



## Diyabetik sıçanlarda vinblastinin mikrovasküler anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri

Semra KARŞIDAĞ<sup>1</sup>, Soner TATLIDEDE<sup>1</sup>, Uğur TOSUN<sup>1</sup>, Kemalettin YILDIZ<sup>1</sup>,  
Fevziye KABUKÇUOĞLU<sup>2</sup>, Arzu AKÇAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İstanbul;

<sup>2</sup>Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

**Amaç:** Diabetes mellitus ve kemoterapi mikrovasküler cerrahinin başarısını etkileyen faktörlerin başında gelir. Bu iki faktörün tek başına etkilerini inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen, ikisinin birlikte olduğu durumlardaki etkilerini araştıran çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda vinka alkaloidi olan vinblastinin diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda mikrovasküler anastomoz iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık.

**Çalışma planı:** Bu çalışmada 144 Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Deney ve kontrol grupları rastgele ve eşit sayıda oluşturuldu. Deney grubuna (72 sıçan) alloksan verilerek diyabet oluşumu sağlandı. Alloksan enjeksiyonundan 3 gün sonra sıçanlarda glukozüri (>%2) ve artmış plazma glukoz seviyeleri (>300 mg/100 ml) sağlandı. Tek doz vinblastin intraperitoneal olarak uygulandı. Medikasyonların tamamlanmasından sonra iki ana grup üç alt gruba ayrıldı. Her bir grupta femoral artere, sırasıyla 7., 14. ve 21. günlerde uç-uç anastomoz uygulandı. Daha sonra, her alt grup geçirgenlik testi amacıyla üç küçük gruba ayrıldı ve sırasıyla 7., 14. ve 21. günlerde biyopsileri alındı. Histopatolojik incelemeler yapıldı.

**Bulgular:** Anostomozun geçirgenlik testlerinde ve patolojik incelemede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Çıkarımlar:** Diyabetin negatif etkileri ve birlikte vinblastin verilmesi mikrovasküler anastomoz iyileşmesini belirgin olarak etkilememektedir.

**Anahtar sözcükler:** Diyabet; mikrovasküler anastomoz; vinblastin.

Serbest doku aktarımları çağında, majör kompozit doku rezeksiyonları sonrası bile hayat kalitesinin iyi olması ve büyük tümör rezeksiyonlarının yapılabilirliği mikrocerrahi tekniklerin belirgin olarak ilerlemesi ile mümkün olmuştur.<sup>[1]</sup> Ne var ki, mikrocerrahi büyük bir ilerleme kaydetmiş olsa da, mikrocerrahi işlemleri, mikrovasküler anastomozlar için risk faktörleri oluşturan sistemik faktörlerden etkilenerek, yine de başarısızlıkla sonuçlanabilir.<sup>[2]</sup> Bu sistemik faktörler, sistemik hastalıklardan oluşan iç faktörleri ve

kemoterapi ve radyoterapi gibi, cerrahi öncesi uygulanan tedavilerden oluşan dış faktörleri içermektedir.<sup>[3]</sup> Diabetes mellitusun mikrosirkülasyonda anormalliklere neden olduğu bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda yetersiz kan şekeri kontrolü olan diyabetik hastalarda yavaşlamış intimal onarımın ve endotelizasyonun anastomoz başarısızlığı ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir.<sup>[4,5]</sup> Bununla birlikte, klinik çalışmalarda serbest doku aktarımlarının diyabetik popülasyonda başarı ile yapılabildiği bildirilmektedir.<sup>[6,7]</sup>

