

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK
CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RADYOTERAPİNİN GEÇ DÖNEM ETKİLERİNİN, MİKROCERRAHİ DAMAR
ANASTOMOZU İLE İLİŞKİSİNİN RAT FEMORAL ARTER MODELİNDE
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Candan MEZİLİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ufuk BİLKAY

İZMİR-2011

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında yapıcı ve bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, hekimliğini örnek aldığım tez danışmanı hocam Sayın Prof.Dr. Ufuk BİLKAY'a, araştırma görevliliğim süresince tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Yalçın AKIN'a, Sayın Prof. Dr. Ecmel SONGÜR'e, Sayın Prof. Dr. Tahir GÜRLER'e, Prof. Dr. Mehmet ALPER'e, Sayın Prof. Dr. Cüneyt ÖZEK'e, birlikte çalıştığım ve hiçbir zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen çok sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Hakan TEYMUR, Dr. Mircafer SEYİDOV, Dr. Ersin GÜR, Dr. Çağıl Meriç Erenoğlu, Dr. Şenol Durukan, Dr. Burak Sercan Erçin, Dr. Emre Yeğin'e ve EÜTF Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi Kliniği hemşire ve personeline teşekkürü borç bilirim.

Deney laboratuvarının hırsızlık nedeniyle kapısı kırıldığında bana destek olup 2 saat içerisinde deney laboratuvarına yeni kapı yaptırmayı başaran Gülistan ÖCAL, Rabia ÖRÜN'e ve olayla ilgilenip çalınan sıçanımı bulan Türk Polisi'ne ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, araştırma görevliliğim boyunca bana hem iyi bir öğretmen hem de arkadaş olan, tezimin tasarlanma ve geliştirilme aşamasındaki yoğun gayretlerini hiçbir zaman unutamayacağım kliniğimiz uzmanı Sayın Op. Dr. Yiğit Özer TİFTİKCİOĞLU'na, tezimin Radyasyon Onkolojisini ilgilendiren bölümüne bilimsel içeriğine katkılarından ve yoğun desteğinden dolayı Dr İlker Tosun'a, sıçanların ışınlanmasındaki yardımlarından dolayı Yüksek Fizik Mühendisi Murat Köylü'ye ve histopatolojik değerlendirmeleri gerçekleştiren Sayın Prof.Dr. Gülşen Kandiloğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca yetişmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan değerli anne ve babama, çok sevdiğim kardeşim Volkan'a ve başta Ekin Erman olmak üzere burada tek tek isimlerini sayarsam çok uzun bir liste oluşturacak hayatımdaki bütün iyi öğretmenlere sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET

SUMMARY

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
Mikrocerrahinin Tarihçesi.....	4
Radyoterapinin Tarihçesi.....	6
Radyoterapinin Yumuşak dokular Üzerine etkisi ve Serbest Flep uygulamaları ile İlişkisi.....	7
Damar duvarının yapısı ve anastomoz hattının iyileşmesi.....	10
GEREÇ VE YÖNTEMLER	13
Gruplar	13
Etik Kurul Onayı.....	13
Deney Hayvanları ve Deneyin Yapıldığı Ortam.....	13
Deney Grupları.....	14
Cerrahi Model.....	16
Değerlendirme	21
Klinik Değerlendirme.....	21
Damar patensi.....	22
Histolojik Değerlendirme.....	22
İstatistiksel Değerlendirme.....	23
BULGULAR	24
Klinik Bulgular.....	24
Damar patensi.....	26

Histolojik Bulgular.....	26
İSTATİKSEL ANALİZ.....	31
TARTIŞMA.....	34
SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	43

ÖZET

Günümüzde radyoterapi, artan teknolojik imkanlarla doğru orantılı olarak, adjuvan, neoadjuvan ya da primer tedavi seçeneği olarak kanserli hastaların tedavilerinin vazgeçilemez bir parçası olmuştur. Radyoterapiye bağlı gelişen kronik radyodermatit ve radyodermonekroz radyasyon onkologları için doz sınırlayıcı bir etmen olurken, plastik cerrahlar için tedavi sonrasında çözülmesi gereken ciddi bir problem olmaktadır. Özellikle baş-boyun bölgesi tümörlerinin küratif radyoterapisinden sonra orokutanöz, faringokutanöz veya özofagokutanöz fistüller, karşılaşılabilecek ciddi komplikasyonlar arasındadır ve cerrahi açıdan düzeltilmesi oldukça zordur. Çözüm ise sağlıklı bir doku (iyi kanlanan bir flep) ile rekonstrüksiyondur. Rekonstrüksiyonda kullanılacak bölgesel flepler zaten sınırlıdır. Bu flepler genellikle radyoterapi sahasında kalarak radyoterapiden etkilendiği için kullanılamaz. Serbest flepler rekonstrüksiyon için daha ideal ve çok iyi kanlanan doku seçenekleri sunmasına rağmen, radyoterapi görmüş alanlardaki yara iyileşmesindeki gecikme, yara ayrılması, alıcı damar bulma ve hazırlama sorunu plastik cerrahlar için önemli bir zorluk kaynağı olmuştur.

Literatürde radyoterapinin serbest flep uygulamalarında komplikasyonu artırıcı etkisi hakkında karşıt görüşler vardır. Ayrıca radyoterapinin mikrocerrahi damar anastomozu üzerine etkileri ile ilgili çok az deneysel çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar doz, radyoterapi sonrası bekleme süresi, ışınlama yöntemi olarak ideal çalışmalar değildir. Bu çalışmada radyoterapinin mikrocerrahi damar anastomozu üzerine kötü etkisi olup olmadığını eğer varsa yağ enjeksiyonu ile kronik radyodermatit bulgularını azaltarak bu kötü etkinin düzeltilip düzeltilemeyeceğini ortaya konması amaçlandı.

Bu amaçla 27 adet sıçan randomize olarak grup 1, kontrol grubu; grup 2, radyoterapi grubu; grup 3 radyoterapi ve yağ enjeksiyonu grubu olarak planlandı. Kontrol grubuna sağ femoral arter anastomozu planlandı. Radyoterapi grubu ise sıçanın sağ ingüinal bölgesi yüksek enerjili lineer hızlandırıcı(LINAC) kullanılarak 6 MeV elektron ile 40 Gy.lik doz 1 fraksiyonda ışınladı. Işınlamadan 6 hafta sonra sağ femoral arter anastomozu yapılması planlandı. Anastomozdan bir hafta sonra 1 hafta sonra genel anestezi altında kesi hattında yara ayrılması, anastomoz hattı ve anastomozun patensi klinik olarak kontrol edilmesi ve anastomoz hattını içeren yaklaşık 1 cm femoral arter segmentinin histopatolojik değerlendirme için alınması planlandı. Eğer 1. ve 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkarsa çalışmanın ikinci aşamasına geçilerek 3. gruptaki sıçanlara aynı şekilde radyoterapi verilip 6 hafta beklendikten sonra ve aynı sıçanın sol ingüinal bölgesindeki epigastrik yağ yastıkçığından alınan yağlarla yağ enjeksiyonu yapılması planlandı. Yağ enjeksiyonundan 4 hafta sonra femoral arter anastomozu yapılması planlandı.

Değerlendirmede kontrol grubunda (n: 9) bir sıçanda kesi hattında yara ayrılması saptanırken, Radyoterapi (n: 9) grubunda 4 dört sıçanda kesi hattında yara ayrılması saptandı. Kontrol (n=9) grubunda tüm anastomozlarda distale geçiş saptandı ve anastomoz hattında trombus saptanmadı. Radyoterapi (n=9) grubunda anastomozların ikisinde distale geçiş saptanmadı ve anastomozların tromboze olduğu saptandı.

Histopatolojik incelemede Kontrol grubunda (n:9) anastomozların tamamının açık olduğu görüldü. Çalışma grubunda (n:9) 2 anastomozda damar lümenini tamamen tıkayan fibrin ve kan elemanlarından oluşan trombus varlığı görüldü. Her iki grupta damar duvarında yangısal infiltrasyon görüldü. Kontrol grubundan farklı olarak çalışma grubunda açık damarlarda bile lamina elastika interna düzleşmesi ve kopması, damar duvarında belirgin hasar, fibrozis gibi birtakım morfolojik ve histolojik bulgular saptandı.

İstatistiksel analizde yara yeri ayrılması ve anastomozun açıklığı açısından kontrol grubu ile radyoterapi grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bu çalışmada radyoterapinin damar duvarında oluşturduğu hasar histolojik bulgularla gösterilmiştir. Ancak bu hasar mikrocerrahi arter anastomozu başarısını etkilememektedir. Literatürde radyoterapiden sonra serbest flep uygulamalarında başarı oranının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu komplikasyonların nedeni multifaktöriyel olabilir. Ancak mikrocerrahi ile anastomoz yapılan arterler radyoterapiden etkilenmemektedir.

SUMMARY

Radiation therapy has become an indispensable component of cancer therapy as adjuvant, neoadjuvant or primary treatment options with the new developing technologies. Chronic radiation dermatitis and radiodermonecrosis are dose-determining factors for radiation oncologists, while they are post-therapy problems to be solved by the plastic surgeon. Especially after the curative radiation therapy of the head and neck region, orocutaneous, pharyngocutaneous and esophagocutaneous fistulas are severe complications and they are quite difficult to be surgically corrected. The solution is reconstruction with a healthy, well-circulating flap. Use of local flaps are limited because of being close to or in the irradiated area. Although free flaps serve as more ideal and well-circulating reconstructive options, problems such as disturbed wound healing, dehiscence, finding and preparing donor vessels in the irradiated field are significant difficulties for the plastic surgeon.

There is controversy on the view that radiation therapy brings increased complications in free flaps. But there is few study on effects of radiation therapy on vascular anastomoses and these are not ideal in means of waiting period after radiotherapy, dosage and method. In this study it is aimed to answer if radiotherapy has harmful effect on microvascular anastomosis, and if so is it possible to correct this effect by fat injection and reducing chronic radiodermatitis signs.

For these purposes, 27 rats are classified as group I (control), group II (radiotherapy) and group III (radiotherapy and fat injection). Right femoral artery anastomosis is planned for group I. Group II was planned to irradiate on the right inguinal area with LINAC by 6 MeV electron and 40 Gy dose in 1 fraction. It is planned to perform right femoral artery anastomosis after 6 weeks, and the next week to explore the incision line, detect the anastomosis line and flow and sample 1 cm femoral artery segment including the anastomosis. If there is statistically meaningful difference between group I and II, second step of the study is planned, that is irradiating group III rats, waiting 6 weeks, injecting fat obtained from the left epigastric fat pad, and 4 weeks later performing the microvascular anastomosis of femoral artery.

In the histopathologic evaluation, all the anastomoses of the control group were open. On the RT group, 2 anastomoses were obstructed by fibrin and blood components. In both groups, there were inflammatory infiltration on the vessel wall. In contrast to the control group, lamina elastica interna flattening and tearing, obvious damage on vessel wall and fibrosis were seen, even if the anastomoses worked.

There were no statistically meaningful difference between control and RT groups on dehiscence and the competence of the anastomoses.

In this study the damage on the vessel wall caused by radiotherapy is shown with histopathologic aspects. However, this damage doesn't effect the success of the arterial anastomosis. There are records in literature pointing the low success rates of post-radiation free flaps. These complications may be multifactorial. Microsurgically anastomosed arteries are not affected by radiation therapy.

GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde radyoterapi, artan teknolojik imkanlarla doğru orantılı olarak, adjuvan, neoadjuvan ya da primer tedavi seçeneği olarak kanserli hastaların tedavilerinin vazgeçilemez bir parçası olmuştur. İnvaziv olmaması, uygulama kolaylığı ve hastaların sağ kalım süreleri üzerine olumlu etkisi radyoterapiyi bu önemli noktaya taşımıştır. Radyoterapide, kanserli dokuya uygulanacak radyasyon dozunu sınırlayıcı etmenlerin başında normal/sağlıklı doku intoleransı gelmektedir. Radyoterapinin ciddi komplikasyonlarından olan, sağlıklı deri ve deri altı yumuşak dokuda oluşan kronik radyodermatit ve radyodermonekroz radyasyon onkologları için doz sınırlayıcı bir etmen olurken, plastik cerrahlar için tedavi sonrasında çözülmesi gereken ciddi bir problem olmaktadır¹⁻⁵. Benzer şekilde; mastektomi geçiren meme kanserli hastalarda uygulanan adjuvan radyoterapi sonrasında yapılan meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarının başarı oranları, bu yan etkiye bağlı olarak düşmektedir⁶⁻⁸.

Yağ hücre enjeksiyonu yoluyla yağ dokusu aşılama yöntemi (fat grafting), plastik cerrahide son zamanlarda vücuttaki yüzey düzensizliklerini düzeltmede ve yaşlılık belirtilerinin giderilmesinde çok sık kullanılmaya başlanmıştır. Yağ enjeksiyonu sonrasında, enjeksiyon bölgesindeki doku kalitesinin arttığı gözlemlenmesi üzerine, kronik radyodermatitli alanlara da yağ enjeksiyonu klinik olarak uygulanmaya başlanmıştır ve iyi sonuçlar bildiren yayımlar mevcuttur⁹⁻¹¹. Yağ dokusunun bu iyileştirici etkisi yağ dokusundaki kök hücre oranının yüksek olmasına bağlanmaktadır. Yağ dokusundaki kök hücrelere preadiposit kaynaklı kök hücre denir. Bir karşılaştırma yapmak gerekirse bir gram yağ dokusunda ortalama 5000 preadiposit kökenli kök hücre varken bir mililitre kemik iliğinde 100 -1000 kök hücre bulunmaktadır⁹. Ayrıca yağ dokusu içerdiği kök hücre oranı vücuttaki tüm diğer dokulardan çok daha yüksek olduğu için ve elde edilmesi kolay olduğu için son yıllarda kök hücre çalışmalarının odak noktası haline gelmiştir.

