%65-%49) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.005$ ). Bu sonuç diabetik random paternli bir flebin yaşayabilir flep alanının nondiabetik perforatör flebe yakın olduğunu göstermektedir. Grup II non diabetik olduğundan daha az nekroz izlenirken, grup III'deki random paternli flebin orijinal boyutları daha büyük olsa da diabet nedeniyle daha fazla nekroza giderek canlı flep alanını azaltmıştır. Bu sonuçlara göre perforatör tabanlı flepler random paternli fleplere göre diabetten daha fazla etkilenmektedir.

Sıçanlardan elde edilen anjiyografiler karşılaştırıldığında, diabetik ve nondiabetik gruplardaki damarlanma yapısı, sayısı ve kalibrasyonu birbirine benzer özellikler içermekteydi. Perforatör flebi besleyen perforatör arter kalibrasyonunda, diabetik ve nondiabetik sıçanlar arasında belirgin farklılık

izlenmedi. McFarlane ve perforatör tabanlı flep gruplarında, flep komşuluğundaki sağlam ciltte, artmış vaskularizasyon göze çarpmaktaydı. Diabetle ilgili yapılan çalışmalarda, makroanjiopatide damar lümenlerinde oklüzyon, ve buna bağlı istemik problemler izlenmemiştir<sup>67</sup>. Diabetik hastalara uygulanan serbest grup ile rekonstrüktif operasyonlar sonrasında, artmış flep kaybına ve iskemik patolojilere rastlanmamış, nondiabetik hastalarla aralarında belirgin farklılık bulunamamıştır<sup>52,53</sup>. Diabetik ayaklarda ölçülen kapiller kan akımında artma ve kapiller dilatasyon izlenmiştir<sup>45</sup>. Tüm bunlar diabetin flep canlılığına etkisinin daha çok mikrosirkülasyon patolojileri ile oluştuğunu göstermektedir. Anjiyografi tekniği ile ancak kalın arterioller izlenebildiğinden mikrosirkülasyon hakkında bize bilgi vermemektedir. Bu yüzden çalışmamızda diabetik ve nondiabetik gruplar arasında belirgin farklılıklar izlenememiştir.

Yara iyileşme biopsilerinde diabetik sıçanlarda azalmış anjiogenez izlenmiştir ve literatür bulgularıyla uyumludur<sup>25</sup>. Mikrotrombus formasyonu ve küçük damarların oklüzyonu, diabetik spesimenlerde izlenmiştir. Diabet için spesifik olan bazal membran kalınlaşması, biopsilerde ileri düzeyde rapor edilmiştir. Viskozite artışı ve buna paralel olarak mikrodolaşımda oklüzyona neden olan kırmızı kan hücreleri rölle formasyonu diabetik spesimenlerde göze çarpmıştır. Diabetik yara sıvılarından alınan örneklerde azalmış enflamatuvar hücre toplulukları, polimorfonükleer hücre sayısında azalma rapor edilmiştir<sup>25</sup>. Bu çalışmada ise yara iyileşme hatlarındaki hücre profili daha çok polimorfonükleer ve mikst hücre topluluklarına kaymaktadır. Nondiabetik spesimenlerde lenfosit ağırlıklı bir profil izlenmiştir. Mikrotrombus oluşumu, rölle formasyonu ve bazal membranda kalınlaşma histopatolojik olarak deney grubunda oluşturulan IDDM modelini desteklemektedir. Nondiabetik grupta bu patolojik bulguların hiçbirine rastlanmamıştır.

Bu çalışmada elde edilen bilgiler ışığında, STZ diabetik sıçanlarda, diabetin perforatör tabanlı flep canlılığını azalttığı ortaya konmuştur. Klinikte sık kullanılan ve son on yılda popüler hale gelen perforatör tabanlı fleplerin rekonstrüktif amaçlarla kullanımı sırasında bu noktaya dikkat etmek gereklidir.