Rekonstrüktif mikrocerrahi işlemler, kanser hastalarında gittikçe artan sıklıkla yapılmaktadır. Kemoterapi gibi adjuvan tedaviler, tedavi sonuçlarını daha iyi hale getirmek için, sıklıkla, cerrahi yaklaşımlarla kombine edilmektedir. Vinblastin, insan kanser tedavilerinde ve hayvan deneylerinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Etkisini mitozun metafaz safhasında mikrotübüllere etki ederek gösterir. Mikrotübüllerin tubulin moleküllerine bağlanarak, hücrelerin bir araya gelmesini önlemek sureti ile hücre ölümüne neden olur. Aynı zamanda, vinblastinin uygulama dozu pilot çalışmalar ile belirlenmiştir.<sup>[8]</sup> Daha önceki bir çalışmamızda, operasyon öncesi vinblastin uygulamasının mikrovasküler anastomoz iyileşmesi üzerine etkilerini tanımlamıştık.<sup>[9]</sup> Çalışmamızda mikrovasküler anastomoz iyileşmesi açısından vinblastin uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasında anastomoz geçirgenlik testlerinde ve patolojik incelemede anlamlı bir fark olmadığını görmüştük.

Bu deneysel çalışmada mikroanastomoz yetersizliği üzerinde etkileri olduğu düşünülen diyabet ve kemoterapi gibi iki farklı risk faktörünü değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda intraabdominal uygulanan vinblastinin diyabetik sıçanlarda serbest doku nakli başarısında önemli yeri olan mikroanastomoz üzerine etkisini değerlendirdik. Literatürde, kemoterapinin diyabetik popülasyonda arteriyel mikroanastomoz üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma bulamadık. Operasyon öncesi kemoterapi alan diyabetik hasta popülasyonunda, profesyonellerin en uygun rekonstrüksiyon seçeneğini belirlemedeki tereddütlerini çalışmamızın çözebileceğine inanmaktayız. Ayrıca, mikroanastomozun kemoterapi sonrası en uygun ne zaman uygulanabileceğini bulmaya çalıştık.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışma için Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin etik kurulundan izin alındı. Çalışmada 144 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan (250-300 g) kullanıldı ve bu sıçanlar 2 ana gruba ayrıldı: 72 diyabetik olmayan sıçan (Grup 1) ve 72 diyabetik sıçan (Grup 2). Sıçanlar ayrı kafeslerde ve standart laboratuvar koşullarında barındırıldılar (12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık, 22 °C, %30 nem, ulaşabilecekleri gıda ve musluk suyu). Çalışma süresince intraperitoneal 50 mg/kg uygulanan Ketalar (Ketami-ne HCl, Eczacıbaşı) ile genel anestezi tercih edildi.

Grup 2 sıçanları tek doz alloksan monohidratın (65 mg/kg) kuyruk venine enjekte edilmesi ile diyabetik yapıldı. Enjeksiyon öncesi sıçanlara anestezi uygulandı ve Alloksan 0.05 M sitrat buffer (pH 4.5) salin solüsyonunda çözüldü. Heimberg ve ark.'nın da bildirdiği gibi, 5-10 ml izotonik içinde intraperitoneal uygulanan alloksanın verilmesinden hemen sonra böbrek hasarı oluşabilmektedir.<sup>[10]</sup> Alloksan verilen sıçanlar geçici ve tehlikeli derecede ölümcül olabilecek hipoglisemiye girdiler. Bu nedenle, alloksan verilmesini takiben 12-24 saat periyodunda %50 dekstroz-salin solüsyonu subkutan uygulandı.<sup>[10,11]</sup> Alloksan enjeksiyonundan üç gün sonra glikozürisi (>%2) ve artmış kan şekeri düzeyi (>300 mg/100 ml) olan sıçanlar diyabetik gruba dahil edildiler. Alloksan verilmesinden 8 hafta sonra sıçanların plazma glukoz seviyeleri kontrol edildi ve düşük plazma glukoz seviyesine sahip sıçanlar çalışmadan çıkarılarak, başka sıçanlar çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

Vinka alkaloidi olan vinblastin, 0. günde tek doz (2 mg/kg) olarak tüm sıçanlara intraperitoneal uygulandı. Her iki gruptaki sıçanlar her bir grupta 24 sıçan olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Tüm çalışma süresince her ay plazma glukoz seviyeleri ölçüldü ve düşük plazma glukoz seviyesine sahip sıçanlar çalışmadan çıkarıldı.