Kronik radyodermatitli alanlarda açılan yaraların rehabilitasyonu oldukça zordur. Bu alanlardaki yaralar geleneksel ve modern pansuman malzemeleri ile iyileşmezler. Bu

bölgelerdeki yaralara iyi kanlanan bir doku getirilerek kapatılabilir¹¹. Özellikle baş-boyun bölgesi tümörlerinin küratif radyoterapisinden sonra orokutanöz, faringokutanöz veya özofagokutanöz fistüller, karşılaşılabilecek ciddi komplikasyonlar arasındadır ve cerrahi açıdan düzeltilmesi oldukça zordur¹²⁻¹⁴. Bu gibi morbid durumlar hastaların hayat konforunu önemli ölçüde azalttığı gibi beslenme sorunlarına da yol açar. Çözüm ise sağlıklı bir doku (iyi kanlanan bir flep) ile rekonstrüksiyondur. Rekonstrüksiyonda kullanılabilecek bölgesel flepler zaten sınırlı sayıda olmakla birlikte, çoğu durumda radyoterapi alanı içinde kaldığı ve radyoterapiden etkilendiği için kullanılamaz. Serbest flepler rekonstrüksiyon için daha ideal ve çok iyi kanlanan doku seçenekleri sunmasına rağmen, radyoterapi görmüş alanlardaki yara iyileşmesindeki gecikme, yara ayrılması, alıcı damar bulunama ve hazırlama sorunu plastik cerrahlar için önemli bir zorluk kaynağı olmuştur.

Aslında literatürde geçirilmiş radyoterapinin serbest flep uygulamaları ve mikrocerrahi anastomoz üzerine etkileri konusunda fikir birliği yoktur. Radyoterapinin mikro cerrahi anastomoz üzerinde komplikasyonu artırıcı bir faktör olup olmadığını savunan, temeli klinik ve deneysel çalışmalara dayanan karşıt görüşler vardır¹⁵⁻¹⁹. Bütün bu fikir ayrılıklarına rağmen literatürde bu konuyu irdeleyen çok az sayıda deneysel çalışma vardır. Bu az sayıdaki çalışmalardan biri de Topalan ve arkadaşlarına aittir. Topalan ve arkadaşlarının çalışmaları konuyla ilgili oldukça değerli ve temel bir çalışmadır. Ancak bu çalışmada preoperatif veya postoperatif radyoterapinin mikrocerrahi damar anastomozu üzerine erken dönem etkilerini araştırmışlardır. Topalan ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada 20 Gy radyoterapi sonrası erken dönemde (iki hafta) mikrocerrahinin damar anastomozu üzerine kötü etkisi olmadığı gösterilmiştir²⁰. Ancak radyoterapinin yan etkileri doz bağımlıdır. Yani doz arttıkça yan etkiler artar. Ratlarda uygulanan 20 Gy insanlar için pratikte kullanılan dozlardan daha aşağıdadır. Radyoterapinin yan etkileri erken ve geç olarak ikiye ayrılabilir. Erken yan etkiler radyoterapiden hemen sonra görülür. Erken yan etkiler genellikle, kemik iliği, epidermis, mukoza, gastrointestinal sistem gibi hızlı hücre döngüsü olan dokularda meydana gelir. Geç yan etkiler ise radyoterapiden aylar hatta bazen yıllar sonra ortaya çıkmaya başlar. Geç yan etkiler erken yan etkilerden farklı olarak geri dönüşümsüz ve ilerleyicidir²¹. Klinik pratikte hastaların çoğu radyoterapiden sonra geç dönemde rekonstrüksiyon için başvurur. Ayrıca klinik yayınlarda da radyoterapi ile cerrahi arasında geçen süreye göre komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Bodin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada baş boyun kanserlerinden sonra preoperatif radyoterapi alan ve almayıp serbest flep uygulanan hastaları karşılaştırmışlardır. Radyoterapi alan hastalarda flep kaybı, yara ayrılması ve enfeksiyon

oranlarını belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada ayrıca radyoterapi ve cerrahi arasında geçen süreye göre radyoterapi alan hastalar üç gruba ayrılmışlardır: radyoterapi ile cerrahi arasındaki süre 4 haftadan daha az olan grup, 4-6 hafta olan grup ve 6 haftadan uzun süre geçen grup. Sonuçta radyoterapiden sonra 6 hafta ve daha uzun süre geçtikten sonra cerrahi uygulanan grupta komplikasyon oranlarını daha yüksek bulmuşlardır¹⁷. Anabilim dalımızda elde edilmiş deneyimde radyoterapinin serbest flep uygulamaları üzerine kötü etkisi olduğu yönündedir ve bu etkinin radyoterapinin geç dönem yan etkilerine bağlı olduğu düşünülerek için bu deneysel çalışma planlanmıştır.

Bu araştırmada eğer radyoterapinin mikrocerrahi arter anastomozu üzerine kötü etkisi ortaya konursa ikinci aşamaya geçilecektir. İkinci aşamada ise klinik olarak bazı çalışmalarda kronik radyoterapili alanlara uygulanan yağ enjeksiyonunun öne sürülen iyileştirici etkisi²² hayvan deneyi modelinde ortaya konmaya çalışılacaktır.

Radyoterapinin damarlar üzerindeki erken ve geç yan etkileri bilinmesine rağmen, serbest flep uygulamalarında komplikasyonları arttırıp arttırmadığı literatürde tartışmalıdır. Özellikle radyoterapinin geç dönem etkilerinin, arter anastomozu üzerine etkisini irdeleyen ve yağ enjeksiyonu ile bu etkilerin giderilip giderilemeyeceğini araştıran bir çalışma literatürde yoktur.

GENEL BİLGİLER

Mikrocerrahinin Tarihçesi

Mikrocerrahinin tarihçesi 1902 yılında damar anastomozunda trianguler metodu tarif eden Alexis Carrel'e dayanır. Alexis Carrel'in, Claude Guthrie ile birlikte yaptığı çalışmalar damar anastomozu ve organ nakli alanında devrim yaratmıştır²³⁻²⁴. Carrel kullanılan magnezyum tüplerin yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak tromboz riskini belirgin arttırdığını göstermiştir. Bunun önüne geçmek için başlangıçta farklı stentler deneyen Carrel daha sonra stent yerine dikiş kullanmıştır. 0, 120 ve 240 derecelere konulan üç askı dikişini kullanmış ve kendine ait triangulasyon metodunu bulmuştur. Bu işlem için Carrel, ağız lastik kılıf ile kaplı damar klempleri, pamuk ipliği ve ince iğnelerden dikiş materyalleri üretmiştir.

1908 yılında Carrel ve CC Guthrie hayvan modelinde ilk başarılı alt ekstremité replantasyonunu gerçekleştirmişler, bu çalışmadan yola çıkarak transplantasyon cerrahisi ve immunolojisi ile ilgili öncü fikirleri oluşturmuşlardır. Carrel damar anastomozu ve organ nakli ile ilgili çalışmalarıyla 1911 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü haklı olarak kazanmıştır. Nyken 1921'de ilk kez mono oküler mikroskopu iç kulak ve kulak zarı operasyonları için kullanmıştır²⁵.

Mikrovasküler cerrahinin gelişiminde dönüm noktalarından biri 1961 yılında operasyon mikroskopunun Jacobson ve Suarez tarafından vasküler anastomozda kullanımınıdır²⁶. Çalışmacılar 1,4 mm çapındaki tavşan damarlarını 7/0 ipek dikişle % 100 başarı ile anastomoz yapmışlardır.

Mikrovasküler anastomoz terimi ilk defa Jacobson tarafından ortaya atılmıştır. 1962 yılında Malt ve McKhan, 1963 yılında Chen ve Chien ilk başarılı ön kol replantasyonu

vakalarını sunmuşlardır²⁷. 1964 yılında Nakayama, 1965 yılında Jurkiewicz ve Saidenberg serbest jejenum flebi ile özofagus rekonstrüksiyonu olgularını bildirmişlerdir. Bunlar Plastik Cerrahi tarihindeki ilk başarılı serbest flep uygulamaları olarak kabul edilmektedir²⁸. 1963 yılında Kleinert ve Kasdan başarısız da olsa loop ile subtotal ampute bir başparmakta revaskülarizasyon deneyimlerini yayınlamışlardır²⁹.

1964 yılında Buncke tavşan kulağındaki 1 mm çaplı damarda anastomoz yaparak replantasyonlar gerçekleştirmiştir. Buncke aynı zamanda mikrovasküler anastomozda nylon dikişi kullanan ilk çalışmacıdır³⁰.

Komatsu ve Tamai 1968 yılında ilk başarılı başparmak replantasyonu olgularını yayınlamışlardır³¹.

İlk mikrocerrahi sempozyumu 1968'de Yaşargil ve Donaghy tarafından Organize edilmiştir. Bu sempozyum sonrasında Microvascular Surgery: Report of the First Congress, October 6–7, 1966 adı altında yayınlanmıştır. Bu yayında mikrovasküler cerrahiye beş temel başlık altında sınıflandırılmıştır: 1. İpek, nylon, metalik malzemeler kullanılan suture teknikleri, 2. Yapışkan maddeler kullanılması, 3. Mikrostopler kullanılması 4. Laser kullanılması 5. Elektrokoaptasyon³².

Mikrocerrahi yeni fleplerin tanımlanması ile rekonstrüktif cerrahide çok geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Dünya çapındaki el ve larinks transplantasyonundaki başarılarının artması ile kompozit doku transplantasyonu, süratle rekonstrüktif mikrocerrahinin en önemli araştırma ve klinik uygulama alanı haline gelmiştir. İlerleyen immunsupressif tedavilerin daha başarılı kullanılmaya başlanması ile günümüzde ilk yüz nakli, el nakli ve uterus nakli plastik cerrahlar tarafından gerçekleştirilmiştir³³.

Radyoterapinin Tarihçesi

Radyasyon dünyanın başlangıcından beri var olmasına rağmen insanlığın radyasyonu keşfetmesi ve tanı ve tedavi aracı anlamında olarak kullanması binlerce yıl almıştır³⁴.

X –ışını ilk olarak 1895’te Alman fizikçi Wilhelm Conrad Roentgen tarafından fotoğraf filminde renk değişmesine neden olan yeni bir ışın çeşidi olarak tarifl edilmiştir³⁵. Aynı tarihte Herr Kolliker X-ışını makinesinin önüne elini koyup ışınlayarak elin kemik yapısını gösterdi ve radyasyonun tanısıl amaçlı kullanımının öncüsü oldu. X-Ray’in tedavi amaçlı ilk kez kullanımı Profesör Freund tarafından Viyana’da hairy mol tedavisinde denendi. 1898’de Curiler radyoaktif maddelerin ilki olan radyumu buldu. 1900’lerin başında Bergonie ve Tribondeu’nun yaptığı çalışmalar yüksek mitotik aktiviteye ve kötü differensiyasyona sahip dokuların radyasyona daha hassas olduğunu ortaya koydu ve günümüzdeki Radyasyon Onkolojisi’nin temelini oluşturdu³⁶⁻³⁷.

Radyasyon fiziğinin açıklığa kavuşmaya başladığı 1910’lu yıllara kadar radyasyon doktorlar tarafından ampirik olarak kullanılmıştır. O dönemlerde radyoterapi kanser tedavisinde mucizevi bir yöntem olarak sunuldu. Ancak zamanla tümörlerde nüks geliştiği, normal dokularda geri dönüşsüz birçok hasar bıraktığı ve çok yüksek dozlarda ölümcül olabildiği ortaya çıktı³⁸.

1919’da Ragaud’un koyun testislerinde yaptığı çalışma ile fraksiyone tedavinin temellerini attı.

1922’de Paris Uluslararası Onkoloji kongresinde Medikal Onkoloji ayrı bir bilim dalı olarak ilan edildi. Aynı kongrede Cautard ve Hautant larinks kanserinde radyoterapinin ciddi bir sekel oluşturmadan kullanılabileceğini gösterdi. 1934’te Cautard radyasyon tedavisinde fraksiyonasyon şemalarını ortaya koydu.

İkinci Dünya Savaşı'nda Hiroşima ve Nagasaki'de atom bombalarının kullanılması ile radyasyon fiziği hızlı bir gelişim sürecine girdi. 1956'da invitro basit memeli hücre kültürünün geliştirilmesi ve sağ kalım (survival) eğrilerinin çıkarılması bu süreçte temel oluşturdu.

Radyasyon fiziğinin gelişmesi ve bilgisayar kullanımının radyoterapiye yaygın entegrasyonu ile radyasyon onkolojisinde özellikle son 25 yılda kanser tedavisinde hızlı bir ilerleme sağlandı ve radyoterapi endikasyonları hızla genişledi ve genişlemeye devam etmektedir³⁹⁻⁴³.

Radyoterapinin Yumuşak Dokular Üzerine Etkisi ve Serbest Flep Uygulamaları ile İlişkisi

Teorik olarak aslında bütün malign tümörler yeterince yüksek doz radyasyon verilirse eradike edilebilir. Pratikte ise tümöre komşu normal dokularda meydana gelen biyolojik olaylar sonucunda oluşan komplikasyonlar, radyoterapi için doz sınırlayıcı etmen olmaktadır. Radyoterapi dozu belirlenirken minimum normal doku hasarı yaratılarak maksimum tümör kontrolü sağlamak hedeflenir⁴⁴.

Radyoterapinin yan etkileri erken ve geç olarak ikiye ayrılabilir. Erken yan etkiler radyoterapiden hemen sonra görülür. Geç yan etkiler ise radyoterapiden aylar hatta bazen yıllar sonra ortaya çıkmaya başlar. Geç ve erken yan etkiler arasındaki sınır insanda gelişigüzel olarak doksan gün olarak belirlenmiştir. Ancak erken ve geç yan etkileri farklı biyolojik doğaları birbirinden ayırır²¹.

Erken yan etkiler genellikle, kemik iliği, epidermis, mukoza, gastrointestinal sistem gibi hızlı hücre döngüsü olan dokularda meydana gelir. Akut semptomlar radyasyona bağlı hücre üretiminin durmasına bağlı meydana gelir. İyileşme genellikle tamdır ve hayatta kalan kök hücrelerden ve komşu dokulardan göç eden kök hücrelerin aktivitesi ile sağlanır²¹.

Geç yan etkiler genellikle tüm organlarda meydana gelir. Erken yan etkilerdeki ana patolojik etmen hücre kaybı iken, geç yan etkilerin mekanizması daha komplekstir.

Geç yan etkiler birkaç istisna dışında geri dönüşümsüz ve ilerleyicidir. Zamanla daha ciddi yan etkilere neden olurlar ve bu risk hastanın yaşamı boyunca devam eder.

