

Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Sıçanlarda Flep Yaşayabilirliğine "Rosiglitazon"un Etkisinin Araştırılması

Effects of Rosiglitazone on Flap Viability in Diabetic and Non-Diabetic Rats

Burak Kaya¹, Hakan Ergün², Mert Demirel³, Serdar Mehmet Gültan¹, Murat Emiroğlu¹, Aylin Okçu Heper⁴

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D.

³ Lokman Hekim Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Sincan, Ankara

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji A.D.

Amaç: Peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ agonisti olan rosiglitazon, inflamasyonu, serbest oksijen radikali oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu azaltan bir oral antidiyabetiktir. Bu çalışmada diyabetik olan ve olmayan sıçanlarda rosiglitazonun flep yaşayabilirliğine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: İntraperitoneal alloxan uygulaması ile diyabetik hale getirilen (n=16) ve diyabetik olmayan (n=16) toplam 32 adet sıçan çalışmaya dahil edildi. Operasyondan 4 gün önce sıçanların yarısına plasebo, yarısına 3 mg/kg oral rosiglitazon başlandı ve uygulamalara postoperatif 7 gün boyunca devam edildi. Sıçan dorsumunda 3 X 9 cm'lik kaudal tabanlı deri flebi planlandı. Flep kaldırılmadan önce iki noktadan lazer Doppler akım ölçer ile kan akım ölçümü yapıldı. Ölçümler, flep kaldırıldıktan hemen sonra ve postoperatif 7. gün tekrarlandı. Postoperatif 7. günkü ölçümlerden sonra flepler fotoğraflanıp, nekroz alanı/tüm flep alanı yüzdesi hesaplandı. Fleplerin nekrotik-yaşayan bölge geçiş sınırından tam kat biyopsi alınarak ışık mikroskopuyla histopatolojik olarak incelendi. Akım ölçüm sonuçları, flep nekroz yüzdeleri ve biyopsi materyallerinin mm²'sindeki lökosit sayıları karşılaştırıldı.

Bulgular ve Sonuç: Rosiglitazon tedavisi ile sıçanların kan şekerlerinde bazale göre değişiklik izlenmedi. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan sıçanlarda rosiglitazon tedavisi ile % nekroz anlamlı olarak azaldı. Diyabetik olan ve olmayan sıçanların % nekrozları arasında fark saptanmadı. Tedavi ve kontrol gruplarında diyabet durumu ne olursa olsun lazer Doppler ile ölçülen preoperatif akımlar benzerken, postoperatif 7. günde rosiglitazon grubunda anlamlı olarak yüksekti. Diyabetik olmayan grupta rosiglitazon tedavisi alan sıçanların lökosit sayıları daha düşük bulunurken diyabetik sıçanlarda bu fark gözlenmedi. Diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda, rosiglitazon kullanımı flep yaşayabilirliğini artırmıştır. Rosiglitazonun bu etkisi kan şekerini düşürücü etkiden bağımsızdır.

Anahtar Sözcükler: *Diabetes mellitus, flep yaşayabilirliği, lazer Doppler akım ölçer, nekroz, rosiglitazon.*

Aim: Rosiglitazone, a peroxisome proliferator activated receptor- γ agonist, is an oral antidiabetic agent that decreases inflammation, free oxygen radical generation and lipid peroxidation. This study was planned to evaluate the effects of rosiglitazone on flap viability in diabetic and nondiabetic rats.

Methods: 32 rats (16 non-diabetic, 16 diabetic after alloxan injection) were included in the study and randomized as control and Rosiglitazone groups. 4 days before the operation, Rosiglitazone treatment were begun to rosiglitazone group and the treatment was continued until the 7 th postoperative day. Laser Doppler recordings were made from two points on the planned skin flap, before the flap elevation, just after the flap elevation and at the postoperative 7th day. Flaps were photographed and necrosis % was calculated. Full thickness biopsies were examined for leukocyte count determinations.

Results and Conclusion: Blood glucose levels were not changed by rosiglitazone therapy. Necrosis percentages of diabetic and non-diabetic rats were significantly reduced by rosiglitazone therapy while necrosis % was similar between the diabetic and non-diabetic rats. In both diabetic and non-diabetic groups preoperative laser Doppler recordings were similar in rosiglitazone or control groups, whereas recordings were significantly higher in the rosiglitazone group at the

postoperative 7th day. Non-diabetic rats on rosiglitazone had lower leukocyte counts than those on placebo, but this difference was not seen in the diabetic group. Rosiglitazone improved flap viability in both diabetic and non-diabetic rats. This effect of rosiglitazone was independent of its blood glucose lowering effect.

Key Words: *Diabetes mellitus, flap viability, laser Doppler flow meter, necrosis, rosiglitazone.*

Geliş Tarihi: 15.04.2012 • Kabul Tarihi: 29.05.2012
İletişim

Dr. Burak Kaya
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.
Tel: 595 66 32
E-posta : drburak@yahoo.com

Form ve fonksiyonun oluşturulmasında plastik cerrahların vazgeçilmez silahları olan fleplerin kaldırıldıktan sonra, tam veya kısmi olarak nekroza gitmesi klinik uygulamalarda hala ciddi bir sorundur. Flep uygulaması gereken birçok hastada eşlik eden hastalık olarak diyabetes mellitus görülmektedir ve literatürde diyabetes mellitusun flep yaşayabilirliğine olumsuz etkisini göstermiş çalışmalar mevcuttur (1-3). Rosiglitazon, thiazolidinedion grubu içinde yer alan ve oral antidiyabetik olarak kullanılan bir ajandır. Peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ agonisti olan thiazolidinedionlar, glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen genlerin transkripsiyonunu aktive edici etkileri yanında adipozit diferansiyasyonunu da artırırlar ve tüm bu etkileri nedeniyle oral antidiyabetik olarak klinik kullanıma girmişlerdir (4-7). Bu etkilerinden başka thiazolidinedionlar adiponektinin ekspresyon ve sekresyonunu arttırmak, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)nın, interlökin-6 (IL-6)nin ekspresyonunu azaltmak ve lipid peroksidasyonunu önlemek suretiyle inflamasyonu ve bunlardan kaynaklanan oksidatif stresi azaltırlar (5,8-10). Rosiglitazonun hem glisemik kontrol sağlayıcı hem de inflamasyon ve oksidatif stresi azaltıcı etkileri dikkate alınarak bu çalışma planlanmıştır; oluşturulan diyabet modelinde ve diyabetik olmayan sıçanlarda flep yaşayabilirliği üzerine etkileri çalışılmıştır.

Materyal Metod

Çalışmada ağırlıkları 250-350 gram arasında değişen toplam 32 adet, Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı.

Sıçanlar hayvan laboratuvarında uygun kafeslerde, 21 ± 2 ° C sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ritminin sağlandığı koşullarda barındırıldı. Hayvanlar standart sıçan yemi ile beslendi, herhangi bir diyet ya da su kısıtlaması yapılmadı.

Çalışma için kullanılacak tüm sıçanların bazal kan şekeri ölçümleri sıçanların kuyruk kanından alınan kanda Optium Xceed™ şeker ölçüm cihazı ile yapıldı. Her bir grupta 16 adet ol-

mak üzere sıçanlar, randomizasyon yöntemi ile öncelikle 2 gruba ayrıldı. İlk grupta yer alan sıçanlar diyabetik olmayan çalışma grubunu temsil etti (Grup 1), ikinci grupta yer alanlar ise diyabetik olan grubu oluşturdu (Grup 2). İkinci grupta yer alacak sıçanlara intraperitoneal olarak 150 mg/kg alloxan uygulandı. Uygulamayı takiben 48 saat sonra kan şekeri ölçümleri yapıldı ve kan glukoz değeri 200 mg/dL üzerinde olanlar diyabetik kabul edilip çalışmaya dahil edildi; kan şekerinde yükselme olan ancak kan şekeri değerleri 200 mg/dL'nin üzerine çıkmayan sıçanlara 1 hafta sonra yine aynı dozda (150 mg/kg) intraperitoneal yoldan alloxan uygulaması yapıldı. Diyabetik hale gelen sıçanlarda diyabet tablosunun oturması için 8 hafta beklenildi. Bekleme süresi içinde haftada bir kan şekeri ölçümleri ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Grup 1, kendi içinde yine randomize olarak 2 alt gruba ayrıldı: Grup 1A kontrol alt grubunu oluşturdu. Grup 1B alt grubuna operasyondan 4 gün öncesinden itibaren 3 mg/kg rosiglitazon oral yolla verildi. Deney grupları tablo 1'de özetlenmiştir. İlaç uygulaması operasyon günü ve takip eden 7 gün tekrarlandı. Grup 2 (diyabetik grup) kendi içinde 2 alt gruba bölündü. Grup 2A diyabetik kontrol alt grubunu oluşturdu. Grup 2B alt grubuna operasyondan 4 gün öncesinden itibaren, operasyon günü ve postoperatif 7 gün oral yolla 3 mg/kg rosiglitazon (Avandia™ 4mg, GlaxoSmithKline) verildi. Deney grupları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Grup 1A ve grup 2A'da yer alan sıçanlara da operasyondan 4 gün öncesinden itibaren, operasyon günü ve postoperatif 7 gün boyunca oral yolla eş miktarda distile su verildi. Tüm gruplardaki hayvanların kan şekerleri operasyon günü ve postoperatif yedinci gün tekrar ölçüldü.

Tablo 1: Deney grupları.

Grup Adı	Grup Açıklaması	Gruptaki Sıçan Sayısı (N)
Grup 1a	Diyabetik Olmayan Kontrol Grubu	8
Grup 1b	Diyabetik Olmayan İlaç Grubu	8
Grup 2a	Diyabetik Kontrol Grubu	8
Grup 2 B	Diyabetik İlaç Grubu	8

Intraperitoneal yolla verilen 80 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin ile anestezi sağlandı. Sıçan dorsumunda 3 X 9 cm'lik kaudal tabanlı flep (McFarlane Flebi) flebi planlandı. Flepler kaldırılmadan önce sabit iki noktadan (Flebin proksimal 1/3 orta noktası [3. cm] ve flebin distal 2/3 orta noktası [6. cm]) lazer Doppler ile 1 dakika süreyle kayıt alındı (Şekil 1). Planlamaya uygun olarak flepler kaldırıldı ve flepler tekrar yerlerine 4/0 keskin iğneli atravmatik cerrahi ipek sütürler ile adapte edildi. Cerrahi takiben aynı noktalardan lazer Doppler ile 30 saniyelik kayıtlar alındı.

Postoperatif 7. günde sıçanlar yukarıdaki anestezi protokolü ile tekrar uyutulup, aynı noktalardan otuzar saniyelik kayıtlar elde edildi. Eğer postoperatif 7. günde flebin distalindeki kayıt noktası nekroz alanı içinde kaldı ise, distal kayıt nekroz sınırındaki sağlam alandan yapıldı. Postoperatif 7. gün yapılan ölçümlerden sonra flepler Nikon™ Coolpix 5600 dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı. Fotoğraf çekimi sırasında, daha sonra yapılacak ölçümlerde referans oluşturması için görüntü alanına milimetrik cetvel yerleştirildi. Fotoğraf çekimi tamamlandıktan sonra, fleplerin nekroz sınırından tam kat biyopsi alındı.

Deney protokolü sona erince sıçanlar yüksek doz eter inhalasyonu ile sakrifiye edildiler.

Operasyon öncesinde, flep yerine iade edildikten hemen sonra ve postoperatif 7. günde, derin anestezi altında, flebin proksimal ve distal sabit noktalarından, 1 dakika süreyle, lazer Doppler akım ölçerin (Laser Doppler flowmeter, MP 100 Biopac Systems, Inc, Santa Barbara, ABD) disk şeklindeki yüzeyel ölçüm başlığı kullanılarak, akım ölçüm kayıtları yapıldı. Yapılan kayıtlar *AcqKnowledge*

1/3.5.7 yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Bir dakika süreyle yapılan kan akımı kaydında elde edilen en düşük ölçüm değerlendirilmeye alındı. Sıçanlar arasındaki değişiklikleri ortadan kaldırmak için bazal ölçüm sonuçları 100 olarak kabul edildi ve her sıçan için elde edilen değerler, yüzde şeklinde ifade edildi.

Operasyon sonrası 7. günde nekroz alanlarını görüntülemek üzere çekilen dijital fotoğraflarda, APFill Ink&Toner Coverage Meter Version 3.7 isimli bilgisayar programı kullanılarak kontraksiyon sonrası tüm flep alanı, sağlam flep alanı ve flepteki nekroz alanı ölçüldü.

Histopatolojik inceleme için fleplerin nekroz sınırından alınan tam kat biyopsi materyallerine %10'luk formaldehit tespit sonrası rutin parafin takip uygulandı. Parafin bloklardan 6 mikrometrelik kesitler hazırlandı ve hematoksilin eozin ile boyanarak Olympus BX50 ışık mikroskobu kullanılarak, ışık mikroskobik değerlendirme yapıldı. Işık mikroskobik değerlendirmede epidermis, yüzeysel dermis, derin dermis, subkutan yağ dokusu ve deri eklerinde olmak üzere farklı derinliklerdeki nekroz varlığı araştırıldı. Kas dokusunda rejenerasyon bulgusu da nekrozun göstergesi olarak kabul edildi. Ayrıca iltihabi hücre infiltrasyonunun en yoğun olduğu alanlarda oküler grid kullanılarak mm² de nötrofil lökosit sayısı araştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 12.0 bilgisayar program paketi (SPSS Inc, Chicago, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Bağımsız değişkenler "student's t testi" ile değerlendirildi. Bağımlı örneklerde t testi ile rosigitazon tedavisinin çeşitli değişkenler üzerine etkisi araştırıldı. Korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman's rho testi kullanıldı. p değeri <0.05 olan analizler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

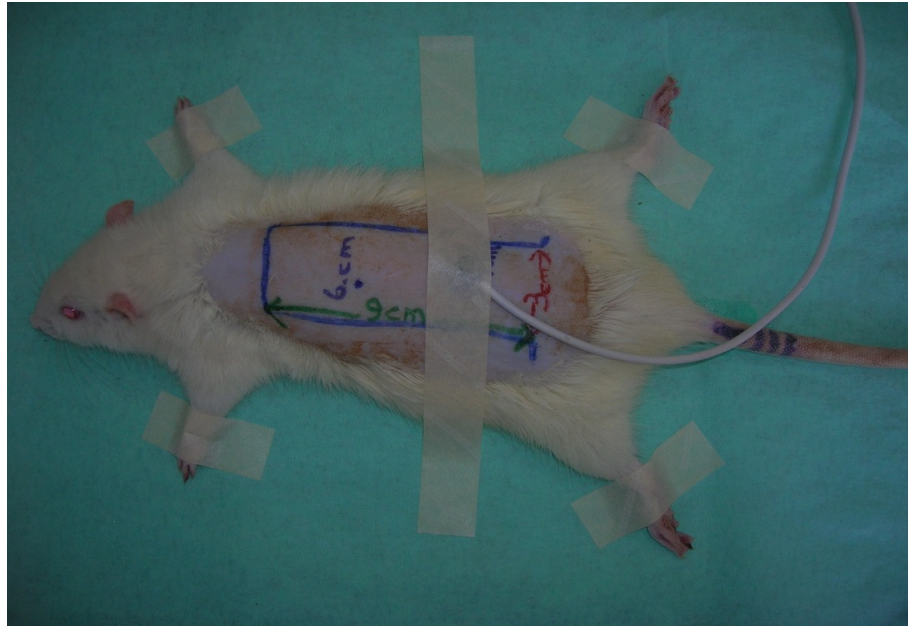
Deney öncesinde tüm gruplardaki sıçanların bazal kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptan-

madı (Grup 1A 105.6±10.5 mg/dL, Grup 1B 112.5±4.5 mg/dL, Grup 2A 102.6±7.1 mg/dL, Grup 2B 103.9±5.5 mg/dL; p=0.06).

Alloksan uygulaması sonrasında oluşturulan diyabetik grupla diyabetik olmayan grup arasında kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu (Grup 1 109.1±8.6 mg/dL, Grup 2 277.6±56.1 mg/dL; p<0.001). Grup 1'de kontrol grubuyla, ilaç grubu arasında operasyon günü (sırasıyla 143.5±28.5 ve 153.6±18.0 mg/dL; p=0.41) ve postoperatif 7. günde (sırasıyla 194.4±28.1 ve 174.4±33.8 mg/dL; p=0.22) yapılan kan şekeri ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine grup 2 içerisinde kontrol grubuyla ilaç grubu arasında operasyon günü (sırasıyla 253.4±66.6 ve 342±111.1 mg/dL; p=0.07) ve postoperatif 7. günde (sırasıyla 250.6±86.2 ve 301.9±91.7 mg/dL; p=0.27) yapılan şeker ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Diyabetik olan ve olmayan gruplarda postoperatif hemen yapılan proksimal ve distal ölçümlerde kan akımının belirgin olarak azaldığı saptandı (Grup 1 proksimal %70.1±21.7, p<0.001; distal %52.6±14.4, p<0.001. Grup 2 proksimal %63.3±22.1, p<0.001; distal %47.7±14.2, p<0.001). Grup 1'de rosigitazon tedavisi proksimal

(Grup 1A %70.1±21.7, Grup 1B %75.1±24.6; p=0.37) ve distalden (Grup 1A %47.7±9.7, Grup 1B %57.5±17.2; p=0.18) operasyondan hemen sonra kaydedilen akımları etkilemezken, hem proksimalde (Grup 1A %83.5±39.6, Grup 1B %158.7±33.1; p=0.001) hem de distalde (Grup 1A %68.0±34.8, Grup 1B %146.9±60.8; p=0.007) postoperatif 7. gün kaydedilen akımlar rosigitazon alan alt grupta almayan alt gruba göre daha yüksek bulundu. Grup 2'de de benzer şekilde rosigitazon tedavisi proksimal (Grup 2A %55.8±22.5, Grup 2B %70.8±20.2; p=0.18) ve distalden (Grup 2A %43.7±4.5, Grup 2B %51.8±19.3; p=0.27) operasyondan hemen sonra kaydedilen akımları etkilemezken, hem proksimalde (Grup 2A %87.7±21.6, Grup 2B %115.5±23.2; p=0.03) hem de distalde (Grup 2A %64.2±21.3, Grup 2B %93.1±17.3; p=0.01) postoperatif 7. gün kaydedilen akımlar rosigitazon alan alt grupta almayan alt gruba göre daha yüksek bulundu. Rosigitazon verilen diyabetik sıçanlarda (Grup 2B) postoperatif 7. günde proksimal ve distalden ölçülen akım aynı tedaviyi alan diyabetik olmayan gruba (Grup 1B) göre daha düşüktü (proksimal %70.8±20.2 ve %75.1±24.7, p=0.009; distal



Şekil 1: 9 x 1 cm boyutlarındaki dorsal deri flebinin planlaması ve flebin proksimal 1/3'ünden lazer Doppler ile akım ölçümü.

%93.1±17.3 ve %146.9±60.8, p=0.03); ancak bu fark rosigitazon almayan (Grup 1A ve Grup 2A) hayvanlarda görülmedi. Erken postoperatif ve postoperatif 7. gündeki akım ölçümleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

grid kullanılarak saptanan mm² de nötrofil lökosit sayısı rosigitazon almayanlara (Grup 1A) göre anlamlı olarak daha düşüktü (Grup 1A 70.1±12.5, Grup 1B 12±8.1, p<0.001); ancak bu fark diyabetik grupta izlenmedi (Grup 2A

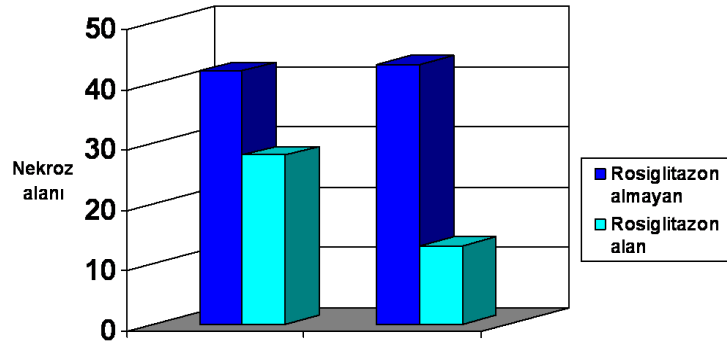
69.4±44.8, Grup 2B 44.3±21.4, p=0.17) (Şekil 4). Lökosit sayısı postoperatif 7. günde ölçülen proksimal (r= -0.59, p<0.01) ve distal (r= -0.47, p=0.006) Doppler akımlarıyla negatif yönde korelasyon gösterdi.

Tablo 2: Erken postoperatif ve postoperatif 7. gündeki Lazer Doppler ölçüm sonuçları.

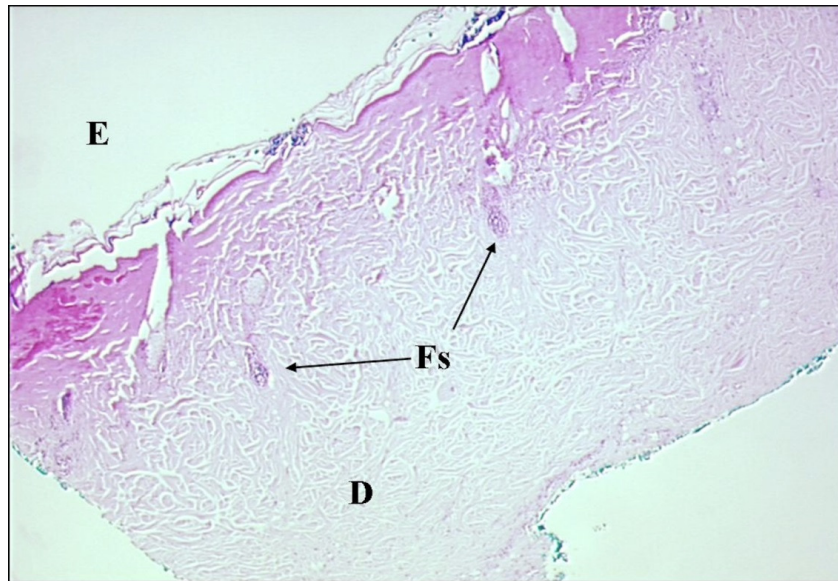
	DM(-)		DM(+)	
	Rosigitazon (-)	Rosigitazon (+)	Rosigitazon (-)	Rosigitazon (+)
Erken Postop Akım(%)	65.1±18.5	65.1±24.7	55.8±22.5	70.8±20.2
Proksimal				
Distal	47.7±9.7	57.5±17.2	43.7±4.5	51.8±19.4
Postop 7. Gün Akım(%)	90.2±35.1	178.2±26.9	92.8±22.1	118.9±17.6
Proksimal				
Distal	68.0±34.8	146.9±60.8	64.2±21.3	51.8±19.4

Tüm fleplerde postoperatif 7. günde kontraksiyon mevcut olduğu için, ölçülen nekroz alanlarının, ölçülen total flep alanlarına yüzdesi hesaplandı ve hesaplanan bu yüzdelere grupların karşılaştırılmasında kullanıldı. Diyabetik olmayan sıçanlarda rosigitazon tedavisi ile nekroz alanının daha küçük olduğu saptandı (Grup 1A %41.6±10.5, Grup 1B %27.5±14.9; p=0.046) (Şekil 2). Diyabetik olan sıçanlarda da rosigitazonun nekroz alanı üzerine olumlu etkisi izlendi (Grup 2A %42.9±7.9, Grup 2B %19.4±9.4; p<0.001) (Şekil 2). Tedavi grubu ne olursa olsun diyabetik olan (Grup 2) ve olmayan (Grup 1) sıçanlar arasında nekroz alanları açısından fark izlenmedi (Grup 1 %34.6±14.4 ve Grup 2 %31.2±14.8; p=0.51). Gruplardaki nekroz alanlarının yüzdesi operasyondan hemen sonra ölçülen proksimal akımla (r= -0.47, p=0.007) ve de postoperatif 7. günde ölçülen proksimal (r= -0.41, p=0.02) ve distal (r= -0.44, p=0.01) akımlarla negatif korelasyon gösterdi.

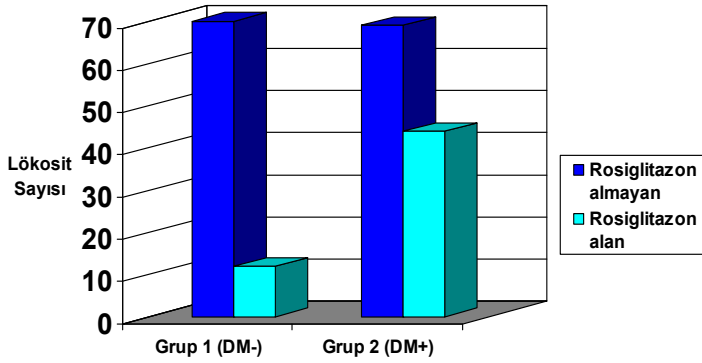
Sağlam-nekrotik doku sınırından alınan biyopsi materyallerinin ışık mikroskopik incelemesinde tüm örneklerde epidermis, yüzeysel dermis, derin dermis, subkutan yağ dokusu ve deri eklerinde nekroz varlığı saptandı (Şekil 3). Diyabetik olmayan grupta rosigitazon tedavisi alan sıçanlardan (Grup 2B) alınan biyopsi materyallerinde, iltihabi hücre infiltrasyonunun en yoğun olduğu alanlarda, oküller



Şekil 2: Nekroz alanı ve tedavi ilişkisini gösteren grafik.



Şekil 3: Grup 1 A'dan alınan örnekte tam kat nekroz H-Ex40.(E:epidermis; D:Dermis, Fs:Folikülösebase Ünite) Epidermiste daha şiddetli olmak üzere, follikülösebase ünitelerinde içeren tam kat nekroz izlenmektedir.



Şekil 4: Lökosit sayısı ve tedavi ilişkisini gösteren grafik.

Tartışma

Fleplerde neden nekroz görüldüğüne dair sayısız çalışma yapılmış olmasına rağmen normal metabolik işleyiş için gerekli bir çok farklı yolağı olumsuz yönde etkileyen, makrovasküler hastalığa ve plastik cerrahların en fazla ilgilendikleri dokular olan deri ile kas dokusunu da içeren farklı dokularda mikrovasküler hastalığa neden olan diyabetin flep yaşayabilirliğine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (1-3,11-15).

Diyabette antioksidan savunma sistemi zayıflamış ve oksidatif strese maruziyet artmıştır. Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan endotel hücre hasarı aterosklerotik değişikliklere ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olarak mikrodolaşımın bozulmasında rol oynar (16,17). Yine diyabette trombosit adezyon ve agregasyonunun, tromboksan üretiminin artmış, endojen prostosiklin üretiminin azalmış olması dolaşımda hiperviskozite ve hiperkoagülabiliteye neden olur (18,19). Bu mekanizmalar diyabetlilerde mikrodolaşımın çok önemli olduğu deriyi iskemiye ve oksidatif strese daha duyarlı hale getirir. Literatürde, diyabetin random paternli fleplerde flep yaşayabilirliğine olan etkisini araştıran üç deneysel çalışmada sıçanlarda diyabet modeli oluşturulmuş ve diyabetik hale gelen sıçanların dorsal ada fleplerinde diyabetin, flep yaşayabilirliğine olan etkisi araştırılmıştır (1-3). Bu üç çalışmanın da ortak bir sonucu vardır: diyabet

varlığı flep yaşayabilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda ise diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında flep yaşayabilirliği açısından fark saptanmamış olması bu yayınların sonuçları ile çelişmektedir. Ancak literatürde diyabetin flep yaşayabilirliğine olumsuz etkisinin olmadığı yargısına varan çalışmalar da mevcuttur (11,12).

Yüksek kan şekerlerinin flep yaşayabilirliği üzerine negatif etkileri gösterilmiştir (1-3,13-15). Bu nedenle antidiyabetik bir ilacın flep yaşayabilirliğine kan şekeri düşürücü etkisi aracılığı ile olumlu yönde etki yapması beklenebilecek bir sonuçtur. Ancak bizim çalışmamızda yaratılan diyabet modeli tip 1 diyabet olup insülin yokluğu nedeni ile gelişen bu tip diyabette insülin dışı antidiyabetik tedaviler ile kan şekeri düşüşü sağlanması zordur. Nitekim araştırmamızda da rosiglitazon uygulanan gruplarda sıçanların kan şekerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumda rosiglitazonun flep yaşayabilirliği üzerine gösterdiği olumlu etkiyi kan şekeri ile ilişkilendirmek mümkün değildir. Rosiglitazonun kan şekeri düşürücü etkilerinin yanı sıra diğer doku ve organ sistemleri üzerinde çeşitli pleiotropik etkileri de mevcuttur. Klinik çalışmalarda tiazolidinedionların C-reaktif proteini (CRP), matris metalloproteinaz-9 (MMP-9), makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP 1) ve çözünebilir CD40 ligandı gibi inflamatuvar göstergeleri azalttıkları gösterilmiştir (20-22). TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerdeki azalma ile tiazolidinedionların antiinflamatuvar

etkinliği kısmen açıklanabilir (10). Tiazolidinedionlar adiponektini artırır. İnsüline doku duyarlılığını artıran adiponektin aynı zamanda inflamatuvar yolları inhibe eder (9). Yapılan deneysel çalışmalarda rosiglitazonun kalp kasında ve gastrik mukozada iskemi reperfüzyon hasarından koruyucu etkisi gösterilmiştir ve bu koruyucu etki rosiglitazonun lipid peroksidasyonunu önlemesine, oksidatif stresten koruyucu rol oynamasına ve antiinflamatuvar özelliğine bağlanmıştır (21-24). Çalışmamızda diyabetik olmayan sıçanlarda lökosit sayılarının rosiglitazon alan grupta daha düşük olması da bu verilerle uyumludur. Diyabetik olan grupta benzer düşüşün saptanmamasında muhtemelen kontrolsüz diyabet ile tetiklenen diğer inflamatuvar mekanizmaların yoğunluğu rol oynamış olabilir.

Geçmiş çalışmalar çeşitli antioksidan ve antiinflamatuvar ilaçların flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkilerini göstermiştir (25-30). Bu çalışmaların yanında Emekli ve ark. diyabetik sıçanlarda bir antioksidan olan alfa tokoferolün flep yaşayabilirliğine olumlu etkilerini göstermişlerdir (1). Yaptığımız bu çalışmada da antioksidan özellikleri olan bir madde kullanılmış ve bu maddenin kullanımı diyabetik sıçanlarda da flep yaşayabilirliğini olumlu yönde etkilemiştir.

Sonuç

Bu çalışmada sıçanların random paternli dorsal yarımada fleplerinde, diyabetin flep yaşayabilirliğine bir etkisi olmadığı saptanmış ve rosiglitazonun diyabetik olan ve olmayan sıçanların random paternli dorsal yarımada fleplerinde, flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Rosiglitazonun flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi kan şekerini düşürücü etkisinden bağımsızdır ve rosiglitazonun pleiotropik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yürütülen çalışmada tip 1 diyabet modeli kullanılmıştır. Rosiglitazonun tip 2 diyabette kan şekerini düşürücü etkisi daha belirgindir. Tip 2 diyabet modelleri ve glisemik kontrol için insülin tedavisinin de kullanılarak yapılacak daha geniş çalışmalar, bu ilacın diyabette flep yaşayabilirliği üzerine etkisi hakkında daha fazla bilgiye ulaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Emekli U, Tuncer S, Kabakas F, et al. The effect of short-versus long-term administration of alpha tocopherol on the survival of random flaps in experimental diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2004; 15: 249-257.
2. de Carvalho EN, Ferreira LM, de Carvalho NA, et al. Viability of a random pattern dorsal skin flap, in diabetic rats. *Acta Cir Bras*. 2005; 20: 225-228.
3. Isken T, Ozgentas HE, Gulkesen KH, et al. A random-pattern skin-flap model in streptozotocin diabetic rats. *Ann Plast Surg*. 2006; 57: 323-329.
4. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999; 20:649-688.
5. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferators-activated receptor agonists. *Diabetes*. 2005; 54: 2460-2470.
6. Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132: 83-91
7. Lee CH, Olson P, Evans RM. Mini review: metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology*. 2003; 144: 2201-2207.
8. Hsuesh WA, Brummer D. Peroxisome proliferator-activated receptor γ : implications for cardiovascular disease. *Hypertension*. 2004; 43: 297-305.
9. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR- γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50: 2094-2099.
10. Carero A, Laguna JC, Vasquez M. Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2002; 1:243-248.
11. Cooley BC, Hanel DP, Anderson RB, et al. The influence of diabetes on free flap transfer: I. Flap survival and microvascular healing. *Ann Plast Surg*. 1992; 29: 58-64.
12. Cooley BC, Hanel DP, Lan M, et al. The influence of diabetes on free flap transfer: II. The effect of ischemia on flap survival. *Ann Plast Surg*. 1992; 29: 65-69.
13. 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.
14. Serdaroglu I, Islamoglu K, Ozgentas E. Effects of insulin-dependent diabetes mellitus on perforator-based flaps in streptozotocin diabetic rats. *J Reconstr Microsurg*. 2005; 21: 51-56.
15. Demir A, Karacalar A, Diraman E, et al. Influence of diabetes on critical flaps based on the vascular axis of a sensory nerve. *Scan J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2007; 41: 22-25.
16. Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, et al. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab*. 2000 May; 26:163-176.
17. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy. *Free Radic Res*. 2002; 36:1331-1336.
18. Colwell JA, Halushka PV, Sarji K, et al. Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1976; 25: 826-831.
19. Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997; 14: 423-432.
20. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-684.
21. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2728-2735.
22. Marx N, Imhof A, Froehlich J, et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation*. 2003; 107: 1954-1957.
23. Yue TL, Chen J, Bao W, et al. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation*. 2001; 104: 2588-2594.
24. Yue TL, Bao W, Gu JL, et al. Rosiglitazone treatment in Zucker diabetic Fatty rats is associated with ameliorated cardiac insulin resistance and protection from ischemia/reperfusion-induced myocardial injury. *Diabetes*. 2005; 54: 554-562.
25. Hayden RE, Paniello RC, Yeung CS, et al. The effect of glutathione and vitamins A, C, and E on acute skin flap survival. *Laryngoscope*. 1987; 97: 1176-1179.
26. Green CJ, Dhimi L, Prasad S, et al. The effect of desferrioxamine on lipid peroxidation and survival of ischaemic island skin flaps in rats. *Br J Plast Surg*. 1989; 42: 565-569.
27. Kim YS, Im MJ, Hoopes JE. The effect of a free-radical scavenger, N-2-mercaptopyrionylglycine, on the survival of skin flaps. *Ann Plast Surg*. 1990; 25: 18-20.
28. Suzuki S, Matsushita Y, Isshiki N, et al. Salvage of distal flap necrosis by topical superoxide dismutase. *Ann Plast Surg*. 1991; 27: 253-257.
29. Shah DK, Zhang WX, Forman DL, et al. Combination therapy for salvaging a failing, experimental skin flap. *J Reconstr Microsurg*. 1996; 6: 365-369.
30. Bekercioğlu M, Tercan M, Ozyazgan I. The effect of Gingko biloba extract (Egb 761) as free radical scavenger on the survival of skin flaps in rats. A comparative study. *Scan J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998; 32: 135-139.