Kemoterapi sonrası, sırasıyla 7., 14. ve 21. günlerde her alt grupta 10/0 naylon sütür ile uç-uca femoral arter anastomozu yapıldı. Her bir gruptaki 24 sıçan eşit olarak 8'li olmak üzere 3 daha küçük gruba bölündü. Bu alt gruplar anastomoz geçirgenliğinin test edilmesi ve 7., 14. ve 21. günlerdeki biyopsilerin alınması için oluşturuldu. Her bir grupta anastomozun iyileşmesi patolojik olarak değerlendirildi (Şekil 1).

Tüm biyopsiler formalin solüsyonunda bekletildi ve daha sonra hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyandı ve aynı patolojik tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi. Değerlendirilen parametreler inflamasyon, ödem, trombüs, kalsifikasyon, damar duvarı hasarı, damar duvarında yabancı cisim varlığı ve endotelizasyon oldu.

Diyabetik grup ile diyabetik olmayan grup arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

## Bulgular

Biyopsi alınmadan önce tüm gruplarda anastomoz geçirgenliği değerlendirildi. Diyabetik olmayan

**Tablo 1.** Sıçanlarda plazma glukoz düzeyleri (mg/100 ml).

No	Glukoz düzeyi		No	Glukoz düzeyi		No	Glukoz düzeyi	
	3. gün	3. ay		3. gün	3. ay		3. gün	3. ay
1	307	314	25	322	324	49	320	315
2	312	317	26	305	309	50	318	317
3	321	302	27	317	316	51	314	326
4	335	327	28	314	319	52	305	311
5	304	331	29	326	320	53	333	325
6	317	319	30	321	304	54	317	309
7	309	315	31	310	325	55	325	322
8	314	304	32	315	319	56	341	339
9	310	330	33	318	317	57	319	314
10	321	308	34	304	321	58	302	306
11	314	315	35	323	319	59	327	334
12	306	303	36	337	335	60	315	306
13	334	331	37	312	309	61	337	331
14	312	305	38	306	305	62	322	327
15	324	321	39	318	324	63	309	319
16	317	332	40	331	319	64	317	324
17	315	327	41	302	313	65	311	319
18	321	309	42	316	324	66	331	307
19	326	304	43	321	320	67	340	338
20	307	309	44	307	303	68	327	321
21	327	319	45	315	320	69	314	319
22	324	317	46	311	314	70	323	335
23	312	308	47	303	317	71	330	306
24	330	335	48	327	331	72	309	308

Ortalama±SD 3. gün 318.13 ±9.70, Ortalama±SD 3. ay 349.50±20.92

grupta anastomoz geçirgenliği %97.8 (72 sıçanın 70'i) iken, diyabetik grupta %98.6 (72 sıçanın 71'i) oranında bulundu.

Işık mikroskobu incelemesinde diyabetik olmayan grup ile diyabetik grup arasında belirgin fark görülmedi. İnflamasyon, ödem, damar duvarında yabancı cisim reaksiyonu ve endotelizasyon açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Şekil 2 ve 3).