Radyoterapinin en sık görülen yan etkilerinden biri akut deri reaksiyonlarıdır. Deri reaksiyonlarının akut olarak değerlendirilebilmesi için kabul edilen zaman aralığı 6 aydır⁴⁵. Bu reaksiyonlar eritem ile daha ciddi olan yaş deskuamasyon ya da ülserasyon arasında geniş bir seriyi kapsar. Eritemin başlaması için en az 2 Gy radyoterapi uygulanmalıdır⁴⁶.

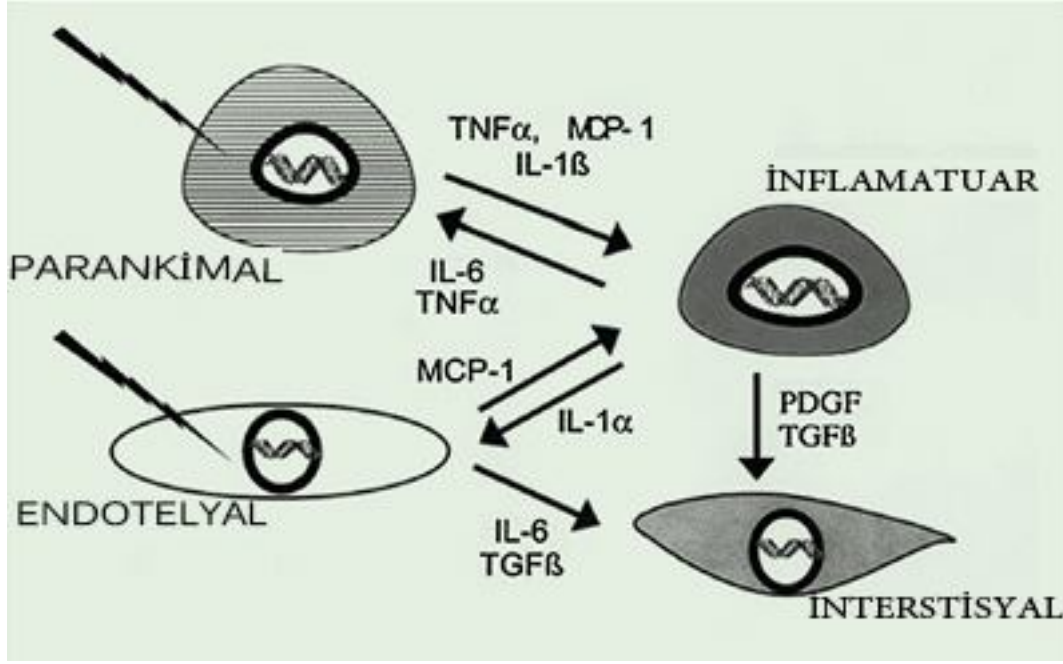
Radyoterapinin diğer bir önemli akut yan etkisi de vaskülopatilerdir. Vasküler sistem içinde radyasyona bağlı endotel hasarına en yatkın olanlar küçük damarlardır (arteriyoller, kapillerler vs). Bu damarlar mükümler ve adventisya katmanlarından yoksundurlar ve sonuç olarak oluşabilecek tromboz ya da rüptüre daha meyillidirler⁴⁷.

Geç reaksiyonlara kronik radyasyon etkileri de denir. Kronik radyasyon etkileri belli bir organdaki fonksiyonel hücrelerin veya ünitelerin ciddi olarak azalması ile ortaya çıkar. Bu duruma yanıt olarak parankimal hücrelerde kompensatuvar proliferasyon meydana gelir. Ancak bu proliferasyon belirgin fibrozisle birlikte. Ayrıca bu çoğalma esnasında meydana gelen mitotik ölümler hücre kaybını daha da artırır. Başlangıçtaki hücre kaybı ne kadar fazla ise bu mekanizma daha belirgin olur. Aslında radyoterapi dozu arttıkça bu geç etkileri ortaya çıkaran bekleme periyodu kısalmır.

Radyasyona maruz kalan organlarda parankimal hücre hasarına ek olarak vasküler endotel hücrelerde, kapillerlerde ve fibroblastlarda meydana gelen önemli değişiklikler kronik radyasyon hasarı patogenezinde katkıda bulunur. Radyasyona maruz kalınmasından sonra endotel hücre ölümü apoptoz veya gecikmiş mitotik ölümle meydana gelir. Mitotik fibroblastlarda radyoterapiden sonra fibrositlere farklılaşarak yoğun şekilde kollajen depolar. Radyoterapiden sonra endotel hücrelerinde vakuolizasyon ve ayrılma odakları görülür. Serum komponentlerinin damar duvarına geçişi ve bunun sonucunda subendotelyal ödem gözlenir ve tromboz oluşumu ve kapillerlerin tıkanması görülür. Damar duvarına lökosit adezyonu ve infiltrasyonu sabit olarak meydana gelir. Kapillerlerin ilerleyici kaybı, arteriollerdeki tunica media tabakasının progresif fibrozisi ile birlikte doku perfüzyonunda belirgin olarak azalma meydana gelir²¹.

Radyoterapinin deri üzerine kronik yan etkileri genellikle derialtında fibrozis ve endurasyon, yağ tabakasında incelmedir. Geç yan etkiler arasında; telenjektazi, yoğun dermal fibroz, sebace gland atrofisi, kıl foliküllerinin kaybı, ilerlemiş melanin depolanması ve deri ülserleri sayılabilir. Bu yan etkilerin ortaya çıkması ayları ve hatta yılları bulabilir. Fibroz için latent period 3 yıl, telenjektazi için ise 5 yıldır. Geç toksisite radyoterapi dozları 2.5 Gy/fx ve üstüne çıktıkça artar⁴⁸. (Resim 1)

Radyoterapinin damarlar üzerindeki erken ve geç yan etkileri bilinmesine rağmen, serbest flep uygulamalarında komplikasyonları arttırıp arttırmadığı literatürde tartışmalıdır. Özellikle radyoterapinin geç etkilerinin arter anastomozu üzerine etkisini irdeleyen ve yağ enjeksiyonu ile bu etkilerin giderilip giderilemeyeceğini araştıran bir çalışma literatürde yoktur.



(Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition ,Copyright Â©2008 Lippincott Williams & Wilkin)

Resim 1: Radyasyon hasarı ile başlayan, interstisyel aktivite ile fibroza kadar ilerleyen olaylar zincirini tarif eden bir model

Damar Duvarının Yapısı ve Anastomoz Hattının İyileşme Süreci

Normal damar duvarının yapısı intima, media ve adventisya olmak üzere 3 ana katmandan oluşur. İntima tabakası tek katlı yassı endotel hücrelerinden meydana gelir ve tüm damar boyunca uzanır. Endotel tabakasının aynı zamanda damar duvarının diğer katmanları ile kan arasında bir bariyer görevi de mevcuttur. İntimanın altında ince bir subendotelial

tabaka yer alır. Subendotelyal tabaka ile media arasında bulunan internal elastik lamina damarın elastik yapısını sağlar.

Media tabakasinda ise çepeçevre düz kas hücreleri mevcuttur. Adventisya, fibroelastik bağ dokudan oluşur ve içinde mediaya ulaşan vaza vazorumu, sinirler ve lenfatikleri ve kök hücreleri barındırır.

Endotel bütünlüğünün bozulması trombositleri derin tabakalardaki kollajen ile temasını sağlayarak agregasyonunu tetikler⁴⁹. İdeal bir anastomoz sonucunda bazal membran ve internal elastik laminanın devamlılığının sağlanır, böylece trombositlerin derin yapılarla olan teması azalmış olur, bu şekilde trombositler anastomoz hattında sadece ince bir örtü oluştururlar. Bu ince örtü eğer belirgin bir staz ya da media tabakasının açığa çıkması yoksa çok az miktarda fibrin ve eritrosit içerir. İnternal elastik tabaka venlerde daha zayıf olması oluşan trombosit örtüsünün arterlere kıyasla daha kalın olmasına neden olur ve bu yüzden venlerde lümenin tıkanma eğilimi daha fazladır.

Trombosit birikimi ilk 4–6 saat boyunca sürer ve daha sonra trombosit sayısı azalmaya başlar. 3–7. günlerde trombositler belirgin olarak azalır ve duvar yapısında görülmezler. Yine bu dönemde fibrinoliz belirginleşir. Nötrofiller onarımı takip eden saatlerde anastomoz bölgesinde çoğalmaya başlarlar ve 3. günden sonra yerlerini makrofajlara bırakmaya başlar. Makrofajlar 3–7.günler arasında belirginleşmeye başlar ve daha sonra giderek sayıca azalır. 5. günde anastomoz hattı trombosit, fibrin ve lökositlerden oluşan psödointima ile kaplıdır. 3. günden sonra endotelizasyon belirginleşir.

Endotelizasyon psödointima tabakasının ortaya çıkmaya başlar ve 14. günde tamamlanır.

Artık fibrin ve trombüs artıklarının tamamına yakını uzaklaştırılmıştır. Başlangıçta endotel tabakası düzensizdir. Endotel tabakası 8. haftada yeniden yapılanmasını

(remodelling) tamamlayarak düz hale gelir. İyi yapılmış mikrocerrahi damar anastomozunda trombüs gelişmesi olasılığı çok düşüktür⁵⁰.

Endotel iyileşmesi tamamlanana kadar kullanılan antikoagölan ilaçlarla trombüs oluşumu baskılanabilir. Endotel bütünlüğündeki bozulma dışında trombozu artıran nedenler ortamda mevcut ise daha fazla trombüs oluşabilmekte ve bunun da antikoagölan ilaçlarla önlenmesi mümkün değildir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

GRUPLAR

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (25.02.2011 tarih, 2011/021 sayılı onay belgesi) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında ve Plastik Cerrahi Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvar'ında yapılmıştır.

Deney Hayvanları ve Deneyin Yapıldığı Ortam

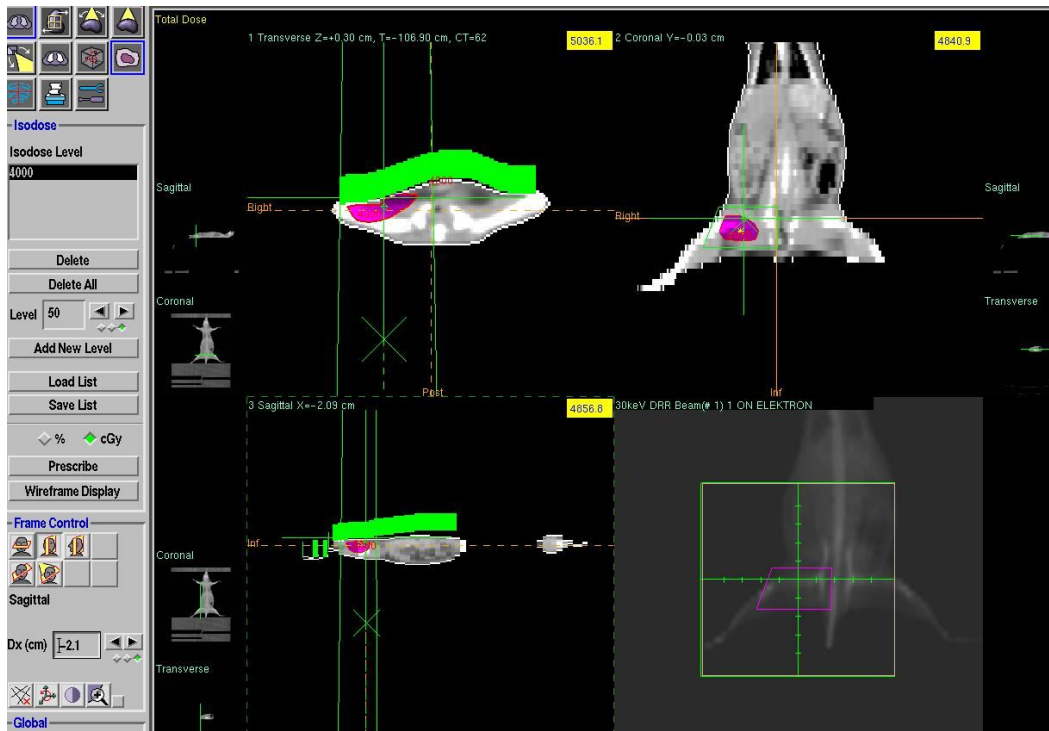
Bu deneysel çalışmanın tüm aşamaları Ege Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda ve Plastik Cerrahi Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirildi. Çalışma süresince 18 adet, ortalama 264 gram ağırlığında dişi Sprague Dawley tipi sıçan kullanıldı. Anestezi için intraperitoneal 50 mg/kg Ketamine (Ketalar®, Pfizer Warner Lambert, Türkiye) ve analjezi için ise 15 mg/kg Xylasin kullanıldı. Sıçanların sağ femoral arterine mikroskop altında 10/0, 75 mikron ve 3 mm lik tek sütürler ile standart mikrocerrahi anastomoz tek cerrah tarafından yapıldı. Çalışma süresince sıçanlar sabit oda sıcaklığında, sınırsız su ve standart laboratuvar yemi sağlanarak bakıldı.

