



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK SIÇANLARDA CAPTOPRİL VE ANGIOTENSİN II
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN RANDOM PATERN DERİ FLEPLERİNİN
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Binevş Heja AYGÖREN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



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

**DİYABETİK SIÇANLARDA CAPTOPRİL VE ANGIOTENSİN II
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN RANDOM PATERN DERİ FLEPLERİNİN
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Bineş Heja AYGÖREN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selçuk AKIN

BURSA – 2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş	1
1.Deri.....	3
A.Derinin Anatomisi	3
B.Derinin Nörovasküler Yapısı	4
2.Flepler.....	5
A. Fleplerin Sınıflaması	5
B. Flep Fizyolojisi	10
C. Flep Kaybı	11
D.Reperfüzyon Hasarının Mekanizması.....	14
E. Deri Flep Canlılığını Arttırmaya Yönelik Tedaviler	15
F.Sıçan Random Patern Flep Modelleri	19
3. Yara iyileşmesi ve Diyabet.....	21
A. Deneysel Diyabet	23
4.Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi	25
A. Anjiotensin II ve Reseptörleri	26
B. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri.....	27
Gereç ve Yöntem.....	30
Bulgular	35
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	52
Teşekkür	69
Özgeçmiş.....	70

ÖZET

Diyabet; vasküler komplikasyonları nedeniyle doku dolaşımını olumsuz etkileyen ve bunun bir sonucu olarak doku hasarına yol açan bir hastalıktır. Diyabetin neden olduğu bu doku hasarı; böbrek ve göz gibi önemli organları etkilediği gibi deriyi de etkilemektedir. İyi regüle edilememiş diyabette gözlenen kan şekeri yüksekliği ve yan ürünlerine bağlı gelişen endotel disfonksiyonu ve dolaşım bozukluğu yara iyileşmesini ve deride yapılan operasyonları (örneğin; deri flepleri) olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla da, kan şekerinin düzenlenmesine ilave olarak, derideki kan dolaşımının da artırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Diyabetin flep yaşayabilirliği üzerindeki olumsuz etkilerine rağmen flep operasyonları diyabetik hastalarda sıklıkla yapılmaktadır. Literatüre baktığımızda sağlıklı sıçanlarda çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, diyabetik sıçanlarda yapılmış deneysel çalışma sayısının sınırlı olduğunu gördük.

Çalışmamızda streptozotosin (STZ) ile 55 mg/kg olarak, intraperitoneal (i.p.) yolla deneysel diyabetik hale getirilen Spraque- Dawley sıçanlarda, flep nekrozunun azaltılması için captopril ve angiotensin II kombinasyon tedavisinin etkileri araştırıldı. Deneyselde ağırlıkları 200-300g olan 45 adet dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar K (sağlıklı kontrol), A (Angiotensin II), A+C (Angiotensin II+Captopril), C (Captopril), SF (Serum fizyolojik) olmak üzere; her grupta 9 tane sıçan olan 5 gruba ayrıldı. Bu gruplardan biri (K) sadece sodyum sitrat tamponu verilmiş olan sağlıklı kontrol gurubunu oluştururken, diğer dört grup (A, C, A+C, SF) sodyum sitrat tamponu içinde çözünmüş Streptozotosin (STZ) ile diyabetik hale getirilmiş grupları oluşturmaktadır. Streptozotosin tatbikinden 48 saat sonra, sıçan kuyruklarından intravenöz (i.v.) yolla alınan kanların glukoz seviyeleri glukometre cihazı ile tespit edildi ve kan şekeri seviyesi 250 mg/dL'nin üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Bu şekilde deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda, bir hafta sonra

tekrar glukometre ile kan glikoz değerleri ölçüldü. Bir hafta sonunda da kan glikoz değerleri 250mg/ dl üzerinde olan sıçanlar diyabetik grupları oluşturmak için çalışmaya alındı. 8. haftanın sonunda tüm guruplardaki sıçanların sırt bölgelerinden, intraperitoneal (i.p.) ketamin anestezisi altında 3X8 cmlik modifiye Mc Farlane flebi kaudal tabanlı olarak tam katlı kaldırıldı.

Sıçanlar postoperatif 7. günde sakrifiye edildi ve makroskopik olarak fleplerde oluşmuş olan nekroz oranları değerlendirildi. Ayrıca fleplerin sağ distal, sağ proksimal, sol distal, sol proksimal olmak üzere 4 ayrı bölgesinden alınan eksizyonel biyopsiler histopatolojik olarak dört parametre yönünden incelendi.

Çalışmamızın sonuçlarına göre diyabetik olan sıçanlarda captopril ve angiotensin II ayrı ayrı ve birlikte uygulamalarının diyabetik serum fizyolojik (SF) grubuna göre anjiogenezisi arttırdığını tespit ettik ($p < 0.05$). Captopril ve angiotensin II kombinasyon tedavisi ile flep canlılık oranının captopril ve serum fizyolojik grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık ($p < 0.05$).

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, captopril, angiotensin II, flep yaşayabilirliği.

SUMMARY

The Effects of the Captopril and Angiotensin II Combination Therapy on Survival of Random Pattern Skin-Flaps in Diabetic Rats

Diabetes mellitus; due to its vascular complications it effects tissue vascularity negatively and as a result of that it causes tissue damage. The tissue damage caused by diabetes mellitus effect skin alongside within kidney and eye. Blood glucose elevation in unregulated diabetes mellitus, endothelium disfunction depending on secondary products and vascular disfunction effect wound healing and skin based operations negatively (for example: skin flaps). Related to that , addition to blood glucose regulation , the need of skin vascularity increase has appeared. Notwithstanding diabetes mellitus`s negative effect on flep survival, flap operations are often performed on these patients. When we searched the database, we have seen in spite of there are several studies on rats, there are few experimental studies performed on rats which have diabetes mellitus.

In our study, the effects of the combination therapy of Captopril and Angiotensin II for reducing flap necrosis on Spraque – Dawley rats which are experimantally gained diabetes mellitus by injecting 55 mg / kg streptozotocin (STZ) intraperitoneally (i.p.) was investigated. In our experiments 45 female rats which variates 200 – 300 gr has been used. Rats has been split up into 5 groups contains 9 rats. The groups has been named as K (healty) , A (Angiotensin II), A + C (Angiotensin II + Captopril), C (Captopril), SF (Salin). In group K, only sodium citrate solution has been injected to healty rats. In other groups (A, C, A+C, SF), streptozotocin dissolved in sodium citrate solution injected to rats which have diabetes mellitus.

48 hours after streptozotocin (STZ) injection, intravenous blood sample has been gathered from rats` tails. The rate of > 250 mg/ dL on glucometer device has been accepted as diabetes mellitus. In this pattern, 1 week later the same blood sample gathered again and the rats which have > 250 mg/ dL value counted into study. At end of eighth week from all rats` back region, 3 x 8 cm full thickness modified Mc Farlane flap elevated under ketamin anesthesia.

The rats had been sacrificed seventh day postoperatively and the necrosis areas of the flap had been analyzed macroscopely. Also, the excisional biopsies taken from right proximal, right distal, left proximal and left distal areas of the flap had been analyzed histopathologically.

Our study's results suggests that; use of Captopril and Angiotensin II on diabetic rats, combined or seperated, has an increasing effect on angiogenezis compared to salin enjected rats ($p < 0.05$). The results are similar to other studies. Captopril and Angiotensin II combination therapy flap survival rate has a significant difference comparing captopril only and salin groups ($p < 0.05$).

Key words: Diabetes mellitus, captopril, angiotensin II, flap

survival.

GİRİŞ

Diyabetes mellitus yüksek prevalansı, hastanın fiziksel ve psikolojik durumu üzerinde potansiyel zararları nedeniyle en önemli sağlık sorunudur (1,2). Diyabetes mellitus, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize, kronik ve hemen hemen bütün sistemlerde bozukluklar yapabilen bir hastalıktır. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlar diyabetik hastalar için başlıca mortalite, morbidite ve sakatlık nedeni olmaya devam etmektedir. Yapılan birçok çalışmaya göre diyabetik hastalarda hemoreolojik sistemde önemli bozukluklar oluşmaktadır (3,4). Diyabetiklerde eritrositlerin şekil değiştirme yeteneği (deformabilitesi) azalmıştır, agregasyonda artış vardır ve bunun sonucu olarak tam kan viskozitesinde artma ortaya çıkmaktadır (5,6). Bunun sonucu mikrosirkülasyon bozulmakta, doku hipoksisi, doku hasarı meydana gelmektedir (7). Karandikar ve ark. (8) diyabetik ayaklı olgularda tam kan ve plazma viskozitesinde artış olduğunu, bu artışın kronik komplikasyonlarla ve metabolik kontrol düzeyi ile korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir. Dolayısıyla flep yaşayabilirliğinin en önemli komponenti olan mikrosirkülasyondaki yeterli kan akımı diyabette sağlanamamakta ve özellikle dolaşımın zaten zayıf olduğu distal bölgede nekrozlar daha sık görülmektedir. Diyabetin bu olumsuz etkilerine karşın diyabetik hastalarda doku defektlerinin onarımında deri flepleri oldukça sık kullanılmaktadır. Dolayısıyla da, kan şekerinin düzenlenmesine ilave olarak, derideki kan dolaşımının da arttırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Diyabetik ve sağlıklı sıçanlarda flep yaşayabilirliği ve arttırılmasına yönelik birçok deneysel çalışma mevcuttur. Deneysel çalışmalar, flep vaskülaritesi arttırıldığında iskemik flebin canlılığının arttığını göstermiştir (9,10).

Anjiogenezis, yani var olan endotel hücrelerin göçü ve çoğalmasıyla gelişen yeni damar oluşumu iyi bir yara iyileşmesi için esastır (11). Anjiogenezis çok aşamalı, bir çok faktör tarafından kontrol edilen

kompleks bir süreçtir. Deri ve kas fleplerinde iskeminin kendisi anjiogenezis için uyarıcı bir faktördür ve geciktirme işlemi (delay fenomeni) uygulandığında flep yaşayabilirliğinin artmasındaki muhtemel mekanizmadır (12-14). İskemik fleplerde yaşayabilirliği arttırmak amacıyla, anjiogenezisi uyarmak için büyüme faktörleri de dahil olmak üzere bir çok ajan denenmektedir (15,16).

Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) kan basıncını düzenleyen bir sistem olup böbrekler ve damarlar üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda anjiotensin reseptörlerinin deri de dahil olmak üzere bir çok organda bulunduğu ve iskemi durumunda arttığı gösterilmiştir (17-19). Anjiotensin II (Ang II), Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) yoluyla Anjiotensin I' den (Ang I) oluşturulan ve vazokonstriktör peptittir. Yapılan bazı çalışmalarda anjiotensin II'nin sıçan kremaster kasında mikrodamar yoğunluğunu arttırdığı, koryoamniyonik membranda anjiogenezisi arttırdığı ve vasküler düz kas hücrelerini uyardığı gösterilmiştir (20-22). Anjiotensin II vasküler düz kas hücrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırarak endotelial hücre çoğalmasını, göçünü ve anjiogenezisi uyarır (23-28). Captopril, sülfidril grubu içeren bir ACE inhibitörüdür. ACE inhibitörlerinin anjiogenezis üzerindeki etkileri üzerinde yapılmış birçok tartışmalı yayın mevcuttur (29). Bazı çalışmalar captopril uygulanan sıçanlarda korneada neovaskülarizasyonun inhibe olduğunu gösterirken, bazıları ise aksine ACE inhibitörlerinin sıçan kol kaslarında, siyatik sinirde, koroner damarlarda kapiller yoğunluğu arttırdığını ve tavşan iskemik kalça kemiğinde anjiogenezisi uyardığını göstermiştir (30-36). Pazoki ve ark.'nın (37) yaptığı bir çalışmada ACE inhibitörü olan enalapril'in subkutan uygulamasının doz bağımlı olarak sıçan sırtından kaldırdıkları random patern flepte nekrozu azalttığını göstermişlerdir. Tufan ve ark. (38) captopril ve anjiotensin II kombinasyon tedavisinin sağlıklı sıçanlarda abdominal deri flebinde anjiogenezisi, dolayısıyla flebin vaskülaritesini ve yaşayabilirliğini arttırdığını göstermişlerdir.

Biz de bu çalışmadan yola çıkarak deneysel diyabet haline getirdiğimiz sıçanlarda captopril ve anjiotensin II kombinasyon tedavisinin

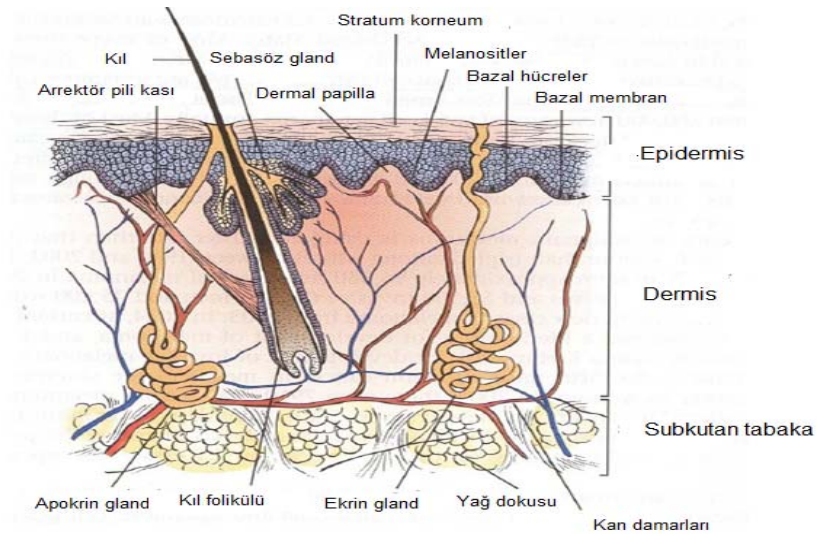
sıçan sırtından kaldırdığımız random patern flep yaşayabilirliğine ve yara iyileşmesine olumlu etkinlerinin olup olmadığını klinik gözlem ve histopatolojik olarak değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

1.DERİ

A.Derinin Anatomisi

Duyu ve koruyucu organ olarak görev yapan, 1,8 m²' lik yüzey alanıyla insan vücudunun en büyük organı olan deri vücut ağırlığının % 16'sını oluşturur. Epidermis, dermis ve hipodermis doku olmak üzere üç tabaka içerir. Derinin epidermis tabakası erken embriyo evresinde gelişir. Çevresel faktörlere karşı fiziksel ve kimyasal bariyer oluşturan en dış tabaka epidermis; keratinize hücreler ve melanositler olmak üzere iki hücre çeşidi içeren, çok katlı squamöz epitelden oluşur. Mezodermden gelişen dermis, ortalama 1-2mm kalınlığında olup destekleyici hücreli matriks içerir. Derinin kıvam ve elastikiyetini temin eden tabakadır. Epidermisle teması olan tabakası papiller tabakası, kalanı retinaküler tabaka olarak bilinir. Dermiste kan ve lenf damarları, yağ bezleri, kıl folikülleri, deri kasları ve çeşitli duyu alan sinirler bulunur. En önemli yağ deposu olan hipodermis, gevşek areolar doku ile birlikte yağ hücreleri barındırır, derin yüzeyi altındaki kas fasyasına sıkıca bağlıdır (Şekil-1).