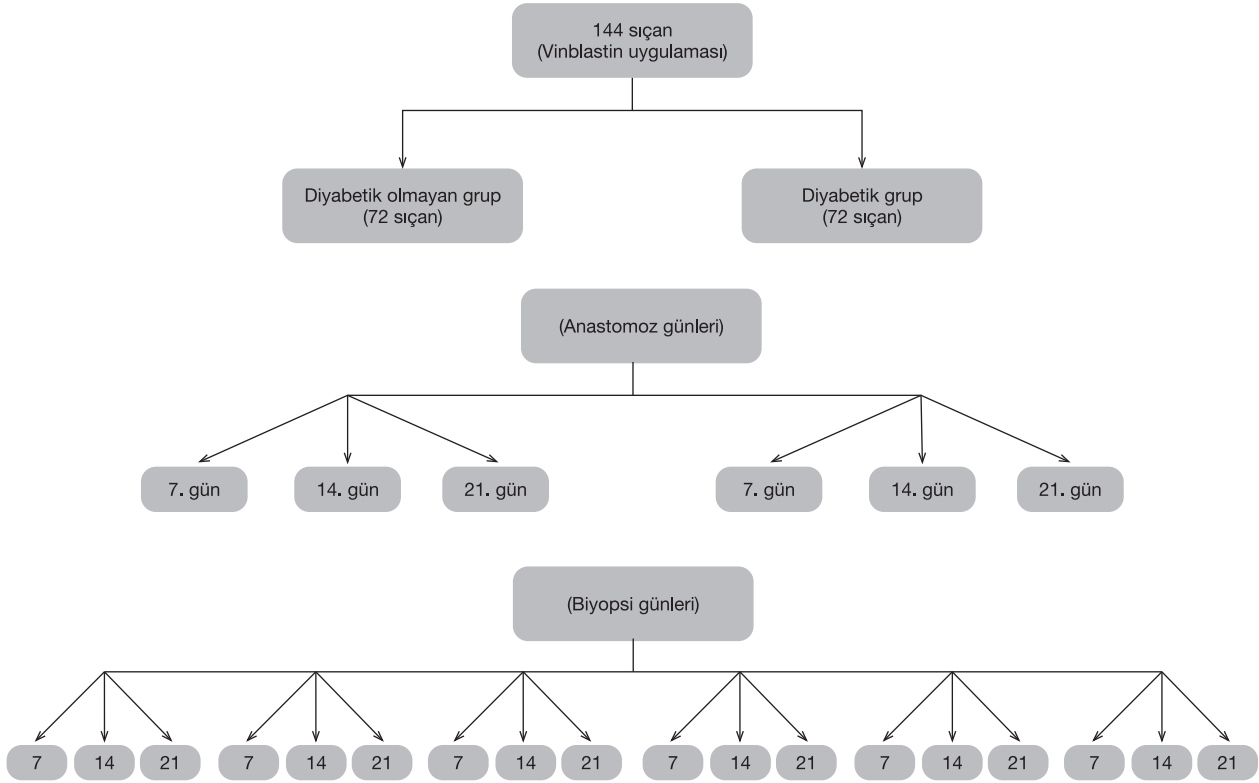
Diyabetik olmayan 1. grupta, kemoterapi sonrası 7. günde anastomoz yapılan ve 21. günde biyopsi alınan bir sıçanda, 14. günde anastomoz yapılan ve 7. günde biyopsi alınan bir sıçanda (Şekil 4) ve 14. günde anastomoz yapılan ve 14. günde biyopsi alınan bir sıçanda mikrotrombüs görüldü. Diyabetik grupta ise 7. günde anastomoz yapılan ve 14. günde biyopsi alınan bir sıçanda mikrotrombüs görüldü (Şekil 5). Diyabetik olmayan grupta kemoterapi sonrası 14. günde anastomoz yapılan ve 21. günde biyopsi alınan bir sıçanda ve kemoterapi sonrası 21. günde anastomoz yapılan ve biyopsi alınan iki sıçan-

da minimal kalsifikasyon görüldü. Diyabetik grupta, kemoterapi sonrası 7. günde anastomoz yapılan ve 14. günde biyopsi alınan iki sıçanda minimal kalsifikasyon görüldü. Mikrotrombüs ve minimal kalsifikasyonun spesifik gruplarda görülmemesi, birkaç sıçanda görülmesi nedeni ile istatistiksel karşılaştırma yapılmadı. Bununla birlikte, mikrotrombüs oluşumu diyabetik olmayan grupta geç dönemde görülürken, diyabetik grupta erken dönemde görüldü.

Anastomoz geçirgenliğinin ve endotelizasyonunun histolojik incelenmesinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.01$ ). Ayrıca, anastomozun kemoterapi sonrası 7., 14. ve 21. günlerde yapılması açısından da anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0.01$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

Mikrocerrahi tekniklerinin gelişimi tümör rezeksiyonlarının potansiyelini arttırmış ve majör kompozit doku rezeksiyonlarından sonra hastanın ameliyat



Şekil 1. Sıçanların gruplara dağılımı.