Deney Grupları

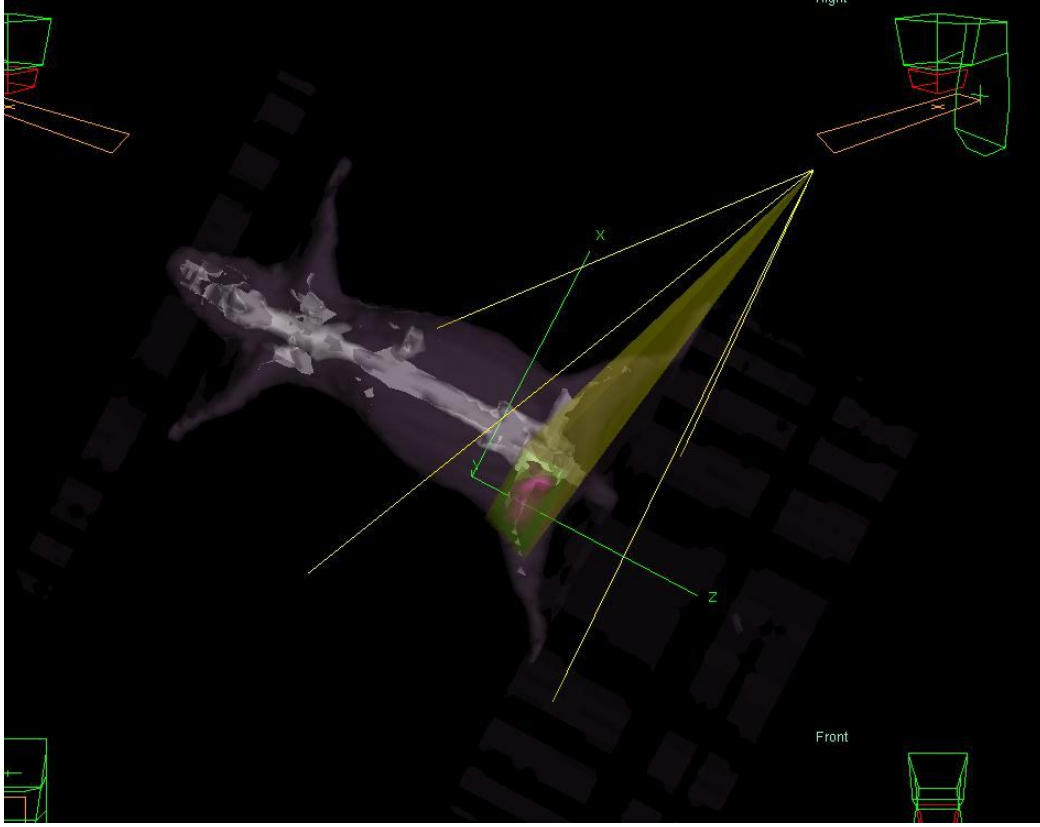
27 adet sıçan randomize olarak grup 1, kontrol grubu; ve grup 2, radyoterapi grubu; grup 3 radyoterapi ve yağ enjeksiyonu grubu olarak planlandı.

Grup1(Kontrol Grubu) (n=9): Sağ femoral arter anastomozu heparinize serum (10U/ml) irrigasyonu ile yapıldı.

Grup 2 (n=9): Radyoterapi için EÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı'ndaki yüksek enerjili lineer hızlandırıcı(LINAC) kullanılmıştır. LINAC'ın 6 MeV elektron ve 1 cm kalınlıkta bolus kullanılarak 40 Gy'lik doz 1 fraksiyonda 10 mm derinliğe sıçanın sağ ingüinal bölgesine femoral arter hedeflenerek verilmiştir (resim 2,3) .



Resim 2: Uygulanan radyoterapinin 3 boyutlu planlaması için sıçan bilgisayarlı tomografi ile simüle edildi. Tedavi üç boyutlu olarak ELEKTA-Presice Plan programı ile planlandı.



Resim 3: Supin pozisyonda ışınlanan sıçanın inguinal bölgesinde hedeflenen femoral arter bölgesinde oluşturulan izodozun 3 boyutlu rekonstrüksiyonu.

Radyoterapinin olumsuz etkilerinin oluşabilmesi için 6 hafta beklendi. Radyoterapiden 6 hafta sonra femoral arter anastomozu heparinize serum (10U/ml) irrigasyonu ile yapıldı.

Grup3: İstatistik olarak kontrol grubu ile grup 2 arasında anlamlı fark bulunması durumunda deneyin 2. aşamasına geçilecek ve Grup 3 teki 9 sıçanın, sağ ingüinal bölgesine radyoterapi, 6 MeV elektron enerjisi ile tek fraksiyonda 40 Gy dozunda uygulanacaktır. Radyoterapiden 6 hafta sonra sıçanların sağ ingüinal bölgesine kendi sol ingüinal bölgesinden alınan yağ enjekte edilecektir. Yağ greftlemesinden 4 hafta sonra sağ femoral arter heparinize serum (10U/ml) irrigasyonu ile yapılması planlandı.

Cerrahi Model

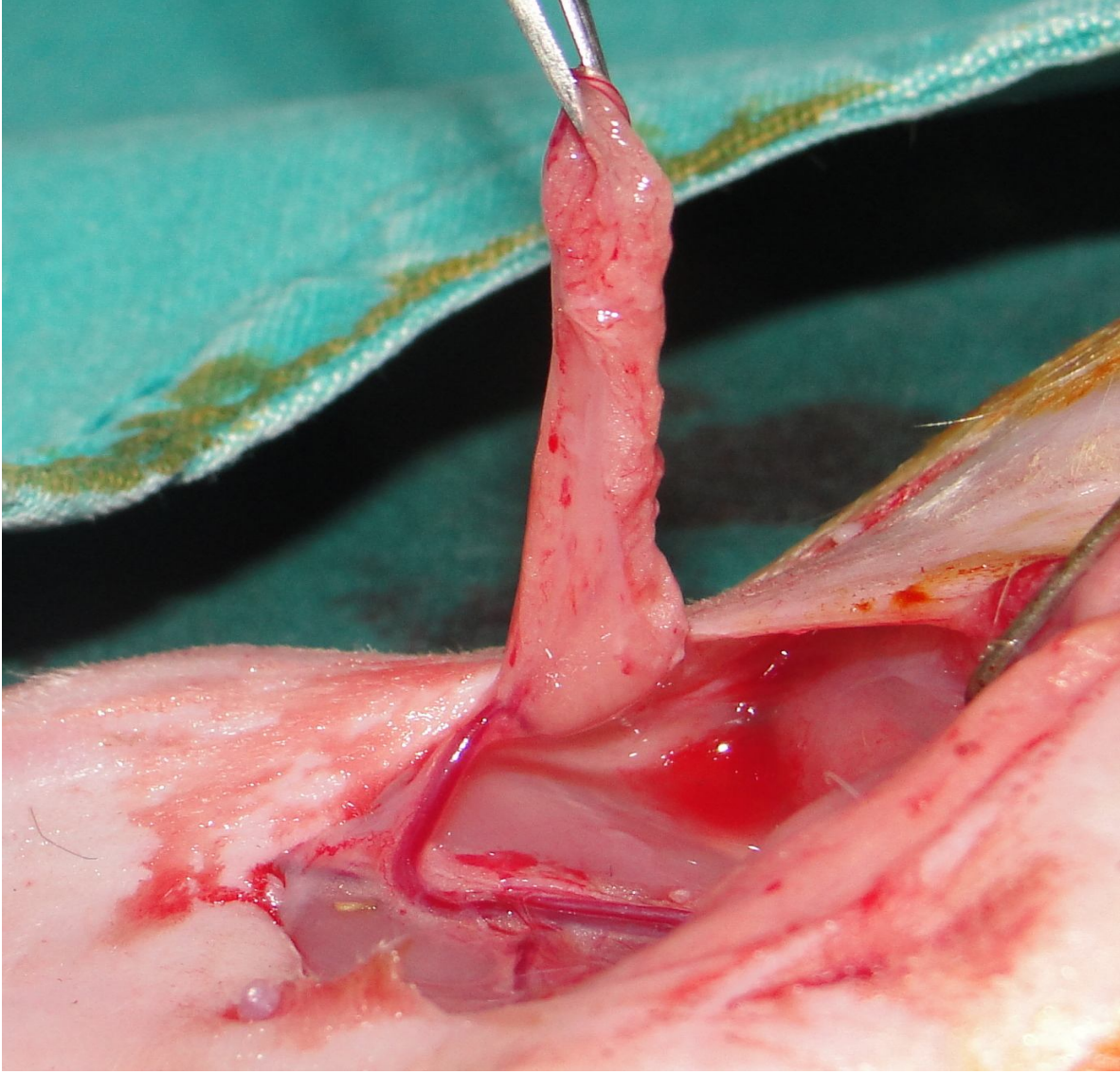
Sıçanlarda 50 mg/kg intraperitoneal Ketamin ile anestezi ve 15mg/kg Xylasin ile analjezi sağlandıktan sonra sağ inguinal bölgeleri tıraş edildi. Kontrol Gurubu (n=9): Sağ pubik bölgeden krista iliakaya uzanan ingüinal ligamana paralel yaklaşık 3,5 cmlik horizontal bir kesi ile girildi. (Resim 3) Kesiden sonra inguinal yağ paketi ile karşılaşıldı. İnguinal yağ paketi kranial ve kaudalden disseke edilerek epigastrik damarlara zara vermeden laterale devrildikten sonra femoral damar sinir paketi üzerindeki fasya disseke edilerek damar sinir paketi ortaya kondu. (Resim 4,5). Mikroskop altında femoral arterin inguinal ligamana en yakın posterior dalı (Murphy Dalı) 8/0 nylon ile bağlanarak femoral arter tamamen serbestleştirildi ve adventisya sıyrıldı (Resim 6). Yaklaşdırıcı mikroklemple yerleştirildi (Resim7). Damar mikro makas ile kesildi ve heparinize serum (10U/ml) irrigasyonu (Resim 8) sonrası iğne çapı 75 mikron, 3 mm lik 10/0 Monofilaman (Ethicon, İngiltere) sütür materyali ve separe dikiş tekniği ile anastomoz uygulandı. Uygulanan anastomozun patensi klemp açılarak gözlemlendi ⁵¹(Resim 9).