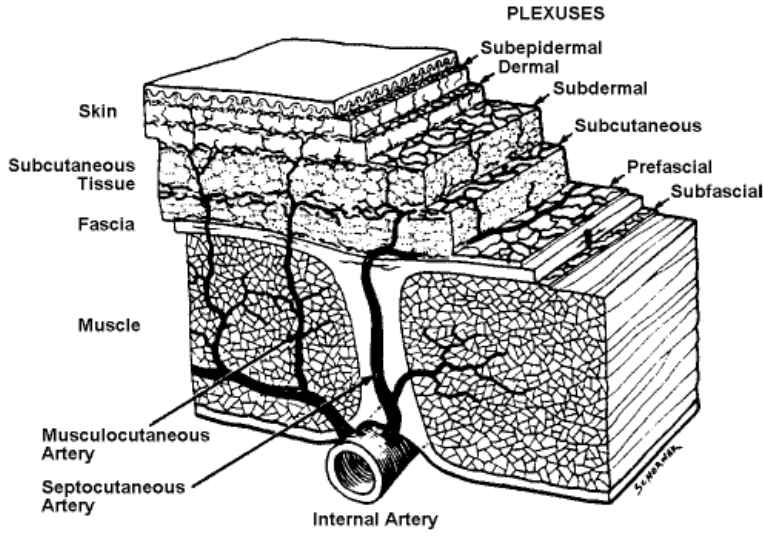


Şekil-1: Derinin anatomisi.

B.Derinin Nörovasküler Yapısı

Derinin kanlanması, deriye oksijen sağlamanın yanında, bu kan akımı sayesinde, termoregülatuar ve immünolojik bir dizi işlev yerine getirilmiş olur. Deriye olan kan akımı, aortadan kaslara kanı getiren segmental arterler, kaslara nutrisyonel desteği sağlayan perforatör arterler, ve derinin termoregülasyonunu ve beslenmesini sağlayan kutanöz arterler olmak üzere üç fonksiyonel üniteye bölünebilir. Segmental arterler; aortadaki perfüzyon basıncı ile, genellikle ven ve sinir eşliğinde kasların altında seyreder. Perforatör damarlar; segmental arterlerin dalları olup kasları besler ve segmental arterlerden deri dolaşımına ark oluşturur. Kutanöz damarlar; deriye dik seyreden muskulokutan arterler ve paralel seyreden direk kutanöz (septokutanöz) damarları içerir. Direk kutanöz ve muskulokutanöz arterler, dermal ve subdermal pleksus olarak adlandırılan damar ağına boşalırlar (Şekil-2). Kutanöz mikrosirkülasyon retinakuler dermisteki besleyici kapiller ağ ile papiller dermisteki arteriovenöz şantları içerir. Prekapiller sfinkter olarak görev yapan arterioller kan akımını düzenler. Bu sfinkterler; lokal hipoksemi, hipertermi ve metabolik yan ürünler artışı durumunda dilatasyona uğrayarak kan akımını arttıırırlar.

Derinin sinir sistemi duyu ve sempatik sinirlerden oluşur; duyu sinirleri dermatomları oluşturarak segmental şekilde dağılır, sempatik sinirler ise arteriollerin çevresinde gözlenir ve norepinefrin salgılar.



Şekil-2: Derinin kanlanması.

2.FLEPLER

Flep vücudun belli bölgelerinden hazırlanan, kendine ait kan akımına dayalı olarak nakledilen doku parçasıdır. Flep cilt, ciltaltı, fasya, kas, kemik ya da bu dokuların bir kısmını birarada barındırabilir. Hazırlandığı bölgeye verici (donör) alan, taşındığı bölgeye alıcı (recipient) alan denir. Flepler travma yada cerrahi eksizyon sonrası oluşan doku defektlerinin örtümü, greft için kanlanan bir zemin oluşturma, duyu desteği, zayıf kan akımı olan bölgelerin kanlanmasının artırılması amaçlı kullanılabilir.

A. Fleplerin Sınıflaması

Flepleri kan desteği, transfer yöntemi ve doku içeriğine göre 3 ana kategoride sınıflamak mümkündür.

A- Kompozisyonuna Göre Flepler: Bu sınıflama altında flepler içerdikleri dokunun tipine göre sınıflandırılırlar:

- Kutanöz flepler
- Fasiyokutan flepler
- Kas ve kas-deri flepleri
- Osseokutanöz flepler
- Kompozit flepler
- Duyusu olan flepler

B- Hareket Şekline Göre Flepler:

1) Lokal Flepler:

- Rotasyon Flebi
- Transpozisyon Flebi
- İnterpolasyon Flebi
- İlerletme Flepleri

2) Uzak Flepler:

- Direkt Flepler
- İndirekt Flepler: Tüp Flepler
- Serbest Flepler

C- Vasküler Anatomiye Göre Flepler:

- 1) Random Patern Deri Flepleri (Kutanöz Flepler)
- 2) Aksiyel Patern Flepleri (Arteriyel Kutanöz Flepler)

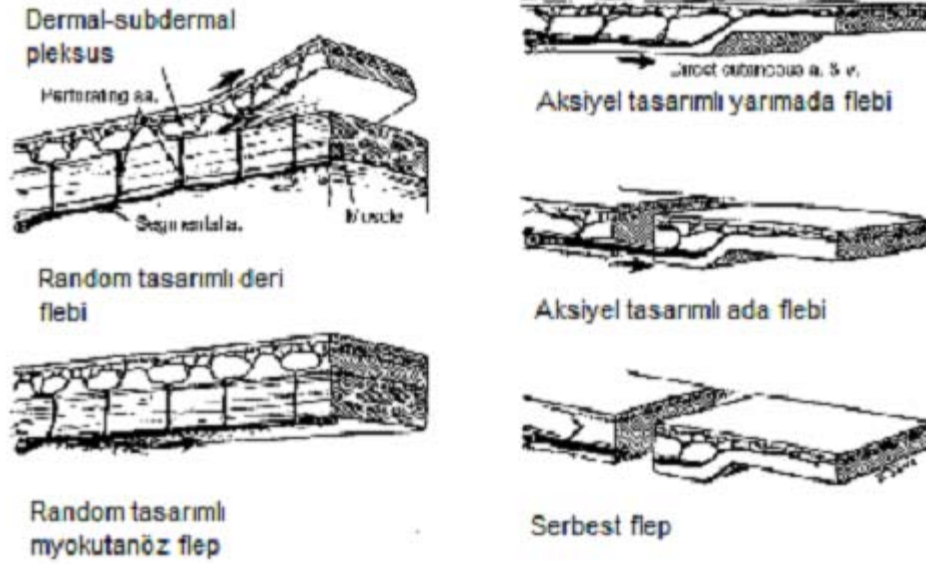
Random Patern Deri Flepleri

Random patern deri fleplerinin kanlanması direk kutanöz, muskulokutanöz, fasyakutanöz damarlardan kaynaklanan arterioller tarafından perfüze edilen dermal-subdermal pleksuslar yoluyla olur. Random flepler çoğunlukla lokal rekonstrüksiyonlarda rotasyon, transpozisyon ilerletme şekilleriyle kullanılırlar, uzunluk açısından sınırlıdırlar. Güvenli beslenme için flebin en boy oranı $\frac{1}{2}$ sınırları içinde kalmalıdır (Şekil-3).

Aksiyel Patern Deri Flepleri

Aksiyel patern deri flepleri, uzun akslarında spesifik arteriovenöz sistem içerir, bu yüzden yaşama şansı random patern flebe göre daha

fazladır. Baş ve boyun rekonstruksiyonunda kullanılan deltopektoral flep ile, orta hat alın flebi örnek olarak verilebilir (Şekil-3).

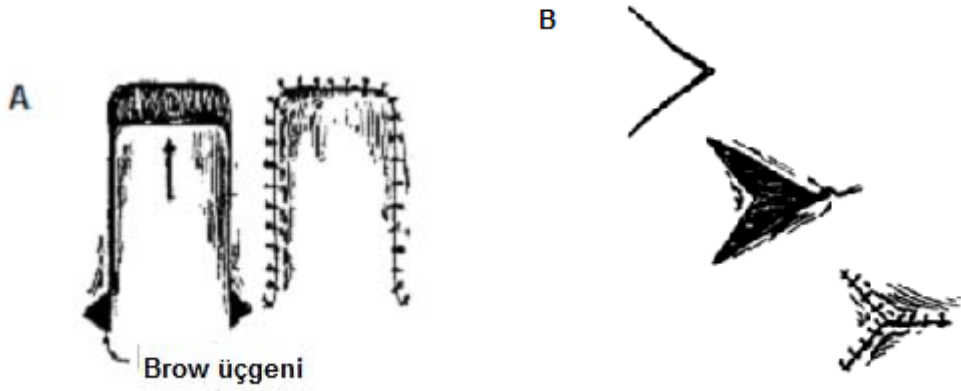


Şekil-3: Fleplerin kan akımına göre sınıflandırılması.

Lokal Flepler

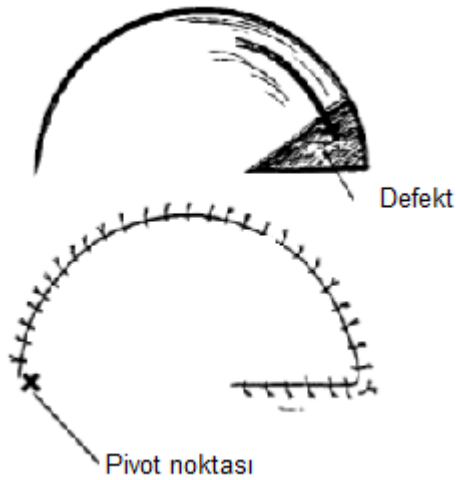
Lokal flepler; verici alana komşu olan defektlerin kapatılmasında kullanılırlar ve hareket eksenlerine göre ilerletme, rotasyon, transpozisyon ve interpolasyon olarak sınıflandırılırlar.

İlerletme flepleri, direk defektin içine doğru kayarlar. Tek ya da bi pediküllü, V-Y, Y-V ilerletme flepleri şeklinde kullanılırlar (Şekil-4).



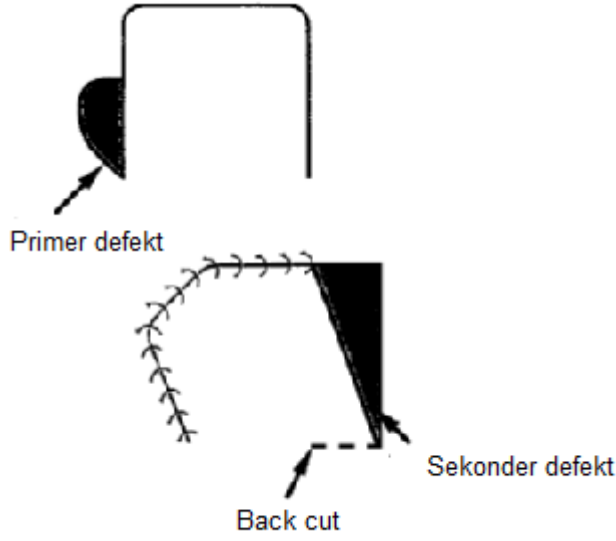
Şekil-4: A, Dikdörtgen ilerletme flebi **B,** V-Y ilerletme flebi.

Rotasyon flepleri, yarım dairesel şekilli, bir eksen çevresinde dönen fleplerdir. Rotasyonu kolaylaştırmak için flep tabanında kesi yapılmalı ya da pivot noktası dışında üçgen şekilli deri eksizyonu yapılmalıdır (Şekil-5).



Şekil-5: Rotasyon flebi.

Transpozisyon flepleri, genellikle dörtgen şeklinde; komşuluğundaki defekte doğru lateral yönde hareket ettirilen fleplerdir. Limberg flep ve Z plasti transpozisyon flep varyasyonlarıdır (Şekil-6).



Şekil-6: Transpozisyon flebi.

İnterpolasyon flepleri, pivot noktası etrafında dönen, flebe yakın ama bitişik olmayan defektlerin kapatılmasında kullanılan fleplerdir. Deltapektoral flep ve limberg ada flebi örnek olarak gösterilebilir.

B. Flep Fizyolojisi

Bütün dokularda olduğu gibi flebin kan akımı makro ve mikrosirkülasyon komponentlerini içerir. Her iki komponent de flep perfüzyonunu dolayısıyla yaşayabilirliğini etkileyen dış ve iç faktörlere bağlıdır. Makrosirkülasyon flebin planlaması ve tanımlanmasını belirler. Mikrosirkülasyon kan dolaşımının termoregülasyonun olduğu, hücrelere besin ve oksijen girişinin sağlandığı düzeydir. Arteriol, kapiller, venül ve arteriovenöz anastomozları içerir. Perfüzyonun en çok kontrol edildiği yerdir. Sempatik tonus, prekapiller sfinkterler, arterioller ve arteriovenöz anastomozlardaki akımı düzenler. Lokal ya da sistemik sempatik tonusa cevap olarak prekapiller sfinkterlerin kontraksiyonu, kan akımının kapiller yatağı arteriovenöz anastomozlar aracılığıyla bypass etmesine neden olur.

Flep kan akımının düzenlenmesinde sistemik arteriel basınç ve mikrosirkülasyon düzeyindeki hücrenel olaylar gibi birçok faktör birlikte rol oynar. Derinin normal kan akımı 100 gr doku başına 20 ml dir.

Deri kan akımı lokal ve sistemik olmak üzere iki seviyede kontrol edilmektedir. Sistemik kontrol; nöral ve hormonal olabilmektedir (39). Nöral düzenleme sempatik adrenerjik lifler yoluyla olur. Alfa adrenerjik reseptörler vazokonstrüksiyon yaparken, beta adrenerjik reseptörler vazodilatasyon yaparlar. Birlikte arter, arteriol ve arteriovenöz anastamoz düzeyinde vasküler düz kas tonusunu sürdürürler. Kolinerjik lifler bradikinin salınımıyla vazodilatasyona katkıda bulunurlar. Hormonal regülasyon epinefrin ve norepinefrinin deri damarları üzerindeki alfa reseptörler üzerindeki etkisiyle, vazokonstrüksiyona neden olur. Ayrıca serotonin, tromboksan A2 ve prostaglandin F2a vazokonstrüksiyona neden olurken PGE 1, histamine ve bradikinin vazodilatasyona neden olur. Lokal düzenleme fiziksel ve metabolik faktörler yoluyla olur. Hiperkapni, hipoksi ve hiperkalemi gibi metabolik faktörler daha çok kas damarlarında vazodilatasyona neden olur. Hipotermi, hiperviskozite ise kan akımını azaltır.

Flep kaldırılması; dokunun kan akımını sağlayan dengenin ciddi şekilde bozulmasına neden olur. Sempatik innervasyon akut bir şekilde kaybolur ve spontan olarak vazokonstrüksiyona neden olan nörotransmitterler salınır. İlk 12-18 saatte, sempatik vazokonstriktörlerin salınımı ve gelen akımın azalmasıyla özellikle flebin distal kısmında akım dramatik olarak azalır. Distal kısmın yaşamının devamlılığı besleyici damarların 6-12 saat içinde bu bölgeye ulaşması ile sağlanabilir. 12-24 saat içinde sempatik nörotransmitterlerin azalması ve 2-3 gün içinde inoskülasyonla flep yatağından beslenmenin başlamasıyla flep perfüzyonu kademeli olarak onarılmış olur. Ancak ilk 6-12 saatte flebin distal kısmındaki ileri derecedeki iskemi sonrasında, akımın geri dönmesi reperfüzyon hasarına ve mikrovasküler dolaşımın durmasına dolayısıyla doku nekrozuna neden olur.