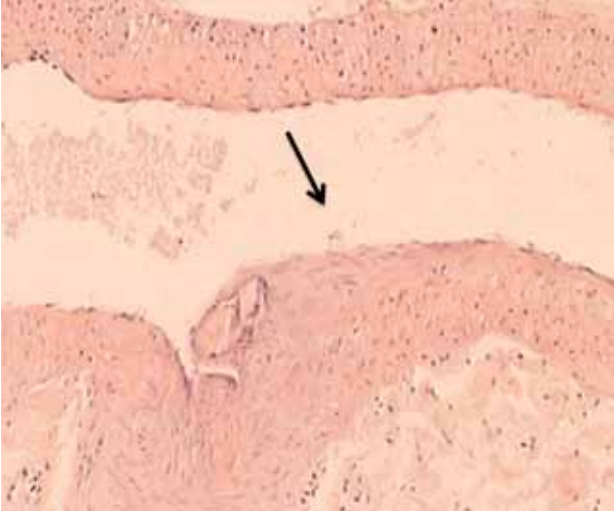
sonrası yaşam kalitesine katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte, flep sağkalımı, hastanın sistemik durumu ve uygulanan tedavi protokolü ile ilişkili, çok sayıda, birbirinden bağımsız faktörlere dayanmaktadır.<sup>[6,7,12]</sup> Tümör hastalarında farklı yöntemlerin kombine edilmesi hasta için risk artışına neden olabilir. Ameliyat öncesi kemoterapinin uygulandığı durumlarda tümörün küçülmesi söz konusudur. Cerrahi tedavi ile birlikte kemoterapi kombine edildiğinde, kemoterapi enfeksiyon ve ameliyat prosedürleri riskini arttırmakta, girişim süreleri uzarken hastanede kalış süresi de artmaktadır.<sup>[8,13]</sup> Bu nedenle, daha önceki çalışmamızda, vinblastinin mikroanastomozun iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık ve anastomoz geçirgenliği ve patolojik inceleme açısından vinblastin uygulanan ve uygulanmayan grup arasında farklılık saptamadık.<sup>[9]</sup> Bu yüzden, ikinci adım olarak, diyabet ile kemoterapinin arteriyel mikroanastomoz iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık.

Diyabetin damarlarda değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Sıçanların kullanıldığı deneysel çalışmalar sonrası, glukoz seviyeleri iyi kontrol edilemeyen hastalarda intimal onarım ve endotelizasyonun

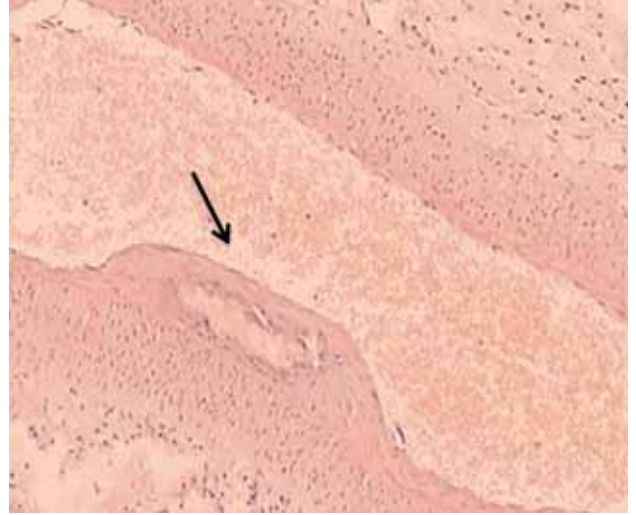
yavaşlamış olduğu ve bu durumun da anastomoz yetersizliğine yol açtığı bildirilmiştir.<sup>[14]</sup> Klinik çalışmalarda ise diyabetik hastalarda anastomoz yetersizliği veya flep kaybına dair bir artışa rastlanmamıştır.<sup>[2]</sup> Öte yandan, hiyalin depolanması ve elastik zarların kalınlaşması ile vasküler tümörlerin gelişimi yanında tunika intimanın kalınlaşması ve tunika intima ve mediada köpük hücrelerinin görülmesi diyabetiklerde yaygın olarak bildirilmektedir. Klinik uygulamada serbest doku aktarımları diyabetik popülasyonda başarı ile yapılabilir ve birçok anastomoz komplikasyonu erken venöz oklüzyon ile ilişkilidir.<sup>[12,15]</sup>