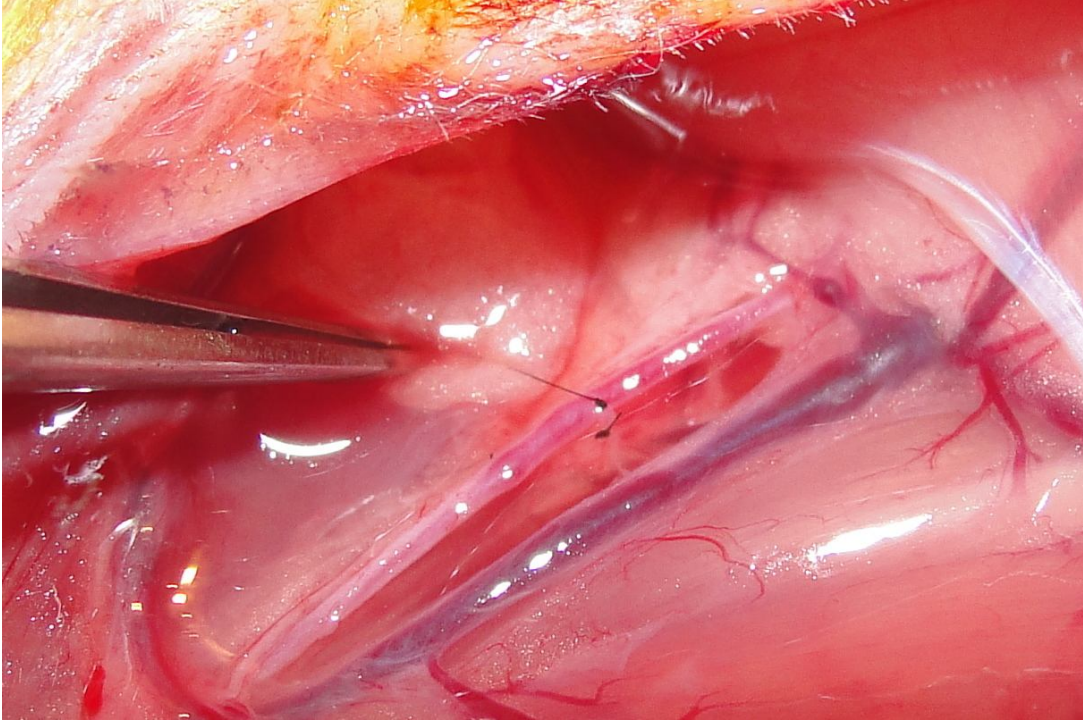
Resim 3: Horizontal kesi



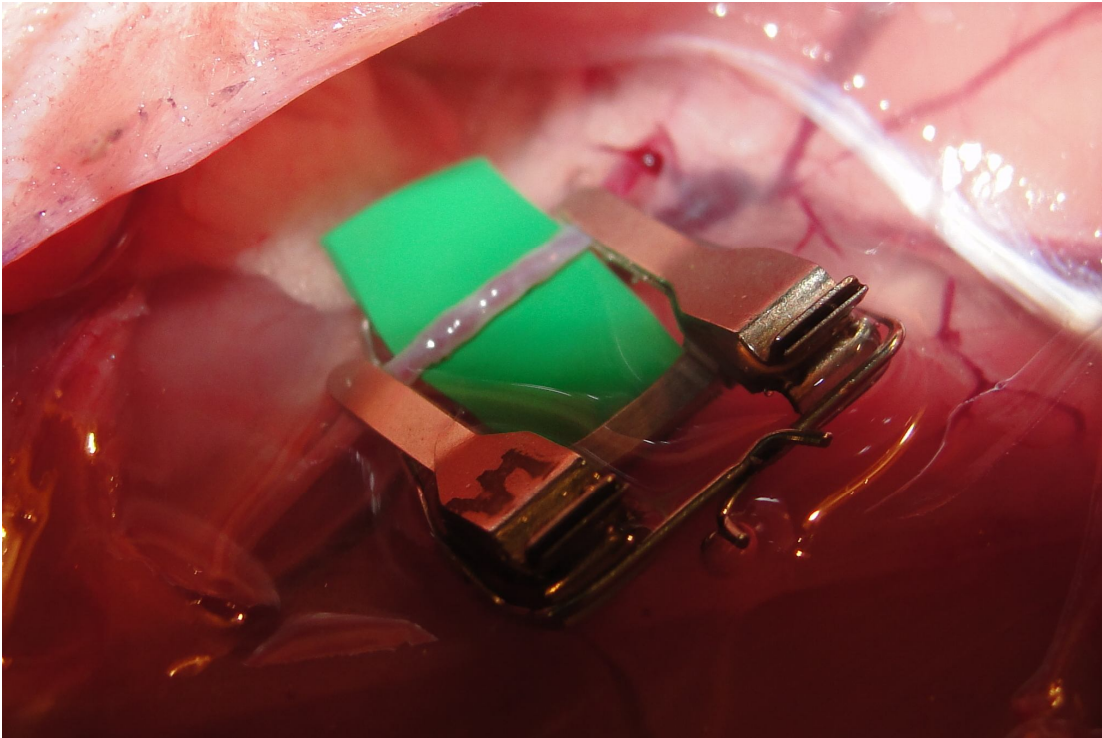
Resim 4: Epigastrik yağ yastıkçığı



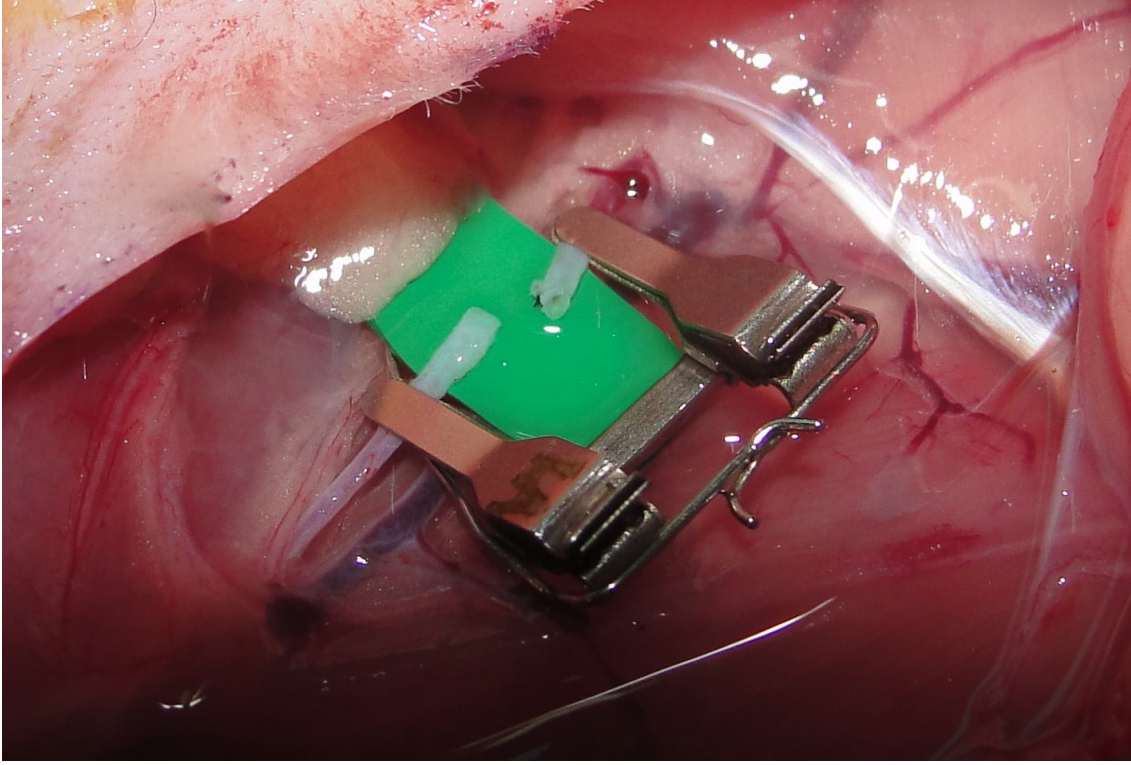
Resim 5: Epigastrik yağ yastıkçığının disseke edilmesi ve femoral damarların ortaya konması



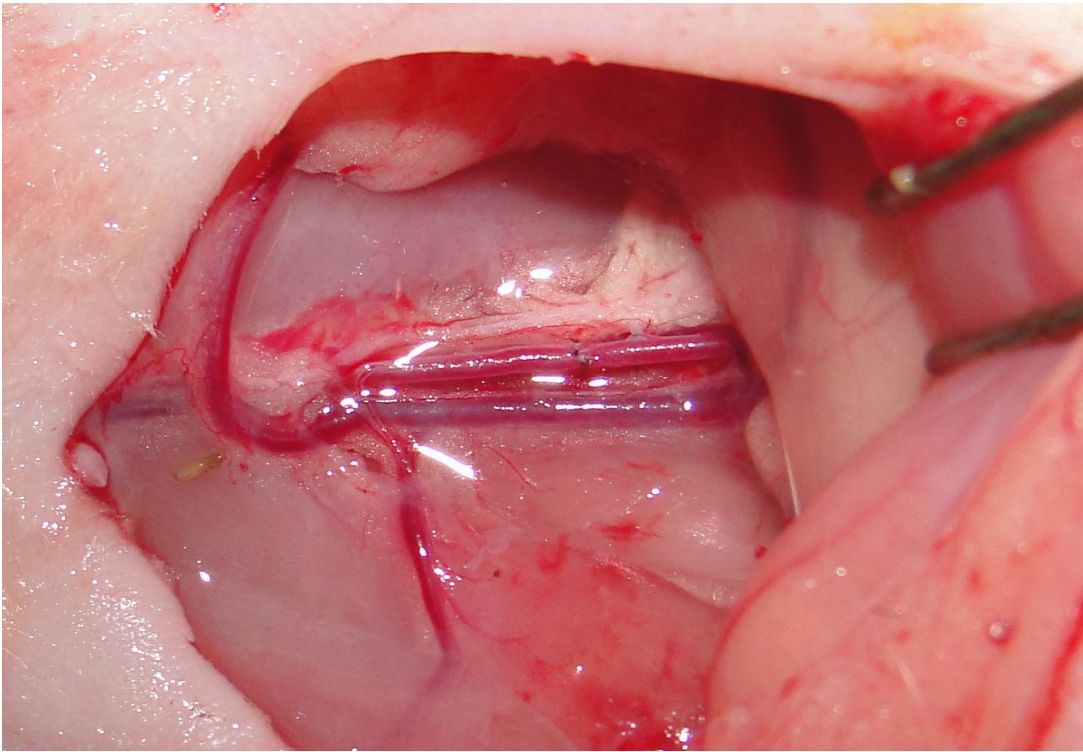
Resim 6: Murphy dalının bağlanması



Resim 7: Yaklaştırıcı mikroklemptin yerleştirilmesi



Resim 8: Mikromakasla femoral arterin kesilmesi, anastomoza hazırlanan femoral arterler



Resim 9: Anastomozun açıklığının gözlenmesi

Çalışma gurubu (n=9): Sağ horizontal inguinal kesi ile girilerek inguinal yağ paketi laterale devrilip damar sinir paketine ulaşıldı. Mikroskop altında femoral arterin inguinal ligamana en yakın posterior dalı (Murphy Dalı) 8/0 nylon ile bağlandı, femoral arter tamamen serbestleştirildi ve adventisyası sıyrıldı. Yaklaştrıcı mikroklemp yerleştirildi. Damar mikromakas ile kesildi ve heparinize serum (10U/ml) irrigasyonu (Resim 8) sonrası iğne çapı 75 mikron, 3 mm lik 10/0 Monofilaman (Ethicon, İngiltere) sutür materyali ve separe dikiş tekniği ile anastomoz uygulandı.

Değerlendirme

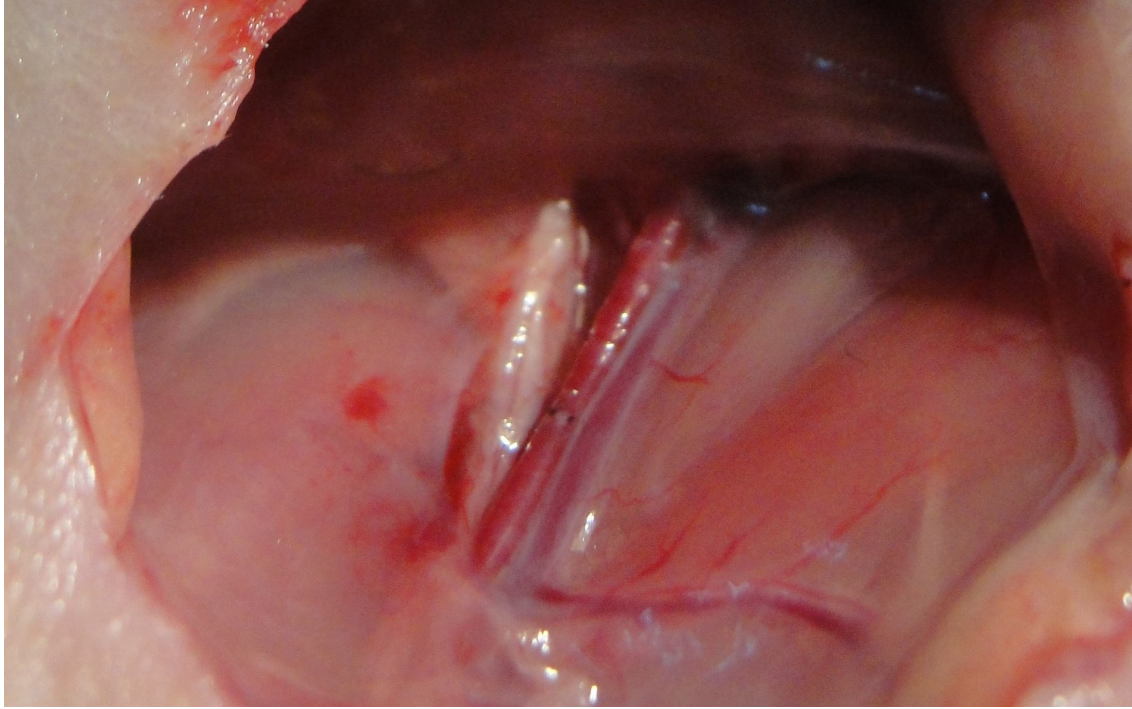
Kontrol grubunun radyoterapi verilen bölgesinde radyodermatit bulguları olup olmadığı anastomoz öncesinde klinik olarak değerlendirildi. Hem kontrol hem de çalışma grubu postop 7. günde intraperitoneal Ketamin + Xylasine anestezisi altında değerlendirildi. Operasyondan bir hafta sonrasında keside yara ayrılması olup olmadığına bakıldı. Denekler damar patensinin değerlendirilmesi ve histopatolojik inceleme için biyopsi alınmasından sonra intrakardiak KCl ile sakrifiye edildi.

Klinik değerlendirme (Yara Ayrılması)

Postoperatif 7. günde kesi hattında yara ayrılması klinik olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda (n=9), 1 sıçanda yara ayrılması gözlenirken, çalışma grubunda (n=9), 4 sıçanda yara ayrılması izlendi.

Damar patensi

Denekler operasyon mikroskobu (Zeiss OpMi Vario) yardımı ile damar patensi açısından değerlendirildi (Resim 13). Damar patensi, arter anastomoz hattının 0.5 cm distalinden damar kesilip kan akımı görülerek tespit edildi. Anastomozu içeren yaklaşık 1 cm.lik arter segmenti histopatolojik inceleme için alındı.



Resim10: Postoperatif 7. gün anastomozun görünümü

Histolojik Değerlendirme:

Alınan örnekler % 10 formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Bu bloklardan hazırlanan kesitler hematoxilen-eosin ile boyanarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Kontrol ile çalışma gurubunda oluşan trombüs oranları ve kontrol ve çalışma grupları arasındaki yara ayrılması oranları iki bağımsız gruba ait oranların arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin yapılan Fisher's Exact Test ile değerlendirildi.

BULGULAR

Klinik Bulgular

Radyodermatit Bulguları

Radyoterapi alan bölgelerde tüm deneklerde karşı tarafta deride kalınlaşma ve sertleşme ve derialtı dokularında incelme ve derinin daha atrofik görünümü meydana geldi (resim11). Denekler o bölgede tüy dökülmesi ve tüylenmede azalma saptandı (resim12). Radyoterapi alan 3 denekte deri ülserleri saptandı (resim13).



Resim 11: Deride kalınlaşma ve sertleşme ile birlikte derialtı dokularda incelme



Resim 12: Radyoterapili alanda tüy dökülmesi



Resim 13: Radyoterapili alanda deri ülseri

Yara Ayrılması Oranları

Kontrol grubunda (n: 9) bir sıçanda kesi hattında yara ayrılması saptanırken, radyoterapi grubunda (n: 9) 4 dört sıçanda kesi hattında yara ayrılması saptandı.

Damar Açıklığı (Patens)

Kontrol (n=9) grubunda tüm anastomozlarda distale geçiş saptandı ve anastomoz hattında trombüs saptanmadı. Radyoterapi (n=9) grubunda anastomozların ikisinde distale geçiş saptanmadı ve anastomozların tromboze olduğu saptandı.

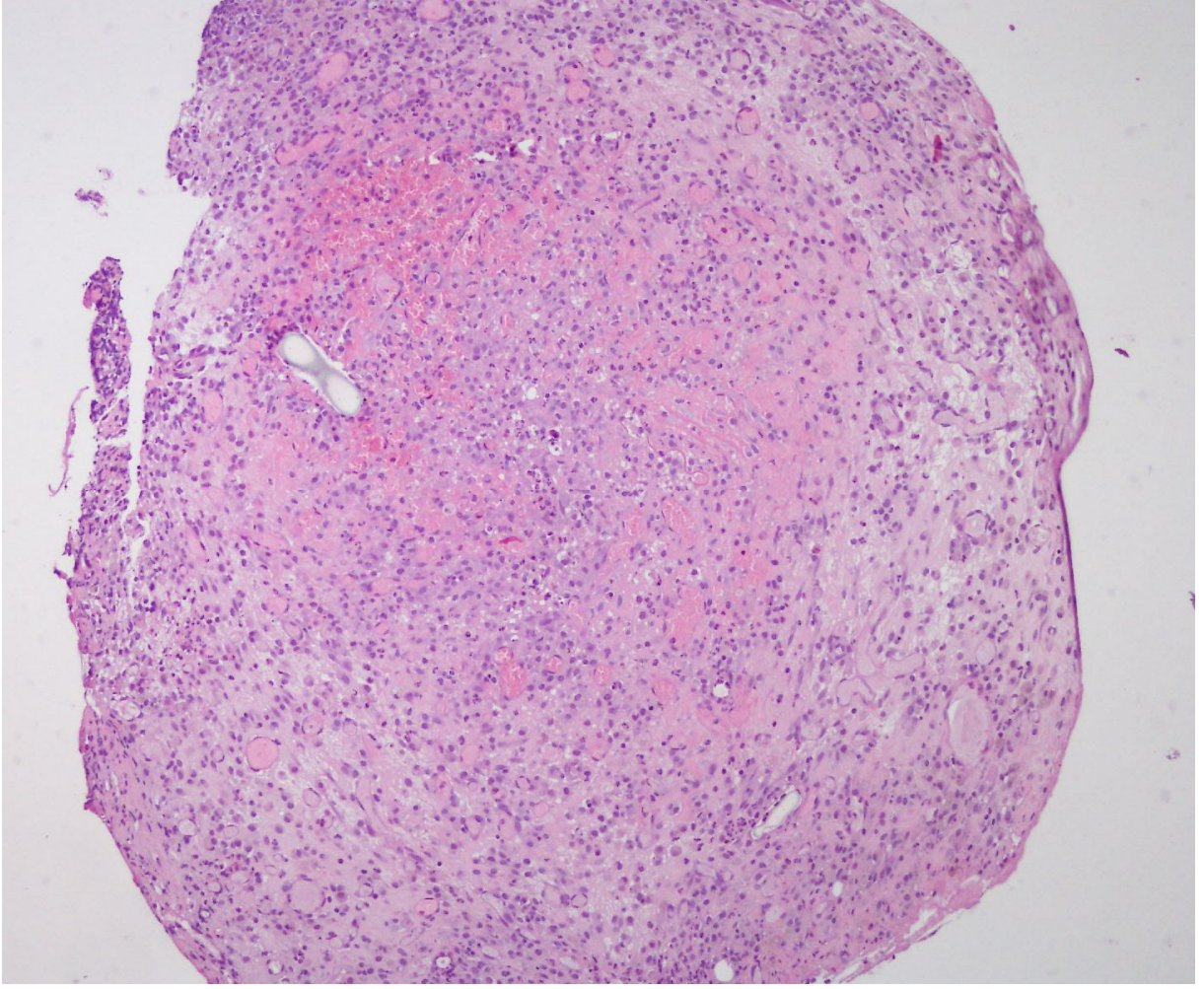
Histolojik Bulgular

Spesmenler %10'luk formalin içerisinde 24 saat fikse edildikten sonra standart dehidratasyon ve parafine gömme işlemleri uygulandı ve 4 µ'luk kesitler hazırlandı. Preparatlar standart metotlar kullanılarak Hematoksilen ve Eosin (HE) ile boyandı.

