



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

RATLARDA DEĞİŞİK TRAM FLEP DELAY YÖNTEMLERİ VE İSKEMİK ÖNKOŞULLAMA İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Anı ÇİNPOLAT

Antalya, 2011





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

RATLARDA DEĞİŞİK TRAM FLEP DELAY YÖNTEMLERİ VE İSKEMİK ÖNKOŞULLAMA İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Anı ÇİNPOLAT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. O. Koray COŞKUNFIRAT

“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2010



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca emek veren, yardımları ile beni her zaman destekleyen hocam Sayın Prof.Dr. O. Koray Coşkunfırat'a,

Eğitimimde emeği geçen ve desteğini her zaman gördüğüm hocam; Sayın Doç.Dr. Ömer Özkan'a,

Destek ve katkısını esirgemeyen Sayın Yrd.Doç.Dr. Özlenen Özkan'a

Dr. Mustafa Dikici ve Dr. İlkay Söyüncü'ye,

Beraber zevkle çalıştığım Uz.Dr. Asım Uslu'ya, desteğini hep yanımda hissettiğim Dr. Gamze Bektaş'a

Dr. Harun Şimşek, Dr. Polat Biçici, Dr. Seçkin Aydın ve Dr. Kerim Ünal'a

TEŞEKKÜR EDERİM...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Çizelgeler Dizini	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM	13
3.1. Deney Protokolü	13
3.1.1. Grup 1	14
3.1.2. Grup 2	16
3.1.3. Grup 3	17
3.1.4. Grup 4	18
3.1.5. Grup 5	19
3.2. Canlı Flep Alanının Ölçülmesi	20
3.3. Mikroanjiyografi	20
3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	34
7. ÖZET	35
8. ABSTRACT	36
9. KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	Adenozin trifosfat
Cm	Centimeter
G	Gram
İÖ	İskemik önkoşullama
İR	İskemi reperfüzyon
İS	İskemik sonkoşullama
K	Potasyum
Mm	Milimetre
mm ²	Milimetre kare
Na	Sodyum
NO	Nitrik oksit
Ph	Power of hidrojen
TRAM	Transverse rectus abdominis flap

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. TRAM flebin planlanması	14
3.2. TRAM flebin kaldırılmış hali	15
3.3. Rektus fasyasının primer onarılması	15
3.4. Flep tekrar yerine suture edilmesi	15
3.5. Ksifoidin sol tarafından insizyonun planlanması	16
3.6. Superior epigastrik damarlar kesildikten sonra insizyonun kapatılmış hali	16
3.7. Flebin planlanması	17
3.8. Planlanan flebe sadece cilt insizyonu yapıldı	17
3.9. İnsizyonun dikilmiş hali	18
3.10. Flebin planlanmış hali	18
3.11. Hem cilt insizyonu yapıldı hemde süperior epigastrik damarlar kesildi	19
3.12. İnsizyonun suture edilmiş hali	19
3.13. Kaldırılan flepe iskemi uygulanması	20
4.1. Kontrol grubunda flepteki nekroz alanları	24
4.2. Grup 2’de tama yakın canlı flep alanı	24
4.3. Grup 3’de kontrol grubundaki benzer nekroz alanları	25
4.4. Grup 4’de hemen hemen tamamına yakın canlı flep alanı	25
4.5. Grup 5’de parsiyel nekroz alanları	26
4.6. Kontrol grubu mikroanjiografi	26
4.7. 1.Delay grubu mikroanjiografi	26
4.8. 2.Delay grubu mikroanjiografi	27
4.9. 3.Delay grubu mikroanjiografi	27
4.10. İO grubu	27

ÇİZELGELER DİZİNİ

Şekil

Sayfa

4.1. Gruplarda fleplerin canlı kalan alanlarının yüzdesi (%)

22



1. GİRİŞ

Flep kan dolaşımı korunarak alıcı alandan verici alana aktarılabilen doku birimidir. Çok sayıda flep tipleri ve sınıflandırma şekilleri mevcuttur. Flepler içerdikleri dokulara (örneğin deri, kas-deri, kemik-deri), defektle olan ilişkilerine (lokal, bölgesel veya uzak), kan dolaşımına; dermal ve subdermal pleksustan beslenen random flep veya flebin içinde uzunlamasına seyreden ve flebin tabanının ötesine uzanan anatomik olarak tanımlanmış vasküler adası olan aksiyal flep, ilişkili defekti kapatmak için hareketine göre (örneğin ilerletme, dönme, transpozisyon) tanımlanabilir (1).

Birbirine komşu kutanöz damarlar arasındaki bağlantı ya çapı değişmeyen gerçek anastomozlarla veya çapı daralmış 'choke' anastomotik damarlarla olur. Bu 'choke' damarlar elektrik devresindeki rezistanlar gibi flep ucu ve flep tabanı arasındaki flebe kan akımına başlangıçta direnç sağlayarak deri flebi sağ kalımında önemli bir rol oynar. Flep yaşayabilirliğini artırmak için, “delay” işlemi pratikte özellikle yüksek riskli hastalarda kullanılmaktadır. Vasküler delay işleminde, önce flebi besleyen vasküler yapıların bir kısmı, flep defekte transfer edilmeden kesilir. Bunun sonucunda meydana gelen sublethal iske mi; normalde kapalı olan 'choke' (ağız kapalı olan) damarları açarak iskemik bölgeye kan akımının gitmesine, flep içindeki damarların daha longitudinal olarak yeniden düzenlenmesine ve anjiogenezis ile yeni damarların oluşmasına neden olmaktadır (1). Ayrıca flep içindeki damarlar delay stresine damar çaplarını artırarak da cevap verirler. Delay işlemi ikinci bir operasyon gerektirdiği için flep yaşayabilirliğini artırmak amacıyla başka yöntemler aranmıştır.

Murry ve arkadaşları (2) tarafından, köpek miyokardında, “iske mik önkoşullamanın (İÖ)” kas yaşayabilirliğini artırdığı ilk kez gösterilmiştir. Bunu takiben kalp kasının yaşayabilirliğini artırmak ve İÖ’nün mekanizması anlamak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Daha sonra bunlardan yola çıkılarak İÖ’nün deri ve kas fleplerinin yaşayabilirliğini artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir.

Uzamış iskemide dokunun tolere edeceği iske mi süresi aşılsa geniş nekroz alanları meydana gelmektedir (3). Ayrıca belli bir süreden sonra kan akımının sağlanması bu süreci hızlandırır (4). İske mik dokuya kan akımının sağlanması “iske mi reperfüzyon (İR)” hasarıyla sonuçlanır. İske mi süresinden önce kısa süreli, dokunun tolere edebileceği kadar iske minin ard arda uygulanmasıyla yapılan İÖ, İR hasarından

korunmada etkilidir.

Bu çalışmada, flep yaşayabilirliğini arttırmada etkili olan iki yöntemin karşılaştırılması amacıyla, sıçanlarda farklı delay yöntemlerini transvers rektus abdominis myokutan (TRAM) flepte uygulayarak en etkili delay yöntemini belirlemeyi ve iskemik önkoşullamanın delay yöntemine bir alternatif olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Kaldırılan bir flepde, bazı anatomik, hemodinamik ve metabolik değişiklikler oluşur;

a-Anatomik değişiklikler: Bir flebin kaldırılmasından sonra, yatağına tekrar sütüre edilerek transferi geciktirildiğinde oluşan anatomik ve histolojik değişiklikleri Morris ve Taylor (5,6) 1995 ve 1999 yıllarındaki çalışmalarıyla özetlemişlerdir.

1. Flep içinde bulunan arterlerde çap artışı olur ve bu neovaskülarizasyon değildir.
2. Bu artış en çok 'choke' anastomotik damar düzeyinde olur.
3. İlk 48-72 saatte 'choke' damar dilatasyonunda ivmeli bir artış vardır. Dilatasyonla beraber özellikle damar kas yapısında olmak üzere hücrelerde sayı ve boyut olarak artış vardır.
4. Bu artış 72 saat - 7 gün arasında, özellikle damar media tabakasında kalınlaşma ile devamlılık gösterir.
5. Dilatasyon, 7. günden sonra kalıcı ve geri dönüşümsüz karakter kazanır.
6. Flepte meydana gelen değişiklikler yanında, postoperatif 4-5. günlerden itibaren alıcı yataktan da flebe yeni damarlar ulaşarak flepteki damarlarla anastomoz kurmaya başlarlar (7).

b-Hemodinamik değişiklikler: Radyoaktif izotop, mikroküre, dinamik tarama teknikleri ile bir flebin kaldırılmasından sonra oluşan hemodinamik değişiklikler kaydedilmeye çalışılmıştır. Kerrigan (8) akut fleplerde görülen değişikliklerin odağını 'choke' anastomotik damarlara çekmiş ve domuz modelinde, akut bir flepte görülen distal flep nekrozlarının asıl nedeninin arteryel yetmezlik olduğunu bulmuştur. Distal nekroz görülen akut ve geciktirmeli hiçbir flepte 'choke' damar akımında belirgin değişiklik görülmediğini göstermiştir.

c-Metabolik değişiklikler: Flep kaldırılmasından kaynaklanan iskemi durumu, lokal metabolik düzeyde bir yaralanmaya yol açar. Yetersiz oksijenizasyon, dokuları anaerobik metabolizmaya götürür. Distal nekroz görülen bir flepte, oksijen, glikoz ve adenosin trifosfat (ATP) düzeyleri flep distaline gidildikçe belirginleşen bir azalma gösterir. Bu tabloya karbondioksit ve laktat artışı eşlik eder. Nekroza giden alanlarda süperoksit radikalleri artar (9).

Rekonstrüktif cerrahide fleplerde görülen nekroz halen büyük bir problem oluşturmaktadır [Flepler kan damarı, sinir, kemik, kıkırdak gibi hayati yapıların üzerinde stabil bir yumuşak doku örtüsü sağlamak için, volüm ve kontur rekonstrüksiyonu (meme rekonstrüksiyonu), intestinal fleplerle özofagus ve farinks rekonstrüksiyonu, fonksiyonel rekonstrüksiyon (fasiyal paralizi) ve kompozit rekonstrüksiyon (mandibula rekonstrüksiyonunda kemik, deri, ağız tabanı rekonstrüksiyonu) amacıyla kullanılmaktadır]. Yapılmış bir meme rekonstrüksiyonundaki parsiyel nekroz memenin şeklini bozmakta, ağız ve özofagus için kullanılan intestinal fleplerdeki nekroz fistül gibi sorunlar doğurmaktadır. Postoperatif dönemde gelişebilecek nekroz, ek cerrahi girişimler gerektirmekte, sonuçları olumsuz yönde etkilemekte, yapılan işin maliyetini artırmakta, radyoterapi ve kemoterapi gibi ek tedavilerin uygulanmasını geciktirmekte ve iyileşme sürecini oldukça uzatmaktadır.

Rekonstrüktif meme cerrahisi 1980’li yılların başlarında başlamıştır (10). İlk kez Guthrie mastektomi defektini subkutan yerleştirdiği meme protezi ile onarmıştır (11). Ancak yıllar içinde implant ile meme rekonstrüksiyonlarının avantajları yanında dezavantajları da ortaya çıkmıştır. Bu dezavantajlar enfeksiyon, protezin ekspoze olması, protezin şişmanlama ya da zayıflama sonrasında karşı memede oluşan değişimlere uyamaması ve kapsül kontraksiyonudur. Bu sebeplerle meme rekonstrüksiyonu için otojen dokular kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak latissimus dorsi kas deri flebi tanımlanmıştır (12). 1979’da Robbin’s rektus abdominis kasını meme rekonstrüksiyonunda ilk kez kullanmıştır (13). Hartrampf’ın transvers rektus abdominis myokutanöz (TRAM) flebi tanımlamasıyla bu flep otojen onarımlarda en popüler flep olmuştur (14).

TRAM flep birçok avantajlara ve özelliklere sahiptir. TRAM flepte donor alan morbiditesi kabul edilebilir, yeterli miktarda doku taşınabilir, aynı anda abdominoplasti de uygulanarak karın bölgesi yeniden yapılandırılabilir ve implant materyalleri ile karşılaşılan sorunlar ortadan kaldırılabilir.

TRAM flep 4 farklı zona ayrılmıştır. Zon 1; ipsilateral rektus kası üzerindeki cilt adasıdır. Zon 2; kontrateral rektus kası üzerindeki cilt adasıdır. Zon 3; Distal ipsilateral cilt adasından oluşur. Zon 4 ise distal kontrateral cilt adasından oluşur. 60 yaş üstü, DM olan, HT olan, sigara kullanan ve obez olgular gibi yüksek riskli grupta özellikle zon 4 kısmında olmak üzere nekroz riski atmıştır (15). Bu nedenle yaşayan deri adasını

artırmak için birçok metod geliştirilmiştir. Bunlardan biri kontrlatelal rektus abdominis kasınıda flebe dahil etmektir ama bu yöntemde yüksek oranda abdominal zayıflık ve herni gelişmesi ihtimali vardır. Bir diğeri TRAM flebi dominant inferior vaskuler pedikülü ile serbest flep şeklinde transfer etmektir. Bir başka yöntemde süpercharching pediküllü TRAM fleptir ki bu yöntemde flep perfüzyonunu arttırmak için derin inferior epigastrik ven ve/veya artere defekt alana taşınmasından sonra mikrovaskuler anastomoz yapılır. Bu iki yöntemdede TRAM flebin yaşayan deri adası miktarı önemli bir oranda arttırılır (16,17,18). Bu iki yöntemin güvenilirliği kanıtlanmış olmasına rağmen bu yöntemler mikrocerrahi tekniği gerektirir.

Bir flebin tamamı ile kaldırılmasından veya transferinden önce normal kan dolaşımının cerrahi girişim ile kesilmesine delay prosedürü denilmektedir. Bu prosedürden kazanılan yararlar ise delay fenomeni adı verilmektedir. Delay fenomeninde, flebin pedikülüne longitudinal erişim arttığından ve böylece random deri bölümü yaşayabilirliği fazlalaştığından flebin yaşamakta olan alanı da arttırılmış olmaktadır.

Klinik pratikte, cerrahi delay

- a) Yaşama miktarı (uzunluğu) bilinmeyen bir flebi yaşayabilir olmasını sağlamak için
- b) Transfer edildikten sonra katlanma veya bükülme tehlikesi olduğunu bildiğimiz bir flebin dolaşımını arttırmak için,
- c) Belli bir süre ile flep aksındaki damarların stratejik ligasyonu ile bilinen bir flebin yaşama miktarının (uzunluğunu) arttırmak için kullanılmaktadır (15).

Flep cerrahisinde delay işleminin kullanılması, ilk flep uygulamalarına kadar gitmektedir. Tagliacozzi'nin 16. yüzyılda tanımladığı burun rekonstruksiyonu yönteminde, distal pediküllü kol flebinin buruna getirilmeden önce iki paralel insizyon ve cildin dekole edilmesi ile 'ameliyatın şiddetine dayanacak kadar güçlendirilmesi' önerilmektedir (19). Deri vasküler anatomisi aydınlatılıncaya kadar çok yaygın olarak kullanılmasına karşın delay fenomeninin mekanizması tam olarak açıklanamıştır. Uygulamada yapılan işlem hemen her zaman aynı olmasına karşın, altta yatan fizyolojik süreci açıklamak için çok sayıda çalışma yapılmış ve her yeni bulgu yeni bir varsayım ortaya atılması ile sonuçlanmıştır. Braithwaite 1951'de delay sırasında oluşan iskeminin

dokudaki venlerin genişlemesine yol açtığını ve böylece flebin daha iyi kanlandığını ileri sürmüş, 1964'de Valender olayın tamamen non-spesifik bir enflamatuvar yanıt olduğunu iddia etmiştir (19). McFarlane delay işleminin dokuları iskemiye alıştırmak anlamına geldiğini söylemiş, Myers ve Cherry de 1969'da delay fenomeninin oluşabilmesi için gerekli uyarının iskemi olduğunu belirtmiştir (20). İskeminin yanısıra sempatik denervasyon üzerinde de çok sayıda çalışma yapılmıştır. 1974 yılında Reinisch flep kaldırılırken oluşan sempatektominin arterovenöz şantların açılmasına ve bunun da kanın kapillere geçmeden kısa devre yapmasına neden olduğunu iddia etmiştir. Reinisch'e göre delay sırasında da aynı olay gelişmekte ancak kan dolaşımı fazla azalmamış olan doku bu kısa devreden kendisini koruyabilmektedir (21). Finseth ve Cutting 1978'de delay fenomeninin gerçekleşmesinde iki faktörün birden etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir: Dokuyu besleyen damar sayısının azalması dokuyu iskemiye hazırlamakta, sempatik denervasyon ise var olan damarların dilatasyonuna neden olmaktadır (22).

Pearl 1981'de yayınlanan makalesinde, flep kaldırılırken oluşan sempatektomi nedeni ile sempatik sinir uçlarındaki tüm granüllerin dokuya boşaldığını, açığa çıkan nörotransmitterlerin yine sempatektomi nedeni ile sinir uçlarından geri alınamadığını, bunun da dokuda 16-30 saat boyunca hiperadrenerjik bir duruma neden olduğunu ileri sürmüştür. Yeterli kan dolaşımı olmayan fleplerinde bu duruma dayanamadığını ve nekroz geliştiğini belirtmiştir. Delay işlemi sırasında ise dolaşım fazla azalmadan hiperadrenerjik durum yaratıldığından, doku bu dönemi atlatabilmektedir. Daha sonra flep kaldırıldığında sempatik sinir uçlarındaki granüllerin tümü boşalmış ve dokudaki nörotransmitterler yıkılmış olduğundan ikinci bir hiperadrenerjik durum yaşanmamaktadır (23).

1988'de Jonsson ve ark. Velander'in görüşlerine geri dönmüşler ve delay sırasında gelişen olayları dokunun travmaya verdiği inflamatuvar yanıt olarak değerlendirilmişlerdir. Buna göre delay sonrasında yara iyileşmesinin bir parçası olarak insizyon yakınındaki damarlar genişliyor, ardından yaranın hemen yakınında anjiogenez başlıyor ve yaklaşık 2. haftanın sonunda insizyona paralel bir kan akımı ortaya çıkıyor. Flep ikinci kere kaldırıldığında ise uzun aksına paralel olarak gelişmiş bu vasküler ağ sayesinde iskemiden fazla etkilenmediğini belirtmiştir (24).

Morris ve Taylor ise günümüzde de en geçerli teori olan, cerrahi delay periyodu

boyunca damar gelişimi olmadan arterlerin çaplarında artma olduğunu, bu artışın en fazla choke damarların olduğu seviyede olduğunu ve choke damar dilatasyonunun özellikle 48-72 saatler arasında olduğunu belirtmişlerdir (6).

Dhar ve Taylor, cerrahi geciktirme sonrası 7 günlük periyodu dört faza ayırmışlardır.

Faz 1: İlk 3 saatlik dönemde ortaya çıkan spazmdır ve 'choke' damarların hücresel elementlerinde küçük değişiklikler olmaktadır.

Faz 2: Özellikle 48-72 saat arasında flep damarlarında en fazla olarak ta 'choke' damarlar seviyesinde dilatasyon olmaktadır. Bu süreçte;

- Choke arterlerin endotellerinde yama şeklinde defektler ortaya çıkar.
- Lümen çapı genişlediği gibi damar duvar kalınlığı azalır.
- Damar duvarının tüm tabakalarında, hücrelerde artış hiperpelazi olarak ortaya çıkar,
- Düz kas hücrelerinde uzama meydana gelir.

Faz 3: 72.saatten 7.güne kadar devam eden bu süreçte dereceli genişleme damar lümeninde devam eder ve damar duvarında özellikle de media tabakasında kalınlaşma olur. Bu dilatsayon bir veya daha fazla choke damarın lümenin komşu vasküler alanda bağlantı oluşturduğu dallar ile temas etmesine kadar devam eder.

Faz 4: 7 günden sonra choke damarların kalıcı ve geri dönüşsüz bir şekilde dilate olduğu gösterilmiştir (5).

Flep modellerinde, flep yaşayabilirliğini artırmak için çok sayıda çalışma olmasına rağmen, flep yaşayabilirliğini artıran ve klinikte kullanılan güvenli tek yol vardır, bu da delay işlemidir. Hayvan modellerinde, delay yapılarak flep yaşayabilirliğinin %100 artırıldığı gösterilmiştir (5,6,16). Günümüzde pratik uygulamada ayrı cerrahi işlem gerektirse de delay işlemi halen kullanılmaktadır. Aynı zamanda delaye alternatif olacak uygulamalar da araştırılmaya devam edilmektedir.

İskemi reperfüzyon (İR) hasarı, klinikte sık karşılaşılan hücre ölümü nedenlerindendir. Koroner arter hastalıkları, tromboembolik olaylar, balon anjioplasti, kardiyopulmoner bypass, oklüzif arter hastalığı, stroke, turnike uygulanması, serbest doku transferi ve ampute olmuş parçanın replante edildiği durumlarda bu tür hasarla karşılaşılabilir. Uzun süren iskemi sonrasında kan akımının sağlanması, iskemik hücrelerin ölüm sürecini hızlandırır. Bu olayın altta yatan mekanizması halen tam olarak

anlaşılamamasına rağmen, oksijenden türeyen serbest radikaller hücre ölümünde pivot rol oynamaktadır. İR’da biyokimyasal süreç içinde üretilen ve oksijenden türeyen serbest radikaller; süperoksit (O_2), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil (OH) radikalidir (25). Reperfüzyon esnasında bu radikallerin oluşması önemli ölçüde artmaktadır. Normalde antioksidan sistem bu radikalleri hücre viabilitesine zarar vermeyecek düzeyde tutar (25,26). Reperfüzyon hasarında doku nekrozu; endotel disfonksiyonu (27), serbest radikal üretilmesi (28), nitrik oksit (NO)’in tükenmesi (29) ve sitokinlerin serbestleşmesine (30) bağlı olarak meydana gelmektedir. İskemi sonrası reperfüzyonun erken döneminde, kas dokusunun daha az oksijene maruz bırakılmasının, daha az kas nekrozu meydana getirdiği bulunmuştur (31,32,33).

İskelet kasının sıcak iskekiye maruz kaldığı çok sayıda cerrahi prosedür vardır. Buna örnek olarak, vasküler rekonstrüktif cerrahi, vasküler klemp ve turnike altında yapılan cerrahi, travma cerrahisi, amputasyon, vasküler tıkanıklık verilebilir (34). İnsan kasında sıcak iskeki 2,5 saate kadar uzatılabilir (35). Fakat iskeki süresi, travma cerrahisinde değişik nedenlerle operasyon için gecikme ve elektif cerrahide trombüs, vazospazm gibi komplikasyonlar nedeniyle uzayabilir. İskelet kasında İR hasarının şiddeti değişkendir. Kasta fonksiyon kaybı ve parsiyel nekrozdan, geniş kas kaybı sonucunda gelişen asidoz, hiperkalemi ve miyoglobünürü nedeniyle ölümle sonuçlanabilir (36).

İR yaralanmasında çalışılan temel mediyatörler, serbest radikaller ve nötrofillerdir (37,38). Çalışmalarda, direkt nötrofiller üzerine etkili ajanların, İR hasarını azaltmada faydalı olduğu bulunmuştur. İR hasarında en erken meydana gelen olay endotel hücre disfonksiyonudur ve sonunda nitrik oksit (NO) sentezi azalır (39). İn vitro çalışmalarda, NO’in diğer etkilerinin yanında, nötrofil adezyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (40). Nötrofil adezyonu ve endotel disfonksiyonu sonrasında enflamatuvar reaksiyonun reperfüzyonun erken döneminde başladığı gösterilmiştir (39) NO, endotel hücreleri ve polimorfonükleer lökositler gibi hücreler tarafından üretilen labil bir gazdır. L- arginin’den nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenir. Bu gaz labil olduğundan direkt olarak inhalasyonla uygulanması zordur. Bunun yerine çalışmalarda, NO’in prekürsörü olan L-arginin kullanılmaktadır ve bu nitrik oksit sentaz enziminin varlığında nitrik okside dönüşür (41). L-arginin, iskemik cilt ada fleplerinde reperfüzyondan hemen önce verilerek dokuyu İR hasarına karşı korumuş ve flep nötrofil sayısını azaltmıştır (42).

Kardiyovasküler cerrahide, koroner arterin oklüzyonu ve takibinde reperfüzyonu sikluslarının tekrarlanması, kalp kasını, bundan sonra gelişebilecek daha uzun süreli iskemiye daha dayanıklı hale getirir. Murry ve ark. köpek kalbinde yaptıkları çalışmada, anestezi altında köpeğin göğsünü açarak koroner artere 4 siklus halinde, 5 dakika iskemi, 5 dakika reperfüzyon uygulamışlar. Daha sonra kalbi daha uzun süre iskemiye maruz bırakmışlar. Çalışmanın kontrol grubunda ise kalbe İÖ yapmadan direk iskemi uygulamışlar. Sonuçta, İÖ yapılan grupta enfarkt alanının, kontrol grubuna göre daha az olduğunu bulmuşlar. Bu fenomen İÖ olarak tanımlanmıştır. Murry ve ark.'nın çalışması İÖ'nün ilk uygulanmasıdır (2).

İÖ iki ayrı fazda koruyucu etkisini gösterir. Erken faz; iskemiden dakikalar sonra başlar ve 2-6 saatte sonlanır. Bu faz değişik mediyatörlerin serbestleşmesi ve kompleks sinyal yollarının aktivasyonu sonucu gerçekleşir (43,44). Geç faz ise İÖ işleminden 12-24 saat sonra başlar ve 3-4 gün sonra sonlanır (44). Bu ikisi arasındaki ana fark ise; İÖ'nün erken fazında var olan proteinlerde değişiklik görülürken, geç fazında dokuda yeni hücre koruyucu proteinler sentez edilmektedir (45). Ayrıca hayvan çalışmaları, İÖ'nün erken ve geç dönemde farklı koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Erken etkide sadece doku ölümü engellenirken, geç etkide buna ilaveten doku fonksiyonu da korunmaktadır (45). Bu nedenle İÖ miyokardı uzun dönemde (48-72 saat) iskemik olaylardan daha iyi korumaktadır.

İskelet kas flebinde ise ilk olarak 1992 tarihinde Mounsey (46) İÖ'nün koruyucu etkisini göstermiştir. Araştırmacılar yaptıkları deneysel çalışmada domuz kullanılmışlar ve hayvandan kaldırılan 8x11 cm'lik latissimus dorsi ada flebine, 10 dakika iskemi 10 dakika reperfüzyon olacak şekilde, 3 defa İÖ yapmışlar. Daha sonra flepleri 4 saat sıcak iskemiye maruz bırakmışlar. Bu çalışmada, İÖ yapılan kas flebinde nekroz oranının daha az olduğunu gösterilmiştir. Bu etki, İÖ'nün erken dönemde ortaya çıkan koruyucu etkisine bağlı olarak meydana gelmiştir. Takibinde Carrol ve ark. (47), sıçan latissimus dorsi flebinde İÖ'nün erken ve geç dönemde ortaya çıkan koruyucu etkisini göstermişlerdir. Bu çalışmada nekroz oranı, total kas alanına bölünerek yüzde olarak hesaplanmıştır ve kontrol grubunda meydana gelen %24'lük nekroz oranı, İÖ yapıldıktan sonra erken dönemde flep iskemiye maruz bırakılırsa %14, geç dönemde iskemiye maruz bırakılırsa %11 olarak bulunmuştur. Bu da İÖ'nün kas flebinde erken dönemde ve geç dönemde koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir. Pang ve ark. da (48)

domuz latissimus dorsi kas flebine, flep kaldırılmadan önce İÖ yaparak, kas flebinde nekrozun %44 oranında azaldığını göstermişlerdir. Gürke ve ark. (49) ise, ratın arka ekstremitesinde yaptıkları çalışmada, iskemik önkoşullamanın sadece kastaki enfarkt alanını azaltmadığını, aynı zamanda İÖ yapılan grupta postiskemik kas fonksiyonunun daha iyi olduğunu göstermişlerdir.

İÖ ile ilgili çalışmaların çoğunluğu kas flepleri üzerinde yapılmıştır. İlk defa Zahir ve ark. (50) tarafından İÖ'nün deri ve kas-deri flepleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Ratlarda yapılan çalışmada, deri flebi modeli olarak ratın sırtından kaldırılan deri flebini ve kas-deri flebi modeli olarak rektus abdominis kas-deri flebini kullanmışlar. İÖ işlemi sonrasında flep pedikülünü klempleyip fleplere 0, 2, 4, 6, 10 ve 14 saat iskemi uygulamışlar. Deri flep modelinde, İÖ'dan sonra flebe 6, 10 ve 14 saat iskemi uygulanınca, İÖ'nün kontrol grubuna göre koruyucu etkisini gösterdiğini bulmuşlar. Bu kas flebinde daha belirgin bulunmuştur ve 2, 4, 6 ve 10 saatlik iskemide kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur. İÖ yapılarak kritik iskemi zamanı (flebin %50'sinin nekroze gittiği iskemi zamanı), deri flep modelinde 6,9 saatten 12,4 saate ve kas-deri flebinde 3,6 saatten 9,2 saate yükseltilmiştir.

İÖ sistemik olarak ta iskemiyeye karşı dokuları korumaktadır. Kharbanda ve ark. (51) insan kolunda yapmış oldukları çalışmada, İÖ'nün uzak bölgede de koruyucu etki gösterdiğini bulmuşlardır. Aynı çalışmada yazar, domuz modelinde arka ekstremiteye yapılan İÖ'nün kalpteki enfarkt boyutunu azalttığını göstermiştir.

İÖ'nün İR hasarından korumada etki mekanizması karışıktır. NO (52), bradikinin (53), adenosin (54), K ATP kanalları (55), ısı şok proteinleri (56), cyclooxygenase 2 (57) gibi mediyatörlerin İÖ'da rol oynadığı gösterilmiştir.

İÖ, dokudaki perfüzyonun fonksiyonel kapasitesini artırır ve reperfüzyon hasarı sürecinde meydana gelen lökosit aracılı enflamasyonu azaltır (58,59). Mitokondriyal ATP bağımlı K kanalları İÖ'da efektör mekanizmada rol oynamaktadır (55). Moleküler düzeyde Mitokondriyal K ATP kanalları gösterilememiş olsa da, K ATP kanalını açan ilaçlar (diazoxide) İÖ gibi etki gösterirken (58,59), K ATP kanalını kapatan ilaçlar (glibencramide) İÖ'nün etkisini ortadan kaldırmaktadır (55).

Serbest flebin revaskülerizasyonu tamamlanıncaya kadar kaldığı iskemiyeye primer iskemi denilmektedir. Serbest flep transferi esnasında birkaç saat süren primer iskemi vardır ve bu da flep yaşaması için bir tehlike arz etmemektedir. Sekonder iskemi ise,

revaskülerizasyondan sonra arter ve ya vende trombüs, king ve eksternal bası gibi nedenlere bağlı meydana gelen ikinci iskemik periyottur ve İÖ'nün sekonder iskemiye karşı da koruyucu olduğu saptanmıştır (60).

Klinik uygulamada total flep nekrozu ile oldukça nadir karşılaşılmaktadır. Fakat parsiyel nekroz daha sıktır. Pediküllü transvers rektus abdominis flebinde parsiyel nekroza, %30 gibi büyük bir sıklıkla karşılaşılmaktadır (22). Bu komplikasyonun İÖ ile önemli ölçüde azaltılabileceği düşünülmektedir. En son çalışmalar, standardize edilmiş ve iyi planlanmış flep modelleriyle, flep nekrozunda önemli azalma sağlandığını göstermiştir. Fakat klinik uygulamada flepte nekrozu azaltmak amacıyla, pedikülün aralıklı klemplenip / reperfüze edilmesi esasına dayanan İÖ kullanılmamaktadır. Çünkü bu işlem operasyon süresini uzatacaktır (61).

İÖ, reperfüzyon hasarından korunmada oldukça faydalı olmasına rağmen, klinik kullanımı şu anda sınırlıdır. Çünkü sağlam dokuya iskemi yapılması gerekmektedir ve zaman alıcı bir işlemdir. Fakat delay işlemi iki operasyon gerektirdiğinden İÖ uygulamak için gereken zaman gözardı edilebilir. İskemiye uğramış organın reperfüzyon hasarından korunmasında etkisi gösterilmiş ve iskemi / reperfüzyon siklusları kısa olan iskemik sonkoşullamanın (İS)'nin kullanılması da bir diğer seçenektir (62).

Bu çalışmada, sıçanlarda farklı delay yöntemlerini TRAM flepte karşılaştırarak en etkili delay yöntemini belirlemeyi ve iskemik önkoşullamanın delay yöntemine bir alternatif olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Bakım ve Kullanım Kurulu izni ve onayı alınarak yapılmıştır.

Deney hayvanı olarak, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi tarafından temin edilen ve ağırlıkları 300-450 g arasında değişen 40 adet erkek Wistar cinsi sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları oda ısısında (21-24°C), ayrı ayrı kafeslerde tutulmuştur. Deney süresince standart rat yemi ve musluk suyu verilmiştir.

Bir kontrol grubu, 3 adet Delay grubu ve bir adet iskemik ön koşullama grubu planlandı. Cerrahi işlem, hayvanlar tartıldıktan sonra genel anestezi uygulanarak yapılmıştır. Genel anestezi sağlamak amacıyla hayvana 35 mg/kg xylazine ve 10 mg/kg ketamin intramusküler olarak verilmiştir. Cerrahi işlem sırasında ihtiyaç olduğu takdirde intramusküler olarak ek doz ketamin yapılmıştır.

Anesteziyi takiben sıçanların abdomen derisi ve kasık bölgesi tıraşlandı ve sonra povidon iodine ile temizlendi.

3.1. Deney Protokolü

40 adet sıçan, her grupta 8 adet sıçan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Cerrahi uygulanan tüm hayvanlara, fleplerine zarar vermemeleri için, röntgen filminden yapılmış boyunluklar takıldı.

Grup 1: Kontrol grubu.

Grup 2: Delay grubu 1

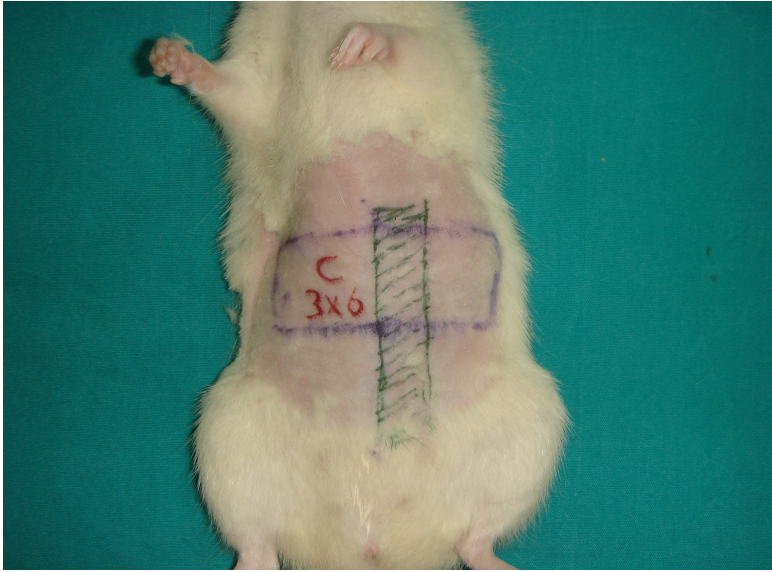
Grup 3: Delay grubu 2

Grup 4: Delay grubu 3

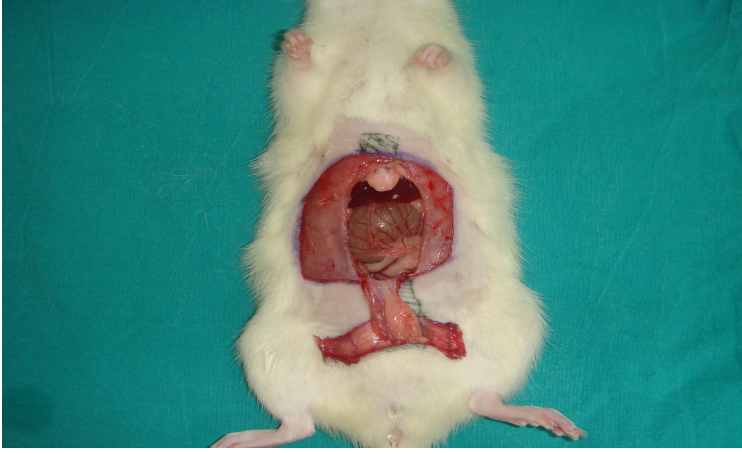
Grup 5: İskemik önkoşulama grubu.

3.1.1. Grup 1

Cerrahi işlemden önce ketamine ve xylazine ile genel anestezi yapıldı. Çalışmamızda Özgentaş tarafından daha önce tanımlanan rat TRAM flep modeli kullanıldı (63). Ksifoid ve simfizis pubisin arasında geçen hattın orta noktası umblikus olarak işaretlendi. Üst abdomenden 6x3 cm'lik flep, kaudal marjini göbek noktasında olacak şekilde dizayn edildi. İşaretlenen deri insizyonları yapıldı ve sol rektus abdominis kası süperior kenarından kesildi, superior derin epigastrik damarlar bağlandı ve anterior rektus kası medial ve lateralden insize edildi. Kas-deri flebi posterior rektus kılıfıyla beraber simfisiz pubise kadar kaldırıldı. Oluşan muskulofasyal defekt primer kapatıldı. 6x3 cm'lik silikon yaprak flep yatağına yerleştirildi ve yara yatağından revaskularizasyon engellenmiş oldu. Ardından TRAM flep orijinal yatağına 3-0 atravmatik nonabsorbabl dikişlerle dikildi. Grup 1 ve grup 5'te ilk cerrahi işlemden 1 hafta, grup 2, grup 3 ve grup 4'te ise ilk cerrahi işlemden 2 hafta sonra yaşayan deri adası ölçümleri yapıldıktan sonra sıçanlar sakrifiye edildi.



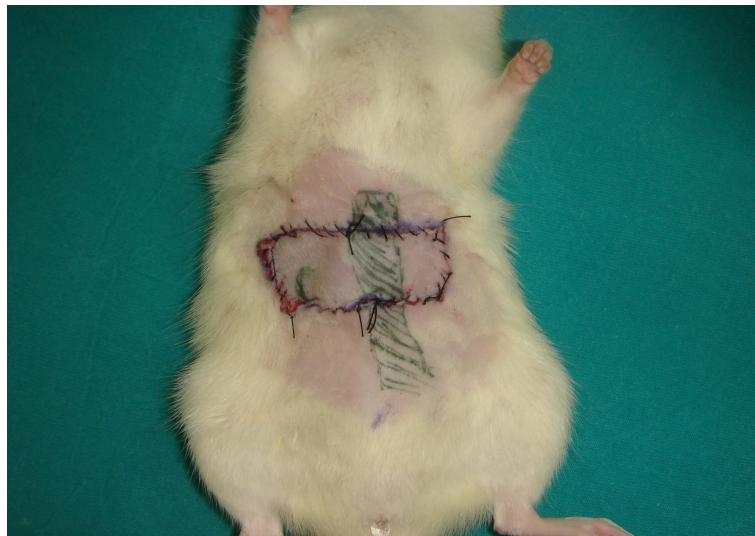
Şekil 3.1. TRAM flebin planlanması.



Şekil 3.2. TRAM flebin kaldırılmış hali.



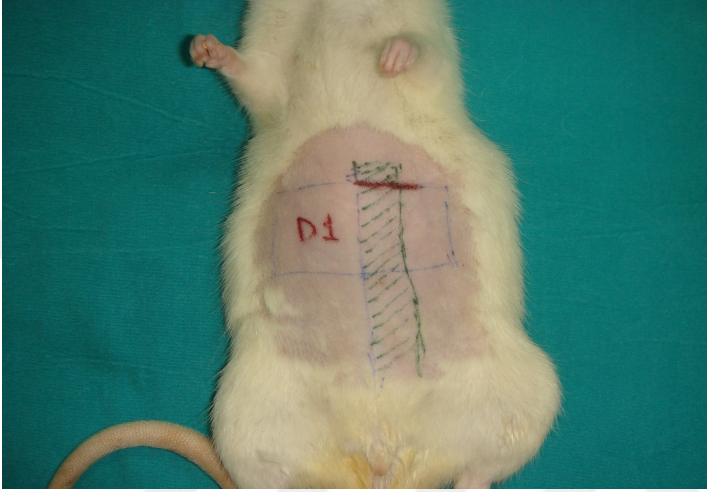
Şekil 3.3. Rektus fasyası primer kapatıldı.



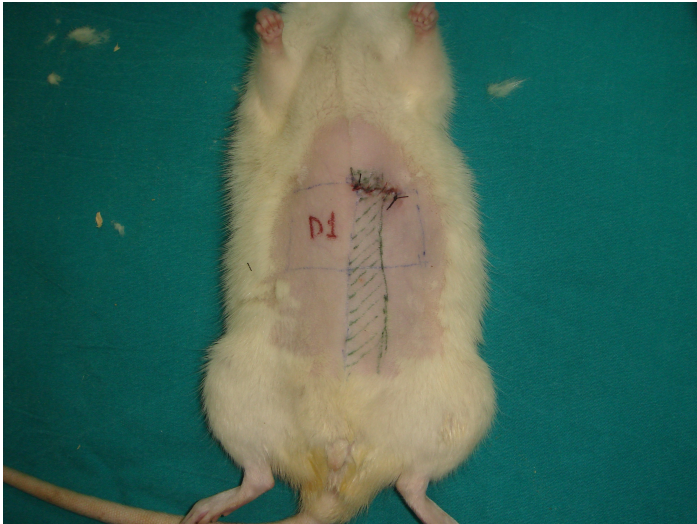
Şekil 3.4. Flep tekrar olduğu yere suture edildi.

3.1.2. Grup 2

Ksifoidin sol tarafından horizontal olarak yaklaşık 1,5 cm yapılan insizyonla rektus kası kesilerek sol superior derin epigastrik damarlar ortaya konuldu ve kesildi. İnsizyon primer kapatıldı. Bir hafta sonra grup 1'deki ile aynı şekilde TRAM flep kaldırılıp yerine suture edildi.



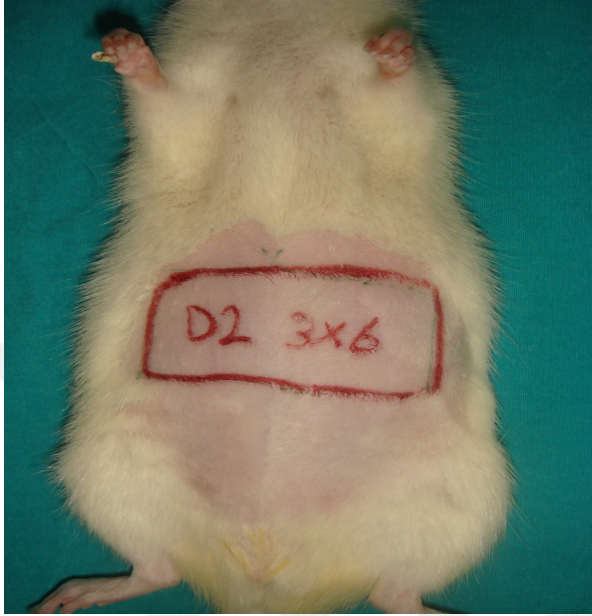
Şekil 3.5. Ksifoidin sol tarafından insizyonun planlanması.



Şekil 3.6. Superior epigastrik damarlar kesildikten sonra insizyonun kapatılmış hali.

3.1.3. Grup 3

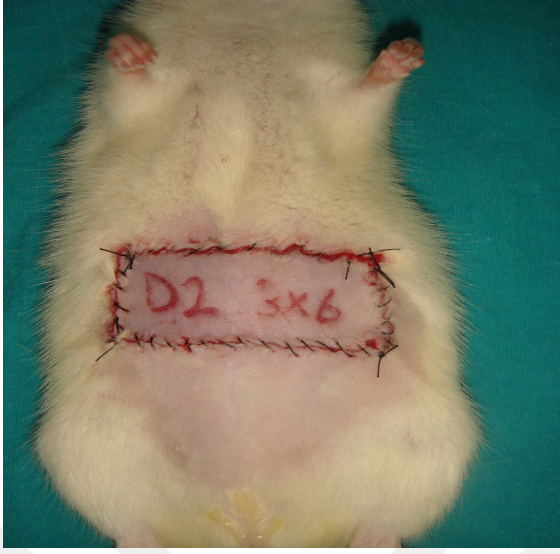
Planlanan flebe sadece cilt insizyonu yapıldı ve flep kaldırılmadan tekrar yerine dikildi. 1 hafta sonra Grup 1'deki işlemler aynen yapıldı.



Şekil 3.7. Flebin planlanması.



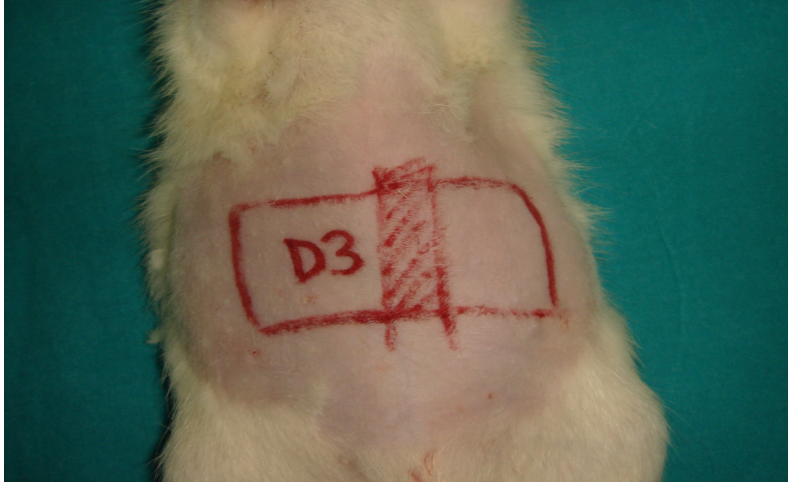
Şekil 3.8. Planlanan flebe sadece cilt insizyonu yapıldı.



Şekil 3.9. İnsizyonun dikilmiş hali.

3.1.4. Grup 4

Grup 3'teki gibi cilt insizyonu yapıldı ayrıca grup 2'deki gibi sol superior derin epigastrik damarlar ortaya konuldu ve kesildi. Bir hafta sonra grup 1'deki gibi flepler kaldırıldı ve tekrar yerine suture edildi.



Şekil 3.10. Flebin planlanmış hali.



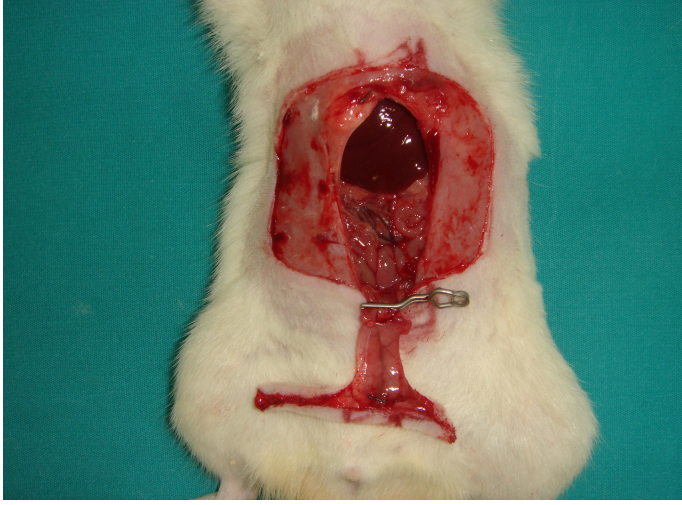
Şekil 3.11. Hem cilt insizyonu yapıldı hemde süperior epigastrik damarlar kesildi.



Şekil 3.12. İnsizyonun suture edilmiş hali.

3.1.5. Grup 5

Tarif edilen flepler kaldırıldıktan sonra, pediküldeki arter ve vende akımı kesecek şekilde 12x4 mm boyutlarında mikrovasküler klempler ile rektus kasının distal kısmı klemplenerek iskemik önkoşullama yapıldı. Bir saat süre ile 10 dakika kapalı (iskemi), 10 dakika açık (reperfüzyon) olacak şekilde toplam 3 siklus uygulandı. İskemi periyotlarından sonra pedikülde akımın kontrolü lup ile yapıldı.



Şekil 3.13. Kaldırılan flepe iskemi uygulanıyor.

Son cerrahi işlemden 1 hafta sonra tüm sıçanlar içinde eterli pamuk bulunan kuvözlere atılarak sakrifiye edildi.

3.2. Canlı Flep Alanının Ölçülmesi

Grup 1 ve grup 5'teki sıçanlar cerrahi işlemden 7 gün sonra, grup 2, grup 3 ve grup 4'teki sıçanlar ilk cerrahi işlemden 14 gün sonra sakrifiye edildi ve işlem esnasında yapıldığı gibi supin pozisyonda ameliyat masasına tespit edildi. Yaşayan ve nekroza giden flep alanlarının haritası asetat kâğıdına çizildi. Bu çizimler milimetrik kâğıt üzerine aktarıldı. Yarım kareler bir, yarımından az kareler sıfır kabul edilerek nekroz ve yaşayan alanlar mm² olarak hesaplandı.

3.3. Mikroanjiyografi

Her bir gruptan 2 deneğe mikroanjiyografi yapıldı. Mikroanjiyografi kontrol ve İÖ grubunda cerrahi işlemden 1 hafta sonra delay grublarında ikinci cerrahiden 1 hafta sonra uygulandı. Sıçanın karotid arterinden ortalama 20-25 ml kurşun oksit solusyonu sistemik olarak enjekte edildi. Ardından sıçanlar 4°C'de buzdolabında ortalama 4 saat bekletildi. Bu süre sonunda flepler alındı ve direk grafi çekildi.

3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

Yaşayan flep alanının toplam flep alanına yüzde olarak oranı hesaplanarak gruplar karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versiyon 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA) yazılımı kullanıldı. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farkı analiz etmek için; Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili gruplar arasında anlamlı farkı analiz etmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %5'lik hata payı ($\alpha=0,05$) ile değerlendirildi.



4. BULGULAR

Son işlemden 7 gün sonra sıçanlar sakrifiye edilerek nekroze giden ve sağlıklı flep alanlarının ölçümü milimetrik kâğıt kullanarak yapıldı. Yaşayan kısımların ve fleplerin toplam alanları hesaplandı. Daha sonra fleplerin yüzde kaçının sağlam kaldığı hesaplandı. Çizelge 4.1’de her gruptaki fleplerin canlı kalan alanlarının, total flep alanlarına oranı, yüzde olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Gruplarda fleplerin canlı kalan alanlarının yüzdesi (%).

No	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
1	41	100	88	80	60
2	52	80	42	80	58
3	39	100	68	100	52
4	40	100	62	60	62
5	41	100	42	60	48
6	40	100	58	100	58
7	41	80	40	58	52
8	46	80	40	64	60
Ortalama	42.5±0.46	95±1.03	55±1.85	75±1.77	56.2±0.75

Grup 1’de yaşayan flep alanları yüzdelерinin ortalaması 42.5±0,46, grup 2’de bu ortalama 95±1,03, grup 3’te bu ortalama 55±1,85 ve grup 4’te bu ortalama 75±1,77 olarak grup 5’te ise bu ortalama 56.2±0,75 olarak bulunmuştur.

Bu beş grup birlikte Kruskal-Wallis Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında fark bulunduğ u için Mann-Whitney U Testi kullanılarak ikili gruplar karşılaştırıldı. Beş grup arasında yaşayan flep alanları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup 2, grup 4 ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, grup 3 ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kontrol grubu ile grup 2 karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). Buna göre dominant vasküler pedikül kesilerek delay yapılan grupta yaşayan flep alanı kontrol grubundan daha fazladır. Mikroanjiyografide de kontrol grubunda flep periferine doğru giderek azalan kan akımı gözlenirken grup 2 delay grubu mikroanjiyografisinde flepte tama yakın kan akımı saptanmıştır.

Kontrol grubu ile grup 3 karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,147). Buna göre sadece cilt insizyonu ile delay

yapılan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı yaşayan flep alanı açısından bir fark yoktur. Grup 3'e yapılan mikroanjiyografide de kontrol grubuna benzer şekilde flep periferine doğru gidildikçe azalan kan akımı saptanmıştır.

Kontrol grubu ile grup 4 karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). Buna göre hem dominant vasküler pedikülün kesilip, hem de cilt insizyonun beraber yapıldığı delay grubunda yaşayan flep alanı kontrol grubundan daha fazladır. Grup 4'e yapılan mikroanjiyografide flepte tama yakın kan akımı saptanmıştır.

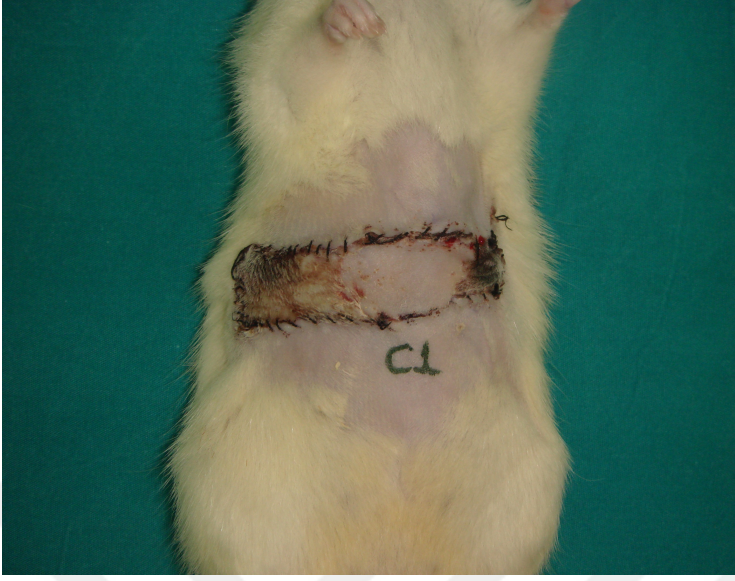
Kontrol grubu ile grup 5 karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,005$). Buna göre İÖ yapılan grupta yaşayan flep alanı kontrol grubundan daha fazladır. Grup 5'e yapılan mikroanjiyografide kontrol grubuna göre flep periferinde daha fazla kan akımı saptanmıştır.

Daha sonrada flep yaşaması üzerinde olumlu etki sağladığı gösterilen grup 2, grup 4 ve grup 5 Mann-Whitney U testi kullanılarak birbiri ile karşılaştırıldı.

Grup 2 ile grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). Buna göre dominant vasküler pedikülün kesilerek delay yapılan grupta yaşayan flep alanı İÖ yapılan grupta yaşayan flep alanından daha fazladır.

Grup 4 ile grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,011$). Buna göre hem dominant vasküler pedikülün kesilerek, hem de cilt insizyonu yapılarak delay uygulanan grupta yaşayan flep alanı İÖ yapılan gruptan daha fazladır.

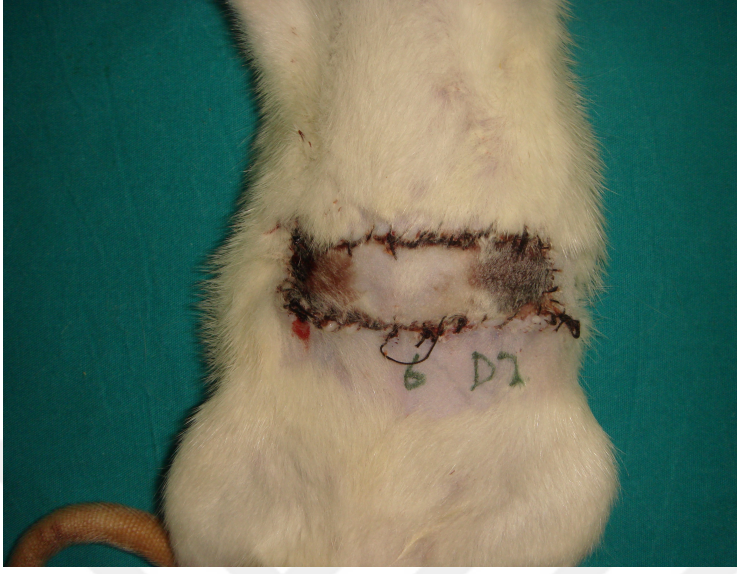
Grup 2 ile grup 4 karşılaştırıldığında; yaşayan flep alanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,043$). Buna göre sadece dominant vasküler pedikülün kesilerek uygulanan delay ile hem dominant vasküler pedikülün kesilip, hem de cilt insizyonu yapılarak uygulanan delay grupları arasında yaşayan flep alanları arasında anlamlı bir fark yoktur.



Şekil 4.1. Kontrol grubunda flepteki nekroz alanları.



Şekil 4.2. Grup 2’de tama yakın canlı flep alanı.



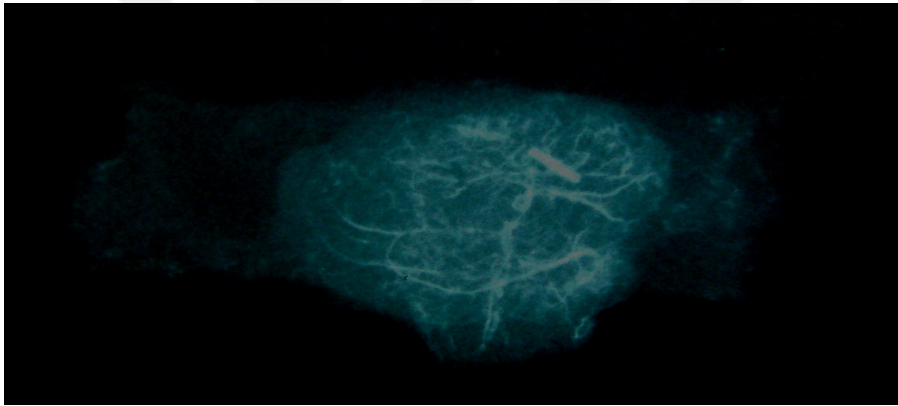
Şekil 4.3. Grup 3'te kontrol grubundaki benzer nekroz alanları.



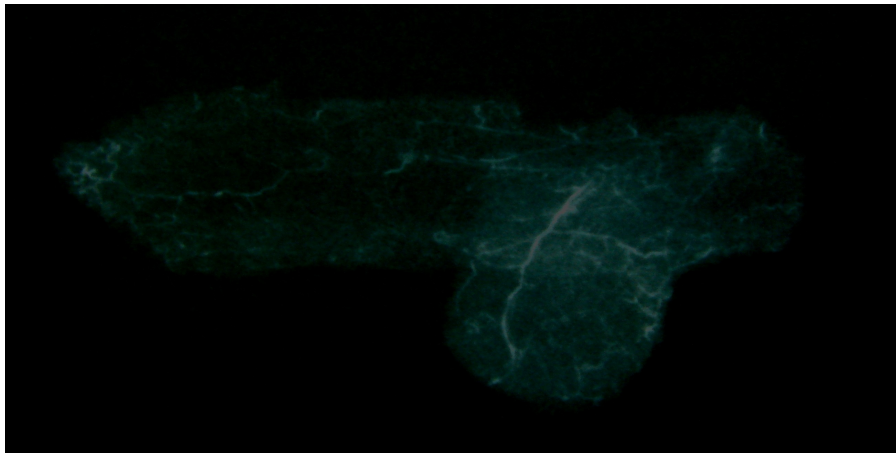
Şekil 4.4. Grup 4'te hemen hemen tamamına yakın canlı flep alanı.



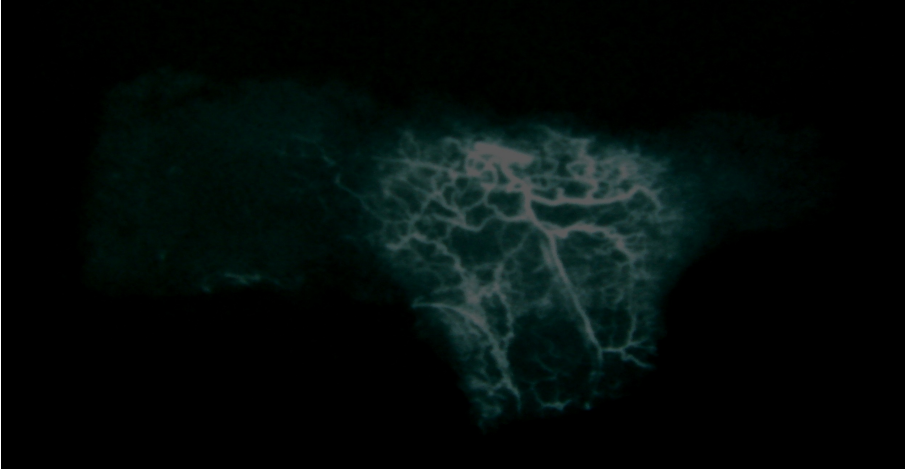
Şekil 4.5. Grup 5'te parsiyel nekroz alanları.



Şekil 4.6. Kontrol grubu mikroanjiyografi, flep periferine doğru azalan kan akımı mevcut.



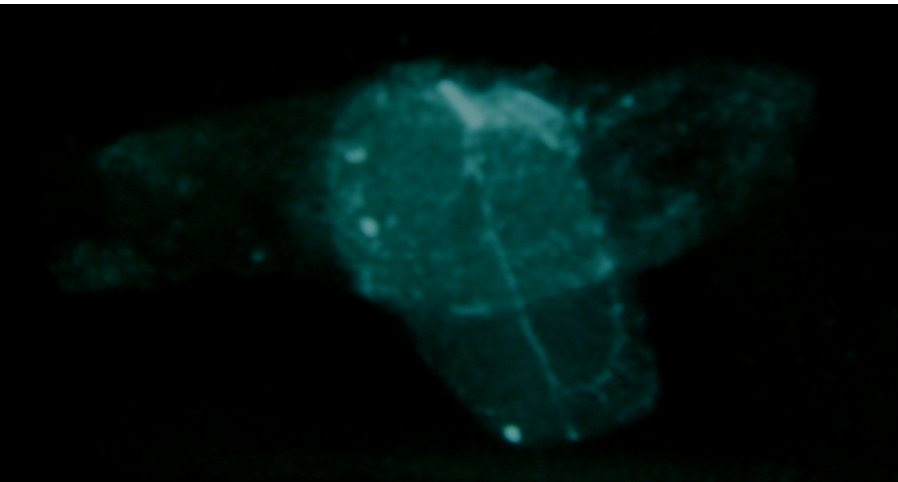
Şekil 4.7. 1.Delay grubu mikroanjiyografi, flepte tama yakın kan akımı.



Şekil 4.8. 2.Delay grubu mikroanjiografi, kontrol grubuna benzer kan akımı.



Şekil 4.9. 3.Delay grubu mikroanjiografi, flepte tama yakın kan akımı mevcut.



Şekil 4.10. İO grubu. Kontrol grubuna göre daha fazla kan akımı mevcut.

5. TARTIŞMA

Flep cerrahisinin de iki önemli komplikasyon vardır; bunlardan birincisi, pediküllü fleplerde yetersiz kan akımı nedeniyle parsiyel flep nekrozu, ikincisi ise serbest doku naklinde flebin parsiyel veya tamamen kaybına neden olacak İR hasarıdır. Baş boyun ve meme rekonstrüksiyonlarında kullanılan pediküllü fleplerde parsiyel flep nekrozu %25 oranında gözlenmektedir (64,65). Bu komplikasyonlar, hastanede kalış süresini ve cerrahi girişim sayısını artırmaktadır. TRAM flebin genellikle postmastektomi defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanıldığını düşünürsek, flepte görülecek herhangi bir kayıp rekonstrüksiyonun başarısızlığı yanında operasyon sonrası kemoterapi ve radyoterapide gecikmeye neden olacaktır.

Flepler dizayn edilirken, aksiyel paternli flep tercih edilerek ve fasya gibi yapılar flebe dahil edilerek pediküllü fleplerde nekroz oranı azaltılabilir (66,67). Ayrıca flebe cerrahi delay yaparak, nekroz oranı azaltılabilir. Tanım olarak delay; dokuyu kronik sublethal iskemiye maruz bırakarak, flep yaşayabilirliğini artırma işlemidir ve 16. yüzyıldan beri kullanılmaktadır (19). Delay işleminde hipoksiye cevap olarak flepteki aksiyel choke damarları büyür (5). Fakat bu işlem, 1-2 hafta aralıkla ikinci bir operasyonu gerektirmektedir ve tedavi süresini uzatmaktadır. Delay yapılan fleplerde delay yapılmadan kaldırılan fleplere göre daha fazla yaşama ve daha az nötrofil infiltrasyonu gösterilmiştir (68). Ayrıca delay yapılan fleplerde anjiogenezi uyaran bFGF (basic fibroblast growth factor) seviyesi delay yapılmayan gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Delay sonrası flap canlılığını artmasından bFGF'inde rolu olduğu sonucuna varılmıştır ama bunun için daha ileri araştırmalar gerekmektedir (40).

Çalışmada kullandığımız superior abdominal yerleşimli inferior epigastrik tabanlı TRAM flep daha önce Özgentaş tarafından tanımlanmış ve insanda uygulanan superior epigastrik damar pediküllü TRAM flebe en çok benzeyen model olduğu saptanmıştır (63). Hem ratdaki hem de insandaki pediküllü TRAM flepte perfüzyon nondominant vasküler pedikülden sağlanmaktadır.

Seify ve Bilkay yaptıkları çalışmada ise cerrahi delaye alternatif olarak insan vasküler endotelyal (human vascular endotelyal growth factor 'VEGF') büyüme faktörünün etkilerini araştırmışlardır. Kontrol grubunda gözlenen %50'lik nekroza karşılık VEGF kullanılan grupta perfüzyon anlamlı olarak artmış bulunmuştur (69).

VEGF'nin subkutanöz uygulamasının perfüzyonu en fazla arttırdığı saptanmıştır (70). Tyner ve ark. ise ratlarda TRAM flep nekroz oranını azaltmak için PDH-K (pyruvate dehydrogenase kinase) inhibitörü dikloroasetat kullanmışlardır ve flep canlılığını artırmışlardır (71). Karacaoğlu ve ark. ise flep etrafına epinefrin enjeksiyonu ile de flep canlılığını artırmışlardır (72). Zhang ve ark. ise VEGF plasmid DNA'sını silipofektamin ile incorpore ederek rat üst karın duvarı subkutan fasyal tabakasına enjekte etmişlerdir. Sonuçlarında flebin perfüzyonunda anlamlı oranda artma saptamışlardır (73). Fakat bu ajanların klinikte henüz kullanımları yoktur.

Çalışmamızda flep sirkulasyonunu artırmak amacıyla farklı delay yöntemleri ve İÖ modeli kullanılmıştır. Grup 1 delay modelinde dominant derin superior epigastrik damarlar operasyondan bir hafta önce bağlandı ve bunun TRAM flepte yaşayan deri adasını arttırdığı saptandı. Daha önce Özgentaş ve ark. ratlarda yaptığı çalışmada bu delay modelinin yaşayan deri adasını artırmadığı saptanmışken domuz TRAM flep modelinde yapılan bu delay işleminin ise sonuçları bizim çalışmamızla benzer çıkmıştır (16).

Delay grup 2'te olduğu gibi sadece cilt adasını keserek yaptığımız delay yönteminde ise yaşayan deri adasında artma saptanmıştır fakat bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özgentaş ve ark. yaptığı çalışmada ise yaşayan deri adasını artıran istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptanmıştır (16).

Delay grup 3'te ise hem deri adası hem de dominant vaskule pedikül kesilmiş ve yaşayan deri adasında artma saptanmıştır. Grup 3 ve Grup 2 karşılaştırıldığında ise aralarında yaşayan flep alanını artırmak açısından birbirlerine bir üstünlükleri saptanmamıştır.

İÖ grubunda ise yapılan işlem yaşayan deri adasını artırmış fakat cerrahi delay yöntemi kadar iyi bir sonuç çıkmamıştır.

Bugüne kadar İÖ ile delay işlemini karşılaştıran bir çalışma yapılmıştır. Zahir ve ark. ratlarda bir gruba delay diğerine İÖ, diğer gruba da Delay+İÖ uygulamıştır. Delay prosedürü sadece planlanan flebe cilt insizyonu yapılarak uygulanmış ve İÖ protokolüde bizim çalışmamızda uyguladığımız gibi yapılmıştır. 3 grupta da yaşayan flep alanları anlamlı bir biçimde artarken bu etki en fazla delay+İÖ grubunda gözlenmiştir. Zahir bu çalışmada delay ile İÖ uygulanan gruplar arasında yaşayan deri adasını arttırmada birbirine üstünlük saptamamıştır (74). Bizim çalışmamızda, dominant vasküler

pedikülün bağlanarak yapılan tüm delay işlemlerinin yaşayan flep alanını arttırmada İÖ'den üstün olduğu saptanmıştır. Ayrıca sadece cilt insizyonu yapılarak yapılan delay grubunda canlı flep alanı artmış olarak saptanırken istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Restifo ve ark. ratlarda 6 farklı delay yöntemini karşılaştırdığı çalışmada bütün delay yöntemlerinin etkili olduğu bulunmuş, en etkin delay yöntemi olarak ta karşı taraf rektus perforatörlerinin kesildiği ve aynı taraf dominant pedikül bağlanması olduğunu saptamışlardır (75).

Coşkunfırat ve ark. sıçan karın derisinden hazırlanan epigastrik arter perforatör flebine değişik delay yöntemleri uygulayıp yaşayan deri adasını arttırmışlardır (76).

Restifo, en etkili delay süresini belirlemek amacıyla ratlarda yaptığı çalışmasında 7 gün ve daha uzun süren delay modellerinin flep dolaşımını artırdığını ve maksimum etkinin 14 günlük delay sonrası gerçekleştiğini bulmuştur (77). Ama Restifo yaptığı klinik çalışmasında ise dominant vasküler pedikülün kesilmesinin ardından 1 hafta sonra pediküllü TRAM flep uygulanan yüksek riskli hastalarda herhangi bir komplikasyon çıkmadığını saptamıştır (78) ve başka bir klinik çalışmasında da 7 ile 14 gün uygulanan delay modellerini karşılaştırmış ve aralarında bir fark saptamamıştır (79).

İÖ, dokuya hasar vermeyecek iskemi/reperfüzyon siklusları tekrarlanarak, dokuda, bundan sonra gelecek olan iskemi periyodu ve iskemi/reperfüzyon için koruyucu ve adaptif mekanizmaların uyarılması işlemidir. İÖ ilk olarak Murry (2) tarafından tanımlanmıştır. Murry köpek kalbinde yaptığı çalışmada, 5 dakika iskemi 5 dakika reperfüzyon periyodunu 4 defa tekrarlayarak, bundan sonra gelen 40 dakikalık iskemide, yaptığı bu işlemin koruyucu rolü olduğunu bulmuştur.

İÖ ile ilgili kalp ve diğer organlarda yapılan çalışmalardan sonra Mounsey ve ark. (46) bu fenomeni ilk olarak domuz latissimus dorsi flebinde kullanmışlardır. Mounsey, domuzun latissimus dorsi flebinde 3 siklus halinde, 10 dakika iskemi, 10 dakika reperfüzyon ile İÖ yapmış. Bunun sonrasında gelen 4 saatlik global iskemide, İÖ yapılan grupta kasta daha az nekroz geliştiğini göstermişler.

Bundan sonra İÖ, başka yazarlar tarafından başka flep modellerinde çalışılmıştır. Wang ve ark. (58) yaptıkları çalışmada, rat cremaster kas flebinde İÖ sonrası 4 saat iskemi yapılırken vazokonstriksiyon, trombüs ve kapiller no-reflow olmadığını göstermişler. Zahir ve ark. (50) ratta yaptıkları çalışmada, deri ve kas-deri flebi

modelinde, İÖ yapılan grupta yaşayan flep oranını, iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası, İÖ yapılmayan gruptan 2-5 kat daha fazla bulmuşlar.

Adanalı ve ark. (59), İÖ'nün ratta kas flebi üzerinde erken ve geç etkisini araştırmak için yapmış oldukları çalışmada; İÖ'nün erken etkisinin, fonksiyonel kapiller perfüzyonun, arteriyollerin çapının artmasına ve lökosit aracılı reperfüzyon hasarının azalmasına, geç etkisinin ise, sadece lökosit aracılı reperfüzyon yaralanmasının azalmasına bağlı olarak meydana geldiğini göstermişlerdir. Bu çalışma Pang ve ark. (48) tarafından domuz latissimus dorsi flebinde yapılan ve İÖ artmış kan akımı ile ilişkilidir, sonucu bulunan çalışma ile de desteklenmiştir. Öte yandan Wang ve ark. (80) yaptıkları çalışmada, İÖ'den 24 saat sonra, cremaster kas flebinde kapillerin ve arteriyollerin çapının arttığını göstermişlerdir.

Carroll ve ark. (47) yapmış oldukları rat çalışmasında latissimus dorsi kas flebini kullanmışlardır. Kontrol grubunda tüm kası herhangi bir işlem yapmadan, erken İÖ grubunda flebi İÖ yaptıktan hemen sonra ve İÖ'nün geç etkisini araştırdıkları grupta flebi İÖ yaptıktan 24 saat sonra kaldırmışlar. Sonuçta İÖ yapılan iki grupta kontrol grubuna göre daha az nekroz gözlenirken, her 3 grupta laser-doppler kullanılarak yapılan perfüzyon ölçümleri arasında fark bulunamamıştır. Buradan da, İÖ'nün koruyucu etkisinin, kas flebi perfüzyonunda değişiklikten kaynaklanmadığı sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca İÖ'nün, proksimal pedikül distali besleyinceye kadar, distal parçanın iskemiye toleransını artırarak etkisini gösterdiğini savunmuşlardır. Çalışma sadece kasın distalindeki zonda İÖ'nün etkilerini araştırmıştır.

İÖ'nün etkisini ve nasıl etkili olduğunu anlamak için yapılan çalışmalarda, daha çok kas ve kas-deri flep modelleri kullanılmıştır. İÖ ile ilgili deri flep modelinde ilk çalışmayı, Zahir ve ark. (50) yapmıştır. Araştırmacılar ratta deri ve kas-deri fleplerinde yaptıkları çalışmada İÖ'nün her iki flep modelinde de İR hasarına karşı koruyucu rolünün olduğunu bulmuşlar. Bu korucuyucu etkinin, deri flebinde, kas-deri flebine göre daha uzun süre iskemi sonrası meydana geldiğini göstermişler. Bu da derinin iskemiye kasa göre daha dayanıklı olmasından kaynaklanabilir.

Mikrovasküler cerrahide İR yaralanması önemli bir problemdir. Özellikle serbest doku nakli ve replantasyonda primer iskemi ve sekonder iskemi sorun olarak varlığını devam ettirmektedir. Flep transferinde, primer iskemi süresi genelde kısa olduğu için sorun yaratmamaktadır. Fakat amputasyonlarda primer iskemi süresi sorun olarak

karşımıza çıkmaktadır. Serbest fleplerde asıl sorun sekonder iskemiden kaynaklanmaktadır. Çünkü sekonder iske mi sürecinin farkına varılması, olgunun ameliyata alınması ve sorunun çözülmesi hayli uzun bir süre alacaktır. Coşkunfirat ve ark. (60) ratta epigastrik deri flep modelinde yaptıkları çalışmada, İÖ yaptıkları fleplere önce 2 saat iske mi ve 24 saat sonra tekrardan 4 saat arteryel veya venöz iske mi yapmışlar. Bu nispeten serbest doku nakli ve sonrasında gelişebilecek arter veya ven sorunlarının deneysel taklidi olarak düşünülebilir. Çalışma sonucunda İÖ'nın, geç dönemde arterden veya venden kaynaklanan iskemik olaylar üzerinde olumlu etkisinin olduğu bulunmuştur.

İÖ'nın geç ortaya çıkan etkisi, erken ortaya çıkan etkisi gibi detaylı bir şekilde çalışılmamıştır. Geç etkide proteinlerin rol oynadığına inanılmaktadır. Currie (81) yapmış olduğu çalışmada, İÖ'dan 24 saat sonra artmış ısı şok protein 70i seviyesini bulmuştur. Isı şok protein 70i'yi fazla sentezleyen transgenetik farelerde, iske mi sonrası, azalmış enfarkt alanı, azalmış lökosit aracılı inflamasyon ve daha iyi postiske mik kas kontraksiyonu bulunmuştur (82).

Kharbanda ve ark. (51) tarafından hem insan çalışması, hem de deneysel domuz çalışması yapılmıştır. İn vivo insan deneyinde bir taraftaki kola turnike ile İÖ yapmışlar. Kontrol grubunda kola herhangi bir işlem yapılmamıştır. Daha sonra turnike yardımı ile karşı kola 20 dakika iske mi yapmışlar. Çalışmada kontrol grubunda, reperfüzyonun 15. dakikasında asetilkoline endotelin cevabını önemli ölçüde azalmış olarak (endotel disfonksiyonu) bulmuşlar. Benzer şekilde domuz çalışmasında da, domuzun alt ekstremitesinde turnike ile İÖ yapıldıktan sonra, domuzun miyokardı iskemide bırakılmış. İÖ grubunda 40 dakika iske mi sonrası miyokartta nekroz oranı daha az bulunmuştur. Bundan İÖ'nın hayvan ve insanlarda sistemik etkilerinin olduğu sonucu çıkarılmıştır.

İÖ'nın deneysel çalışmalarda flep yaşayabilirliğini artırdığına dair çok sayıda veri olmasına rağmen, plastik cerrahide İÖ'nın klinik kullanımına ilişkin sınırlı sayıda veri vardır. Restifo ve Thomson 6 hastalık bir seride İÖ'nın klinik kullanımından bahsetmişlerdir (60). Bunlar 6 hastada transvers rektus abdominis muskulokütan flebini kullanmışlar. Nekroz için 5 tanesi yüksek, 1 tanesi düşük risk içeren hastada, fleplere İÖ yaparak, fleplerde nekroz oranının azaldığını göstermişler.

İÖ'nın klinikte kullanımının sınırlıdır. Cheng ve ark. (83) eldeki defekt için 13

tane pediküllü kasık flebi yapılan hasta grubunda, pedikülü daha erken ayırmak amacıyla fleplere günlük değişen zaman dilimlerinde İÖ işlemini yapmışlar. Çalışmanın sonucunda, flep pedikülünü ortalama postoperatif 8,3 günde ayırmayı başarmışlar. Bu da İÖ'nün klinik uygulanabilirliğine başka bir örnektir.

İÖ'nün hem iskemiye toleransı arttırdığı, hem de İR hasarını azalttığı deneysel çalışmalarla ispatlanmasına rağmen, bu yöntemin klinik uygulamalarda kullanılmasını engelleyen sorunlar vardır. Klasik erken ortaya çıkan İÖ ile ilgili sorun; işlem cerrahi prosedürü uzatacak ve sağlıklı doku iskemiye maruz bırakılacaktır. Klinik uygulamada ise bu sorun uzak bir organa, örneğin operasyon esnasında ekstremiteye uygulanacak İÖ ile aşılabılır. Klasik geç ortaya çıkan İÖ'nün klinik uygulanmadaki sorun ise, flebe İÖ için ek bir cerrahi ve anestezi uygulanması gerekecektir.

Ancak İÖ mekanizmaları aydınlatıldığında ortaya çıkacak veriler ile İÖ'nin İR etkisinden koruyan nedenler belirlenecek ve elde edilen veriler ışığında fleplere farmakolojik olarak manüple etme olanağı da doğacaktır.

6. SONUÇ

Ratlarda farklı delay modelleri ve İÖ'nün flep yaşayan deri adası üzerine etkisini karşılaştırdık. Sadece cilt insizyonu ile delay yapılan grup dışında hepsinin istatistiksel olarak anlamlı flep yaşayan alanlarını arttırdığını gördük.

Sadece cilt insizyonu ile delay uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı yaşayan canlı flep alanında artma saptamadık. Dominant vasküler pedikülün kesilerek delay yapılan grupta, dominant vasküler pedikül+cilt insizyonu yapılan grupta ve İÖ yapılan grupta istatistiksel olarak canlı flep alanında artma saptadık.

Dominant vasküler pedikülün kesilerek delay yapılan grupla dominant vasküler pedikül+cilt insizyonu yapılan grup arasında yaşayan flep alanını artırmada birbirine üstünlük saptamazken bu iki grubunda İÖ grubuna göre canlı flep alanını daha fazla arttırdığını saptadık.

Tüm bunların sonucunda, dominant vasküler pedikülün kesilerek yapılan delay işleminin ve İÖ'nün yaşayan flep alanını artırmada olumlu etkisi vardır ve bu etki dominant vasküler pedikülün kesilerek yapılan delay işleminde daha belirgindir.

7. ÖZET

Meme rekonstruksiyonunda halen pediküllü TRAM flep en sık uygulanan yöntemlerden biridir. Bu flebin en önemli dezavantajı deri adasında gözlenen nekrozdur. Çalışmamızda yaşayan deri adasını artırmak amacıyla farklı delay yöntemleri ve İÖ uyguladık ve sonuçlarını birbiriyle karşılaştırdık.

40 adet Wistar sıçanda 6x3 cm'lik TRAM flebini kullandık. Hayvanlar her grupta 8 adet olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubu da TRAM flep nondominant pedikülünden kaldırılıp orijinal yerine suture edildi. Grup 2'de sol TRAM flebin dominant pedikülü kesilip 1 hafta sonra flep kaldırıldı. Grup 3'te planlanan flebe sadece cilt insizyonu yapıldı ve 1 hafta sonra TRAM flep kaldırıldı. Grup 4'te hem dominant vasküler pedikül kesildi, hem de cilt insizyonu yapıldı ve 1 hafta sonra flep kaldırıldı. Grup 5'te İÖ, 10 dakika iskemi / 10 dakika reperfüzyon periyotlarının 3 defa tekrarlanması ile yapıldı. TRAM flebin kaldırılmasından 1 hafta sonra yaşayan deri alanı değerlendirildi ve yaşayan flebin total flep alanına yüzdesi kayıt edildi, her gruptan iki sıçana mikroanjiyografi uygulandı.

Sadece cilt insizyonu yapılan delay grubu dışındaki bütün grupların istatistiksel olarak anlamlı yaşayan flep deri adasını artırdığını saptadık. İÖ'nin, sıçan TRAM flep modelinde delay işlemine alternatif olup olamayacağını araştırdık ve İÖ'nin yaşayan flep alanını artırmada cerrahi delay kadar etkili olmadığını saptadık.

Anahtar sözcükler: Cerrahi delay, iskemik önkoşullama, TRAM flep.

8.ABSTRACT

Various Surgical Delay Methods and Compare with Ischemic Preconditioning in The Rat TRAM Flap

The transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) pedicled flap is applied most frequently for breast reconstruction. This flap's major drawback is necrosis of the skin paddle. We used a variety of flap delay techniques and ischemic preconditioning to increase the surviving area of the TRAM flap in rat and the results are compared in between.

We used 6x3 cm sized TRAM flap in 40 Wistar rats. One control group, 3 delay groups and ischemic preconditioning group were established (n=8 in each group). Group 1: Control group TRAM flap was elevated from non-dominant pedicle and flap was sutured to the original bed. Group 2: Delay group 1, left superior deep epigastric vessels were cut. One week later TRAM flap was elevated. Group 3: Delay group 2, only skin incision of the skin paddle was done. One week later TRAM flap was elevated. Group 4: Delay group 3, only skin incision was done and left superior deep epigastric vessels were cut. Group 5: Ischemic preconditioning group, TRAM flap was elevated. Ischemic preconditioning was performed by 3 cycles of 10 minutes of repeated ischemia/reperfusion periods and flap was sutured to the original bed. Flap viability was assessed 1 week after the surgical procedure, surviving flap area was recorded as a percentage to the whole flap area and microangiography was applied two rat each group.

Group 2, group 4, group 5 demonstrated a significantly lower area of flap necrosis than the control group. We determined IO is increase the surviving area of the TRAM flap but not effective method as many as surgical delay technique.

Key words: Ischemic preconditioning, surgical delay, TRAM flap.