Literatürde diyabetin mikrovasküler anastomoz üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen, diyabetin ve kemoterapinin kombine etkilerini araştıran çalışmaya rastlamadık. İnsan kanser tedavilerinde sıklıkla kullanılan bir ajan ve hayvan uygulama prosedürlerinin olması nedeni ile çalışmamızda vinblastini tercih ettik. Bu ajanın kullanım dozu pilot çalışmalarda belirlenmiştir.<sup>[8,9]</sup> Vinblastin, mitozun metafaz aşamasında mikrotübüllere etki etmektedir. Tubulin moleküllerine bağlanarak biraraya





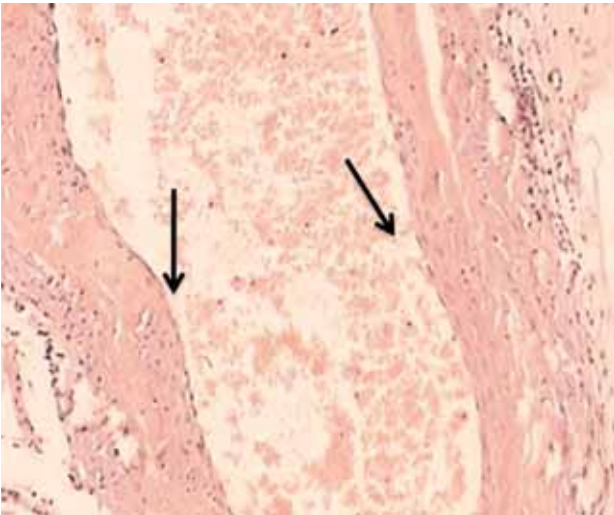
**Şekil 2.** Diyabetik olmayan gruptan alınmış biyopsi. Yedinci günde anastomoz, 14. günde biyopsi yapılan örnek. Endotelizasyon (siyah ok ile gösterilmiş) açıkça görülmektedir (H-E x100). [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



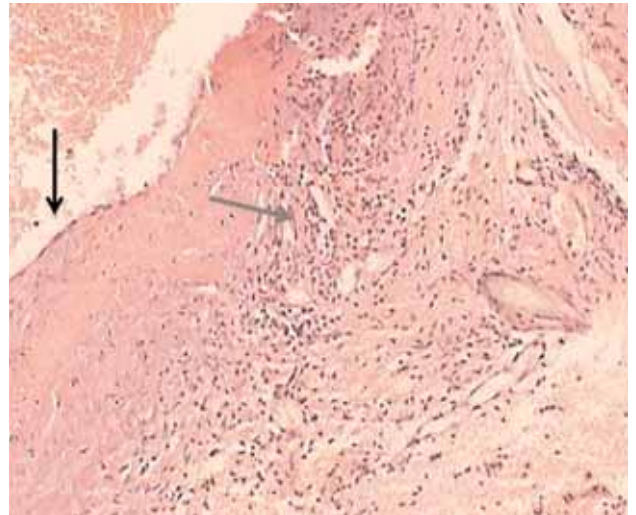
**Şekil 3.** Diyabetik gruptan alınmış biyopsi. Yedinci günde anastomoz, 14. günde biyopsi yapılmıştı. Endotelizasyon (siyah ok ile gösterilmiş) açıkça görülmektedir (H-E x100). [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

gelmelerini engeller ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olur.<sup>[9]</sup> Kemoterapi sonrası beyaz hücre sayısı bir hafta içinde düşmektedir.<sup>[8,9]</sup> Daha önceki çalışmamızda, mikrovasküler anastomozu kemoterapi sonrası 2. günde uyguladığımızda, ameliyat sonrası 3. ve 5. günlerde tüm sıçanların nötropeni periyodunda olmaları nedeni ile öldüklerini gördük. Bu nedenle vinb-

lastinin miyelosupresif etkisinin görüldüğü 5. ve 9. günlerden uzaklaşmak amacı ile anastomozları 7., 14. ve 21. günlerde uygulamayı tercih ettik. Ayrıca vinblastinin bu doz sınırlayıcı toksisitesi 14. ve 21. günler arasında kaybolmaktadır.<sup>[16]</sup> Çalışmamızda myelofibroblastların endotelial hücreler arasında tek tabakalı aselüler matrikste 7. ve 10. günlerde görül-