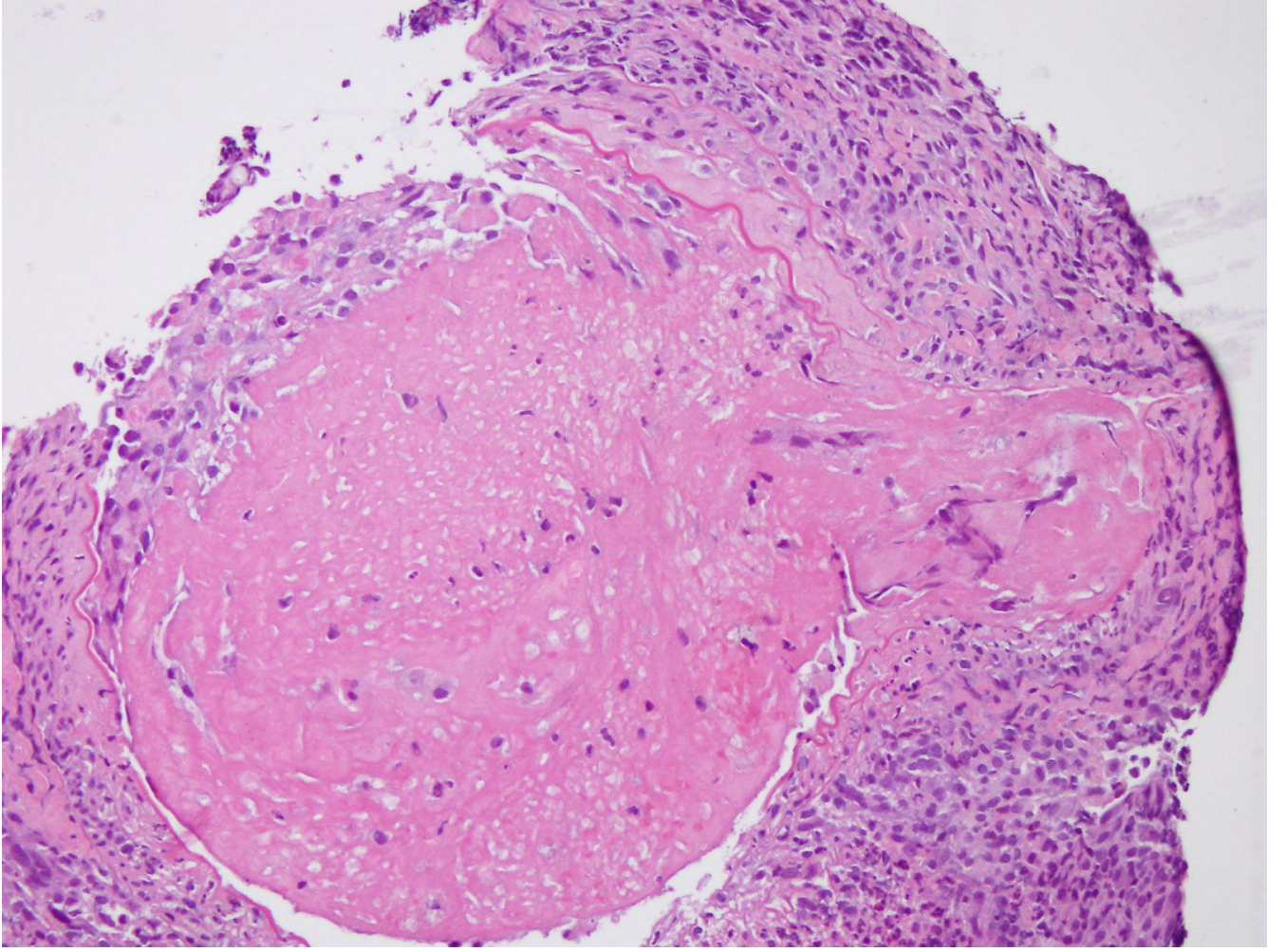
Işık mikroskobu ile incelemede Kontrol grubunda (n:9) anastomozların tamamının açık olduğu görüldü. (resim 14) Çalışma grubunda (n:9) 2 anastomozda damar lümenini tamamen tıkayan fibrin ve kan elemanlarından oluşan trombüs varlığı görüldü. (resim 15) Her iki grupta damar duvarında yangısal infiltrasyon görüldü. Kontrol grubunda bir damarda mikroanevrizma gözlenirken çalışma grubunda ise iki damarda mikroanevrizma gözlemlendi. (resim 16) Kontrol grubundan farklı olarak çalışma grubunda lamina elastika interna düzleşmesi ve kopması, damar duvarında belirgin hasar, fibrozis gibi bir takım morfolojik ve histolojik bulgular saptandı. (resim 17)



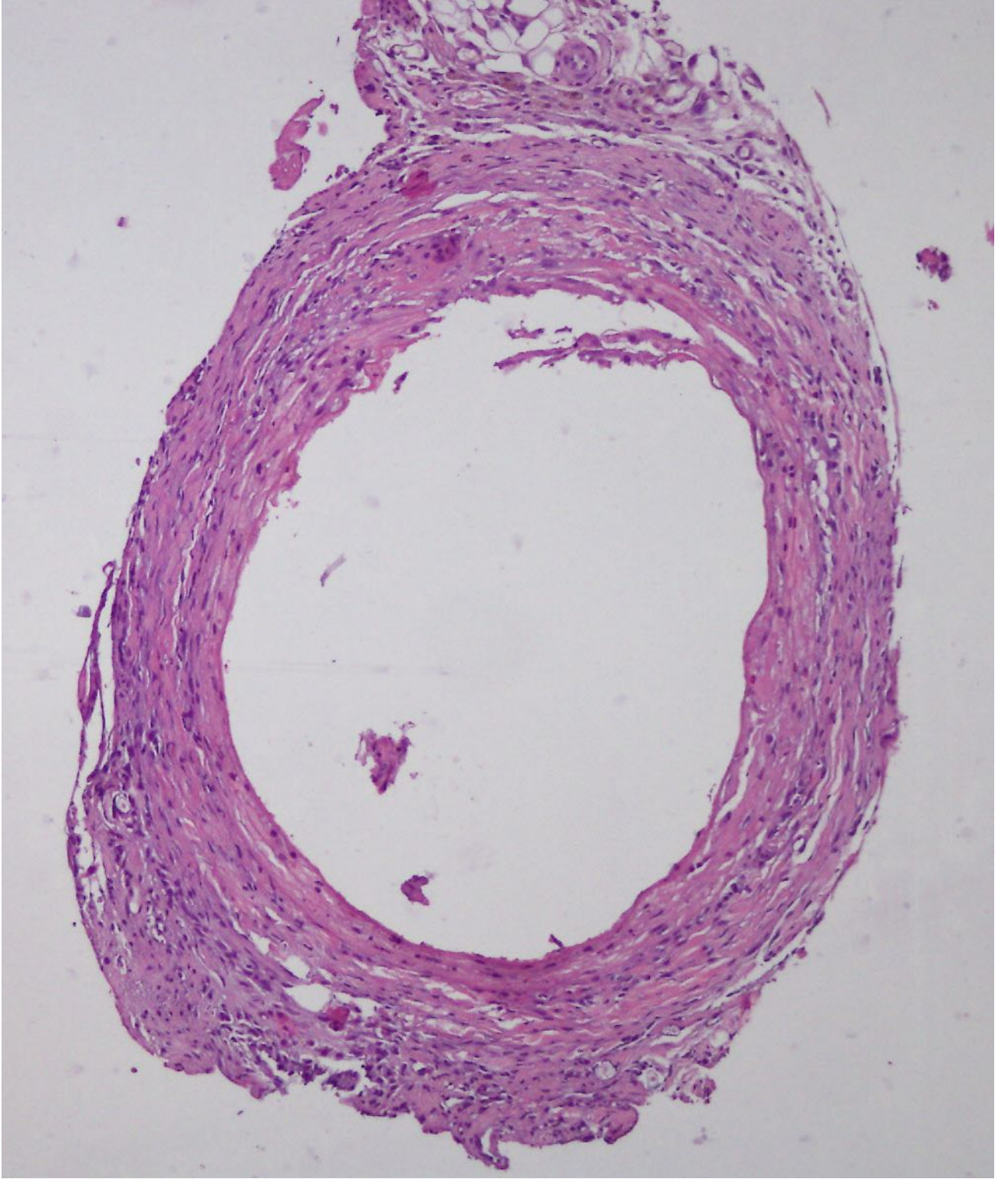
Resim 14: Kontrol grubu açık lümen, x4



Resim 15: Çalışma grubunda lümeni tamamen tıkayan trombüs, x10



Resim 16:Çalışma grubunda mikroanevrizma ve damar çevresindeki yangısal infiltrasyon, x10



Resim 17: Çalışma grubunda açık anastomoz, normal damar duvarı yapısı kaybolmuş, lamina elastika interna düzleşmesi, lamina elastika eksterna izlenmemekte, damar duvarında yangısal infiltrasyon izlenmekte, x10

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kontrol ile çalışma grubunda oluşan trombüs oranları iki bağımsız guruba ait oranların arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin yapılan Fisher's Exact Test ile değerlendirildi. İki grupta anastomoz hattında tromboz görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,471$).

Aşağıdaki istatistik tablosundaki grup 1 kontrol grubunu, grup 2 ise radyoterapi (çalışma) grubunu ifade etmektedir.

		Result		Total
		0	1	
Grup 1	Count	9	0	9
	% within Grup	100,0%	,0%	100,0%
	% within Result	56,3%	,0%	50,0%
2	Count	7	2	9
	% within Grup	77,8%	22,2%	100,0%
	% within Result	43,8%	100,0%	50,0%
Total	Count	16	2	18
	% within Grup	88,9%	11,1%	100,0%
	% within Result	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,250 ^b	1	,134		
Continuity Correction ^a	,563	1	,453		
Likelihood Ratio	3,023	1	,082		
Fisher's Exact Test				,471	,235
Linear-by-Linear Association	2,125	1	,145		
N of Valid Cases	18				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

Kontrol ile çalışma grubunda oluşan yara ayrılması oranları iki bağımsız gruba ait oranların arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin yapılan Fisher's Exact Test ile değerlendirildi. İki grupta yara ayrılması oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0294).

Aşağıdaki istatistik tablosundaki grup 1 kontrol grubuna, grup 2 ise radyoterapi (çalışma) grubunu ifade etmektedir.

			Result		Total
			0	1	
Grup 1	Count		1	8	9
	% within Grup		11,1%	88,9%	100,0%
	% within Result		20,0%	61,5%	50,0%
2	Count		4	5	9
	% within Grup		44,4%	55,6%	100,0%
	% within Result		80,0%	38,5%	50,0%
Total	Count		5	13	18
	% within Grup		27,8%	72,2%	100,0%
	% within Result		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,492 ^b	1	,114		
Continuity Correction ^a	1,108	1	,293		
Likelihood Ratio	2,626	1	,105		
Fisher's Exact Test				,294	,147
Linear-by-Linear Association	2,354	1	,125		
N of Valid Cases	18				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,50.

TARTIŞMA

Günümüzde radyoterapi, artan teknolojik imkanlarla doğru orantılı olarak, adjuvan, neoadjuvan ya da primer tedavi seçeneği olarak kanserli hastaların tedavilerinin vazgeçilemez bir parçası olmuştur. İnvaziv olmaması, uygulama kolaylığı ve hastaların sağ kalım süreleri üzerine olumlu etkisi radyoterapiyi bu önemli noktaya taşımıştır.

Teorik olarak aslında bütün malign tümörler yeterince yüksek doz radyasyon verilirse eradike edilebilir. Pratikte ise tümöre komşu normal dokularda meydana gelen biyolojik olaylar sonucunda oluşan komplikasyonlar, radyoterapi için doz sınırlayıcı etmen olmaktadır. Radyoterapi dozu belirlenirken minimum normal doku hasarı yaratılarak maksimum tümör kontrolü sağlamak hedeflenir⁴⁴. Ancak yine de radyasyona maruz kalan normal dokularda birtakım değişikliklerin meydana gelmesi ve bazen de komplikasyonların ortaya çıkması kaçınılmazdır.

Radyoterapinin yan etkileri erken ve geç olarak ikiye ayrılabilir. Erken yan etkiler radyoterapiden hemen sonra görülür. Geç yan etkiler ise radyoterapiden aylar hatta bazen yıllar sonra ortaya çıkmaya başlar. Geç ve erken yan etkiler arasındaki sınır insanda gelişigüzel olarak doksan gün olarak belirlenmiştir. Ancak erken ve geç yan etkileri farklı biyolojik doğaları birbirinden ayırır²¹.