9. KAYNAKLAR

1. Stephen J. Mathes and Jamie Levine. Muscle and their blood supply. Sixth Edition by Charles H. Thorne. Grabb and Smith's Plastic Surgery 2007.
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5): 1124-36.
3. Zelt RG, Olding M, Kerrigan CL, Daniel RK. Primary and secondary critical ischemia time of myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 498.
4. Picard-Ami LA, Jr, Thomson JG, Kerrigan CL. Critical ischemia times and survival patterns of experimental pig flaps. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 739.
5. Dhar SC, Taylor IG. The delay Phenomenon: The Story Unfolds. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 2079-85.
6. Morris SF, Taylor GI. The Time Sequence of the Delay Phenomenon: When is a Surgical Delay Effective? An Experimental Study. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 526-33.
7. Serafin D, Shearing C, Georgiade NG. Vascularization of the Flaps. *Plast Reconstr Surg* 1997; 60: 233-41.
8. Kerrigan CL, Daniel RK. Monitoring Acute Skin Flap Failure. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71: 519-24.
9. Manson PN, Anthenelli RM, Bulkkey G. The role of Oxygen Free Radicals in Ischemic Injury in island Skin Flaps. *Ann Surg* 1983; 198: 87-90.
10. Bartlett SP, May JW Jr, Yaremchuk MJ. The latissimus dorsi muscle: a fresh cadaver study of the primary neurovasculer pedicle. *Plas Reconstr Surg* 1981; 67: 631-6. (PMID: 7232584).
11. Guthrie RH Jr. The transverse abdominal island flap. *Ann Plast Surg* 1983; 11: 451-2.
12. Mendelson BC, Masson JK. Treatment of chronic radiation injury over the shoulder with a latissimus dorsi myocutaneous flap. *Plas Reconstr Surg* 1977; 60: 681-91.
13. Robbins TH. Rectus abdominis myocutaneous flap for breast reconstruction. *Aust N*

Z J Surg 1979; 49: 527-30.

14. Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plas Reconstr Surg* 1982; 69: 216-25.
15. Watterson PA, Bostwick J III, Hester TR Jr, Bried JT, Taylor GI. TRAM Flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patents. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1185-94.
16. Özgentaş HE, Shenag S, Spira M. Study of the Delay Phenomenon in the rat TRAM Flap Model. *Plas Reconstr Surg* 1994; 94: 1018.
17. Hallock GG, Rice DC. Evidence for the efficacy of TRAM flep delay in a Rat Model. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1351.
18. Ergun O, Yüksel F, Ulkur E. Effect of Hydrostatic Dilation on Flap Viability of The Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap Model in Rats. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 68.
19. Cormack GC, Lamberty BGH. The Arterial Anatomy of Skin Flaps. 1.Baskı, Churchill Livingstone, Edinburg 1986; 43-62.
20. Myers NB, Cherry G. Mechanism of the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1969; 44: 52-7.
21. Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation: The delay phenomenon. *Plast Reconstr Surgery* 1974; 54: 585-98.
22. Finseth F, Cutting C. An experimental neurovascular island skin flap for the study of delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 412-20.
23. Pearl RM. A Utifying theory of the delay phenomenon-recovery from the hyperadrenergic state. *Ann Plast Surg* 1981; 7: 102-12.
24. Jonsson K, Hunt T, Brennan S, Mathes S. Tissue oxygen measurements in delayed skin flaps: A reconsideration of the mechanism of the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 328-35.
25. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Cellular injury and cellular death. In: Schoen FJ, ed. *Robbins-pathologic basis of disease*, Ed. 5. Philadelphia: W.B. Saunders Co 1994: 1-34.

26. Kouchoukos N, Blackstone E, Doty D, Hanley F, Karp R. Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery, Ed. 3. Philadelphia: Churchill Livingstone 2003; 131–53.
27. Petrishchev NN, Vlasov TD. [Endothelium function in ischemiareperfusion (a literature review)]. *Ross Fiziol Zh ImIMSechenova* 2000; 86: 148.
28. Goode HF, Webster NR, Howdle PD. Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 19: 354.
29. Langle F, Roth E, Steininger R, Winkler S, Muhlbacher F. Arginase release following liver reperfusion. Evidence of hemodynamic action of arginase infusions. *Transplantation* 1995; 59: 1542.
30. Gerlach J, Jorres A, Schon M. Systemic liberation of interleukin-8 in the perioperative phase of liver transplantation. *Transpl Int* 1997; 10: 401.
31. Lindsay T, Romaschin A, Walker PM. Free radical mediated damage in skeletal muscle. *Microcirc Endothelium Lymphatics* 1989; 5: 157.
32. Hearse DJ, Humphrey RM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium arrested rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973; 5: 395.
33. Wright JG, Fox D, Kerr JC, Valeri CR, Hobson RW. Rate of reperfusion blood flow modulates reperfusion injury in skeletal muscle. *J Surg Res* 1988; 44: 754.
34. McAllister SE, Ashrafpour H, Huang N, Cahoon NJ, Moses MA, Neligan PC, et al. Postconditioning for salvage of ischemic skeletal muscle from reperfusion injury: Efficacy and mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: 681-9.
35. Ecker P, Schnackerz K. Ischemic tolerance of human skeletal muscle. *Ann Plast Surg* 1991; 26: 77–84.
36. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the perfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 620–30.
37. Walker PM, Lindsay TF, Labbe R. Salvage of skeletal muscle with free radical scavengers. *J Vasc Surg* 1987; 5: 68.
38. Lee C, and Kerrigan CL. Neutrophil localization following reperfusion of ischemic

skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 910.

39. Tsao PS, Aoki N, Lefer D J, Johnson G III, and Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation* 1990; 82: 1402.
40. Kurose I, Wolf R, Grisham MB. Modulation of ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by nitric oxide. *Circ Res* 1994; 74: 376.
41. Hecker M, Sessa WC, Harris HJ. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: Cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8612.
42. Cordeiro PG, Mastorakos DP, Hu QY. The protective effect of L-arginine on ischemia-reperfusion injury in rat skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 100: 1227.
43. Hausenloy DJ, Tsang A, Yellon DM. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 69–75.
44. Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1897-918.
45. Bolli R, Li QH, Tang XL, Guo Y, Xuan YT, Rokosh G. The late phase of preconditioning and its natural clinical application—gene therapy. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 189–99.
46. Mounsey RA, Pang CY, and Forrest C. Preconditioning: A new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 1992; 107: 549.
47. Carroll C, Carroll S, Overgoor M, Tobin G, Barker J. Acute Ischemic Preconditioning of Skeletal Muscle Prior to Flap Elevation Augments Muscle-Flap Survival. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1997; 100(1): 58-65.
48. Pang CY, Yang RZ, Zhong A, Xu N. Acute ischemic preconditioning protects against skeletal muscle infarction in the pig. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 782.
49. Gürke L, Marx A, Sutter PM. Ischemic preconditioning improves post-ischemic skeletal muscle function. *Am Surg* 1996; 62: 391.

50. Zahir KS, Syed SA, Zink JR, Restifo RJ, Thomson JG. Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flaps in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 140–50; discussion 151–52.
51. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, Hoschitzky JA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002; 106: 2881–3.
52. Parratt JR, Vegh A. Endothelial cells, nitric oxide and ischaemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 1996; 91: 27–30.
53. Schoemaker RG, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol* 2000; 278: H1571–6.
54. Cohen MV, Baines CP, Downey JM. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor of KATP channel. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 79–109.
55. Oldenburg O, Cohen MV, Yellon DM. Mitochondrial K(ATP) channels: role in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 429–37.
56. Latchman DS. Heat shock proteins and cardiac protection. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 637–46.
57. Dikici M, MD, Coskunfirat K, and Uslu A. Effect of Cyclooxygenase-2 on Ischemic Preconditioning of Skin Flaps. *Annals of Plastic Surgery* 2009; 63(1): 100–4.
58. Wang WZ, Anderson G, Maldonado C. Attenuation of vasospasm and capillary no-reflow by ischemic preconditioning in skeletal muscle. *Microsurgery* 1996; 17: 324–9.
59. Adanalı G, Ozer K, Siemionow M. Early and late effects of ischemic preconditioning on microcirculation of skeletal muscle flaps. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1344–51.
60. Coskunfirat OK, Ozkan O, Dikici MB. The Effect of Ischemic Preconditioning on Secondary Ischemia in Skin Flaps. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 431–4.
61. Restifo RJ, and Thomson JG. The preconditioned TRAM flap: Preliminary clinical experience. *Ann Plast Surg* 1998; 41: 343.
62. Yang XM, Philipp S, Downey JM. Postconditioning's protection is not dependent on

circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 57–63.

63. Özgentaş E, Shenaq S, Spira M. Development of a TRAM Flap Model in the Rat and Study of Vascular Dominance. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 1012.
64. Mehta S, Sarkar S, Kavarana N, Bhathena H, and Mehta A. Complications of the pectoralis major myocutaneous flap in the oral cavity: A prospective evaluation of 220 cases. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 31.
65. Shrotria S, Webster DJT, Mansel RE, and Hughes LE. Complications of rectus abdominis myocutaneous flaps in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 80.
66. Daniel RK, and Kerrigan CL. Skin flaps: An anatomical and hemodynamic approach. *Clin Plast Surg* 1979; 6: 181.
67. Thomson JG, and Kerrigan CL. Fasciocutaneous flaps: An experimental model in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 110.
68. Rees R, Punch J, Shaheen K. The stress response in skin: The role of neutrophil products in preconditioning. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 110.
69. Seify H, Bilkay U, Jones G. Improvement of TRAM flap viability using human VEGF-induced angiogenesis: A comparative study of delay techniques. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1032-396.
70. Zhang F, Fischer K, Komorowska-Timek E, Guo M, Cui D, Martin WD, Buncke HJ, Lineaweaver WC. Improvement of Skin Paddle Survival by Application of Vascular Endothelial Growth Factor in a Rat TRAM Flap Model. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 314-9.
71. Tyner TR, Tong W, Donovan K, McDonald T, Sian K, Yamaguchi KT. Dichloroacetate Reduces Tissue Necrosis in a Rat Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap Model. *Ann Plast Surgery* 2006; 56: 320-6.
72. Karacaoğlu E, Yuksel F, Turan OS, Zienowich RJ. Chemical Delay: An Alternative to Surgical Delay Experimental Study. *Ann Plast Surg* 2002; 49: 73-81.
73. Zhang F, Yang F, Hu EC. Vascular endothelial growth factor gene therapy in improvement of skin paddle survival in a rat TRAM flap model. *Rec Microsurgery*

2005; 21: 391-6.

74. Zahir KS, Syed SA, Zink JR, Restifo RJ, Thomson JG. Comparison of the effects of ischemic preconditioning and surgical delay on pedicled musculocutaneous flap survival in a rat model. *Ann Plast Surg* 1998; 40(4): 422-8; discussion 428-9.
75. Restifo RJ, Ahmed SS, Rosser J, Zahir K, Zink J, Lalikos J, Thomson G. TRAM Flap Perforator Ligation and the Delay Phenomenon: Development of an endoscopic/Laparoscopic Delay Procedure. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1503.
76. Coşkunfirat OK, Okşar HS, Ozgentaş HE. Effect of the delay phenomenon in the rat single-perforator-based abdominal skin flap model. *Ann Plast Surg* 2000; 45(1): 42-7.
77. Restifo RJ, Ahmed SS, Isenberg JS, Thomson JG. Timing, Magnitude, and Utility of Surgical Delay in the TRAM Flap:I. Animal Studies. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1211.
78. Restifo RJ, Ward BA, Scoutt LM, Brown J, Taylor KJW. Timing, Magnitude, and Utility of Surgical Delay in the TRAM Flap:II. Clinical Studies. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1217.
79. Restifo RJ, Syed SA, Ward BA, Scoutt LM, Taylor K. Surgical delay in TRAM flap breast reconstruction: a comparison of 7- and 14-day delay periods. *Ann Plast Surg* 1997; 38(4): 330-3; discussion 333-4.
80. Wang WZ, Tsai TM, and Anderson GL. Late preconditioning protection is evident in the microcirculation of denervated skeletal muscle. *J Orthop Res* 1999; 17: 571.
81. Currie RW. Effects of ischemia and perfusion temperature on the synthesis of stress-induced (heatshock) proteins in isolated and perfused rats. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 795.
82. Marber MS, Mestral R, Chi SH, Sayen MR, Yellon DM, and Dillman WH. Overexpression of the rat inducible 70-kD, heat stress protein in a transgenic mouse increases the resistance of the heart to ischemic injury. *J Clin Invest* 1995; 95: 1446.
83. Cheng MH, Chen HC, Fu-Chan Wei, Shang-Wen Su, Shwu-Hwei Lian and Eric Brey. Devices for Ischemic Preconditioning of the Pedicled Groin Flap. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2000; 48.