## SONUÇ

Diabetin, perforatör tabanlı flep canlılığına olan etkisini araştırmak ve random paternli fleplerle karşılaştırmak için 41 adet dişi Wister albino kullanılarak bir çalışma planlandı. Deneysel gruplarda, 55 mg/kg dozunda intraperitoneal STZ enjeksiyonu ile diabetik hale getirilen sıçanlarda, 10 haftalık hiperglisemi periyodunu takiben perforatör tabanlı flep ve modifiye McFarlane flepleri kaldırıldı. Kontrol gruplarında sadece taşıyıcı tampon çözeltisi intraperitoneal olarak enjekte edildikten on hafta sonra aynı flepler kaldırıldı. Bir haftalık postoperatif periyodu takiben yapılan canlı flep alanı ölçümlerinde, her iki flebin kaldırıldığı, diabetik deneysel gruplarda, kontrol gruplarına göre, canlı flep alanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Daha önce benzeri yapılmamış olan bu çalışma ile diabetin rekonstrüktif cerrahide sık kullanılan perforatör tabanlı flep canlılığını azalttığı ortaya koyulmuştur.

## ÖZET

İnsülin bağımlı Diabetes Mellitus, yara iyileşmesini geciktirici etkisiyle geniş ve derin yumuşak doku defektlerine yol açabilmektedir. Bu defektlerin kapatılabilmesi için flepler tercih edilen bir yöntemdir. Ne var ki flepler de DM'nin olumsuz etkilerine maruz kalmaktadır. Rekonstrüktif cerrahide yaygın kullanım alanı olan perforatör tabanlı fleplerin canlılığına, diabetin etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı DM'un, streptozotocin-diabetik sıçanlarda kaldırılan perforatör tabanlı flep canlılığına etkisini incelemektir.

Bu çalışmada toplam 41 adet dişi Wistar albino sıçan kullanılmıştır. İki adet diabetik (deneysel) ve iki nondiabetik (kontrol) grup oluşturulmuştur. Sıçanlarda diabet modeli oluşturulurken STZ 55 mg/kg dozunda intraperitoneal enjeksiyonu, sitratlı tampon çözeltisi içinde uygulanmıştır. Kontrol gruplarında ise sadece sitratlı tampon çözeltisi intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. On haftalık hiperglisemiye takiben diabetik deneysel gruplarda, perforatör tabanlı flep ve modifiye Mc Farlane flepleri kaldırılmıştır. Aynı flepler kontrol grubuna uygulandıktan sonra postoperatif 7. gün fleplerin canlılıkları, milimetrik kağıt yardımıyla ölçülmüş; anjiyografileri çekilmiş ve histopatolojik inceleme için deri biopsileri alınmıştır.

Diabetik gruplarda flep canlılığının, nondiabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalma perforatör tabanlı fleplerde %24 ( $p < 0.05$ ) ve Mc Farlane fleplerinde %17 ( $p < 0.001$ ) kadardır. Grupların kendi içlerinde, sıçanların 10 haftalık hiperglisemik dönemi içinde ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Deneysel gruplarında deri biopsilerinin histopatolojik incelemelerinde DM'a özgün değişikliklere rastlanırken kontrol gruplarında bu bulgulara rastlanmamıştır. Sıçanlardan elde edilen mikroanjiyografilerde deneysel ve kontrol grupları arasında vaskularizasyon, damar çapları ve damarsal ağ açısından farklılığa rastlanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada STZ-diabetik sıçanlarda diabetin, perforatör tabanlı ve random paternli fleplerde yaşayabilir alanları anlamlı şekilde azalttığı ortaya koyulmuştur. Bu sonuçlar diabetli hastalardaki geniş yumuşak doku defektlerinin kapatılmasında kullanılan perforatör tabanlı ve random paternli

fleplerin de olumsuz yara iyileşmesinden etkilendiğini ve risk altına girdiğini göstermektedir.