Erken yan etkiler genellikle, kemik iliği, epidermis, mukoza, gastrointestinal sistem gibi hızlı hücre döngüsü olan dokularda meydana gelir. Akut semptomlar radyasyona bağlı hücre üretiminin durmasına bağlı meydana gelir. İyileşme genellikle tamdır ve hayatta kalan kök hücrelerden ve komşu dokulardan göç eden kök hücrelerin aktivitesi ile sağlanır.

Geç yan etkiler genellikle tüm organlarda meydana gelir. Erken yan etkilerdeki ana patolojik etmen hücre kaybı iken, geç yan etkilerin mekanizması daha komplekstir²¹.

Geç yan etkiler birkaç istisna dışında geri dönüşümsüz ve ilerleyicidir. Zamanla daha ciddi yan etkilere neden olurlar ve bu risk hastanın yaşamı boyunca devam eder²¹.

Radyoterapinin en sık görülen yan etkilerinden biri akut deri reaksiyonlarıdır. Deri reaksiyonlarının akut olarak değerlendirilebilmesi için kabul edilen süre 6 aydır⁴⁵. Bu reaksiyonlar eritem ile daha ciddi olan yaş deskuamasyon ya da ülserler arasında geniş bir seriyi kapsar. Eritemin başlaması için en az 2 Gy radyoterapi uygulanmalıdır⁴⁶.

Radyoterapinin diğer bir önemli akut yan etkisi de vaskülopatilerdir. Vasküler sistem içinde radyasyona bağlı endotel hasarına en yatkın olanlar küçük damarlardır (arteriyoller, kapillerler vs). Bu damarlar mükül ve adventisya katmanlarından yoksundurlar ve sonuç olarak oluşabilecek tromboz ya da rüptüre daha eğilimlidirler⁴⁷.

Geç reaksiyonlara kronik radyasyon etkileri de denir. Kronik radyasyon etkileri belli bir organdaki fonksiyonel hücrelerin veya ünitelerin ciddi olarak azalması ile ortaya çıkar. Bu duruma yanıt olarak parankimal hücrelerde kompensatuvar proliferasyon meydana gelir. Ancak bu proliferasyon belirgin fibrozisle birlikte. Ayrıca bu çoğalma esnasında meydana gelen mitotik ölümler hücre kaybını daha da artırır. Başlangıçtaki hücre kaybı ne kadar fazla ise bu mekanizma daha belirgin olur. Aslında radyoterapi dozu arttıkça bu geç etkileri ortaya çıkaran bekleme periyodu kısalmır.

Radyasyona maruz kalan organlarda parankimal hücre hasarına ek olarak vasküler endotel hücrelerde, kapillerlerde ve fibroblastlarda meydana gelen önemli değişiklikler kronik radyasyon hasarı patogeneze katkıda bulunur. Radyasyona maruz kalınmasından sonra endotel hücre ölümü apoptoz veya gecikmiş mitotik ölümle meydana gelir. Mitotik fibroblastlarda radyoterapiden sonra fibrositlere farklılaşım yoğun şekilde kollajen depolar. Radyoterapiden sonra endotel hücrelerinde vakuolizasyon ve ayrılma odakları görülür. Serum komponentlerinin damar duvarına geçişi ve bunun sonucunda subendotelial ödem gözlenir ve tromboz oluşumu ve kapillerlerin tıkanması görülür. Damar duvarına lökosit adezyonu ve

infiltrasyonu sabit olarak meydana gelir. Kapillerlerin ilerleyici kaybı, arteriollerdeki tunica media tabakasının progresif fibrozisi ile birlikte doku perfüzyonunda belirgin olarak azalma meydana gelir²¹.

Radyoterapinin deri üzerine kronik yan etkileri genellikle subkutanöz fibrozis endurasyon, yağ tabakasında incelmedir. Geç yan etkiler arasında; telenjektazi, yoğun dermal fibroz, sebace gland atrofisi, kıl foliküllerinin kaybı, ilerlemiş melanin depolanması ve deri ülserasyonu sayılabilir. Bu yan etkilerin ortaya çıkması ayları ve hatta yılları bulabilir. Fibroz için latent period 3 yıl, telenjektazi için ise 5 yıldır. Geç toksisite radyoterapi dozları 2.5 Gy/fx ve üstüne çıkıldıkça artar⁴⁸.

Baş boyun bölgesi tümörlerinin tedavisinde küratif radyoterapi için genellikle 70 Gy'in üzerine çıkılması hedeflenmektedir. Radyoterapi sonrasında meydana gelen kronik radyodermatit ülserleri, baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapiden sonra oluşan özofagokutanöz, faringokutanöz fistüller kendiliğinden iyileşmezler. Bu yaraların iyi kanlanan bir doku ile kapatılması geçerli rekonstrüksiyon seçeneğidir. Rekonstrüksiyonda kullanılacak bölgesel flepler zaten sınırlı sayıda olmakla birlikte, çoğu durumda radyoterapi alanı içinde kaldığı ve radyoterapiden etkilendiği için kullanılamaz. Serbest flepler rekonstrüksiyon için daha ideal ve çok iyi kanlanan doku seçenekleri sunmasına rağmen, radyoterapi görmüş alanlardaki yara iyileşmesindeki gecikme, yara ayrılması, alıcı damar bulma ve hazırlama sorunu plastik cerrahları bu seçenekten uzaklaştırır. Özellikle baş boyun bölgesi rekonstrüksiyonu daha önceden geçirilen cerrahi ve radyoterapiye bağlı oluşan skar ve fibrozis nedeni ile oldukça zorlayıcı olabilir. Boyun bölgesi gibi damardan zengin bir bölgede bile uygun alıcı damar bulunamayabilir veya bulunsa da disseksiyonu oldukça zor olabilir⁵².

Mikrocerrahi teknikle yapılan damar anastomozları, teknik olarak zorlayıcı olabilir ve uzun sürer. Titiz çalışılması gerekir ve hata payı yoktur. Bu yüzden araştırmacılar

mikrocerrahi ile daha hızlı ve güvenilir anastomozlar yapabilmek için yeni teknik arayışında olmuşlardır. Bu durumun üstesinden gelmek için minimal dikişli veya dikişsiz teknikler denenmiştir⁵³⁻⁵⁴. Dikişlere alternatif olarak dikiş kullanılmayan teknikler (micro staplerler, coupling sistemleri, stentler, adezivler) geliştirilmiştir. Bu tekniklerle anastomoz süresi belirgin olarak kısaltılmıştır ama kısıtlı bir başarı elde etmişlerdir ve şu anda dikiş kullanılarak uygulanan anastomozun yerine geçecek güvenilirliğe ulaşamamıştır⁵⁵.

Anastomoz tekniği de mikrovasküler anastomozun açıklığında (patens) etkilidir. Mikrocerrahi dikişler ile separe suture tekniği kullanılarak uygulanan anastomoz şekli dünyaca kabul edilen teknik olmuştur. Klinik pratikte birden fazla yöntem mikrocerrahi anastomozlar için kullanılmaktadır. Yaklaşımcı klempler cerrahın tercihine göre kullanılabilir veya kullanılmayabilir. Önce damarın arka duvarının dikildiği "back wall first" yöntemi, Carrel'in tariflediği ilk dikişin damar duvarında 120°'ye denk gelen yere konulduğu triangulasyon metodu ve ilk dikişin 180°'ye konulduğu 180° metodu en sık kullanılanlardır. Önce damarın arka duvarının dikildiği yöntemde dikişler öncelikle damarın arka duvarına konur ve klempin ters çevrilmesi gerekmez⁵⁶. Bu çalışmada, sıçan femoral arteri ve operasyon sahası uygun olduğu için daha önce Acland tarafından tariflenen yaklaşım klemplerin kullanıldığı ve ilk önce 180°'ye iki adet suture konulup ön duvar dikilen ve daha sonra klemp ters çevrilerek arka tarafın dikildiği standart yöntem uygulanmıştır⁵⁷.

.Bu çalışmada, çalışma grubumuza 6 MeV (milyon elektron volt) elektron enerjisi ile tek fraksiyonda 40 Gy dozunda uygulandı. Birçok hayvan deneyi çalışmasında radyoterapi tek doz şeklinde uygulanmaktadır. Sıçanların yumuşak doku toleransının insanlardan daha fazla olması ve radyoterapinin yan etkilerinin araştırılmasında bir engel oluşturmaması ve kolay uygulanması tek fraksiyon kullanımının tercih nedenleri arasındadır⁵⁸⁻⁵⁹.

Mosgau ve arkadaşlarının deneysel modellerinde ratlarda 30 Gy radyoterapi dozu LQT'ye (lineer kuadratik modele) göre 68.51 Gy' e denk gelmektedir. Bu doz alβ modeline göre fibrozisi uyarmaya yettiği belirtilmektedir. 50 Gy ise ve LQT modeline göre 101.10 Gy'e denk gelir ve klinik olarak ekstrem dozları temsil eder⁶⁰. Seçilen 40 Gy LQT modeline göre klinikteki 80.5 Gy'e karşılık gelmektedir. Bu da fibrozis oluşturmak için daha etkili bir model oluşturmaktadır ve klinik pratikte küratif ve adjuvan dozlarda kullanılan tümör tedavisindeki dozlardan biraz fazladır⁶¹.

Bu çalışmada RT den sonra 6 hafta bekledik ve sonra anastomoz yaptık. Kesin net bir ayırım olmamakla birlikte insanlarda 12 haftadan sonra radyoterapinin geç yan etkileri oluşmaya başlar²¹ ancak ratların metabolik hızı insanlardan 4-6 kat daha hızlıdır⁶⁰. Bodin ve arkadaşları yapmış olmaları klinik analizde, baş boyun kanserlerinden sonra preoperatif radyoterapi alıp ve almayıp serbest flep uygulanan hastaları karşılaştırmışlardır. Radyoterapi alan hastalarda flep kaybı, yara ayrılması ve enfeksiyon oranlarını belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada ayrıca radyoterapi ve cerrahi arasında geçen süreye göre radyoterapi alan hastalar üç gruba ayrılmışlardır: radyoterapi ile cerrahi arasındaki süre 4 haftadan daha az olan grup, 4-6 hafta olan grup ve 6 haftadan uzun süre geçen grup. Sonuçta radyoterapiden sonra 6 hafta ve daha uzun süre geçtikten sonra cerrahi uygulanan grupta komplikasyon oranlarını daha yüksek bulmuşlardır¹⁷. Bu bilgiler ışığında, radyoterapinin geç etkilerinin ortaya çıkması için, 6 hafta yeterli bir süredir.

Literatürde geçirilmiş radyoterapinin serbest flep uygulamalarında komplikasyonu arttırıcı bir faktör olup olmadığını savunan, temeli klinik ve deneysel çalışmalara dayanan karşıt görüşler vardır¹⁵⁻¹⁹. Bozиков ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada baş boyun kanserlerinden sonra serbest flep uygulanan hastalarda flep kaybı, yara yeri enfeksiyonu ve yara ayrılması gibi postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu görüşün aksine literatürde ve klinik pratikte radyoterapinin serbest flep uygulamalarında ek zorluk sağladığı ve rekonstrüksiyon başarısını azalttığı görüşünü de savunanlar vardır¹⁷⁻¹⁹. Bodin ve arkadaşları radyoterapi almış ve almamış hastalarda baş boyun bölgesinde serbest

flep uygulamalarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada radyoterapinin flep kaybı, gecikmiş yara iyileşmesi, yara ayrılması ve yara yeri enfeksiyonu riskini arttırdığını bildirmişlerdir¹⁷⁻¹⁹. Yine son dönemde yayınlanan klinik bir çalışmada radyoterapi sonrasında yapılan meme rekonstrüksiyonlarında, radyoterapi görmeyen hastalara göre özellikle intraoperatif mikrodamar anastomozu ile ilgili komplikasyonların ve cerrahi zorlukların arttığı bildirilmiştir⁶². Söz konusu çalışmada radyoterapi ile ilgili diğer (geç vasküler komplikasyonlar, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon) komplikasyonların artmadığı bildirilmiştir⁶².

Topalan ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada sıçanların ingüinal bölgesine 20 Gy radyoterapi verilerek femoral arter anastomozu üzerine etkisi araştırılmıştır. 1. gruba 20 Gy radyoterapi verildikten 2 hafta sonra femoral arter anastomozu yapılmıştır. 2. grupta sıçanlara radyoterapi verildiği gün anastomoz yapılmıştır. 3. gruba femoral arter anastomozu yapıldıktan iki hafta sonra radyoterapi verilmiştir. 4. grup kontrol grubu olup, radyoterapi verilmeden femoral arter anastomozu yapılmıştır. Bir ay sonra tüm denekler genel anestezi altında damar açıklığı yönünden değerlendirilip, histopatolojik inceleme için örnek alınmıştır. Sonuçta damar açıklığı oranlarında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Çalışmacılar erken preoperatif dönemde ve eş zamanlı ve erken postoperatif dönemde radyoterapinin mikrodamar anastomozu üzerinde major farklılık yaratmadığını bulmuşlardır²⁰.

Topalan ve arkadaşları radyoterapi için Co 60 kaynaklı teleterapi cihazı kullanmışlardır. Bu kullanılan cihaz ile istenilen hacme istenilen dozun verildiğini göstermek mümkün değildir. Sadece belirli fizik hesapları ile tahmin yürütülebilir. Burada kullanılan LINAC (lineer hızlandırıcı) ile sıçanın anatomik olarak hangi bölgesindeki hangi hacme ne kadar radyasyon dozu verildiği 3 boyutlu olarak simule edilmiştir ve gösterilmiştir.(resim 2,3) Bizim çalışmamızda Topalan ve arkadaşlarından farklı olarak gama enerjisi yerine elektron enerjisi kullanılmıştır. Bu sayede istenen derialtı doz yoğunluğu daha optimal bir şekilde sağlanmıştır ve elektron enerjisinin doğası gereği normal doku yan etkileri minimuma indirilerek gerçeğe en yakın model oluşturulmuştur. İlerleyen teknoloji sayesinde günümüz radyasyon onkolojisi pratiğinde en çok tercih edilen tedavi cihazları LINAC'lardır. Co 60 kaynaklı cihazlar neredeyse tamamen kullanımdan kalkmıştır. Bu anlamda kurgulanmış olan deneysel model günceldir⁶³.