C. Flep Kaybı

Fleplerin bazılarında distal veya periferel nekroz oluşması, kimi flepte ise total sağkalımın olmasının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Flep yaşayabilirliğinin nedenlerinin multifaktöryel olduğu bilinmekle birlikte flebin doku içeriği, flebin kan akımını ve iskemiye toleransını belirleyen kritik bir faktördür. Deri fleplerinin kas fleplerinden daha az kan akımı olsada daha az metabolik gereksinim nedeniyle iskemiye toleransı daha fazladır. Eskiden yapılmış bir çok çalışma deri fleplerinin distal parçasının canlılığını artırmak için geciktirme işlemine odaklanmıştır. Geciktirme işleminin arteriovenöz şantı önlediği, böylelikle kan akımının sürdürüldüğü savunulmuştur. Ancak daha sonraki çalışmalar distal flep nekrozlarının arteriollerdeki vazokonstrüksiyon ya da perfüzyon basıncının düşmesine bağlı olduğunu göstermiştir.

Flep kaldırılmasıyla kan akımını düzenleyen dengelerde ciddi değişiklikler meydana gelir. Flep kaldırıldıktan sonra proksimal kısımda sempatektomi, katekolamin salımı ve travmaya cevap olarak perfüzyon basıncı düşer, distal parçadaki maksimum vazodilatasyona rağmen yeterli kan akımı sağlanamaz ve nekroz gelişir. Arteriyel ve venöz tromboz, flebin çok büyük planlanması total flep kaybına bile yol açabilir.

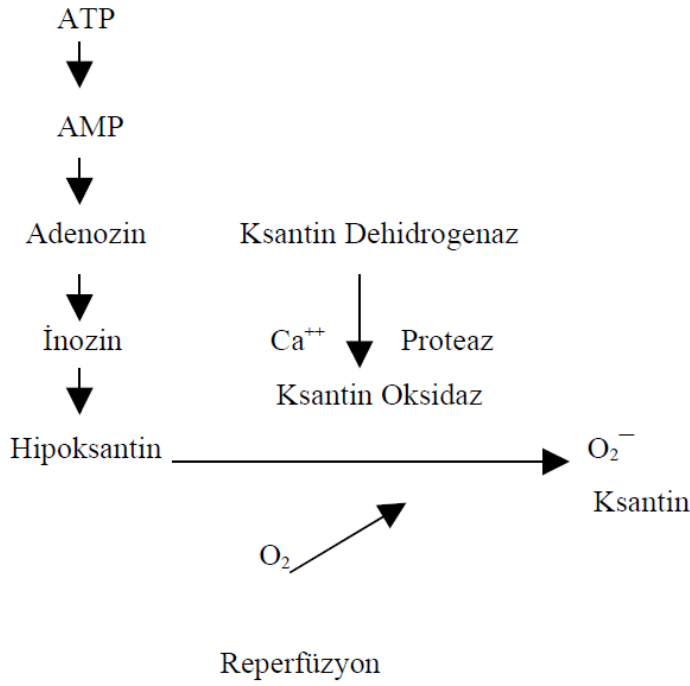
Kerrigan ve ark.(40) üç durumda flebin total nekroza gideceğini bildirmişlerdir. Bunlar; intrinsik kan akımından daha geniş hazırlanmış flepler, arteriyel tromboz ve venöz tromboz olarak sıralanmaktadır.

Random ve aksiyal fleplerde flep kayıpları genellikle, flebin yanlış planlanması, iskemi- reperfüzyon hasarı, hipotansiyon, sigara kullanımı, sepsis gibi sistemik faktörler, flebe fiziksel kompresyon sonucunda gelişen tromboz nedeniyle olur. Yaşayan fleplerde, azalmış olan kan akımı göreceli olarak artar. Flebin alıcı alanında iki gün içinde fibrin tabakası oluşur, transpozisyondan sonra 3 ile 7 gün arasında neovaskülarizasyon başlar. İskemi anjiogenezisi uyaran durumlardan bir tanesidir. Dokuların çoğundan ve tümörlerden anjiojenik ajanlar izole edilmiştir. Anjiojenik sitomulus varlığında küçük venüllerden yeni kapillerler doğar ve sitomulusa doğru

hareket eder; bazı kapillerler flepte var olan damarlar ile birleşir, çoğu ise doğrudan flebin içine doğru büyür.

Flep kaldırılmasıyla aynı zamanda derinin venöz ve lenfatik drenajı da bozular. Venöz drenaj subdermal pleksus ya da pedikülde artere eşlik eden tek yada çift venler sayesinde gerçekleşir. Komplet venöz tıkanıklık yetersiz arteriyel kan akımına nazaran daha zarar vericidir.

Flep kaldırılmasını takiben flebin özellikle distal iskemik kısmında bir çok metabolik değişiklikler meydana gelir. İskemik parçada oksijen, glukoz ve ATP' nin hızlı düşüşü, karbondioksit ve laktik asidin artmasıyla birlikte anaerobik metabolizma hakim olur. Prostaglandin ve tromboksan düzeyleri artar. Tromboksan A2 trombosit agregasyonu ve vazokonstrüksiyon yaparken prostaglandin (PGI 2) agregasyonu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur. Glukoz ve glikojen tüketimi flebin iskemik ancak yaşayan bölümlerinde, iskeminin derecesine göre artış gösterir. Glukoz tüketimi 3. günde pik yapar ve 7. günde normale düşer (41,42). Anaerobik mekanizmaya geçişle ilişkili olarak toksik süperoksit radikallerinin üretimi artar (43,44). Toksik oksijen radikalleri direkt sitotoksik etkiye neden olabilirler, fakat daha önemli olarak lokal akut enflamasyonu tetikleyip lökositlerin adezyonuna ve birikimine, bunu takiben endotelial hasara neden olup mikrovasküler dolaşımı durdurabilirler. İskemi sırasında reoksijenasyon esnasında pek çok mekanizma işlediğine inanılmaktadır. Ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür, ksantin oksidaz enzimi de hipoksantini ksantine ve yan ürün olarak süperoksit anyona dönüştürür. Süperoksit anyon başka oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur ve bu durum direkt hücre hasarıyla sonuçlanır (45) (Şekil-8).



Şekil-8: İskemi ve reperfüzyon sonrası oksidan üretimi.

D.Reperfüzyon Hasarının Mekanizması

Bir kez metabolitler oluştuğundan sonra hücre hasarının iki mekanizmadan birisiyle gerçekleştiğine inanılmaktadır. Birinci mekanizma; süperoksit radikallerinin direkt endotel membranıyla reaksiyonunun lipid peroksidasyonuna neden olup membran proteinlerinin yıkımı ve hücre geçirgenliğinin artması, bunların sonucunda sitoplazmik şişme ve disfonksiyonun ortaya çıkmasıdır. İkinci mekanizma ise oksijen radikallerinin; özellikle süperoksit anyonun kemotaktik özellik göstermesi, reperfüze alanlara nötrofil migrasyonuna neden olması ve nötrofillerin doku yıkımına neden olmasıdır. Oksijen metabolitleri ve bunların doku hasarındaki etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Deneysel fleplerin iskemik distal alanlarında ksantin oksidaz ve serbest radikal formasyonunun göstergesi

olarak kabul edilen diğler bir indikador olan malonildialdehit dūzeylerinin yūksək olduđu saptanmıřtır.

Reperfūzyon hasarına etkili diğler bir madde ise arařidonik asit deriveleridir. Lōkotrien B4'ū oluřturan lipooksijenaz potent bir kemoatraktandır, bu madde sūperoksit anyonun oluřumunu indūkler ve lōkosit degranūlasyonuna neden olur. Aktive nōtrofiller lōkotrienlerin uretimine ve inflamatuar reaksiyonun devam etmesine neden olurlar. İskemide aktive olan siklooksijenaz tromboksan ve prostaglandin uretimine neden olur. Tromboksan A2 (TXA2) vazokonstrūksiyon yapar ve trombosit agregasyonunu indūkler. Prostaglandin I2 (PGI2) vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunu engelleyen etkide bulunur. Tromboksan sentez inhibitorlerinin flep yařayabilirliđine olumlu etkileri deneysel flep modellerinde gōsterilmiřtir (46,47).

E. Deri Flep Canlılığını Arttırmaya Yōnelik Tedaviler

Deri flep nekrozlarının patofizyolojisinin anlařılmasıyla birlikte bu sūreci önlemeye yōnelik birēok medikal ve cerrahi tedavi yōntemi geliřtirilmiřtir.

Cerrahi Yōntem

Flep Geciktirme (Delay Fenomeni)

Flep geciktirme, flebin transfer edilmeden ōnce kan akımının bir kısmının cerrahi olarak kesintiye uğratılmasıdır. Geciktirme işleminin amacı flep kanlanmasını artırarak canlı flep uzunluğunun arttırılmasıdır. Klasik cerrahi geciktirme işlemi bipedikūl flep oluşturacak şekilde her iki yandan yapılan insizyonla dikdōrtgen flep kaldırılmasıdır. Gūnūmūzde yapılan cerrahi geciktirme ise kaldırılması planlanan flebin distal parēasının ōnceden kaldırılması şeklinde yapılır. Geciktirme işleminin, flebi normalde olduğundan daha az kan akımıyla yaşamaya hazırlayarak iskemiye hazırladığı yada

vaskülariteyi arttırdığı yönünde görüşler mevcuttur. Geciktirme işlemini açıklamaya çalışan beş teori mevcuttur. Bunlar;

- sempatektomi
- vasküler reorganizasyon
- reaktif hiperemi
- hipoksiye alıştırmak
- nonspesifik inflamatuvar reaksiyondur.

Geciktirme işleminde görülen birçok anatomik ve fizyolojik değişiklikler 1950 yıllarında araştırılmaya başlanmıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan birçok çalışma ile bazı sonuçlar ortaya konmuştur. Bu sonuçlar şunlardır;

- Flebin yaşayabilen uzunluğu perforatörler arasındaki mesafeye bağlıdır.
- Geciktirme; mevcut damarlarda dilatasyon meydana getirir.
- En etkin geciktirme işlemi flebin tabandan aşamalı olarak kaldırılması ile elde edilir.
- Damarlarda hipertrofiye neden olan doku genişletici uygulaması da bir tür cerrahi geciktirmedir.

Geciktirme işlemindeki sempatektominin etkisini değerlendirmek amacıyla delay ve non delay fleplerdeki ATP, norepinefrin, siklik AMP düzeyleri ölçülmüştür. Vazokonstrüktör olan norepinefrin düzeylerinin geciktirilen fleplerde düştüğü görülmüştür. Bir flep geciktirildiğinde kan damarları ve adrenerjik sinirler kesilerek nörotransmitterlerin ani deşarjına neden olur. Böylelikle flep transfer edildiğinde minimum norepinefrin salınımı ve vazokonstrüksiyon olduğu düşünülmektedir.

Özet olarak güncel teoriler geciktirme işleminin dokuyu iskemiye hazırladığı, arteriovenöz şantların kapanması ve sempatik sinirlerin kesilmesine bağlı kan akımında artış, anjiogenezise yol açtığı yönündedir.

Medikal Yöntem

a-Antikoagulanlar

1-Dextran 40

Mikrocerrahi girişimlerinde uzun yıllardır kullanılan Dextran'ın iskemik fleplere faydası tam olarak bilinmemektedir. Dextran trombosit adezyonunu ve prokoagulan aktiviteyi azaltır, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve viskoziteyi azaltır. Dextran 40 infüzyonu ile arteryel greftlerin açık kalma oranının kontrol gruplarının iki katı olduğu görülmüştür.

2- Heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparin intravasküler trombozu azalttığından flep yaşayabilirliğini arttırdığı düşünülmektedir.

3- Sülük kullanımı

Son yıllarda yeniden gündeme gelen sülük tedavisi replantasyon ve serbest flep tranferlerinden sonra görülen venöz konjesyonu gidermek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Sülük ısırıldığı bölgeye hirudin, hyaluronidaz gibi enzimleri salgılayarak trombozu azaltır, ancak antibiotik profilaksisi ile birlikte uygulanması gerektiği önerilmektedir.

b- İndirekt Vazodilatatörler

Flep kaldırıldıktan sonra erken dönemde norepinefrin salınımına bağlı vazokonstrüksiyonun iskemiye yol açtığı, bu vazokonstrüksiyon bloke edildiği takdirde flep canlılığının sağlanabileceği düşünülmektedir. Sıçan modellerinde yapılan bazı çalışmalarda, alfa adrenerjik blokör olan fenoksibenzamin ve fentolamin topikal uygulamasının flep yaşayabilirliğini arttırdığı görülmüştür. Ancak domuz ve tavşan modellerinde aynı etki gözlenmemiştir. Flep kaldırılmasından önce norepinefrin depolarını boşaltan rezepin ve guanetidin uygulanması sistemik toksisite ve karışık etkilere neden olmuştur.

c-Direkt Vazodilatatörler

Histamin, hidralazin, dimeetilsulfoxid gibi vazodilatatörlerin flep yaşayabilirliği üzerine hem yararlı, hemde hiçbir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Alfa adrenerjik antagonist olan isoxpurin'in, arteriyel ve kas-deri

fleplerinin kan akımını arttırdığı, ancak random patern deri fleplerin distal parçasında bu artışın olmadığı saptanmıştır.

Potent vazodilatatör bir nöropeptid olan calcitonin gene-related peptid'in (CGRP) sıçanda yapılmış olan epigastrik flepte kan akımını arttırdığı, sıçanda iskemik deri flebinin yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir.

Akupunktur ve elektroakupunturun sıçan sırt fleplerinde yaşayabilirliğini arttırdığı gözlenmiştir. Bu etkinin nöronlardan vazodilatatör maddelerin salınımına yol açarak meydana geldiği düşünülmektedir.

Topikal nitrogliserin uygulaması sıçan abdominal fleplerde yaşayabilirliği artırırken sırt fleplerinde etkili olmamıştır.

Nifedipin, verapamil gibi kalsiyum kanal blokörleri vasküler düz kasları gevşeterek vazodilatasyon sebep olurlar. Sıçanlarda bu ilaçlarla yapılan çalışmalarda sırt fleplerinde iskemiye önlediği görülmüş, ancak domuzlarda etkili olmamıştır.

d- Kan Akışkanlığını Değiştirenler

İntermitant kladukasyo tedavisinde kullanılan antiagregan ajan pentoksifilin ile hayvan modellerinde bir çok çalışma yapılmış, flep kaldırılmasından 1 hafta önce uygulandığında viskoziteyi azaltarak kan akımını arttırdığı görülmüştür.

e-İnflamasyon Oluşturmak

Flep kaldırılırken yada geciktirme işlemi ile oluşan cerrahi travma, inflamatuvar bir yanıt doğurur. Bu inflamatuvar yanıtın kan akımında artışa yol açtığı görüşünden yola çıkarak inflamasyon oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Operasyon öncesi kroton yağ ile yüzeysel yanık oluşturulan ve sıçan sırtında fleplerin yaşayabilirliğinin arttığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise pannus altına formik asid uygulanarak aynı etki gözlenmiştir.

İndometazin ve ibuprofen gibi siklooksijenaz inhibitörlerinin flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Glukokortikoidlerin ise bazı çalışmalarda etkili bazılarında ise hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür.

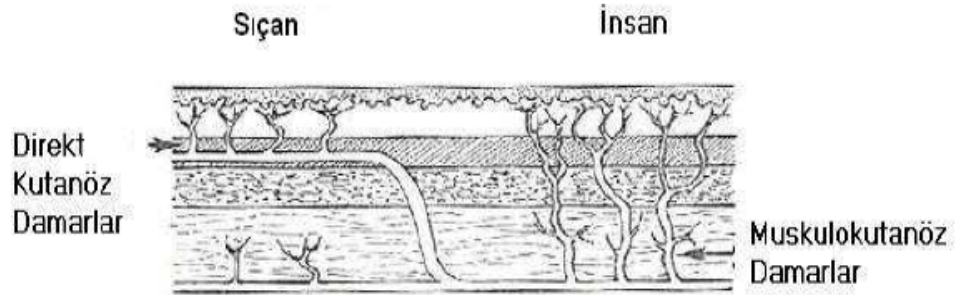
f- Serbest Radikallere Karşı Koruma

Sıçan sırt fleplerinde operasyon öncesi ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün yüksek doz verilmesi flep yaşayabilirliğini arttırırken düşük dozlarda hiçbir etkisi olmamıştır.

Antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz, vitamin C, vitamin E, vitamin A sistemik olarak uygulandığında flep yaşayabilirliğinin arttığı görülmüştür.

F.Sıçan Random Patern Flep Modelleri

Deneysel flep modelleri sıçanlarda uzun süredir çalışılsa da, elde edilen sonuçlar insan ve sıçan anatomisindeki farklılıklar nedeniyle şüphe oluşturmuştur. Gevşek deri yapısına sahip olan sıçanlarda derinin kan akımı direkt kutanöz damarlarla sağlanırken, insanlarda muskulokutan arterlerle sağlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalar oldukça anatomik benzerlikler olduğunu da göstermektedir (Şekil-7).



Şekil-7: Sıçan ve insanda deri – kan desteğinin karşılaştırmalı olarak şematik gösterimi.

Sıçan Dorsal Deri Flepleri

Sıçanlarda ilk flep modeli 1965 yılında Mc Farlane (48) tarafından yayınlanmıştır. Bu flep kranial tabanlı panniculus carnosusu içeren, derin fasya seviyesinde kaldırılan dorsal deri flebiydi. Boyutları 10x4 cm idi. Flebin sınırları yukarıda alt skapular açığı, aşağıda krista iliaka olarak belirlenmiştir. Dorsal deri flebinin amacı, delay fenomenini araştırmak için, önemli oranda

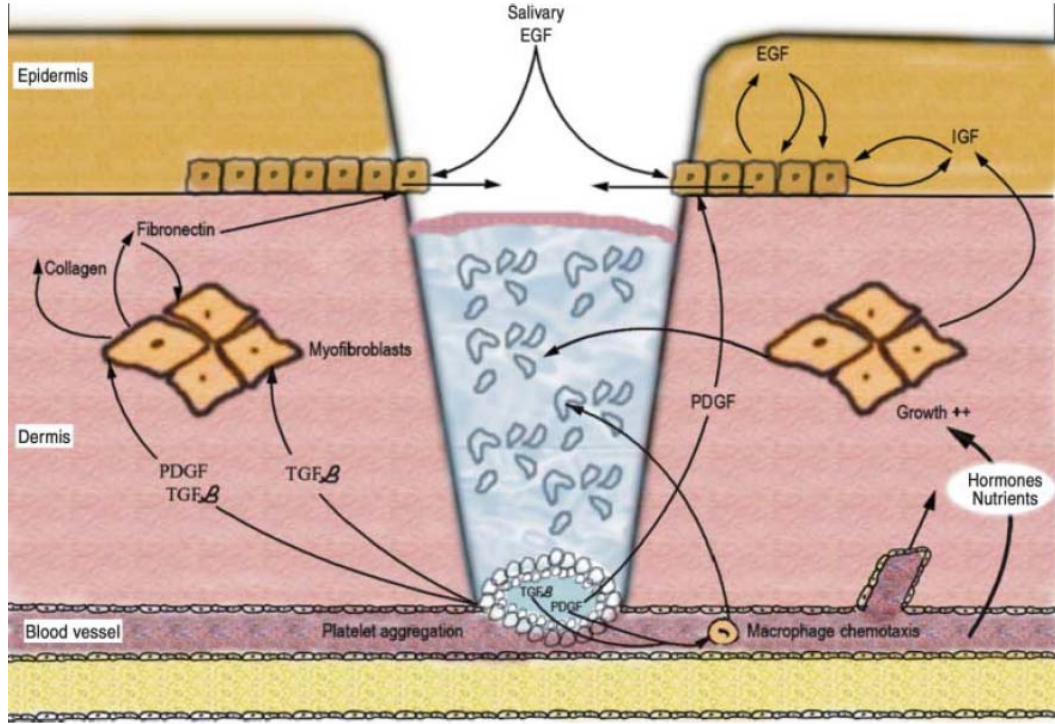
nekroz görülebilen bir deri flebi hazırlamaktı. Geciktirme işlemi uygulanmaksızın 35 flebin %94' ünde flep uzunluğunun % 25 ile % 50' si arasında değişen nekrozlar görüldü. Mc Farlane' nin orjinal yayınından sonra birçok deneysel dorsal deri flepleri tanımlandı. Bu flepler boyutları 2x7 cm ile 5x10 cm arasında değişen kranial yada kaudal tabanlı fleplerdi. Conoyer ve Toomey fleplerdeki öngörülemeyen nekrozları araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada nekrozun sıçan boyutuyla ilişkili olmadığını gösterdiler. Khouri (49) taban genişliği 3 ve 4 cm olmak üzere, kranial ve kaudal bazlı flepler hazırlamıştır. İstatiksel analizler dar kaudal bazlı fleplerde nekrozun standart sapmasının daha düşük olduğunu göstermiştir (50).

3. YARA İYİLEŞMESİ ve DİYABET

Yara iyileşmesi; epitelyal, endotelyal, inflamatuvar hücrelerin, fibroblastların, bir çok enzim ve büyüme faktörlerinin birbirleriyle etkileşimini gerektiren oldukça düzenli ve kompleks olayların bütünüdür (51,52).

Sağlıklı bir yara iyileşmesi kayıp dokunun yerine fonksiyonel bir dokunun yer değiştirmesiyle anatomik bütünlüğün sağlanması için esastır. Normal yara iyileşmesi pıhtılaşma, inflamasyon, reepitelizasyon, angiogenezis, granülasyon dokusu oluşumu, yara kontraksiyonu, skar formasyonu ve remodelling fazlarını içerir (51,52). Yara bölgesinde toplanan trombositlerden salgılanan çeşitli büyüme faktörleri sonucu vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı görülür (53). Pıhtılaşma kaskadının aktifleşmesiyle fibronektin ile birlikte hasarlanan dokuyu bir arada tutan fibrin tıkaçı oluşur (54). İlk olarak nötrofiller, daha sonra makrofajların yara bölgesine gelmesiyle nekrotik doku, bakteriler ortamdan uzaklaştırılır (55). Bu hücreler aynı zamanda diğer hücreleri etkileyen büyüme faktörleri salgırlar. Epidermal ve dermal hücreler yara kenarları boyunca göç eder, proliferer olur ve köprü oluşturur. İnflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve keratinositlerden salgılanan Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle içinde yeni oluşan kan damarları, ekstraselüler matriks ve fibroblastları barındıran granülasyon dokusu oluşur (56-58). Bu safhada aynı zamanda

keratonositeler tarafından reepitelizasyon gerçekleşir. Granülasyon dokusunun esasını oluşturan fibroblastlar, myoblastlara dönüşür (59). Myoblastların kontraksiyonu yara alanını daraltır ve yara kenarlarını yakınlştırır (60). Kollajen sentezi artar, yeni oluşan kan damarlarının çoğu apoptoza uğrayarak avasküler skar dokusu oluşur (61) (Şekil-9).



Şekil-9: Yara iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri (62).

Diyabetin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olduğu uzun süredir bilinmektedir. Diyabetli hastaların % 15 inden fazlasında ayak ülserleri görülür ve bu bozulmuş yara iyileşmesinin sonucudur. Yetersiz yara iyileşmesi diyabetin diğer komplikasyonlarında olduğu gibi makro ve mikroanjiopati ve nöropatinin sonucudur (63-66). Diyabetli olgularda yara iyileşmesinin tüm fazları aksar. Diyabetik yarada bozulmuş inflamatuvar cevap, makrofaj fonksiyonu, epitelizasyon, anjiogenezis, keratinosit ve fibroblastların göçü ve çoğalması, sitokin ve büyüme faktörlerinin üretiminde defekt vardır (67-69). Makrofajların fagositoz ve nekrotik dokuları temizleme kabiliyetindeki azalma, sitokin ve büyüme faktörü üretiminde bozulma

nedeniyle inflamatuvar faz uzar, proliferatif faza dönüşüm gecikir (70). Diyabette glikoz yüksekliğine bağlı ileri glikolizasyon ürünlerinin ve azalan büyüme faktörlerinin etkisiyle anjiogenezis inhibe olur. Fibroblastlar tarafından üretilen kollajen ve glikozaminoglikan sentezi azalır, zayıf ekstraselüler matriks oluşumu görülür (71-77). Yara kenarındaki keratinositlerin göçü, çoğalmaları ve farklılaşmaları bozulur (78). Reepitelizasyon tam olarak sağlanamaz ve yarada açıklık kalır. Dermal ve epidermal hücrelerle ilişki halinde olan derideki duyu sinirleri çeşitli nöropeptidler salgılayarak lokal kan akımını düzenlerler ve yara iyileşmesini uyarırlar. Diyabette bu duyu sinirlerinin kaybı da zayıf anjiogenezis ve reepitelizasyona neden olarak yara iyileşmesindeki gecikmeye katkıda bulunur (79-82).

A. Deneysel Diyabet

Çeşitli hastalıklara tanı konması, patogenezlerinin aydınlatılması, hastalıktan korunma ve tedavi olanaklarının incelenmesi için deneysel hayvan modellerinin kullanımı oldukça yaygındır.

Günümüze kadar tanımlanmış birçok hayvan diyabet modeli bulunmaktadır. Fare, sıçan, tavşan, kobay, hamster, maymun, domuz, köpek ve kedi gibi deney hayvanları deneysel diyabet oluşturmak amacıyla kullanılabilir. Ancak bu modellerden hiç birinin insan diyabetiyle eşdeğer olamayacağı unutulmamalıdır (83).

Tip-1 Diyabet Modelleri

1. Kimyasal olarak oluşturulan tip-1 diyabet modelleri: Alloksan, streptozotosin, çinko şelatörleri (dithizone, 8-hidroksikinolin), Rodentisid-Vacor, diet nitrozaminleri vb. maddeler ile oluşturulur.

2. Spontan tip-1 diyabet modelleri: BB (Bio-Breeding) sıçan, NOD (non-obez diyabetik) fare ve diğerleri (Macaca nigra maymunu, Keeshand köpeği, çin hamsteri, kobay, Yeni Zelanda beyaz tavşanı, KDP (Komodo Diabetes Prone) sıçanda oluşur.

3. Virüsle oluşturulan modeller

4. Transgenik tip-1 diyabet modelleri

II. Tip-2 Diyabet Modelleri

1. Spontan modeller: Ağır düzeyde hiperglisemili modeller (db/db fare, Rhesus maymunu, çöl kemirgenleri) ve ılımlı hiperglisemili modeller (ob/ob fare) ile oluşturulur.
2. Eksperimental modeller: Kimyasal modeller (Streptozotosin, alloksan), cerrahi modeller (pankreatektomi, hipotalamik lezyon), diyet (yüksek yağlı ve şekerli diyetle beslenme), hormonlar, anne karnında malnutrisyon, insülin karşıtı hormonların yüksek dozları, uzun süre hiperinsülinemiye maruz kalmadır.
3. Transgenik modeller

Kimyasal diyabet

Kan glikoz düzeyinin kronik olarak yüksek olması sonucunda ortaya çıkan pek çok ölümcül komplikasyonun incelenmesi ve tedavisinin geliştirilmesinde deneysel diyabet modelleri önemli bir yer teşkil etmektedir. Deneysel diyabet oluşumu için çeşitli yollar olmasına karşın, kimyasal yolla yapılan diyabet modelleri daha yaygındır.

En sık tercih edilen yöntem kimyasal diyabettir. Alloksan ve Streptozotosin (STZ) bu amaçla kullanılan kimyasal ajanlardır.

Streptozotosin (STZ)

Streptomyces achromogenes kültürlerinden türetilen streptozotosin antibiyotik, antitümoral, mutajenik ve diyabetojenik bir ajandır (84,85). Kimyasal yapısı 2-deoksi-2-(3-Metil-3-Nitrozoürido)-D Glukopiranozdur (86). Streptozotosin pankreatik beta hücrelerinde nekroz yaratarak insülin sekresyonunu inhibe eder ve insülin bağımlı diyabet oluşturur (86). Yapısındaki N-metil N-nitrozüre ve glukoz parçası sayesinde beta hücrelerindeki GLUT 2 reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerde birikir, böylelikle toksik etkiyi meydana getirir (87). Aynı zamanda bu reseptörleri

taşıyan renal ve karaciğer hücrelerinde de değişik derecelerde hasara neden olur. Streptozotosin'in toksisitesinden büyük ölçüde DNA alkalizasyonu sorumlu tutulmaktadır. Streptozotosin'in hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona ve DNA kırılmalarına neden olur. Bunu DNA tamiri izler ve tamir sırasında görev alan poli (ADP riboz) sentetaz hücre içindeki NAD+'ı kullanarak NAD+ depolarını ve böylelikle ATP kaynaklarını boşaltır(83,88). Ek olarak DNA'yı metilleyici etkisi ile beta hücre ölümüne neden olur. Streptozotosin de alloksan gibi oksidan özelliğe sahiptir. Beta (B) hücrelerinde glutatyon (GSH) düzeylerini, eritrositlerde ise süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerini düşürür (89). Dokulara karşı irritan olduğundan uygulanımı sırasında damar dışına sızdırılmamalıdır. Sıçanlarda 50- 100 mg/kg dozunda I.V ya da I.P uygulanabilir. Kan glikozunu en yüksek değere çıkaran Streptozotosin dozu 65mg/kg'dır (88). Streptozotosin verilmiş hayvanlarda genellikle 24 saatten sonra kalıcı bir diyabet meydana gelmektedir. Streptozotosin verilmesinden sonra kan glukozunda üç fazlı bir yanıt oluşmaktadır. İlk iki saat sonunda hiperglisemi görülürken, 6 ile 12 saatleri arasında hipoglisemi ve 18 ile 24 saatleri arasında ise kalıcı bir hiperglisemi olduğu belirlenmiştir (88).

4.RENİN ANJİOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ

Renin Anjiotensin Aldosteron sistemi (RAAS) hipovolemi, hiponatremi veya renal iskemide aktive olarak kan volümü, kan basıncı, kan sodyum değerleri ve intraglomeruler basıncın yükselmesini sağlayan önemli bir homoeostatik mekanizmadır. Renin anjiotensin aldosteron hormonal kaskadı böbrekte jukstaglomerular hücrelerden renin salgılanmasıyla başlar. Renin, pre-prorenin olarak oluşmakta ve Golgi cisimciği icinde proreninden inaktif renin oluşarak hücre dışına salgılanmaktadır (90). Renin salgısı, böbrek distal tübüldeki makula densa hücrelerine ulaşan NACL azalması,

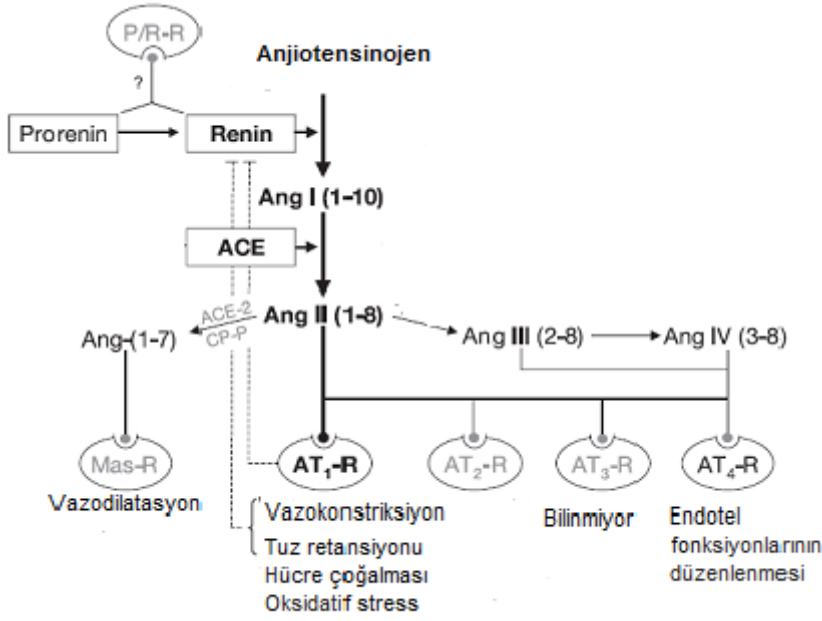
renal kan akımında azalma, sempatik sistem aktivasyonu gibi durumlarda artar (92). Renin sentezi böbreğe ek olarak beyin, adrenal bez, visseral adipoz doku, overlerde gerçekleşir (92,93). Renin, Anjiotensinojen'i Anjiotensin I'e döndürür (94). Anjiotensinojen 60 kDa ağırlığında bir a2 globulin olup büyük oranda karaciğer tarafından yapılır. Beyin, böbrek, kalp, akciğer, yağ dokusu ve fibroblastlar tarafından da sentezlenir.