**Şekil 4.** Diyabetik olmayan gruptan alınmış biyopsi. Ondördüncü günde anastomoz, 21. günde biyopsi yapılmıştı. Endotelizasyon (siyah ok ile gösterilmiş) açıkça görülmektedir (H-E, x100). [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



**Şekil 5.** Diyabetik gruptan alınmış biyopsi. Ondördüncü günde anastomoz, 21. günde biyopsi yapılmıştı. Endotelizasyon (siyah ok) ve yabancı cisim reaksiyonu (gri ok) görülmüyor (H-E, x100). [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

**Tablo 2.** Tüm grupların özeti.

Gün	Diyabetik olmayan Grup / Diyabetik Grup (p)						
	İnflamasyon	Ödem	Yabancı cisim reaksiyonu	Endotelizasyon	Mikrotrombüs	Mikrokalsifikasyon	
7.	-	-	-	-	-	-	
14.	0.301	-	0.521	0.521	0.301	0.130	
7.	21.	0.301	0.301	0.301	-	0.301	-
7.	0.521	0.521	0.301	0.521	0.301	-	
14.	-	-	0.301	0.0003	0.301	-	
14.	21.	-	-	0.521	-	0.301	
7.	0.0001	0.301	-	0.589	-	-	
14.	0.0004	-	0.521	-	-	-	
21.	21.	0.301	-	0.614	-	0.130	

meleri nedeni ile geçirgenlik ve patolojik inceleme testleri 7., 14. ve 21. günlerde uygulanması tercih edilmiştir. Ameliyat sonrası 14. günde endotelial hücrelerin sağlam olduğu ve damarın morfolojik olarak 21. günde iyileştiği görüldü.<sup>[18]</sup> Yedinci, 14. ve 21. günlerde yapılan anastomozlar arasında farklılık görülmedi. Bununla birlikte, vinblastin uygulanarak gerçekleştirilen erken veya geç dönem arteriyel anastomozları arasında fark olmadığını düşünmekteyiz.

Geçirgenlik testlerinin ve patolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması gruplar arasında belirgin farkın olmadığını göstermekteydi. Mikrotrombüs ve minimal kalsifikasyonlar, sadece birkaç farede ve spesifik grupta görülmesi nedeni ile istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Literatürde, diyabetik sıçanlarda görüldüğünün bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda diyabetik grupta bir sıçanda ve diyabetik olmayan grupta üç sıçanda mikrotrombüs oluşumu görüldü. Mikrotrombüs diyabetik olmayan grupta geç dönemde görülürken, diyabetik grupta erken dönemde oluştu. Bu sonuçlarımız literatür ile uyumludur.<sup>[4]</sup> Kalsifikasyon açısından bakıldığında ise gruplar arasında farklılık bulunmadı.

Histolojik incelemeler H&E boyaması ile yapıldı. Biyopsileri taramalı elektron mikroskopisi (*scanning electron microscopy*, SEM) ile değerlendirilmedi. SEM çalışmalarında endotel hücrelerinin şişmesi, ve intrasitoplasmik vakuollerin görülmesi ile birlikte damar lümeni içine doğru villöz projeksiyonlar görülebilmektedir.<sup>[18]</sup> Ayrıca, endotel ve alttaki doku arasında boşluklar ve iç elastik laminada hasarlar gözlenmiştir.<sup>[3]</sup> Bununla birlikte, bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen parametreler değerlendirilememiştir. Ayrıca, vinblastin verilen diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanların gerçekte tümörleri bulunmamac-

taydı ve hiperkoagülopati gibi tümörle ilişkili değişkenlere sahip değillerdi. Bu nedenle, çalışmamızda tümör ile ilişkili değişkenler değerlendirilmedi.