Topalan ve arkadaşları yaptığı deneysel çalışmada 20 Gy radyoterapi sonrası erken dönemde (iki hafta) mikrocerrahinin damar anastomozu üzerine kötü etkisinin olmadığını göstermiştir²⁰. Radyoterapinin etkileri doz bağımlıdır ve doz yükseldikçe bu yan etkiler artar²¹. Sıçanlarda verilen 20 Gy insanlarda kullanılan küratif radyoterapi dozlarına göre nispeten düşük kalır. Daha yüksek dozlarda daha fazla yan etki ortaya çıkması olasıdır. Baş boyun kanserlerinin küratif tedavilerinde uygulanan doz aralığı 66-74 Gy, meme kanserlerinde 50-60 Gy, jinekolojik malignitelerde 50-66 Gy, akciğer kanserlerinde 60-70 Gy arasında değişmektedir. Bu anlamda radyoterapi ile oluşturulan damar hasarının gerçeğe en yakın modelini sağlamak için LQT'ye göre 80 Gy'e denk gelen 40 Gy 'lik radyoterapi dozu tek fraksiyonda uygulanmıştır⁶⁰⁻⁶¹.

Ayrıca radyasyonun damarlar üzerindeki belirgin yan etkileri geç dönemde olmaktadır ve bu çalışma geç dönemi değerlendirmemektedir²¹. Bu çalışmada radyasyonun geç dönem yan etkilerini değerlendirmek üzere planlanmıştır. Buna karşıt olarak Mosgau ve arkadaşlarının deneysel modellerinde radyoterapinin serbest flep başarısı üzerine kötü etkisi ve doz artışının serbest flep başarısı üzerine kötü etkisi gösterilmiştir(kontrol, 30 Gy ve 50 Gy grupları karşılaştırılmış) ⁶⁰. Ancak burada kullanılan 50 Gy LQT (lineer kuadratik) model hesaplamasına göre insanlarda 101.10 Gy'e denk gelir ki bu değere günlük klinik kullanımda ulaşılması yan etkilerden dolayı pek mümkün değildir.

Çalışma grubunda sıçanın sağ ingüinal bölgesine 40 Gy radyoterapi uygulandıktan 6 hafta sonra femoral arter anastomozu yapıldı. Kontrol grubundan farklı olarak radyoterapi alan sıçanlarda radyoterapi bölgesinde, derinin kalınlaşması ve sertleşmesi, derialtı yağ dokusunun incilmesi ve tüy dökülmesi tüm sıçanlarda klinik olarak saptandı.(resim11,12) Ayrıca, (n= 9) üç sıçanda kendiliğinden iyileşmeyen deri ülserleri meydana geldi. Yara ayrılması açısından bir hafta sonra değerlendirildiğinde kontrol grubunda (n=9) 1 yara ayrılmasına karşın radyoterapi grubunda (n=9) 4 sıçanda yara ayrılması saptandı. Histolojik incelemede Kontrol grubunda (n:9) anastomozların tamamının açık olduğu görüldü. Çalışma grubunda (n:9) 2 anastomozda damar lümenini tamamen tıkayan fibrin ve kan elemanlarından oluşan trombus varlığı görüldü. Ayrıca histolojik incelemede çalışma grubunda, açık damarlarda bile damar bütünlüğü için kritik öneme sahip lamina elastika

interna düzleşmesi ve kopması, damar duvarında belirgin hasar, fibrozis gibi birtakım morfolojik ve bulgular saptandı.(resim 17)

Radyoterapinin yumuşak dokular ve damarlar üzerindeki yan etkileri yadsınamaz. Bu yan etkiler klinik olarak ve histolojik olarak çalışmamızda gösterilmiştir. Bu da kullanılan modelin doğruluğunu kanıtlamaktadır. Serletti ve arkadaşlarının vurguladığı gibi radyoterapili alanlarda serbest flep uygulamalarının daha fazla fibrotik dokular içerisinde disseksiyon yapma gerekliliği, daha frajil damarlarla çalışma gibi ek teknik zorluklar barındırdığı gerçektir⁶². Ancak bu çalışma göstermektedir ki, teknik zorluklar aşılabildiği uygun teknikle anastomoz yapıldıktan sonra, radyoterapili alanda arter düzeyindeki histolojik değişiklikler klinik pratiğe yansımamaktadır. Bu çalışmada radyoterapi ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadığı için radyoterapili alanda arter anastomozu radyoterapi almamış alan arasında hiç fark yoktur anlamında algılanmamalıdır. Radyoterapili alandaki farklı radyobiyojik ortam, uygun cerrahi teknikle birleştirilip ek zorluklarla baş edilirse başarı oranı radyoterapi almayan bölgelerdeki sonuçlarla aynıdır. Literatürde radyoterapiden sonra serbest flep uygulamalarında başarı oranının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu başarı düşüklüğünün nedeni multifaktöriyel olabilir. Ancak mikrocerrahi arter anastomozu değildir.

SONUÇ

Radyoterapinin yumuşak dokular ve damarlar üzerindeki yan etkileri yadsınamaz. Bu yan etkiler klinik olarak ve histolojik olarak bu çalışmada gösterilmiştir. Bu da kullanılan modelin doğruluğunu kanıtlamaktadır. Radyoterapinin arter anastomozu üzerine etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada iki grup arasında elde edilen klinik ve histolojik bulgulara rağmen arter anastomozu patensi açısından ve yara yeri ayrılması açısından istatistiksel bir fark olmadığı gözlenmiştir. Literatürde radyoterapiden sonra serbest flep uygulamalarında

bařarı oranının daha dūřuk olduđunu bildiren çalıřmalar mevcuttur. Bu bařarı dūřüklüđünün nedeni multifaktöriyel olabilir. Ancak mikrocerrahi arter anastomozu deđildir.

KAYNAKLAR

1-Mathes SJ, Alexander J (1996) Radiation injury. Surg Oncol Clin N Am 5:809–824

2- Roth NM, Sontag MR, Kiani MF (1999) Early effects of ionizing radiation on the microvascular networks in normal tissue. Radiat Res 151:270–277

3- Moore MJ (1984) The effect of radiation on connective tissue. Otolaryngol Clin North Am 17:389–399

4-Gurlek A, Miller MJ, Amin AA, Evans GR, Reece GP, Baldwin BJ, Schusterman MA, Kroll SS, Robb GL (1998)

Reconstruction of complex radiation-induced injuries using free-tissue transfer. J Reconstr Microsurg 14:337–340

5- Schultze-Mosgau S, Grabenbauer GG, Radespiel-Troger M, Wiltfang J, Ries J, Neukam FW, Rodel F (2002) Vascularization in the transition area between free grafted soft tissues and pre-irradiated graft bed tissues following preoperative radiotherapy in the head and neck region. Head Neck 24:42–51

6- Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:713e21.

7- Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395e408.

8- Juenburg M, Disa JJ, Pusic AL, Cordeiro PG. Impact of radiotherapy on breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2007;34:29e37.

9- Sydney C. *Plast. Reconstr. Surg.* 118 (Suppl.) 108S, 2006.

10- Dolivet G: *Plast. Reconstr. Surg.* 123: 1187, 2009.

11- Rigotti G. *Plast. Reconstr. Surg.* 119: 1409, 2007.

12-Payne WG, Walusimbi MS, Blue ML, Mosiello G, Wright TE, Robson MC (2003)
Radiated groin wounds: pitfalls in reconstruction. *Am Surg* 69:994–997

13- Marchetta FC, Sako K, Maxwell W (1967) Complications after radical head and neck surgery performed through previously irradiated tissues. *Am J Surg* 114:835–838

14- Joseph DL, Shumrick DL (1973) Risks of head and neck surgery in previously irradiated patients. *Arch Otolaryngol* 97:381–384

15-Bozиков K, Factors predicting free flap complications in head and neck reconstruction *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:737–742

16- Bengston BP, Shusterman MA, Baldwin BJ, et al. Influence of prior radiotherapy on the development of postoperative complications and success of free tissue transfers in head and neck reconstruction. *Am J Surg* 1993;166:326–30.

17- Halle M, Bodin I, Tornvall P, Wickman M, Farnebo F, Arnander C. Timing of radiotherapy in head and neck free flap reconstruction: A study of postoperative complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:889–895.

18- Deutsch M, Kroll SS, Ainsle N, Wang B. Influence of radiation on late complications in patients with free fibular flaps for mandibular reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1999;42:662–664.

19- Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shaha AR, Pfister DG, Shah JP. Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103:403–411.

20- Topalan M. et al, Effects of early pre- and post irradiation on the healing of microvasculer anastomoses *J Reconstr Microsurg*, Oct: 16(7) : 573-6 2000.

21-Joiner M. , Kogel A. Basic Clinical Radiobiology, 2009.

22-Gilles Dolivet et al; Rehabilitation of Irradiated Head and Neck Tissues by Autologous Fat Transplantation. *Plast. Reconstr. Surg.* 123: 1187, 2009

23- Carrel A. The operative technique of vascular anastomosis and transplantation of organs. *Lyon Med.* 98: 859, 1902.

24- Carrel A. Guthrie C. C. Anastomosis of blood vessels by the patch method and transplantation of the kidney. *JAMA.* 47: 1648, 1906b.

25- Nyken, C. O. The otomicroscope and microsurgery, 1921-1971. *Acta Otolaryngol* 73: 453, 1972

26- Jacobson J. H, Suarez E. L. Microsurgery in anastomosis of small vessels. *Surg Forum.* 11: 243, 1960.

27- Chen C. W. Chien Y. C. PAo Y. S. Salvage of the forearm following complete traumatic amputation. Report of a case. *Chin Med J.* 82: 632, 1963

28- Seidenberg B, Hurwitt Es. Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment. *Surg Forum.* 1958;9:413-6.

29- Klainert, H. E. And Kasdan, M. L. Salvage of devascularised upper extremities, studies on small vessel anastomosis. *Clin Orthop,* 29:29,

- 30- Buncke H. J. Jr, Schulz W.P. Total ear replantation in the rabbit using microminiature vascular anastomosis. *Br J Plast Surg.* 19: 15, 1966
- 31- Komatsu S., Tamai S., Successful replantation of a completely cut-off thumb: Case Report. *Plast Reconstr Surg.* 42: 374, 1968.
- 32- Donaghy RMP, Yasargil MG, eds. *Microvascular Surgery: Report of the First Micro-
Angeional Conference.* October 6–7, 1966, 1st ed. St. Louis, MO: CV Mosby; 1967.
- 33- Devauchelle B, Badet L, Lengele B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, D’hauthuille C, Dubernard JM. First human face allograft: early report. *Lanset.* 2006 July 15;368(9531):203-9
- 34- Morton V.J. : *The X-Ray or Photography of invisible and its value in surgery.* American Tech. Book Comp. 1986.
- 35- Euber Eine neue Art Von Strahlen Sitzungs Berichte der Physikalish-medicineschen GesellSchaft zu Würzburg No9, 132-141, Jahrgang.; 1985.
- 36- Hall E.J. : *radiobiology for Radiologist;* J.B. Lippincott Comp. , 1988
- 37- Steel G.G. : *basic Clinical Radiobiology.,* Edward Artbold Pbl.; 1993
- 38- Pusey W.A. : *The Practical Application of Rontgen Rays in Therapies and Diagnosis.* W.B Saunders Comp. 1902

39-Bomford C.K.: Textbook of Radiotherapy., Churchill Livingstone Pbl., 1993

40-CoxJ.D. : Moss Radiation Oncology., Mosby pbl., 1994

41-Devita V.T. : Cancer P.P of Oncology., Lippincott Raven Pbl ., 1997

42-Khan F. M. : The Physics of Radiation Therapy., William and Wilkins Pbl., 1984

43-Perez C.A. : P. P. of Radiaton Oncology Lippincot Raven. 1997

44-Zeman E. M. Scientific Foundantations of Radiation Oncology, Biologic Basis of Radiation Oncology

45- Perez CA, Brady LW (1998) Principles and practice of radiation oncology, 3rd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, p 11

46- Korinko A, Yurick A (1997) Maintaining skin integrity during radiotherapy. Am J Nurs 97:40–44

47- Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med.* 1999;1:108 –110.

48-Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition,2008 , p:330-331

49-Lidman D, Daniel R. K. The normal healing of microvascular anastomosis. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 15.103, 1981.

50- Esclamado RM, Carroll WR. The pathogenesis of vascular thrombosis and its impact in microvascular surgery. *Head Neck.* 1999 Jul;21(4):355–62.

51-Bayramiçli M. Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri

52-Salgarello M. Et al. The Pruitt-Inahara Carotid Shunt As An Assisting Tool To Anastomose The Arterial Free Flap Pedicle To The Internal Carotid Artery In The Vessel-Depleted Neck *Microsurgery* 31:234–236, 2011

53- Zeebregts CJ, Heijmen RH, van den Dungen JJ, van Schilfgaarde R. Non-suture methods of vascular anastomosis. *Br J Surg* 2003;90:261–271.

54- Detweiler MB, Detweiler JG, Fenton J. Sutureless and reduced suture anastomosis of hollow vessels with fibrin glue: A review. *J Invest Surg* 1999;12:245–262.

55- Martins PN, Theruvath TP. Detachable cuffs for sutureless microvascular anastomosis. *Microsurgery.* 2007 Oct 16;27(8):678-679

56- Yamamoto Y, Sugihara T, Sasaki S, Furukawa H, Okushiba S, Noriha K. Microsurgical reconstruction of the hepatic and superior mesenteric arteries using a bask wall technique. *J Reconstr Microsurg* 1999;15:321-325

57-Acland R D: Practice Manual for Mivrovascular Surgery 2nd edn. , 1989

58-Johnson B L et al. , A model of wound healing in chronically radiation-damaged rat skin.

Cancer Letters 128 (1998) 71–78

59-Coleman S et al. , A Novel Mouse Model of Cutaneous Radiation Injury , *Plast. Reconstr. Surg.* 127: 560, 2011

60- S. Schultze-Mosgau, L. Keilholz, F. Roedel, D. Labahn, F. W. Neukam: Experimental model for transplantation of a modified free myocutaneous gracilis flap to an irradiated neck region in rats. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001; 30: 63–69.

61- Gunderson, (2007) *Clinical Radiation Oncology* , 2nd edn.

62- Fosnot J. Et al Does Previous Chest Wall Irradiation Increase Vascular Complications in Free Autologous Breast Reconstruction? *Plast. Reconstr. Surg.* 127: 496, 2011.

63- Perez CA, Brady LW (2007) *Principles and practice of radiation oncology*, 5th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA