

T1308

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF
CERRAHİ ANABİLİM DALI

**NİKOTİN ETKİSİ ALTINDAKİ RATLARDA
DELAY FENOMENİNİN TRAM FLEP
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

T1308/1-1

Uzmanlık Tezi

Dr. H. SEÇKİN OKŞAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Ege Özgentaş

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 1999

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen, tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bana çalışma, okuma, yazma alışkanlık ve zevkini kazandıran, yetişmemde büyük katkısı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. Ege Özgentaş' a ve araştırmamın histopatolojik değerlendirmelerini yapan sayın Doç. Dr. Akif Çiftçioğlu'na çok teşekkür ederim.

Dr. H. Seçkin OKŞAR

Antalya, 1999

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2- 6
MATERYAL VE METOD	7- 16
BULGULAR	17- 29
TARTIŞMA	30- 36
SONUÇ	37
ÖZET	38- 39
KAYNAKLAR	40- 49

GİRİŞ ve AMAÇ

Transvers rektus abdominis kas deri (TRAM) flebi ile meme rekonstrüksiyonu plastik cerrahide popüler bir yöntemdir. Otojen bir doku olması ve postoperatif donör sahadaki skarın gizlenebilmesi hastalar açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle hem plastik cerrah hem de hastalar tarafından diğer meme rekonstrüksiyonu yöntemlerine göre daha fazla tercih edilmektedir. Ancak TRAM flepte parsiyel nekroz komplikasyonu oldukça sık olmaktadır. Flebin kendine ait bu özelliğinin yanında, sigara içen hastalarda parsiyel nekroz oranı daha da artmaktadır. Sigaranın TRAM flep üzerinde zararlı etkilerinin olduğu klinik açıdan düşünülse de bu durum hayvan deneyleri ile ortaya konup, kanıtlanmamıştır. TRAM flebin yaşayan alanını arttırmak için, bazı yöntemler kullanılmıştır. Bunlardan birisi de delay işlemidir. Delay fenomeni TRAM flebi de içeren çeşitli çalışmalarda hem klinik hem de deneysel yönden araştırılmış ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada, nikotinin TRAM flep üzerindeki zararlı etkileri incelenmiş ve delay fenomeni ile bu etkilerin önlenip önlenemeyeceği araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Meme rekonstrüksiyonunda kullanılan birçok yöntem vardır (1- 7). Otojen dokularla veya implantlarla rekonstrüksiyon yapılabilmektedir (4). Ancak günümüzde hastaların çoğu vücutlarında yabancı cisim istememekte ve otojen dokular ile rekonstrüksiyonu daha çok tercih etmektedir (1). Otojen dokulardan ise; transvers rektus abdominis kas deri flebi, m. gluteus maximus kas deri flebi, latissimus dorsi kas deri flebi kullanılmaktadır. Bir dekad önce transvers abdominal myokutanöz flebin kullanılmaya başlanmasıyla meme rekonstrüksiyonu sorununda önemli bir ilerleme kaydedilmiştir (4). Otolog dokular ile meme rekonstrüksiyonu Hartrampf'ın 1982'de superior derin epigastrik damar pediküllü TRAM (transvers rektus abdominis muskulokutanöz) flebi tanımlamasıyla popülarite kazanmıştır (1, 2). Takip eden yıllarda meme rekonstrüksiyonunda TRAM flep altın standart haline gelmiştir. TRAM flep en çok tek pedikül ile kaldırılmaktadır.

TRAM flebin tek pedikül ile kaldırıldığı durumlarda bazı komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (4, 21, 48, 49). Bunlardan flebe ait olanlar; parsiyel flep kaybı, yağ nekrozu ve yara iyileşmesindeki gecikmedir. Bütün bu komplikasyonların oluşması ile bağlantılı risk faktörleri ise şunlardır: *Sigara içilmesi*, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon, belirgin abdominal skar, kemoterapi ve radyoterapi (3, 21, 50, 51, 52).

Bu flepte tecrübeler artıkça, obesitesi, yüksek tansiyonu, abdominal skarı olan, kemoterapi veya radyoterapi alan ve sigara kullanan hastalarda yani flebin parsiyel veya total nekroza gitme olasılığı olanlarda, çift pediküllü TRAM flep kullanılmıştır (9) Sonuçta flebin güvenirliliği artmış, ancak komplikasyonları da beraberinde artış göstermiştir (3, 10). Flebin iki kas ile taşınması kan akımını arttırmakta fakat her iki rektus abdominis kasının sakrifiye edilmesini gerektirmektedir. Tek kas pedikülü ile karşılaştırıldığında anterior abdominal duvarda daha belirgin güçsüzlüğe neden olmaktadır (5, 6, 7, 8, 11, 12). Serbest TRAM, serbest gluteus maksimus ve serbest S-GAP (superior gluteal arter perforator) flepleri diğer rekonstrüksiyon seçenekleridir (5, 6, 8) Ancak serbest flep cerrahisi; zaman alıcı, özel teknik gerektiren ve deneyimsiz veya çalıştıkları hastanede mikrocerrahi donanımı olmayan plastik cerrahların pek tercihi olmayacak bir yöntemdir (13) Daha fazla postoperatif monitorizasyon gerektirmekte, ayrıca flebin tam kaybıyla sonuçlanabilme riski taşımaktadır (14, 15) Sonuç olarak çift kas pediküllü ve serbest TRAM flep teknikleri tek pediküllü TRAM flebe göre yukarıda anlatıldığı gibi bazı dezavantajlara sahiptir (16)

Tek pediküllü TRAM flebin majör dezavantajı lateral bölgelerinde *parsiyel nekrozların* ortaya çıkmasıdır (18- 23). Bir flebin yaşayan alanının arttırılması için uzun yıllardan beri birçok farmakolojik ajan araştırılmış, denenmiştir 1960' lardan günümüze kadar literatüre girmiş birçok deneysel çalışma vardır (32- 35, 70) Pang ve arkadaşları 1989 yılında yayınladıkları bir derlemede bu konudaki çalışmaları toplu halde karşılaştırmalı olarak değerlendir-

mişlerdir. Flep cerrahisinde vazokonstrüktif farmakolojik ajanlar ile flep damarlanmasında patofizyolojik değişikliklerin yaratılabileceğini ancak yeni farmakolojik ajanlar ile bu değişikliklerin düzeltilmesinin yani bir delay etkisinin elde edilmesinin pek mümkün olamayacağını belirtmişlerdir. Bu konuda daha çok araştırmaların yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır (34)

Flep canlı alanını arttırmak için kullanılan en eski yöntem “ *delay* ” işlemidir (19, 24- 31) Mc Farlane ve arkadaşlarının delay fenomeni ile ilgili yaptıkları bir araştırmada delay’ i ilk olarak Blair ve arkadaşlarının 1921 yılında araştırdıklarını belirtmişlerdir (36, 45) 1969’da Milton ve takip eden yıllarda birçok cerrah delay fenomenini deneysel ve klinik açıdan araştırmış ve fleplerin yaşayan alanlarının bu yöntem ile önemli ölçüde arttığını göstermiştir (24, 30, 31, 37-47).

TRAM flep ile meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda ortaya çıkan komplikasyonların bir bölümünden sigara içilmesi sorumlu tutulmuştur. Sigara içiminin yara iyileşmesi üzerindeki zararlı etkileri, ilk olarak 1977 yılında Mosley ve Finsett tarafından sigara içen bir hastanın elindeki yetersiz yara iyileşmesi ve digital kan akımındaki azalmayı göstermeleri ve bunu yayınlamaları ile literatüre girmiştir (54). Plastik cerrahi kliniğine başvuran hastaların bir kısmı sigara, pipo, puro gibi nikotin içeren maddeler kullanmaktadır. Yapılan araştırmalara göre tütün kullananlarda flep yaşamı ve flep dolaşımı azalmaktadır (54, 55).

Sigara içmeye bağlı yara komplikasyonlarının patogenezi multifaktoriyel olup, kutanöz kan akımının azalması, intravasküler trombozisin artması ve gecikmiş doku onarımını içermektedir. Tütün temel olarak nikotin ve karbonmonoksitten oluşmaktadır. Kutanoz perfüzyondaki azalma özellikle nikotin ve karbon-

monoksidin etkilerine sekonder gelişmektedir (56). Nikotinin deri dolaşımını damar düz kaslarında kontraksiyon ve mikrosirkülasyonda oluşturduğu mikrotrombüsler ile olumsuz yönde etkilediği ve yaşayan flep alanını azalttığı bilinmektedir (57- 60). Karbonmonoksit hemoglobin ile birleşerek karboksihemoglobini oluşturmaktadır. Bunun sonucunda oksijen taşıyan hemoglobinin miktarı azalmakta ve hücrel hipoksi ile anoksi ortaya çıkmaktadır (60).