A. Anjiotensin II ve Reseptörleri

Anjiotensin II dolaşımında, özellikle de akciğer dolaşımında bulunan Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile Anjiotensin I (Ang I)'den oluşur. Anjiotensin II, Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)'nin fizyolojik ve patofizyolojik etkilerinden sorumlu asıl, aktif mediatördür. Şu ana kadar yapılmış çalışmalar Anjiotensin II'nin 4 tip reseptörü olduğunu göstermiştir. Ama temel olarak iki reseptör üzerinden etkisini gösterir (95). AT3 ve AT4'ün görevleri kesin olarak bilinmemektedir. Anjiotensin II'nin çoğu etkileri yüksek afiniteli plazma membranı ve G-protein ilişkili reseptör olan AT1 aracılığıyla düzenlenir.

AT 1 reseptörünün fonksiyonları:

- Vazokonstrüksiyon (96)
 - Adrenal kortexten aldosteron salgılanması (97)
 - Böbrek tübüler Na⁺ tutulum (97)
 - Kalp ve damar düz kas hücrelerinde hipertrofi (98)
 - Fibroblastlarda hiperplazi (98)
 - Anjiogenezis (98)
 - Vasopressin ve antidiüretik hormonun (ADH) salınımının artması (99)
 - Sempatik adrenerjik aktivasyon (100)
 - Süperoksit oluşumlarının artması (101)
- olarak özetlenebilir (Şekil-10).



Şekil-10: Renin-anjotensin-aldosteron sistemi (102).

B. Anjotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

Hipertansiyon tedavisine yönelik geliştirilmiş olan ACE inhibitörleri, ek olarak birçok hastalıkta klinik kullanıma girmiştir. ACE ya da kininaz II endotelial ve epitelyal hücre membranlarında, beyinde ve dolaşımda bulunan dipeptidil karboksil metalloproteinazdır (103). ACE etkisiyle Anjotensin I, Anjotensin II'ye dönüşür. ACE inhibitörleri ACE'yi bloke ederek Anjotensin I'in Anjotensin II'ye dönüşümünü bloke eder ve Anjotensin II düzeyini düşürür, buna bağlı olarak Aldosteron sekresyonu ve sempatik sinir sistemi aktivitesi de azalır. ACE inhibitörleri kimyasal yapılarına göre 3 gruba ayrılır. Captopril, sülfidril içerenlerin bir prototipidir. ACE inhibitörlerinin çoğu karboksil grubu içermektedir. Çoğunluğu ön ilaçlar olan ACE inhibitörleri karaciğerde aktifleşir ve böbrekten atılırlar.

Hemodinamik Etkileri

ACE inhibitörleri kalp hızını çok fazla değiştirmeden vasküler rezistansı azaltırlar (104-107). Böbreklerde renal plazma akımını ve tuz atılımını arttırlar (108-110).

Klinik Kullanımları

Hipertansiyon: ACE inhibitörlerinin hipertansif hastalarda kalp hızını değiştirmeden periferik vasküler rezistansı azaltarak sistolik ve diastolik kan basıncını düşürdükleri düşünölmektedir (111,112). ACE inhibitörleri hipertansiyonu düşürmekle birlikte end organ hasarını ve mortaliteyi de azaltırlar. Bu yüzden sıklıkla konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik nefropatiyle birlikte olan hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar (113).

Aterosklerotik damar hastalığı: Yapılan deneysel çalışmalar ACE inhibitörlerinin aterosklerotik damar lezyonlarını geciktirdiğini göstermiştir (114,115). Ayrıca diyabetli ve hipertansif hastalarda görölen endotel disfonksiyonunu geriye döndürdüğü gösterilmiştir (116).

Konjestif kalp yetmezliği ve sol ventriköl disfonksiyonu: ACE inhibitörleri kalbin ön yükünü, arka yükünü ve sistolik duvar stresini azaltırlar (117-123). Ayrıca Antidiüretik hormon (ADH) ve Aldosteron sentezini azaltarak renal kan akımını ve tuz atılımını arttırlar. Böylelikle sol ventriköl disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezlikli hastalarda mortaliteyi düşürürler (124-128).

Diyabetik Nefropati: RAAS ve artmış glomerular kapiller basınç diyabetik nefropati gibi bir çok renal hastalığa bağlı renal disfonksiyonun ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır (129). ACE inhibitörleri kan basıncını düşürerek ve afferent arteriollerde vazodilatasyon yaparak glomerular kapiller basıncı düşürür (130). Birçok klinik ve deneysel çalışma ACE inhibitörlerinin böbrek fonksiyon kayıplarını azalttığını göstermiştir (131)

GEREÇ VE YÖNTEM

I.Streptozotosin ile Deneysel Diyabet Oluşturulması

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Etik Kurulunun 11/02/2012 kararı ile başlandı. Çalışmada yaklaşık 200-300 gram ağırlığında, 45 adet dişi Spraque- Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. Sıçanların kuyruk venlerinden kan örnekleri alınarak, kan glikoz glukometre cihazı ile ölçüldü. Normal kan şekeri değeri 80-110 mg/dl olarak alındı. Bu çalışmada her grupta 9 tane sıçan olacak şekilde 5 grup oluşturuldu. Gruplardan bir tanesi sağlıklı sıçanların oluşturduğu kontrol grubu, diğer 4 grup ise diyabetik sıçanların oluşturduğu deney grupları idi. Diyabetik grupları oluşturacak sıçanlara, pH=4.5 0.1 M sitrat tampon (Lazar et al, 1997) da çözülmüş streptozotosin (Sigma Chemical Co. St. Louis Missouri, ABD), 55 mg/kg periton içine (intraperitoneal) olarak verildi. Kontrol grubuna ise, sadece pH=4.5 0.1 M sitrat tampon intraperitoneal verildi. Bu işlemten 48 saat sonra sıçanların kuyruk venlerinden kan örnekleri alınarak, kan glikoz değerleri glukometre cihazı ile ölçüldü. Ölçüm sonucu kan şekeri 250mg/dl ve üzeri olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Bu şekilde deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda, bir hafta sonra tekrar glukometre ile kan glikoz değerleri ölçüldü. Bir hafta sonunda da kan glikoz değerleri 250mg/dl üzerinde olan sıçanlar diyabetik grupları oluşturmak için çalışmaya alındı (Tablo-1).Tüm hayvanlara, deney hayvanları bakım kuralları uygulandı.

Tablo-1: Diyabetli ve diyabet olmayan sıçanların kan şekerleri çizelgesi. Gruplara göre, Streptozotosin (STZ) ve sitrat tampon verilmesinden 1 hafta sonra ölçülen kan şekeri değerleri mg/dL cinsinden.

No.	K	A	C	A+C	SF
1	82	451	337	415	348
2	80	458	357	401	256
3	91	441	400	303	376
4	113	428	404	335	398
5	117	444	326	461	391
6	102	438	343	448	600
7	94	454	423	362	475
8	105	375	346	373	499
9	110	289	600	417	473

K:Diyabetik olmayan kontrol grubu.

A: Angiotensin II uygulanmış diyabetik grup.

C:Captopril uygulanmış diyabetik grup.

A+C: Angiotensin II+ Captopril uygulanmış diyabetik grup.

SF:Serum fizyolojik uygulanmış diyabetik grup.

II.Deneklerin Gruplandırılması

1. Grup: Kontrol grubu; sadece intraperitoneal (i.p.) sodyum sitrat tamponu verilmiş olan sağlıklı sıçanlarda 8 hafta sonra standart dorsal flep kaldırımı ve orijinal yerine sutüre edilmesi operasyonu dışında hiçbir uygulama yapılmadı.

2. Grup: Deney grubu; intraperitoneal (i.p.) streptozotosin ile diyabetize edilmiş sıçanlarda 8 hafta sonra standart dorsal flep kaldırımı ve orijinal yerine sutüre edilmesini takiben, operasyonun 1. günü başlayıp yedi gün boyunca subkutan (s.c.) serum fizyolojik (sf) uygulandı.

3. Grup: Deney grubu; intraperitoneal (i.p.) streptozotosin ile diyabetize edilmiş sıçanlarda 8 hafta sonra operasyon öncesi üç gün boyunca günde bir kez olmak üzere orogastrik kanül yoluyla 10mg/kg/d captopril verilmesini takiben standart dorsal flep kaldırıldı ve orijinal yerine sutüre edildi.

4. Grup: Deney grubu; intraperitoneal (i.p.) streptozotosin ile diyabetize edilmiş sıçanlarda 8 hafta sonra standart dorsal flep kaldırımı ve orijinal yerine sutüre edilmesini takiben , operasyon sonrası 3. gün başlayıp dört gün boyunca günde bir kez olmak üzere subkutan (s.c.) angiotensin II (ang II) (Sigma Chemical Co., St. Louis Missouri, ABD) uygulandı.

5. Grup: Deney grubu; intraperitoneal (i.p.) streptozotosin ile diyabetize edilmiş sıçanlarda 8 hafta sonra operasyon öncesi üç gün boyunca günde bir kez olmak üzere orogastrik kanül yoluyla 10mg/kg/d captopril (capt) ve operasyon sonrası 3. gün başlayıp dört gün boyunca günde bir kez olmak üzere subkutan (s.c.) angiotensin II uygulandı.

Endojen anjiotensin II' nin deride yaralanmanın 3. gününden sonra seviyesinin arttığına dair yapılmış çalışmalara dayanarak angiotensin II postoperatif 3. gün uygulanmaya başlandı. Captopril'in preoperatif verilmesinin nedeni ise flep kaldırıldıktan sonraki erken anjiotensin II yükselişini ve vazokonstrüksiyonu önleyerek flep yaşayabilirliğini arttırmasıdır.

III.Cerrahi İşlem

Sıçanlarda intraperitoneal (i.p.) ketamine hidroklorid (Ketalar, Pfizer) (100 mg/kg) ile anestezi uygulandı. Flep bölgesi traş edilerek, povidone iodine (Betadine) ile temizlendi. Sıçanların sırt cildine 3x8cm'lik kaudal tabanlı cilt flepleri metilen mavisi ile çizildi (Resim-1). Bunu takiben 3x8 cm.lik derinin tüm katları ile panniculus carnosusu da içeren Khouri'nin (132) modifiye ettiği Mc Farlane flebi kaudal tabanlı olarak tam katlı kaldırıldı (Resim-2). Daha sonra flepler 4/0 emilmeyen sutür ile tekrar yerlerine dikildi (Resim-3). Tüm cerrahi işlem boyunca steril teknik kullanıldı. Operasyon alanına, povidone iodinli gazlı bezle pansuman yapıldı. Operasyon bitiminde,

hayvanların birbirlerinin fleplerine zarar vermelerini önlemek için, hayvanlar ikişerli gruplar halinde kafese yerleştirilerek 7 gün boyunca takibe alındı.



Resim-1: 3x8cm boyutlarında kaudal tabanlı olarak planlanan Mc Farlane flebi.



Resim-2: Mc Farlane flebinin kaldırılması.



Resim -3: Flebin tekrar yerine dikilmesi.

BULGULAR

I. Yaşayan Flep Alanının Değerlendirilmesi

Fleplerin durumları günlük olarak izlendi. Tüm gruplarda ameliyat sonrası ikinci günde fleplerin distallerinde renk değişikliği ve soğukluk saptandı. Beşinci günde beslenme sıkıntısı olan fleplerin distallerinde nekroz gelişimi ve demarkasyon hatları belirginleşmeye başladı. Yedinci günde sakrifiye edilen sıçanlarda flep alanlarının dijital fotoğraf makinası ile yaklaşık 30 cm yükseklikten açısı ve yüksekliği korunarak görüntüleri alındı. Alınan dijital görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Aktarılan görüntülerin ölçümleri Image j (Wayne Rasband. NIH) programı ile yapıldı (Resim-4). Elde edilen şekillerden önce tüm flebin alanı, sonra da yalnızca yaşayan deriyi gösteren alan hesaplanarak, bulunan değerler birbirine oranlandı ve yüzde (%) yaşayabilirlik olarak ifade edildi (Resim-5,6,7,8,9) (Tablo-2).



Resim-4: Image j programı ile flep yaşam oranının ölçümü.



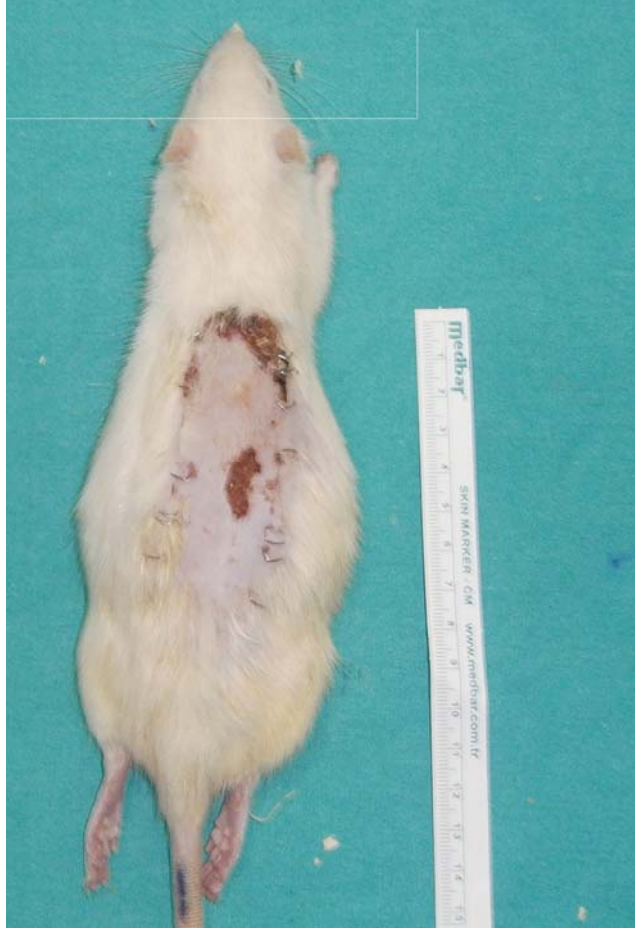
Resim-5: K (kontrol) grubundaki sıçanın 7. günde dorsal deri flebindeki nekroz.



Resim-6: Serum Fizyolojik (SF) grubundaki sıçanın 7. günde dorsal deri flebindeki nekroz.