Yaygın yumuşak doku defekti olan diabetli hastalarda kullanılan perforatör tabanlı ve random paternli deri flepleri diabetin olumsuz yara iyileşmesi patofizyolojisinden etkilenmektedir. Bu fleplerin tamamen veya kısmen nekroza gitmesi hem hastanın bir sonraki rekonstrüksiyon şansını azaltmakta hem ekstremitte amputasyon riskini artırmakta hem de tedavi süresini uzatmaktadır. Bu yüzden perforatör tabanlı ve random paternli flepler diabetli hastalarda kullanılacağı zaman flep kaybı ve nekroz oranlarının artabileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Robert Berkow, M.D., ; Merck manual of diagnosis and therapy. Merck Sharp and Dohme Research Lab., 15<sup>th</sup> edition, 1987, 1069
2. Milad S. Bitar, ; Glucocorticoid dynamics and impaired wound healing in diabetes mellitus. Am. J. Pathol., 1998 vol:152;547-554.
3. Greenwald D.P., Shumway S., ; Endogenous versus toxin-induced diabetes in rats: a mechanical comparison of two skin wound healing models. Plast. Reconstr. Surg., 1993 vol:91:1087
4. Yue D.K., McLennan S., ; Effects of experimental diabetes, uremia, and malnutrition on wound healing. Diabetes, 1987 vol:36(3); 295-299
5. Fahey T.J., Sadaty A., ; Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. J. Surg. Res., 1991 vol:50(4); 308-313
6. Bitar M.S., Labbad Z.N., ; Transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-I in relation to diabetes-induced impairment of wound healing. J. Surg. Res., 1996 vol:15(1); 113-119
7. Seifter E., Rettura G., ; Impaired wound healing in streptozotocin diabetes. Prevention by supplemental vitamin A. Ann. Surg., 1981 vol:194(1); 42-50
8. Kroll S.S., Rosenfield L., ; Perforator-based flaps for low midline defects. Plast. Reconstr. Surg., 1998, 81:561.
9. Koshima I., Moriguchi T., Soeda S., Kawata S., ; The gluteal perforator based flap for repair of sacral pressure sores. Plast. Reconstr. Surg., 1993, 91:678.



10. Rendell M.S., Kelly S.T., ; Decreased skin blood flow early in the course of streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat. *Diabetologia*, 1993 vol:36; 907-911
11. Babovic S, Shin M.S., ; Flap tolerance to ischaemia in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *British j. plast. surg.*, 1994 vol:47; 15-19
12. Colen B.L., Stevenson A., ; Microvascular Anastomotic Thrombosis in experimental diabetes mellitus. *Plast. reconstr. surg.*, 1997 vol:99;156-162
13. Bone A.J., Gwillam D.J., ; Animal models of insulin-dependent diabetes mellitus. *Textbook of diabetes* 1998 chapter16
14. Gamse R., Jansco G., ; Reduced neurogenic inflammation in streptozotocin-diabetic rats due to microvascular changes but not to substance P depletion. *European j. pharmacology*, 1985 vol:118; 175-180
15. Frosch P.J., Czarnetzki B.M., ; Effect of retinoids on wound healing in diabetic rats. *Arch dermatol res.*, 1989 vol:281; 424-426
16. Kassab J.P., Guillot R., ; Renal and microvascular effects of an aldose reductase inhibitor in experimental diabetes biochemical, functional and ultrastructural studies. *Biochemical pharmacology*, 1994 vol:48(5); 1003-1008
17. Cameron N.E., Cotter M.A., ; Antioxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 1994 vol:37; 449-459
18. Zatz R., Brenner B., ; Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *The american journal of medicine*, 1986 march vol:80:443-453

19. Nyengaard JR, Rasch R, ; The impact of experimental diabetes mellitus in rats on glomerular capillary number and sizes. *Diabetologia*, 1993 vol:36; 189-194
20. Hill M.A, Larkins R.G, ; Alterations in distribution of cardiac output in experimental diabetes in rats. *Am. J. Physiol*, 1989 vol:257; 571-580
21. Rendell M, Bergman T, ; Microvascular blood flow, volume and velocity measured by laser doppler techniques insulin dependent diabetes. *Diabetes* 1989, vol:38; 819-824
22. Rendell M, Bamisedun O, ; Diabetic cutaneous microangiopathy. *Am. J. Med.* 1992 vol:93(6); 611-618
23. Logerfo F.W, Gibbons G.W, ; Chronic complications of diabetes: vascular disease of the lower extremities in diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics* 1996 june vol:25(2) 439-445
24. Barr L.C, Joce A.D, ; Microvascular anastomoses in diabetes: an experimental study. *Br. j. plast. surg.* 1989 vol:42(1); 50-53
25. Tschoepe D, Driesch E, ; Exposure of adhesion molecules on activated platelets in patients with newly diagnosed IDDM is not normalized by near-normoglycemia. *Diabetes* 1995 vol:44(8); 890-894
26. Tschoepe D, Roesen P, ; Platelets in diabetes: the role in hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin thromb hemost* 1993 vol:19(2); 122-128
27. Colwell J.A, Nair R.M, ; Platelet adhesion and aggregation in diabetes mellitus. *Metabolism* 1979 vol:28(1); 394-400
28. Colwell J.A, Halushka P.V, ; Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes* 1976; 25 (2 SUPPL): 826-31

29. Halushka P.V., Rogers R.C., ;Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. J Lab. Clin. Med 1981 Jan;97(1): 87-96
30. Daniel , R.K., Kerrigan C.L., ; Principles and physiology of skin flap surgery. Plastic surgery Mc Carthy 1990 vol(1): 275-328.
31. George B., Lamberthy H., ; Flaps: Physiology, principles of design, and pitfalls. Mastery of plastic and reconstructive surgery. Mimis Cohen 1994 Vol:1 chapter 5
32. Uhl E., Rösken F., ; Reduction of skin flap necrosis by transdermal application of buflomedil bound to liposomes. Plast. reconstr. surg 1998 vol:102; 1598
33. Eren S., Rübber A., ; Assessment of microcirculation of an axial skin flap using indocyanine green fluorescence angiography. Plast. reconstr. surg. 1995 vol:96; 1636-1649
34. Dunn R.M., Mancoli M.D., ; Flap models in the rat: A review and reappraisal. Plast. reconstr. surg. 1992 vol:90; 319-328
35. Dennis C. Hammond, M.D., Ronald D. Brooksher, ; The dorsal skin-flap model in the rat: Factors influencing survival. Plast. and recons. sur. February 1993, vol.91,no 2;316-321
36. Charles B. Cuono, M.D., Ph.D., Ralph Marquetant, ; Critical role of phosphagens in energy cascade of cutaneous ischemia and protective action of phosphocreatinine analogues in skin flap survival. Ege Özgentaş, M.D.. May 1998,vol: 101,no:6.

37. H. Seçkin Okşar, M.D., O. Koray Coşkunfırat, M.D., H. Ege Özgentaş, M.D. Perforator-based flap in rats: a new experimental model. *Plast. and recons. sur.* July 2001, vol:108,no:1
38. O. Koray Coşkunfırat, M.D., H. Seçkin Okşar, Ege Özgentaş, M.D., Effect of delay phenomenon in the rat singal perforator based abdominal skin flap model. *Annals of plastic surgey*, vol:45, no:1, july 2000.
39. Yang D., Morris S.F., ; Comparison of two different delay procedures a rat skin flap model. *Plast. Reconstr. Surg.*,1998 vol:102; 1591-1597
40. Aker J.S., Mancoll J., ; The effect of pentoxyfilline on random-pattern skin flap necrosis induced by nicotine treatment in the rat. *Plast. Reconstr. Surg.* , vol:100; 66, 1997.
41. George L. King M.D., Michael Brownlee, M.D., ; The cellular and molecular mechanism of diabetik complications. *Endocrinology and metabolism clinics*, vol:25, no:2, june 1996
42. P.J. Watkins, ; The history of diabetes mellitus. *Textbook of diabetes*, 1998, chapter 1.
43. Atiyen B.S., Sfeir R.E., ; Preliminary arteriovenous fistula for free-flap reconstruction the diabetic foot. *Plast. Reconstr. Surg.*,1995 vol:95;1062-1069
44. Norman Weinzweig, Brian W.Davies, ; Foot and ankle reconstruction usingthe radial forearm flap: a review of 25 cases. *Plast. Reconstr. Surg.* , 1998 vol:102; 1999-2005
45. M.D. Flynn, M.E.Edmonds, ; Direct measurement of capillary blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia*, 1998, 31; 652-656.

46. Cantürk N.Z., Vural B., Esen N., ; Effects of granulocyt-macrophage colony-stimulating factor on incisional wound healing in an experimental diabetic rat model. *Endocr. Res.*, Feb1999; 25(1:105-16).
47. Roger Stanling, Erik Hagg, Sture Falkmer, ; Stereological studies on the rat small intestinal epithelium. *Virchows arch (Cell pathol)*, 1984, 47:263-270.
48. Rao L.G., Kung M.S., ; Effect of long term and short term diabetes on the parathyroid hormone sensitive rat renal adenylate cyclase: correlation with vitamin Diabet metabolism. *Can J. Pharmacol.* Vol:66:1313-1318
49. Rendell M., Fox M , ; Effects of glycemic control on red cell deformability by using the cell transit time analyzer. *J. Lab. Clin. Med.*, 1991 June; 117(6); 500-4.
50. Renaudin C., Michoud E., Impaired microvascular responses to acute hyperglycemia in type I diabetic rats. *J. Diabetes Complications* 1999Jan-Feb vol:13(1); 39-44
51. Bayramiçli M., Yılmaz B.;Experimental skin flaps. *Annals of Plast Surg.* 1998; vol:41:185-190
52. Cooley B.C., Hanel D. P. ; The influence of diabetes on free flap transfer:I. Flap survival and microvascular healing. *Annals of Plast. Surg.* 1992 vol:29; 58-64.
53. Cooley B.C.,Hanel D.P. ; The influence of diabetes on free flap transfer:II.The effect of ischemia on flap survival. *Annals of Plast. Surg.* 1992 vol:29; 65-69
54. Brian C. Cooley, ; Effect of experimental diabetes mellitus on vessel thrombosis. *Plastic and reconstructive surgery*, march 1994, vol:101, no:3

55. Hill MA, Hobbs JB, ; Diabetic vasculopathy in the rat: an in vivo microscopic study of the circulation. *Horm Metab. Res.*, december 1984,16 Suppl1: 63-6.
56. Kennedy L., Boynes J. M.,; Rewiev articles. Non enzymatic glycosylation and chronic complications of diabetes:an overview. *Diabetologia* 1984 vol:26;93-98.
57. Lorenzi M., Cagliero E.,; Glucose toxicity for human endothelial cells in culture. Delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death. *Diabetes* 1985 Jul.;34 (7): 621-7.
58. Forrester J. V., Knott R. M.,;Pathogenesis of diabetic retinopathy and cataract. *Textbook of diabetes (second edition)*.1997 chapter 45:1-2.
59. Guyuron B., Raszeuski R.,; Undetected diabetes and plastic surgeon. *Plast. and Recons. Surg.*1990;vol:86;471-473.
60. Lillienfeld D.E., Vlahov D., ; Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am. J. Infect Control*, 1998 February; 16(1):3-6.
61. Takada T., Kamei Y.,; Effect of omental lipid fraction on enhancement of skin flap survival. *Annals of Plas. Surg.*1998 vol:41;70-74.
62. Fu-Chan Wei, M.D., Vivek Jain, ; Confusion among perforator flaps: What is a true perforator flap? *Plast. and recons. sur.*,march 2001, vol:107, no:3.
63. Gray P. R., Yudkin S. J.,; Diabet and cardiovascular disease. *Textbook of diabetes (second edition)*.1997 chapter 57
64. Ceriello A., ; Coagulation activation in diabetes mellitus:The role of hyperglycemia and therapeutic prospeprs. *Diabetologia* 1993 vol:36; 1119-1125.



65. Shore A.C., Tooke J.E., ; Microvasculer function and hemodynamic disturbances in diabetes mellitus and its complications. Textbook of diabet second edition 1997 chapter:43.
66. Giugliano D., Paolisso G., ; Oxidative stress and diabetic vasculer complication. Diabetes care 1996 vol:19(3) 257-407.
67. Logerfo F.W., Gibbons G.W., ; Chronic complications of diabetes: vasculer disease of the lower extremities in diabetes mellitus. Endocrinology and metabolism clinics 1996 june vol:25(2) 439-445 .
68. Kuzon M.W., ; Quantitative assesment of skin flap survival Plast. and reconstr. surg. 1984, vol:74;847.
69. Moore S.A., Bohlen H.G., ; Cellular and vessel wall morphology of cerebral cortical arterioles after short-term diabetes in adult rats. Blood vessel 1985 vol:22(6); 265-277.
70. Michael F. Angel, M.D., ; The dorsal skin flap model in the rat. Plast. and recons. sur., 1993, vol:92, no:6-1203.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