

**STREPTOZOTOCİN İLE AKUT DİYABET OLUŞTURULMUŞ  
ERKEK SIÇANLARDA YARA İYİLEŞMESİNDE ELEKTRİK  
AKIMININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**İlknur KULCANAY ŞAHİN  
DOKTORA TEZİ**

**Biyoloji Anabilim Dalı  
Zooloji Bilim Dalı  
EYLÜL-2005**

**STREPTOZOTOCİN İLE AKUT DİYABET OLUŞTURULMUŞ ERKEK  
SIÇANLARDA YARA İYİLEŞMESİNDE ELEKTRİK AKIMININ  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**İlknur KULCANAY ŞAHİN**

**Osmangazi Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca**

**Biyoloji Anabilim Dalı**

**Zooloji Bilim Dalında**

**DOKTORA TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır.**

**Danışman: Yrd. Doç. Dr. Ünal ÖZELMAS**

**EYLÜL -2005**

**A RESEARCH ON THE EFFECTS OF ELECTRICAL  
INTENSITY ON WOUND HEALING OF STREPTOZOTOCIN  
INDUCED ACUTE DIABETIC MALE RATS**

**İlknur KULCANAY ŞAHİN**

**Ph. D. Thesis**

**Biology Department**

**September - 2005**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Diabetes Mellitus .....	4
2.1.1. Diabetes mellitus' un tarihçesi .....	4
2.1.2. Günümüzde diyabete bakış .....	7
2.1.3. Diyabette önemli bir organ pankreas ve yapısı .....	9
2.1.4. Diabetes mellitus' un sınıflandırılması .....	10
2.1.5. Diabetes mellitus da deri .....	12
2.1.6. Diabetes mellitus ve nöropati .....	13
2.1.7. Diabetes mellitus ve ateroskleroz .....	14
2.1.8. Diabetes mellitus ve nefropati .....	14
2.1.9. Diabetes mellitus ve beslenme .....	15
2.1.10. Diabetes mellitus' ta güncel tedavi .....	17
2.1.11. Diyabetlilerde yara iyileşmesi .....	18
2.1.12. Diyabette insülin' in yeri ve önemi .....	20
2.1.13. Diyabette glukagon' un yeri ve önemi .....	24
2.1.14. Diyabet fizyopatolojisi .....	24
2.1.15. Kontrainsuliner sistemler .....	26
2.1.16. Deneysel diyabet .....	26
2.2. Deri Flepleri (Skin Flaps) .....	30
2.2.1. Deri fleplerinin kısa tarihçesi .....	30
2.2.2. Deri fleplerinin sınıflandırılması .....	31

## İÇİNDEKİLER (Devam)

2.2.3. Deri fleplerinin vasküler temeli .....	33
2.2.4. Flep fizyolojisi .....	34
2.2.5. Fleplerde patofizyolojik değişiklikler .....	36
2.2.6. Sıçanlarda kullanılan dorsal cilt flepleri .....	37
2.3. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) .....	40
2.3.1. TENS' in parametreleri .....	42
2.3.2. TENS' in çeşitleri .....	43
2.3.3. TENS uygulamalarında elektrotlar .....	45
2.3.4. TENS uygulamasının endikasyonları .....	45
2.3.5. TENS uygulamasının yan etkileri .....	46
<b>3. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>47</b>
3.1. Materyal .....	47
3.2. Metot .....	49
3.2.1. Deneysel diyabet oluşturulması .....	49
3.2.2. Cerrahi işlem .....	49
3.2.3. TENS uygulaması .....	51
3.2.4. Nekroz ölçümleri ve biyopsi alınması .....	52
3.2.5. Histolojik teknik ve inceleme .....	52
3.3. İstatistiksel Değerlendirme .....	55
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>56</b>
4.1. Diyabetik Bulgular .....	56
4.2. Patolojik Bulgular .....	57
4.3. Histolojik Bulgular .....	59
4.4. İstatistiksel Bulgular .....	65
4.4.1. Grupların diyabetik bulgular açısından istatistiksel değerlendirilmesi .....	65
4.4.2. Grupların patolojik bulgular açısından istatistiksel değerlendirilmesi .....	66
4.4.3. Grupların histolojik bulgular açısından istatistiksel değerlendirilmesi .....	67
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>71</b>
<b>KAYNAKLAR DİZİNİ .....</b>	<b>76</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Pankreasın histolojik yapısı .....	10
2.2. İnsülin molekülünün şematik yapısı .....	20
2.3. İnsülin ve insülin resöptörü kompleksi oluşumu ve işleyiş mekanizması .....	23
2.4. Streptozotosin' in kimyasal yapısı .....	28
2.5. Alloksan' ın kimyasal yapısı .....	29
2.6. Sıçan ve insanda cilt - kan desteğinin karşılaştırmalı olarak şematik gösterimi .....	38
2.7. Sıçan sırt cildinde vasküler bölgelerin gösterilmesi .....	39
2.8. Kapı-Kontrol teorisinin şematik gösterimi (Adel, 1991) .....	41
3.1. Sıçan sırtında randomize dorsal 2x7 cm' lik cilt flebinin çizilmesi .....	50
3.2. Dorsal cilt flebinin kaldırılışının çizim ile gösterimi .....	50
3.3. 2x7 cm' lik randomize dorsal cilt flebinin kaldırılışı .....	51
3.4. Sıçanlara sınırlayıcıda TENS uygulaması .....	52
3.5. A grubunda 7. günde dorsal cilt flebindeki nekrozun gösterilmesi .....	53
3.6. B grubunda 7. günde dorsal cilt flebindeki nekrozun gösterilmesi .....	54
3.7. C grubunda 7. günde dorsal cilt flebindeki nekrozun gösterilmesi .....	54
3.8. K grubunda 7. günde dorsal cilt flebindeki nekrozun gösterilmesi .....	55
4.3.1. K grubunun histopatolojik değerlendirilmesi .....	59
4.3.2. K grubunun histopatolojik değerlendirilmesi .....	60
4.3.3. C grubunun histopatolojik değerlendirilmesi .....	60
4.3.4. C grubunun histopatolojik değerlendirilmesi .....	61
4.3.5. A grubunun histopatolojik değerlendirilmesi .....	61
4.3.6. A grubunun histopatolojik değerlendirilmesi .....	62
4.3.7. B grubunun histopatolojik değerlendirilmesi .....	62
4.3.8. B grubunun histopatolojik değerlendirilmesi .....	63

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b><u>Cizelge</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Glisemi kontrolü ve diyabetiklerde komplikasyonları etkileyen kriterler .....	15
2.2.Cerrahi olgularda diyabetin fizyopatolojisi .....	25
2.3. Cilt fleplerinin Sınıflandırılması .....	32
2.4. Cilt pleksuslarının yapısı ve görevleri .....	35
4.1.1. Diyabetli ve diyabet olmayan bireylerin kan şekerleri çizelgesi (mg/dL) .....	56
4.1.2. Deney gruplarının çalışma öncesi ve 48 saat sonrası ölçülen ortalama kan şekerleri .....	57
4.2.1. Nekroz alanlarının gruplara göre yüzey alanı ve yüzde cinsinden dağılımı .....	58
4.2.3. Her grup için nekroz alanlarının istatistiksel açıdan ortalama olarak gösterilmesi .....	58
4.3.1. Histolojik değerlendirme kriterleri ve kriterlerin gözlemlendiği denek sayısı .....	64
4.4.1. Deney gruplarının 48 sa. sonra ölçülen kan şekerleri ortalamaları ve standart sapma değerleri. ....	66
4.4.2.Deney gruplarının 7. gün sonunda ölçülen nekroz ortalamaları ve standart sapma değerleri.....	66
4.4.3. Kruskal-Wallis varyans analizi ile epitel hasarı, doku rejenerasyonu, hiperemi, lif artışı, hücre infiltrasyonu özelliklerinin kontrol ve deney gruplarında karşılaştırılması sonuçları.....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ADA:** American Diabetic Association (Amerikan Diabet Cemiyeti)
- DCIA:** Derin Circumflex Iliac Arter
- DM:** Diabetes Mellitus (Şeker Hastalığı)
- FBG:** Fasting Blood Glucose (Açlık Kan Şekeri)
- FVIIa:** Active Factor VII (Aktif Faktör 7)
- HDL:** High Density Lipoproteins (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
- HSP60:** Heat Shock Protein 60
- Hz:** Hertz (Devir/sn)
- IDDM:** Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Diyabet)
- IDL:** Intermediate Density Lipoproteins (Orta dereceli Yoğunluklu Lipoprotein)
- i.p:** Intraperitoneal (Periton İçi)
- LDL:** Low Density Lipoproteins (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
- LTA:** Lateral Thoracic Arter
- MDA:** Malondialdehit
- NAD:** Nikotin Amid Dinukleotid
- NIDDM:** Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet)
- NOD:** Nonobese Diabetic
- OAD:** Oral Antidiabetikler
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi.
- PIA:** Posterior Intercostal Arter
- SDBY:** Son Dönem Böbrek Yetmezliği
- SG:** Substantia Gelatinosa
- SOD:** Süperoksitdismutaz
- STZ:** Streptozotocin
- TENS:** Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (Transkutaneal Elektriksel Sinir Stimulasyonu )
- VHDL:** Very High Density Lipoproteins (Çok Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
- WHO:** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



## 1.GİRİŞ

İnsanlık tarihinin en eski hastalıklarından birisi olan şeker hastalığı; hep dikkat çekmiş, araştırmalara konu olmuştur. Günümüzde tıp literatüründe kullanılan, Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca akıp gitmek anlamına gelen dia + betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Milattan sonra 81-138 yılları arasında yaşayan Kapadokya' lı Aretaeus, fazla idrara çıkan hastaların durumuna "Diabet" adını verdiği zaman, dünyanın batı yakası bu hastalığı çok az tanımaktaydı. Hindistan'da ise bu hastalık günümüzden dört yüzyıl önce tanınmış, ayrıca idrarda şeker bulunduğu da gözlemlenerek hastalığa "Madhumeh = Ballı İdrar" adı verilmiştir. Fakat doğu hekimliğinde bilginin yaygınlaşması daha sınırlı ve güç olduğundan, bu bilgi eski Hint yazmalarında kalmıştır. Batıda, diyabetiklerin idrarında şeker bulunduğu ancak 17. yüzyılda Thomas Willis tarafından saptanmıştır (Hatemi, 2002).

Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun veya insülin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, pruritus, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir. Özellikle insüline bağımlı olmayan diyabet bu belirtileri göstermeyebilir, böyle durumlarda tanı kan ve idrar testine göre konur. İnsüline bağımlı olan diyabet ise klasik belirtiler ile hemen tanınır (Yenigün ve Altuntaş, 2001).

Diabetes mellitus (şekerli diyabet), karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize, kronik ve hemen hemen bütün sistemlerde bozukluklar yapabilen bir hastalıktır. İnsülinin azlığı veya yokluğu veya insülin mevcut olmasına rağmen hedef organlar olan kas, karaciğer ve yağ dokusunda etkisini çeşitli sebeplerden dolayı gösterememesine bağlı olarak kan şekerinin yüksekliği toksik (zehirleyici) etki yaparak, organ hasarlarına neden olabilmektedir (Özyazar, 2002).

1920 yılında Kemal Cenap Berksoy köpeklerden elde ettiği sekretin ekstratları ile pankreası uyarmayı ve hipoglisemi yapıcı hormonu arttırmaya çalışmıştır. 1921

yılına gelince Banting ve Best; Marjorie adında bir köpek üzerinde yaptıkları deneylerle insülini keşfetmişlerdir (Hatemi, 2002).

İnsülin hormonu, kandaki şekerin hücre içine girmesini sağlar. Böylelikle hem hücrelerin yaşamlarının devamı için enerji sağlanmış, hem de kandaki şeker düzeyi normal seviyelerde tutulmuş olur. Günün herhangi bir saatinde bakılan kan şekeri 200 mg/dl'den büyükse açığa çıkmış bir şeker hastalığı söz konusudur. 140-200 mg/dl arasındaki bir sonuç hastalığın var olup olmadığını araştırmayı gerektirir. Yemekten iki saat sonra kan şekeri 140 mg/dl' nin altında olmalıdır. Sabah açlıktaki kan şekeri 126 mg/dl'den düşük bulunmalıdır.

Şeker yükleme testi gibi insülin salgısını uyaran testler daha ayrıntılı bir inceleme için kullanılırlar. Bu test ile, 75 g oral glikoz verilmesinden önce ve sonraki 1. ve 2. saatlerde kan şekere bakılmalıdır ve bu test Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kabul ettiği bir yöntemdir. İlk etapta açlık kan şekeri normal olsa bile 2. saatte 140 mg/dl'den yüksek bir kan şekeri düzeyinin görülmesi, kişiye şeker hastası adayı gözüyle bakmayı gerektirir. Bu saatteki kan şekeri 180 mg/dl'den yüksek ise, tanı şeker hastalığıdır (Korugan vd., 1999).

İnsülini keşfi kendisine Nobel ödülü kazandırmış olan Frederik Banting, 14 Kasım'da doğduğu, insülinin bulunduğunu bildirir ilk rapor dünyaya 14 Kasım'da yayınlandığı için, WHO örgütü ve IDF kararıyla 1991'den bu yana her yıl 14 Kasım "Dünya Diyabet Günü" olarak kutlanmaktadır (Bağrıaçık, 2002).

Dünyada milyonlarca kişi Diabetes mellitus'un etkisindedir ve komplikasyonları nedeniyle birçok ülkede ölümlere sebep olmaktadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 milyondan fazla diyabetli bulunmaktadır ve diyabet ölüm nedenleri sıralamasında yedinci durumdadır (Accili, 2000). Komplikasyonları akut ve kronik dönemde görülmektedir ve her biri hastaların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Bundan da anlaşıldığı gibi Diabetes mellitus tek metabolik bir hastalık değil değişik etyolojilere sahip olan bir grup hastalığa verilen isimdir (Greenberg and Sacks, 2002). Dünya nüfusunun yaklaşık % 10'luk bir bölümü gizli ya da tanısı konmamış diyabetli olarak yaşamını sürdürmektedir (Öztürk, 1999). İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçların tedaviye girmesiyle (Mirouze, 1983), akut dönemdeki komplikasyonlar azalmakla birlikte kronik dönemde oluşan komplikasyonların görülme oranı artmıştır. Bunun sonucu olarak diyabetli kişinin yaşam kalitesi düşmüştür. Ayrıca uzun süreli oluşan bu

komplasyonların tedavisi için oluşan maliyetler, ülke ekonomisinde yüksek bir paya sahip olmuştur. 1992 yılı istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık diyabetin direk ve indirek maliyeti 92.6 milyar dolar olarak belirlenmiştir (Björk, 2001).

Başlıca 2 tip diyabet çeşidi belirlenmiş olup, bunlardan Tip I; insüline bağımlıdır. İmmunolojik, toksik veya çeşitli çevresel nedenlerle, midenin arka kısmında yerleşmiş bir organ olan pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan insülin, zamanla azalmakta ve yok olmaktadır. Bu tip diyabette, özellikle genç 35 yaş altındaki hastalarda tedavide mutlaka insülin hormonu verilmelidir. Tip II diyabet çeşidi görülen hastalarda ise; insülin vardır, hatta yeterinden daha fazla miktarda insülin bulunmasına rağmen birçok nedenden dolayı hedef hücelere kan glikozunu taşıyamadığı için kanda kan şekeri gereğinden daha fazla yükselmektedir (Büyükdevrim, 1989).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus

#### 2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

Diabetes mellitus'un ilk tarifine milattan 1500 yıl öncelerine ait Ebers papirüslerinde rastlanmıştır. Burada bol su içme, bol idrara çıkmaktan bahsedilmiştir. Hint uygarlığının "Vedalar" çağında da (Ayur Veda) böcek, sinek ve karıncaların, bazı insanların idrar yaptığı yere toplandığını söyleyerek "poliüri"den bahsetmişlerdir. Hippokrates, Galen, Bharadwajne Atreya adlı ünlü hekimlerin öğretilerinin toplandığı "Charak Samhita" isimli tıp kitabında (M.Ö 600) bahsedilen "Madhumeḥ" adı verilen hastalık, bugün tarif edilen diyabet tanımına çok uymaktadır (Vinik and Wing, 1992).

M.Ö 400 yıllarında Hindistan'da Susrutalar tarafından yazılan eski Hindulara ait yazılarda "ballı idrar" ismini verdikleri diyabetik bir sendrom tarif edilmiştir. M.Ö 150 yıllarında, Kapadokyalı Aretaeus tarafından diyabetik hastalarla ilgili olarak yazılan şu yazı önemli bir belge olarak kabul edilmiştir. "Diabetes ciddi bir bozukluktur ve insanlar arasında yaygın olup daha çok nemli vücut ve uzuvlarda oluşur. Sekresyonlar böbrek ve mesane aracılığıyla dışarı atılır. Hastalardaki su yapımı hiçbir zaman kesilmez fakat su kaybı, bir bendin açılmış su kapağı gibi devamlı sürer gider. Bu hastalık kronik karakterlidir, yavaş yavaş ilerler, vücut atrofisi (marasmus) geliştiğinde ise hasta hızla ölür." Görüldüğü gibi Kapadokya'lı Aretaeus özellikle çok su içme (polidipsi) ve çok idrara çıkmayı (poliüri) vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak açıklamaya çalışmıştır (Yılmaz, 1988).

İbn-i Sina'da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın tarif etmiş, tanı ve tedavi hakkındaki İbn el-Isehezzar adlı kitap 900 yıllarından 1500 yıllarına kadar dünya tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur. Endülüs Emevi Devletinde yaşayan Musevi hekim İbn-i Meymun XII. Yüzyıl batı dünyası tarafından "Maimonides"de poliüri ve polidipsi hastalığını ve belirtilerini tarif etmiştir. XV. Yüzyılda Paracelsus, diyabeti kanda anormal bir tuzun varlığına bağlamıştır. 1674 yılında Thomas Willis adlı anatomist bir bilim adamı, diyabetik hastaların idrarının tatlı olduğunu göstermiş, fakat kimyasal yapısını gösterememiştir. Willis şekersiz şeker hastalığı denilen ve vücudumuzun su dengesini ayarlayan bir hormon olan antidiüretik hormon eksikliği

sonucu ortaya çıkan Diabetes insipidus ile Diabetes mellitus' un ayırımını yapmıştır (Vinik and Wing, 1997).

İdrarla şeker atıldığını ilk kez 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy göstermiştir. İdrarı kaynatarak buharlaştırmış, sonra kurutmuş ve kristal hale getirmiştir. Bir süre sonra kahverengi şeker görünümünde bir materyal artığını bulmuştur. 1777'de Pool ve 1778'de Cawley kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve idrardaki şekerin glikoz olduğunu kanıtlamışlardır. Hastalığın bu döneminde karaciğerin genişlediği, hassasiyetinin arttığı görülmüştür. 1788'de Cawley diyabetik bir hastanın otopsisinde taş ile birlikte genişlemiş pankreas gözlemlenmiştir. İdrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu, Fehling 1850 yılında tarif etmiştir (Hatemi, 1988). Fransız fizyolog Claude Bernard 19. Yüzyılda şeker hastalığı ile ilgili çok önemli buluşlar yapmıştır. Bunlar arasında en önemlisi, idrarda görülen şekerin karaciğerde glikojen olarak depo edildiğinin belirlenmesi olmuştur. Berlin'den Paul Langerhans 1869 yılında verdiği doktora tezinde pankreas bezi içindeki küçük hücre topluluklarını göstermiştir. Bu hücre toplulukları günümüzde " Langerhans Adacıkları " olarak bilinmektedir. Edouard Laguesse ise 1893 yılında bu hücrelerin pankreas bezinin endokrin hücreleri olduğunu ileri sürmüştür.

Oskar Minkowski ve Josef von Mering Strasburg'da pankreas bezinin hayati önemini değerlendirmek için bir köpeğin pankreas bezini çıkartmışlardır. Köpekte ameliyat sonrasında şeker hastalığının tipik belirtileri olan susama, çok su içme, çok idrara çıkma ve kilo kaybı geliştiğini gözlemişlerdir. İlk kez bu araştırma, pankreas bezindeki hastalığın şeker hastalığının gelişmesine yol açtığını göstermiştir.

Yirminci yüzyılın başında Berlin'li doktor George Zuelzer; Romanya'dan Nicolas Paulesco ve Amerikalı E.L.Scott ve Israel Kleiner pankreastan kan şekerini düşüren ancak saf olmayan bir çözeltili elde etmişlerdir. Ancak saf olmadığı için istenmeyen sonuçlar doğurmuş ve kullanılamamıştır. Yirminci yüzyılın başlangıç dönemine kadar ölümcül bir hastalık olan şeker hastalığı tedavisinde Kanada Toronto Üniversitesi'nden Fredrick G. Banting, asistanı Charles H. Best biyokimyacı James B. Collip ve fizyolog J. J. R.Macleod ortak çalışmaları sonucu insülini 1921 yılında izole etmeleri ile önemli bir mucize gerçekleşmiştir (Bataille, 2005). Banting ve Best daha sonra köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiliyi pankreası çıkartılarak diyabetik yapılmış köpeğe vermişler ve kan şekerinin düştüğünü görmüşlerdir.

Collip elde edilen insülini dahada saflaştırmış, ilk kez 1 Ocak 1922 tarihinde diyabetik bir hasta olan Leonard Thompson üzerinde denenmiş ve başarılı sonuç vererek ölümcül bir hastalık olan şeker hastalığı tedavi edilmiştir. Bunu takiben Eli Lilly firmasının çabaları ile insülin üretimi daha da geliştirilmiştir ve 1923 yılından itibaren yaygın olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'da kullanılmaya başlanmıştır.

Amerikalı doktor Elliott P. Joslin insülini ilk kullanan doktorlardan olmuştur. Boston'da insülinin kullanılmaya başlandığı 1922 Ağustos'undan itibaren ilk yıl toplam 293 şeker hastasını tedavi etmiştir. Dr. Joslin günümüzde de tedavinin en önemli parçasını oluşturan hasta eğitimini sistemli olarak uygulamaya başlamıştır.

İkinci dünya savaşı yıllarında Fransa Montpellier'de tifo tedavisi ile ilgili araştırmalar yapan Dr. M . J. Janbon sülfonilürle hayvanlar üzerinde yaptığı deneyler sırasında hayvanların kan şekerinin düştüğünü fark etmiştir. Bunu meslektaşı Dr. Loubtieres ile birlikte diyabetik insanların tedavisinde denemişlerdir. Ancak bu ilacın insülin salgısını uyardığını, insülin yerine geçmediğini, pankreası çıkarılmış hayvanlarda yaptıkları araştırmalarla ortaya koymuşlardır. Bu araştırmalar günümüzde Tip II Diabetes mellitus tedavisinde kullanılan hapların ilk örnekleri olmuştur.

Cambridge'ten bilim adamı Frederick Sanger 1955 yılında insülinin iki aminoasit zinciri yapısında olduğunu bulmuştur. Sanger bu çalışması ile 1955 yılında Nobel ödülünü almıştır. Dorothy Hodgkin 1969 yılında insülinin 3 boyutlu yapısını ortaya koyarak bir başka Nobel ödülü kazanan bilim adamı olmuştur.

Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetic Association = ADA); diyabet diyetinde karbonhidratların kısıtlanmasını öneren görüşünü 1971 yılında değiştirdiği ve Diabetes mellitus'lu Bireylerde Beslenme Prensipleri ve Diyet Önerileri' isimli yayınların 1979 ve 1986 baskılarında da değişen şekli ile yer aldığı bildirmiştir. ADA'nın yeni önerilerinde yağlar kısıtlanmakta, protein alımı günlük gereksinim düzeylerine çekilmekte, diyetle yağın kısıtlanması ile oluşan enerji açığının ise karbonhidratlardan karşılandığını ileri sürmüşlerdir.

İlk kez 1981 yılında Jenkins tarafından aynı miktarda karbonhidrat içeren farklı yiyeceklerin değişik kan glikoz cevapları oluşturabilecekleri gösterilmiş ve glisemik indeks kavramı ortaya atılmıştır. ADA, 1986 - 1994 yılları arasında diyabet diyetinde enerjinin % 60 veya daha azının karbonhidratlardan, % 12-20'sinin proteinlerden, % 30'dan azının yağlardan karşılanmasını önermiştir. Aynı cemiyetin 1994-1998

yıllarındaki beslenme önerilerinde ise günlük enerjinin % 10-20'sinin proteinlerden, % 10'undan azının doymuş yağlardan, % 10'una yakın kısmının çoklu doymamış yağlardan, enerjinin geri kalan % 60-70' lik kısmının ise karbonhidrat ve tekli doymamış yağlardan karşılanması gerektiği savunulmuştur (Özer, 2001).

### 2.1.2. Günümüzde Diyabete Bakış

Diyabetin önemi, hasta bireylerin yaşam kalitesi ve süresini azaltması kadar, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'salgın' olarak tanımlanmasına neden olacak düzeyde ve gerek erişkin, gerekse çocuklarda artan sıklıkta görülmeye başlanmasından kaynaklanır. Nedenlerinin tam anlaşılabilmesi, diyabetten korkulmasına yol açmakta ve etkili önlemler alınmasını güçleştirmektedir. Diyabetin tek bir hastalık olmayıp, değişik nedenlerle ortaya çıkan bir “sendrom” özelliğinde olması, çözümlenmesine başlıca engeldir.

Diyabetle bağlantılı kalıtsal bozuklukların tanımlanmaya başlanması bile, ancak hastalığın gelişiminin karmaşık ve çok boyutlu olduğu gerçeğinin ve kalıtsal olan veya olmayan çok sayıdaki etkenle ilişkisinin ortaya çıkarılmasına yaramıştır. Diğer yandan, çağımıza özgü kimi olumsuz alışkanlık ve davranışların diyabet salgınına katkıda bulunduğunu destekleyen veriler çoğalmaktadır. Ülkemizde Sivas'ta yapılan bir diabetes yaygınlığı çalışmasında diyabetin yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olduğu bir kez daha gösterilmiştir (Özdemir et al., 2005). Örneğin, yetersiz hareket, aşırı gıda tüketimi olarak özetlenebilecek olan 'Batılı' yaşam biçimi yaygınlaştıkça, az gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, tüm dünyada çocuk ve erişkinlerde şişmanlık ve Tip II diyabet birbirine paralel olarak artmaktadır. Şişmanlıkla sonuçlanan alışkanlıkların, diyabete olan kalıtsal yatkınlığın ifadesini kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Çarpıcı bir diğer bulgu, giderek daha küçük yaşlarda ve daha çok sayıda Tip I diyabet olgularına rastlanmakta oluşudur. Olası nedenler arasında, yine çağımıza damgasını vuran değişikliklerden olan, yeni doğanların anne sütü almak yerine, inek sütüne maruz kalması ileri sürülmüştür. Kalıtsal olmayan etkenler arasında intrauterin olanların etkileri ortaya çıkarıldıkça yeni kaygılar duyulmaktadır. Normal doğum ağırlıklı olanlara göre, düşük ya da yüksek doğum

ağırlıklı bebeklerde belirlenen diyabet riski artışı, önlemlerin intrauterin dönemden başlayarak alınması gerektiğini düşündürmektedir ki, bu hedefe yakın gelecekte ulaşmak, özellikle yoksul ülkeler için bir düşten farksızdır.

Diyabetin mikro ve makrovasküler etkileri ile buna bağlı ortaya çıkan komplikasyonları uzun bir süreç sonunda ortaya çıkmaktadır. Buna diyabetin metabolik hafızası denmektedir. İnsülin kullanımı bu etkileri yavaşlatır ve azaltır (LeRoith et al., 2005). Diyabetin çağımız açısından taşıdığı önem, dünyada başta gelen körlük ve son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında bulunmasından ve hastaneye yatış, sakatlanma ve erken ölüme yol açan başlıca kronik sendrom olmasından da kaynaklanmaktadır. Diyabetle ilgili en ciddi bulgu ise öldürücülüğünün sınırlandırılmamasıdır. Tip I diyabette geçen yüzyıl sonlarına doğru, önceki dönemlere göre ölüm oranında sağlanan azalma eğilimi durmuş durumdadır; Tip II diyabette ise ölüm oranı hiçbir dönemde azaltılamamıştır. Hastaların diyabetten dolayı mahkum oldukları üretkenlik kayıplarının ve erken ölümlerinin yanı sıra yaşadıkları sorunların sınırlandırılması umuduyla harcanan kaynaklar, toplumların geleceğini tehdit eder hale gelmiştir. Özellikle Tip II diyabetteki artış “yaklaşan Fırtına” olarak yorumlanmasına neden olmuştur. Ancak Tip I diyabetin de arttığını göz önüne alarak diyabetin her iki tipiyle, yaklaşan olmanın çok ötesinde, “gerçek bir fırtına” olarak görülmesi ve ciddiye alınması daha doğru olacaktır. İçinde, belki de gerçek boyutlarını fark edemeden yer aldığımız diyabet fırtınasının denetlenebilmesi için; yeni olguların ortaya çıkışını ya da hiç değilse varolan olguların erken tanısıyla sakatlanma ve erken ölümlerinin önlenmesini sağlayacak yaklaşımlara acilen ihtiyaç vardır (Gökçe, 2002).

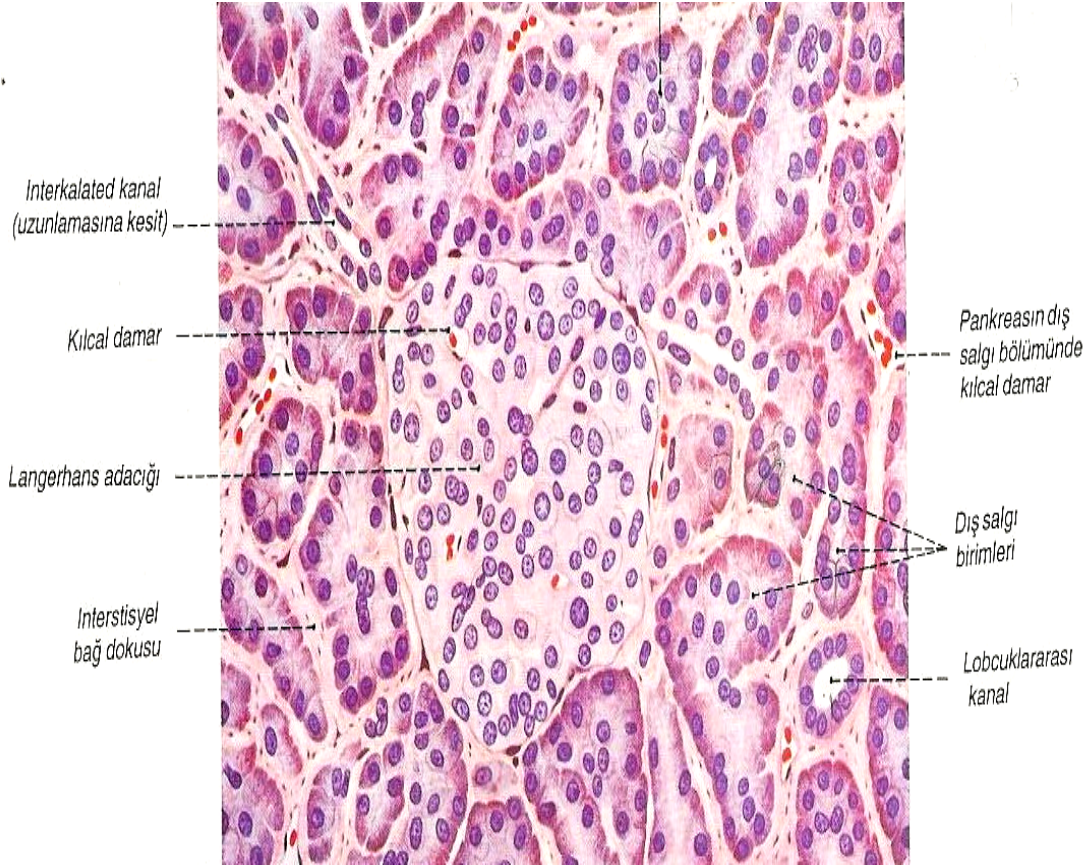
Preklinik dönem Tip I diyabet erken tanısı için en önemli kriterler bazı antikorların (ICA, Anti GAD Ab, IAA) varlığı, diyabete yatkınlık genlerinin varlığı ve intravenöz glikoz tolerans testi ile birinci faz insülin salınım bozukluğudur. Bu koşulları bulunduran kişilerde kan şekeri ve OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi) normal olsa da ilk beş yıl içinde diyabet gelişme riski % 90’ın üzerinde olmuştur (Korugan vd., 1999).



### 2.1.3. Diyabette Önemli Bir Organ; Pankreas ve Yapısı

Pankreas, karın arka duvarında ve midenin arka yüzünde, duodenum ile dalak arasında yer alır. 12-15 cm uzunluğunda enlemesine (transvers) olarak uzanan, yumuşak, gri-pembe renkli ve çok sayıda lobdan oluşan retroperitoneal bir bezdir. Pankreas, başlıca iki tip dokudan yapılmıştır. Bunlar; duodenuma sindirim sıvısı salgılayan asiniler ve dış salgı kanalları bulunmayan, bunun yerine kana doğrudan insulin ve glukagon salgılayan Langerhans adacıklarıdır (Cumhur vd., 2001).

İnsan pankreasında hemen hemen bir milyon kadar Langerhans adacığı bulunmaktadır. Her biri yüz mikron çapında olan adacıklar, hormonlarını salgılayacakları küçük kapillerin etrafında yerleşmiş bulunmaktadır. Adacıklarda başlıca üç tip hücre bulunur. Morfoloji ve boya alma özellikleriyle birbirinden ayırt edilen bu hücreler alfa, beta ve delta hücreleridir. Bu hücrelerin % 60 kadarını oluşturan beta hücreleri insülin salgılar. Toplam miktarın % 25 kadarını oluşturan alfa hücreleri ise glukagon salgılar. Delta hücreleri toplam miktarın % 10'u kadardır ve somatostatin hormonu salgılar. Ayrıca adacıklarda az sayıda bulunan Pankreatik Polipeptid (PP) hücreleri ise; pankreatik polipeptid hormonu salgırlar. Şekil 2.1 de pankreasın salgı yapan hücreleri gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Pankreasın histolojik yapısı. Tekelioğlu (1994)'ndan alınmıştır.

Endokrin pankreas hormonları (insülin, glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptid hormonu) etkilerinin incelendiğinde antogonistik ve sinerjistik, ancak hiper ve hipoglisemi doğrultusunda etkileşimleri görünür. Örneğin insülin, glukagon sekresyonunu inhibe ederken, somatostatin de hem insülin hem de glukagon salgısını inhibe eder. Diyabetin açıklanmasında şimdilik, insülin ve glukagon düzeyleri ile oranları ana faktör olarak kabul edilmektedir (Bullock et al., 1994).

#### 2.1.4. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diabetes mellitus (şeker hastalığı) endokrin pankreasta oluşan önemli bir hastalık olup, ortaya çıkan en önemli rahatsızlıkları metabolizma bozuklukları ve hiperglisemidir. İnsülin salınımı veya insülin fonksiyonlarında bozulma veya azalma ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmalar ile karakterize

edilmektedir. Bu bozulmalar ile akut (yorgunluk, poliüri, polidispia vb.) veya kronik (retinopati, nöropati, nefropati, kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları vb.) hastalıklarda ve komplikasyonlarda artmalar olmuştur (Mc Neill, 1999).

Bu hastalıkta kandaki glukozun karaciğer, çizgili kas ve diğer bazı hücreler tarafından kullanımının önemli ölçüde azalması söz konusudur. Glukozun hücre içine girişindeki azalmasının yanı sıra glukozdan glikojen yapımı (glikojenezis) gibi metabolik işlevlerde de bir azalma görülmektedir. Endokrin pankreas ( $\beta$ -hücreleri) dan insülin salgılanmasının yetersiz düzeyde olması veya hiç olmaması ve/veya karaciğer, çizgili kas hücresi gibi hedef hücrelerin insülin duyarlılığının düşmesi, kan şekerindeki bu yükselmenin nedeni olarak gözükmektedir. Diyabette insülin'e bağlı olarak gelişen bu değişimlerin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, Cocksackie B, Epstein-Barr virüsü gibi bazı virüsler (Barrett-Connor, 1985), insülin salgılayan Langerhans adacıkları ve/veya insülin reseptörlerine karşı otoimmün reaksiyonlar gibi nedenler hipotez olarak deneysel kanıtları oluşturmuştur. Diabetes mellitus'un klinikte rastlanan iki ana tipi bulunmaktadır:

1. Tip I Diabetes mellitus (İnsülin'e Bağımlı Diyabet; Juvenil Diyabet)
2. Tip II Diabetes mellitus (İnsülin'e Bağımlı Olmayan Diyabet)

Tip I Diyabet, daha çok çocuk yaşlarında görülen ve klinik tablosu oldukça ciddi seyreden bir hastalıktır. Bu hastaların pankreaslarından hemen hemen hiç insülin salgılanmamaktadır. Bu yüzden bu hastaların tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar tamamen etkisizdir ve tedavileri için insülin kullanılması zorunludur. Tip I Diabetes mellitus, tüm diyabetik popülasyonun sadece % 10-15'inde görülmektedir. Tip II Diabetes mellitus ise daha sık rastlanan diyabet çeşidi olup daha çok ileri yaşlarda (ergenlikten sonra) genellikle de 40 yaş üzerinde kendini gösteren bir hastalıktır. Klinik tablo, Tip I diyabet'e göre daha hafif seyretmektedir. Bu tip hastaların pankreaslarında insülin genellikle bulunmaktadır. Ancak, ya yapım ve salınımın yetersiz olması (Hutton, 1989), ya insülin reseptörleri, ya da reseptör sonrası süreçlerde oluşan bir defekt nedeniyle kan şekeri düzeyleri yüksek seyretmektedir (Cheng and Larner, 1985).

Tip I diyabet tam olarak bilinmeyen etkiler sonucu vücudun bağışıklık sistemi tarafından insülin üreten pankreas beta hücrelerinin yabancı hücre olarak algılanıp yok edilmesi sonucu oluşur. Böylece vücutta insülin üretebilen tek hücre olan beta hücreleri tükenir ve karbonhidrat metabolizması için vazgeçilmez bir hormon olan insülin

üretilemez. Bu olayı başlatan etkiler düşünüldüğünde iki teori akla yatkın görünmektedir. Birincisi geçirilen bazı virüs enfeksiyonları genetik olarak Tip I diyabete yatkın kişilerde hastalığı başlatabilirler. Bazı virüslerin üzerindeki proteinler beta hücrelerinin üzerindeki proteinlerle yapısal benzerlik göstermektedir. İkinci teoriye göre ise bebeklik döneminde anne sütünün erken kesilip inek sütü içeren besinlere geçilmesi bazı insanlarda Tip I diyabete yol açabilmektedir. İnek sütünde bulunan bazı proteinler de beta hücresi proteinleri ile benzerlik gösterir. Tip I diyabetin kesinlik kazanmış güncel tedavisi uygun şekilde ve dozda yapılan insülin tedavisidir. Tip I diyabetik hastalar genellikle genç olduklarından ve bu nedenle önlerindeki yaşam beklentisi uzun olduğundan komplikasyonlardan (göz, böbrek, sinir sistemi ve büyük damarların tutulumu) korunmak çok önem taşımaktadır (Damcı, 1998).

### **2.1.5. Diabetes Mellitus'da Deri**

Diabetes mellitus direkt veya dolaylı yoldan oluşturduğu deri komplikasyonları ve çeşitli deri assosiyasyonlarıyla sistemik hastalıklar arasında dermatologları en çok ilgilendiren konulardan biridir. Diabetes mellitus'un deriye ait komplikasyonları ve diyabetle ilgili dermatozlara klinikte sık rastlanmaktadır. Hemen hemen diyabetlilerin üçte birinde görülen bu dermatozlar tanı konmamış bir hastada diyabetin habercisi olabilmektedir. Deri belirtilerinin % 80'i diyabetin ilk beş yılı içinde görülürler, damar komplikasyonları ise daha geç belirtilerdir. Komplikasyonların takibinde HbA1c (nonenzimatik olarak glikozillenmiş hemoglobin) değeri dikkate alınmaktadır. Bu değer, glikozillenmiş kollajen miktarı ile de paralellik gösterdiğinden, yüksek bulunması hastaların dermatolojik komplikasyonlara aday olduğunun göstergesidir (Tüzün, 1994).

Diyabetin seyri esnasında ortaya çıkan deri hastalıkları % 30 oranındadır. Bu, diyabetin diğer sistem komplikasyonları arasında üçüncü sırayı alır. Diyabetteki damar değişikliklerinin deri ve mukozalara aksetmesi, bu oranı daha da arttırmaktadır (Ersoy, 2001). Diyabette görülen deri komplikasyonlarının patogeneğinde serbest deri şekerinin rolü vardır. Normal kişilerde deri şekeri % 60 mg'dır. Diyabetli hastalarda deri şekeri yükselir. Bu, diyabetin ağırlığı ile orantılıdır ve % 150-200 mg'a kadar çıkmaktadır.

Deri şekerinin kronik ekzamalı, çıbanlı (fronküloz) ve kaşıntılı (pruritus) hastalarda kan şekeri yükselmeden de arttığı gösterilmiştir. Bu durum deri diyabeti olarak adlandırılmıştır. Kan şekerinin normal olduğu ve alışılmış tedavilere cevap vermeyen, rezidiv gösteren fronkülozlu ve ekzamalı hastalara, karbonhidrattan fakir bir diyet uygulanıp antidiyabetik ilaçlar verildiğinde gayet iyi sonuçlar alınmıştır. Böylece derisinin başlı başına bir karbonhidrat metabolizmasına sahip olduğu gösterilmiştir (Ersoy, 1995). Her ne kadar diyabet için yeni ilaçlar geliştirilmeye ve diyabetten korunmak için insülin genleri bulunmaya çalışılmaktaysa da, şeker hastalarında kronik olarak ortaya çıkan ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonların niteliği tam olarak anlaşılammıştır. Uzun vadeli diyabetik komplikasyon olarak birçok doku, organ ve sistemin işlevleri olumsuz yönde etkilenmiştir (Bailey, 2000; Corbett, 2001).

#### **2.1.6. Diabetes Mellitus ve Nöropati**

Diyabetik nöropatiler; periferel sinirlerin aksonal yıkımı ile ortaya çıkar. Bu durumun en yaygın değişkeni distal simetrik polinöropatidir (Riaz and Tomlinson, 1999). 1798'de Rollo'dan beri diyabetik nöropatiden (şeker hastalığındaki sinir bozukluklarından) söz edilmektedir. Nöropati görünüm itibariyle şeker hastalığının ilk tanısındaki metabolik düzensizlik döneminde vücutta dolaşan ağrı, batma, uyuşma, yanma hissiyle ortaya çıkıp, regülasyonun temini ile kaybolan geçici nöropati tipi yanında, sessiz, sinsi başlayan, giderek ağırlaşan ağrı, yanma, iğnelenme, keçelenme ve batma hissiyle ortaya çıkan kalıcı tip olarak iki değişik şekilde gözlenmektedir. Sadece beyin-omurilik sıvısında protein artması, yegane spesifik bulgusu olmuştur (İpbüker, 2001).

Nöropatinin tedavisinde önemli bir nokta, nöropatinin gelişmeden önce engellenmesidir. Sinir hasarını engellemek veya düzeltmek için bu hastaların normal yada normale yakın kan glikozu kontrollerinin sağlanması ile gerçekleşebileceğiileri sürülmüştür (Yenigün ve Altuntaş, 2001).

### 2.1.7. Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz

Diabetes mellitus koroner damarlar, beyin damarları gibi büyük damarları bozan bir hastalıktır. Bu damarların yaşlanması, daralması, sertleşmesine verilen genel ad “ateroskleroz” olup; kan yağlarında yükselmeler, birbirlerine oranlarının bozulması da ateroskleroz yapar. Şeker ayarı bozuk her tip diyabet hastasında kan yağları profili bozuktur. Şeker ayarlandığında insüline bağımlı diyabette kan yağları normal sınırlar içine girer. İnsüline bağımlı olmayan şişman diyabetlilerde ise bu çoğunlukla gerçekleşmez. Kolesterolün 200 mg / dl altında olması ve daha da önemlisi kötü huylu LDL kolesterolün 130 mg / dl'nin altında olması lazımdır. Trigliserid de 150 mg / dl altında olmalıdır (Görpe, 1998).

### 2.1.8. Diabetes Mellitus ve Nefropati

Diabetik nefropati hem insüline bağımlı (Tip I) Diabetes Mellitus (DM) hem de insülininden bağımsız (Tip II DM) Diabetes mellitus'un göreceli (rölatif) olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle diyalize giren hastaların önemli bir bölümünde etyoloji diyabettir. Yine bu ülkelerde her yıl ilk kez renal replasman tedavisine başlayan hastaların üçte birinde tanı, diyabetik nefropati olmuştur (Korpinen, 2000). Diyabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albuminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile **diyabetik nefropati** tanısı konulur. Bu hastalar uygun şekilde tedavi edilemez ve izlenmezse protein sıklıkla nefrotik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonları zamanla bozulur. Hipertansiyonun çoğu kez bu sendroma eşlik ettiği ileri sürülmüştür (Zachary and Bloomgarden, 2005).

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Tip I DM'lu hastalarda proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları % 10 iken, proteinürisi olmayanlarda bu olasılık % 70 civarındadır. Makroproteinürisi olan diyabetli hastaların % 50'si 10 yıllık izlemde ölürken, olmayanlarda ölüm oranı % 2'dir (Altıparmak, 2001). Diyabet iyi kontrol edilmez ve uzun sürerse komplikasyon

dediğimiz bir takım bozuklukları beraberinde getirir. Nefropatiyi erken dönemde tanımak hayati önem taşır ve bir diyabetli için oldukça önemli bir avantajdır. Bu avantajı bütün şekerliler geç kalmadan kullanmalıdır. Erken dönem nefropatiyi tanıyacak en önemli laboratuvar bulgusu mikroalbuminüri'dir. Mikroalbuminüri klinik proteinüri olmaksızın üriner albumin atılım (ekskresyon) hızında artma olarak tarif edilir. Makroalbuminüri' siz idrarlar santrifüje edilerek hücre albumininden de arındırılır ve mikroalbuminüri aranır. İlk 3 dönem nefropatinin önlenmesi mümkündür. Bu konuda şu önlemlerin alınması tavsiye edilir.

- Kan şekerinin ideal kontrolü (Çizelge 2.1).
- Proteini kısıtlanmış diyet.
- Hipertansiyonun kontrol altına alınması.

Çizelge 2.1. Glisemi kontrolü ve diyabetiklerde komplikasyonları etkileyen kriterler

Biyokimyasal İndeks	Normal	Hedef Değer	İstenen Aralık
FBG (mg / dl) *	< 115	80-120	< 80 - > 140
BED Time (mg / dl) **	< 120	100-140	< 100 - > 160

\* Açlık kan şekeri.

\*\*Yatarken kan şekeri. İpbüker (2001)'den değiştirilerek alınmıştır.

### 2.1.9. Diabetes Mellitus ve Beslenme

Yüksek kan yağlarının tedavisinde kilo vermek ve egzersiz faydalıdır. Zayıflamak trigliseridi düşürür, iyi huylu HDL kolesterolü eritir. Keza egzersizde HDL kolesterolü arttırır. Fazla alkol kullanımı varsa trigliserid düzeyi arttığı için bu alışkanlığı bırakmak, en azından azaltmak lazımdır. Diyabetik diyet yanında kolesterol yüksekse tüm hayvani yağları kesmek, karides, midye gibi kabuklu deniz mahsulleri yememek lazımdır. Keza salam, sosis, sakatat, yumurta sarısı da yasaktır. Beyaz et, balık, derisi alınmış tavuk yenilebilir. Bugünlerde en iyi yağ olarak zeytinyağı ortaya

çıkıştır. Bu diyet önlemleriyle kan yağları kabul edilebilir düzeye düşürülemezse ilaç tedavisine başlanmalıdır. Trigliseridleri düşürmeye yönelik fibrat grubu ilaçlar, kolesterolü düşürmeye yönelik statin grubu ilaçlar mevcuttur. Diyabet ve kan yağları yüksekliğinin enfarktüs, felç gibi hastalıkların en önemli nedeni olduğu unutulmamalıdır (Görpe, 1998). Diyet, diyabet tedavisinin vazgeçilmez bir unsurudur.

Diyet Tedavisinin Amacı ;

- Diyabetlinin tüm hayatı boyunca uygulayabileceği ideal beslenme programını oluşturmak,
- Kan şekeri düzeyini normal veya normale yakın seviyede tutmak,
- Hiperglisemi ve hipoglisemiye önlemek,
- İdeal vücut ağırlığını sağlamak ve korumak,
- Hastalıkla ilgili olarak uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları önlemek,
- Tip I diyabetlilerde çocukluk ve adolesan döneminde normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak,
- Diyabetik gebe ve emzicilerde yeterli ve dengeli beslenmeyi sağlamak, kısaca hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve yaşam süresini uzatmaktır.

Bu tedavide en önemli görev hastaya düşmektedir. Hastanın diyet uygulamasında başarılı olması bu konuda yeterli olarak bilgilenebilmesine bağlıdır. Diyabetlilerin diyet tedavisindeki ilkeler genelde ortak olmakla birlikte, insüline bağımlı diyabetli ve insüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda bazı farklılıklar olduğu bulunmuştur (Akdeniz, 1998). Diyabette diyet tedavisinin, yaklaşık olarak M.Ö. 1500 yıllarında başlayarak günümüze kadar tartışmalı olarak süren tarihsel süreci içerisinde genel olarak düşük ve yüksek karbonhidratlı diyet önerilerini benimseyenler olmuştur. İnsülinin keşfinden sonra yeterli insülin rezervi olan diyabetlilerde yüksek karbonhidratlı düşük yağlı diyetin faydalı olduğu savunulmuş olmakla birlikte, diyabetik bireyin alması gereken karbonhidrat miktarı halen tartışılmaktadır. Son yıllarda bazı uyumsuzluklar devam etmekle birlikte, diyetteki karbonhidrat ve yağ bileşimini belirlemede genel eğilim, bireyin beslenme alışkanlıklarını ve tedavi hedeflerini göz önüne alarak diyeti bireyselleştirmektedir. Kişiye özgü, anlaşılabilir ve



uygulanabilir beslenme önerilerinin planlanmasında ve hastanın eğitilmesinde, konunun uzmanı olan diyetisyenlerin de önemli görev ve sorumlulukları vardır (Özer, 1998).

### **2.1.10. Diabetes Mellitus’da Güncel Tedavi**

Tip I diyabet, diyabetik nüfusunun % 10’unu oluşturur. Daha çok otuz yaşın altındaki insanlarda görülür. Bu tip diyabette insülin salan hücreler giderek tahrip olduğundan bu insanların yaşayabilmeleri için insülin eksikliğini yerine konması gerekir. Tip I şekerliler insülin bağımlısı olup, bu tip diyabetin %80’i oto immün, yani bağışıklık bozukluğuna bağlı olup, buna ait markerlar başlangıçta % 80 (+) bulunur. % 20’si de idiopatik olup hiçbir nedene bağlanamamıştır. Tip I diyabet tedavisinde diyet + programlanmış egzersiz yanında uygun insülin tedavisi gerekir. Tip II diyabet eski adıyla insüline bağlı olmayan diyabet tipi olup tanısı oldukça güçtür. Zira % 40’ı hiç semptomsuz, belirtisiz seyreder. Yapılan çalışmalara göre 2-12 yıl, ortalama olarak ise 7-8 yıl gizli kalabilir. Bu süre de organ ve doku bozukluklarının oluşması için yeterlidir. Tip II diyabet oluşmasında iki etkin faktör rol oynar. Genetik yatkınlık yanında insülin direnci (insüline duyarlılığın azalması) ve insülin sekresyon bozukluğu (insülin salgı bozukluğu) etkin rol oynar. O zaman görünüm olarak iki klinik tabloyu ayırmak kolay ve mümkündür:

1. İnsülin direnci hakim + insülin sekresyon bozukluğu az olan klinik tablo ki daha çok şişman bireylerde görülür.
2. İnsülin sekresyon bozukluğu ön planda, insülin direncinin daha az olduğu tablolar ki zayıf ve normal kilolarda rastlanan diyabet tipidir.

#### **Diabetes Mellitus’un klasik tedavi ilkeleri;**

1.Diyet

2.Programlanmış egzersiz

3.İlaç

A. OAD (Oral Antidiyabetikler)

B. Sulfonilüre (Su)

-Biguamid

-Akarboz

-Thiozolidindion (Avandia)

-Glinid’ler

-Repaglinide (Novonorm)

-Nateglinide (Starlix)

#### C. İnsülin

-Klasik (iki dozlu) uygulama

-Yoğun insülin uygulaması

-İnsülin analogları

#### D. Lyspro

#### E. Aspart

-Glargin

-Burundan insülin uygulama

-Aerosol şeklinde uygulama

#### 4.Eğitim

#### 5.Self Monitoring

Tip II DM tedavisinde birinci basamak “diyet + programlanmış egzersiz”dir. Bu birinci basamak, tüm diyabet tedavisinde hiçbir zaman atlanamaz. Diyet ve egzersizi olmayan diyabet tedavisi güncel değildir. Diyet ve programlanmış egzersiz tedavisine cevap alınmayan diyabetiklere OAD’ler kullanılır (İpbüker, 2002).