Sonuç olarak, endotelizasyonun geçirgenlik testleri ve histolojik incelemeler ile karşılaştırılması sonrası diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında mikrovasküler iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bu modelimizde diyabetin ve vinblastinin anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri görülmemiştir.

**Çıkar Örtüşmesi:** Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Krizek TJ, Tani T, Desprez JD, Kiehn CL. Experimental transplantation of composite grafts by microsurgical vascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 1965;36:538-46.
2. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Laboratory Invest* 1968;18:538-51.
3. Cwikiel M, Zhang B, Eskilsson J, Wieslander JB, Albertsson M. The influence of 5-fluorouracil on the endothelium in small arteries: an electron microscopy study in rabbits. *Scanning Microsc* 1995;9:561-76.
4. Colen LB, Stevenson A, Siderov V, et al. Microvascular anastomotic thrombosis in experimental diabetes mellitus. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:156-62.
5. Park SJ, Shin SH, Junk IK. Histopathologic study on the microvascular anastomosis of streptozotocin induced diabetic rats. [Article in Korean] *Journal of Korean Association of Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgeons* 2000;22:133-41.
6. Nahabedian MY, Momen B, Manson PN. Factors associated with anastomotic failure after microvascular reconstruction of the breast. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:74-82.
7. Nahabedian MY, Singh N, Deune EG, Silverman R, Tufaro AP. Recipient vessel analysis for microvascular

- reconstruction of the head and neck. *Ann Plast Surg* 2004;52:148-55.
8. Peter FW, Schuschke DA, Barker JH, Fleischer-Peter B, Hussmann J, Steinau HU. Leukocyte behavior in a free-flap model following chemotherapy and application of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Microsurgery* 1998;18:290-7.
  9. Tatlıdede S, Karsıdag SH, Tosun U, Kabukcuoglu F, Gul M, Kuran I. Effects of vinblastine on healing in microvascular anastomosis. *Microsurgery* 2003;23:354-8.
  10. Heimberg M, Meng HC, Park CR. Effect of sex, fasting and alloxan diabetes on the uptake of neutral fat by isolated perfused rat liver. *Am J Physiol* 1958;195:673-7.
  11. Golfman L, Dixon I, Takeda N, Lukas A, Dakshinamurti K, Dhalla NS. Cardiac sarcolemmal Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase activities and gene expression in alloxan-induced diabetes in rats. *Mol Cell Biochem* 1998;188:91-101.
  12. Alberdas JL, Shibahara T, Noma H. Histopathologic damage to vessels in head and neck microsurgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:191-6.
  13. McDonald DJ, Capanna R, Gherlinzoni F, et al. Influence of chemotherapy on perioperative complications in limb salvage surgery for bone tumors. *Cancer* 1990;65:1509-16.
  14. Barr LC, Joyce AD. Microvascular anastomoses in diabetes: An experimental study. *Br J Plast Surg* 1989;42:50-3.
  15. Shibahara T, Schmelzeisen R, Alberdas JL, Noma H. Microvascular anastomosis in oral reconstructive study of recipient vessels between Japanese and German patients. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1999;28:387-92.
  16. Brade W. Critical review of pharmacology, toxicology, pharmacokinetics of vincristine, vindesine, vinblastine. In: Brade W, Nagel GA, Seeber S, editors. *Proceedings of the International Vinca Alkaloid Symposium: Vindesine*. Basel: Karger; 1980. p. 95.
  17. Thomson SR, Gregory MA, Mars M, Natasen J, Naicker T, Baker LW. Morphological aspects of microarterial anastomoses: a comparison of nylon with polydioxanone. *Br J Plast Surg* 1995;48:165-71.
  18. Guelinckx PJ, Boeckx WD, Fossion E, Gruwez JA. Scanning electron microscope of irradiated recipient blood vessels in head and neck free flaps. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:217.