Resim-7: Angiotensin II (A) grubundaki sıçanın 7. günde dorsal deri flebindeki nekroz.



Resim-8: Captopril (C) grubundaki sıçanın 7. günde dorsal deri flebindeki nekroz.



Resim-9: Angiotensin II +Captopril (A+C) grubundaki sıçanın 7. günde dorsal deri flebindeki nekroz.

Tablo-2: Sıçanların fleplerinde postoperatif yaşayan flep oranları yüzde (%) cinsinden.

No	K	A	C	A+C	SF
1	%82	%64	%69	%85	%76
2	%79	%88	%91	%96	%80
3	%63	%83	%50	%98	%77
4	%78	%66	%43	%75	%75
5	%69	%63	%52	%53	%57
6	%43	%88	%50	%82	%51
7	%75	%48	%52	%83	%59
8	%82	%60	%68	%70	%64
9	%69	%53	%68	%93	%73

K:Diyabetik olmayan kontrol grubu.

A: Angiotensin II uygulanmış diyabetik grup.

C:Captopril uygulanmış diyabetik grup.

A+C: Angiotensin II+ Captopril uygulanmış diyabetik grup.

SF:Serum fizyolojik uygulanmış diyabetik grup.

II. Histopatolojik Değerlendirme

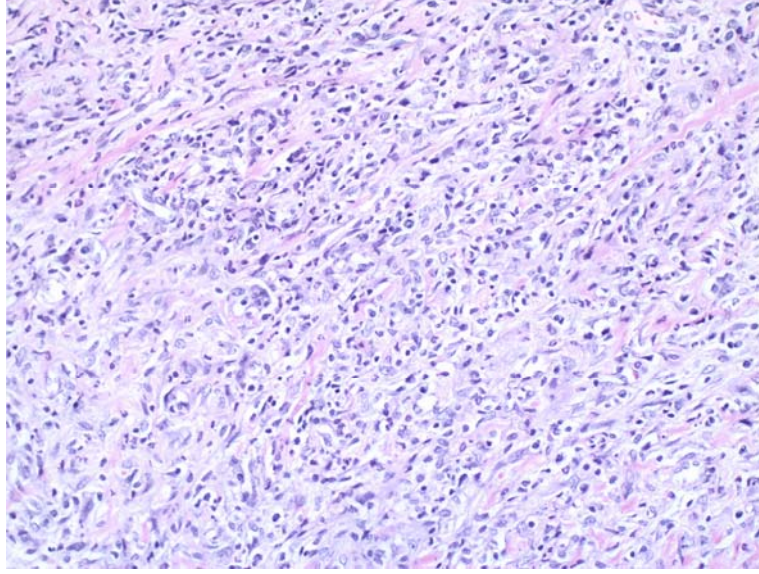
Postoperatif 7. Günde sakrifiye edilen tüm sıçanların fleplerinin sağ distal, sağ proksimal, sol distal, sol proksimal kısımlarından alınan yaklaşık 5 milimetrelik dört adet doku örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda fikse edildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki örnekler Hematoksilen – Eozin (H&E) boyası ile boyandı. Hematoksilen - Eozin ile boyalı kesitler ışık mikroskopunda histopatolojik olarak değerlendirildi. Histopatolojik incelemede her örnek PMNL (nötrofil) yoğunluğu, lenfosit yoğunluğu, kapiller damar yoğunluğu, fibroblast yoğunluğu olmak üzere dört parametre göz önüne alınarak değerlendirildi (Resim 10,11) (Tablo-3).

Patolojik değerlendirmeler yapılırken skora uygulanı;

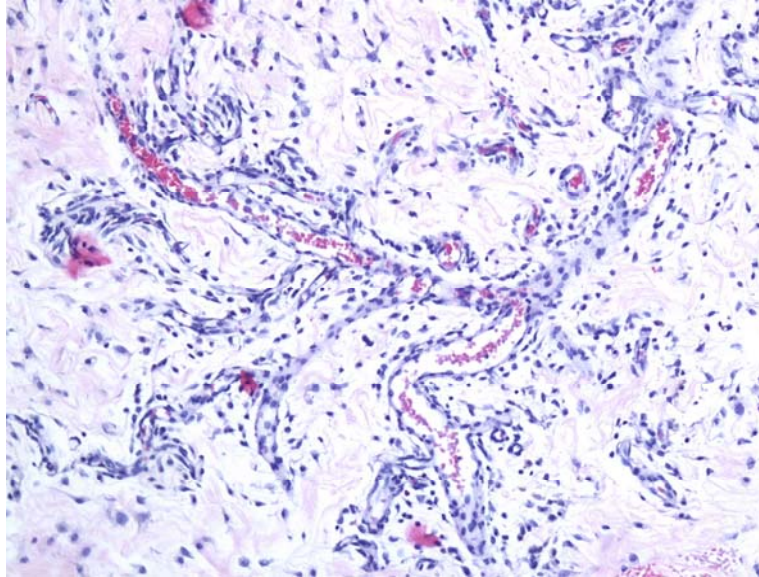
Tablo-3: Histopatolojik değerlendirme için skora tablosu.

	Yok	Az	Orta	Yoğun
PMNL yoğunluğu	0	+1	+2	+3
Lenfosit yoğunluğu	0	+1	+2	+3
Kapiller damar yoğunluğu	0	+1	+2	+3
Fibroblast yoğunluğu	0	+1	+2	+3

PMNL: Nötrofil.



Resim-10: Serum Fizyolojik (SF) grubunda yoğun (+3) aktif inflamasyon (nötrofil lökosit) varlığı (H&E x200).



Resim-11: Angiotensin II + Captopril (A+C) grubunda yoğun (+3) kapiller proliferasyon ve seyrek (+1) lenfosit varlığı. Nötrofil lökosit izlenmedi (H&E x200).

III. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada sürekli ve skor değeri alan kesikli değişkenler belirtici istatistik olarak medyan (minimum-maksimum) değerleriyle kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ve Mann Whitney testleri kullanılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 20 programında yapılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Diyabetize edilmiş sıçanlarda diyabete özgü polidipsi, poliüri, kilo kaybı gibi değişiklikler gözlemlendi. Postoperatif 7. gün yapılan flep yaşayabilirlik değerlendirmesinde captopril+ angiotensin II verilen diyabetik grubun captopril verilen diyabetik gruba göre flep yaşayabilirlik yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Captopril verilen diyabetik grubun angiotensin II verilen diyabetik gruba göre istatistiksel olarak yaşayabilirlik yüzdesi anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Captopril verilen diyabetik grubun, diyabetik olmayan kontrol grubuna göre yaşayabilirlik yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında ise flep yaşayabilirlik yüzdeleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Gruplara ait fleplerin kapiller yoğunlukları değerlendirildiğinde angiotensin II verilen diyabetik grubun kapiller yoğunluğu serum fizyolojik verilen diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Captopril verilen diyabetik grubun kapiller yoğunluğu serum fizyolojik verilen diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Captopril+ angiotensin II verilen diyabetik grubun kapiller yoğunluğu serum fizyolojik verilen diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında ise kapiller yoğunluk açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Gruplara ait fleplerin PMNL yoğunlukları değerlendirildiğinde captopril+ angiotensin II verilen diyabetik grup ile angiotensin II verilen diyabetik grubun PMNL (nötrofil) yoğunluğu diyabetik olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). Aynı gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, lenfosit ve fibroblast yoğunlukları için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

($p>0.05$) (Tablo-4). Gruplar ayrıca kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (Tablo-5).

Tablo-4: Grupların flep yaşayabilirliği, kapiller yoğunluk, nötrofil (PMNL), lenfosit, fibroblast yoğunluğu açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Grup	Kapiller damar yoğunluğu	PMNL yoğunluğu	Fibroblast yoğunluğu	Lenfosit yoğunluğu	FY (%)
Grup1 (n=9)	125(1-2)	1.25(0.75-1.75)	1.75(0.50-2.50)	1(0.50-1.50)	75(43-82)
Grup2 (n=9)	125(0.75-2)	1(0.25-1.25)	1.25(0.75-2.33)	1(0.25-1.33)	64(48-88)
Grup3 (n=9)	1.75(0.75-2.50)	0.75(0.25-1.50)	1.75(1-2.25)	1(0.50-1.50)	52(43-91)
Grup 4(n=9)	1.50(1.25-2)	1(0.25-2.25)	1.50(1.33-2.50)	1(0.50-1.50)	83(53-98)
Grup 5 (n=9)	2(1-2.50)	0.50(0-1)	1.50(0.67-2.50)	0.75(0-1.67)	73(51-80)
p-değeri	0.025	0.042	0.498	0.620	0.033

Grup1: Sağlıklı kontrol grubu.

Grup2: Diyabetik serum fizyolojik grubu.

Grup3: Diyabetik angiotensin II grubu.

Grup4: Diyabetik captopril grubu.

Grup5: Diyabetik captopril+ angiotensin II grubu.

FY: Flep yaşayabilirliği.

PMNL: Nötrofil.

Tablo-5: Grupların kendi aralarında flep yaşayabilirliği, kapiller yoğunluğu, nötrofil yoğunluğu açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Gruplararası İkili Karşılaştırmalar			
	Kapiller yoğunluk	PMNL yoğunluğu	FY (%)
Grup1 – Grup2	0.299	0.055	0.666
Grup1 – Grup3	0.091	0.031	0.077
Grup1 – Grup4	0.174	0.174	0.050
Grup1 – Grup5	0.091	0.002	0.387
Grup2 – Grup3	0.024	0.863	0.436
Grup2 – Grup4	0.014	0.730	0.094
Grup2 – Grup5	0.019	0.190	0.931
Grup3 – Grup4	0.340	0.666	0.004
Grup3 – Grup5	0.931	0.258	0.136
Grup4 – Grup5	0.340	0.136	0.031

Grup1: Sağlıklı kontrol grubu.

Grup2: Diyabetik serum fizyolojik grubu.

Grup3: Diyabetik angiotensin II grubu.

Grup4: Diyabetik captopril grubu.

Grup5: Diyabetik captopril+ angiotensin II grubu.

FY: Flep yaşayabilirliği.

PMNL: Nötrofil.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Deri flepleri, deri lezyonları ve tümör eksizyonlarını takiben oluşan doku defektlerinde yeterli fonksiyonel ve estetik sonuçları elde etmek açısından sıklıkla tercih edilirler. Bazı fleplerin tamamı yaşarken, bazılarının distal veya periferik kısımlarında kayıp olmasında pek çok faktör etkili olmakla birlikte mekanizma tam olarak açıklanamamaktadır. Yeni flep planlamaları ve cerrahi tekniklere rağmen flebin parsiyel nekrozu sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Bu istenmeyen sonuç, ek operasyona neden olmakta ve hastanın hastanede kalış süresini uzatarak normal aktivitelerine dönüşü geciktirmektedir. Random patern fleplerdeki kan dolaşımı operasyon sonrası ilk günlerde subdermal pleksus yoluyla olur (133). Bu dönemde kan akımı yetersiz olursa flebin distal parçasında nötrofil birikimine neden olmakta ve flepte parsiyel iskemi gelişmektedir (133-135). Yapılan çalışmalar, vazokonstrüksiyon, ödem oluşumu, biriken nötrofillerden salgılanan sitokinler, proteazlar, oksijen kaynaklı serbest radikaller ve direkt hücresel hasar nedeniyle oluşan mikrovasküler tıkanmaların nekroz oluşumundan sorumlu olduğunu göstermiştir (134-138). Flep sağkalımında tüm bu basamaklar göz önüne alınarak deri fleplerinde nekrozun azaltılması amacıyla deneysel flep modellerinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), ketorolak, topikal lidokain ve prilokain (EMLA), deksametazon ya da karnitin, topikal oleik asit ya da nitrik oksit gibi farmakolojik ajanların yanı sıra sempatotolitikler, antioksidanlar, hemoreolojik ajanlar ve vazodilatatorler de kullanılmıştır. Ancak tüm bu ajanlar ek tedavi maliyeti, yan etkiler ve komplikasyonlar ve değişen derecelerde başarı oranları nedeniyle bunların büyük bir kısmı, klinik uygulamada yaygınlaşmamıştır (139,140). Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, amaç flebe giden kan akımını veya iskemiye toleransı arttırmaktır. İskemiye toleransı arttırmanın en uygun yollarından biri cerrahi geciktirme işlemidir. İskemik random paternli fleplerin sağkalımlarının arttırılmasında cerrahi geciktirme işlemi sıklıkla kullanılmaktadır.

Geciktirme işlemine uğratılan flepte yaşam oranı artmaktadır. Bu işlem random patern fleplerde ise boy ve en oranını artırır. Ancak cerrahi geciktirme işleminin, iki ayrı operasyon gerektirmesi araştırmacıları, flep yaşayabilirliğinin artırılması amaçlı farmakolojik ajanların kullanılmasına yöneltmiştir. Bu çalışmalardan bazılarına bakıldığında; Sarifakioglu ve ark. (141) bir fosfodiesteraz (PDE) enzim inhibitörü olan ve vazodilatasyona neden olan sildenafil adlı farmakolojik ajanın distal kan akımını artırarak random patern flebin yaşayabilirliğini arttırdığını göstermişlerdir. Uygur ve ark.'nın (142) yaptığı başka bir çalışmada kolesterol düşürücü bir ajan olan simvastatin kullanımı ile, inflamasyonu baskılayıcı, anjiogenezisi uyarıcı ve antitrombotik özellikleri sayesinde random patern deri fleplerin yaşayabilirliğini arttırdığını göstermişlerdir. Kwon ve ark. (143) mega doz askorbik asid'in yeni kollajen oluşumunu ve revaskülarisasyonu sağladığını ve random patern deri fleplerinin yaşayabilirliğini arttırdığını tespit etmişlerdir. Latifoğlu ve ark. (144) nikotin etkisindeki deri fleplerinde kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin adlı farmakolojik ajanın flep yaşayabilirliğini olumlu etkilediğini göstermişlerdir. Bazı çalışmalar da ise iskemik flepte vaskülariteyi artırarak yaşayabilirliğinin önemli oranda arttığını göstermişlerdir (145,146).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar anjiogenik büyüme faktörleri ve kronik yaralarda uygulanımı üzerinde yoğunlaşmaktadır (147-149). Liapakis ve ark. (150), endojenik bir anjiogenetik faktör olan Leptin adlı farmakolojik ajanın (151-157) subdermal ekzojenik olarak uygulamış ve doz bağımlı olarak yeni kapiller oluşumun arttığını ve flepte nekroz alanının azaldığını göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) uygulandığında iskemik kas fleplerinde, random patern deri fleplerinde ve venöz fleplerde hızlı bir iyileşme gözlenmiştir (158-161).

Anjiogenezis, endotel hücrelerinin aktivasyonu, migrasyonu ve proliferasyonu sonucu yeni kapiller oluşumu ile sonuçlanan biyolojik mekanizmadır (162). Hipoksi, büyüme faktörleri, metabolik değişimler ve matriks komponentleri anjiogenezisi uyarır. Anjiogenezis yara iyileşmesinin önemli bir basamağı olup sentez işlemi için gerekli besin ve oksijen desteğini

sağlar ve atık ürünleri uzaklaştırır. Diyabetik ayak ülserleri, venöz yetmezlik ve iskemik ülser gibi kronik yaraların hemen hepsinde anjiogenezis defekti görülür. Diyabet varlığında büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin ekspresyonunda azalma görülür. Diyabetik olmayan örneklere kıyasla, diyabetik olgularda iyileşmenin erken safhalarında Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü'nün (PDGF) seviyelerinde düşme saptanmıştır. Ayrıca diyabet varlığında makrofajlardan salınan büyüme faktörleri azalır, anjiogenik bir gen olan Hox D3' ün bozulmuş ifadesi ile vasküler dansite azalır (163-167).

Diyabet özellikle hemoreolojik sistemde bozukluklar meydana getirir (168). İyi regüle edilmemiş diyabette eritrosit membran yapısı bozulur, eritrosit agregasyonu ve plazma vizkozitesi artar (169). Hipergliseminin hücreler üzerine olan direkt toksik etkisi, eritrosit yapısındaki değişiklikler sonucu hipervizkozite, mikrosirkülasyonda mikrotrombüslere neden olan hiperkoagulabilite, non enzimatik glukolizasyonla proteinlerin ve vital enzimlerin yapısının bozulması, gibi olaylar sonucu diyabette mikrosirkülasyondaki kan akımı bozulur (170-179). Buna bağlı olarak zayıf mikrosirkülasyon, enfeksiyonlara eğilim ve bozulmuş yara iyileşmesi gelişir (180-182). Diyabetes mellitusta görülen bozulmuş yara iyileşmesinin en önemli nedenleri mikrovasküler disfonksiyon ve bozulmuş anjiogenezistir (183). Diyabetin deri fleplerinin yaşayabilirliği üzerindeki olumsuz etkilerine rağmen doku defektlerinin onarımında flep ile rekonstrüksiyona gereksinim duyulmaktadır. Literatürde diyabette deri flep yaşayabilirliğinin azaldığına dair yapılmış deneysel çalışmalarda mevcuttur. Rendel ve ark. (184) streptozotosin ile diyabetik hale getirdikleri sıçanlarda 4. haftada deri kan akımının azaldığını, Babovic ve ark. (185) 3. haftada flep yaşayabilirliğinin %40 azaldığını göstermişlerdir. 1997 de Colen ve ark. (175) diyabetik sıçanlarda mikrovasküler trombozisi araştırmışlar ve postoperatif 4. haftada hipergliseminin venöz anastomozu bozduğunu saptamışlardır. Carvalho ve ark'nın (186) alloxan ile diyabet oluşturdukları bir diğer çalışmada da sıçanlarda Mc Farlane flebinde diyabetik gruplarda distal nekroz oranının sağlıklı sıçanlara göre daha yüksek olduğunu, dolayısıyla diyabetin flep

yaşayabilirliğini azalttığını göstermişlerdir. İşken ve ark.'nın (187) yaptığı diğer bir çalışmada streptozotosin ile diyabetik hale getirdikleri sıçanlarda diyabet süresi arttıkça flep nekroz oranının arttığını ve 8 haftalık diyabet süresinin, flep yaşayabilirliği üzerindeki tüm olumsuz etkilerinin görülebilmesi için ideal bir süre olduğunu göstermişlerdir. Yine İşken ve ark.'nın (188) diyabetik sıçanlarda yaptıkları başka bir çalışmada fosfodiesteraz inhibitörü olan antitrombotik ve vazodilatatör etkili pentoksifilin adlı farmakolojik ajanın flep yaşayabilirliğini arttırdığını göstermişlerdir.

Diyabetik hayvan modeli oluşturmak için virüsler, transgenik fare, alloxan, çinko şelatörleri ve streptozotosin kullanılmaktadır. Literatürde streptozotosin ile diyabet modelleri ağırlıkta olduğundan çalışmamızda streptozotosin tercih edildi. İşken ve ark.'nın (187) diyabetik sıçanlarda yaptığı çalışma modeli göz önüne alınarak çalışmamızda 8 haftalık diyabet süresi sonrası cerrahi işlem gerçekleştirildi. Tufan ve ark. (38) diyabetik olmayan sıçanlarda captopril ve angiotensin II kombinasyon tedavisinin sıçan abdominal deri flebinde anjiogenezisi ve flep yaşayabilirliğini arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda endojen anjiotensin II (Ang II)'nin deride yaralanmanın 3. gününden sonra seviyesinin arttığına dair yapılmış çalışmalara dayanarak; angiotensin II postoperatif 3. gün uygulanmaya başlandı. Anjiotensin I' den ACE enzimi etkisiyle oluşan anjiotensin II güçlü bir vazokonstrüktör olmasıyla birlikte, endotel hücre çoğalmasını, göçünü dolayısıyla anjiogenezisi uyaran bir peptiddir. Bu çalışmada captopril'in preoperatif verilmesinin nedeni ise flep kaldırılmasından sonraki erken anjiotensin II yükselişini ve vazokonstrüksiyonu önleyerek flep yaşayabilirliğini arttırmasıdır. Bizim çalışmamızda Tufan ve ark.'nın (38) yaptığı çalışma model alınarak deney grupları oluşturuldu ve ilaç uygulamaları yapıldı. Çalışmamızın sonuçlarına göre diyabetik sıçanlarda captopril ve angiotensin II ayrı, ayrı ve birlikte uygulamalarının serum fizyolojik verilen diyabetik gruba göre; anjiogenezisi arttırdığını tespit ettik. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermekte idi. Captopril ve angiotensin II kombinasyon tedavisi ile flep canlılık oranının captopril ve serum fizyolojik grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. Bunun

nedeninin captopril ve angiotensin II kombinasyon tedavisinin vazodilatatör, endotel fonksiyonlarını iyileştirici ve anjiogenezisi arttırıcı özelliklerinden kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak diyabetik hastalarda doku kaybının onarımı için kullanılacak fleplerde captopril ve angiotensin II' nin birlikte kullanılması flep yaşamını arttıracaktır. Böylelikle diyabetik hastalarda tedavi masrafları düşmüş, hastanede yatış ve sosyal hayata dönüş süresi kısalmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Macedo CS, Capelletti SM, Mercadante MCS, Padovani CR, Spadella CT. Role of metabolic control in diabetic nephropathy. *Acta Cir Bras* 2002;17:370-5.
2. Halpen A, Mancini MC, Mancini MMAM. Diabetes mellitus. *Rev Bras Med* 2000;57.
3. Mellinshoff AC, Reininger AJ, Wurzingler LJ, et al. Influence of glycemic control on viscosity and density of plasma and whole blood in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;33:75-82.
4. Schut NH, van Arkel EC, Hardeman MR, et al. Blood and plasma viscosity in diabetes: possible contribution to late organ complications? *Diabetes Res* 1992;19:31-5.
5. Colen BL. The diabetic foot. In: Cohen M, ed. *Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery*. Boston: Little, Brown; 1994:1839–63.
6. Colen LB, Stevenson A, Sidorov V, et al. Microvascular anastomotic thrombosis in experimental diabetes mellitus. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:156–62.
7. Ernst E, Schmid WM, Baumann M, Matrai A. Cardiovascular risk factors and hemorheology. *Atherosclerosis* 1986; 59:263-69.
8. Karandikar SS, Bapat RD, Puniyani RR. Haemorheology in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1994;40:21-2.
9. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, Shen Y and Eitzman DT. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002;287:1706-9.
10. Schafer K, Halle M, Goeschen C, et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:112-7.
11. Schafer K, Konstantinides S, Riedel C, et al. Different mechanisms of increased luminal stenosis after arterial injury in mice deficient for urokinase- or tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2002;106:1847-52.
12. Konstantinides S, Schafer K, Neels JG, Dellas C and Loskutoff DJ. Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:2196-201.
13. Bodary PF, Shen Y, Ohman M, et al. Leptin regulates neointima formation after arterial injury through mechanisms independent of blood pressure and the leptin receptor/STAT3 signaling pathways involved in energy balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:70-6.
14. Torsney E, Mayr U, Zou Y, et al. Thrombosis and neointima formation in vein grafts are inhibited by locally applied aspirin through endothelial protection. *Circ Res* 2004;94:1466-73.
15. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;189:47-60.
16. Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, et al. Structure-function studies of human leptin. *J Biol Chem* 1998; 273:35245-49.

17. Guo L, Richardson KS, Tucker LM, et al. Role of the renin-angiotensin system in hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *Hepatology* 2004;40:583-9.
18. Yang BC, Phillips MI, Ambuehl PE, et al. Increase in angiotensin II type 1 receptor expression immediately after ischemia-reperfusion in isolated rat hearts. *Circulation* 1997;96:922-6.
19. Bregonzio C, Armando I, Ando H, et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin II AT1 receptor antagonism prevent stress-induced gastric injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G414-23.
20. Munzenmaier DH, Greene AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. *Hypertension* 1996;27:760-5.
21. Le Noble FA, Schreurs NH, van Straaten HW, et al. Evidence for a novel angiotensin II receptor involved in angiogenesis in chick embryo chorioallantoic membrane. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1993;264:R460-5.
22. Freeman EJ, Chisolm GM, Ferrario CM, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1996;28:104-8.
23. Williams B, Baker AQ, Gallacher B, et al. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995;25:913-17.
24. Chua CC, Hamdy RC, Chua BHL. Upregulation of vascular endothelial growth factor by angiotensin II in rat heart endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1998;1401:187-94.
25. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, et al. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest* 1997;99:2625-34.
26. Ziche M, Parenti A, Ledda F, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80:845-52.
27. Otani A, Takagi H, Suzuma K, et al. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circ Res* 1998;82:619-28.
28. Richard DE, Berra E, Pouysse'gur J. Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor 1_α in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2000;275:26765-771.
29. Sasaki K-I, Murohara T, Ikeda H, et al. Evidence for the importance of angiotensin II type 1 receptor in ischemia-induced angiogenesis. *J Clin Invest* 2002;109:603-11.
30. Volpert OV, Ward WF, Lingen MW, et al. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. *J Clin Invest* 1996;98:671-9.
31. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1992;35:12-18.

32. Maxfield EK, Cameron NE, Cotter MA, et al. Angiotensin II receptor blockade improves nerve function, modulates nerve blood flow and stimulates endoneurial angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats and nerve function. *Diabetologia* 1993;36:1230–1237.
33. Olivetti G, Cigola E, Lagrasta C, et al. Spirapril prevents left ventricular hypertrophy, decreases myocardial damage and promotes angiogenesis in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:362–70.
34. Clozel J-P, Kuhn H, Hefti F. Effects of chronic ACE inhibition on cardiac hypertrophy and coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats with developed hypertension. *J Hypertens* 1989;7:267–75.
35. Gohlke P, Kuwer I, Schnell A, et al. Blockade of bradykinin B2 receptor prevents the increase in capillary density induced by chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1997;29:478–82.
36. Fabre J-E, Rivard A, Magner M, et al. Tissue inhibition of angiotensin converting enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. *Circulation* 1999;99:3043–49.
37. Pazoki-Toroudi H, Ajami M, Habibey R, Hajiaboli E, Firooz A. The effect of enalapril on skin flap viability is independent of angiotensin II AT1 receptors. *Ann Plast Surg* 2009;62:699–702.
38. Tufan H, Zaki BM, Tecder –Unal M, Erdem SR, Take G. Angiotensin II captopril cotreatment augments angiogenesis in abdominal skin flap in rats. *Ann Plast Surg* 2007; 58: 441-8.
39. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. In McCarthyJG, ed: *Plastic Surgery*. 1990 Philadelphia, WB Saunders, 275-328.
40. Kerrigan CL, Wizman P, Hjortdal VE, et al. Global flap ischemia: a comparison of arterial versus venous etiology. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:1485-95.
41. Cohen BE, Harmon CS, Phizackerley PJ. Glucose metabolism in experimental skinflaps. *Plast Reconstr Surg* 1983;71:79-86.
42. Im MJ, Su CT, Hoopes JE, Anthenelli RM: Skin flap metabolism in rats: oxygen consumption and lactate production. *Plast Reconstr Surg* 1983;71:685-88.
43. Im MJ, Su CT, Hoopes JE, Anthenelli RM. Skin flap metabolism in rats: oxygen consumption and lactate production. *Plast Reconstr Surg* 1983;71:685-88.
44. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, et al. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:990-97.
45. McCordJM: Oxygen–derived free radiacs in postischemic tissue injury. *N Eng Med* 1985;312:159-163.
46. Sasaki GH, Pang CY. Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability and acute skin flaps: effects on viability and more of action. *Plast Reconstr Surg* 1981;67:335-40.
47. Mellow CG, Knight KR, Angek MF, O'Brien BM. The effect of thromboxane synthetase inhibition on tolerance of skin flaps to secondary ischemia caused by venous obstruction. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:329-34.

48. McFarlane RM, DeYoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965;35: 177.
49. Khouri RK, Edstrom LE, Angel MF. The dorsal rat flap: An appraisal of the model. *Surg* 1987;38: 598.
50. Angel, M.F, The dorsal skin-flap model in the rat, *Plast Reconstr Surg* 1993;92:1203.
51. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341:738–46.
52. Chettibi S, Ferguson MWJ. Wound repair: an overview. In: Gallin, JI, Snyderman, R, eds. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott. Williams and Wilkins 1999: 865–81.
53. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I. Platelets and wound healing *Front Biosci* 2008;13:3532–48.
54. Laurens N, Koolwijk P, de Maat MP. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 2006;4:932–9.
55. Kim MH, Liu W, Borjesson DL, et al. Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging. *J Invest Dermatol* 2008;128: 1812–20.
56. Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *J Wound Care* 2009;18:349–51.
57. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:464–78.
58. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000;5:40–6.
59. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol* 2007;127:526–37.
60. Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol* 2007;257:143–79.
61. Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen* 2005;13:7–12.
62. Blakytyn TR, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med* 2006;23:594–608.
63. Bartus CL, Margolis DJ. Reducing the incidence of foot ulceration and amputation in diabetes. *Curr Diab Rep* 2004;4:413–8.
64. La Fontaine J, Harkless LB, Davis CE, et al. Current concepts in diabetic microvascular dysfunction. *J Am Podiatr Med Assoc* 2006;96:245–52.
65. Ngo BT, Hayes KD, DiMiao DJ, et al. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:225–37.
66. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157–62.
67. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol* 2003;162:303–12.

68. Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2006;14:558–65.
69. Khanna S, Biswas S, Shang Y, et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One* 2010;5:e9539.
70. Liu BF, Miyata S, Kojima H, et al. Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice: relevance to the formation of advanced glycation end products. *Diabetes* 1999;48:2074–82.
71. Cechowska-Pasko M, Palka J, Bankowski E. Decrease in the glycosaminoglycan content in the skin of diabetic rats. The role of IGFI, IGF-binding proteins and proteolytic activity. *Mol Cell Biochem* 1996; 154: 18.
72. Galeano M, Torre V, Deodato B, et al. Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2001; 129: 467–77.
73. Bertheim U, Engstrom-Laurent A, Hofer PA, et al. Loss of hyaluronan in the basement membrane zone of the skin correlates to the degree of stiff hands in diabetic patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 329–34.
74. Craig RG, Yu Z, Xu L, et al. A chemically modified tetracycline inhibits streptozotocin induced diabetic depression of skin collagen synthesis and steady-state type I procollagen mRNA. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1402: 250–60.
75. Deckert T, Horowitz IM, Kofoed-Enevoldsen A, et al. Possible genetic defects in regulation of glycosaminoglycans in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1991; 40: 746–70.
76. Cechowska-Pasko M, Palka J, Bankowski E. Decreased biosynthesis of glycosaminoglycans in the skin of rats with chronic diabetes mellitus. *Exp Toxicol Pathol* 1999; 51: 239–43.
77. Black E, Vibe-Petersen J, Jorgensen LN, et al. Decrease of collagen deposition in wound repair in type 1 diabetes independent of glycemic control. *Arch Surg* 2003; 138: 34–40.
78. Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis C, et al. Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of beta-catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing. *Am J Pathol* 2005;167:59–69.
79. Lindsay RM, Harmar AJ. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature* 1989; 337:362–4.
80. Lindsay RM, Lockett C, Sternberg J, et al. Neuropeptide expression of adult sensory neurons: modulation of substance P and calcitonin gene-regulated peptide levels by nerve growth factor. *Neuroscience* 1989; 33: 53–65.
81. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. *Neurology* 1996; 47:1042–8.
82. Gibran NS, Jang YC, Isik FF, Greenhalgh DG, Muffley LA. Diminished neuropeptide levels contribute to impaired cutaneous healing response associated with diabetes mellitus. *J Surg Res* 2002; 108: 122–8.
83. Pickup JC, Williams G. *Textbook of diabetes* 2nd edition. Blackwell Science, Inc; 2002.

84. Bhuyan, B. K. Action of streptozotocin on mammalian cells. *Cancer Res* 1970; 30:217-23.
85. Dulin, W. E. G. H. Lund, and G. C. Gerritson. Streptozotocin induced diabetes in the rat. *Diabetes* 1967;16:512.
86. Herr, R. R., H. K. Jahnke, and A. D. Argoudelis. The structure of streptozotocin. *J Amer Chem Soc* 1967;89:4808.
87. Hosokawa, M, Dolci, W, Thorens, B. Differential sensitivity of GLUT1 and GLUT2-expressing beta cells to streptozotocin. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289: 1114–7.
88. Bell RH, Hye RJ. *Animal Models of Diabetes Mellitus: Physiology and Pathology. Journal of surgical Research* 1983; 35: 433-60.
89. Crouch R, Kimsey G, Priest DG, et al. Effect of streptozotocin on erythrocyte and retinal superoxide dismutase. *Diabetologia* 1978; 15: 53.
90. Oğuz A. Renin anjiyotensin sistemi. In: Oğuz A, editor. *Kardiyovaskuler hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. İstanbul: Mas Matbaacılık; 2002.*
91. Sealey JE, Laragh JH. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, NY: Raven Press Ltd; 1990:1287–1317.*
92. Danser AH, van Kats JP, Admiraal PJ, et al. Cardiac renin and angiotensins: uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994;24:37–48.
93. Dzau VJ. Vascular renin-angiotensin system and vascular protection. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:S1–9 .
94. Doolittle RF. Angiotensin is related to the antitrypsin-antithrombin ovalbumin family. *Science* 1983;222:417– 19.
95. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:389-94.
96. Folkow B, Johansson B, Mellander S. The comparative effects of angiotensin and noradrenaline on consecutive vascular sections. *Acta Physiol Scand* 1961;53:99 –104.
97. Biron P, Koiw E, Nowaczynski W. The effects of intravenous infusions of valine-5 angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticoids including aldosterone. *J Clin Invest* 1961;60:338–47.
98. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86:747-803.
99. Padfield PL, Morton JJ. Effects of angiotensin II on arginine vasopressin physiological and pathological situations in man. *J Clin Endocrinol* 1977;74:251–9.
100. Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984;2:581–87.
101. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease—therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:3-14.
102. James J. The Renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharmacy* 2007; 13:9-20.

103. Skidgel RA, Erdos E. Biochemistry of angiotensin I-converting enzyme. In: Robertson JIS, Nicholls MG, eds. *The Renin-Angiotensin System*. New York, NY: Raven Press Ltd; 1993:10.1–10.10.
104. Lund-Johansen P, Omvik P. Long-term haemodynamic effects of enalapril (alone and in combination with hydrochlorothiazide) at rest and during exercise in essential hypertension. *J Hypertens* 1984;2:S49–S50.
105. Ibsen H, Egan B, Osterzeil K, et al. Reflex-hemodynamic adjustments and baroreflex sensitivity during converting enzyme inhibition with MK-421 in normal humans. *Hypertension* 1983;5:1-184–9.
106. Dunn GF, Oigman W, Ventura HO, et al. Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:105–8.
107. Simon AC, Levenson JA, Bouthier J, et al. Effects of acute and chronic angiotensin enzyme inhibition on large arteries in human hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:S45–S51.
108. Mimran A, Brunner HR, Turini GA, et al. Effect of captopril on renal vascular tone in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1979;57:421S–3S.
109. Hollenberg NK, Meggs LG, Williams GH, et al. Sodium intake and renal responses to captopril in normal man and in essential hypertension. *Kidney Int* 1981;20:240–45.
110. Atlas SA, Case DB, Sealey JE, et al. Interruption of the renin-angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis. *Hypertension* 1979;1:274–80.
111. Todd PA, Heel RC. Enalapril: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1986;31:198–248.
112. Pool JL, Gennari J, Goldstein R, et al. Controlled multicenter study of antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide, and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of 394 patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;3:S36–S42.
113. Sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413–46.
114. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990;15:327–331.
115. Aberg G, Ferrer P. Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:S65–S72.
116. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258–265.
117. Curtiss SC, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1978;58:763–69.

118. Gavras H, Faxon DP, Berkoben J, Brunner HR, Ryan TJ. Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1978;58:770 –6.
119. Turini GA, Brunner HR, Gribic M, Waeber B, Gavras H. Improvement of chronic congestive heart-failure by oral captopril. *Lancet* 1979;1:1213–15.
120. Davis R, Ribner HS, Keung E, et al. Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin converting enzyme. *N Engl J Med* 1979;301: 117–21.
121. Tarazi RC, Fouad FM, Ceimo JK, Bravo EL. Renin, aldosterone and cardiac decompensation: studies with an oral converting enzyme inhibitor in heart failure. *Am J Cardiol* 1979;44:1013-9.
122. Dzau VJ, Colucci WS, Williams GH, Curfman G, Meggs L, Hollenberg NK. Sustained effectiveness of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1980;302: 1373–9.
123. Levine TB, Franciosa JA, Cohn JN. Acute and long-term response to an oral converting-enzyme inhibitor, captopril, in congestive heart failure. *Circulation* 1980;62:35– 41.
124. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study .*N Engl J Med* 1987;316:1429 –35.
125. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
126. Cohn JN, Johnson G, Ziesche J, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–10.
127. AIRE Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821– 8.
128. Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670 –6.
129. Ichikawa I, Brenner BM. Glomerular actions of angiotensin II. *Am J Med* 1984;76:43– 9.
130. Anderson SG, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in rat. *J Clin Invest* 1986;77:1993–2000.
131. Hoelscher DD, Weir MR, Bakris GL. Hypertension in diabetic patients: an update of interventional studies to preserve renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35:73– 80.
132. Khouri RK, Angel MF, Edstrom LE. Standardizing the dorsal rat flap. *Surg Forum* 1986;37:590-4.
133. Vedder NB. Flap physiology. In: Mathes SJ, (editor). *Mathes plastic surgery*. 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier;2006. 483-506.

134. Vedder NB, Bucky LP, Richey NL, et al. Improved survival rates of random flaps in rabbits with a monoclonal antibody that blocks leukocyte adherence. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:1035-40.
135. Rees R, Punch J, Shaheen K, Cashmer B, Guice K, Smith DJ Jr. The stress response in skin: the role of neutrophil products in preconditioning. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:110-9.
136. Cetinkale O, Sengul R, Bilgic L, et al. Involvement of neutrophils in ischemic injury. I. Biochemical and histopathological investigation of the effect of FK506 on dorsal skin flaps in rats. *Ann Plast Surg* 1997;39:505-15.
137. Galla TJ, Saetzler RK, Hammersen F, et al. Increase in skin-flap survival by the vasoactive drug buflomedil. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1308.
138. de Gusmão FM, Becker C, Carvalho MH, et al. Angiotensin II inhibition during myocardial ischemia-reperfusion in dogs: effects on leukocyte infiltration, nitric oxide synthase isoenzymes activity and left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* 2005;100:363-70.
139. Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, Perlyn CA, Agrama MH. Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random-pattern skin flaps in rats. *Facial Plast Surg* 1999;1:27-32.
140. Kerrigan CL, Daniel RK. Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;70:541-49.
141. Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L, Akbuga UB, Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *Br J Plast Surg* 2004 ;57, 769–72.
142. Uygur F, Noyan N, Hahaolu A. The effect of simvastatin on the survival of ischaemic skin flap: An experimental study in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63, 1723- 32.
143. Kwon ST, Jeong JH, Eun SC, et al. The effects of mega-dose ascorbic acid on skin flap survival: experimental study on rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62:641-2.
144. Latifoğlu O, Atabay K, Çelebi C, et al. Nikotin etkisi altındaki deri fleplerinin yaşayan uzunluğuna nifedipinin etkisinin araştırılması. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi* 1995 ;3 :144-51.
145. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002; 287: 1706-9.
146. Schafer K, Halle M, Goeschen C, et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;2: 112-17
147. Suganami E, Takagi H, Ohashi H, et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. *Diabetes* 2004; 53: 2443-48.
148. Ueno N, Dube MG, Inui A, et al. Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. *Endocrinology* 2004;145: 4176-84.

149. Bernotiene E, Palmer G, Talabot-Ayer D, et al. Delayed resolution of acute inflammation during zymosan-induced arthritis in leptindeficient mice. *Arthritis Res Ther* 2004; R256-63.
150. Liapakis IE, Anagnostoulis S, Karayiannakis AJ, et al. Recombinant leptin administration improves early angiogenesis in full-thickness skin flaps 2008; 22: 247-52.
151. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann NY Acad Sci* 2002 ;967: 379-88.
152. Papathanassoglou E, El-Haschimi K, Li XC, et al. Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. *J Immunol* 2006;176: 7745-52.
153. Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, et al. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83:1059-66.
154. Santos-Alvarez J, Goberna R and Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999;194: 6-11.
155. Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T et al. Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol* 1999; 365: 273-9
156. Tanabe K, Okuya S, Tanizawa Y, et al. Leptin induces proliferation of pancreatic beta cell line MIN6 through activation of mitogen-activated protein kinase. *Biochem. Biophys Res Commun* 1997;241: 765-8.
157. Islam MS, Morton NM, Hansson A, et al. Ratinsulinoma-derived pancreatic beta-cells express a functional leptin receptor that mediates a proliferative response. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 851-55.
158. Kryger Z, Dogan T, Zhang F, et al. Effects of VEGF administration following ischemia on survival of the gracilis muscle flap in the rat. *Ann Plast Surg* 1999;43:172–8.
159. Kryger Z, Zhang F, Dogan T, et al. The effect of VEGF on survival of a random flap in the rat. *Br J Plast Surg* 2000;53:234 –9.
160. Zhang F, Oswald T, Lin S, et al. Vascular endothelial growth factor expression and the effect of exogenous VEGF on survival of a random flap in the rat. *Br J Plast Surg* 2003;56:654–59.
161. Zhang F, Brooks D, Chen W, et al. Improvement of venous flap survival by application of vascular endothelial growth factor in a rat model. *Ann Plast Surg*.2006;56:670–3.
162. Frank S, Stallmeyer B, Kämpfer H, et al. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 2000. 106: 501-9.
163. Doxey DL, Nares S, Park B, et al. Diabetes-induced impairment of macrophage cytokine release in a rat model: potential role of serum lipids. *Life Sci* 1998;63:1127-36.
164. Doxey DL, Ng MC, Dill RE, et al. Platelet-derived growth factor levels in wounds of diabetic rats. *Life Sci* 1995;57:1111-23.
165. Teixeira AS, Andrade SP. Glucose-induced inhibition of angiogenesis in the rat sponge granuloma is prevented by aminoguanidine. *Life Sci* 1999;64:655-62.

166. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, et al. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol* 2000;190:589-94.
167. Cechowska-Pasko M, Palka J, Bankowski E. Alterations in glycosaminoglycans in wounded skin of diabetic rats. A possible role of IGF-I, IGF-binding proteins and proteolytic activity. *Acta Biochim Pol* 1996;43:557-65.
168. Shore AC, Tooke JE. Microvascular function and hemodynamic disturbances in diabetes mellitus and its complications. In: Pickup JC, Williams G (eds). *Textbook of diabetes*. Cambridge, Mass: Blackwell Science; 1997.
169. Diamantopoulos EJ, Kittas C, Charitos D, et al. Impaired erythrocyte deformability precedes vascular changes in experimental diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2004;36:142-7.
170. Trvisan R. Pathogenesis of nephropathy. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. Cambridge, MA: Blackwell Science; 1997.
171. Lorenzi M, Cagliero E, Toledo S. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle, and accelerated death. *Diabetes* 1985;34:621-7.
172. Lorenzi M, Montisano DF, Toledo S, et al. High glucose induces DNA damage in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1986;77:322-5.
173. Colen BL. The diabetic foot. In: Cohen M (ed). *Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery*. Boston, MA: Little, Brown; 1994:1839-63.
174. Kennedy L, Baynes JW. Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 1984;26:93-98.
175. Colen LB, Stevenson A, Sidorov V, et al. Microvascular anastomotic thrombosis in experimental diabetes mellitus. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:156-62.
176. Bone AJ. Animal models of insulin-dependent diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (eds). *Textbook of diabetes*. Cambridge, MA: Blackwell Science; 1997.
177. Tschoepe D, Roesen P, Schwippert B, et al. Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:122-28.
178. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*. 1993;36:1119-25.
179. Kennedy L, Baynes JW. Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 1984;26:93-8.
180. Geoffrey VG. Surgery in patients with diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Cambridge, Mass: Blackwell Science; 1997.
181. Asai J, Takenaka H, Kusano KF, et al. Topical sonic hedgehog gene therapy accelerates wound healing in diabetes by enhancing endothelial progenitor cell-mediated microvascular remodeling. *Circulation* 2006;113:2413-24.
182. Davidson JM. Animal models for wound repair. *Arch Dermatol Res* 1998; 290:S1-S11.

183. Cho CH, Sung HK, Kim KT, et al. COMP-angiopoietin-1 promotes wound healing through enhanced angiogenesis, lymphangiogenesis, and blood flow in a diabetic mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4946–51.
184. Rendell MS, Kelly ST, Finney D, et al. Decreased skin blood flow early in the course of streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat. *Diabetologia* 1993;36:907–11.
185. Babovic S, Shin MS, Angel MF, et al. Flap tolerance to ischaemia in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Br J Plast Surg* 1994;47:15–19.
186. Carvalho EN, Ferreira LM, Carvalho NAS, Abla LEF, Liebano RE. Viability of a random pattern dorsal skin flap, in diabetic rats. *Acta Cir Bras* 2005;20:225-8.
187. Isken T, Ozgentas HE, Gulkesen KH, Ciftcioğlu A. A random-pattern skin-flap model in streptozotocin diabetic rats. *Ann Plast Surg* 2006;57:323-9.
188. Isken T, Serdaroğlu I, Ozgentas E. The effects of the pentoxifylline on survival of the skin flaps in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Plast Surg* 2009; 62:446-50.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda her türlü desteği veren tez hocam Prof.Dr.Selçuk AKIN'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve hoşgörüsüyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof.Dr.Ramazan Kahveci, Prof.Dr.G.Yeşim Özgenel'e ve Prof.Dr.Serhat Özbek'e,

Tezin histopatolojik incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, tezin istatistiksel analizinde yardımcı olan Arş. Gör.Gökhan Ocakoğlu'na, tez yapım aşamasında beraber çalıştığım Deney Hayvanları Beslenme ve Yetiştirme Merkezi çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, anlayış ve yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlara,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman ve her koşulda beni destekleyip yüreklendiren sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Bineş Heja AYGÖREN

Bursa / 2012

ÖZGEÇMİŞ

14.02.1980 Diyarbakır doğumluyum. İlköğrenimimi Diyarbakır Yenişehir İlkokulu, orta öğrenimimi Diyarbakır Ali Emre Orta Okulu, lise öğrenimimi Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi'nde tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 1997 yılında girdim ve 2003 yılında mezun oldum. Kasım 2006'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Bekarım, iyi derecede İngilizce bilmekteyim.