Nikotin karotisteki ve aorttaki kemoreseptörleri stimüle ederek , sempatik ganglion ve adrenal medülladan katekolamin salınmasına neden olur. Katekolaminler vazokonstriksiyon ve oksijen ihtiyacında artış ile kendilerini gösterirler. Nikotin kronik sigara içenlerde prostasiklinin yapımını engellerken, esterleşmemiş serum yağ asidini yükselterek, prostasiklinin yıkımını da artırır. Bilindiği gibi prostasiklin damar çepherlerinden salınan kuvvetli bir antiagregan ve vazodilatör maddedir. Bunun azalması ile trombüs ve vazokonstriksiyon artar. Nikotin kalsiyumu, fibrinojeni ve fibrini arttırmakta ayrıca plasminojeni ve plasminojen aktivasyonunu azaltmaktadır. Bu etkiler ile plasma viskozitesinin artışı ve koagülasyona eğilim oluşmaktadır. Bütün bu etkileriyle nikotin oluşturduğu vazokonstriksiyon ve trombotik tıkanmalarla flep yaşamını deneysel ve klinik olarak azaltmakta, nekroz oranını ise arttırmaktadır (61, 62). Sigara içenlerde doku onarımının gecikmesi ise fibroblastların proliferasyonundaki azalmaya ve angiogenezin azalmasına bağlı gelişmektedir.

Bu tezin iki amacı vardır:

- 1) Ratlarda, nikotinin TRAM flep canlılığı üzerinde zararlı etkileri varmı?
- 2) Yukarıda anlatıldığı şekilde nikotinin zararlı etkileri ortaya çıkarsa delay fenomeni ile bu olumsuz etkilerin önüne geçilebilir mi?

MATERYAL ve METOD

Ağırlıkları 250- 450 gr arasında olan, her iki cinsten, 40 adet Sprag-Dawley cinsi rat kullanıldı. Deney hayvanları 4 gruba ayrıldı.

I Grup: (n=10) Nikotin verilen ve sonra TRAM flep kaldırılan gruptur.

II. Grup: (n=10) Nikotin verilen ve önce delay işlemi yapıp sonra TRAM flep kaldırılan gruptur

III Grup: Kontrol (n=10) TRAM flep kaldırılan gruptur

IV Grup: Kontrol (n=10) Önce delay işlemi yapıp sonra TRAM flep kaldırılan gruptur

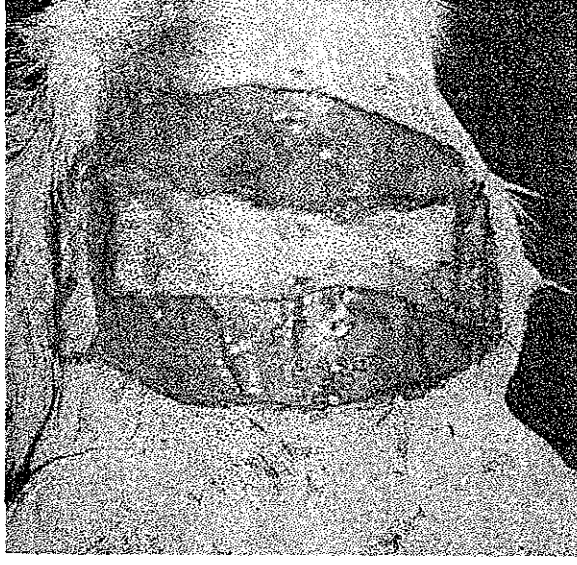
Ratlar oda ısısı 22 derece olan bir ortamda, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta tutuldu. Bakımları ad libitum şeklinde yapıldı. Bütün ratlarda anestezi; 100 mg/ kg. dan intraperitoneal ketamine ve 20 mg/ kg dan intramüsküler xylazine ile sağlandı. Anterior abdominal duvardaki tüyler traşlandı ve hayvanların karın derileri betadin ile temizlendi. Cerrahi prosedürlerde steril aletler kullanıldı. Flepleri sütüre etmek için 4/ 0 atravmatik ipek kullanıldı. Damarlar ise 5/ 0 ipek ile bağlandı. Nikotin gruplarında yapılan enjeksiyonların, benzer etkisini sağlayabilmek için nikotinsiz gruplara da plasebo enjeksiyonlar yapıldı. TRAM flep kaldırma ve delay işlemi Özgentaş ve arkadaşlarının 1994'de tanımladıkları yöntem ile yapıldı (24, 63).

TRAM kaldırma Tekniği

Ksifoid ve simfizis pubis arasındaki orta noktanın umblikus olduğu varsayıldı. Alt kenarı umblicus, üst kenarı ksifoid altından geçen 8 x 3 cm. lik dikdörtgen bir flep üst abdomene çizildi. Cild adasının etrafı fasciaya kadar insize edildi. Cild sağ rektus abdominis kasının kenarına kadar kaldırıldı. Sağ rektus abdominis kası, flebin üst kenarından kesildi. Kas deri kompleksi posterior rektus kılıfından simfizis pubise doğru kaldırıldı. Derin epigastrik sisteme zarar vermeden posterior rektus kılıfının bütünlüğü korundu. Cild adası ile anterior rektus kılıfı arasındaki bağlantılar özenle korundu. Bu prosedür sırasında abdominal duvarda yaratılan defekt primer onarıldı. TRAM flep deri adası orijinal yatağına 4/ 0 atravmatik ipek sütün ile dikildi (Resim 1A, 1B). Bütün hayvanlarda TRAM flebin başlangıç deri adası 24 cm² dir.

Delay Tekniği

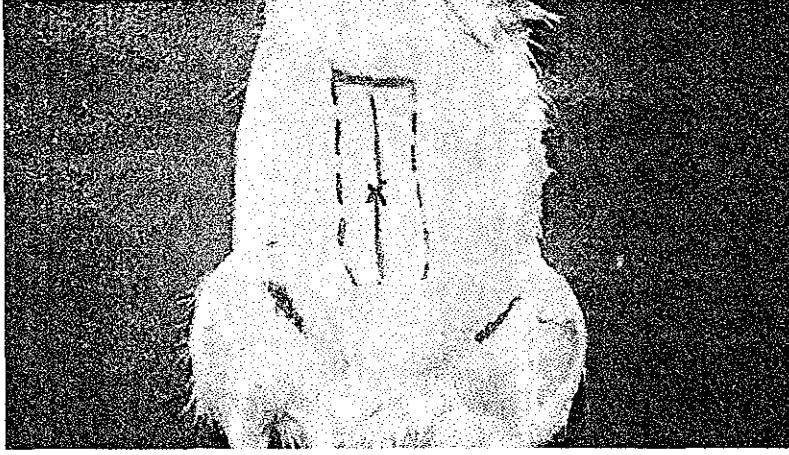
Planlanan TRAM flebin kranial kenarından 2 cm 'lik transvers bir insizyon yapıldı. Her iki superior derin epigastrik damar bulunarak bağlandı. Her iki inguinal bölgede 1 cm 'lik transvers insizyonlar yapıldı. Inferior superfisyel epigastrik damarlar çıkış noktalarına yakın yerlerden bağlandı. İnsizyon yerleri 4/ 0 atravmatik ipek ile sütünre edildi (Resim 2A, 2B).



Resim 1A: TRAM flebin görünümü.



Resim 1B : TRAM flebin yerine suture
edilmiş şekli.



Resim 2A: Delay işlemi için kullanılan insizyon yerleri.



Resim 2B: SDED'ların ve süperfisyel epigastrik damarların bağlanması ..

1 Grup (n= 10) :

Nikotin Verilen ve TRAM Flep Kaldırılan Grup:

Deney hayvanlarına preoperatif 5 hafta süreyle insülin enjektörü ile intraperitoneal yoldan, 2 mg/ kg/ gün dozunda, % 1'lik sıvı nikotin verildi Beşinci haftanın sonunda yukarıda tanımlandığı şekilde TRAM flep kaldırıldı ve yerine dikildi Hayvan kafesine alınarak daha önce anlatıldığı şekilde genel bakımı yapıldı Nikotin postoperatif bir hafta daha aynı doz ve şekilde verildi Altıncı haftanın sonunda ratlar sakrifiye edildi

2. Grup (n=10) :

Nikotin Verilen ve Önce Delay İşlemi Sonra da TRAM Flep Yapılan Grup:

Deney hayvanlarına 4 hafta süreyle insülin enjektörü ile intraperitoneal yoldan, 2 mg/ kg/ gün dozunda, %1'lik sıvı nikotin verildi Dördüncü haftanın sonunda yukarıda tanımlandığı şekilde delay işlemi yapıldı Daha sonra normal bakıma alınan hayvanlara postoperatif aynı doz ve şekilde nikotin verilmeye devam edildi Beşinci haftanın sonunda TRAM flep kaldırıldı ve yerine dikildi Altıncı haftanın sonuna kadar bir hafta daha genel bakım altındaki hayvanlara nikotin enjeksiyonlarına devam edildi Altıncı haftanın sonunda ratlar sakrifiye edildi

3 Grup (n=10) :

Plasebo Verilen ve TRAM Flep Kaldırılan Grup:

Preoperatif 5 hafta süreyle, 1 cc/ gün dozunda, insülin enjektörü ile intra-

peritoneal yoldan % 0.9'luk sodyum klorür (plasebo) enjeksiyonları yapıldı. Beşinci haftanın sonunda ratlarda TRAM flep kaldırıldı ve yerine dikildi. Postoperatif normal bakıma alınan hayvanlarda enjeksiyonlara bir hafta daha devam edildi. Altıncı haftanın sonunda ratlar sakrifiye edildi.