### **2.1.11. Diyabetlilerde Yara İyileşmesi**

Diyabetin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olduğu uzun süredir bilinmektedir. Diyabetlilerde yara iyileşmesi yavaşlamakta ve sıklıkla komplikasyonlar eşlik etmektedir. Temiz insizyonlarda (kesi) diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre enfeksiyon riskinin altı kat arttığı saptanmıştır (Cruse and Foord, 1973). Birçok yazar diyabetin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisini açıklamışlardır. Diyabette yara iyileşmemesinin nedeni, kollajen sentezinin seçici inhibisyonu yüzündendir (Spanheimer et al., 1988). Farmakolojik olarak diyabet oluşturulmuş hayvanlarda kontrol grubuna göre % 30 daha az kollajen içeriği saptanmıştır (Andreassen et al.,

1981). Azalmış kollajenin diyabetik hayvanlarda artmış yıkımla olan ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Leung, 1986; Hennessey et al.,1990).

Diyabet, kollajen oranına olduğu gibi kalitesine de etki eder. Yapılan bir çalışmada Diabetes Mellitus'ta insan kollajeninin daha çabuk yaşlandığı gösterilmiştir (Hamlin et al., 1975). Diyabetlilerde kollajenin glikolizasyonu da diyabetik olmayanlara göre daha fazla artış göstermiştir (Hennessey et al., 1990). Kollajen sentezindeki azalmaya bağlı olarak diyabette yaranın gerim kuvvetinde azalma belirlenmiştir. Özellikle tedavi edilmemiş diyabetli hayvanlarda bu durum gösterilmiştir. İnsülin tedavisi azalmış yara gerim gücünü geriye çevirmez. Ancak insülin yeterli yara iyileşmesi için gereklidir. Fakat diyabetin olumsuz etkilerini önlemediği ileri sürülmüştür (Andreassen et al., 1987). Diyabette yara iyileşmesinin olumsuz etkilenmesinin bir diğer nedeni de glikokortikoid mekanizmalarının aktifleşerek, yara gerim kuvvetini azaltması olmuştur. Adrenelektomi (adrenal bezlerin çıkarılması) sonrası veya glukokortikoid reseptör bloklarının kullanılması ile diyabetik sıçanlarda, yara gerim kuvvetinin arttığı gösterilmiştir (Bitar, 1998, 1999). Deneysel diyabet modellerinde en çok kullanılan diyabetojenik ajanlar Streptozotosin ve Alloksan olmuştur (Batirel, 1997). Genetik olarak diyabet oluşturulmuş hayvanlar da kullanılmıştır. Ancak diyabetiklerde yara iyileşmesinin mekanik eksikliklerinin araştırıldığı çalışmalarda Streptozotosin'in, genetik olarak oluşturulan diyabete göre yara iyileşmesine daha az zarar verdiği ve erişkindeki diyabeti daha iyi karakterize ettiği bildirilmiştir (Greenwald et al., 1993).

Toksinle indüklenmiş deneysel diyabet modellerinde Streptozotosin ve Alloksan arasında metabolik ve immunolojik etkileri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Covington et al., 1993). Ancak Streptozotosin, Alloksan'a göre daha az toksisiteye sahip olup pankreasın  $\beta$  hücrelerini seçici bir şekilde geri dönüşümsüz olarak tahrip etmiştir. Ayrıca Streptozotosin'in oluşturduğu diyabet, insanda görülen diyabete çok benzediği için daha fazla deneysel olarak kullanılmıştır (Batirel, 1997).



Bu durumda vücudumuz için hayati önemi sahip olan insülini dışarıdan sağlamanız gerekmektedir.

#### **a.İnsülinin vücudumuzdaki görevleri**

- 1- Hücrelerin (özellikle kas hücrelerinin) şeker kullanımını artırır.
- 2- Karaciğere şeker girişini arttırır.
- 3- Karaciğerde şekerden glikojen (depo şeker) oluşmasını arttırarak ve bu depo şekerinin yıkımını azaltarak kan şekerinin yükselmesini engeller.
- 4- Karaciğerden kana fazla şeker geçişini azaltarak kan şekerini normal seviyelerde tutar.
- 5- Şeker dışı maddelerden (yağ asitleri, proteinler, keton cisimcikleri) şeker üretimini azaltır.
- 6- Proteinlerin oluşumunu arttırır.
- 7- Damar içerisindeki yağların normal seviyelerde kalmasına katkıda bulunur.

#### **b. İnsülin eksikliği veya yokluğunda vücutta oluşan değişiklikler**

1. İnsülinin kan şekeri, proteinler ve damar içindeki yağlar üzerindeki olumlu etkileri, insülinin yokluğu veya kas, karaciğer ve yağ dokusuna etki edememesi nedeni ile bozulur ve kan şekeri yükseklik miktarına bağlı olarak organ hasarlarına neden olabilmektedir.

2. Kandaki fazla şeker, böbreklerden süzöldükten sonra tamamen geri emilemez ve idrarda şeker bulunur.

3. İdrardan atılan fazla şeker, idrar söktürücü etki yaparak fazla miktarda ve sık sık idrar yapmaya neden olur.

4. Fazla miktarda idrar yapmak, su kaybına ve bunu önlemek için bol miktarda su içmeye neden olur. Alınan su miktarı idrarla atılan miktardan çok az ise, vücutta su kaybına ve dehidratasyona neden olur. Ağır su kayıplarında koma görülebilir.

5. Kaslardaki proteinler parçalanarak şeker dönüşür, halsizlik ve kilo kaybına neden olur.

6. İnsülinin bulunmadığı Tip I diyabetik hastalarda yağlar parçalanarak ketonlara dönüşmekte ve ketonların kanda fazla miktarlarda bulunmasına ve ağır su ve elektrolit kaybına bağlı olarak diyabetik ketoasidoz ve kopmalar görülmektedir.

### **c. Piyasada bulunan insülin kaynakları nelerdir?**

İnsülinler elde edilme biçimine göre; hayvan (domuz, sığır) ve insan (yarı sentez, biyolojik sentez) kaynaklı olabilir. Domuz ve sığır insülinlerinin yapıları vücudun ürettiği (insan insülini) insüline tamamıyla benzemez. Bu nedenle insan insülininden daha fazla reaksiyona neden olabilmektedir. İdeal olan, insan insülinine benzer insülinleri kullanmaktır. Domuz insülininin insan insülinine benzeyecek şekilde (alaninin threonin ile) değişime uğratılmasıyla yarı sentetik insülinler elde edilir. İnsan vücudunun yaptığı insülinin yapısı ile aynı olacak şekilde genetik mühendislik teknikleri ile üretilen rekombinat (biyosentetik) insan insülini, vücudumuzun ürettiği insüline tamamıyla benzer olduğu için kullanıldığında vücudun bu insüline karşı tepki gösterme olasılığı, hayvan insülinine göre çok daha azdır. Dolayısıyla insan insülinleri halen en çok kullanılan insülinlerdir (Özyazar, 2002).

Saflık derecesine göre; Monokomponent ve standart olanlar.

Konsantrasyonlarına göre; regüler (kısa etkili), orta etkili (NPH), hazır karışım (%10, 20, 30, 50, 70) olanlar.

Etki biçimlerine göre (etki zamanı); kısa, orta ve uzun etkili olanlar.

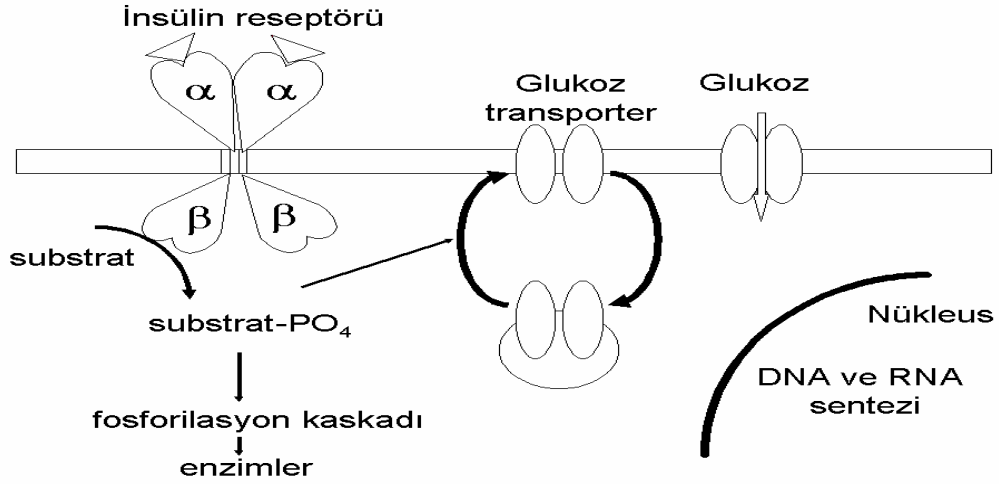
Etkilerinin başlama biçimi ve süresine göre bugün kullanımda olan insülinler; kısa etki süreli ve çabuk etki gösterenler (berrak görünümlüdür), etkisi yavaş başlayıp orta derecede veya uzun etki süreli olanlar (bulanık görünümlüdür.), kısa etkili ve orta etkili insülinin belli oranda hazırlanmış karışımlarıyla değişik etki süresi gösterenler olarak gruplandırılır (Ellis et al., 1991).

### **d. İnsülin ve İnsülin reseptörü arasındaki ilişki**

İnsülin,  $\beta$  hücrelerinin endoplazmik retikulumu boyunca yerleşmiş ribozomlarda, proinsülin adı verilen bir ön molekül olarak sentezlenir. İnsülinin kan akımına salınımı proinsülin moleküllerinin oluşturduğu granüllerin membranının hücre membranı ile kaynaştığı eksositoz süreci ile gerçekleştirilir. Salınımın en etkili maddesi glikozdur. Glikoz sadece salınımı stimüle etmekle kalmaz, aynı zamanda bazal

sekresyon hızının düzenlenmesinde de rol oynar. Bu olay için ortamda kalsiyum bulunması gerekmektedir. İnsülin sekresyonu ortamdaki kalsiyum ile doğru orantılı olarak artar. Aminoasitler (özellikle arginin) insülin salınımını uyarırlar, buna karşın yağ asitlerinin de etkisinden söz edilmektedir. Gastrin, sekretin gibi diğer hormonların da insülin salınımını uyardığı gösterilmiştir (Hatemi vd., 1983).

İnsülinin çevre dokularda etkili olmasında rol oynayan başlıca faktörlerden biri insülin reseptörleridir. Hücrenin membranında bulunan insüline özgü reseptörlerle hormon reseptör kompleksi oluşur. Bu sinyal, hücre içinde ikinci bir haberci görevi yapan cAMP aracılığıyla iletilir. Hormon reseptör bağlanması geri dönüşümlüdür (reversibl) ve doyma noktası vardır, yani bağlanma sınırsız değildir. Dolayısıyla reseptör sayısı genetik olarak belirlenmiştir. Reseptörlere bağlanmada krom gibi ortamdaki iyonların etkisi vardır. Kimi diyabetiklerde hücre membranında mevcut olan reseptörlerde moleküler bir defekt olabilir. Bu durumda glikoz hücre içine girmez (Muray et al., 1990).



Şekil 2.3. İnsülin ve insülin reseptörü kompleksi oluşumu ve işleyiş mekanizması. Krall et al. (1985)'dan değiştirilerek alınmıştır.

### 2.1.13. Diyabette Glukagon'un Yeri ve Önemi

Glukagon; kan glikoz konsantrasyonu azaldığı zaman Langerhans adacıkları alfa hücrelerinden salgılanan bir hormondur ve birçok fonksiyonu insülinde tamamen farklıdır. Bunlardan en önemlisi de insüline ters etkiyle kan glikoz düzeyini yükseltmesidir. 29 aminoasit zincirinden oluşan bu hormon, büyük bir polipeptiddir.

Glukagon; glikojenolizin en etkin uyarıcısıdır. Lipolizi ve glukoneojenezi de uyarır, glikojen sentetazı baskılar, glikojen fosforilazı aktive eder, hepatik glukolizi baskılayarak, aminoasit transportunu da hızlandırır (Aral ve Ünüvar, 1998).

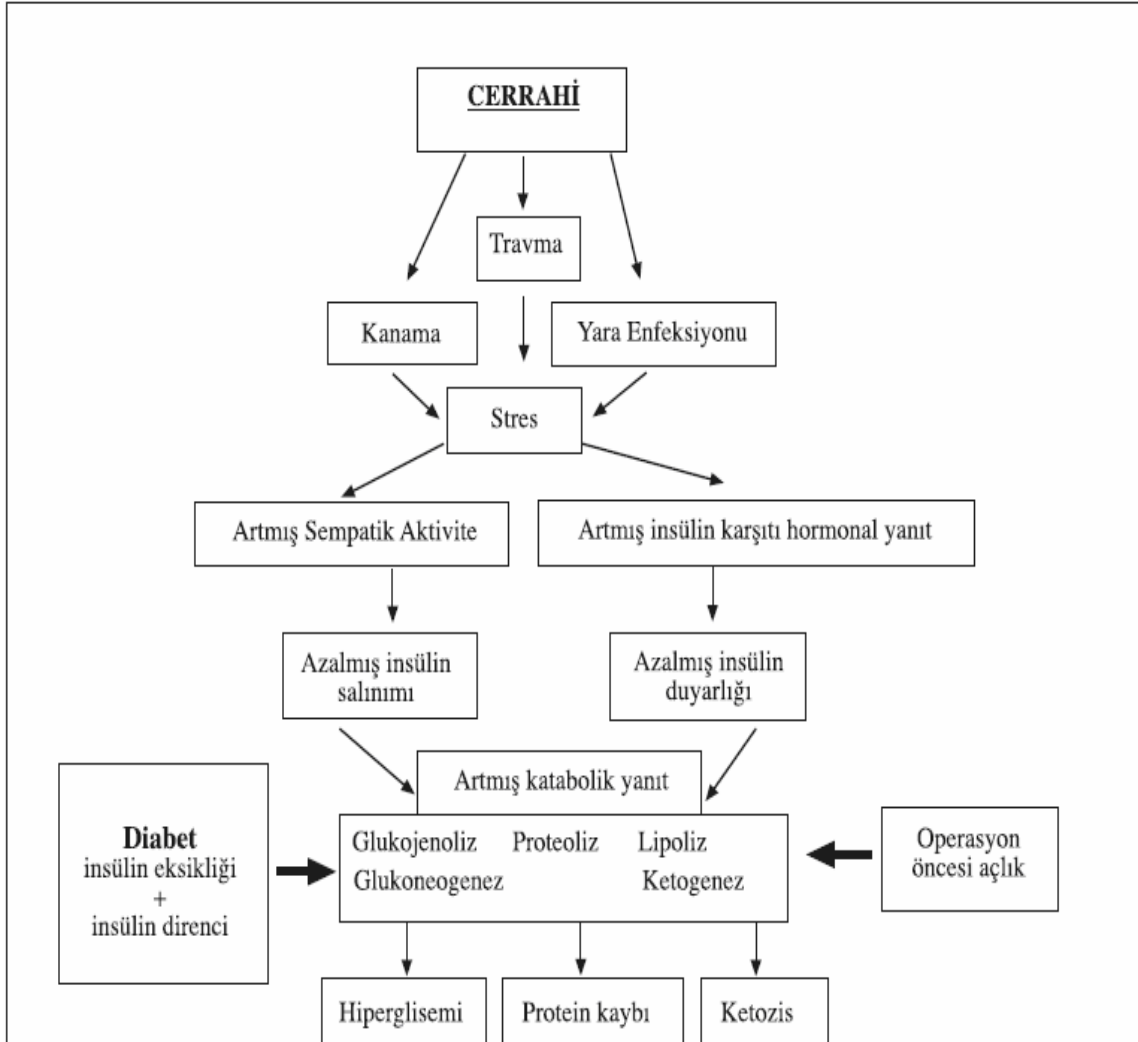
### 2.1.14. Diyabet Fizyopatolojisi

Diyabet, vücut hücrelerinin, total ya da parsiyel insülin eksikliği nedeniyle, glukozu uygun bir şekilde metabolize edemediği bir durumdur. O zaman, vücut glukoz üretmek için, sahip olduğu yağ, protein ve glikojeni yıkmaktadır. Bunun sonucu olarak da, kanda yüksek glikoz düzeyi (hiperglisemi) ve karaciğer tarafından üretilen keton cisimcikleri ortaya çıkmaktadır (ketonemi). Tip I olgularda komplet insülin salınımı yetersizliği, buna bağlı olarak da, lipoliz, proteanoliz ve keton üretimine eğilim vardır. Bu süreçler, Tip II olgularda minimal de olsa insülin salınımı nedeniyle sepsis, dehidratasyon gibi ek stresler olmadıkça çok nadiren gelişebilir. Ancak her iki grup da, hiperglisemiye adaydır.

Diyabetiklerde, insülin yetersizliği katabolik hormon salınması sonucu, hiperglisemi şeklinde ortaya çıkar. Bu yetersizlik, azalmış insülin salınımı ve insülin direnci (rezistansı) sonucu gelişmektedir. İnsülin direnci, kısmen katabolik hormonların (katekolaminler, kortizol ve growth hormon) artışı nedeniyle ortaya çıkar ve insülinin reseptöre bağlanmasını değiştirir. Bu da, transmembranöz glukoz transportunu azaltır. İnsülin salınımının baskılanmasına bağlı metabolik etkilerden bazıları, intravenöz (toplar damar içine) insülin verilmesi ile giderilebilir. Hiperglisemi, ozmotik diürez yolu ile dehidratasyona (intra/ekstra vasküler volüm azalmasına bağlı) ve elektrolit dengesizliğine neden olur. Cerrahi olgularda diyabetin fizyopatolojisi Çizelge 2.2'de sunulmuştur (Coşar, 2003).



Çizelge 2.2. Cerrahi olgularda diyabetin fizyopatolojisi. Coşar (2003)'dan değiştirilerek alınmıştır.



Cerrahi travma, hastalarda sempatik aktivasyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda da hepatic glikoz yapımı artıp, hiperglisemi ve insülin direnci ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda lökositlerde fagositik, migrasyon ve bakteri öldürücü (bakterisidal) fonksiyonlar azalmakta olup, yara iyileşmesi bozulmaktadır. Ek olarak kötü endotel fonksiyonları olan diyabetiklerde tıkaçıcı arteryal patolojinin eklenmesi ile yara iyileşmesi daha zor, enfeksiyon gelişmesi de daha kolay olmaktadır (Şar, 2001).

### 2.1.15. Kontrainsüliner Sistemler

Glukoz homeostazının hormonları; insulin, glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu olarak sıralanır. İnsulin dışında kalanlar “**Kontrainsüliner Sistem Hormonları**” olarak adlandırılırlar.

Organizmanın major anabolik hormonu insülin dir. Glukagon, katekolaminler, steroidler bazen büyüme (growth) hormon da katabolik olanları meydana getirirler ve bunlar kontrainsüliner etkide bulunurlar. Vücutta anabolik durumda insülin etkisiyle glikojenez, lipogenez ve protein sentezi olurken bu elemanlar karaciğer, adale ve yağ dokusunda depo edilirler. Açlık vb. gibi bir katabolik tabloda ise glikojenoliz, glikoneojenez, lipoliz ve ketojenez oluşmakta, sonuçta hiperaminoasidemi ve ketonemi meydana gelmektedir (Şar, 2001).

İnsüliner ve kontrainsüliner sistem tarafından sağlanan bu homeostaz açlık (bir gece boyu 12 saatlik açlık), postprandial (yemekten sonraki 2 saatlik dönem) ve postabsorbif (yemekten sonraki 6. saat) dönemlerde farklı özellikler gösterir. Bu dönemlerin her birinde enzimatik, hormonal ya da substrat kullanımına bağlı bozukluklar sonucunda hipoglisemi ortaya çıkabilir (Aral ve Ünüvar, 1998).

### 2.1.16. Deneysel Diyabet

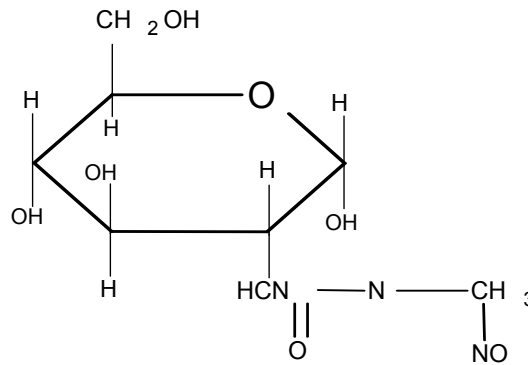
Diyabet kronik bir hastalık olup, uzun dönem incelemeler veri toplama açısından çok vakit alacağından; hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır. Çok çeşitli diyabet modelleri vardır. Bunlardan hayvan diyabet modelleri genelde insan diyabet modellerine benzer yönlere sahipse de, kesinlikle tıpatıp aynı olmadığı unutulmamalıdır. Bunlar;

- 1-) Kimyasal Diyabet
- 2-) Cerrahi Diyabet
- 3-) Spontan Diyabet
- 4-) Viral Diyabet
- 5-) Transgenik Diyabet'tir.

En çok tercih edilen yöntem kimyasal diyabettir. Deneysel çalışmalarda kullanılan çeşitli ilaçlar ve kimyasallar, diyabet benzeri tabloya neden olur. Bunlardan Streptozotosin ve Alloksan en spesifik kullanışlı olanlarıdır.  $\beta$  hücre yıkımı ile insanlardaki Tip I Diyabet'e benzer şekilde diyabet oluştururlar (Öztürk et al., 1996). Ayrıca Quindine ve Dithizone maddeleri de daha az kullanılmakla birlikte bu özelliğe sahip maddelerdir. Ayrıca Cyroheptadine, Benzothiodiazine, Asparaginase adlı kimyasalların da  $\beta$  hücrelerinde geri dönüşümlü hasar ile insülin seviyesinde geçici bir azalmayı oluşturduğu ileri sürülmüştür (Yarat, 1988).

Deneysel diyabette (Streptozotocin vs. verildikten sonra), ilk evrede görülen hipergliseminin nedeni; dokuların glikoz kullanılmasına yapılan inhibisyon, karaciğerde aşırı glikoz serbestleşmesi veya böbrek üstü bezinden (sürrenal) salgılanan adrenaline bağlanırken, ikinci devredeki hipogliseminin nedeninin glikozun dokular tarafından kullanılmasının artması glikozun dokulardan kana geçmesinin baskılanması, glikozun böbreklerden atılımının artması, tahrip sırasında beta hücrelerinden serbestleşen insülinin kaynağın artması şeklinde (Young et al., 1992).

**Streptozotosin:** Diyabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. *Streptomyces achromogenes* kültürlerinden 1959 yılında Herr ve Eble tarafından elde edilmiş, 265 D molekül ağırlığında 2-deoksiglikoz'un nitroz üre türevidir. Şekil 2.4'de gösterilen 2-deoksi-2-(3-metil-3 nitroz üre) 1-d-glikopiranoz ( $\alpha$ +  $\beta$ ) yapısında olan Streptozotosin (Streptozotocin; **STZ**) Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücreleri için özgün toksik etki gösteren bir maddedir. STZ'nin 2-deoksiglukoz bileşeni  $\beta$  hücre özgünlüğünden, nitrozüre bileşeni ise toksik etkiden sorumludur. Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda orta derecede bir insan karsinojeni olduğu tespit edilmiştir (Bolzan and Bianchi, 2002). STZ'nin sıçan, fare, hamster, köpek, kuzu ve maymunlarda diyabet yapıcı etkisi saptanmıştır.  $\beta$  hücrelerine etkisinin alloksan'dan daha kuvvetli olduğu bilinmektedir (Fox, 1981).



Şekil 2.4. Streptozotosin'in kimyasal yapısı. Bozlan and Bianchi (2002)'den değiştirilerek alınmıştır.

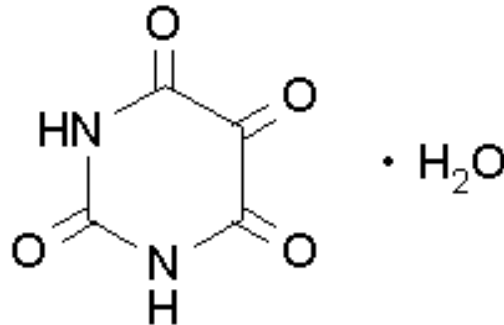
Streptozotosin açık sarı renkte, suda ve alkolde kolayca çözünebilen bir maddedir. Suda 4.5 pH da çözünüp stabil kalmakta, bu pH'nın dışında derhal parçalanmaktadır. Önceleri antibiyotik olarak kullanılırken antitümoral etkiye sahip olduğu ve kanserojen rol oynadığı bulunmuştur. Bugün ise diyabetojenik etkisinden yararlanılmakta ve deneysel diyabetik çalışmalarında kullanılmaktadır. Kan glikoz düzeyini en yüksek düzeye çıkararak STZ dozu genellikle 60-65 mg / kg'dır. Saf bileşik nem ve ışığa duyarlıdır. Ayrıca 0 °C'de alkalik solüsyonlarda diazometana yıkılır (HSDB, 2001).

Diyabetojenik dozda STZ verilmiş hayvanlarda genellikle 24 saatten sonra kalıcı bir diyabet meydana gelmektedir. STZ verilmesinden sonra kan şekerinde üç devreye ayrılan bir değişim gözlenir. İlk iki saat sonunda hiperglisemi görülürken, 6 ile 12 saatleri arasında hipoglisemiye ve 18 ile 24 saatleri arasında ise kalıcı bir hiperglisemiye neden olduğu belirlenmiştir (Özkan et al., 1995).

Deneysel diyabet komplikasyonları; nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, ürolojik, solunumsal, görme, hematolojik ve biyokimyasal, üreme, ilaç metabolizması ve farmokokinetiklerle ilişkili komplikasyonlar olmak üzere incelenebilir (Öztürk et al., 1998). Toksik ve antineoplastik aktivitesi olan STZ, ilaç olarak fonksiyonel malign pankreatik langerhans hücre tümörlerinde kullanılmıştır. Kemoterapötik ajanlar içinde alkilleyici nitrozüre grubuna dahil bir ajandır ve memeli hücre siklusunun tüm dönemlerinde etkili olduğu bulunmuştur (Chabner et al., 1996). Sıçanlarda intravenöz enjeksiyonu ile LD<sub>50</sub> değeri 137,7 mg/kg olarak saptanmıştır. Langerhans β- hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi, DNA hasarına neden olan karbonyum ürünleri

oluşturmasına bağlanmıştır ki bu hasar, nükleer DNA tamir enzimi olan poli (ADP-riboz) sentetaz'ı aktive eder. Bu enzimin aktivasyonu ile poli (ADP-riboz) sentetaz enzimin substratı olan NAD'nin hücre içi konsantrasyonunda belirgin bir düşüş meydana gelmektedir. STZ hayvan yada insana enjekte edildiğinde ilacın en fazla biriktiği alanların karaciğer ve böbrek olduğu, antitümöral ajan olarak bu ilacı alan kişilerde renal ya da hepatik sitotoksik semptomların ortaya çıktığı görülmüştür (Schnedel et al., 1994). STZ tarafından oluşturulan diyabet ile spontan gelişen diyabetin arasındaki immunolojik farklılık önemli bir sorundur. NOD (nonobes diyabetik) ırkı farelerdeki diyabette, diyabetten önce ortaya çıkan insulitis periyodunda insüline ve Heat Shock Protein 60 (HSP60)'a karşı oluşmuş immunité bildirilmiştir. Bu tür farelerde HSP60'ın p277 peptidi için spesifik T lenfositler bulunmuştur. Bu peptidler diyabetin nedeni olabilirler (Sato, 1993). Bundan başka insulitis ve diyabet gelişimi NOD farelerde yüksek doz nikotinamid enjeksiyonu ile engellenebilmektedir. Bu ajan poli (ADP-riboz) sentetaz enzimini baskılar ve  $\beta$ -hücrelerinde NAD'nin hücresel seviyesini düzenler (Andersen et al., 1994).

**Alloksan:** Bu madde;  $\beta$  hücreleri üzerine sitotoksik olarak etki eder (Mordes and Rossini, 1981). Belirsiz sarı renkli görünümünde, moleküler formülü;  $C_4H_2N_2O_4 \cdot H_2O$ , moleküler ağırlığı; 160.08 D olan alloksan (Alloxan); oksijen radikalleri yoluyla adacık hücrelerini harap edici etkisine ek olarak, adacık hücreleri dahil diğer dokulardaki Cu, ZnSOD aktivitesini de inhibe edebilir (Crouch et al., 1981).



Şekil 2.5. Alloksan'ın kimyasal yapısı. Hartman (2002)'dan değiştirilerek alınmıştır.

## 2.2. Deri Flepleri (Skin Flaps)

En geniş anlamıyla flep; vasküler desteğe sahip doku aktarımı olarak tanımlanır (Yenidünya, 1999). Flepler doğuştan veya sonradan kazanılmış doku defektlerini kapatmak amacıyla kullanılır. Greft de, diğer bir doku defektlerini kapatma yöntemi olmasına rağmen flepten temelde farklılıklar gösterir. Bu farklılıkların en belirginini greftin vasküler bir desteğe sahip olmaması ve beslenmesini aktarıldığı yataktan (recipient=alıcı) sağlamasıdır. Flep ise tabanından giren arter, ven ve lenfatiklerle beslenen doku parçası demektir (Lamberthy and Healy, 1994). Greft; alıcı yatağın uygun olduğu durumlarda kullanılmasına karşın, flep daha karmaşık doku defektlerinin kapatılmasına olanak sağlar.

### 2.2.1. Deri Fleplerinin Kısa Tarihçesi

Flep cerrahisinin tarihi üç dönemde incelenebilir;

**I.** 1950'lere kadar olan dönem: Flepler 14.yy'de Hindistan'da ve 16 yy'de İtalya'da (Tagligozzi) burun rekonstrüksiyonu amacı ile kullanılmışlardır. 19 yy'de von Graefe, Mutter, Diffenbach gibi yazarlar flep uygulamalarından bahsetseler de, modern flep kavramı çalışmaları Gillies'e aittir. Tüp pediküllü ve random pediküllü flebi tanımlayan Gillies; flepleri 1:1 ve 2:1 uzunluk – genişlik oranlarında kaldırebiliyordu. Uzunluk–genişlik oranındaki artış sadece geciktirme (delay) fenomeni ile sağlanabiliyordu.

**II.** 1950-1970 arası dönem: Mac Gregor aksiyel patternli flebi tanımlamıştır. Böylece flepler anatomik olarak adlandırılan bir arter ve venin uzunluğu boyunca daha büyük uzunluk – genişlik oranlarında kaldırılabilirdi.

**III.** 1970-1980 yılları arası dönem: Bu yıllarda anatomik rönesans ile yeni flepler tanımlandı. Mikrocerrahinin gelişmesi ile fleplerin uzak bölgeleri yeniden damarsal anastomoz yoluyla aktarımları başarıldı (Lamberthy and Healy, 1994).

Flep cerrahisindeki ilerlemelere rağmen iskemi ve reperfüzyonun neden olduğu hasara bağlı özellikle fleplerin distalinde görülen nekroz her zaman önlenememektedir.

Flepteki beslenme bozukluğu ve nekrozun anlaşılması için cilt fleplerinin anatomisi ve fizyolojisi bilinmelidir (Dinççağ vd., 1999).

### 2.2.2. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması

Fleplerin sınıflandırılması üç farklı grupta olur:

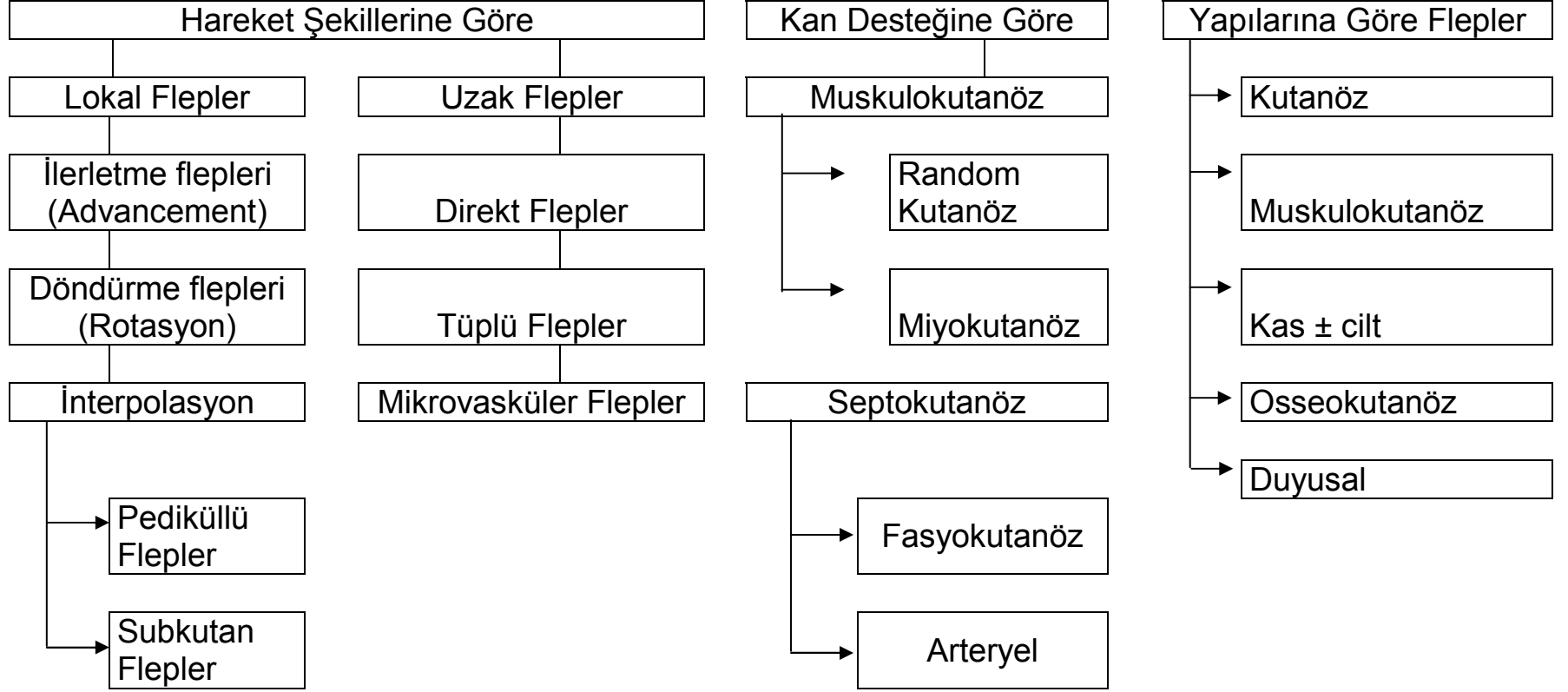
- Hareket şekillerine göre
- Kan desteğine göre
- İçerdiği anatomik yapılara göre

Fleplerin sınıflandırılması Çizelge 2.3’de gösterilmiştir. Fleplerde dolaşım bozukluğu fleplerin kan desteğine göre dağılımını ilgilendirir. Örtücü dokuların kan destekleri beş ayrı gruba ayrılır. Bunlar segmental, perforatör, kutanöz, muskulokutanöz ve septokutanöz damarlardır. Muskulokutanöz arterlerin dalları kası besledikten sonra, üstteki dermal pleksuslara giden arterlerdir. Septokutanöz arterler (direkt kutanöz dallar olarak isimlendirilirler) septal ve muskuler dallardan kaynaklanabilirler. Kaslar arasındaki fasyal septadan geçerek, kasları saran fasya ve üstteki cildi beslerler.

Kavramsal olarak muskulokutanöz arterler random kutanöz ve miyokutanöz flepleri beslerler. Random cilt flepleri, tabanında çok sayıda muskulokutanöz arterin olduğu cilt ve ciltaltı yağ dokusundan oluşur. Miyokutanöz flepler cilt, ciltaltı yağ, kas dokusundan oluşur ve muskuler arterlerden gelen kan desteği ile beslenirler. Random fleplerden daha güvenilirlerdir. Random deri fleplerinde, muskulokutanöz arterler sadece flep tabanında mevcutken; miyokutanöz fleplerde kan desteği kas boyunca kasın beslediği cilt adasında yol alan çok sayıda muskulokutanöz arterler tarafından sağlanır.

Septokutanöz arterler; kaslar arasındaki septalardan çıkarlar ve kasların fasyası arasında verdikleri dallar fasyokutan arterler adını alır. Bu arterlerin beslediği cilt adası fasyokutan fleplerdir. Septokutan arterlerden kaldırılan fasyokutan flepler geniş ve güvenilirdir. Septokutan arterlerin cilde paralel yol alarak, cilde çok sayıda dal vermesi ile geniş arteryel flepler elde edilebilir. Bu flepler arterin uzunluğu boyunca uzunluk- genişlik sınırlaması olmadan kaldırılabilir (Daniel and Kerrigan, 1990).

Çizelge 2.3. Cilt flelerinin sınıflandırılması. Daniel and Kerrigan (1990)'dan değiştirilerek alınmıştır.





### 2.2.3. Deri Fleplerinin Vasküler Temeli

Bir flep sisteminin yaşayabilmesi için yeterli arteryel girişin ve venöz çıkışın olması gerekir. Bu prensibin tüm flepler için gerekli olduğu ileri sürülmüştür (Lamberthy and Healy, 1994). Arteryel ve venöz sistemler cildi bir ağ şeklinde sarar. Cildin arteryel sistemi direkt olarak altta bulunan arterlerden (segmental veya dağıtıcı) veya indirekt olarak derin dokularda bulunan arterlerden (kas kaynaklı) dallar alırlar. Buradan yola çıkan cilt arterleri derin kas kılıfı (fasya) boyunca ilerlerler. Derin fasyadan çıkınca subdermal yağ dokusu içinde yayılırlar. Subkutan yağ lobülleri arasından subdermal pleksusa ulaşarak çeşitli yönlerde ciltte yayılırlar. Bu seyahatleri esnasında onlara venler ve kutanöz sinirler eşlik eder. Kutanöz arterler birbirlerine gerçek (çapı azalmayan) ve choke (çapı azalan) anastomozlarla bağlanır (Taylor, 1997). Bu şekilde cilt arterleri fleplerde üç bölge tipini besler:

- I. Anatomik bölge (Anatomic territory): Bir arterin makroskopik olarak diseke edilebildiği bölgedir.
- II. Dinamik bölge (Dynamic territory): Arterin anatomik bölgesinin arterioler anastomozlar ile genişlemesidir. Bu bölgede kan akımı basınç farklarına göre değişkendir. Akım yüksek basınç bölgesinden düşük basınç bölgesine doğru olur.
- III. Potansiyel bölge (Potencial territory): Komşu bir arterin bölgesi ile devamlılık gösteren bir arter izole edilirse bu bölgeden söz edilebilir (Lamberthy and Healy, 1994).

Cilt venleri de ciltaltı dokuda üç boyutlu bir pleksus oluşturur. Bu venlerin kanı bir yönde iletmek amacıyla kapakçıkları (valv) olsa da, birbirlerine sıklıkla avalvuler venlerle bağlanmışlardır. Bu avalvuler venler (Oscillating vein) basınç ve akım dengelerine göre venöz bölgeler arasında iki yönlü akıma izin verirler. Cilt venleri genelde arterlere eşlik eder. Dermal ve subdermal pleksuslardan toplanan kan ya yatay (horizontal) planda seyreden geniş çaplı yüzeysel venlere veya derin dokuda seyreden kaynak arterlere eşlik eden konkomitan venlere iletilir. Bu şekilde cilt vücudun çeşitli bölgelerine göre şekilleri, boyutları, yoğunlukları ve dansiteleri değişen devamlı arteryel ve venöz ağ ile beslenir (Taylor, 1997).

#### 2.2.4. Flep Fizyolojisi

Mikrosirkülasyon dolaşım sisteminin en küçük damarlarından meydana gelir. İşlevsel bir bakış açısıyla mikrosirkülasyon, madde alışverişinden olduğu kadar kan akımının regülasyonundan da sorumlu damarlar sistemidir (Daniel and Kerrigan, 1990). Mikrosirkülasyonu oluşturan damarlar ve fonksiyonları sistem içinde sırasıyla incelenebilir.

**Arterioller:** Arterioller; direkt kutanöz, fasyokutanöz, muskulokutanöz sistemin son dallarıdır. Subkutan dokuda çapları 30 mikrona kadar düşer. Subdermal pleksusta 10-30 mikron çapındadırlar. Bu arterioller ağ dokulara olan kan akımının primer regülatörüdür.

**Prekapiller sfinkter:** Kapiller ağa giden kan akımının son kontrol noktasıdır. İnnerve düz kaslar ile damar çapını ayarlar.

**Kapiller:** Çapları 3-7 mikron arasında değişir. Endotel, bazal lamina ve perisitlerden oluşur.

**Postkapiller venüller:** Lümen çapları 8-30 mikron arasında değişir. Damar duvarlarında fibroblastlar görülür. Bu kapiller yatak alerjik reaksiyonlardan ve inflamasyonlardan etkilenir. Ayrıca sıvılar doku aralığına bu bölgeden diffüze olurlar.

**Toplayıcı venüller:** 50 mikron çapındadırlar. Postkapiller venüllerin birleşmesinden oluşurlar (Lamberthy and Healy, 1994).

**Arteryovenöz anastomozlar:** Özelleşmiş şantlardır. Kanın kapiller yatağa uğramadan geçmesini sağlarlar. Kalın damar duvarları, düz kaslardan ve bunların sempatik innervasyonundan meydana gelir (Daniel and Kerrigan, 1990). Arteryovenöz anastomoz çapları 50 mikron olmasına rağmen kan akış hızı kapillerlerin 600 katı fazla olabilir (Lamberthy and Healy, 1994). Mikrosirkülasyon sistemi elemanları dermal pleksus içinde farklı dağılmışlardır ve görevleri de birbirlerinden farklıdır. Bu dağılım vücudun çeşitli bölgelerine göre değişir. Ayrıca çevresel faktörlere de uyum sağlar. Kan damarı kökenli urların (hemanjiyom) benzeri bozuklukların odak noktasıdır. Pleksus içinde dağılım ve görevler Çizelge 2.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Cilt pleksuslarının yapısı ve görevleri. Lamberthy and Healy (1994)'den alınmıştır.

Tabaka	Yapısı	Görevi
Yüzeysel Pleksus	Arteriyel Venöz	Isı değişimi ve beslenme
Orta Pleksus	Venöz	Isı değişimi ve savunma mekanizmaları
Derin Pleksus	Arteriyel Venöz	Isı değişimi ve Şant

Ciltteki mikrosirkülasyonun regülasyonunda rol oynayan faktörlere de değinmek gerekir. Mikrosirkülasyondaki kan akımı değişiklikleri sistemik ve lokal faktörlerle sağlanır. Sistemik kontrol nöral ve humoral düzenleme mekanizması olmak üzere ikiye ayrılır. Cilt dolaşımının düzenlenmesinde en önemli nöral mekanizmadır. Damar duvarında bulunan sempatik sistem alfa - adrenerjik etki ile vazokonstriksiyon, beta - adrenerjik etkiyle vasodilatasyon yapar. Ciltte alfa-adrenerjik reseptörler daha yaygındır. Nöral sistemin etkisi primer olarak arteriyovenöz düzeydedir (Lamberthy and Healy 1994).

Hormonal sistemde epinefrin ve norepinefrin gibi ajanlar ciltteki alfa-adrenerjik reseptörlere etki ederek vazokonstriksiyona neden olur. Serotonin de vazokonstriktördür. Histamin ve bradikinin vazodilatasyon yapar. Araşidonik asit metabolizmasının farklı ürünleri de damar duvarına farklı şekillerde etkileyerek kan akımının düzenlenmesinde rol oynarlar. Kan akımının lokal kontrolü ise metabolik ve fiziksel yollarla sağlanır. Metabolik düzenleme sistemi cildin metabolik gereksinimleri az olduğu için yaygın değildir. Temel etkisi vasodilatasyondur.  $pCO_2$ 'deki artış (hiperkapni),  $pO_2$ 'deki azalma (hipoksi), asidoz ve interstisyel potasyum artışı vazodilatasyon yapar (Lamberthy and Healy 1994).

Fiziksel regülasyonda; perfüzyon basıncındaki artış, cilt damarlarında genişlemeye neden olur. Buna miyojenik distansiyon refleksi ile vazokonstriksiyon yanıtı verilir. Lokal hipotermi kan akımını azaltır, bu durum daha sonra cilde kan akışını arttırır. Viskozite ise akım hızını azaltarak, dolaşım yetmezliğine neden olur (Lamberthy and Healy 1994).

### 2.2.5. Fleplerde Patofizyolojik Değişiklikler

Bir flep kaldırıldığında kan akımını düzenleyen dengeler bozulur. Başlangıçta sempatik innervasyonun kaybı ve iskemi meydana gelir. Flebin yaşaması için yeterli besleyici bir dolaşımın olmaması ve iskemik hasarın en aza inmesi gereklidir. Daniel ve Kerrigan'a (1990) göre yeni hemodinamik flep elevasyonu sonrası postoperatif 8-12 saatte sağlanmalıdır. Aksi takdirde değişiklikler irreversible olur.

Patofizyolojinin anlaşılması iki klinik fenomene dayanır. Bunlardan birincisi distal flep nekrozu, ikincisi ise delay (geciktirme) fenomenidir. Flep distal nekrozu random cilt fleplerinde, klinik olarak akut konjesyonla başlar. Konjesyone cilt, üzerine basmakla hızla solar, fakat damarlar hızla tekrar dolar. Vasküler yatak genişlemiştir ve durgundur. Bu durum ilerledikçe basınç ile solma daha da azalır ve aktif kan dolaşımı kaybolur. Bu aşamada etkilenen alanın sınırları belirginleşir. Beslenmesi sağlanan alanla arasında demerkasyon hattı oluşur. Bu tablo akut olarak başlar, 1-2 gün içinde tamamen yerleşir (Mc Gregor, 2000). Geciktirme fenomenine göre ise bir pediküllü flep aralarında 2 hafta süre olmak üzere iki aşamalı olarak kaldırılırsa, flebin tek aşamalı haline göre daha büyük bir uzunluk/genişlik oranı sağlanmış olur (Lamberthy and Healy, 1994).

Flep fizyopatolojisindeki değişikliklikleri üç başlık altında inceleyebiliriz.

#### 1. Anatomik değişiklikler:

- Flep kaldırıldığında yeni damarlar oluşmaz. Ancak birbirlerine paralel seyreden damarlar arasındaki daha önceden varolan anastomozlar genişler.
- Flep tabanında 2-3 hafta süren cerrahi travmaya sekonder damarlanma artışı olur.
- 4-5. günlerde çevre dokular ile flep damarları arasında anastomozlar baş göstermeye başlar (Serafin et al., 1977).

#### 2. Hemodinamik değişiklikler:

Flep kaldırıldıktan sonra flep tabanındaki kan akımı % 100 iken flep distalinde % 18'e düşer. Kan akımı 1. hafta sonunda % 65'e yükselir, 2. hafta sonunda % 75-90'a çıkar (Palmer et al., 1972).

Sasaki ve Pang (1980) akut sıçan fleplerinde hemodinamik değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Erken postoperatif dönemde (ilk 6 saat) total kan akımında,

besleyici kan akımında ve arteryovenöz şant akımında azalma saptanmıştır. 12-24. saatlerde ise hem besleyici, hem de arteryovenöz kan akımında artma saptanmıştır.

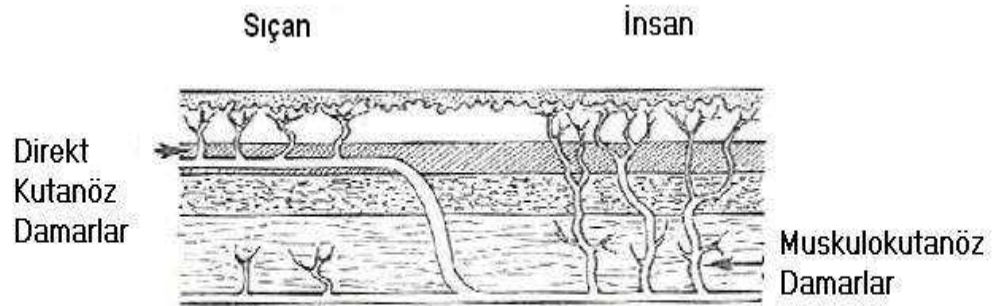
Kerrigan 1983'te radyoaktif mikrosphere yöntemi ile domuz cilt fleplerinde yaptığı deneysel çalışmada, distal flep nekrozunun temel sebebinin arteriyel yetmezlik olduğunu göstermiştir. Fleplerin iskemik ve nekroza gidecek distal kısımlarında arteryovenöz şant akımı saptanmamıştır.

### 3. Metabolik değişiklikler:

Ciddi iskeminin olduğu flep distallerinde O<sub>2</sub>, glikoz ve ATP hızla düşer, CO<sub>2</sub> ve laktat miktarı eş zamanlı olarak yükselir. Fleplerin iskemik ancak yaşayan kısımlarında glikoz tüketimi 3. günde maksimumdur ve 7 günde normale döner. Laktat üretimi de artmıştır, buna karşın doku glikojen ve laktat içeriği de anlamlı olarak azalır (Cohen et al., 1983). Fleplerin iskemik kısımlarında anaerobik metabolizma artar ve bunu serbest O<sub>2</sub> radikalleri üretimi takip eder, flep distallerinde SOD gibi serbest radikal toksisitesine karşı savunma sistemlerinin düzeyleri de azalır. Metabolik değişiklikler kanın mikrosirkülasyon düzeyinde reolojik özelliklerini de azaltır ve bu da cildin yaşayabilirliğine olumsuz etki yapar (Daniel and Kerrigan, 1990).

#### 2.2.6. Sıçanlarda Kullanılan Dorsal Cilt Flepleri

Hayvan deneylerinde deneysel modellerin seçilmesi kritik öneme sahiptir. Öncelikle model klinik durumlarla uyum göstermelidir. Sıçanlarda deneysel çalışmalarda düşük maliyetleri ve hastalıklara dirençli olmaları nedeniyle tercih edilirler. Ancak, insan ve sıçanlarda cilt kanlanması farklı karakterlerde olması sıçanlarla yapılan deneysel çalışmalara getirilen bir eleştiridir. Gevşek ciltli hayvanlar olan sıçanların cilt kan desteği direkt kutanöz damarlar ile sağlanırken; insanda, bunun tersine muskulokutanöz damarlar ile sağlanır (Dunn and Mancoll, 1992). İnsan ve sıçanlarda cilt kanlanması Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Sıçan ve insanda cilt - kan desteğinin karşılaştırmalı olarak şematik gösterimi. Dunn and Mancoll (1992)'den değiştirilerek alınmıştır.

Sıçanlarla yapılan deneysel çalışmalarda random patternli dorsal cilt flepleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu flepler ilk kez 1965 yılında Mc Farlane ve arkadaşları tarafından kraniyal bazlı olarak tanımlanmışlardır. Doğrusal cilt flepleri random patternli kabul edilseler de standardizasyonları için pek çok çalışma mevcuttur (Khoury et al., 1986; Hurn et al., 1983). İster kaudal ister kraniyal bazlı olsun flep boyutları 2x7 - 5x10 cm arasında değişebilir (Thompson et al., 1977).

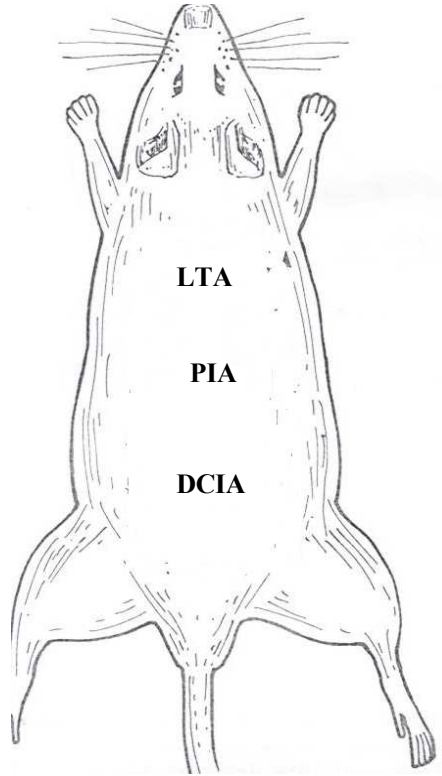
Çalışmalar flep boyutunun büyümesiyle flep nekrozunun genişlemesi arasında bağlantının olmadığını göstermektedir. Ancak istatistiksel analizler dar kaudal bazlı fleplerde nekrozun standart sapmasının daha küçük olduğunu göstermektedir. Bu durum daha az sayıda hayvanla daha anlamlı istatistiksel veriler elde etmeyi sağlamaktadır.

Random patternli cilt fleplerinin sınırları kalça kemiği (crista iliaca) (Yang and Morris, 1999), kürek kemiği (scapula) (Mc Farlane et al., 1965) veya vertabral çıkıntılara göre belirlenmiştir. Bazı araştırmacılar kaudal tabanlı fleplerin aksiyel patternli olduğunu ileri sürmüşlerdir (Briggs, 1987).

Yang ve arkadaşları sıçanlarda dorsal ada fleplerinde cildin beslenme kaynaklarını incelemişlerdir. Bu çalışmalarda amaç dorsal fleplerde standart bir nekroz alanı oluşturabilmektir. Şekil 2.7'de gösterildiği üzere, sıçanlarda sırt cildini derin circumflex iliac arter (DCIA), posterior intercostal arter (PIA), lateral thoracic arterlerin (LTA) kutanöz perforatörleri iki taraflı olmak üzere üç vasküler bölgede beslemektedir. 9x8 cm'lik panniculus carnosus da içeren cilt flepleri kaldırılmış ve flep

yaşayabilirlikleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda DCIA'nın aynı taraflı PIA ve karşı taraflı PIA ve DCIA ile anastomozlar yaptığı, ancak LTA bölgelerinde vaskülaritenin kaybolduğu saptanmış ve LTA'nın beklediği flep distallerinde standart bir nekroz alanı belirlenmiştir.

Random patternli cilt fleplerine getirilen bir eleştiri de, yatak - flep ilişkisine bağlı olarak flep distalinin greft gibi yatağından beslenmesidir (Hammond et al., 1993; Angel, 1993). Bu çalışmaların bulgularına rağmen random patternli dorsal flepler yaygın bir deneysel model olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.7. Sıçan sırt cildinde vasküler bölgelerin gösterilmesi. Hammond et al. (1993)'dan değiştirilerek alınmıştır. (LTA: Lateral Thoracic Arter, PIA: Posterior Intercostal Arter, DCIA: Derin Circumflex Iliac Arter)

### 2.3. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

Elektrik akımlarının tedavi edici bir araç olarak kullanılması eski Yunan ve Mısırlılara kadar uzanmaktadır. Eski Roma İmparatorluğu Sezar zamanında "torpido" balığının elektriksel deşarjları gut ve baş ağrısı tedavisinde kullanılırdı. Günümüzde elektrik akımı oldukça yaygın bir şekilde TENS formunda kullanılmaktadır (Demirdağ, 2001).

Son 20-30 yıl içinde, fizyoterapistler tarafından kullanılan ağrı giderici modalitelerde atılan en önemli adımlardan biri, akut veya kronik ağrılı durumlarda kullanılabilen, küçük, portatif stimülatörlerin geliştirilmesidir (Dawood and Ramos, 1990).

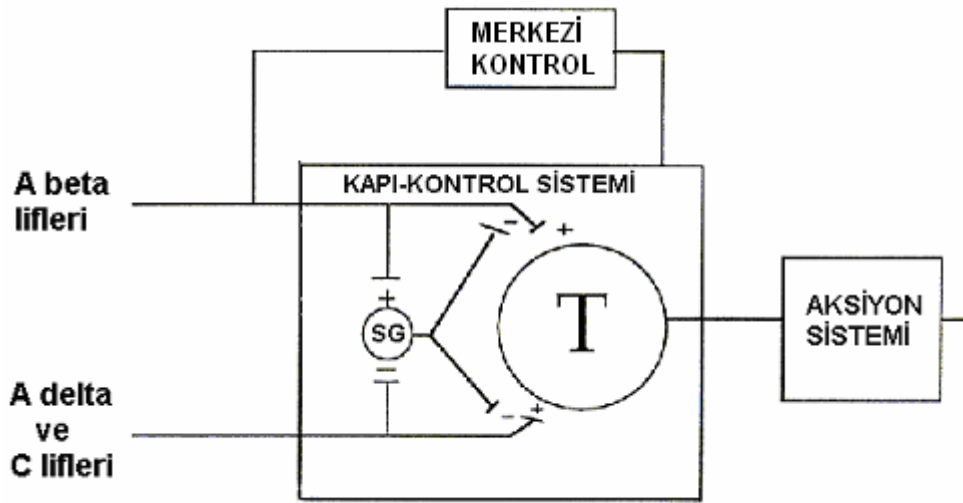
Nörostimülatör cihazlardan olan TENS (deri üzerinden elektrikle sinir uyarısı), günümüzde lokal ağrılar için yeterli ve uygundur. Sinir sisteminin, merkezi veya periferik olarak elektriksel uyarımı, kronik ağrıların kontrolünde kullanılan klinik bir araçtır (Jenings et al., 1991).

TENS, ilaçla tedavinin etkili olmadığı ya da sadece kısmi rahatlamanın sağlandığı ve yan etkilerin olduğu durumlarda direkt ağrıya yönelik bir tedavi metodu olarak güvenle kullanılabilir. Ayrıca ilaç kullanmak istemeyen vakalarda da uygun bir tedavi yöntemi olmaktadır (Dawood, 1990). TENS, düşük şiddetteki bir akımla duyu sinirlerinin direkt stimülasyonu yolu ile ağrı kesme (analjezi) oluşturmak için tercih edilmektedir (Woolf, 1984). TENS'in başarısının, 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından açıklanan "Kapı-kontrol" teorisine ve omurilik ile beyindeki endojen nörohumoral maddelerin serbestleşmesi teorilerine dayandığına inanılmaktadır. İlk defa 1970 yılında Shealy adlı araştırmacının dorsal kolonun direkt stimülasyonu ile ağrının giderildiği bir vakayı yayınlamasıyla tüm dünyadaki beyin cerrahları dorsal ve anterior kolona stimülasyon için elektrodlar yerleştirmeye başladılar. Daha sonra Long ve Shealy birbirlerinden bağımsız olarak yaptıkları çalışmalarla cilt üzerinden stimülasyonu sağlayan ilk TENS cihazlarını geliştirmişlerdir ve kronik ağrı tedavisinde kliniklerinde kullanmışlardır (Kavuncu, 1994).

Kapı kontrol teorisi, düşük eşiği ve yüksek hızı olan geniş çaplı A delta ile yüksek eşiği ve yavaş hızı olan ince C lifleri ilgilidir. Bu lifler ağrının iletiminde önemli olan liflerdir. Ağrı lifleri uyarıldığı zaman, Şekil 2.8'de de gösterildiği gibi ağrı



impulsları presinaptik olarak Substantia Gelatinosa (SG)'dan geçerek beyne iletilirler, orada algılanan impulslar uyarı devam ettiği sürece ağrı olarak hissettirilirlir. SG omuriliğin (medulla spinalis) dorsal boynuzunda hem SG hem de birinci santral transmisyon (T) hücrelerine doğru ilerler ve onlarla sinaps yaparlar. T hücrelerinin, yeterli derecede stimüle edildiği zaman, cevap ve algılamadan sorumlu olan aksiyon sistemini harekete geçirdiği düşünülmektedir (Adel, 1991).



Şekil 2.8. Kapı-Kontrol teorisinin şematik gösterimi. Adel (1991)'den değiştirilerek alınmıştır.

Kapı-kontrol teorisine göre ağrının hissedilmesi yani aksiyon sisteminin ateşlenmesi için T hücrelerine gelen uyarıların belirli bir seviyenin üstüne çıkması gerekir. SG'nin T hücreleri ve ağrı duyusunu taşıyan afferentler üzerine inhibe edici etkisi vardır. Kalın affentlerin etkin olması durumunda, SG'den T hücrelerine etki eden inhibitör mekanizma tesis edilmiş olacağından, presinaptik inhibisyonla ağrı lifleri tarafından taşınan uyarıların T hücrelerine geçişi azalır ve kapı kapatılarak aksiyon sisteminin ateşlenmesi engellenir. İnce liflerin hakimiyetinde ise tam tersi durum ortaya çıkacaktır.

Merkezi kontrol mekanizması da spinal seviyelere doğru aşağıya inerek SG'ya giren efferent lifler yoluyla kapı kontrol sistemine etki etmektedir. Merkezi kontrol; dikkat, öğrenme, beklenti ve diğer kompleks psikolojik durumlardaki değişiklikleri açıklayabilmek için gereklidir (Baysal, 1995).

### 2.3.1. TENS'in Parametreleri

**1) Frekans:** TENS aletlerinde, genellikle 80-120 Hz'i içeren yüksek frekanslar kullanılır. Ağrı tedavisinde farklı frekanslarda çalışmalar yapılmıştır. 1-5 Hz ve 100-150 Hz arasındaki frekanslar kullanılmıştır. 1-20 Hz genişliğindeki düşük frekanslar, kronik ağrılı durumlarda tercih edilir. Değişik frekanslarda tedavi edilen hastalarda en iyi frekansın 40-70 Hz arasında olduğu bulunmuştur.

Mennheimer ve Carlsson, romatoid artritli hastalarda ağrı azalmasında 3 Hz ve 70 Hz frekanslarının etkisini karşılaştırmışlardır. 3 Hz frekansında tedavi edilen 20 hastadan sadece 5'inde ağrı azalması gözlenirken, 70 Hz frekansında tedavi edilen 20 hastanın 18'inde ağrı azalma kaydedilmiştir. Romatoid artritli hastalardaki ağrı azalmasında alçak frekanslı TENS'in, yüksek frekanslı TENS'e göre daha az etkili olduğu belirtilmiştir (Necipoglu, 1994).

#### 2) Akımın Geçiş Süresi

Akımın geçiş süresi, genellikle 50-400 mikrosaniye arasındadır. TENS uygulamasında, normal nöromusküler sistemdeki hastalıklarda 100-150 mikrosaniye, nörolojik lezyon olduğu durumlarda ise 200-300 mikrosaniye akım geçiş süresi kullanılır. Bowman akım geçiş süresi üzerinde yaptığı bir çalışmada 300 mikrosaniyenin, 50 ve 1000 mikrosaniyeden daha fazla etkiye sahip olduğunu bulmuştur. "Optimal" akım geçiş süresinin 50 ile 1000 mikrosaniye arasında değişebileceğini belirtmiştir (Necipoglu, 1994).

#### 3) Akım Şiddeti

TENS aletlerinin akım şiddeti eski aletlerde 1 mA'den 100 mA'e kadar, yeni aletlerde ise genellikle 50 mA'e kadardır. TENS'de, stimülasyonla aralıklı kas kasılmasının (kontraksiyon) (alçak frekanslı, atım-patlamalı veya modüle edilmiş TENS ile) meydana gelmesi, cevap olarak deride ve derin dokularda oluşturulan kan akışının artmasına ve gerekli oksijenin sağlanmasına yol açar. Uyarılan veya duyarlı hale getirilen kimyasal habercilerin (mediatörler) o bölgeden uzaklaşmasını sağlar (Chesterton et al., 2002).

#### 4) Dalga Formları

TENS'de pozitif ve negatif fazları birlikte içeren bifazik dalga formu vardır. Bu dalga formu; kare, dikdörtgen, sinüzoidal veya üçgen-tepe oluşturan dalgalardır. Tepe

oluşturan dalgaların irritasyon etkisi fazladır. Kare veya dikdörtgen dalgalar hipersensitif hastalar için önerilebilir. Tepe oluşturan dalgalar, akut ağrıyı geçici olarak azaltır. Kare, dikdörtgen veya sinüzoidal dalgalar ise kronik ağrıda azalma ve daha uzun süre devam eden analjezi meydana getirirler (Necipoğlu, 1994).

### 2.3.2. TENS'in Çeşitleri

Bugün kliniklerde kullanılan TENS aygıtlarındaki stimülasyon parametreleri amplitüd 1-80 miliamper (mA), frekans 1-50 Hz, dalga genişliği 300 mikrosaniye ( $\mu$ sn) arasında değişmektedir. Kullanılan beş çeşit uygulama modeli vardır (Demirdağ, 2001).

TENS de kullanılan stimülasyon şekilleri şunlardır:

#### 1)- Yüksek Frekanslı TENS (Konvansiyonel TENS = Geleneksel TENS)

Yüksek frekans, düşük şiddet (akım) şeklinde uygulanan yüksek frekanslı TENS'in ağrıyı inhibe etmedeki başarısı kapı-kontrol teorisine bağlıdır. En yaygın kullanılan tip olup, frekans genellikle 50-100 Hz, dalga genişliği 200  $\mu$ sn kadar ve amplitüd yoğunluğu kontraksiyon oluşmadan, aşırı rahatsızlık hissi vermeden ve hafif karıncalanma, titreme oluşturacak şekilde 1-100 mA arasındadır. Esas olarak kalın miyelinli afferent A delta ve beta liflerini etkileyerek ağrının iletimini engeller.

Bu çeşit TENS aracılığı ile, omurilikteki vücudun kendisine ait hafifletici sistem harekete geçirilir (Segmental hemmung). Böylelikle omurilikle bağlı olan kısımlarda ağrı hafiflemesi, daha iyi kan dolaşımı ve kaslarda rahatlama görülür. Elde edilen anestezi tedavi sonrasında üç saat sürmektedir (Weisberg et al, 1994).

#### 2)- Alçak Frekanslı TENS (Akupunktur Benzeri TENS)

Alçak frekanslı TENS uygulamasının beyindeki endorfinleri serbestleştirerek ağrıda azalma oluşturduğuna inanılmaktadır. Alçak frekanslı TENS stimülasyonu, sinir liflerinde seçici stimülasyon oluşturmaz. Motor sinir liflerini uyararak kasılma meydana getirir. Düşük frekans ve yüksek şiddette uyarı verir. Bir bakıma akupunkturun elektrodlar vasıtasıyla uygulanmasıdır. Frekans 1-10 Hz dalga genişliği 0-200  $\mu$ sn'dir ve akım şiddeti hastanın tolere edebileceği kadardır. Bu tip TENS kullanımında ağrının kontrol altına alınması birkaç saate kadar gecikebilir. Ancak bu

olumlu etki tedavi kesildikten sonra birkaç saat daha devam eder (Vasudevan et al., 1992).

Levin ve Hui-Chan (1992) konvansiyonel TENS ve akupunktura benzer TENS'in her ikisinin de en fazla A alfa ve beta tipi benzer periferel afferent lifleri aktive ettiklerini savunmaktadırlar.

### **3)- Kısa Süreli ve Şiddetli TENS (Hiperstimülasyon)**

Hiperstimülasyon zıt stimülasyon şeklinde etki göstermektedir. Yüksek frekansta, yüksek şiddette stimülasyon ile C liflerini aktive ederek muhtemelen karşıt irritasyon oluşturur. Kısa güçlü stimülasyon verildiğinden dayanılması zor bir yöntemdir. Frekansı 50-150 Hz, dalga genişliği 100-200  $\mu$ sn'dir. Amplitüd tetanik veya belirgin kas kasılması oluşturacak şekilde uygulanır. Tedavi süresi 15-30 dakikadan fazla nadiren tolere edilebilir.

### **4)- Puls Trenleri Şeklinde TENS (Patlayıcı Uyaran)**

Bu yöntemle zaman zaman yüksek (50-100 Hz) ve alçak frekansta (1-10 Hz) birbirini izleyen uyarılar verilir. Bu tip stimülasyon da gözle görülür kas kasılmasına neden olur. Ağrıda azalmanın başlaması birkaç saate kadar gecikebilir ve tedavi kesildikten sonra saatlerce devam edebilir. Tedavi süresi 30-60 dakika arasındadır.

Bu yöntemde kas liflerinin toptan kasılması, derin sızlama türü ağrıların azaltılması sağlanmaktadır (Gürses vd., 1989).

### **5)- Modüle Edilmiş TENS**

Stimülasyon sırasında oluşan uyum (akomodasyon) ve duyuşal adaptasyona engel olabilmek için geliştirilen bu TENS ünitelerinde frekans ve amplitüd, otomatik olarak değişir. Dalga genişliği 200  $\mu$ sn'den küçüktür (Alper vd, 2000).

TENS uygulamasında hangi metodun daha etkili olduğu konusunda bir yaklaşım da; hastalar daha iyi tolere ettiği için konvansiyonel TENS ile başlamaktır. Eğer hastanın başlangıç cevabı zayıf ise ilk önce elektrotların yerleri değiştirilir, daha sonra parametreler değiştirilir. Bazı araştırmacılar konvansiyonel TENS'i nöropatik ağrı için kullanırken, akupunktur benzeri TENS'i ise daha çok kas-iskelet sistemi hastalıklarında kullanırlar (Tulgar vd., 1998).

### 2.3.3. TENS Uygulamalarında Elektrotlar

Çeşitli tipte elektrotlar kullanılır. Bazı elektrotların avantajları tek kullanımlık olmaları nedeniyle kullanım kolaylığıdır, diğerlerinin avantajları tekrar kullanılabilirlikleri ve daha ekonomik olmalarıdır. En sık 3 tip elektrod kullanılır.

1. Birinci tip kumaş kaplı keçe elektrod, musluk suyu ile ıslatılır. Bu tip elektrod en az cilt irritasyonu yapan tiptir, ancak 2-3 saatte bir yeniden ıslatılmalıdır.
2. İkinci tip karbon ile doyurulmuş sünger elektrotdur. Uygulama için jel gerekir ve uygulandığı yerde 24 saat veya daha fazla kalabilir. Bu elektrod kumaş kaplı elektrodten daha çok kullanılır.
3. Üçüncü tip, karbonlu silikon elektrotlardır (Demirdağ, 2001).

Elektrotlar ağrı noktasının tam üzerine, yakınına, ağrı noktası ortaya alınacak şekilde iki elektrod arasına veya ağrı noktası ile bağlanan sinirlerin üzerine yapıştırılır (Johnson, 1998).

### 2.3.4. TENS Uygulamasının Endikasyonları

Çeşitli akut veya kronik ağrıların tedavisinde sıklıkla kullanılan TENS, diğer fizik tedavi ajanları ile birlikte veya tek başına uygulanabilmektedir. TENS, yumuşak doku yaralanmalarında, bursit, artrit, kırıklar, servikal, lumbal veya bacak ağrılarında, kozalji, karpal tünel sendromu, periferik sinir veya sinir kökü ağrılarında, ameliyat sonrası ağrı, psikojenik ağrı, güdük ağrısı, perineal ağrı, doğum ağrısı, diş ağrısı ve talamik sendromda başarıyla kullanılmaktadır (Thomson et al., 1991).

Nörostimülasyonun fiziksel etkileri; ağrının giderilmesi veya azaltılması, kan çevriminin artması, kas atrofisinin azalması, ödeme ve efusyonun düşmesi, kas spazminin düşmesi şeklinde özetlenebilir. TENS ile ağrı yolları bloke edilir ve endojen analjezik sistemi; endokefalin, endomorfine üremesi teşvik edilir. Ağrı impulslarının beyne iletilmesini önleyici aktiviteler uyarılır (Tulgar, 1998).

### **2.3.5. TENS Uygulamasının Yan Etkileri**

Ucuz, basit ve noninvasiv bir tedavi yöntemi olan TENS, etkinliği ve yan etkilerinin olmaması nedeniyle ağrı ile ilgili tedavi programlarında sıklıkla tercih edilmektedir. Stimülasyonun komplikasyon ve yan etkileri sık olmayıp bunlar, genellikle temas dermatiti ve uygun olmayan stimülasyon sonucu oluşan kas spazmı ile sınırlıdır. Çok emniyetli olmasına rağmen TENS, kalp pili olan kişilerde, kardiyak aritmisi olanlarda, karotid sinüs üzerine ve hamilelerde kullanılmamalıdır.

Epilepsi ve mental yetersizliklerde uygulama dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (Gerch, 1981).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (TICAM) temin edilen yaklaşık 200-240 gram ağırlığında, 40 adet erkek Wistar Albino ırkı sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar standart şartlar altında, su ve yiyeceğe serbest erişim imkanı sağlanarak 10'ar hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı. Tüm hayvanlara, deney hayvanları bakım kurallarına uygun muamele edildi (Özelmas, 1997). Çalışmaya başlamadan önce Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı.

Sıçanlardan diyabetik gruplara, pH=4.5 0.1 M sitrat tampon (Lazar et al, 1997) da çözülmüş STZ (Sigma Chemical Co., St. Louis Missouri, ABD), 60 mg/kg (Öztürk vd., 1999) periton içine (intraperitoneal) olarak verildi. Kontrol gruplarına ise, sadece pH=4.5 0.1 M sitrat tampon verildi.

**Grup 1. A:** Diyabetli erkek; STZ, sitrat tampon da çözümlenerek verildi, deri flepleri kaldırılıp yerine iade edildi (n = 10).

**Grup 2. B:** Diyabetli erkek; STZ, sitrat tamponda çözümlenerek verildi, deri flepleri kaldırılıp yerine iade edildi, TENS uygulandı (n = 10).

**Grup 3. C:** Normal erkek; sitrat tampon verildi, deri flepleri kaldırılıp yerine iade edildi, TENS uygulandı. 1. kontrol grubu olup öncelikle B grubu ile karşılaştırıldı (n = 10).

**Grup 4. K:** Normal erkek; sitrat tampon verildi, deri flepleri kaldırılıp yerine iade edildi. 2. kontrol grubu olup öncelikle A grubu ile karşılaştırıldı (n = 10).

Dişi sıçanlarda üreme periyodu, doğum, yavru bakımı, laktasyon süresi gibi süreçler deney sonuçlarını etkileyeceği için, çalışmamızda erkek sıçanları tercih ettik.

Sıçanlar (2n=42); sağlam yapıda ve kuvvetli olup, kılları süt beyazı renginde sert ve uzundur, lekesi yoktur. Kuyruğu vücut uzunluğu kadar veya biraz daha kısa olup pullarla örtülüdür. Gözleri pembe, kırmızıdır (İriste pigment mevcut değildir).

Yetiştirme ortamlarında oda sıcaklığı ideali  $21 \pm 1$  °C olmalıdır. Ani ve hızlı sıcaklık değişimlerinden kaçınılmalıdır. Nisbi nem çok önemli olup; % 50-55 veya % 30-70 arasında tutulmalıdır. Havalandırma da çok önemli olup, mümkünse filtre edilerek, kontaminasyon önlenmiş şekilde sık yapılmalıdır. Sıçanlar gece hayvanı

olduklarından çok ışıktan rahatsız olurlar. 12-14 saatlik aydınlık periyodu üremeleri için kafidir.

Sıçanlar galvanizli saçtan, yapılmış kafeslerde, altlarında talaş, saman ve ince sap olduğu şekilde barındırıldılar. Kafesler haftada bir sıcak sodalı su ile dezenfekte edildi, kuru altlıklar kondu (Başaran, 1998).

Yurdumuzda yem fabrikaları, çeşitli hayvan yemlerinin yanında fareler için “Pellet” yemler hazırlanmaktadır. 50 kg’lık çuvallarda satılan bu yemlerin metabolik enerjisi en az 2650 kcal/kg’dır. Bu yemlerin içeriği şöyledir:

Kalsiyum	% 1-2.8
Sodyum	% 0.5-1
Fosfor	% 0.9
Lysine	% 1
Methionin	% 0.6
Sistin	% 0.4
Mangan	% 10
Çinko	% 4
A vitamini IU/kg	300
D <sub>3</sub> vitamini IU/kg	1000
E vitamini mg/kg	60
B <sub>2</sub> vitamini mg/kg	4
B <sub>12</sub> vitamini mg/kg	0.05
K vitamini mg/kg	1

Doğal yemle beslenme gücünü ve dezavantajları nedeniyle, hayvanları beslemede standartlaşmaya gitmede yarar vardır. Doğal yemler depoda fazla bekletilmemelidir. Deneyler yapılırken hayvanın ne yediğinin de bilinmesi gerekir (Özelmas, 1997).



### **3.2. Metot**

#### **3.2.1. Deneysel Diyabet Oluşturulması**

Deney öncesi sıçanlar bir gece aç bırakıldıktan sonra şekerleri ölçülüp ve diyabet oluşturulmak üzere intraperitoneal yolla 60 mg/kg streptozotosin (STZ), pH=4.5 0.1 M sitrat tampon da çözülerek verilmiştir (Öztürk, 1999). Streptozotosin enjeksiyonundan 48 saat sonra yine sıçanların kuyruklarından intravenöz yolla alınan kanlardan şeker düzeylerine bakılmıştır. Glikoz ölçümünde Prestige IQ (Home Diagnostics Inc., USA) kan şekeri ölçüm cihazı ve cihaza uygun test stripleri kullanıldı. Normal kan şekeri değeri 80-110 mg/dl olarak alınmıştır. Kan şekerleri 250 mg/dl'nin üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi.

Diabetes mellitus çalışmalarının hayvanlarda deneysel diyabet oluşturularak araştırılmasının birçok avantajı vardır. İnsan popülasyonlarında genetik kontrolde araştırmacılar zorlandılar. Oysa kemirgen türler kısa zaman periyodu içinde doğru çalışma için yeni jenerasyonlara olanak sağlar. İnsan deneklerinde diyabet araştırılması etik düşüncelerden dolayı engellenir, çünkü hastalığın ilerlemesine insanda izin verilmez (Öztürk et al., 1996).

#### **3.2.2. Cerrahi İşlem**

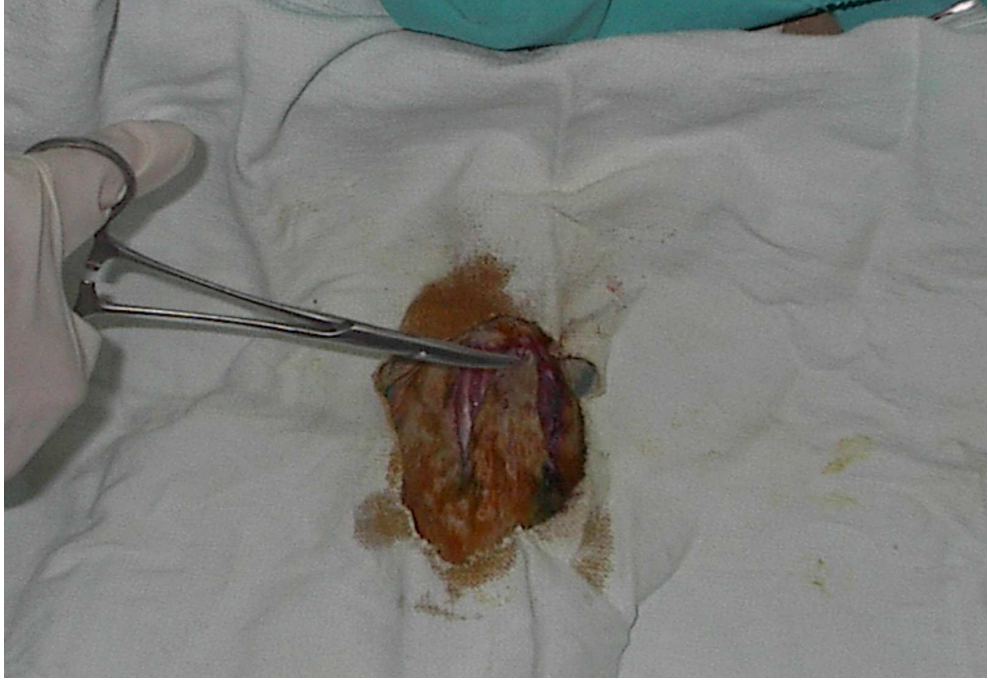
Sıçanlarda intraperitoneal (ip) ketamine hidroklorid (Ketalar, Pfizer) (100 mg/kg) ile anestezisi uygulandı. Flep bölgesi traş edilerek, Povidone iodine (Betadine) ile temizlendi. Sıçanların sırt cildine 2x7 cm'lik kaudal tabanlı cilt flepleri metilen mavisi ile çizildi (Şekil 3.1). Panniculus carnosus'u içerecek şekilde flepler kaldırıldı (Şekil 3.3). Daha sonra flepler yerlerine 4.0 kronik katgüt (cat-gut) ile dikilerek iade edildi. Tüm cerrahi işlem boyunca steril teknik kullanıldı. Operasyon alanına Opsite sprey (Smith & Nephew Inc.) sıkıldı, gazlı bezle pansuman yapıldı.



Şekil 3.1. Sıçan sırtında randomize dorsal 2x7 cm'lik cilt flebinin çizilmesi.



Şekil 3.2. Dorsal cilt flebinin kaldırılışının çizim ile gösterimi.



Şekil 3.3. 2x7 cm'lik randomize dorsal cilt flebinin kaldırılışı.

### 3.2.3. TENS uygulaması

Operasyon sonrası, B ve C grubundaki sıçanlar alınarak, derhal TENS uygulamasına başlandı. TENS cihazının elektrotları (6 cm çapında) merkezi flep tabanına gelecek şekilde sıçanın sırtına yapıştırıldı. TENS cihazı ile (Omron E4 HV-F-128-E TENS Massager, Japan) 0.2 ms'lik, monopolar, 80 Hz frekansında, 20 mA'lık akım, günde 1 saat olmak üzere, 7 gün boyunca uygulandı. Uygulama esnasında sıçanlar ketamine hidroklorid (50 mg/kg, i.p) ile sakinleştirildi (sedatize) ve Şekil 3.4'de görüldüğü üzere sınırlayıcı kafeslere konuldu.



Şekil 3.4. Sıçanlara sınırlayıcıda TENS uygulaması.

### 3.2.4. Nekroz Ölçümleri ve Biyopsi Alınması

Operasyon sonrası 7. gün, intraperitoneal yolla 100 mg/kg yüksek doz sodyumtiopental (Pentotal, İbrahim Ethem, Türkiye) ile sıçanlar sakrifiye edildi. Flepler ve nekroz alanları, asetat kağıdına çizilerek planimetrik olarak ölçüldü, fotoğrafları alındı. Fleplerin nekroza giden kısımlarının yüzey alanları  $\text{mm}^2$  ve yüzde cinsinden hesaplandı. Her gruptan tüm hayvanlar sakrifiye edildikten hemen sonra nekroz ve sağlam flep sınırından, deri ve deri altını içerecek şekilde kas tabakasına kadar, 1 x 0.5 cm boyutlarında insizyonel biyopsi alınarak, histolojik inceleme yapıldı.

### 3.2.5. Histolojik Teknik ve İnceleme

Alınan doku örnekleri Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda rutin doku takip işlemlerinden geçirildi. Biyopsi ile hayvandan alınan parça; % 10'luk formolinde 1-2 gün fikse edildi. Sonra akar çeşme suyu altında 3-4 saat yıkandı.

Sırasıyla % 70, 80, 90, 96 I, 96 II'lik etil alkolden geçirilen parçalar dehidrasyona uğratıldı. Akabinde de 20'şer dakika ksilol I ve II ile muamele olmak üzere şeffaflandırma sağlandı. Dokudaki ksilolün uzaklaştırılıp, yerine parafinin geçmesi içinse 1'er saat süreyle parçalar sırasıyla; parafin I, II, III'lerde bekletilerek inklüzyon sağlandı. Dokudan düzgün ve rahat kesit alabilmek içinse, prizmatik kalıplar içine konan parçaların üzerine oda ısısında sertleşen parafin, sıvı halde döküldü. Sertleşmesi beklendikten sonra, hazırlanan parafin bloklarından mikrotomla (Lecia RM 2145) 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak, 40-45 °C'deki su banyosunun (Lecia HI 1210) içine bırakıldı. Doku katlantıları açıldıktan sonra, kesitler lam üzerine alındı. Parafin kalıntıları eritilip arındırıldıktan sonra, Hemotoksilin-Eozin (H-E) yöntemi ile doku kesitleri boyandı. En son ksilolden sonra, lamların üzerine entellan adlı yapıştırıcı madde damlatılarak, lamel ile kapatıldı ve oda ısısında kurumaya bırakıldı. Sonunda ışık mikroskopta (Olympus BH2-RFCA 1.25x) incelenen dokuların fotoğrafları çekildi (Olympus DP70 attachment). Bu işlemde, 3.3 NFK merceği objektifin üstünde kullanılmıştır.



Şekil 3.5. A grubundaki sıçanın 7. günde dorsal cilt flebindeki nekroz.



Şekil 3.6. B grubundaki sıçanın 7. günde dorsal cilt flebindeki nekroz.



Şekil 3.7. C (kontrol) grubundaki sıçanın 7. günde dorsal cilt flebindeki nekroz.



Şekil 3.8. K (kontrol) grubundaki sıçanın 7. günde dorsal cilt flebindeki nekroz.

### 3.3. İstatiksel Değerlendirme

Kontrol ve deney gruplarının (K, A, B, C) kan şekerleri ve nekroz alanları ölçümlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi, Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) testi ile yapılmıştır. Hangi grupların birbirinden farklı olduğuna “Scheffe” çoklu karşılaştırma testi ile bakılmıştır. Ayrıca yine bu grupların histolojik olarak belirlenen kriterlerinin karşılaştırılması Kruskal- Wallis (K-W) parametrik olmayan tek yönlü varyans analizi ile yapılmıştır. Grupların ikili karşılaştırmaları da K-W çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Diyabetik Bulgular

Cerrahi esnasında ve cerrahi sonrasındaki inceleme süresinde sıçanlarda ölüm görülmemiştir. Gruplara göre, STZ ve sitrat tampon verilmesinden 48 saat sonra, flepler kaldırılmadan hemen önce ölçülen kan şekeri değerleri (mg/dL) Çizelge 4.1.1’de gösterilmiştir.

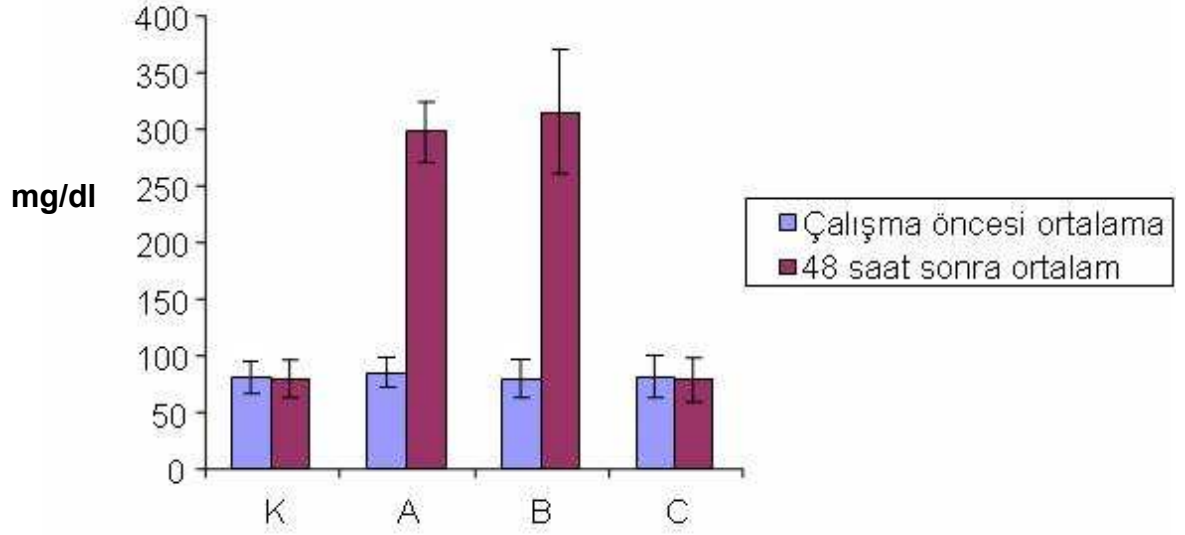
Çizelge 4.1.1. Diyabetli ve diyabet olmayan sıçanların kan şekerleri çizelgesi (mg/dL)

	K	A	B	C
1	91	250	302	100
2	81	298	358	85
3	63	330	376	60
4	79	325	307	54
5	109	315	314	88
6	57	268	426	81
7	101	322	271	86
8	73	276	254	65
9	69	303	281	54
10	75	287	265	111
Ortalama	79.8±16,3	297.4±26,7	315.4±55,2	78.4±19,5

Gruplara göre, STZ ve sitrat tampon verilmesinden önce ve 48 saat sonra ölçülen ortalama kan şekeri değerleri mg/dL cinsinden Çizelge 4.1.2’de gösterilmiştir.



Çizelge 4.1.2. Deney gruplarının çalışma öncesi ve 48 saat sonrası ölçülen ortalama kan şekeri değerleri.



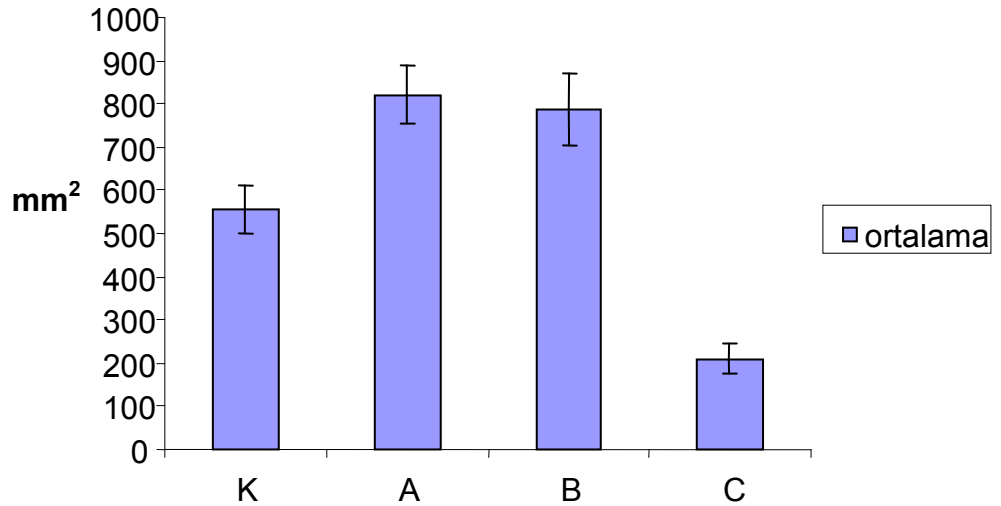
#### 4.2. Patolojik Bulgular

Ortalama flep nekrozları ve standart sapmaları K; C; A ve B grupları için sırasıyla  $555,8 \pm 54,7$ ;  $210,3 \pm 33,0$ ;  $821,6 \pm 66,4$  ve  $787,0 \pm 85,2$  mm<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. Gruplara göre mm<sup>2</sup> cinsinden ve % cinsinden nekroz alanları Çizelge 4.2.1’de gösterilmiştir. Her grup için nekroz alanlarının ortalama değerleri sütun grafiği ile Çizelge 4.2.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2.1. Nekroz alanlarının gruplara göre yüzey alanı ve yüzde cinsinden dağılımı

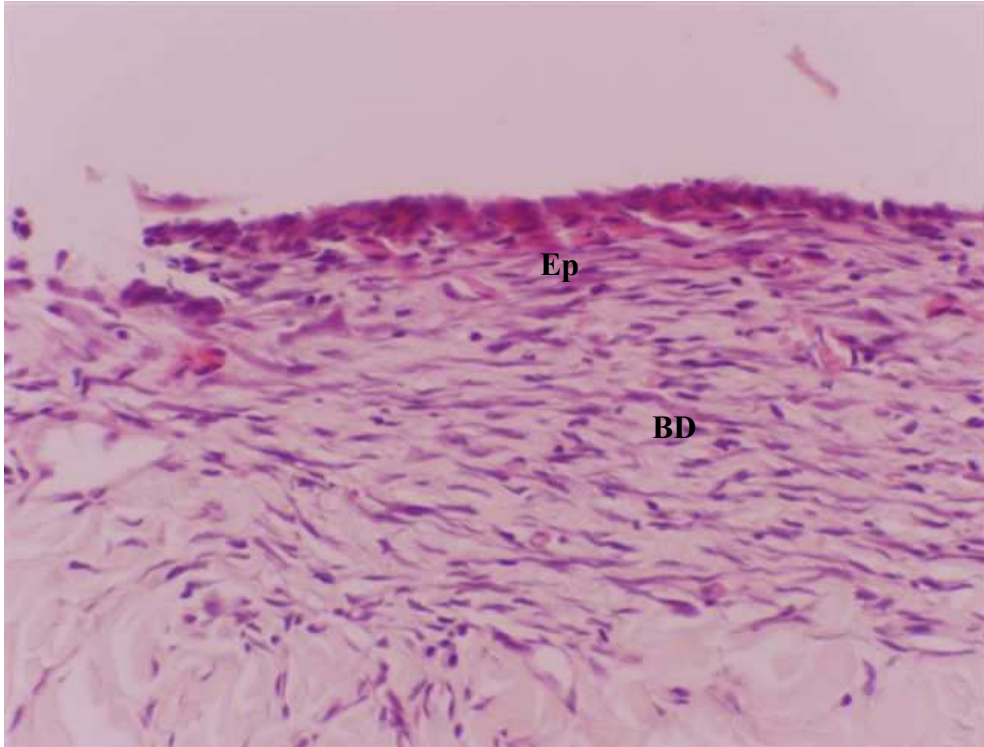
No.	K		A		B		C	
	mm <sup>2</sup>	%	Mm <sup>2</sup>	%	mm <sup>2</sup>	%	mm <sup>2</sup>	%
1	583	41,64	790	56,42	877	62,64	179	12,78
2	481	34,35	867	61,92	846	60,42	213	15,21
3	562	40,14	767	54,78	697	49,78	175	12,5
4	549	39,21	938	67	886	63,28	173	12,35
5	544	38,85	878	62,71	799	57,07	212	15,14
6	471	33,65	873	62,35	729	52,07	248	17,71
7	629	44,92	765	54,64	859	61,35	272	19,42
8	600	42,85	732	52,28	641	45,78	185	13,21
9	622	44,42	768	54,85	819	58,5	222	15,85
10	517	36,92	838	59,85	717	51,21	224	16
Ort ± SD	555,8± 54,7	39,7	821,6± 66,4	58,68	787± 85,2	56,21	210,3± 33,0	15,02

Çizelge 4.2.3. Her grup için nekroz alanlarının istatistiksel açıdan ortalama olarak gösterilmesi.

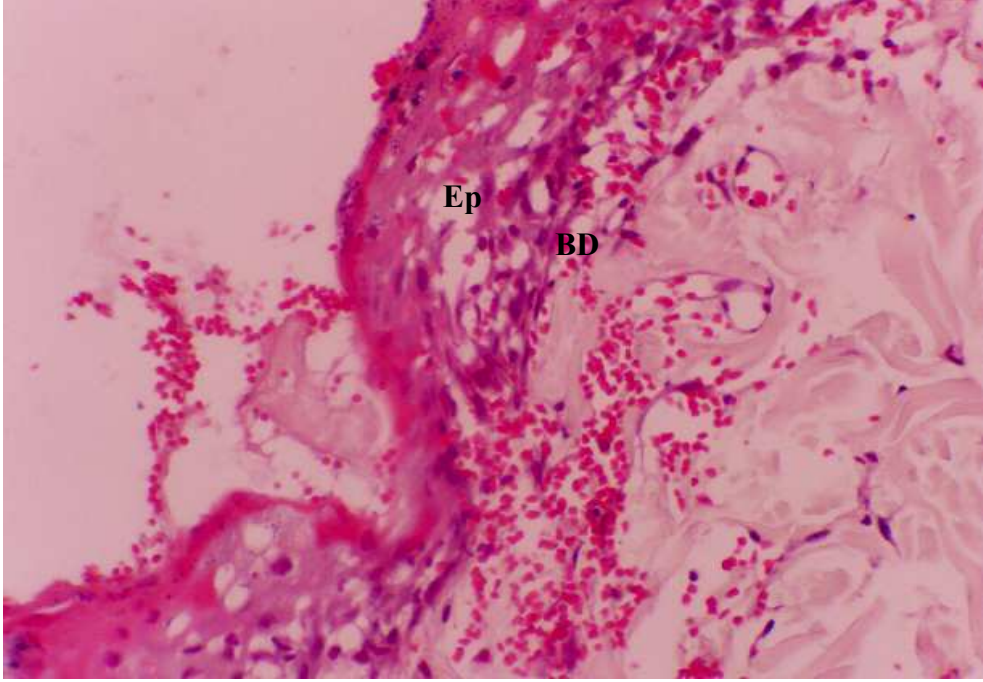


### 4.3. Histolojik Bulgular

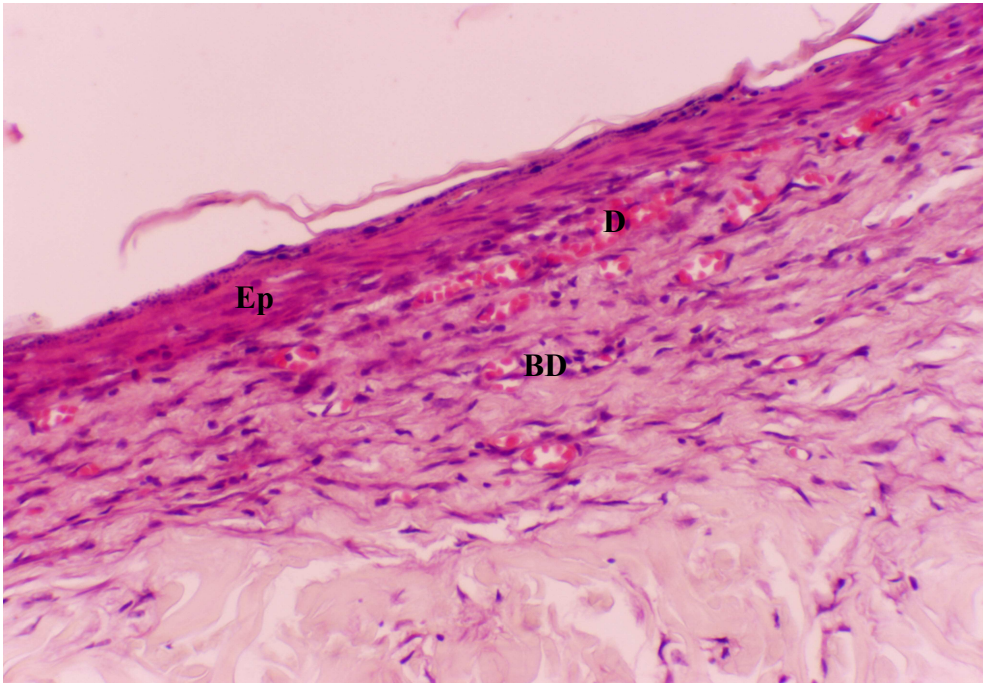
Tüm deney hayvanlarından 7. gün alınan doku örneklerinde histolojik olarak; epitel hasarı, doku rejenerasyonu, hiperemi, lif artışı ve hücre infiltrasyonu parametrelerine bakıldı.



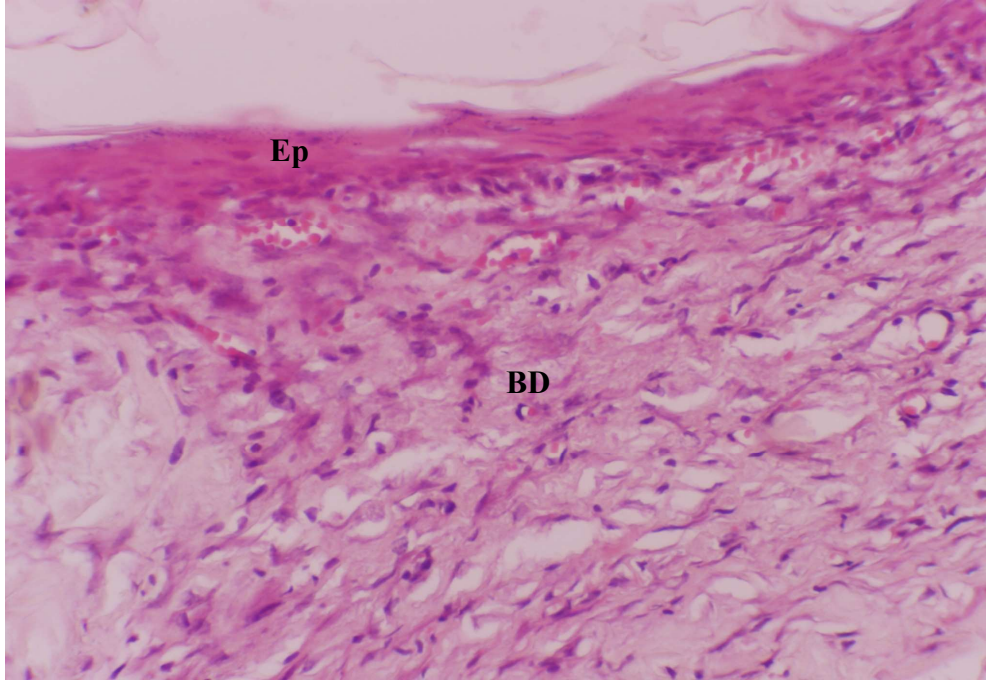
Şekil 4.3.1. K (sağlıklı kontrol) grubunun histopatolojik değerlendirmesi (Ep: Epitel, BD: Bağ Doku) (H.Ex893)



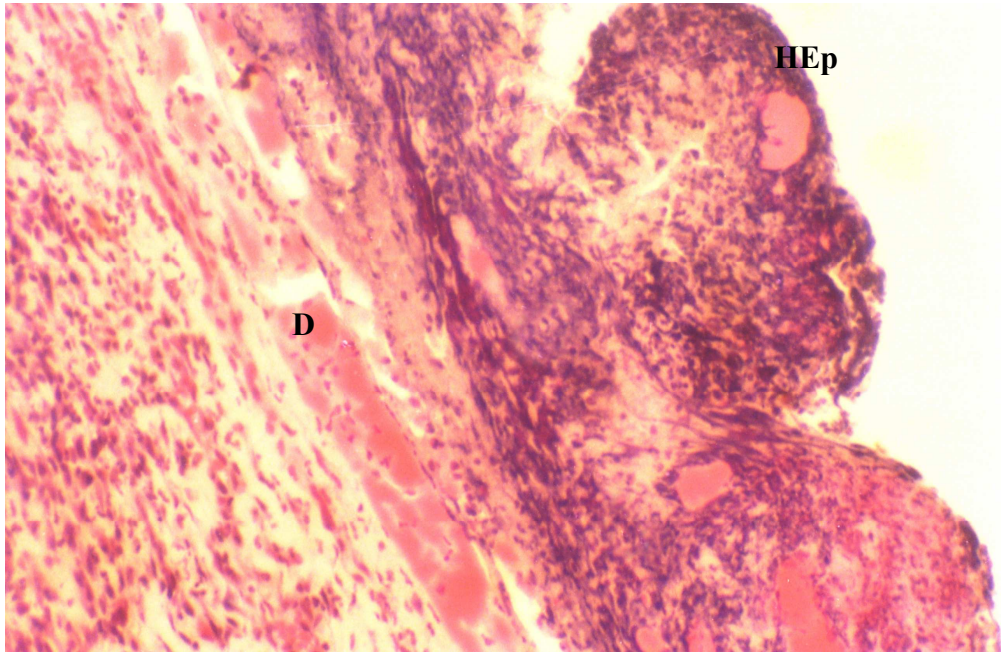
Şekil 4.3.2. K (sağlıklı kontrol) grubunun histopatolojik değerlendirmesi (Ep: Epitel, BD: Bağ Doku) (H.Ex893)



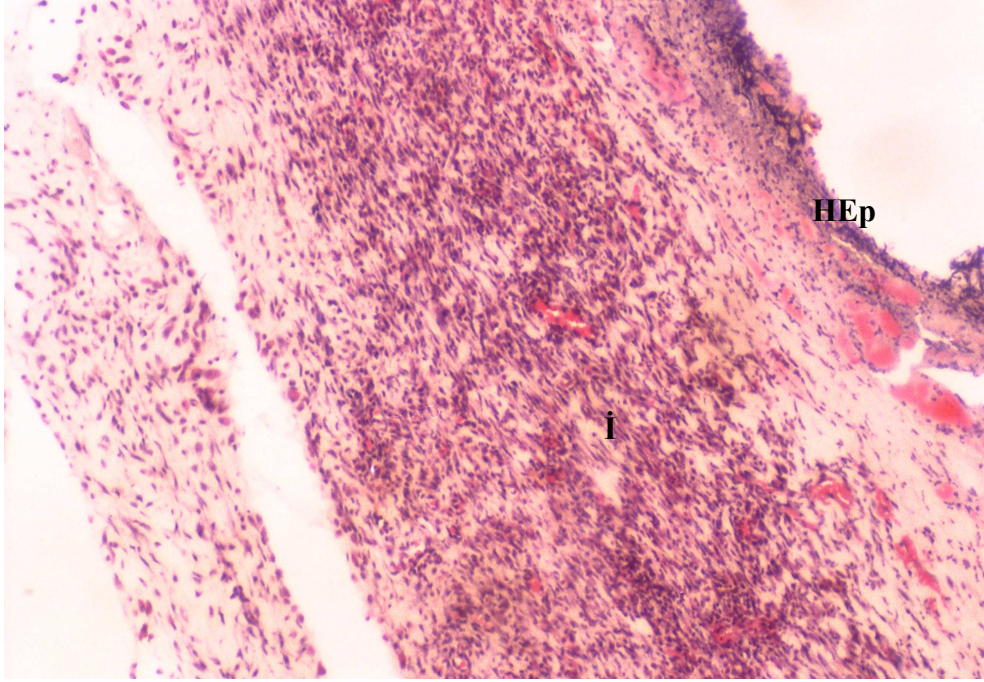
Şekil 4.3.3. C (sağlıklı, TENS uygulanmış kontrol) grubunun histopatolojik değerlendirmesi (Ep: Epitel, BD: Bağ Doku, D: Hiperemik damar) (H.Ex893)



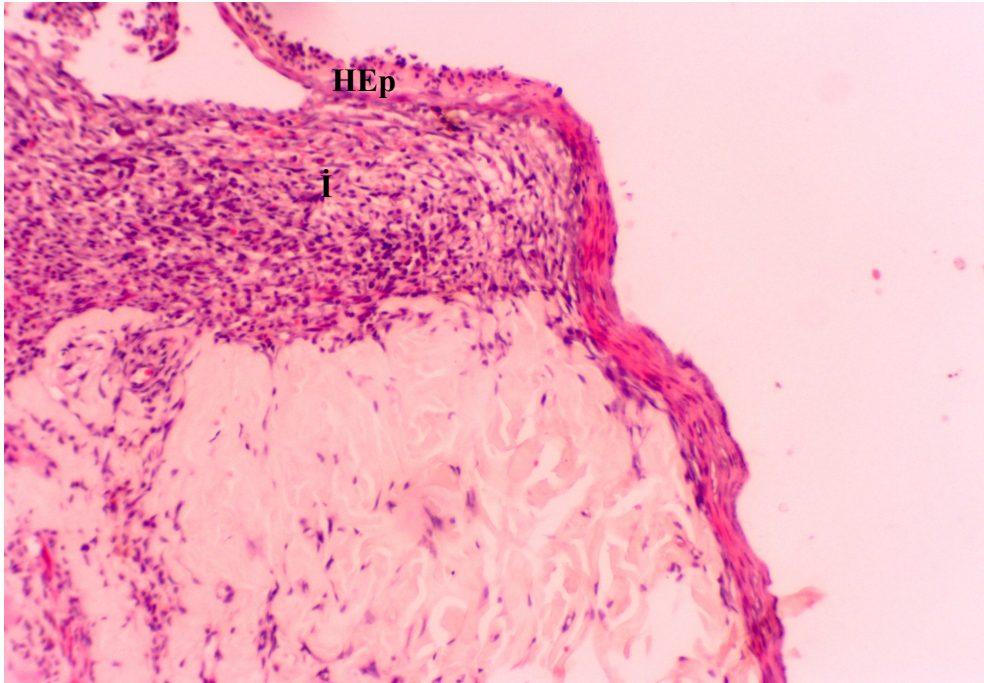
Şekil 4.3.4. C (sağlıklı, TENS uygulanmış kontrol) grubunun histopatolojik değerlendirmesi (Ep: Epitel, BD: Bağ doku ) (H.Ex893)



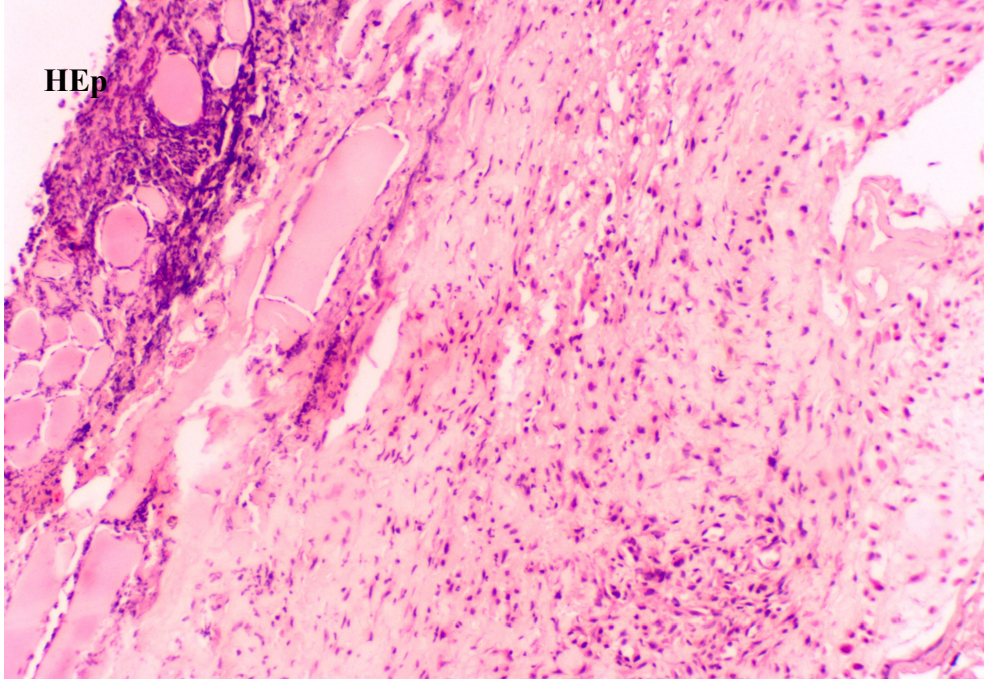
Şekil 4.3.5. A (diyabetli deney) grubunun histopatolojik değerlendirmesi (HEp: Hasarlı Epitel, D: Damar) (H.Ex893)



Şekil 4.3.6. A (diyabetli deney) grubunun histopatolojik değerlendirmesi (HEp: Hasarlı Epitel, İ: İnfiltrasyon) (H.Ex446)



Şekil 4.3.7. B (diyabetli, TENS uygulanmış deney) grubunun histopatolojik değerlendirmesi (HEp: Hasarlı Epitel, İ: İnfiltrasyon) (H.Ex446)



Şekil 4.3.8. B (diyabetli, TENS uygulanmış deney) grubunun histopatolojik değerlendirmesi (HEp: Hasarlı Epitel) (H.Ex446)

Bununla ilgili olarak preparatlarda gözlenen kriterler; yok, minimal düzeyde, orta şiddette ve şiddetli olmak üzere 10'ar bireylik her grup için, görülme sıklığına göre, birey sayıları verilmek suretiyle Çizelge 4.3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3.1. Histolojik değerlendirme kriterleri ve kriterlerin gözlendiği denek sayısı.

Epitel Hasarı	Grup	Yok	Minimal	Orta Şiddetli	Şiddetli	Toplam
	K	1	9	-	-	10
C	2	8	-	-	10	
A	-	-	1	9	10	
B	-	-	8	2	10	
Doku Rejenerasyonu	Grup	Yok	Minimal	Orta Şiddetli	Şiddetli	Toplam
	K	2	8	-	-	10
C	-	1	7	2	10	
A	9	1	-	-	10	
B	8	2	-	-	10	
Hiperemi	Grup	Yok	Minimal	Orta Şiddetli	Şiddetli	Toplam
	K	-	3	6	1	10
C	2	8	-	-	10	
A	-	-	2	8	10	
B	-	-	3	7	10	
Lif Artışı	Grup	Yok	Minimal	Orta Şiddetli	Şiddetli	Toplam
	K	1	9	-	-	10
C	2	8	-	-	10	
A	-	-	8	2	10	
B	-	-	9	1	10	
Hücre İnfiltrasyonu	Grup	Yok	Minimal	Orta Şiddetli	Şiddetli	Toplam
	K	1	8	1	-	10
C	9	1	-	-	10	
A	-	-	1	9	10	
B	-	-	8	2	10	

**K:** Zayıf doku rejenerasyonu, orta şiddette hiperemi ve minimal hücre infiltrasyonu görülmüştür. Lif artışı da yine minimal düzeyde saptanmıştır. Epitel hasarına ise yine çok fazla rastlanılmamıştır.

**A:** Bu grup deneklerde yoğun epitel hasarı yanında tüm alana yayılmış hücre infiltrasyonu görülmüştür. Çok miktarda damar hiperemisi ve dikkat çekici ölçüde lif artışına rastlanılmaktadır. Belirgin bir doku rejenerasyonu tespit edilememiştir.

**B:** İnsizyon bölgesinde lif artışı ve hücre infiltrasyonu dikkat çekici olarak görülmüştür. Bu grubun preparatlarında A kadar olmasa da epitel hasarına rastlanıldı.



Doku rejenerasyonu açısından bir emare bulunmamıştır. Yine A grubu ile benzer şekilde yoğun hiperemi gözlenmiştir.

**C:** Rejenere olmuş epitel ve bağ dokusu tamiri tamamlanmış preperatta hiperemi ve hücre infiltrasyonuna rastlanmamıştır. Lif artışı açısından K grubuna göre daha az olduğu gözlenmiştir. C grubunda epitel ve bağ dokusu tamiri tamamlanmış olup, K grubuna göre daha az fibril artışı gözlenmiştir (TENS uygulanan nondiyabetik sıçanlarda flep iyileşmesi daha ileri boyuttadır).

A ve B gruplarında (Deney TENS'li ve TENS'siz) yoğun epitel hasarı izlenmiştir. Tüm gruplarda vaskülarite de artışa rastlanmamıştır. Bu TENS'in vaskülariteye etkisinden ziyade vazodilatasyon etkisi nedeniyledir.

#### **4.4. İstatistiksel Bulgular**

##### **4.4.1. Grupların Diyabetik Bulgular Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda deney gruplarına STZ çözeltisi ve kontrol gruplarına sitrat tampon verilmesinden 48 saat sonra grupların şeker ölçümleri yapılmıştır. 4 grupta şeker ölçümlerinin birbirinden farklılık gösterdiği Tek Yönlü Varyans Analizi uygulanarak bulunmuştur. Hangi grupların birbirinden farklı olduğuna “Scheffe” çoklu karşılaştırma testi ile bakılmıştır. Kontrol (K) grubu ile A grubu karşılaştırıldığında kan şekeri ölçümünde istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark ( $P < 0.001$ ) bulunmuştur. Ayrıca K grubu ile B grubu arasında yine istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark ( $P < 0.001$ ) bulunmuştur. Bununla birlikte K grubu ile C grubu arasında istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark ( $P > 0.05$ ) bulunmamıştır. A grubu ile B grubu kan şekeri ölçümünde istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark ( $P > 0.05$ ) bulunmamıştır. Diğer yandan A grubu ile C grubu kan şekeri ölçümünde istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark ( $P < 0.001$ ) bulunmuştur.

Deney gruplarının STZ ve sitrat tampon verilmesinden 48 saat sonra ölçülen kan şekerleri ortalamaları ve standart sapma değerleri, Çizelge 4.4.1'de gösterilmiştir. Her grupta 10'ar denek mevcuttur.

Çizelge 4.4.1. Deney gruplarının 48 sa. sonra ölçülen kan şekerleri ortalamaları ve standart sapma değerleri.

Grup	n	Ortalama	
		Şeker (mg/dl)	Standart Sapma
K	10	79,80	16,39
A	10	297,40	26,76
B	10	315,40	55,21
C	10	78,40	19,54

#### 4.4.2. Grupların Patolojik Bulgular Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Dört grup (K,A,B,C) arasında nekroz alanları ortalamalarının, tek yönlü varyans analizi ile, birbirinden farklılık gösterdiği bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Hangi grupların birbirinden farklı olduğuna “Scheffe” çoklu karşılaştırma testi ile bakılmıştır.

Her gruba ait flep nekroz alanlarının ortalama değerleri ve gruplara ilişkin standart sapma değerleri Çizelge 4.4.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4.2. Deney gruplarının 7. gün sonunda ölçülen nekroz ortalamaları ve standart sapma değerleri.

Grup	n	Ortalama	
		Nekroz (mm <sup>2</sup> )	Standart Sapma
K	10	555,8	54,7211
A	10	821,6	66,4884
B	10	787	85,2539
C	10	210,3	33,0321

**K grubu ile A grubunun karşılaştırılması:**

Nondiyabetik, TENS uygulanmayan grupta (K), diyabetik TENS uygulanmayan gruba göre (A) flep nekroz alanı daha azdır ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Bu iki grubun ortalaması arasındaki fark  $265.80 \text{ mm}^2$ , standart sapması  $28.08$ 'dir.

**K grubu ile B grubunun karşılaştırılması:**

Nondiyabetik, TENS uygulanmayan grupta (K), diyabetik TENS uygulanan gruba göre (B) flep nekroz alanı daha azdır ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Bu iki grubun ortalaması arasındaki fark  $231.20 \text{ mm}^2$ , standart sapması  $28.08$ 'dir.

**K grubu ile C grubunun karşılaştırılması:**

Nondiyabetik, TENS uygulanmayan grupta (K), nondiyabetik TENS uygulanan gruba göre (C) flep nekroz alanı daha fazladır ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Bu iki grubun ortalaması arasındaki fark  $345.50 \text{ mm}^2$ , standart sapması  $28.08$ 'dir.

**A grubu ile B grubunun karşılaştırılması:**

Diyabetik, TENS uygulanmayan grupta (A), diyabetik TENS uygulanan gruba göre (B) flep nekroz alanları arasında anlamlı bir fark yoktur ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Bu iki grubun ortalaması arasındaki fark  $34.60 \text{ mm}^2$ , standart sapması  $28.08$ 'dir.

**4.4.3. Grupların Histolojik Bulgular Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Bu dört grup (K,A,B,C) arasında epitel hasarı, doku rejenerasyonu, hiperemi, lif artışı ve hücre infiltrasyonu özelliklerine göre K-W parametrik olmayan tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında bazı kriterler açısından istatistiksel olarak grupların birbirinden farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu analizin sonuçları Çizelge 4.4.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4.3. Kruskal-Wallis varyans analizi ile epitel hasarı, doku rejenerasyonu, hiperemi, lif artışı, hücre infiltrasyonu özelliklerinin kontrol ve deney gruplarında karşılaştırılması sonuçları (1:yok, 2:minimal, 3:orta şiddetli, 4:şiddetli olarak derecelendirildi).

	K	C	A	B	p
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
Epitel Hasarı	2 (1-2)	2 (1-2)	4 (3-4)	3 (3-4)	<0,001
Doku Rejenerasyonu	2 (1-2)	3 (2-4)	1 (1-2)	1 (1-2)	<0,001
Hiperemi	3 (2-4)	2 (1-2)	4 (3-4)	4 (3-4)	<0,001
Lif Artışı	2 (1-2)	2 (1-2)	3 (3-4)	3 (3-4)	<0,001
Hücre İnfiltrasyonu	2 (1-3)	1 (1-2)	4 (3-4)	3 (3-4)	<0,001

Bu beş kritere göre iki grubun karşılaştırılması K-W çoklu karşılaştırma testi ile yapıldığında elde ettiğimiz sonuçlar ise şu şekilde gösterilebilir.

#### **K grubu ile A grubunun karşılaştırılması:**

Epitel hasarına göre; nondiyabetik, TENS uygulanmayan grupta (K), diyabetik TENS uygulanmayan gruba göre (A), istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Doku rejenerasyonuna göre ise; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Hiperemi bakımından; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Lif artışı bakımından da; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Hücre infiltrasyonu bakımından da yine; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

**K grubu ile B grubunun karşılaştırılması:**

Epitel hasarına göre; nondiyabetik, TENS uygulanmayan grupta (K), diyabetik TENS uygulanan gruba göre (B), istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Doku rejenerasyonuna göre ise; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,01$ ).

Hiperemi bakımından; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Lif artışı bakımından da; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Hücre infiltrasyonu bakımından da yine; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

**K grubu ile C grubunun karşılaştırılması:**

Epitel hasarına göre; nondiyabetik, TENS uygulanmayan grupta (K), nondiyabetik, TENS uygulanan gruba göre (C), istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Doku rejenerasyonuna göre ise; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Hiperemi bakımından; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,01$ ).

Lif artışı bakımından da; istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Hücre infiltrasyonu bakımından da yine; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

**A grubu ile B grubunun karşılaştırılması:**

Epitel hasarına göre; diyabetik, TENS uygulanmayan grupta (A), diyabetik TENS uygulanan gruba göre (B), istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Doku rejenerasyonuna göre ise; istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Hiperemi bakımından; istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Lif artışı bakımından da; istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Hücre infiltrasyonu bakımından da yine; istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,001$ ).

#### 4.1. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsülin yokluğu veya insülin sentez anormallikleri ve insüline karşı direnç gelişimi ile ortaya çıkan sistemik bir hastalık olan Diabetes mellitus'da görülen komplikasyonların etyolojisi hakkında çeşitli görüşler vardır. Metabolik bozukluklara bağlı olarak ve özellikle iyi kontrol edilemeyen diyabet tablolarında gözlemlendiği gibi kan glikoz düzeyinin yüksek olması, oksidatif aktivitenin artmasına yol açarak, serbest radikal oluşumu ile proteinlerin glikolizasyonunu arttırmaktadır (Bayness, 1991). Plazma ve membran proteinleri uzun süre yüksek konsantrasyonda glikoz ile karşı karşıya kalırsa, glikoz hızla proteinlerin amino gruplarına nonenzimatik bir yolla bağlanır. Yeni oluşan glikolizasyon ürünleri kan glikoz konsantrasyonlarıyla orantılı olarak bir dengeye ulaşır ve biraz daha stabil olan erken glikolizasyon ürünleri oluşur. Bunlar oksidasyona uğrayarak serbest radikaller üretilir ve sonuçta diyabette; moleküler düzeyde hasarlar oluşur (Walter et al., 1991).

Flepler, tümör çıkarılması, travmaya bağlı doku kayıpları gibi sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan doku defektlerinin kapatılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Flep cerrahisi, ortaya çıkışından itibaren oldukça büyük ilerlemeler gösterse de, distalde ortaya çıkan flep nekrozu hala önemli bir klinik sorundur. Bu durumu önlemek için fiziksel ve kimyasal pek çok tedavi yöntemi denenmektedir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, amaç flebe giden kan akımını veya iskemiye toleransı arttırmaktır. İskemiye toleransı arttırmanın en uygun yollarından biri cerrahi geciktirme fenomenidir (Milton, 1969). Uzun yıllardan beri kullanılan bu yöntemin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Son çalışmalara göre choke damarlarının birbirleri ile anastomozlarının artması ile flep nekrozu azaltılmaktadır (Callegari et al., 1992; Taylor et al., 1992; Yang and Morris, 1998).

Pıhtılaşma faktörlerinin inhibisyonu da fleplerde akut iskemiye bağlı nekrozu önler. FVIIa'nın inaktive edilmesi ile ilgili bir çalışmada sistemik hemostaz etkilenmeden flep distal uçlarında trombüs önlenmiş ve flep yaşayabilirliği arttırılmıştır (Alizadeh et al., 2004). Flep yaşayabilirliğini araştırmak amacıyla pek çok farmakolojik ajanla çalışmalar yapılmıştır. Sempatikolitiklerin (Suarez et al., 1992), düz kas gevşeticilerinin (Suarez et al., 1992, Smith and Dolan, 1999), reolojik ajanların (Takayanagi and Ogawa, 1980) ve serbest radikal blokerlerinin (Stewart et al., 1994)

etkinlikleri araştırılmıştır. Son yıllarda ise çalışmalar endojen faktörlerin dışarıdan verilmesi ile flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönlendirilmiştir (Tellioglu et al., 2001; Pang et al., 2003; Gürlek et al., 2004).

Fleplerde nekrozun azaltılması ve önlenmesi için fiziksel yöntemler de kullanılmaktadır. Nemli ortam sağlanması ve flebin ısıtılması klinikte sık kullanılan yöntemlerdir. TENS (deri yoluyla elektrikle sinir stimülasyonu) da bu fiziksel yöntemlerden biridir. Elektrik akımının ağrı azaltıcı özelliği uzun zamandan beri bilinmekte ve TENS bu özelliği nedeni ile kullanılmaktadır. Etki mekanizması elektroakapunktura benzer ve kapı kontrol teorisi ile açıklanır. Buna göre TENS; kalın liflerin sürekli uyarılması, spinal kapıyı kapatırken endorfin salınımını artırarak presinaptik inhibisyonla ağrıyı engeller (Walsh and Baxter, 1996). Çeşitli araştırmacılar tarafından TENS'in cilt kan dolaşımı üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Gönüllü bireylerde ciltte bül (bulla) oluşturarak yapılan bir klinik çalışmaya göre yüksek frekanslı TENS akımının mikrosirkülasyonu arttırdığı gösterilmiştir (Wikstrom et al., 1999). Cramp ve arkadaşları (2000) gönüllü bireyler arasında yaptıkları çalışmada düşük frekanslı TENS'in cilt kan akımını arttırdığını göstermişlerdir. Sherry ve arkadaşları da TENS'in kas kasılmasını sağlayan stimülasyon düzeylerinde lokal kan akımında geçici artış saptamışlardır (Sherry et al., 2001).

Çalışmalar ayrıca TENS'in yara iyileşmesini ve flep dolaşımını artırıcı özelliğine de yönlendirilmiştir. TENS'in flep yaşayabilirliğini arttırması ile ilgili tüm çalışmalar Kjartansson ve Lundeberg'in 1988 yılında gerçekleştirdikleri deneysel çalışmanın ilkelerine dayandırılmaktadır.

Çalışmanın sonuçlarına göre:

1. Flep yaşayabilirliği yüksek akım ve frekanslı TENS uygulamalarında en iyi sonuç verir.
2. Preoperatif TENS uygulamasının flep yaşayabilirliği üzerine etkisi yoktur.
3. Aralıklı tekrarlayan uyarılar daha iyi sonuç vermektedir.
4. Elektrik stimülasyonu flep tabanına uygulanmalıdır.



Yazarlar bu araştırmanın yanı sıra klinik çalışmalar ile de TENS'in flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir. TENS tedavisi kan akımında anlamlı oranda artış ile sonuçlanmıştır. Kan akımı uygulama başladıktan 10-15 dakika sonra artmış ve ilerleyen günlerde flep dolaşimleri iyileştirilmiştir. TENS uygulamasının kendisine bağlı yan etki görülmemekle birlikte bazı hastalarda elektroda bağlı alerjik dermatit gelişmiştir. Yazarlar flep yaşayabilirliği üzerine TENS'in farmakolojik ajanlardan daha etkili olduğunu iddia etmektedirler (Lundeberg et al., 1988; Kjartansson et al., 1988; Kjartansson and Lundeberg, 1990). Im ve arkadaşları domuzlarda yaptıkları çalışmada, darbeli elektrik akımının flep distal kısım nekrozunu akım uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir (Im et al.,1990). Başka bir çalışmada TENS, topikal nitrogliserin ile karşılaştırılmıştır. Flep distalindeki iskemi ve nekrozu azaltmada TENS'in topikal nitrogliserinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Atalay,2003).

TENS akımının mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte etkinin duysal sinirlerle olduğu bildirilmiştir. TENS nörojenik vasodilatör etkisi ile mikrovasküler cevabı arttırdığı gösterilmiştir (Khalil and Merhi, 2000). TENS iki duysal yolla kan akımı üzerine etki eder.

- a. TENS sempatik vazokonstriktör nöronları inhibe eden geniş çaplı duysal sinir liflerini aktive eder.
- b. TENS küçük ve orta çaplı duysal nöronları aktive ederek vazodilatasyon yapan nörotransmitterlerin (substans P, CGRP) salınımını artırır. Bu etkiye antidromik etki denir. Subtans P'nin ve CGRP'nin vazodilatasyon yaptığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kjartansson and Dalsgaard,1987).

Çalışmamızda önceki araştırmalara paralel olarak, diyabet olmayan sağlıklı sıçanlarda TENS'in, flebin yaşayabilme alanını istatistiksel açıdan anlamlı biçimde arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma akut diyabet oluşturulmuş sıçanlarda TENS'in flep yaşayabilirliğine etkisini araştırmaktadır. Literatürde bu konuda yapılmış deneysel bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diyabetik ülserlerin iyileşmesi üzerine TENS'in etkisinin araştırıldığı klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre TENS diyabetik yara iyileşmesi üzerine de olumlu etki etmektedir (Lundeberg et al., 1992; Baker et al., 1997; Peters et al., 1998; Thawer and Houghton, 2001).

Ancak bu çalışmada diyabetik sıçanlarda diyabetik olmayanlara göre, TENS uygulamasının flep nekrozunu azaltmadığı saptanmıştır. Bunun sebebi insülin eksikliği olabilir. Elektrik stimülasyonunun diyabetiklerde yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren pek çok klinik çalışmada kan şekeri düzenlemesi yapılmış hayvanlar yer almıştır. Lundeberg ve arkadaşları diyabetik hastalarda elektrik stimülasyonunun ülser iyileşmesini arttırdığını saptamışlardır. Başka bir çalışmada da uygun yara bakımı ve ayağa yük binmesinin önlenmesi şartıyla elektrik stimülasyonu, diyabetiklerde yara iyileşmesini arttırmaktadır (Peters et al., 1998).

Babovic ve arkadaşlarının STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda diyabetik hayvanlardaki epigastrik ada fleplerinin sekonder iskemi sonrası yaşayabilirliklerinin azaldığını göstermişlerdir. Diyabetik sıçanlara insülin takviyesi verildiğinde ise flebin iskemiye toleransı ve flep yaşayabilirliği artmıştır (Babovic et al., 1994). Uygun insülin tedavisinin diyabetin komplikasyonlarını önlediği bilinmektedir. Çalışmamızda diyabetik sıçanlara insülin tedavisi verilmemiştir. Bu çalışma dolaylı da olsa insülin tedavisinin diyabetiklerdeki dolaşım bozukluğunun giderilmesinde diğer tedavi yöntemlerinden öncelikli olduğunu göstermektedir. Diyabetik sıçanlarda flep nekrozunun azalmamış olmasının sebebi, insülin ile kan şekeri düzenlenmesinin yapılmaması olabilir. Ayrıca çalışmamız diyabetin akut fazını ve hiperglisemik durumları kapsamaktadır. Diyabetin geç dönem etkileri ya da kronik fazı, ilgili diğer bir çalışma ile de TENS'in etkinliği araştırılabilir. Kan şekeri düzenlemesi yapılan diyabetik sıçanlarda TENS'in etkinliği yine başka bir araştırma konusu olabilir.

Elektrik stimülasyonunun diyabetik farelerde yaraların histolojik özellikleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada; düşük voltajlı elektrik stimülasyonunun diyabetik olmayan farelerde kollajen depolanmasını arttırdığı ancak diyabetiklerde etkisinin olmadığı saptanmıştır. Aynı değişiklikleri diyabetik hayvanlarda gerçekleştirmek için daha düşük voltajlarda elektrik akımı gerekmiştir. Elektrik akımının diyabetik ve nondiyabetik hayvanlarda farklı etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Thawer and Houghton, 2001).

Çalışmamızda TENS, makroskopik olarak akut diyabet oluşturulmuş sıçanlarda flep distal uç nekrozunu anlamlı olarak azaltmasa da histolojik incelemelerde inflamasyonu azaltmıştır. TENS uygulanmamış akut diyabetik sıçanlarda şiddetli inflamatuvar bulgular mevcutken, TENS uygulanmış grupta orta şiddette inflamasyon

saptanmıştır. Literatürde de akut diyabette inflamasyonun arttığını gösteren bir çalışmaya rastlanmıştır (Komesu et al.,2004). Çalışmamızda TENS uygulaması akut diyabetik sıçanlarda, TENS uygulanmayan diyabetli kontrol grubuna göre mevcut olan inflamasyonu azaltmıştır. Buna ek olarak diyabetik olmayan sıçanlarda TENS'in inflamasyonu azaltmadaki etkinliği literatürdeki makroskopik bulguları histolojik olarak desteklemiştir. (Lundeberg et al., 1988; Kjartansson et al., 1988; Kjartansson and Lundeberg, 1990; Im et al.,1990; Atalay, 2003)

Bu çalışmada TENS'in akut diyabet oluşturulmuş sıçanlarda flep yaşayabilirliğine etkisi; nekrozun makroskopik olarak ölçümü ve histolojik bulgular ışığında incelenmiştir. Laser Doppler Flowmetre ve iskemi reperfüzyonu gösteren biyokimyasal parametrelerin araştırılması ile çalışmalar devam ettirilecektir.

Sonuç olarak TENS akımı diyabetik olmayan hayvanlarda flep nekroz alanını anlamlı olarak azaltmaktadır. Ancak insülin tedavisi almayan akut diyabet oluşturulmuş hayvanlarda flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır.

**KAYNAKLAR DİZİNİ**

- Accili, D., 2000, New perspective in diabetes research and treatment, T.E.M,11(9), 349-350.
- Adel, R.V., and Luykx, R.H.J., 1991, Low and medium frequency Electroherapy, Enraf Nonius, Netherlands, 6, 13-14.
- Akdeniz, N., 1998, Diabet, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı, Yıl: 1, Sayı: 1, 52.
- Alizadeh, N., Pittet, B., Tenorio, X., Pyke, C., Baetens, D., Montandon, D., Ezban, M. and Pepper, M., 2004, Active-Site inactivated FVIIa decreases thrombosis and necrosis in a random skin flap model of acute ischemia, Journal of Surgical Research, 122, 263-273.
- Alper, S., Beyazova, M. ve Kutsal, Y.G., 2000, Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Cilt 1, Güneş Kitabevi, Ankara, 790-798.
- Altıparmak, M.R. ve Apaydın, S., 2001, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Kitabevi, 2. baskı, 383.
- Andersen, H.U., Jorgsen, K.H., Egeberg, J., Poulsen., T.M., and Nerup, J., 1994, Nicotinamide prevents interleukin-1 effects on accumulated insulin release and nitric oxide production in rat islets of langerhans, Diabetes, 43:770-777.
- Andreassen, T.T., Seyer-Hansen, K., and Oxlund, H., 1981, Biomechanical changes in connective tissues induced by experimental diabetes. Acta Endocrinol (Copenh.) 98:432-436.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

Andreassen, T.T., and Oxlund, H., 1987, The influence of experimental diabetes and insulin treatments on the biomechanical properties of rat skin incisional wounds. *Acta Chir. Scand.* ,153:405-409.

Angel, M.F, 1993, The dorsal skin-flap model in the rat, *Plast. Reconstr. Surg.*, Nov., 92(6):1203.

Aral, Y. ve Ünüvar, N., 1998, *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi*, Bilimsel Tıp Yayınevi, 585 s.

Atalay, C., Koçkaya, E.A., Çetin, B., Kısmet, K. and Akay, M.T., 2003, Efficacy of topical nitroglycerin and transcutaneous electrical nerve stimulation on survival of random-pattern skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 37(1):10-13.

Babovic, S., Shin, M.S, Angel, M.F, Im M.J, Vander, Kolk, C.A., and Manson, P.N., 1994, Flap tolerance to ischaemia in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Br J Plast Surg.* Jan;47(1):15-9.

Bağrıaçık, N., 2002, *Diabet* , Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı, Yıl: 4, Sayı: 17, 10-11.

Bailey, C.J., 2000, Potential new treatment for type 2 diabetes. *TIBS.*, 21, 259-265.

Baker, L.L, Chambers, R., DeMuth, S.K., and Villar, F., 1997, Effects of electrical stimulation on wound healing in patients with diabetic ulcers, *Diabetes Care*, 20(3):405-412.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

- Barrett-Connor, E.,1985, Is insulin-dependent diabetes mellitus caused by coxsackie B infection? A review of the epidemiologic evidence. *Rev. Infect. Dis.*, 7, 207-215.
- Başaran, A., 1998, Deneysel Hayvanlar Ders Notları, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Ders Notları, Eskişehir, 56-58.
- Bataille, D., 2005, John J.R. Macleod (1876-1935) 70 th Anniversary of his death, *Diabetes Metab.*, 30, 29-34.
- Batirel, S., 1997, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda trombosit proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonu ve C vitamininin etkisi, Doktora Tezi, 63.
- Bayness, J.W., 1991, Diabetes, Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, 40, 405-412.
- Baysal, N., 1995, Primer Dismenorede Transkutaneal Elektriksel Sinir Stimülasyonunun (TENS) etkisi, Hacettepe Üniv., Sağlık Bilimleri Enst. Bilim Uzmanlığı Tezi, 12-13.
- Bitar, M.S., 1998, Glucocorticoid dynamics and impaired wound healing in diabetes mellitus, *Am J Pathol.*, 152(2), 547-554.
- Bitar, M.S., Thameem, F., Sabah, W. and Issam M.F., 1998, Glucocorticoid-Dependent impairment of wound healing in experimental diabetes: Amelioration by adrenalectomy and RU 486, *Journal of Surgical Research*, 82, 234-243.
- Björk, S., 2001, The cost of diabetes and diabetes care. *Diabetes research and clinical practice*, 54 Suppl., S13-S18.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

Bolzan, A.D., and Bianchi, M.S., 2002, Genotoxicity of Streptozotocin, Mutation Research/Reviews in Mutation Research, vol. 512, issues 2-3, Dec., 121-134.

Briggs, P.C., 1987, The McFarlane Flap, Plast. Reconstr. Surg. Sep., 80(3):472-473.

Bullock, J., Boyle, J. and Wang, M.B., 1994, The National Medical Series for Independent Study, Fizyoloji, Çeviri Editörü, Hariri, N., Saray Tıp Kitabevi, 503 s.

Büyükdevrim, S., 1989, Diabetes Mellitus, Çocukluk ve Gençlik Diabeti, İstanbul Üniv., Sağlık Bil. Ens. Yayınları, 3, 597 s.

Callegari, P.R., Taylor, G.I., Caddy, C.M., and Minabe T., 1992, An anatomic review of delay phenomenon. I. Experimental studies, Plast. Reconstr. Surg., 89:397-407.

Chabner, B.A., Allegra, C.J., Curt, G.A., and Calabresi, P., 1996, Antineoplastic agents, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Companies, New York, 9 th edition, 1242-1243.

Cheng, K., and Larner, J., 1985, Intracellular mediators of insulin action. Annu. Rev. Physiol., 47, 405-424.

Chesterton, L.S., Barlas, P., Foster, N.E., Lundeberg, T., Wright, CC., and Baxter, G.D., 2002, International association for the study of pain, Published by Elsevier Science, 253-258.

Corbett, J.A., 2001, K cells, a novel target for insülin gene therapy for the prevention of diabetes, Trends in endocrinology and metabolism, 12(4), 140-142.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

- Cohen, B.E., Harmon C.S., and Phizackerly P.J.R., 1983, Glucose metabolism in experimental skin, *Plast. Reconstr. Surg.*, 71:79-86.
- Coşar, A., 2003, Diyabet ve Anestezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, *Anestezi Dergisi*, 11(3):167-176.
- Covington, D.S., Xue, H., Pizzini, R., Lally, K.P., and Andrassy, R.J., 1993, Streptozotocin and alloxan are comparable agents in the diabetic model of impaired wound healing., *Diabetes Res.*, 23(2):47-53.
- Cramp, A.F., Gilsenan, C., Lowe, A.S., and Walsh, D.M., 2000, The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects, *Clin Physiol.*, Mar, 20(2):150-157.
- Crouch, R.K., Gandy, S.E., Kimsey, G., Galbraith, R.A., Galbraith, G.M.C., and Buse, M.G., 1981, The inhibition of islet superoxide dismutase by diabetogenic drugs, *Diabetes*, 30: 235- 241.
- Cruse, P.J., and Foord, R., 1973, A five- year prospective study of 23469 surgical wounds, *Arch. Surg.*, 107:206-210.
- Cumhur, M., Yener, N. ve Tuncel, M., 2001, *Temel Anatomi*, ODTÜ Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU Press, 466 s.
- Daniel, R.K., and Kerrigan, C.L., 1990, *Principles and Physiology of Skin Flap Surgery*. In : *Plastic Surgery*. Ed . Mc Carthy JG . Philadelphia, WB Saunders, 275-328.
- Damcı, T., 1998, Diabet, *Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı*, Yıl: 1, Sayı: 2, 42-43.



### **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

Dawood, M.D., 1990, Dysmenorrhea, Clin Obstet Gynecol,33,168-178.

Dawood, M.D., and Ramos, J., 1990, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for the Treatment of Primary Dysmenorrhea, Obstet Gynecol,75, 656-660.

Demirdağ, F., 2001, “Kronik Lomber Disk Hernili Hastaların Tedavisinde TENS ile Elektroakupunktur tedavisinin karşılaştırılması.” , fiziksel tıp ve rehabilitasyon doktora tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, 34.

Dinççağ, A., Baktıroğlu, S., Dinççağ, N., 1999, Diyabetik Ayak: Amputasyon Önlenebilir mi. İst. Tıp Fak. Mecmuası 62:1.

Dunn, R.M., and Mancoll, J, 1992, Flap models in the rat : A review and Reappraisal. Plast. Reconstr. Surg. 90: 319-327.

Ellis, L., Tavaré, J.M., and Levine, B.A., 1991, Biochem. Soc. Trans., Insulin receptor tyrosine kinase structure and function, 19:426-432.

Ersoy, L., 1995, Diabetes Mellitus ve Deri, Her Yönüyle Diabetes Mellitus Ed. Yenigün M., 1. baskı, Nobel Kitabevleri, 581.

Ersoy, L., 2001, Diabetes Mellitus ve Deri, Her Yönüyle Diabetes Mellitus Ed. Yenigün M., 2. baskı, Nobel Kitabevleri, 594.

Fox, C., and Doyel, D., 1981, Islet cell hyperplasia in long term streptozotocin rats, In Streptozotocin fundamentals and therapy, Elsevier North Holland Biomedical Press, New York, 263-274.

### **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

- Gerch, M.R., 1981, Application of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in the Treatment of Patients with Musculoskeletal and Neurologic Disorders in Electrothetapy, Wolf, S.L.(Ed.), New York, London, Melbourne, Chap. 7, 155-179.
- Gökçe, Ç., 2002, Diabetes mellitusla ilgili güncel gelişmeler, Afyon Tabib Odası Dergisi, 1, 5-8.
- Görpe, U., 1998, Diabet, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı, Yıl: 1, Sayı: 1, 51.
- Greenberg, R.A., and Sacks DB., 2002; Screeninig for diabetes, is it warranted? Clinica Chimica, Acta, 315, 61-69.
- Greenwald, D.P., Shumway, M.D., and Lawrence, S., 1993, Endogenous versus Toxin-Induced Diabetes in Rats: A mechanical Comparison of Two Skin Wound-Healing Models, Plastic. Recon. Surg., Vol:91, No:6, 1087-1093.
- Gurlek, A., Aydoğan, H., Parlakpınar, H., Karabulut, A., Çelik, M., Sezgin, N. and Acet, A., 2004, Protective effect of melatonin on random pattern skin flap necrosis in pinealectomized rat, Journal of Pineal Research, 36, 58-63.
- Gürses, H.N., Ekşi, F., Polat, G., Güzelsoy, D., Bayındır, O., Aytaç, A. ve Demiroğlu, C., 1989, Kalp cerrahi sonrası insizyon ağrısının giderilmesinde transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu kullanımı, CTFD, 20:67-72.
- Hamlin, C.R., Kohn, R.R., and Luschin, J.H., 1975, Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus, Diabetes 24:902.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

Hammond, D.C., Brooksher, R.D., Mann, R.J., and Beernink, J.H., 1993, The dorsal skin-flap model in the rat: factors influencing survival., *Plast Reconstr Surg.* Feb., 91(2):316-321.

Hartman, W.W., and Sheppard, O.E., 2002, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 3*, 37.

Hatemi, H., Biyal, F. ve Korugan, Ü., 1983, *Diabetes Mellitus, Dergah Yayınları*, 35-38.

Hatemi, H., 1988, *Diabetes Mellitus, Tanı, Klinik, Tedavi, Endokrinoloji ve Diabetes Mellitusun Tarihçesi, Alemdar Ofset, İstanbul*, 343.

Hatemi, H., 2002, *Diabet, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı, Yıl: 4, Sayı: 17*, 74-75.

Hennessey, P.J., Ford, E.G., Black, C.T., and Andrassy, R.J., 1990, Wound collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats., *J. Pediatr. Surg.* Jan;25(1):75-78.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), 2001, Online database produced by the National Library of Medicine, Streptozotocin, August, 9.

Hurn, I.L., Fisher, J.C., Argene, T., and Rudolph, R., 1983, Standardization of the dorsal rat flap model . *Ann . Plast. Surg.*11(3):210-213.

Hutton, J.C., 1989, The insulin secretory granule. *Diabetologia*, 32, 271-281.

Im, M.J., Lee, W.P., and Hoopes, J.E., 1990, Effect of electrical stimulation on survival of skin flaps in pigs, *Phys. Ther.* Jan., 70(1):37-40.

### **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

İpbüker, A., 2001, Diabet, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı, Yıl: 3, Sayı: 13, 44-45.

İpbüker, A., 2002, Diabet, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı, Yıl: 4, Sayı: 16, 46-47.

Jenings, P., Mcloren, E., Scott, M., Saniabadi, A.R., and Belch, J.J.F.,1991, The relationship of oxidative stress to thrombotic tendency in type 1 diabetic Patients with retinopathy, Diabetes Med. 8, 860-865.

Johnson, MI, 1998, The analgesic effects and Clinical use of acupuncture-like TENS (AL-TENS). Physical. Therapy. Reviews. 3: 73-93.

Kavuncu, V., 1994, Temporomandibuler eklem disfonksiyon sendromunda değişik TENS modalitelerinin etkinliği, İstanbul Üniv., Tıp Fak., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık tezi, 33.

Kerrigan, C.L., 1983, Skin flap failure : Pathophysiology. Plast . Reconstr. Surg. 72: 766-777.

Khouri, R.K., Angel, M.F., and Edstrom, L.E., 1986, Standardizing the dorsal rat flap . Surg . Forum 37:510.

Khalil, Z. and Merhi, M., 2000, Effects of aging on neurogenic vasodilator responses evoked by transcut, Journals of Gerontology, the Series a Biological Sciences and Medical Sciences, 55, 6, 257-63.

Kjartansson, J., and Dalsgaard, C.J., 1987, Calcitonin gene –related peptid increases survival of musculocutaneous critical flap in the rat., Eur. J. Pharmacol., 142:355-358.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

- Kjartansson, J., Lundeberg, T., and Korlof, B., 1988, Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in ischemic tissue, *Plast.Reconstr. Surg.* May., 81(5):813-815.
- Kjartansson, J., Lundeberg, T., Samuelson, U.E., and Dalsgaard, C.J., 1988, Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) increases survival of ischaemic musculocutaneous flaps, *Acta Physiol Scand.*, Sep., 134(1):95-99.
- Kjartansson, J., and Lundeberg, T., 1990, Effects of electrical nerve stimulation (TENS) in ischemic tissue, *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.*, 24(2):129-134.
- Komesu, M.C., Tanga, M.B., Buttros, K. R.. and Nakao, C., 2004, Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing, *Pathophysiology*, 11 ( 2):63-67.
- Korpinen, E., 2000, Immunological and genetic factors associated with type 1 diabetic nephropaty, Hospital for Childeren and Adolescents, University of Helsinki and Department of Biochemistry, National Public Health Institute, Helsinki, 8-11.
- Korugan, Ü., İmamoğlu, Ş. ve Yılmaz, M.T., 1999, Eczacılar İçin Güncel Bilgiler Işığında Diyabet, 75-75.
- Krall, LP., Bradley, RF., Christlieb, AR., Soeldner, JS., Marble, A., 1985, *Joslin's Diabetes Mellitus*, Twelfth Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1007p.
- Lamberthy, BGH. and Healy, C., 1994; *Flaps: Physiology, Principles of Design and Pitfalls in: Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery* ed: Mimis Cohen vol. 1 ,56-70, 829 p.

### **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

- Lazar, G. Jr., Farkas, G., Csanadi, J., Lazar, G., 1997, Gadolinium Chloride-Induced Macrophage Blockade Prevents Rejection of Human Insulinoma Cell Xenograft in Rats. *Transplantation: Volume 63(5)*, 15 March, 729-732.
- LeRoith, D., Fonseca, V. and Vinik, A., 2005, Metabolik memory in diabetes-focus on insulin, *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 21, 85-90.
- Leung, M.K., Folkes, G.A., Ramamurthy, N.S., Schneir, M., and Golub, L.M., 1986, Diabetes stimulates procollagen degradation in rat tendon in vitro. *Biochim. Biophys. Acta* 880:147.
- Levin, M.F and Hui-Chan, C.W.Y., 1992, Relief of hemiparetic spasticity by TENS is associated with improvement in reflex and voluntary motor functions, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 85:131-142.
- Lundeberg, T., Kjartansson, J., and Samuelsson, U., 1988, Effect of electrical nerve stimulation on healing of ischaemic skin flaps, *Lancet.*, Sep., 24;2(8613):712-714.
- Lundeberg, T.C., Eriksson, S.V., and Malm, M., 1992, Electrical nerve stimulation improves healing of diabetic ulcers, *Ann Plast Surg.*, Oct., 29(4):328-331.
- Mandrup-Poulsen, T., 1990, Cytokine-mediated beta-cell destruction, the molecular effector mechanism causing IDDM. *J. Autoimmun.*, 3, 77.
- Mc Farlene, R.M., De Young, G., and Henry, R.A., 1965, The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention., *Plast. Reconstr. Surg.*, 35:177.
- Mc Gregor, I.A., 2000, *Fundamental Techniques of Plastic Surgery and Their Clinical Applications : Flaps*, Churchill – Livingstone, 61-120.

### **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

Mc Neill, J.H., 1999, Experimental models of diabetes. 2th Ed., p.3-4.

Milton, S.H., 1969, The Effects of delay on the survival of experimental studies on pedicled skin flaps., Br.J.Plast Surg 22:244-252.

Mirouze, J., 1983, Insuline treatment, A non-stop revolution. Diabetes, 25, 209-211.

Mordes, J.P and Rossini, AA., 1981, Animal Models of Diabetes, Am. J. Med., 70: 353-360.

Murray, R.K., Granner, D.K., Meyes, P.A., and Rodwell, V.W., 1990, Harper's Biochemistry, Lange Company, 535-546.

Necipoğlu, D., 1994, Diz eklemlerinde osteoartriti olan kişilerde transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ile iyontoferezis uygulamalarının karşılaştırılması, Bilim uzmanlığı tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 22-23.

Özdemir, L., Topçu, S., Nadir, I., Nur, N., Arslan, S. and Sümer, H., 2005, The prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Sivas, Central Anatolia, Turkey, Diabetes Care, 28: 795-798.

Özelmas, Ü., 1997, Deney Hayvanları Biyolojisi Ders Notları, Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, 62 s.

Özer, E., 1998, Diabetes Mellitus' ta Diyet Tedavisinin Tarihsel Süreci, İst. Tıp Fak. Mecmuası, 61:4.

Özer, F., 2001, Diabetik Nöropati, Yenigün, M. ve Altuntaş, Y., Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Kitabevi, 442.

### **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

- Özkan, S.N., Emekli, N. and Yarat, A., 1995, Nonenzymatic glycosylation of protrombin complex of diabetic patients. National Diabetes Cong. And Towards the discovery of insülin 75th Anniversary Symposium Abstract, 62.
- Öztürk, Y., Altan, V. and Arı, N., 1998, Diabetic Complications in Experimental Models, Tr. J. of Medical Sciences 22, TÜBİTAK, 331-341.
- Öztürk, Y., Altan, V. and Yıldızoğlu, N., 1996, Effects of Experimental Diabetes and Insülin on Smooth Muscle Functions, Pharmacological Reviews, 48, 69-112.
- Öztürk, Y., 1999, Neden şeker hastalığı? Neden deneysel diabet modelleri? TFD Bülteni, 55, 18-19.
- Özyazar, M., 2002, Diabet, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı, Yıl: 4, Sayı: 17, 60-61.
- Palmer, B., Jurell G., and Norberg, K., 1972, The blood flow in experimental skin flaps in rats studied by means of the 133 Xenon clearance method . Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 6(1):6-12.
- Pang, Y., Lineaweaver, W.C., Lei, M.P., Oswald, T., Shamburger, S., Cai, Z., and Zhang, F., 2003, Evaluation of the mechanism of vascular endothelial growth factor improvement of ischemic flap survival in rats, Plast Reconstr Surg., Aug., 112(2):556-564.
- Peters, E.J., Armstrong, D.G., Wunderlich, R.P., Bosma, J., Stacpoole-Shea, S., and Lavery, L.A., 1998, The benefit of electrical stimulation to enhance perfusion in persons with diabetes mellitus discussion, J Foot Ankle Surg., Sep-Oct., 37(5):396-400, 447-448.



**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

Riaz, S.S., Tomlinson, D.R., 1999, Clenbuterol stimulates neurotrophic support in streptozotocin-diabetic rats, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 1, 43-51.

Sasaki, G.H., and Pang, C.Y., 1980, Hemodynamics and viability of acute neurovascular island flaps in rats, *Plast. Reconstr. Surg.*, 65(2):152-158.

Sato, N., and Shimizu, H., 1993, Granulocyte-colony stimulating factor improves an impaired bactericidal function in neutrophils from STZ-induced diabetic rats, *Diabetes*, 42:470-473.

Schnedel, W.J., Ferber, S., Johnson, J.H., and Newgard, C.B., 1994, STZ transport and cytotoxicity: Specific enhancement in GLUT2-expressing cells., *Diabetes*, 43, 1326-1333.

Serafin, D., Shearing, C., and Georgiade, N.G., 1977, The vascularization of free flaps, *Plast. Reconstr. Surg.*, 60:233.

Sherry, J.E., Oehrlein, K.M., Hegge, K.S., and Morgan, B.J., 2001, Effect of burst-mode transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral vascular resistance, *Phys Ther.*, Jun., 81(6):1183-1191.

Smith, D.K., and Dolan, R.W, 1999, Effects of vasoactive topical agents on the survival of dorsal skin flaps in rats, *Otolaryngol Head Neck Surg.*, Sep., 121(3):220-223.

Spanheimer, R.G., Umpierrez, G.E., and Stumpf, V., 1988, Decreased collagen production in diabetic rats, *Diabetes* 37:371-376.

Stewart, R.J., Moore T., Bennett B., Easton, M., Newton G.W., and Yamaguchi, K.T., 1994, Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps, *Arch Surg.* Sep., 129(9): 982-987.

### **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

Suarez Nieto, C., Suarez Garcia, M.J., and Barthe Garcia, P., 1992, A comparative study on the effect of various pharmacological agents on the survival of skin flaps in the rat, *Br. J. Plast. Surg.*, Feb-Mar., 45(2):113-116.

Takayanagi, S., and Ogawa, Y., 1980, Effects of Pentoxifylline on Flap Survival., *Plast. Reconstr. Surg.*, 65:763-767.

Şar, F., 2001, Diabetes Mellituslu Hastalarda Ameliyat, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün, M. ve Altuntaş, Y., Nobel Kitabevi, 963.

Taylor, G.I., Corlett, R.J., Caddy, C.M., and Zelt, R.G., 1992, An anatomic review of the delay phenomenon.II. Clinical applications, *Plast. Reconstr. Surg.*, 89:408-416.

Taylor, G.I., 1997, The blood supply of the skin, In : Grabb and Smith's plastic surgery . eds. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM . Philadelphia , Lippincott-Raven, 47-59, 1156 p.

Tekelioğlu, M., Erbeni, T., Örs, Ü., Şatiroğlu, G. ve Güven, C., 1994, Sobatto / Hammerson Histoloji, Renkli Mikroskopik Anatomi Atlası, 4. Baskı, Beta AŞ, İstanbul, 260 s.

Tellioglu, A.T., Uras, K.A., Yılmaz, T., Alagozlu, H., Tekdemir, I. and Karabağ, O., 2001, The effect of carnitine on random-pattern flap survival in rats, *Plast. Reconstr. Surg.*, Sep 15;108(4):959-962.

Thawer, HA., and Houghton, PE., 2001, Effects of electrical stimulation on the histological properties of wounds in diabetic mice, *Wound Repair Regen.*, Mar-Apr., 9(2):107-115.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

- Thompson, F.M., Berakha, R.J., and Guthrie, R.H., 1977, The effective duration of the delay phenomenon in the rat, *Plast . Reconstr. Surg.* 60: 384.
- Thomson, A., Skinner, A. and Piercy, J., 1991; *Tid' s Physiotherapy*, 12 bs., Butterworth-Heinmann, Munich, Tokyo, Oxford, London, Boston, 464-465.
- Tulgar, M., Arslan, A., Kalkan, E., 1998, Ağrı ve Nörostimülasyon, *Van Tıp Dergisi* 5:4, 263-285.
- Tuncel, E. ve İmamoğlu, Ş., 2001, İnsülin Tedavi Prensipleri, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Kitabevi, 951.
- Tüzün, B., 1994, Endokrin Hastalıklarda Görülen Deri Belirtileri, 2. Baskı, 461 - 467.
- Vasudevan, S., Hegmann, K., Moore, A. and Cerletty, S., 1992, Physical methods of pain, *Practical management of pain*, Mosby Year Book, St Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 669-679.
- Vinik, A., Wing, R.A., 1997, Laauterio, T., *Diabetes Mellitus, Theory and Practise*, "Nutritional Management of the Person With Diabetes" , Appletion and Lange, Stanford, Connecticut, 609.
- Vinik, A.I., Wing, R.R., 1992, The good the bad and the ugly in diabetic diets, *Diabetes Mellitus: Perspectives on therapy*, *Endocrinol Metab Clin North Am* 21-237.
- Walsh, D.M., and Baxter, G.D., 1996, Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): A review of experimental studies., *Eur. J. Phys. Med. Rehabil.* 79: 199-206.

### **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

- Walter, R.M., Hare, J.U., Olin, K.L., Oster, M.H., and Keen, C.I., 1991, Diabetes Care, Copper, Zinc, Manganese and complications of diabetes mellitus,14, 1050-1056.
- Weisberg, J., Hecox, B., and Mehreteab, T.A., 1994, Transcutaneous electrical nerve stimulation, Physical Agents, Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 299-306.
- Wikstrom, S.O., Svedman, P., Svesson, H. and Tanweer, A.S., 1999, Effect of transcutaneous nerve stimulation on microcirculation in intact, Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery, 33, 2, 195-201.
- Woolf, C.F., 1984, “ Transcutaneous and Implanted Nerve Stimulation” Textbook of pain, Churchill Livingstone, Melbourne, New York, Edinburg, 679-690.
- Yang, D., and Morris, S.F., 1998, Comparison of two different delay procedures in a rat skin flap model, Plast. Reconstr. Surg. Oct;102(5):1591-1597.
- Yang, D., and Morris, S.F., 1999, An extended dorsal island flap with multiple vascular territories in the rat : A new skin flap model. J. Surg. Res., 87 : 164-170.
- Yarat, A., 1988, STZ ile diyabetik oluşturulan sıçanlardan elde edilen diş eti bağ dokusu ve kuyruk tendo kollagenlerinin nonenzimatik glukozilasyonun incelenmesi ve glikozillenmiş hemoglobin ile karşılaştırılması. Doktora tezi, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 3-55.
- Yenidünya, M.O., 1999, Flep Temel bilgisi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahiye giriş, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 42-56.
- Yenigün, M. ve Altuntaş, Y., 2001, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Kitabevi, 3, 4, 5, 6, 51.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)**

Yılmaz, M.T., 1988, Diabetes Mellitus' un tarihçesi, tanısı, tanı ve tarama testlerini değerlendirme kriterleri. Klinik Gelişim, 1-327.

Young, I.S., Torney, J.J. and Trimble, E.R., 1992, The Effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat, Free Rad. Biol. Med., 13,41-46.

Zachary, T. and Bloomgarden, M.D., 2005, Diabetic Nephropathy, Diabetes Care, Vol. 28, No. 3, 745-746.