4. Grup (n=10) :

Plasebo verilen ve Önce Delay İşlemi Sonra da TRAM Flep Yapılan Grup

Preoperatif 5 hafta süreyle, 1cc/ gün dozunda, insülin enjektörü ile intraperitoneal yoldan % 0.9'luk sodyum klorür (plasebo) enjeksiyonları yapıldı. Dördüncü haftanın sonunda delay işlemi uygulandı ve hayvanlar uyandırılıp normal bakıma alındı. Beşinci haftanın sonunda TRAM flep kaldırıldı ve yerine dikildi. Hayvanlar uyandırılıp kafeslerinde genel bakıma alındı. Altıncı haftanın sonuna kadar plasebo enjeksiyonlara devam edildi. Altıncı haftanın sonunda ratlar sakrifiye edildi.

Ratlar sakrifiye edildikten sonra; yaşayan flep alanlarının ölçümleri yapıldı, yüzdeleri karşılaştırıldı. Ortaya çıkan değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Fleplerin mikroanjiyografileri çekildi. Anjiyografiler hem kendi aralarında hem de normal rat karın derisi ile karşılaştırıldı. İki patolog tarafından histolojik inceleme yapılarak gruplar karşılaştırıldı. Fleplerin, mikroanjiyografilerin ve histolojik incelemelerin resimleri çekildi. Bunun için 50mm. Canon makrolens kullanıldı.

Canlı Alanların Ölçümü.

Postop 7 günde, yaşayan ve nekroz olan flep alanlarının kopyaları trans-
paran kağıt üzerine çizildi. Daha sonra iki boyutlu planimetre (milimetrik kağıt)
yardımı ile canlı flep alanı ölçüldü. Canlı flep alanının planlanan flep alanına ora-
nı hesaplandı. Ölçümler 0.01 cm^2 duyarlılığında yapıldı.

Mikroanjiyografik İnceleme (no=9).

Hiçbir işlem yapılmamış bir rata ve bütün gruplardan ikişer rata mikro-
anjiyografi yapıldı. Deney gruplardaki ratlar sakrifiye edildikten sonra TRAM flep
nekroze olan kısımları ile birlikte yeniden kaldırıldı. Sağ arteria karotis kommuni-
se 22 gauge intravenöz katater yerleştirildi. Kataterden, önce 1 ml. (5000 IU) hepa-
rin hızla enjekte edildi. Daha sonra izotonik ile seyreltilmiş % 20 lik bariyum sülfat
çözeltilisi, 20 cc.'lik enjektör ile, basıncı parmakla ayarlanarak, radyoopak madde
flep kenarlarından gelene kadar verildi. 15- 20 dakika içinde yaklaşık 75 ml
radyoopak madde enjekte edildi. Yirmi dakika sonra sağ rektus kası pubis üzerin-
den kesilerek daha önce diseke edilmiş olan TRAM flep hayvandan ayrıldı.
Ayarları 42 kv., 0,04 mA/ sec, 50 mA. olan bir röntgen makinası ile TRAM
flebin bir metre mesafeden grafileri çekildi. Böylece rektus kası ile üzerindeki cild
adası arasındaki vasküler yapılar ve flep içindeki vasküler yapılar gösterildi.
Hiçbir işlem geçirmemiş ratta ise yukarıda anlatılan teknik kullanılarak mikro-
anjiyografi yapıldı. TRAM flep kaldırılmadan karın ön duvarı tam tabaka (derisi ve
kasları ile) bütün olarak diseke edildikten sonra aynı mesafe ve dozda grafisi alın-
dı.

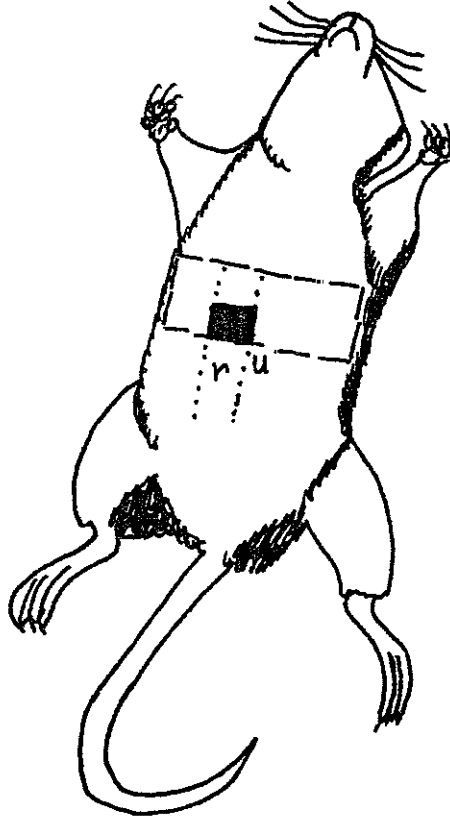
Histolojik İnceleme

Bütün gruplarda postoperatif 7. günde ratlar sakrifiye edildikten sonra, fleplerin tam ortalarından rektus kasının üzerine düşen bölgelerden ve demarkasyon hatlarından 1x 0,5 cm'lik ikişer adet biyopsi alındı (Şekil 1). Ratın normal karın derisi histolojisini incelemek için hiçbir işlem yapılmamış bir hayvanın karın derisinden 1x 0,5 cm'lik biyopsi alındı (Şekil 2) Bütün biyopsi materyelleri % 10'luk formalinde 24 saat bekletildi Her biyopsi materyelinden beşer adet vertikal, beşer adet de transvers kesit alındı. Biyopsi materyelleri hematoksilen-eosin ile boyanıp fleplerdeki damarsal değişiklikler incelendi. Sonuçlar iki ayrı patolog tarafından değerlendirildi

İstatistik Değerlendirme

Bütün gruplarda, yaşayan flep alanları arasındaki farklılık istatistiksel açıdan değerlendirildi. İstatistik yöntemlerden ANOVA testi kullanıldı. Daha sonra gruplar arasındaki farklar Tukey's yöntemiyle test edildi

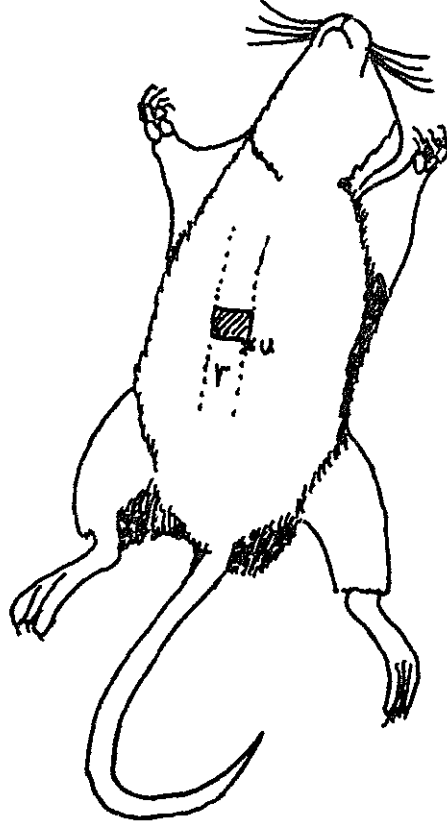
İstatistik değerlendirmeler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 8 0 version) bilgisayar programıyla gerçekleştirildi.



Şekil 1: Biyopsilerin alındığı TRAM flep bölgesi.

r : rektus abdominis kası

u: sanal göbek noktası



Şekil 2: Normal rat karın derisinden biyopsi alınan bölge.

r : rektus abdominis kası

u: sanal göbek noktası.

SONUÇLAR

Dört deney grubundaki bütün ratlar deney sonuna kadar yaşadı. Ratlarda otokanibalizme rastlanmadı

Flep Canlılığının Değerlendirilmesi

Bütün gruplarda yapılan gözlemler sonucunda, nekrozların en erken ikinci günde başladığı ve yedinci günde son halini aldığı görülmüştür. Dört grupta yaşayan flep alanları Tablo I'de gösterilmiştir. Nikotin verilip TRAM flep kaldırılan gruptaki yaşayan flep alanı ortalama $0,85 \text{ cm}^2$ (Resim 3A, 3B, 3C,), nikotin verilip önce delay işlemi sonra da TRAM flep kaldırılan gruptaki yaşayan flep alanı ortalama $10,09 \text{ cm}^2$ olarak bulunmuştur (Resim 4A, 4B). Plasebo verilip TRAM flep kaldırılan gruptaki yaşayan flep alanı ortalama $4,12 \text{ cm}^2$ (Resim 5A, 5B, 5C, 5D), plasebo verilip önce delay işlemi sonra da TRAM flep kaldırılan gruptaki yaşayan flep alanı ortalama $11,82 \text{ cm}^2$ olarak bulunmuştur (Resim 6A, 6B). TRAM flep deri adasının 24 cm^2 olduğu dikkate alındığında canlı deri adasının bütün flebe oranı ortalama olarak I grupta % 3,5 , II grupta % 42, III grupta % 16, IV grupta % 49 idi.

Gruplar arasında, yaşayan flep alanları ANOVA testi ile karşılaştırıldığında (Tablo II); bütün gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) Daha sonra Tukey's testi ile gruplar arasındaki farklar değerlendirildi. Bu testin sonuçlarına göre: delay uygulanan 2. ve 4. gruplarda flep canlı alanları arasında fark bulunmamış, buna karşılık diğer bütün gruplardaki flep canlı alanları arasında önemli fark bulunmuştur (Tablo III).

TABLO I

Flep Canlı Alan Ölçümleri (cm²)

Grup I (n= 10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
0	6 66	3 30	8 74
0	8 22	3 68	9 20
0	8 52	3 70	9 22
0	8 82	3 92	9 64
0 96	8 86	3 93	10 50
1 12	13 03	4 04	10 66
1 49	10 61	4 05	13 61
1 54	11 41	4 14	14 03
1 64	11 75	5 08	15 80
1 78	13 03	5 37	16 80
Ortalama: 0 85± 0 77	10 09± 2 18	4 12± 0 63	11 82± 2 97

Grup I: Nikotin verilip TRAM kaldırılan grup

Grup II: Nikotin verilip önce delay yapılıp sonra TRAM kaldırılan grup

Grup III: Plasebo verilip TRAM kaldırılan grup

Grup IV: Plasebo verilip önce delay yapılıp sonra TRAM kaldırılan grup

TABLO II

ONEWAY ANOVA

	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	F	Önem
Gruplar Arası	785,501	3	261,834	71,652	,000
Grup İçleri	131,552	36	3,654		
Total	917,053	39			

TABLO III

POST HOC TESTS (Çoklu Karşılaştırmalar)

TUKEY HSD

(I)VAR00005 (J)VAR00005		Standart Sapma	Std. Hata	Önem	95 % Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
1,00	2,00	-9,2380*	,885	,000	-11,5404	-6,9356
	3,00	-3,2680*	,885	,003	-5,5704	-,9656
	4,00	-10,9670*	,885	,000	-13,2694	-8,6646
2,00	1,00	-9,2380*	,885	,000	6,9356	11,5404
	3,00	5,9700*	,885	,000	3,6676	8,2724
	4,00	-1,7290*	,885	,199	-4,0314	,5734
3,00	1,00	3,2680*	,885	,003	,9656	5,5704
	2,00	-5,9700*	,885	,000	-8,2724	-3,6676
	4,00	-7,6990*	,885	,000	-10,0014	-5,3966
4,00	1,00	10,9670*	,885	,000	8,6646	-13,2694
	2,00	1,7290*	,885	,199	-,5734	4,0314
	3,00	7,6990*	,885	,000	5,3966	10,0014

*The mean difference is significant at the .05 level.



Resim 3A : Nikotin ve TRAM flep



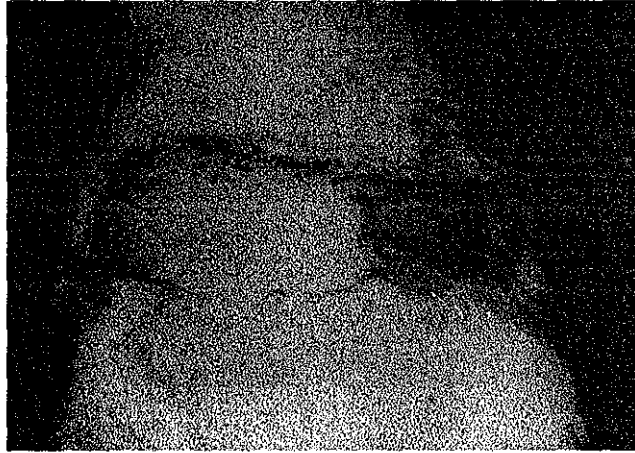
Resim 3B : Nikotin ve TRAM flep



Resim 3C: Nikotin ve TRAM flep



Resim 4A: Nikotin verilip önce delay işlemi yapı-
lip sonra TRAM flep kaldırılan grup.



Resim 4B: Nikotin verilip önce delay işlemi yapı-
lip sonra TRAM flep kaldırılan grup



Resim 5A: Plasebo ve TRAM flep



Resim 5B: Plasebo ve TRAM flep



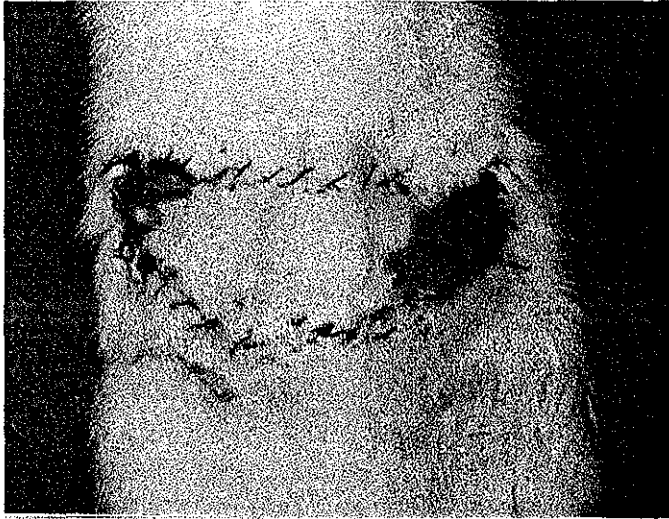
Resim 5C : Plasebo ve TRAM flep



Resim 5D : Plasebo ve TRAM flep



Resim 6A: Plasebo verilip Önce delay işlemi yapılip sonra TRAM flep kaldırılan grup



Resim 6B: Plasebo verilip Önce delay işlemi yapılip sonra TRAM flep kaldırılan grup

Mikroanjiyografik Değerlendirme

Normal rat karın ön duvarı mikroanjiyografisinde superior derin epigastrik damarlar belirgin inferior derin epigastrik damarlar zayıf olarak izlenmekte ve arada bir geçiş alanı saptanmamaktadır. Derin epigastrik sistemden ayrılan 3- 4 perforatör izlenmektedir. Yüzeyel epigastrik sistem ile perforatörler arasındaki anastomozlar zayıf olarak izlenebilmektedir (Resim 7)

Grup I: Derin epigastrik sistem dolmakta ancak deri adasına geçiş yalnızca rektus kasına komşu olan bölgede çok zayıf olarak gözlenmektedir. Derin epigastrik sistemden rektus kası içine orta derecede damarlar dağılmaktadır (Resim 8A, 8B).

Grup II: Derin epigastrik sistemden deri adasına geçişin I. gruba göre daha belirgin olduğu izlenmektedir. Derin epigastrik sistemden rektus kası içine daha fazla damar dağılım göstermektedir (Resim 10).

Grup III: Derin epigastrik sistem dolmakta, deri adasına geçiş birinci gruba göre daha fazla ancak ikinci gruba göre daha az olmaktadır (Resim 9A, 9B)

Grup IV: Rektus kasından deri adasına perforatörlerin geçişi izlenmektedir. Deri adasında diğer gruplara kıyasla daha geniş ve yoğun bir vasküler ağ gözlenmektedir. Rektus içi dağılım diğer gruplardaki gibidir (Resim 11)

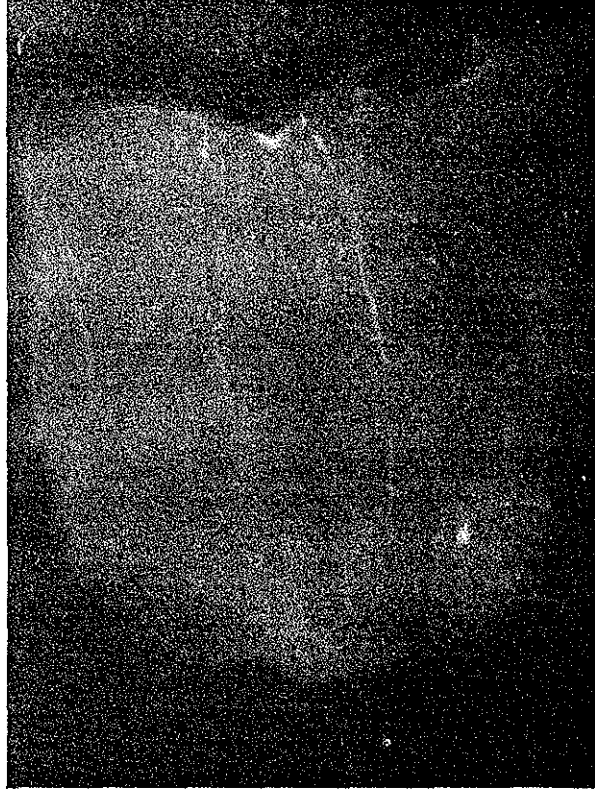
Histolojik Değerlendirme

Nikotinli TRAM flep grubunun, demarkasyon bölgelerinden alınan biyopsilerinde damar lümenleri içinde mikrotrombüslerin olduğu görüldü (Resim 12A)

Ayrıca damar duvarları belirgin derecede kalınlaşmış olarak izlendi (Resim 12B) Nikotinli delay grubunda ise aynı bölgelerden alınan biyopsilerde mikrotrombüslere rastlanmadı.

Plasebo verilip TRAM flep kaldırılan gruptaki histolojik kesitler, hiçbir işlem yapılmayan ratın histolojik kesitleri ile karşılaştırıldığında damar çapları, damar sayıları ve yapıları arasında fark yoktu (Resim 13, 14).

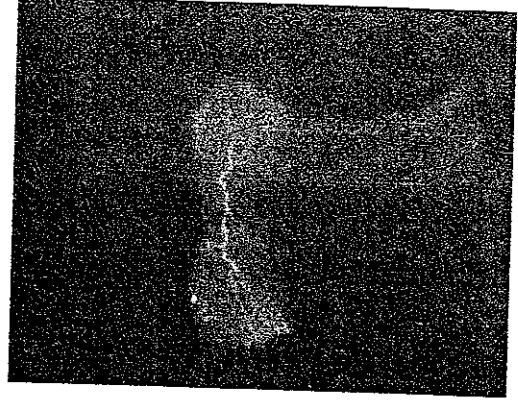
Hem deney hem de kontrol grubundaki delay yapılan hayvanlarda rektus kası üzerindeki deri adasının dermisindeki damar çaplarında artış ve damar duvarlarında incelmeler izlendi. Ayrıca bu gruplarda damar yapılarında sayısal olarak da artış olduğu görüldü (Resim 15, 16).



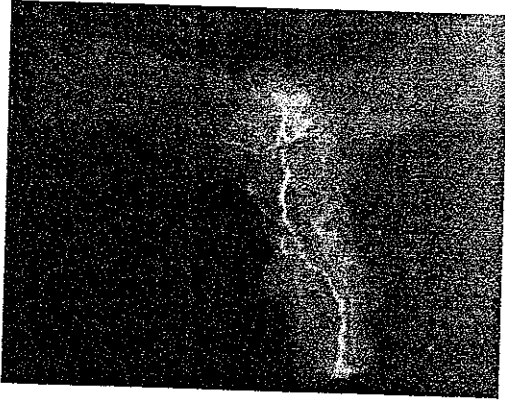
Resim 7: Normal rat karın duvarı. SDED,
IDED ve karın duvarını besleyen perforatörler.



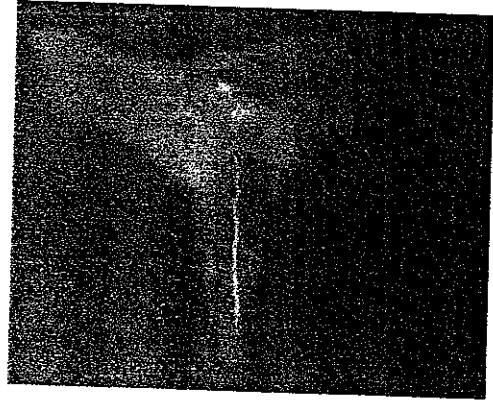
Resim 8A : Nikotin verilip TRAM flep kaldırılan grup.



Resim 8B : Nikotin verilip TRAM flep kaldırılan grup.



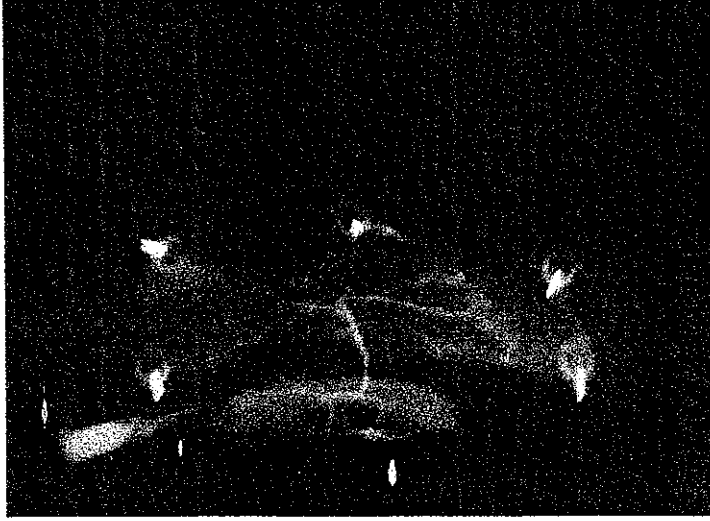
Resim 9A: Plasebo verilip TRAM flep kaldırılan grup.



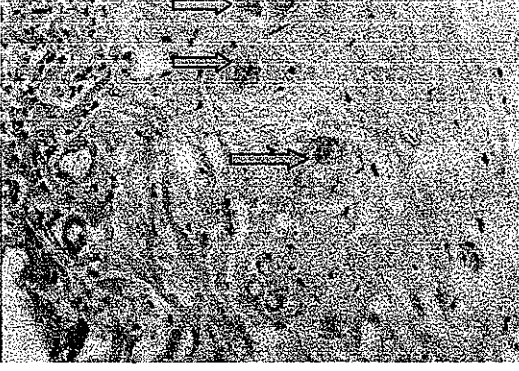
Resim 9B: Plasebo verilip TRAM flep kaldırılan grup.



Resim 10: Nikotin verilip önce delay işlemi yapıp sonra
TRAM flep kaldırılan grup.



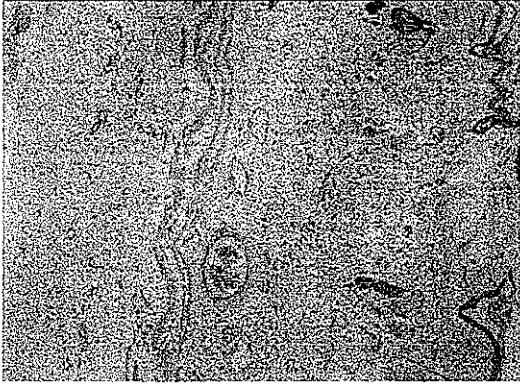
Resim 11: Plasebo verilip önce delay işlemi yapıp sonra
TRAM flep kaldırılan grup.



Resim 12A : Nikotine bağı mikrotrom-
büsler.



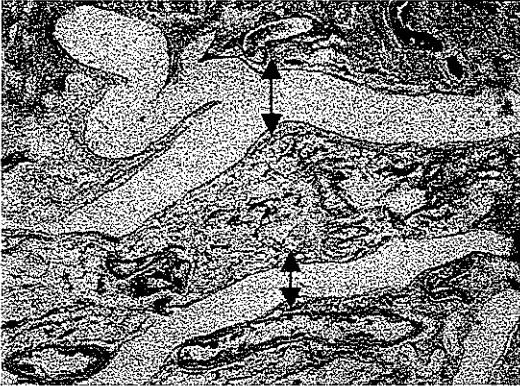
Resim 12B: Nikotine bağı kalınlaşmış
damar duvarları.



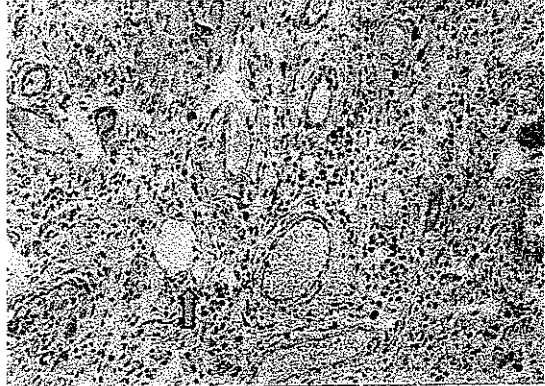
Resim 13: Normal deri



Resim 14: Plasebo IRAM grubu.



Resim 15: Delay'e bağı genişlemiş damarlar



Resim 16: Delay'e bağı artmış damar
sayısı ve yeni damar oluşumları.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı; nikotinin TRAM flep üzerindeki etkisinin belirlenmesi ve delay işleminin nikotinin zararlı etkilerini önleyip önleyemeyeceğinin araştırılmasıdır.

TRAM flebin ortaya çıkışı 1970'lere kadar uzanmaktadır İlk olarak Tai ve Hasegawa, 1974'de, insanlarda, superior derin epigastrik aksial pediküllü, transvers abdominal bir flep tasarlamışlar ve meme rekonstrüksiyonunda kullanmışlardır (73). McCraw ve arkadaşları, 1977'de insanlarda superior ve inferior yerleşimli rektus abdominis ada flebini kullanmıştır (74) Drever aynı yıl superior yerleşimli longitudinal rektus abdominis kas deri flebini tanımlamış ve klinik uygulamalarını yayınlamıştır (75) Mathes ve Bostwick yine 1977'de, karın defekti olan bir hastada superior yerleşimli rektus abdominis kas deri flebi kullanmıştır (76). Takip eden yıllarda transvers rektus abdominis kas deri (TRAM) flebi giderek popüler hale gelmiştir (1, 4, 77, 78) TRAM fleplerde cild nekrozu görülme sıklığı çok fazladır (% 6- 28) (24). Bu problemin çözülmesi için birçok araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmalar için de bazı hayvan modelleri kullanılmaktadır. TRAM flep ile ilgili literatürde tanımlanmış çok az sayıda hayvan modeli vardır. Boyd ve Dorion, 1990 yılında domuz TRAM flep modelini tanımlamışlardır (41). Özgentaş ve arkadaşları, 1994 yılında ratlarda bir TRAM flep modeli tanımlamışlardır (24). Biz de çalışmamızda anatomik ve fizyolojik yönden insanlardakine büyük oranda benzerlik göstermesinden, ratın kolay bulunabilir, kolay bakılabilir

ve ucuz bir hayvan olmasından dolayı, Özgentaş ve arkadaşlarının rat TRAM flep modelini kullandık

Ratlardaki TRAM flep modeli, birçok yönden insanlarda uygulanan benzeri kabul edilmektedir (19, 24, 63, 69). Dunn ve Mancoll isimli araştırmacılar ratlarda, tüm abdominal duvar derisinin rektus abdominis kasından çıkan myokutanöz perforatörler ile beslendiğini göstererek TRAM flep modelinin gerçek bir myokutanöz flep olduğunu kanıtlamışlardır (69). Birçok araştırmacı bu TRAM flep modelini kullanarak, hemodinamik, farmakolojik ve fizyopatolojik araştırmalar yapmıştır (18, 24, 43, 44, 63, 64). Flebin hemodinamiği Hallock ve Rice tarafından 1995 yılında yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (65). Buna göre insanlarda uygulanan TRAM flepte vasküler dominans inferior derin epigastrik pediküldeyken, ratlarda bunun tam tersine superior derin epigastrik pedikül anatomik ve fizyolojik yönden dominanttır (63, 65). Bu nedenle çalışmamızı planlarken insanlardakine benzerlik göstermesi için superior yerleşimli, inferior pediküllü TRAM flep modelini kullandık. Böylece vasküler yönden dominant olmayan pediküllü seçerek flebin insandaki karşılığını daha iyi temsil etmesini sağladık (19, 65)

Nikotinin, flepler üzerindeki zararlı etkileri birçok deneysel ve klinik çalışmada ortaya konulmuştur (21, 55, 66). Yara iyileşmesinde gecikme, fleplerde parsiyel veya total nekroz ortaya çıkabilmektedir. Sigaranın zararlı etkilerini araştırmak için birçok hayvan modeli geliştirilmiştir (56- 61, 67, 68, 70- 72). Ratlarda bazı yöntemler kullanılarak sigara içen insanlardaki kan nikotin düzeylerine ulaşmak mümkündür: Von Dontenwill ve arkadaşları 1967’de “Hamburg II

Smoking Apparatus" adında bir alet geliştirmiştir. Bu araç ile ratlara bir günde dörder saat arayla, 20 dakikalık 3 periyod halinde sigara dumanı inhalasyonu verilebilmektedir (71). Maddox ve arkadaşları 1978'de hayvan deneylerinde kullanılmak üzere, "Maddox- ORNL Smoke Exposure System" adında başka bir araç geliştirmiştir (72). Bu alet ile ratlara standart şartlarda, 350 ml.'lik kapalı bir kafeste, günde 8 saat boyunca, dakikada 2 saniye, 35 ml.'lik sigara dumanı inhale ettirilebilmektedir. Bu yöntemlerin dört hafta süre ile kullanılmasının insanlardaki kan nikotin düzeylerine ulaşmak için yeterli olacağı bildirilmiştir. Yukarıdaki sistemlerin düzgün çalıştırılabilmesi için laboratuvar çalışanlarının sürekli gözetimi gerekmektedir. DeneySEL nikotin verme yöntemleri içinde en ucuz, en etkili ve en kullanışlı olanı, Forrest' ın 1987 yılında ratlarda geliştirdiği modeldir (67). Bu modelde ratlara parenteral nikotin enjeksiyonları yapılmaktadır. Bu araştırmada deri flebine etki edecek miktarın en az 4 hafta süre ile günlük 2 mg/ kg doz olduğu gösterilmiştir (67, 68). Bu süre ve dozda verilen parenteral nikotin ile sigara bağımlısı kişilerdeki kan nikotin düzeyleri elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da Forrest' ın tanımladığı nikotin modeli kullanılarak TRAM flep modelinin nikotinden nasıl ve ne derecede etkilendiği araştırılmıştır.

TRAM flepteki tecrübelerin artmasına rağmen, flepteki parsiyel nekroz oranının yüksekliği, flepteki araştırmaların bu yöne doğru odaklanmasına neden olmuştur. Flebin yaşayan alanının arttırılması için, flep çift pedikülle kaldırılmış, mikrovasküler teknikler kullanılarak "supercharge" veya "turbocharge" sağlanarak flebin random parçasının dolaşımı arttırılmaya çalışılmıştır (79- 82). TRAM flep, inferior derin epigastrik pedikül kullanılarak serbest olarak taşınmış ve flebin

güvenirliği arttırılmıştır İnsanlardaki anatomik ve intraoperatif fizyolojik çalışmalar göstermiştir ki; dominant pedikül inferior derin epigastrik damarlar olmasından dolayı, flep içindeki damar ağı esas olarak inferior derin epigastrik pedikülün bir devamıdır. Bunun sonucunda TRAM flep inferior epigastrik arter pedikülü ile serbest olarak taşındığında, flepteki yaşayan alan da doğal olarak artmıştır. Her ne kadar serbest flep, supercharge, turbocharge gibi yöntemler geçerli ise de bunlarında bazı dezavantajları vardır. Bu teknikleri mikrocerrahi deneyimi ve donanımı olmayanların uygulayamaması ve bu tekniklerin çok zaman alıcı olması bunlar arasında sayılabilir.

Delay fenomeni bir flebi kısa aralıklarla birkaç aşamada kaldırarak daha fazla yaşayan flep alanı elde edilmesi için yapılan bir işlemdir. Literatürde TRAM flep için insanlarda kullanılan delay yöntemleri şöyle tanımlanmıştır (47).

- a) İpsilateral derin inferior epigastrik damarların bağlanması,
- b) Bilateral derin inferior epigastrik ve bilateral superfisyel inferior epigastrik damarların bağlanması,
- c) TRAM flebin random kısmının tüp pedikül haline getirilmesi,
- d) TRAM flebin cild adasının insizyonunun yapılması.

Delay fenomeninin etkileri, birçok deneysel ve klinik çalışmada ortaya konmuştur (24, 44). 1995' de Codner ve arkadaşları 23 riskli hastada superfisyel ve derin inferior epigastrik damarları, TRAM flep kaldırmadan 2 hafta önce bağlamışlar ve flep içindeki perfüzyon basıncı değişikliklerini ölçmüşlerdir. Sonuçta TRAM flep içindeki perfüzyon basıncının ve flepteki yaşayan alanın arttığını göstermişlerdir.

(25) Taylor ve arkadaşları delay işlemi sonrasında flep içinde neovaskularizasyon olmadan daha önceden varolan damarlarda hipertrofi ve reorientasyon olduğunu deneysel çalışmalarda göstermişlerdir (26). Callegari ve arkadaşları, köpeklerde, derin inferior epigastrik damarların bağlanması ile rectus abdominis kası içindeki "choke vessels" adı verilen damarlarda dilatasyon olduğu ve bunun insanlardaki delayin sonucuyla aynı olduğunu göstermişlerdir (27) Myers ve Cherry delay fenomeninin maksimum etkilerinin ratlarda altıncı haftada, tavşan ve domuzlarda birinci haftada elde edildiğini göstermiştir. Bunun nedeninin de türlerden kaynaklanabileceği sonucuna varmışlardır (31, 37) Restifo ve arkadaşları ise insanlardaki bir haftalık delay süresinin yeterli olacağını göstermişler, ancak 10- 14 güne çıkarılmasının daha iyi olacağı görüşüne varmışlardır (44). Dorion ve Boyd, domuzlardaki TRAM flep modelinde dominant vasküler pedikülü (superior derin epigastrik damarlar) bağlamışlar ve TRAM flebi kaldırmadan önce 4 günden 4 haftaya kadar beklemişlerdir. Sonuçta flepte yaşayan alanın arttığını göstermişlerdir (42). Bizim çalışmamızda, Özgentaş ve arkadaşlarının 1994'de ratlar üzerinde araştırdığı delay yöntemlerinden flep canlılığını en çok arttıran ve cerrahi yönden uygulaması en basit olan yöntem kullanılmıştır (24) Burada rat karın derisini besleyen damarlardan superfisyel epigastrik damarlar ve derin superior epigastrik damarlar bağlanmıştır.

Araştırmamızın sonucunda; nikotin verilip TRAM kaldırılan gruptaki ortalama flep canlılık oranı % 3,5 iken plasebo verilip TRAM flep kaldırılan grupta % 16 bulunmuştur. Çalışmamız nikotin verilen TRAM flebin plasebo

verilene göre önemli ölçüde daha küçük canlı alana sahip olduğunu gösterdi ($p < 0,001$). Kontrol gruplarında hiç ortaya çıkmamasına rağmen nikotin verilip TRAM flep kaldırılan grupta total nekrozun ortaya çıktığı dikkat çekmektedir. Nikotin verilip delay yapılan grupta ortalama flep canlılık oranı % 42, buna karşılık plasebo verilip delay yapılan grupta % 49 olarak bulunmuştur. Diğer bir deyişle delay yapılan grup nikotinin ortaya çıkarttığı zararlı etkilerin tamamını ortadan kaldırmakta hatta kontrol grubuna göre (plasebo TRAM) daha fazla canlı flep alanının ortaya çıkmasına neden olmaktadır ($p < 0,001$). Plasebo verilip delay yapılan gruptaki ortalama canlı flep alanı ile nikotin verilip delay yapılan gruptaki canlı flep alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Histolojik kesitlerde nikotin verilen TRAM flep grubunda bazı damarlarda mikrotrombüslerin olduğu ve damar duvarlarında belirgin derecede kalınlaşma olduğu gözlenmiştir. Oysa nikotin verildikten sonra delay yapılan grupta histolojik kesitlerde bu bulguya rastlanmamıştır. Aksine damar sayıları ve çaplarında artış gözlenmiştir. Nikotinli delay grubu ile kontrol delay grubu histolojik kesitleri arasında dikkati çeken bir fark gözlenmemiştir. Her iki delay grubunda da yeni damar oluşumları dikkati çekmiştir (Resim 16). Nikotin etkisi ile damar cidarlarında görülen kalınlaşmanın delayden sonra görülmemesi dikkat çekicidir. Bu olayın damar çapı genişlemesinin sonucu olup olmadığı anlaşılamamıştır. Ancak delay fenomeninin damarlarda kan akımını arttıracak olaylara yol açtığı söylenebilir. Mikroanjiografilerde delay yapılmış nikotinli grupta rektus kasından deri a-
dasına geçen damarların kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış olması bu

görüşü desteklemektedir.

Meme rekonstrüksiyonu armamentoriumunda ilk sırada yer alan TRAM flebin nikotinden olumsuz etkilendiğı ve delay fenomeni ile bu zararlı etkilerin önüne geçilebildiğı bu araştırmanın sonucunda ortaya konulmuştur.

SONUÇ

Rat TRAM flep modelinde nikotin verilmesi (sigara içimi) flep canlı alanını önemli ölçüde azaltmaktadır. Operasyondan bir hafta önce uygulanan delay işlemi nikotinin flep canlılığına olan olumsuz etkisini ortadan kaldırdığı gibi, nikotin etkisinde olmayan (kontrol) TRAM flepten daha fazla canlı deri alanı kazandırmaktadır. Nikotinin TRAM flebe olumsuz etkisi muhtemelen mikrotrombüsler ve damar cidarı kalınlaşması ile olmakta, delay yeni damar oluşumu ve damar çapı genişlemesi ile bu etkileri ortadan kaldırmaktadır.

ÖZET

Otojen dokular ile meme rekonstrüksiyonunda, transvers rectus abdominis kas deri flebi altın standart haline gelmiştir. Ancak bu prosedüre ait birçok komplikasyon ortaya çıkmaktadır. Yağ nekrozu, parsiyel flep kaybı, total flep kaybı bunlar arasındadır. Bu komplikasyonlardan bazıları, kemoterapi, radyoterapi, sigara içilmesi, şişmanlık, ve abdominal skar gibi preoperatif risk faktörlerine bağlı gelişmektedir. Ancak sigara içilmesinin TRAM flebi nasıl ve ne derecede etkilediği bugüne kadar hiçbir klinik çalışma ve hayvan deneyi ile gösterilmemiştir.

TRAM flepte yaşayan alanı arttırmak için birçok yöntem bildirilmiştir. Bunlar arasında delay fenomeni en çok kullanılan yöntemdir. Ancak delay yönteminin de sigara içen hastalarda TRAM flepteki etkisi hiçbir klinik ve hayvan deneyi ile değerlendirilmemiştir. Bu deneysel çalışmada 40 adet rat kullandık. Bunları onarlık dört gruba ayırdık. İki gruba önerilen doz ve sürede nikotin enjeksiyonları yaptık. Diğer iki gruba da aynı süre ve dozda plasebo enjeksiyonları yaptık.

Nikotin verilen grupların bir tanesinde TRAM flep kaldırdık, diğerinde önce delay işlemi yaptık bir hafta sonra TRAM flep kaldırdık. Plasebo verilen gruplardan birinde TRAM flep kaldırdık, diğerinde önce delay işlemi yaptık bir hafta sonra TRAM flep kaldırdık.

TRAM flep kaldırılıp yerine dikildikten bir hafta sonra ratlar kurban edildi. Fleplerin yaşayan alanlarının ölçümleri yapıldı. Fleplerin mikroanjio-grafileri çekildi ve histolojileri değerlendirildi.

Nikotin verilip TRAM flep yapılan grupta ortalama yaşayan alan % 3 5, önce delay yapılıp sonra TRAM flep kaldırılan grupta % 42 bulundu. Plasebo verilenlerde ise TRAM flep grubunda ortalama yaşayan alan % 16, önce delay yapılıp sonra TRAM flep kaldırılan grupta % 49 bulundu Kontrol ve deney grupları arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$)

Bu deneysel çalışmanın sonucunda; ratlarda, nikotinin TRAM flep üzerinde zararlı etkilerinin olduğu ortaya ıktı. Nikotin TRAM flepte yaşayan alanı azaltmaktadır. Ayrıca, TRAM flep kaldırmadan bir hafta önce yapılacak olan bir delay işleminin nikotinin zararlı etkilerini önleyebileceği gösterildi

Rat TRAM flep modelinin insanlarda uygulanan TRAM flebe birçok yönden benzerlik göstermesinden dolayı çalışmamız klinik uygulamaya yansıtılabilir ve sigara içenlerde TRAM flep kaldırılmadan önce derin ve yüzeyel inferior epigastrik damarların bağlanması ile flebin daha güvenli kaldırılabilceği sylenebilir

REFERANSLAR

1- Hartrampf CR., Schefflan M., Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast. Reconstr. Surg* 69: 216, 1982.

2-Hartrampf CR., Bennett GK. Autogeneous tissue reconstruction in the mastectomy patient: A critical review of 300 patients *Ann Surg* 205: 508, 1987

3-Ishii CH., Bostwick J. III, Raine TJ., Colemann JJ III, Hester TR. Double pedicle transvers rectus abdominis myocutaneous flap for unilateral breast and chest wall reconstruction. *Plast Reconstr. Surg* 76: 901, 1985

4- Bunkis J., Walton RL., Mathes SJ., et al. Experience with the transverse lower rectus abdominis operation for breast reconstruction *Plast Reconstr Surg* 72: 819, 1983.

5- Feller AM., Horl HW., Biemer E. The transverse rectus abdominis musculocutaneous free flap: A reliable alternative for delayed autologous tissue breast reconstruction. *Ann. Plast. Surg* 25: 425, 1990.

6- Yamada A., Harii K., Hirabayashi S., Kawashima T., Asato H. Breast reconstruction with the free TRAM flap after breast cancer surgery. *J. Reconstr. Microsurg* 8: 1, 1992.

7- Holmström H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg* 13: 423, 1979.

8- Allen RJ., Tucker C. Superior Gluteal artery perforator free flap for breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg* 95: 1207, 1995.

- 9- Wagner DS, Michelow BJ, Hartrampf CR Jr Double pedicle TRAM flap for unilateral breast reconstruction *Plast. Reconstr. Surg.* 88: 981, 1991.
- 10- Slavin SA, Goldwyn RM The midabdominal rectus abdominis myocutaneous flap: Review of 236 flaps *Plast Reconstr Surg.* 81: 189, 1988.
- 11- Kroll SS, Marchi M. Comparaison of strategies for preventing abdominal wall weakness after TRAM flap breast reconstruction *Plast. Reconstr Surg.* 89: 1045, 1992.
- 12- Lejour M., Dome Abdominal wall disfunction after rectus abdominis transfer *Plast. Reconstr. Surg.* 87: 1054, 1991.
- 13- Grotting JC, Urist MM, Maddox WA, Vasconez LO Conventional TRAM flap versus free microsurgical TRAM flap for immediate breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 83: 828, 1989.
- 14- Shaw WW. Microvascular free flap breast reconstruction. *Clin. Plast. Surg.* 11: 333, 1984.
- 15- Arnez ZM, Bajec J, Bardsley AF, Scamp T, Webster MH. Experience with 50 free TRAM flap breast reconstructions. *Plast. Reconstr. Surg.* 87: 470, 1991.
- 16- Mukherjee RP, Gottlieb V, Hacker LC. Experience with the ipsilateral upper TRAM flap for postmastectomy breast reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 23: 187, 1989.
- 17- Shrotria S, Webster DJT, Mansel RE, Hughes LE. Complications of rectus abdominis myocutaneous flaps in breast surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* 19: 80, 1993.

- 18- Özgentaş HE , Shenaq S , Spira M Prefabrication of a secondary TRAM flap model. *Plast. Reconstr. Surg* 95: 441, 1994.
- 19- Hallock GG The rat TRAM flap: a human analogue? *Plast. Reconstr. Surg* 96: 223, 1995.
- 20- Elliott LF , Eskenazi L , Beegle PH, Jr., Podres PE , Drazan L Immediate TRAM flap breast reconstruction: 128 consecutive cases. *Plast. Reconstr. Surg* 92: 217, 1993.
- 21- Kroll SS , Netscher DT. Complications of TRAM flap breast reconstruction in obese patients. *Plast. Reconstr. Surg* 84: 886, 1989
- 22- Hjordtal VE , et al. The microcirculation of myocutaneous island flaps in pigs studied withradioactive blood volume tracers and microspheres of different sized. *Plast. Reconstr. Surg* 89: 116, 1992.
- 23- Hjordtal VE , et al. Arteriovenous shunting and regional blood flow in myocutaneous island flaps: an experimental study in pigs. *Plast. Reconstr. Surg* 87: 326, 1991.
- 24- Özgentaş HE , Şhenaq S , Spira M. Study of the delay phenomenon in the rat TRAM flap model *Plast. Reconstr. Surg* 94: 1018, 1994
- 25- Codner MA , Bostwick J. 3rd , Nahai F , Bried JT. Eaves FF. TRAM flap vascular delay for high risk breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg* 96: 1615, 1996.
- 26- Taylor GI , Corlett RJ , Caddy CM and Zelt. An anatomic review of the delay phenomenon: II clinical applications. *Plast. Reconstr. Surg* 89: 408, 1992.

27- Callegari PR , Taylor GI., Caddy CM , and Minabe I. An anatomic review of the delay phenomenon: I experimental studies *Plast. Reconstr. Surg* 89: 397, 1992.

28- Morris SF., Taylor GI. Predicting the survival of experimental skin flaps with a knowledge of the vascular architecture *Plast Reconstr. Surg* 92: 1352, 1992

29- Cormack GC., Lamberty BGH. The delay phenomenon *In The Arterial Anatomy of Skin Flaps*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1986 Pp. 43-61.

30- Milton SH. The effects of "delay" on the survival of experimental skin flaps *Br. J. Plast. Surg.* 22: 244, 1969

31-Myers MB., Cherry G. Mechanism of the delay phenomenon *Plast. Reconstr. Surg.* 44: 52, 1969.

32- Jurell G. Adrenergic nerves and the delay phenomenon *Ann. Plast. Surg.* 17: 493, 1986

33- Suzuki S., Isshiki N., Ohtuska M. Maeda T. Experimental study on "delay" phenomenon in relation to flap width and ischemia *Br. J. Plast. Surg.* 41: 389, 1988.

34- Pang CY., Forrest CR., Morris SF. Phamocological augmentation of skin flap viability: A hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought? *Ann. Plast. Surg.* 22: 293, 1989.

35- Guba AM Jr. Study of the delay phenomenon in axial pattern flaps in pigs. *Plast. Reconstr. Surg.* 63: 550, 1979

- 36- Blair VP. The delayed transfer of long pedicle flaps in plastic surgery. *Surg. Gynec and Obs.* 33: 261, 1921
- 37- Myers MB , Cherry G. Differences in the delay phenomenon in the rabbit , rat and pig. *Plast. Reconstr Surg.* 47: 43, 1971.
- 38- Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation : the delay phenomenon. *Plast. Reconstr Surg.* 54: 585, 1974
- 39-Finsett F., Cutting C. An experimental neurovascular island flap for the study of the delay phenomenon. *Plast. Reconstr. Surg.* 61: 412, 1978
- 40-Norton KJ , Silvermann DG , Brousseau DA. Assessment of delay in bilateral thoracoabdominal island flaps in the rat. *Arch Otolaryngol* 110: 660, 1984.
- 41-Boyd JB., Markland B , Dorion D., Pang CY., Morris S. Surgical augmentation of skin blood flow and viability in a pig musculocutaneous flap model. *Plast. Reconstr. Surg.* 86: 731, 1990.
- 42-Dorion D., Boyd JB and Pang CY. Augmentation of transmidline skin perfusion and viability in transverse rectus abdominis myocutaneous TRAM flaps in the pig. *Plast. Reconstr. Surg.* 88: 642, 1991.
- 43-Hallock GG , Rice DC. Evidence for the efficacy of TRAM flap delay in a rat model. *Plast. Reconstr Surg.* 96: 1351, 1995
- 44- 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.* 99: 1211, 1997

45- McFarlane RM, De Young G, Henry RA The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention *Plast Reconstr Surg* 35: 177, 1965

46- Codner MA, Botswick J, Nahai F, Bried JT, Eaves FF TRAM flap vascular delay for high-risk breast reconstruction *Plast Reconstr Surg* 96: 1615, 1995

47- Restifo RJ, Ward BA, Scoutt LM, Brown JM, Taylor KJW Timing, magnitude, and utility of surgical delay in the TRAM flap: II Clinical studies. *Plast Reconstr Surg* 99: 1217, 1997.

48- Banic A, Boeckx M, Greulich P, Marchi A, Rigotti G Tschopp H. Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps: a prospective multicentric study. *Plast Reconstr Surg* 95: 1195, 1995.

49- Nielson DH, VonRuedon D, Fitzpatrick MA Ectopic hematoma formation complicating transverse rectus abdominis musculocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 93: 865, 1994.

50- Watterson P, Botswick III J, Hester R, Taylor I TRAM flap anatomy correlated with a 10 year clinical experience with 556 patients *Plast Reconstr Surg* 95: 1185, 1995.

51- Banic A, Boeckx W, Greulich M, Geulickx P, Marchi A, Rigotti G, Tschopp H. Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps : a prospective multicentric study. *Plast Reconstr Surg* 95(7): 1195, 1994.

52- Jensen A , Handel N , Silverstein MJ , Waismann J , Gierson ED. Extended skin island delay of the unipedicle TRAM flap: experience in 35 patients *Plast. Reconstr. Surg.* 96: 1341, 1994.

53- Watterson PA , Bostwick J III , Hester RH Jr , Bried JT , Taylor GI. TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 95: 1185, 1995.

54- Mosley LH , Finsett F , Goody M. Nicotine and its effect in wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 61: 570, 1978.

55- 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.* 38: 330, 1997.

56- Riefkohl R , Wolfe JA , Cox EB , McCarty KS Jr. Association between cutaneous occlusive vascular disease , cigarette smoking, and skin slough after rhytidectomy. *Plast. Reconstr. Surg.* 77: 592, 1986.

57- Kaufmann T , Eichenlaub EH , Levin M , et al. Tobacco smoking : impairment of experimental flap survival. *Ann. Plast. Surg.* 13: 468, 1984.

58- Lawrence WT , Murphy RC , Robson MC , Heggers JP. The Detrimental effect of cigarette smoking on flap survival : an experimental study in the rat. *Br. J. Plast. Surg.* 37: 216, 1984.

59- Craig S , and Rees TD. The effects of smoking on experimental skin flaps in hamsters. *Plast. Reconstr. Surg.* 75: 842, 1985.

60- Nolan J , Jenkins RA , Kurihara K , Schultz R. The acute effects of cigarette smoke exposure on experimental skin flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* 75: 544, 1985.

61- Reus WF , Robson MC , Zachary L , Heggers JP The acute effects of tobacco smoking on blood flow in the cutaneous microcirculation *Br. J. Plast. Surg.* 37: 213, 1984.

62- Aker JS , Mancoll J , Lewis B , Colen LB The effect of pentoxifylline on random pattern skin flap necrosis induced by nicotine treatment in the rat. *Plast. Reconstr. Surg.* 100: 66, 1996

63- Özgentaş HE , Shenaq S , Spira M Development of a TRAM flap model in the rat and study of vascular dominance *Plast. Reconstr. Surg.* 94: 1012, 1994.

64- Ribuffo D , Muratori L , Antoniadou K , et al. A hemodynamic approach to clinical results in the TRAM flap after selective delay. *Plast. Reconstr. Surg.* 99: 1076, 1997

65- Hallock GG , Rice BS. Physiologic superiority of the anatomic dominant pedicle of the TRAM flap in a rat model *Plast. Reconstr. Surg.* 96(1): 111, 1995.

66- Taylor GI The surgically delayed unipedicled TRAM flap for breast reconstruction (Discussion). *Ann. Plast. Surg.* 36: 242, 1996.

67- Forrest CR , Pang CY , Lindsay WK. Dose and time effect of nicotine treatment and the capillary blood flow and viability of random pattern skin flaps in the rat *Br. J. Plast. Surg.* 40: 295, 1987.

68-Forrest CR , Pang CY , Lindsay WK. Pathogenesis of ischemic necrosis in random pattern skin flaps induced by long term low dose nicotine treatment in the rat *Plast. Reconstr. Surg.* 87:518, 1991.

69- Dunn RM , Huff W , Mancoll J. The rat rectus abdominis myocutaneous flap: A true myocutaneous flap model *Ann Plast. Surg* 31: 352, 1993

70- Myers KA , King RB , Scott DF , Johnson N , Morris PJ The effect of smoking on the late patency of arterial reconstructions in legs *Br. J. Surg* 65: 267, 1978.

71- Von Dontenwill W , Reckzeh G , Stadler L. Berauchungsapparatur für laboratoriumstiere. *Beitr. Tabakforsch* 4: 45, 1967.

72- Maddox WL , Creasia DA , Dalbey WE , Guerin WE , Stokely JR , Kendrick JA tobacco smoke inhalation exposure device for rodents. *Arch. Environ. Health* 33: 64, 1978

73- Tai Y , Hasegawa HA transverse abdominal flap for reconstruction after radical operations for recurrent breast cancer *Plast. Reconstr. Surg* 53: 52, 1974.

74- McCraw JB , Dibbell DG , Carraway JH. Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories. *Plast. Reconstr. Surg* 60: 341, 1977.

75- Drever JM The epigastric island flap. *Plast. Reconstr. Surg* 59: 343, 1977.

76- Mathes SJ , Botswick J III. A rectus abdominis myocutaneous flap to reconstruct abdominal wall defects *Br. J. Plast. Reconstr. Surg* 30: 282, 1977.

78- Drever JM Total breast reconstruction *Ann Plast. Surg* 7: 54, 1981

79- Semple JL Retrograde microvascular augmentation (turbocharging) of a single- pedicle TRAM flap through a deep inferior epigastric arterial and venous loop. *Plast Reconstr Surg* 93:109, 1994.

80- Pennington DG , Nettle WJS and Lam P Microvascular augmentation of the blood supply of the contralateral side of the free transverse rectus abdominis musculocutaneous flap. *Ann Plast Surg* 31: 123, 1993.

81- Takayanagi S , and Ohtsuka M. Extended transverse rectus abdominis musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 83: 1057, 1989.

82- Hallock GG , and Altobelli JA Assessment of TRAM flap perfusion using laser Doppler flowmetry; An adjunct to microvascular augmentation. *Ann Plast Surg* 29: 122, 1992

RECEIVED
JUL 17 1992