



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI
BAŞKANLIĞI**

**DENEYSEL SIÇAN TRANSVERS REKTUS ABDOMİNİS
KAS-DERİ (TRAM) FLEP MODELİNDE RADYOTERAPİNİN
FLEP SURVEYİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr.ORHAN BİNİCİER
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2012

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI
BAŞKANLIĞI**

**DENEYSEL SIÇAN TRANSVERS REKTUS ABDOMİNİS
KAS-DERİ(TRAM) FLEP MODELİNDE RADYOTERAPİNİN
FLEP SURVEYİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr.ORHAN BİNİCİER
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Doç.Dr.MEHMET BOZKURT
(TEZ DANIŞMANI)**

DİYARBAKIR-2012

İÇİNDEKİLER

Sayfano

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Flep Tanımlaması ve Sınıflandırması	2
2.2. Transvers Rektus Abdominis Kas Anatomisi	4
2.2.1. TRAM Flepler	5
2.2.2. Ratlarda TRAM Flep Modelinde Beslenme Zonları	5
2.3. Radyasyon Tedavisi ve Yara İyileşmesi	6
2.3.1. İyonize Radyasyon	6
2.3.1.1. Radyasyonun Biyolojik Etkileri	7
2.3.1.2. Tedavi Edici Radyasyon Tipleri	8
2.3.2. Yara İyileşmesi	8
2.3.2.1. Akut inflamatuvar evre	8
2.3.2.2. Proliferatif evre	9
2.3.2.3. Yeniden şekillenme evresi (Remodelling)	9
2.3.3. Radyasyonun Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri	10
2.4. Meme Anatomisi	10
2.4.1. Meme kanlanması	12
2.4.2. Meme innervasyonu.....	13
2.5. Meme Kanserleri.....	13
2.5.1. Meme Kanserlerinde Risk Faktörler	14

2.5.2. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Histolojik Meme Kanseri Sınıflaması	15
2.5.3. Meme Kanseri Evrelemeleri	16
2.5.4. Meme Kanseri Tedavisi	17
2.5.5. Meme Kanserlerinde Radyoterapi Uygulamaları	17
2.5.5.1. Evre Tis, T1 ve T2 Tümörleri	17
2.5.5.2. Evre T3, T4 ve Enflamatuvar Tümörler	18
2.6. Meme Kanserlerinde Rekonstrüktif Cerrahi Tedavi Yaklaşımı	20
2.6.1. Meme Rekonstrüksiyonunda Protetik Teknikler	20
2.6.1.1. Doku Genişletici Uygulamalar	20
2.6.1.2. Doku Genişleticinin Kalıcı Protezle Değiştirilmesi	21
2.6.1.3. Eşzamanlı Protez Yerleştirilmesi	21
2.6.1.4. Radyasyonun Protetik Rekonstrüksiyona Etkisi	21
2.6.2. Otolog Dokular ile Meme Rekonstrüksiyonu	22
2.6.2.1. Latissimus Dorsi Flebi ile Meme Rekonstrüksiyonu	22
2.6.2.2. TRAM Flebi ile Meme Rekonstrüksiyonu	22
2.6.2.3. Serbest Fleplerle Meme Rekonstrüksiyonu	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Deney Planı	25
3.2. Flep Modeli	25
3.3. Deney Grupları	36
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	37
3.5. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	37
4. BULGULAR	38
4.1. İstatistiksel Bulgular	38
4.2. Histopatolojik Bulgular	50
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66

ÖNSÖZ

“Deneysel Sıçan TRAM (Transvers rektus abdominis myokütan) Kas-deri Fleb Modelinde radyoterapinin Fleb Surveyine Etkisinin Araştırılması” adlı uzmanlık tezi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı tarafından verilmiş, 27.10.2010 tarih ve 2010/38 sayı ile etik kurul onayı alınıp çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada deneysel olarak ratlarda miyo-kütan kaldırılmış (TRAM) transvers rektus abdominis kas deri flebinde, meme kanseri tedavisinde radyoterapinin fleb sürveyi üzerine etkisinin araştırılması ve cerrahiden sonra radyoterapi zamanlamasının belirlenmesi amaçlanmıştır. Meme kanseri cerrahisinden sonra yapılan radyoterapilerle ilgili birçok literatür çalışması mevcuttur. Ancak cerrahiden sonra yapılan radyoterapi zamanlaması ile ilgili net bir bilgi mevcut olmayıp, radyoterapinin flep surveyine etkisinin araştırılması ve radyoterapi zamanlamasının belirlenmesine yardımcı olacağı düşünülerek bu çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde destek ve yardımlarını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız çok değerli Doç.Dr.Mehmet Bozkurt hocama, çalışmamın histopatolojik değerlendirilmesinde büyük katkısı olan Yrd.Doç.Dr.Ugur Fırat’a, istatistik değerlendirmelerde yardımını esirgemeyen Prof.Dr.Ömer Satıcı’ya, radyasyon onkolojisi açısından desteklerini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Burhaneddin Zincircioğlu’na, Uzm.Dr.Serap Aydoğdu’ya, Doç.Dr.Yalçın Külahçı hocama, Yrd.Doç.Dr.Caferi Tayyar Selçuk hocama, klinikte birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve her alanda desteğini özverili şekilde esirgemeyen hayat arkadaşım eşim Nurten’e, kızım Selen’e, oğlum Mert’e, anne ve babama, kardeşlerime sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Meme rekonstrüksiyonunda kullanılan otojen doku olan transvers rektus abdominis kas deri flebine radyoterapinin etkileri bilinmemektedir ve cerrahiden sonra radyoterapiye başlama süresi üzerine belli bir standardizasyon mevcut değildir. Bu deneysel çalışmanın amacı, genel anestezi altında yapılan TRAM (Transvers rektus abdominis myokütan) flebine uygulanan radyoterapinin flep surveyine etkisinin araştırılması ve cerrahiden sonraki radyoterapi zamanlamasının belirlenmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmada, ağırlıkları 250-500 gr. arasında değişen 56 adet, Sprague-Dawley albino erkek sıçan üzerinde yapıldı. Sıçanlar bilgisayar aracılığı ile oluşturulmuş randomizasyon listesine göre (computer generated randomization program) 7 gruba ayrıldı. 1. ve 2.grup haricindeki tüm gruplara 4x4 cm boyutlarında süperior epigastrik arter tabanlı ada flebi kaldırıldı. 1.grup kontrol grubu olup bu gruba hiçbir işlem yapılmadı. 2. gruba cerrahi işlem uygulanmadan ilk gün sadece radyoterapi uygulandı. 3. grup sham grubu olup sadece cerrahi işlem (TRAM flebi) uygulandı. 4-7. gruplara yine aynı şekilde TRAM flebi kaldırıldı ve operasyon sonrasında ve 4. gruba 10. günde, 5. gruba 20. günde, 6. gruba 30. günde ve 7. gruba 40. günlerde radyoterapi uygulandı. Radyoterapiden 8 hafta sonra gruplar sakrifiye edildi. Alınan doku örnekleri histopatolojik değerlendirmeye alındı. Histopatolojik incelemede alınan kas ve deri dokusundaki kollojenizasyon, fibrozis, inflamasyon, hyalinizasyon odakları ve deri kalınlığı değerlendirildi.

Bulgular: Histopatolojik değerlendirmede kontrol grubu referans alındığında, 6. ve 7. gruplarda diğer gruplara göre inflamasyon, fibrozis, kollojenizasyon ve hyalinizasyon bulgularının anlamlı derecede azaldığı görüldü. Yapılan hiçbir flepte nekroz saptanmadığından, nekroz ölçülen parametreler arasından çıkarıldı.

Sonuç: Deneysel sıçan TRAM flep üzerine uygulanan tekdoz radyoterapinin histopatolojik ve istatistiksel verilerin değerlendirilmelerine dayanarak, cerrahiden sonraki ilk 30 günde yapılan radyoterapi flep surveyini olumsuz etkileyip, 40. günde flep surveyini daha az etkilediği düşünülmektedir. Yine histopatolojik ve istatistiksel verilerin değerlendirilmelerine dayanarak, cerrahiden sonra en erken 40 gün yada yaklaşık 6 hafta sonra radyoterapi için en uygun zaman olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: TRAM flep, TRAM flep ve radyoterapi, meme kanseri.

ABSTRACT

Introduction&Objective: There is no standard protocol for time of starting radiotherapy treatment and effects of radiotherapy on transversus rectus abdominis musculocutaneous flap which is a ologen tissue used in breast reconstruction. Objective of this experimental study is to research effects of radiotherapy on TRAM flap survey done under general anesthesia and timing of radiotherapy after surgery.

Material&Methods: Research is made on 56 Sprague-Dawley albino male rats weighing 250-500 grams. Rats separated into 7 groups based on the computer made randomization list (computer generated randomization program). All groups except for 1st and 2nd had 4x4 cm superior epigastric artery based island flap released. Nothing is done to 1st group as it is control group. 2nd group was exposed to radiotherapy on first day with no surgical procedures. Only surgical procedure (TRAM flap release) applied to 3rd group being the sham group. Groups 4-7 was released TRAM flap and given radiotherapy on postoperative 10th day to group 4, 20th day to group 5, 30th day to group 6 and 40th day to group 7 respectively. 8 weeks after radiotherapy groups sacrificed. Obtained tissue samples examined histopathologically. Collagenization, fibrosis, inflammation, focal hyalinization, and skin thickness was evaluated during histopathological exam.

Results: Histopathologic evaluation showed that inflammation, fibrosis, collagenization, and focal hyalinization was decreased significantly in group 6 and 7 compared to other groups as control group being the reference group. As there was no necrosis of any parts of the flaps necrosis was excluded from histopathological and statistical parameters.

Conclusion: Based on the histopathologic and statistical data for single dose radiotherapy applied to experimental rat TRAM flaps, it is being thought that flap survey is affected negatively during first 30 days, effected less on 40th day. Again based on the histopathologic and statistical data, earliest day for radiotherapy administration is 40 days or approximately 6 weeks postoperatively.

Keywords: TRAM flap, TRAM flap and radiotherapy, breast cancer

KISALTMA LİSTESİ

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AJCC: American Joint Committee On Cancer
BMI: Vücut kitle indeksi (Body Mass Index)
BRCA: Breast Cancer Antigen (Meme kanseri antijeni)
DIEP: Derin inferior Epigastrik arter perforatör flebi
DNA: Deoksiribonükleik asit
DÜSAM: Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Selahattin Payzın Deneysel Araştırma Merkezi
FEV: Zorlu ekspiratuar volüm.
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
FVC1: Bir saniyedeki zorlu vital kapasite.
H&E: Hematoksilen&Eozin
İL: İnterlökin
MKC: Meme koruyucu cerrahi
PDGF: Platelet kökenli büyüme faktörü.
PGE: Prostoglandin E
SPSS: Statistics for the Social Sciences programı
TFL : Tensor fascia lata
TGF: Transforming growth faktör
TNF: Tümör nekroz faktör
TRAM: Transvers rektus abdominis myokütan
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Deneysel sıçan TRAM flep modelinde beslenme zonları.....	6
Şekil 2. Meme glandı,anterior kesit	11
Şekil 3. Memenin sagittal kesiti	12
Şekil 4. Sıçanlarda TRAM flep modelinin tasarlanması, çizimi ve deri adası beslenme zonları.....	26
Şekil 5. TRAM flepte deri adasının kaldırılması ve fasyanın ortaya konması.....	27
Şekil 6. Süperior epigastrik arter tabanlı TRAM flep kaldırılması	28
Şekil 7. TRAM flep donör alan primer kapatılması ve flebin pozisyonu.....	29
Şekil 8. TRAM flep deri adasının eski yerine insert edilip sütüre edilmesi.....	30
Şekil 9. TRAM flep deri adasının primer kapatılması.....	30
Şekil 10. Sıçanın postop hareketini kısıtlamayacak şekilde pansumanla kapatılması	31
Şekil 11. Postop 21.gün TRAM flep görünümü.....	32
Şekil 12. Postop TRAM flep adası, saturasyon ölçümleri.....	33
Şekil 13. Flep oksijen saturasyonu ölçümünde PETAS marka monitör kullanıldı ..	34
Şekil 14. Gruplara göre belirlenen zamanlarda sıçanlara radyoterapi uygulaması ...	35
Şekil 15. Flebe radyoterapi vermek için Alcyon II Co-60 (Kobalt-60) marka teleterapi cihaz	36
Şekil 16. İnflamasyon için tanımlayıcı bulgular	38
Şekil 17. Fibrozis için tanımlayıcı bulgular	38
Şekil 18. Hyalinizasyon için tanımlayıcı bulgular	39
Şekil 19. Kollojenizasyon için tanımlayıcı bulgular	39
Şekil 20. Deri kalınlığı için tanımlayıcı bulgular	40
Şekil 21. Gruplara göre inflamasyonun tahmini marjinal ortalaması	45
Şekil 22. Gruplara göre fibrozisin tahmini marjinal ortalaması	46
Şekil 23. Gruplara göre hyalinizasyonun tahmini marjinal ortalaması	47
Şekil 24. Gruplara göre kollojenizasyonun tahmini marjinal ortalaması	48
Şekil 25. Gruplara göre deri kalınlığının tahmini marjinal ortalaması	49
Şekil 26. a,b,c: Normal histomorfolojik görünümde çizgili kas dokusu, deri ve çevre yumuşak doku.....	50
Şekil 27. Grup 4. İnflamasyon (H&E ,x200).....	51

Şekil 28. Grup 7. İnflamasyon (H&E ,x200).....	51
Şekil 29. Grup 4. Fibrozis (H&E,x200).....	52
Şekil 30. Grup 6. Fibrozis (H&E,x200).....	52
Şekil 31. Grup 4. Hyalinizasyon (H&E,x200).....	53
Şekil 32. Grup7. Hyalinizasyon (H&E, x200).....	53
Şekil 33. Grup 4. Kollojenizasyon (H&E, x200).....	54
Şekil 34. Grup 6. Kollojenizasyon (H&E, x200).....	54
Şekil 35. Grup 2, deri (en ince).(H&E,x100).....	55
Şekil 36. Grup 7,deri (en kalın).(H&Ex100).....	55

TABLO LİSTESİ

Tablo1. AJCC (AMERİCAN JOINT COMMITTEE ON CANCER) meme kanserinin TNM evreleme sistemi	16
Tablo 2. AJCC meme kanseri evrelemesi	17
Tablo 3. Çalışmadaki deney grupları.....	36
Tablo 4. Grup 1 ve 2'deki sıçanlardaki patolojik parametrelerin değerleri	41
Tablo 5. Grup 3 ve 4'deki sıçanlardaki patolojik parametrelerin değerleri	42
Tablo 6. Grup 5 ve 6'daki sıçanlardaki patolojik parametrelerin değerleri.....	43
Tablo 7. Grup 7'deki sıçanlardaki patolojik parametrelerin değerleri	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Plastik cerrahide özellikle meme kanserinin cerrahi tedavisi sonrasında, prostetik tekniklerle, çeşitli otolog fleplerle veya her ikisinin kombinasyonları ile meme rekonstrüksiyonu yapılmaktadır. Memenin yeniden oluşturulmasından önce yada sonra uygulanan ışın tedavisi de, hangi yöntem kullanılmış olursa olsun sonuçları olumsuz yönde etkilemektedir.

Tümör cerrahisi sonrasında uygulanan adjuvan radyoterapi girişimleri, nüksün önlenmesi açısından oldukça önemli bir tedavi yöntemidir. Tümörün cinsine ve cerrahi tedavinin etkinliğine bağlı olarak radyoterapi periyodları farklılık gösterebilmektedir. Tümör rezeksiyonu sonrasında oluşan defektin greft ya da fleplerle onarımından sonra yara iyileşme periyodu beklenir ve ardından radyoterapi programına başlanır. Radyoterapinin dokudaki fibrozis yapıcı etkisi, bazı durumlarda deride ülserasyonlara ve ciddi atrofilere yol açmaktadır. Bu etkileri azaltmak amacıyla radyoterapi uygulama süre ve şiddeti değiştirilebilmektedir. Ancak bu değişikliklerin tümör nüksünü etkilemeyecek ölçüde yapılması gerekmektedir. Radyoterapi ile ilgili zamanlamanın varyasyonları sık olarak kullanılmaktadır ve bu konuda oluşmuş net bir algoritma mevcut değildir.

Cerrahi ve radyoterapinin birlikte kullanımı sağladığı büyük avantajların yanısıra çeşitli sorunların gelişmesine de sebep olmaktadır. Özellikle yara iyileşmesini kötü yönde etkilediği için radyoterapi ile cerrahi arasındaki süreye dikkat edilmesi önemlidir.

Biz çalışmamızda, özellikle meme kanserindeki mastektomi sonrasında daha çok tercih edilen otolog meme rekonstrüksiyonun bir parçası olan TRAM (Transvers rektus abdominis miyokutan) flebin, sıçanlardaki modeline uygulanan tek doz radyoterapinin etkilerini, radyoterapinin flep surveyi üzerine etkilerini ve farklı radyoterapi zamanlaması kullanarak doku reaksiyonlarını araştırmayı planladık. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar doğrultusunda radyoterapi periyodu konusunda bir standardizasyon oluşturulmaya çalışılacaktır. Sonuçta, ileride uygulanacak kapsamlı çalışmalara ışık tutacak veriler elde edileceğini düşünmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Flep Tanımlaması ve Sınıflandırılması

Flep; kan dolaşımı korunarak alıcı alandan verici alana aktarılabilen doku birimidir(1). Flep tiplerinden biri olan kas ve kas-deri flepleri, plastik rekonstrüktif ve estetik cerrahi pratiğinde sık kullanılan ve hacimsel doku kayıplarını kapamada üstün olan fleplerdir.

Kas fleplerinin bir çok avantajı vardır. Üzerlerine taşınabilir geniş boyutta deri sağlamalarının yanında kolayca şekil alabildikleri için düzensiz ve kompleks yaralarda kullanımı uygundur (2).

Flepler, kanlanma kaynağı, flebi oluşturan doku içeriğine, aktarılma şekillerine ve yerlerine göre sınıflandırılabilirler(3,4).

Flebin Doku İçeriğine Göre

a)Kutanöz flepler; deri içeren fleplerdir.

b)Müsküler flepler; kas içeren fleplerdir.

c)Fasya flepleri

d)Kompozit doku flepleri; osteokutan, fasyokutan, müskülokutan vb. kombine doku içeren fleplerdir.

Flep Aktarım Şekline ve Yerlerine Göre

a)Lokal flepler; Rotasyon flepleri, ilerletme flepleri, transpozisyon flepleri

b)Uzak flepler; Tüp flepler, serbest flepler, direkt flepler.

Kanlanmalarına Göre

a)Random flepler; Tüm fleplerde, sağlıklı bir iyileşme ve yaşayabilirlik için sağlam bir kan dolaşımı gereklidir. Random deri flepleri dermal ve subdermal pleksustan beslenir. Random fleplerde flebin yaşayabilirliğinde flebin en-boy oranı önemlidir.

b)Aksiyel flepler; Aksiyel paternli fleplerde flebin içinde uzunlamasına seyreden ve flebin tabanının ötesine uzanan anatomik olarak tanımlanmış vasküler adası olan güvenilir bir pediküle sahiptir.

Aksiyel flepler güvenilirliklerinden dolayı orta büyüklükte ve geniş defektlerin kapatılmasında tercih edilmektedir.

Kas flepleri kanlanma şekillerine göre beş tipte sınıflandırılırlar;

- Tip I** (Tek vasküler pedikül): Tek bir majör vasküler pedikülü vardır. Buna örnek, m.tensor fascia latae(TFL), m.vastus lateralis'dir (117).
- **Tip II** (Dominant vasküler pedikül ve minör pediküller): Bu grupta flepler kaldırılırken, dominant pedikül korunur ve genellikle minör pediküllerin kesilmesi gerekir. İnsanda en sık görülen dolaşım tipi budur. Buna örnek, m.gracilis, m.vastus medialis'dir (117).
- **Tip III** (Dominant pediküller): Kası besleyen iki adet büyük vasküler pedikül bulunmaktadır. Buna örnek, m. gluteus maximus ve m. rectus abdominis'dir (117).
- Tip IV** (Segmental vasküler pediküller): Genellikle eşit büyüklükte birkaç vasküler pedikül vardır. Her segmental pedikül kasın bir kısmını besler. Kısıtlı bir rotasyon arkları vardır. Buna örnek, m. obliquus externus abdominis, m. sartorius'dur (117).
- **Tip V** (Dominant vasküler pedikül ve sekonder segmental pediküller): Bu tip kasların, yeterli dolaşımı sağlayan büyük bir vasküler pedikülü ve kasa karşı taraftan giren sekonder segmental vasküler pedikülleri vardır. Tip V kaslar her iki pedikül üzerinde de transfer edilebilirler. Buna örnek, m. latissimus dorsi, m. pectoralis majör'dür (117).

Vücudun dış örtü tabakası olan cildin büyük defektlerinin kapatılması, rekonstrüktif cerrahinin önemli sorunlarından biridir. Büyük doku defektlerinin kapatılmasında en uygun fonksiyonel ve estetik yaklaşım fleplerin kullanılmasıdır. Büyük defektlerin kapatılmasında kullanılan fleplerin boyutları da sınırlıdır. Planlanan flebin boyu uzadıkça flep yaşayabilirliğinde azalma olmakta bu durum kendisini özellikle distalde nekroz ve doku kaybı olarak göstermektedir (3,5,6,7).

Herhangi bir flep kaldırıldığında vasküler dengesinin güçlü şekilde bozulmasına bağlı önemli bir çok değişiklik ortaya çıkar. Primer değişiklik sempatik innervasyonun kesilmesi ve iskemidir. Flebin yaşayabilmesi için yeterli besin sirkülasyonu sağlanmalı ve iskeminin etkileri minimuma indirilmelidir. Hoopes flep pedikülünün kesilmesi ve transfer aşamalarındaki sirkülatuar hadiseleri detaylandırmıştır (8).

Fleplerin elevasyonunu takiben, çeşitli nedenlerle distal bölgelerinde nekroz gelişebilir. Yaşayabilen flep alanındaki bu azalmanın en önemli nedeni çoğunlukla yanlış planlamaya bağlı oluşan yetersiz kan akımıdır (9).

Pediküllü flebin elevasyonundan sonra sempatektomi, katekolamin salınımı ve hasara lokal cevap olarak proksimal canlı bölümünde kan akımı azalmaktadır. Böylece distal bölümde lokal iskemi oluşmakta ve vazodilatasyonla sonuçlanmaktadır. Flebin proksimal bölümünden yeterli perfüzyon basıncı olmaması nedeniyle distal flep nekrozu oluşabilmektedir (yetersiz arteriyel giri) (10,11,12).

Dhar ve Taylor geciktirme işlemiyle flepte oluşan ilk olayın yeni damar gelişimi değil, mevcut damarlarda genişleme olduğunu iddia etmişlerdir. Operasyon sonrası 3 saat içinde vazokonstriksiyonun çözüldüğü ve 48-72 saatte şok damarlarında progresif olarak genişleme yaşandığını belirtmişlerdir. Şok damarlarındaki bu genişlemenin sürekli ve geri dönüşümsüz olarak oluştuğunu iddia etmişlerdir (13). Taylor yaptığı çalışmalar sonrası cerrahi geciktirme işlemiyle, flebin uzunluğuna en az bir anatomik vasküler alanın eklendiğini iddia etmektedir (14). Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar birkaç gün gibi kısa süreli geciktirmenin önemli miktarda flep koruması sağlayabildiğini göstermekle birlikte uzun geciktirme periyotlarının klinik olarak 2-3 hafta olan alışılmış dönemlere ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (15).

2.2. Transvers Rektus Abdominis Kas Anatomisi

Transvers rektus abdominis kası yukarıda 5., 6. ve 7. kosta kartilajına ve ksifoide aşağıda ise pubise yapışır. Rektus abdominis kasının fasyası, kasın kökenine yakın bölümde daha sert ve fibröz yapıdadır ve arkuat hat düzeyinde giderek incelik; arkuat hattın altında posterior rektus kılıfı yoktur.

Anterior rektus kılıfı, spina iliyaka anterior süperior düzeyinin üzerinde 3 kasın aponevrozlarının birleşmesi ile oluşur. Arka tarafta kılıf yoktur ve kas doğrudan fasya transversalisin üzerindedir.

Rektus kasının arka yüzünde kası boydan boya kateden süperior ve inferior epigastrik damarlar bu kasın beslenmesini sağlarlar ve paraumbilikal bölgede kollateraller aracılığıyla anastomoz yaparlar. Bu paraumbilikal pleksustan çıkan perforan arterler cildin kan akımını sağlarlar. İnsanda aşağıdan kasa giren inferior epigastrik damarlar, yukarıdan giren süperior epigastriklere göre daha geniş çap ve debiye sahip oldukları için kas-deri flebi modelinde daha güçlü doku dolaşımı sağlar.

Sıçanda ise insandakinin tersine süperior epigastrik sistem daha güvenilir ve geniş damarlara sahiptir (16,17,18).

Sıçandaki inferior epigastrik arterler insandaki gibi doğrudan eksternal iliyak damarlardan çıkmazlar. Bunun yerine pubik-epigastrik trunkustan ya da hipogastrik sistemden kaynaklanırlar ve anatomik varyasyonlar daha sıktır. Sıçanda inferior epigastrik damarlar karın duvarı kasları ve rektus abdominis kasına dağılır. Ancak rektus kasına giden dal nispeten daha ince bir damardır (19,20).

Rektus abdominis kası gövde fleksiyonunda görev alır.

Rektus abdominis kasları sinir uyarısını insandakine benzer biçimde segmenter olarak 5.'den 13.'ye kadar olan interkostal sinirlerden alırlar.

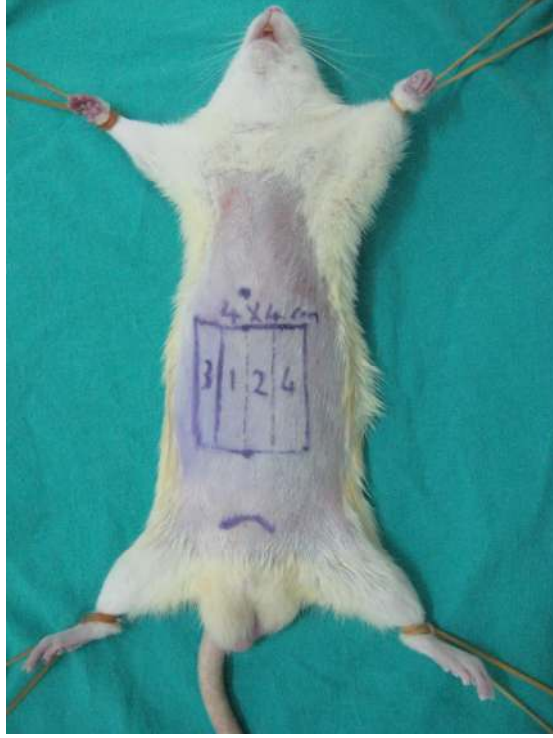
2.2.1. TRAM flepler

TRAM flep başlangıçta meme kanseri nedeniyle geniş cerrahi rezeksiyon yapılmış hastalarda göğüs duvarındaki yumuşak doku ve cilt defektini kapatmaya yönelik olarak uygulanmıştır. Kısa süre sonra meme kütlelerini yeniden oluşturmak amacıyla potansiyel kullanımı gündeme gelmiştir.

TRAM flebi tek ve çift pediküllü, geciktirme prosedürü (delay) ile süperşarj veya süperdirenaj ortamı oluşturularak yada serbest doku aktarımı şeklinde kullanılabilir (21). Yüksek risk grubunda olan hastalarda flep yaşayabilirliğini artırabilmek amacı ile cerrahi geciktirme önerilmiştir. Şimdiye kadar klinik olarak belirgin bir yarar saptanamamış olsada deneysel çalışmalarda geciktirmenin yararlı olacağı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (22,23). Pediküllü TRAM flebi meme defektlerinin onarımı sırasında süperior epigastrik arter tabanlı olarak kaldırılır. Kas koruyucu teknik uygulanan ve normal risk grubunda olan hastalarda komplikasyon gelişimi nadirdir (1).

2.2.2. Ratlarda TRAM flep modelinde beslenme zonları

Ratlarda da insandakine benzer şekilde beslenme zonları mevcuttur. Ratlardaki TRAM flep modelinde deri adası kas kenarlarını her iki tarafta 2 mm geçecek şekilde planlanır. Deri adasının yukarı sınırı ksifoidin 1 cm aşağısında, aşağı sınırı pubisin 2-2.5 cm yukarısında olmalıdır(24). (Şekil 1)



Şekil 1. Deneysel sıçan TRAM flebi modelinde beslenme zonları.

2.3. Radyasyon Tedavisi ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

2.3.1. İyonize radyasyon

Her madde atomlardan oluşur. Her atom da nötron ve protonların bulunduğu yoğun bir çekirdek ve bunun çevresinde dolaşan elektronlardan meydana gelmiştir. Protonlar pozitif yüklüdür ve her elementin belirli sayıda protonu vardır. Nötronlar ise elektrik yükü taşımaz ve protonlardan farklı olarak elementlerde değişken sayılarda bulunabilirler. Bu farklılık izotop olarak adlandırılır.

Elektronlar negatif yüklüdür ve bir atomun elektron sayısı genellikle proton sayısına denktir. Protonların benzer yükleri nedeniyle birbirlerini itmeleri, buna karşın diğer kuvvetlerin birarada tutma gayreti ve nötronların bu dengeye yardımcı olmalarıyla atom çekirdeği bütünlüğünü korumaktadır. Ancak bazı atomlarda nötron sayısı bu dengeyi sağlamak için gerekenden çok fazla veya azdır. Böyle maddelerin kararsız atomları (radyonüklid) kararlı hale geçmek için değişir ya da bir bozunma sürecinden geçerler. Bir radyonüklid kararlı hale gelene kadar pek çok

değişimden geçer; bu sırada açığa çıkan enerji veya ışıınım elektrik yüklü parçacıklar (iyon) oluşturabilir. Bu ışıınım iyonize radyasyon olarak isimlendirilmektedir. Doku ve hücrelerin iyonizasyonu DNA hasarına neden olarak kanser veya doğumsal anomalilerin gelişimine yol açabilir (25).

Radyasyon denilince genellikle iyonize radyasyon anlaşılmaktadır ki bu da parçacık akışı (α , β , nötron, π -mezon) veya dalga biçiminde (γ -x-ışınları) taşınan enerjinin elektriksel yüklü parçacıklar oluşturmasıyla karakterizedir. Bir çekirdeğin değişik bir elemente dönüşmesi sırasında fırlattığı, iki nötron ve iki protondan oluşan dörtlü, α -parçacığı adını alır. Işık hızından yavaş hareket eden pozitif yüklü α -parçacıkları kağıdı ve deriyi geçemez, ancak bu parçacıkları salan maddenin solunum veya sindirim yoluyla alınmasıyla zararlı etkiler oluşur. Bir nötronun protona dönüşmesi, β -parçacığı olarak isimlendirilen bir elektronun verilmesiyle mümkündür. Bir proton da pozitif yüklü bir parçacığın (pozitron) verilmesiyle nötrona dönüşebilir, γ -ışını bir pozitronun bir elektronla birleşmesiyle oluşur. β -parçacıklar yaklaşık ışık hızıyla hareket ederler ve deriye birkaç mm girebilirler, α -parçacıklarına benzer şekilde, sadece vücut içine alındıklarında zararlı olurlar.

Elektrik yükü olmayan, çok kısa dalga boylu ve yüksek enerjili γ -ışınlarının nüfuz gücü çok yüksektir. İnsan vücuduna kolayca geçebileceği gibi, kurşun veya beton yapılar da bu ışınları durduramaz. Kozmik radyasyonun bir tipi olan x-ışınları ise bozunmakta olan bir çekirdekten değil, ağır metal bir hedefe doğru harekete geçirilen elektronlardan oluşturulabilir. Elektronların metale çarpmasıyla enerjileri x-ışınları olarak açığa çıkar. x-ışınları, γ -ışınlarına göre daha az penetrasyon gösterirlerse de, canlı dokulardaki atomları iyonize edici etkileri vardır (26,118).

2.3.1.1. Radyasyonun biyolojik etkileri

Radyasyonun hedef molekülü DNA' dır. X ışını ve elektronların DNA' da yol açtığı hasarın 2/3' ü indirekt yani su molekülü ile reaksiyona girerek ortaya çıkan reaktif serbest radikaller (H_2O^+ , OH^- vs.) yoluyla meydana gelir. Hasarın 1/3' ü ise fotonun direkt olarak DNA ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Radyasyonun biyolojik etkisini gösterebilmesi için ortamda moleküler oksijen olmalıdır. Oksijen serbest radikaller yoluyla DNA' da oluşan hasarı sabitler. Hücre siklus fazlarına selektif etkisi; G2 ve M fazları radyasyona duyarlı fazlardır. Geç S fazı ise en dirençli fazdır.

Radyasyon, hücreleri normal sıklardan DNA'nın parçalanması yoluyla ölüme yol açan apoptozise girmeye zorlayan sinyalleri uyarırlar, bu durum p53, Bcl-2, BclX ve bax genlerine bağımlı bir olaydır. Apoptozis, radyasyona hassas olan hücrelerde daha erken meydana gelir.

2.3.1.2. Tedavi edici radyasyon tipleri

Brakiterapi: Radyoaktif kaynağın, direkt tümör içine veya üzerine konularak kullanılmasıdır. Bu yöntemin avantajı, radyasyon dozunun çok sınırlı bir alana uygulanarak, çevresindeki normal dokuların gereksiz yüksek dozlardan korunmasıdır (25,26).

Teleterapi: Radyoaktif kaynağın (γ veya x-ışınları veya parçacık radyasyonu) tümöre dışarıdan yönlendirilmesidir. Işın enerjilerinin farklı olması nedeniyle tümöre özgü radyoterapi tipini seçebilmek önem kazanmaktadır (25,26).

Yüksek enerjili ışınlar, bazen yüzeysel deri tümörleri ve eşlik eden lenf nodlarının birlikte tedavilerinin amaçlandığı durumlarda kullanılmaktadır. Bu durumda yüzeysel dokuların aldığı radyasyon dozunu arttırabilmek için, deri üzerine bolus denilen ve doku yerine geçen maddeler uygulanır (25,26).

2.3.2. Yara iyileşmesi

2.3.2.1. Akut inflamatuvar evre:

a. Vasküler reaksiyon: Öncelikle vazokonstriksiyon ve bunu takip eden reaktif vazodilatasyon sonucu lenfatik ve vasküler sıvı dokuya geçer. Bu süreçte histamin, serotonin, kininler, PGE1 ve PGE2 gibi mediatörler rol oynamaktadır.

b. Hücresel reaksiyon: Kanamayı durdurmak üzere yara alanına başta trombositler olmak üzere kanın şekilli elemanları göç eder. Trombosit kümelenmesi fibrin tıkaç oluşumu ile sonuçlanır. Ayrıca trombositlerden salgılanan çeşitli proteinler (PDGF-trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF α, β -transforme edici büyüme faktörü, trombosit faktör 4, fibronektin) farklı aşamalarda fonksiyon görür. Nötrofiller antibakteriyel etki gösterir ve canlılığını kaybetmiş dokuyu eritir. Lenfositler, salgıladıkları lenfokinlerle fibroplaziyi uyarır veya inhibe eder. Yara alanına ortalama 5. günde gelen makrofajlar ise yara iyileşmesinin başlıca hücreleridir; bakteri, yabancı cisim, nekrotik materyal vb. fagosite etmelerine

ilaveten yeni doku oluşumu için gerekli olan PDGF, TGF α , β , IL-1 (Interlökin 1), TNF (Tümör nekroz faktörü), FGF (Fibroblast büyüme faktörü) gibi sitokinleri salgırlar (25). Ayrıca anjiogenetik faktörlerle neovaskülarizasyona öncülük ederler.

2.3.2.2. Proliferatif evre:

a) Epitelial onarım: İlk 24 saat içinde yara kenarlarından veya zedelenmemiş kıl folliküllerinden bazal keratinositler yaralanmış alana göç eder. Trombosit, makrofaj ve fibroblastlardan salgılanan epidermal faktörlerin etkisiyle keratinositler çoğalarak yara yüzeyini kaplar.

b) Dermal onarım: Fibroblastların, 3. günde fibronektin yapılar boyunca yara alanına göç etmesiyle başlar. Fibroblastlar ve genellikle makrofajlardan salgılanan büyüme faktörlerinin katkısıyla kollajen, elastin, fibronektin ve başta proteoglikanlar olmak üzere ekstrasellüler matriks bileşenleri sentezlenir. Fibroblastların, düşük oksijen seviyelerinde canlılığını sürdürebilmelerine rağmen; kollajen sentez hızı, doku perfüzyon ve oksijenizasyonunun iyi olmasına bağlıdır. Yaralanmadan 1-2 gün sonra, trombosit ve makrofajların salgıladığı anjiogenetik faktörlerin etkisiyle, bölgeye yara iyileşmesinde gerekli maddeleri taşımak üzere neovaskülarizasyon başlar. Endotel hücreleri çoğalarak kapiller tomurcukları oluşturur. Miyofibroblastlar ve fibroblastların yardımıyla 2. haftada yara kenarları merkeze doğru büzüldükten sonra nedbe dokusu oluşur.

2.3.2.3. Yeniden şekillenme evresi (Remodelling):

Bu evre doku zedelenmesinden sonraki 3. haftada başlar, aylar hatta yıllar boyunca devam edebilir. Epidermis ve yeni oluşan ekstrasellüler matrikste bazı değişiklikler meydana gelir. Bu süreç içerisinde, bazal membran ve matriks üzerinde dizilmiş olan bazal hücreler, normal tabakalanmayı oluşturmak üzere farklılaşırlar. Reepitelizasyonu takiben ekstrasellüler matrikste de değişiklikler meydana gelir. Yeni oluşan kollajen liflerin çatısını oluşturan hiyalüronikasit, kondroitinsülfatla yer değiştirir; kollajen liflerin çapraz bağları artar; kollajenaz ile fazla miktarda sentezlenen kollajen yıkılır; tip III kollajen, tip I ile yer değiştirir. Ayrıca devaskülarizasyon olur (27).

Yara iyileşmesinde rol oynayan makrofaj, fibroblast ve endotel hücrelerinin onarım kapasitesi; dokunun oksijenizasyonu, laktat düzeyleri ve ortamdaki büyüme faktörlerine ilaveten beslenme ve endokrin durum gibi sistemik faktörlerden de etkilenir.

2.3.3. Radyasyonun yara iyileşmesi üzerine etkileri

a. İskemi Damarların bazal membranlarında meydana gelen dejeneratif değişiklikler, damar geçirgenliğinin artması, tromboz ve fibrozis, iske mi ile sonuçlanır.

b. Hipoksi: İskeminin doğal sonucu olarak doku hipoksisi ortaya çıkar. Bu durumda yara iyileşmesinde oksijen perfüzyonunun gerekli olduğu basamaklar (Nötrofillerin antibakteriyel aktivitesi, kollajen sentezi, epitel hücre replikasyon hızı ve anjiogenez durur.) durur.

c. Hematopoezin azalması: Tüm vücut radyasyonundan sonra 2 gün içinde kemik iliğindeki radyosensitif hücreler ölür.

d. Fibroblastlara toksik etki: Bağ dokusunun radyasyona duyarlılığı orta derecededir; ancak fibroblastlar radyasyon maruziyetinde onarılmaz şekilde zedelenir.

e. Epitel hücrelerinde ölüm veya mitotik aktivitenin bozulması:

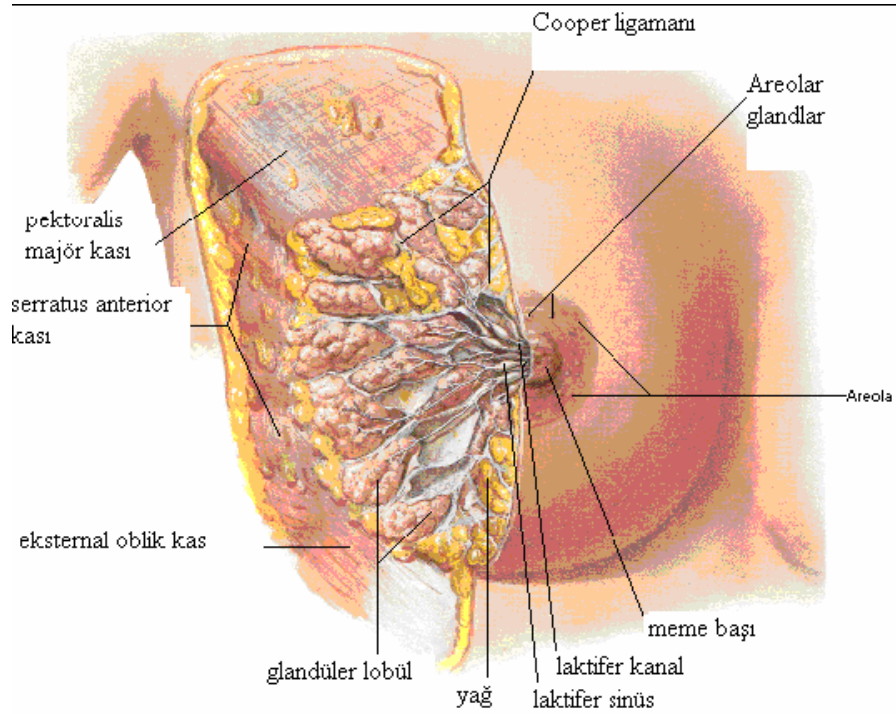
Radyasyon etkisiyle, anormal mitozlar, büyük, şekli bozulmuş hücreler oluşur. Epitel hücrelerinin çoğu ölür, epidermis incelir veya tamamen ortadan kalkar (27).

Radyoterapi, orta dozlarda ve cerrahiden 3-6 hafta önce uygulandığında komplikasyonları arttırmaz. Ancak dozun 50 Gy'den fazla olması veya radyoterapinin 10 Gy gibi düşük dozda bile olsa cerrahiden 24 saat önce verilmesi, komplikasyonları arttırmaktadır. Radyoterapi cerrahiden sonra verilecekse 8-10 günlük cerrahi yara iyileşmesi süresi beklenmelidir (28).

2.4.Meme Anatomisi

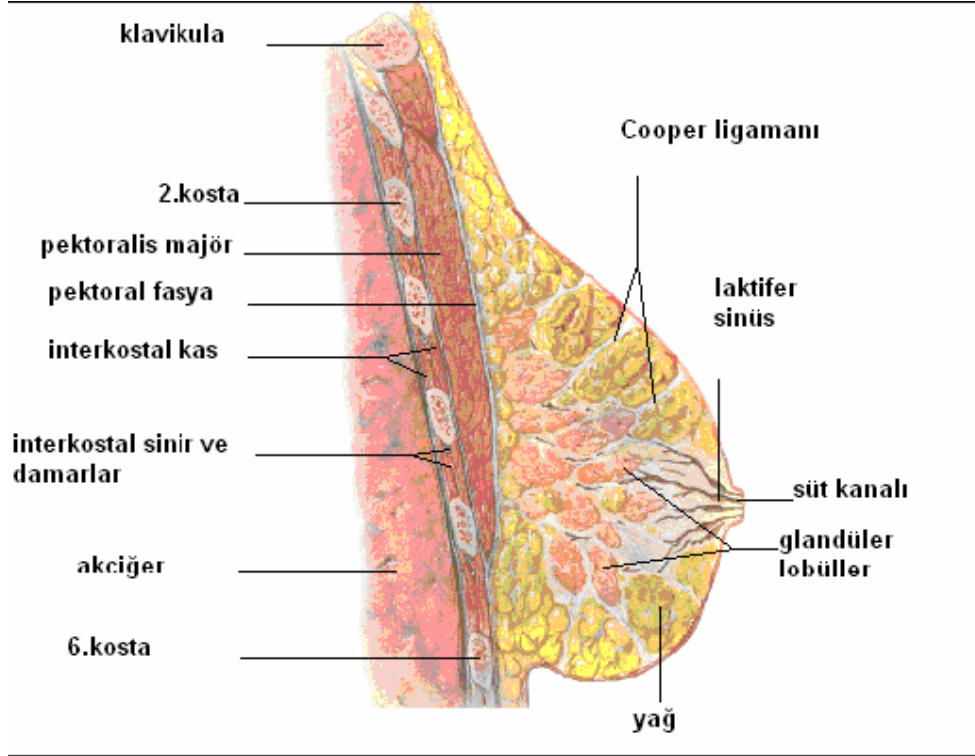
Meme üstte 2. kot, altta 6.kot arasında medialde sternumun lateral kenarı ile lateralde anterior aksiler fold arasındadır. Aksiler kuyruk (Spence) aksillaya doğru yukarıya ve laterale uzanır. Meme esas olarak pektoral adale üzerinde yer alır (119).

Meme parankimi yağ, fibröz doku ve glandüler dokudan oluşmuştur. Her bir meme 15-20 adet lob içerir ve her bir lob çok sayıda lobülünden meydana gelir. Her bir lob nipple'ye sonlanan bir mamarial kanala drene olur. Her lobül ise toplayıcı kanala drene olan 10 ila 100 arasında acini içerir. Loblar birbirlerinden fibröz asıcı ligamanlarla ayrılmıştır (Astley Cooper ligamanları) (120). Fibröz septalar ciltten fasyaya kadar uzanır.



Şekil 2. Meme glandı ,anterior kesit.

Şekil 2’de meme glandının anterior kesiti görülmektedir.



Şekil 3. Memenin sagittal kesiti.

Şekil 3’de meme sagittal kesitte; meme glandının, kostalar ve pectoral kasa göre pozisyonu görülmektedir.

2.4.1. Meme Kanlanması

Medialden internal mamarial arter, süperiordan torakoakromial ve torakodorsal arter, lateral torasik arterin dalları ve multipl derin interkostal perforatörler ile beslenmektedir. Aynı zamanda hem süperfisyal hemde derin periareolar vasküler pleksusa sahiptir.

Meme iki majör venöz drenaj sistemine sahiptir. Süperfisyal ve derin. Derin venöz sistem arterleri takip eder. Süperfisyal venöz sistemi iki tipe ayrılmıştır. Transvers ve longitudinal. Transvers venler subkutanöz aralıkta medialde seyreder ve multipl perforatörlerle internal mamarian venlere boşalır. Longitudinal drenaj suprasternal alana uzanarak aşağı boyun süperfisyal venleriyle bağlantı kurar. Sadece süperfisyal sistemler arasında orta hat boyunca anastomotik bağlantılar vardır. Derin drenajın majör bölümü internal mamarial venin perforan dalları boyuncadır. Ek

venöz drenaj aksiler ven yönündeyken, kalan kısım posteriorda interkostal venlerin perforanlarıdır.

Lenfatik akım venöz akımla paralel seyreder. Kutanöz, internal mamaryal, posterior interkostal ve aksiler. Lenf akımının çoğu aksiller bölge boyunca olmasına rağmen internal torasik kanallar da lenf akımının %3 ila %20'sini taşıyabilir.

2.4.2. Meme innervasyonu

Meme, lateralden 3. ve 6. intercostal sinirlerin lateral kutanöz branşlarının anterior dalları ile innerve edilirken, medialden 2. ve 6. interkostal sinirlerin anterior branşları ile innerve edilir. Meme üst pol derisi servikal pleksusun supraklavikular dalı ile innerve edilir.

2.5. Meme Kanseri

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır. Tüm ülkelerde bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Örneğin ABD'de 2006 da yaklaşık 240.000 yeni meme kanseri tanısı konulacağı ve yaklaşık 40.000 kadının da meme kanserinden öleceği tahmin edilmektedir (29).

Kanserin meme dokusundaki yerleşimi kadranslara göre tanımlanmaktadır. 696 olguluk bir seride tümörlerin %48'inin üst dış kadranda , %15'inin üst iç kadranda, %11'inin alt dış kadranda, %6'sının alt iç kadranda ve %17'sinin de santral bölgede yerleştiği bildirilmiştir (30). Tümörün sıklıkla üst dış kadranda bulunmasının nedeni bu kadrandaki meme dokusu hacminin büyüklüğüne bağlanmaktadır. Primer tümörün lokalizasyonu ve prognoz arasındaki ilişki çok daha büyük serilerde de araştırılmıştır (National Survey of American College of Surgeons 1978 ve National Surgical Adjuvant Breast Project) (31,32).

Meme kanserinin bölgesel olarak en sık yayıldığı alanlar aksiler lenf bezleri, mamaria interna lenf bezleri ve supraklavikular lenf bezi gruplarıdır. Bu bölgelerdeki tutulumlarının iyi bilinmesi ve belirlenmesi hem evreleme hem de tedavi yöntemlerinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır (31).

2.5.1. Meme kanserinde risk faktörleri

a-Ailede meme kanseri hikayesinin olması;

b-Kalıtsal bazı sendromların olması;

-Li-Fraumeni Sendromu: Bu nadir sendrom, premenopozal meme kanseri, sarkom, beyin tümörleri, lösemi/lenfoma ve adrenokortikal karsinomu birlikteliğiyle karakterizedir (33).

- Cowden Sendromu: Otozomal dominant nadir bir sendrom olup, multipl mukokütanöz hematom, tiroid tümörü ve memede fibrokistik değişiklikler bir arada görülür. Bu sendroma sahip kadınların yaklaşık yarısında meme kanseri gelişmesi nedeniyle sıkı takip, hatta profilaktik bilateral mastektomi önerilmektedir(34).

- Herediter Meme-Over Kanseri Sendromu: Bu sendromlu tüm kişilerin mutant BRCA 1 genini taşıdığı kabul edilmekte ve 70 yıllık yaşam boyunca meme kanseri oluşma riski de % 56- 85 olarak hesaplanmaktadır (35).

c-Genetik nedenler;

-BRCA1(Breast Cancer Antigen) ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarının meme ve over kanseri gelişimi açısından risk altında oldukları çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (36,37). Bu genin ailevi meme ve over kanserinde etyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir (38).

d-Endokrin Nedenler;

Menarş yaşı meme kanseri gelişme riskini etkileyen bir faktördür. Erken menarş ve geç menopoz bu sayının artışı anlamına gelmekte ve yaklaşık olarak riski %30- 50 oranında artırmaktadır. Buna karşın geç menarş ve erken menopoz da bu riski aynı oranda azaltmaktadır (39).

Emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı bilinmektedir (40). Ayrıca emzirmeyen kadınlarda meme kanseri riskinin yüksek olduğu da bilinmektedir (41). Hormonların özellikle de östrojenlerin meme dokusunu uzun süre etkilemesinin meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir.

e-Alkol alımı;

Alkol alımı ve postmenopozal obezite birlikteliği plazma östrojen düzeylerinde değişikliğe yol açarak meme kanseri gelişme riskine katkıda bulunabilir. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, alkol alımına bağlı meme kanseri gelişme riski artışının folat alımı ile azaltılabileceğini göstermiştir(42).

f-Radyasyon;

İyonize radyasyon maruziyeti meme kanseri için bilinen bir risk faktörüdür. Atom bombasına maruz kalanlarda ve doğum sonrası mastit, akne, hirsutizm gibi nedenlerle radyoterapi alanlarda düşük veya orta derece radyasyon dozlarından sonra meme kanseri gelişme riskinde artış gözlenmiştir (42).

2.5.2. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) histolojik meme kanseri sınıflaması:

- 1- Medüller kanser
- 2- Müsinöz kanser
- 3- İnvazif Duktal kanser
- 4- İnvaziv lobüler kanser
- 5- İnvaziv papiller kanser
- 6- İnvaziv duktal kanser +yaygın insutu kanser
- 7- Metaplastik kanser
- 8- Lipidden zengin tümör
- 9- Glikojenden zengin kanser
- 10- Apokrin kanser
- 11- Adenoid kistik kanser
- 12- Salgısal (Jüvenil) kanser
- 13- Kistik hipersekretuar kanser
- 14- Endokrin farklılaşma gösteren kanser
- 15- Tübüler kanser
- 16- Osteoblasta benzer dev hücreleri olan kanser
- 17- İnvaziv kribriform kanser.

2.5.3. Meme Kanseri Evrelemeleri

Tablo 1. AJCC (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER) MEME KANSERİ TNM EVRELEME SİSTEMİ

Primer Tümör(T)	
Not:Primer tümörü(T) sınıflamak için kullanılan tanımlar klinik ve patolojik sınıflama için aynıdır.Eğer ölçümle fizik muayene ile yapılırsa,muayene eden kişi ana başlıkları (T1,T2 veya T3) kullanacaktır.Eğer mammografik veya patolojik ölçümler kullanılırsa T1 için ayrıntılı alt başlık kullanılabilir.	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis ^a	Karsinoma <i>in situ</i> :intraduktal karsinom, lobüler karsinoma <i>in situ</i> veya meme başının tümörsüz Paget hastalığı
T1	Tümör boyutu ≤ 2 cm
T1mic	Enbüyük mikro invazyon boyutu ≤ 0.1 cm
T1a	Enbüyük tümör boyutu > 0.1 cm ama >0.5 cm değil
T1b	Enbüyük tümör boyutu > 0.5 cm ama >1 cm değil
T1c	Enbüyük tümör boyutu > 1 cm ama >2 cm değil
T2	Enbüyük tümör boyutu > 2 cm ama >5 cm değil
T3	Enbüyük tümör boyutu > 5 cm
T4 ^a	Tümör boyutu ne olursa olsun aşağıda belirtildiği gibi (a) göğüs duvarına (b) cilde uzanımı var;
T4a	Göğüs duvarına uzanım
T4b	Meme derisinde ödem (<i>Peau d'orange</i> dahil),ülserasyon, aynı memeye sınırlı satellit cilt nodülleri
T4c	İkisi birden (T4 a+ T4b)
T4d	İnflamatuvar karsinom
Bölgesel lenf nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örn, önceden çıkarılmış)
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu bulgusu yok
N1	Aynı taraf aksiller mobil lenf nod metastaz(ları)
N2	Aynı taraf fikse (bir birlerine yada çevre yapılara) metastatik aksiller lenf nodları
N3	Aynı taraf internal mammaryen lenf nodlarına metastaz
Patolojik sınıflama (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilemiyor (örn, önceden çıkarılmış yada patolojik çalışma için çıkarılmamış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	Aynı taraf aksiller mobil lenf nodu metastaz(ları)
pN1a	Yalnızca mikrometastazlar (hiçbiri >0.2 cm değil)
pN1b	Lenf nodlarına metastaz;herhangi biri 0.2 cm den büyük
pN1bi	1-3 lenf nodu metastazı ,herhangi biri> 0.2 cm ve her biri < 2cm
pN1bii	4 yada daha fazla lenf nodu metastazı, herhangi biri >0.2 cm ve her biri <2 cm
pN1biii	En büyük boyutu 2 cm 'den küçük lenf nodunda tümörün kapsül dışına uzanımı
pN1biv	En büyük boyutu > 2cm olan bir lenf nodu metastazı
pN2	Aynıtaraf,birbirlerine yada çevre yapılara fikse aksiller lenf nodu metastazları
pN3	Aynı taraf internal mammarian lenf nodları metastazı
Uzak metastaz(M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var (aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarına metastaz dahil)

^a Bir tümör ile ilişkili Paget hastalığı, tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.

From Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al,eds. AJCC cancer staging manual, 5th ed.Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:171-180, with permission

Tablo 2. AJCC MEME KANSERİ EVRELEMESİ

AJCC Meme Kanseri Evrelemesi			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0,T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Evre IIIB	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer*

Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002, den alınmıştır.

2.5.4. Meme kanseri tedavisi

1-Cerrahi tedavi

a-Mastektomiler : Radikal mastektomi, genişletilmiş radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve total mastektomiler.

b-Meme koruyucu cerrahiler: Kadranektomi, lumpektomi yada geniş lokal eksizyon.

2-Kemoterapi

3-Radyoterapi

4-Hormonoterapi

2.5.5. Meme kanserinde radyoterapi uygulamaları

2.5.5.1. Evre Tis,T1 ve T2 tümörleri:

Meme kanserleri büyüdükçe, duktuslar boyunca ilerler ve sonunda duktusun bazal membranını aşarak komşu lobülleri, duktusları, fasyayı, meme yağ dokusunu ve cildi invaze eder. Daha sonra meme lenfatikleri yoluyla periferik lenfatiklere yayılır. Tümör kan damarlarında invazyon yapabilir.

Yeni tanı konmuş evre T1 ve T2 meme kanserlerinin sırasıyla yaklaşık %20 ve %40'ında, patolojik aksiller lenf nodu metastazı vardır. Bu insidans tümör boyutuyla ilişkilidir(43).

İnternal mammarian nod metastazları, iç kadran ve santral yerleşimli lezyonlarda dahasıktır. Vasküler tümöral invazyon ve akciğer, plevra, kemik, beyin, göz, karaciğer, over, adrenal ve hipofiz bezine hematojen metastazlar, küçük boyutlu tümörlerde bile olabilir.

Tis, T1 veya T2 meme kanserli hastaların çoğu, ağrısız veya hafif gergin bir kitle yada anormal bir tarama mamografisiyle başvururlar. Bu lezyonların yaklaşık % 40-50'si sadece mamografiyle saptanmaktadır. Mamografi veya muayene ile saptanan tümörlerin yaklaşık % 35'i 1 cm'den küçük invaziv karsinomlardır (43).

Mamografi meme kanserlerinin % 90'ın dan fazlasını saptamada kullanılan paha biçilmez bir tetkiktir (44). %73'lük bir sensitivite ve %95'lik bir spesifiteye sahip olan ultrasonografi kistleri solid tümörlerden ayırmada yardımcıdır (43).

Meme kanserlerinde AJCC evreleme sistemi Amerika'da en yaygın kullanılan sistemdir (45). Meme koruyucu tedavi, Evre I ve II meme kanserli kadınların çoğu için uygun primer tedavidir ve memeyi korumakla birlikte, total mastektomi ve aksiller disseksiyona eşdeğer bir sağ kalım sağlamasından dolayı tercih edilmektedir(46).

Konservatif cerrahi sonrası radyoterapi;

Recht ve ark., tümör eksizyonu sonrası meme ışınlamasını 16 haftadan daha uzun süre geciktirmenin, daha yüksek bir relaps insidansına yol açtığına işaret etmektedir (47).

Günümüzde ışınlamanın, kemoterapi almayan hastalarda, cerrahi sonrası 6 hafta içerisinde ve adjuvan kemoterapi ile tedavi edilenlerinde 16 hafta içerisinde başlatılması gerektiği konusunda görüş birliği vardır.

Konservatif cerrahi ve radyoterapiyle ilişkili en sık komplikasyonlar, kol ve meme ödemi, memede fibrozis, ağrılı mastit, myozit, pnömoni ve kot kırıklarıdır. Bölgesel lenf nodları ışımlandığında, ara sıra apikal pulmoner fibrozis görülebilir. Semptomatik pnömoni nadirdir ve ışınlanan akciğer volümüyle orantılıdır (48). Zorlu ekspiratuar volüm (FEV) ve bir saniyedeki zorlu vital kapasitede (FVC1) geçici azalma bildirilmiştir (49).

2.5.5.2. Evre T3, T4 ve enflamatuar tümörler

Lokal ileri evre meme hastalığının başvuruındaki klinik ve patolojik bulguları şunlardır: 5 cm'den büyük tümör boyutu, klinik veya patolojik aksiller lenf nodu

tutulumu, tümör boyutu ne olursa olsun kosta, interkostal kas veya cilt tutulumu, ödem (peau d'orange dahil), meme cildinde ülserasyon, aynı memede komşu satellit nodül, enflamatuvar karsinom (T4d), aynı taraf internal mamarian lenf nodu tutulumu veya aynı tarafta aksiller çevre dokuya fikse lenf nodu varlığıdır.

Lokal ileri evre meme kanseri, kitlenin, dermisin derin lenfatiklerine infiltrasyonu şeklinde ilerlemesi ile ciltte ödeme neden olur. Bu ödem (peau d'orange) genellikle, yüzeysel ve derin lenfatiklerin tutulumunu gösterir. Tümörün cilde fiksasyonu ile lokalize kızarıklık meydana gelir. Bunu ülserasyon ve ciltte infiltrasyon takip eder.

Tümörün Cooper ligamanına invazyonu ile ciltte retraksiyon meydana gelir. Daha ileri tutulum, satellit nodülleri ve cildin kırmızı, gri veya sarı renkte plak benzeri bir hal aldığı tabloyu içerir.

Aksiller, internal mamarian ve supraklavikuler lenfatik yayılım sık gözlenir. Hematojen yayılım en sık olarak kemik, akciğer ve plevraya olur.

Enflamatuvar karsinomda, meme derisinde sıcaklık artışı, eritem ve peau d'orange saptanması ile klinik tanımlanır. Patolojik kriter ise dermal lenfatiklerde tümör embolisinin saptanmasıdır. Genel olarak ileri evre meme kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarının farklı kombinasyonları uygulanmaktadır. Operasyona uygun olmayan olgularda meme, aksiller ve supraklavikuler lenf nodları radyoterapi ile tedavi edilmelidirler.

Mastektomi sonrası radyoterapi;

Genel olarak, mastektomi sonrası radyoterapi; çapı 5'cm den büyük, cilt, fasya, iskelet kası tutulumu oluşmuş kötü diferansiye tümörlerde; pozitif yada yakın cerrahi sınırlı olgularda (3 cm'den az); 2 yada daha fazla pozitif aksiller lenf nodu, yada gros ekstrakapsüler tümör yayılımı olanlarda önerilir. Elektif tedavi edilen subklinik hastalık ta doz 1.8-2.0 Gy fraksiyonlarla, 50 Gy'dir.

Adjuvan radyoterapi kemoterapiden önce, birlikte yada sonra uygulanabilir (50,51). Yakın zamandaki iki randomize çalışma 1-3 arası metastatik lenf bezi olan hastalarda mastektomi sonrası radyoterapinin sağkalım üzerine yararını göstermiştir (52,53).

Radyoterapi, TRAM flebi üzerine fibrozis, yağ nekrozu ve revizyon sıklığını artırarak olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Meme proteziyle rekonstrüksiyondan sonra

göğüs ön duvarına radyoterapi uygulaması kapsüler kontraksiyon ve protezin ekspoz olma riskini artırmaktadır. Bu nedenle birçok ototrite mastektomi sonrası radyoterapi planlanıyorsa, protez ile rekonstrüksiyonun kontrendike olduğunu düşünmektedir.

Radyoterapinin yan etkileri: Radyoterapinin yan etkileri, ısılanan volüm, toplam doz ve eşzamanlı kemoterapi ile ilişkilidir. M.D. Anderson Kanseri Merkezinde ileri evre meme kanseri radyoterapisi sonrası hastaların %20'sinde ciddi subkutan fibrozis; %5-10'unda kosta kırıkları ve semptomatik pnömonit olduğu; düşük bir oranda ise yumuşak doku ve cilt nekrozu ile ülserasyon geliştiği bildirilmiştir (54). Haftada 3 fraksiyonla tedavi edilenlerde, haftada 5 fraksiyonla tedavi edilenlere göre daha yüksek komplikasyon geliştiği bildirilmiştir.

Perez ve ark. eş zamanlı radyoterapi ve sistemik tedavi alan hastalarda, daha yüksek yan etki insidansı gözlemlenmiştir (55).

2.6. Meme Kanseri Rekonstrüktif Cerrahi Tedavi Yaklaşımı

Meme kanserinde mastektomi yapıldıktan sonra meme rekonstrüksiyonu için prostetik yöntemler ve otolog meme rekonstrüksiyon yöntemleri kullanılır. Prostetik yöntemle meme rekonstrüksiyonlarında, doku genişleticiler ve kalıcı protezler kullanılır. Otolog meme rekonstrüksiyonlarında ise vücudun farklı yerlerinden tasarlanan farklı flepler kullanılır.

2.6.1. Meme rekonstrüksiyonunda prostetik teknikler

2.6.1.1.Doku genişletici uygulamaları:

Plastik cerrahide meme rekonstrüksiyonunda protezlerin kullanımı 1960'larda silikon jel dolu implantların kullanımı ile başlamıştır. İlk zamanlarda kullanılan doku genişleticilerinin yuvarlak, düzgün yüzeyli ve uzak şişirme portlu olmalarından dolayı, kapsül kontraktürü, mastektomi alanlarının yeterince genişlememesi ve şişirme portundaki mekanik problemlerden dolayı protezin başarısız olması gibi sorunlarla karşılaşılıyordu.

Oysa günümüzde meme rekonstrüksiyonunda kullanılan doku genişleticileri pürüklü yüzeyli, anatomik şekle sahip ve şişirme portu doku genişletici üzerinde olan protezlerdir. Bu protezlerin yarı sert arka yüzeyleri, öne doğru istenilen genişlemeyi sağlamaktadır.

Genişletme işlemi, doku genişletici l alanı optimum bir şekilde giderecek hacme gelene kadar, ancak mastektomi deri fleplerinde fazla baskı oluşturmayacak şekilde intraoperatif dönemde şişirilir. Doku genişleticiyi fazla doldurmak, yeni oluşturulan mastektomi deri flebinde kan dolaşımı zayıf olacağından, flep yaşamı açısından tehlikeli olabilir. Ameliyattan yaklaşık 10 ila 14 gün sonra doku genişletilmesi işlemine başlanır. Her bir genişletme sürecinde genişleticiye 30 ila 120 ml serum fizyolojik genişleticiye enjekte edilir.

Genişletme süreçleri, haftada bir olacak şekilde kısa aralıklarla yada ayda bir olacak şekilde uzun aralıklarla gerçekleştirilebilir. Genişletme işleminde hedef, genişleticinin kendi hacminden yaklaşık olarak %25 ila % 30 oranında daha büyük bir hacme ulaşmaktır. Eğer hastaya ameliyat sonrası kemoterapi uygulanacaksa, genişletme süreci ile kemoterapi programının koordine edilmesi gerekebilir, ancak yine de kemoterapi sırasında hastalarda güvenle genişletme işlemi gerçekleştirilebilir. Kemoterapi sonuçlandıktan sonra, genişleticinin kalıcı implantla değişimi için hastanın kan sayımının normale dönmesi beklenir. Genellikle son genişletme ile değiştirme işlemi arasında en az bir aylık sürede yumuşak dokuların dinlenmesi için beklenir (56).

2.6.1.2.Doku genişleticinin kalıcı protezlerle değiştirilmesi:

Protez kullanılarak gerçekleştirilen meme rekonstrüksiyonlarında ikinci aşama, doku genişleticilerin kalıcı implant ile değiştirilmesidir. Genellikle enson uygulanan genişletme işleminde bir ay sonra kalıcı implant değiştirilir.

2.6.1.3.Eş zamanlı protez yerleştirilmesi yöntemi

Bazı durumlarda, mastektomiyle beraber eş zamanlı olarak protezin yerleştirilmesiyle, meme rekonstrüksiyonu hemen sağlanabilir. Bunun için mastektomi deri flepleri tamamen sağlıklı olmalı, uygun büyüklükte implantın yerleştirilebileceği bir boşluk olmalı ve uygun implant seçilmelidir.

2.6.1.4. Radyasyonun protetik rekonstrüksiyona etkisi

Meme kanseri olan hastaların bir kısmında, lokal nüksün azaldığının görüldüğü bazı çalışmalarda, maksimum çapı 5 cm veya daha büyük tümörlerde, 3

veya daha çok sayıda lenf nodu tutulumunda yada kanserin deriyi tuttuğu durumlarda, mastektomi sonrası radyoterapi endikasyonunun gerekliliği kabul edilmiştir.

Daha önce radyoterapi uygulanmış ve doku genişletici yerleştirilecek olan bir hastaya uygulanabilecek bir diğer yöntem ise genişleticinin üzerine eş zamanlı latissimus dorsi kas deri flebi getirilmesidir.

Ameliyat sonrasında radyoterapi gereken hastalarda kalıcı implantın radyasyona tabi tutulması, kapsül kontraksiyonu ve revizyon yapılması ihtimalini artırır. Ancak prostetik rekonstrüksiyonlarda radyasyon uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda tatminkar sonuç elde edilmiştir(57).

2.6.2. Otolog Dokular ile Meme Rekonstrüksiyonu

Otolog dokularla yapılan rekonstrüksiyon,hastaya sadece kendi dokuları ile yapılan bir memeye sahip olmasını sağlar ve aynı zamanda hastayı implant kullanımından doğan birtakım komplikasyonlardan da korur. Bu tekniğin dezavantajı, donör sahaya ait yeni bir skar oluşumunun yanı sıra operasyona bağlı potansiyel morbiditedir.

2.6.2.1.Latissimus dorsi kas-deri flebi ile meme rekonstrüksiyonu

Latissimus dorsi kas deri flebi ilk defa 1906 yılında İtalyada Iginio Tansini tarafından tarif edilmiştir (58). Ozaman mastektomi yaralarının rekonstrüksiyonunda kullanılmış, fakat daha sonra gözden düşen teknik 1970’lerin sonlarında tekrar gündeme gelmiştir (59,60). Latissimus dorsi kası erken veya geciktirilmiş rekonstrüksiyon için kolaylıkla kullanılabilir.

Özellikle bilateral rekonstrüksiyon gereken hastalarda iyi bir seçenektir. Ensik komplikasyonu flep donör sahasında seroma formasyonudur.

2.6.2.2.TRAM (Transvers rektus abdominis myokütan) flebi ile meme rekonstrüksiyonu

Meme rekonstrüksiyonlarında kişinin kendi dokusu kullanılarak oluşturulan meme yabancı cisim reaksiyonu oluşmayacağı için, cilt, yağ ve kas doku içerdiği ve

doğal kıvam ve görünüm elde edildiği için, otolog doku olan TRAM flebi tercih nedeni sayılabilir.

Holmstrom'un yeni bir serbest flap olarak ortaya attığı TRAM flebi daha sonra Hartrampf tarafından meme rekonstrüksiyonu amacıyla bir abdominal ada flebi olarak tasarlanmış ve popülerize edilmiştir(61,62). Esser'in çizimleri üzerinde çalışırken Hartrampf, abdominal cildin ve yağ dokusunun dolaşımının rektus abdominis kası tarafından sağlanarak göğüs bölgesine taşınıp bir meme kitlesi oluşturulabileceğini düşünmüştür (63). Radikal mastektomi sonrası rekonstrüksiyon amacıyla yerleştirilmiş implantlarda, iyi sonuç alınamayan hastalara uygulanan bu prosedürden elde edilen başarılı sonuçlar ile meme rekonstrüksiyonu alanında yeni bir sayfa açılmıştır.

Meme rekonstrüksiyonunda en sık kullanılan otolog dokular; transvers rektus abdominis myokütan flebi (TRAM flebi), latissimus dorsi kas-deri flebi, derin inferior epigastrik arter perforatör flebi (DIEP) ve Rubens flebi'dir. Otojen meme rekonstrüksiyonu için temel flep, TRAM fleptir. Pediküllü veya serbest flep şeklinde veya kas dahil edilmeden perforatör tabanlı serbest flep olarak kullanılabilir (21).

Pediküllü TRAM flebi uygulamalarının aksine serbest TRAM flebi yapılan hastalarda total flep kaybı, yağ nekrozu, herni gibi komplikasyonlar, beden kitle indeksi (BMI) yüksek olan veya sigara içen hastalarda bile daha az görülmektedir (64). Bu yüzden, yüksek riskli hasta grubunda serbest flep daha doğru bir seçimdir. Yüksek riskli hasta grubunda uygulanan teknik ne olursa olsun; abdominal veya mastektomi bölgesinde doku kaybı, umblicus nekrozu, seroma ve infeksiyon gibi komplikasyonlar daha sık görülür (64,65,66).

TRAM flebinin avantajları:

Meme rekonstrüksiyonunda TRAM flebin esas avantajı, herhangi bir implanta gerek duymadan hastanın kendi dokusuyla, hastaya yeni meme oluşturulmasıdır. Ayrıca implant rekonstrüksiyonuna oranla, doğal memenin görüntü ve yapısına daha yakın ve kalıcı bir sonuç elde edilir. Bazı durumlarda derideki duyu da gelişir ve vücut kilosundaki değişiklikler rekonstrükte memeye yansır (67). Ayrıca

hastaların büyük kısmı, TRAM flep rekonstrüksiyonu için ikincil bir nokta olsa da, eş zamanlı abdominoplastiden memnuniyet duyarlar.

TRAM flebinin dezavantajları:

TRAM flebinin en önemli dezavantajı ise diğer tekniklere göre daha büyük bir cerrahi girişim olması ve iyileşme döneminin daha uzun sürmesidir. Ayrıca karın duvarı zayıflıkları ve flebin beslenme zonlarında yaşanan problemler ve flep nekrozu da cerrahları sıkıntıya sokabilir (68).

2.6.2.3.Serbest fleplerle meme rekonstrüksiyonları

Serbest TRAM flebi; serbest flep ile meme rekonstrüksiyonunda ilk tercihtir.

Gluteal flep; burada süperior gluteal perforatör flep tekniği kullanılmaktadır.

Lateral transvers uyluk flebi; Bu flep ameliyat öncesinde lateral uyluk bölgesinin en çıkıntılı bölgesinde, genellikle trokanter majör'ü merkezleyerek tasarlanır. Ancak hastanın basen bölgesinde yeterli dolgunluk yoksa bu flep önerilmez.

Rubens flebi; İliyak krest merkez alınarak flep tasarlanır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel çalışmaya başlamadan önce Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Başkanlığından yerel etik kurul onayı alındı (27 Ekim 2010 tarih ve 2010/38 sayılı). Denekler Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Selahattin Payzın Deneysel Araştırma Merkezinden (DÜSAM) elde edildi. Çalışmaya 56 adet erkek, 250-500 gr ağırlığında, izogeneik Sprague-Dawley albino sıçan dahil edildi. 250 gr'ın altında ya da 500 gr'ın üzerinde ağırlığa sahip sıçanlar çalışmaya dahil edilmedi. Sıçanlar standart toplu kafeslerde barındırıldı. Yemler standart pellet şeklinde verildi (TAVAS Inc, Adana, Türkiye) ve su ihtiyaçları standart yöntemlerle karşılandı. Oda ısısı yaklaşık 21 °C'de sabit tutuldu. Laboratuvar ışıklandırması 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Odanın nem derecesi % 45± 10 düzeyinde sabit değerde tutuldu. Tüm prosedürler tek cerrah tarafından uygulandı.

3.1.Deney Planı

Deneysel çalışma için hazırlanacak, genel anestezi altında transvers rektus abdominis kas-deri (TRAM) flebi kaldırılan ve radyoterapi uygulanan sıçanlarda radyoterapi uygulamasının etkilerinin değerlendirilmesi planlandı.

Sıçanlar bilgisayar aracılığı ile oluşturulmuş randomizasyon listesine göre (computer generated randomization program) her grup 8 sıçan içerecek şekilde, 7 gruba ayrıldı. 1.grup kontrol grubu olarak oluşturuldu ve bu gruba hiçbir işlem uygulanmadı. 2.gruba cerrahi işlem uygulanmadan sadece radyoterapi uygulandı. 3.grup sham grubu olarak oluşturuldu ve sadece cerrahi işlem (TRAM flebi) uygulanan grubu oluşturdu. 4-7.gruplarda yine aynı şekilde TRAM flebi kaldırıldı ve operasyon sonrasında gruplara göre belirlenen zamanlarda 1.25 MV enerjili Kobalt 60(Co⁶⁰,Alcyon –II) teleterapi cihazı ile tek doz 25 Gy şeklinde eksternal radyoterapi uygulandı.

3.2. Flep Modeli

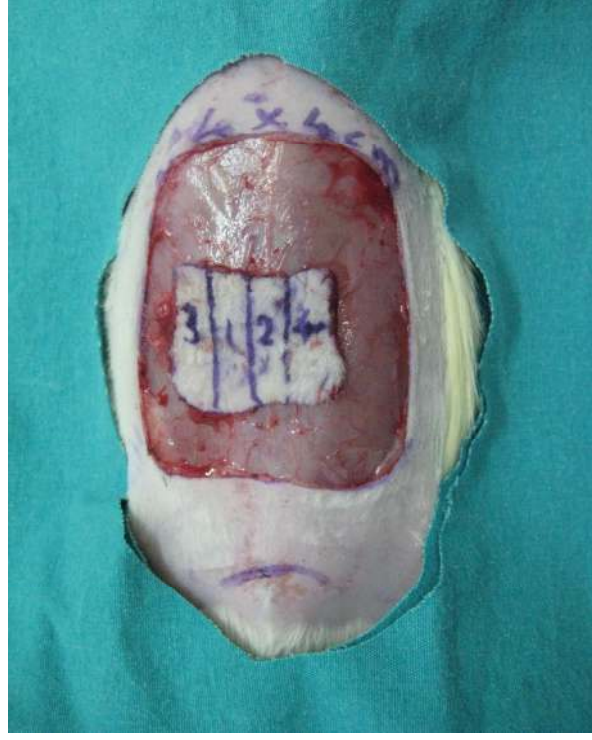
Cerrahi işlem uygulanacak gruplarda 90 mg/kg ketamin (Ketalar flakon; Pfizer Ltd Şti, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine (Rompun flakon, Bayer Inc, Almanya) intramüsküler yolla uygulandı ve sıçanlar bu yolla anestetize edildi. Daha

sonra sıçanların karın bölgesi traşlandı ve %10'luk povidon iyodin solüsyonu (Batticon, Adeka İlaç Ltd Şti., Samsun, Türkiye) ile dezenfekte edildi. Sıçan supin pozisyonda sabitlendikten sonra rektus kasları vertikal planda karın orta hattının her iki yanında işaretlenip pubisin 2 cm üzerinde ve ksifoidin 1 cm aşağısında olacak şekilde 2 horizontal çizgi ile deri adasının vertikal uzunluğu işaretlendi. Deri adası her iki yanda rektus kasını en az 2 mm açacak şekilde, 4x4 cm olarak işaretlendi. (Şekil 4)



Şekil 4. Sıçanlarda TRAM flebi modelinin tasarlanması ve çizimi.

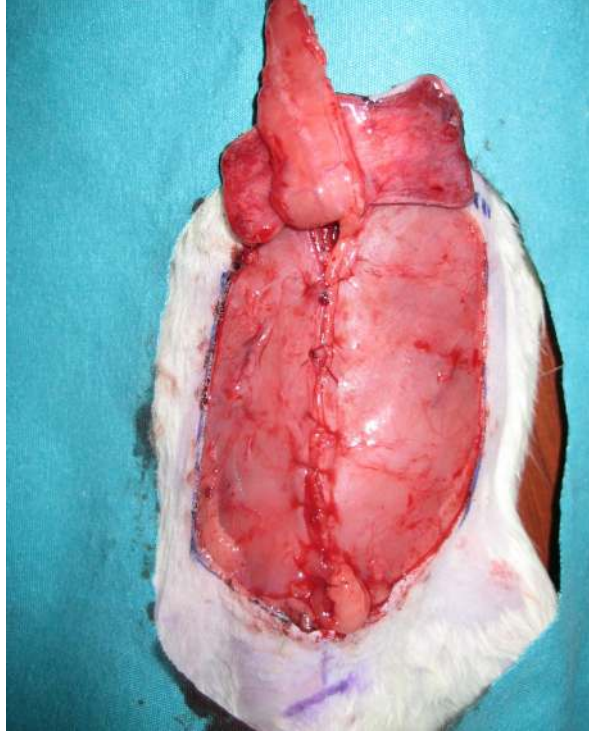
Daha sonra 4x4 cm'lik deri adası kenarlardan insize edildi, deri adasının etrafından karın kasları üzerindeki ince fasya tabakasına ulaşıldı. (Şekil 5). Bu sırada deri adasının alttaki kas tabakasından sıyrılıp ayrılmamasına özen gösterildi. Bu amaçla 8/0 kalınlığında emilebilir bir dikişle deri alttaki kas tabakasına tutturuldu.



Şekil 5. Deri adasının insizyonu ve fasya tabakasının ortaya konması.

Kas planına ulaşıldıktan sonra linea alba uzunlamasına keskin ve künt disseksiyonla kesilerek rektus kasının çok ince olan fasya kılıfı açıldı ve kas kılıf içerisinde disseke edildi. Linea alba tarafından girilip alt yüze ulaşıldıktan sonra yukarıda ksifoid, aşağıda da pubise kadar medial kenar açıldı. Sonra rektus abdominis kasının lateral kenarı belirlendi.

Disseksiyona, rektus kası pubisin 1 cm kadar yukarisından kesilip inferior epigastrik damarların ve diğer yan dalların koterize edilmesiyle devam edildi. Aşağıdaki tüm bağlantılar kesildikten sonra kas yukarıya doğru serbestleştirildi.



Şekil 6. Süperior epigastrik arter tabanlı TRAM flep kaldırılması.

Lateraldeki ince damarsal bağlantılar ve interkostal sinirler kesilip ayrılarak sternuma kadar disseksiyon tamamlandı ve süperior pediküllü kas-deri flebi kaldırılmış oldu. Daha sonra kasın alt yüzünde internal meme damarlarının devamı olan süperior epigastrik damarların yansıması izlenerek çevredeki kas lifleri kesildi. Derin süperior epigastrik damarlar dikkatle izlenip ortaya konduktan sonra flep disseksiyonu tamamlanmış oldu. (Şekil 6)



Şekil 7. TRAM flep donör alan primer kapatılması ve flebin pozisyonu.

Açılan insizyonlardan sonra flep donör alan primer onarıldı ve TRAM flebinin rektus kas tabakası donör alan üzerine insert edildi (Şekil 7).



Şekil 8. TRAM flep deri adasının eski yerine insert edilip suture edilmesi.



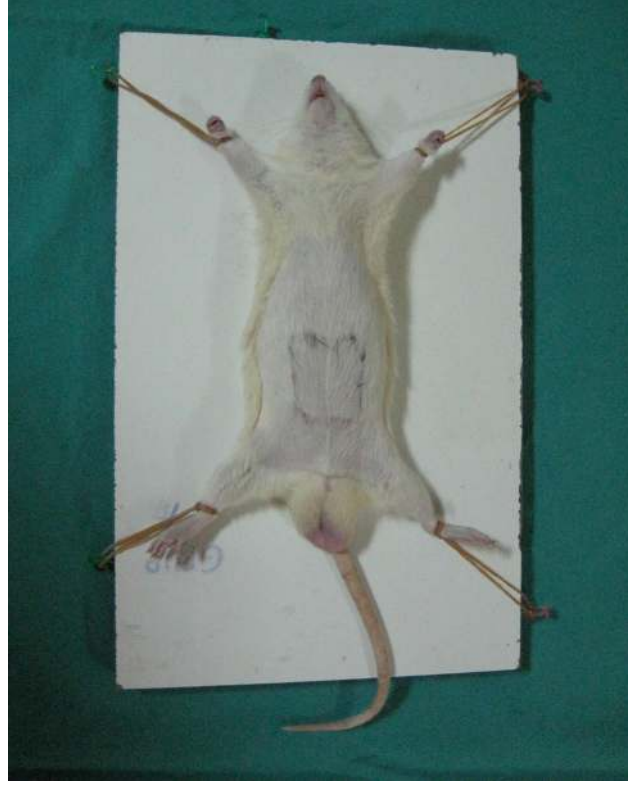
Şekil 9. TRAM flep deri adasının primer kapatılması.

TRAM flep deri adasının tekrar yerine insert edilip primer onarımı yapıp cerrahi işlem sonlandırıldı (Şekil 8). Flep deri adasının post-op ölçümündede 4x4 cm olduğu görüldü (Şekil 9).



Şekil 10. Sıçan'ın post-op hareketini kısıtlamayacak şekilde pansumanla kapatılması.

Operasyon sonunda sıçanların hareket kabiliyetlerini engellemeyecek şekilde, karın bölgesi pansumanla kapatıldı (Şekil 10). Operasyon sonrasında sıçanlar tek tek ayrı kafeslerde barındırıldı ve cerrahi alanın zarar görmemesi sağlandı.



Şekil 11. Post-op 21.gün TRAM flep görünümü.

Operasyondan sonra TRAM flep yapılan sıçanların flepleri, belirli aralıklarla gözlemlenerek, flep adasında makroskobik değişiklikler değerlendirildi (Şekil 11).

Operasyon sonrasında 1 hafta süreyle, hergün kısa süreli olarak, flep deri adasına oksijen satürasyon probu yerleştirildi ve flep canlılığı kontrol edildi (Şekil 12).



Şekil 12. Post-op TRAM flep adası, saturasyon ölçümleri.

Saturasyon ölçümünde PETAŞ marka saturasyon ölçüm cihazı kullanıldı (Şekil 13).



Şekil 13. Flep oksijen saturasyonu ölçümünde PETAŞ marka monitör kullanıldı.

Operasyon sonrasında sırasıyla, 4. gruba 10. günde, 5. gruba 20. günde, 6. gruba 30. günde ve 7. gruba da 40. günde radyoterapi uygulandı. 2. gruba cerrahi yapılmadığından ilk gün radyoterapi uygulandı.

Radyoterapi uygulamasında ketamin (Ketalar flakon; Pfizer Ltd şti, İstanbul, Türkiye) + xylazine (Rompun flakon, Bayer Inc, Almanya) genel anestezisi altında flep deri adası sahasına; 1,25 MV enerjili Kobalt 60 (Co^{60} , Alcyon-II) teleterapi cihazı ile tek doz 25 Gy şeklinde eksternal radyoterapi uygulandı (Şekil 14).



Şekil 14. Gruplara göre belirlenen zamanlarda sıçanlara radyoterapi uygulaması.

Radyoterapiden 8 hafta sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Deri adasında gözlenen deskuamasyon, fibrozis, ülserasyon makroskopik olarak değerlendirildi ve ışık mikroskobu (Nikon ECLIPSE 80i, Japan) ile epidermal-dermal kalınlık ölçüldü ve elde edilen bulgular değerlendirmeye alındı.

Histopatolojik inceleme için alınan dokularda hematoxilen&eozen (H&E) ile boyama yapıldı. Histopatolojik incelemede kas-deri dokusunda inflamasyon, fibrozis, kollojenizasyon, hyalinizasyon ve nekrozis odakları değerlendirildi. Elde edilen bulgular sınıflandırıldı ve 0, 1, 2, 3 şeklinde skorelama yapıldı.

Gruplar arasındaki parametrik değerlendirmelerde SPSS(Statistics for the Social Sciences programı) 17.0 analiz programı kullanıldı. Elde edilen veriler Kruskal Wallis testi ile değerlendirilerek ve istatistiki sonuçlar Mann Whitney U testi ile kıyaslandı. $P<0.05$ değerleri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



Şekil 15. Flebe radyoterapi vermek için 1.25 MV enerjili Kobalt 60 (Co^{60} , Alcyon –II) marka teleterapi cihazı kullanıldı.

3.3. Deney Grupları

Tablo 3. Çalışmadaki deney grupları.

Grup	Cerrahi (TRAM)	Radyoterapi, 1.gün	Radyoterapi, post-op 10.gün	Radyoterapi, post-op 20.gün	Radyoterapi, post-op 30.gün	Radyoterapi, post-op 40.gün
I	-	-	-	-	-	-
II	-	+	-	-	-	-
III(sham)	+	-	-	-	-	-
IV	+	-	+	-	-	-
V	+	-	-	+	-	-
VI	+	-	-	-	+	-
VII	+	-	-	-	-	+

Çalışmanın ilk günü 2. gruptaki sıçanlara tekdoz radyoterapi verildi.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Radyoterapiden 8 hafta sonra sıçanlar intrakardiyak yoldan kan alınarak sakrifiye edildi. Biyopsiler flebin orta noktasından 1x1 cm ebadında kas ve deri içerecek şekilde tüm sıçanlardan standart şekilde alındı. Patolojik değerlendirme için alınan doku biyopsi örnekleri % 10'luk formaldehit solüsyonuna alınarak 24 saat tespit için bekletilip rutin histopatolojik doku takibinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotomla lamlara 5µm kalınlığında kesitler alındı. Her denekten alınan 10 adet seri kesit histopatolojik değerlendirmenin yapılabilmesi amacıyla hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandı ve uzman bir patolog tarafından ışık mikroskobunda (Nikon ECLIPSE 80i, Japan) değerlendirildi. Alınan doku kesitlerinde (x200 büyütme alanında) inflamasyon, hyalinizasyon, fibrozis, kollojenizasyon, nekrozis ve dermal kalınlık değerlendirildi. Tüm değerlendirme kriterleri için; histopatolojik değişiklik yok (0), hafif değişiklik (1), orta derecede değişiklik (2), belirgin derecede değişiklik (3) şeklinde kategorize edildi.

Histopatolojik değerlendirmede, gruplardaki inflamasyon, fibrozis, hyalinizasyon, kollojenizasyon ve deri kalınlığının en fazla ve en az olduğu preparatların resimleri alınarak, histopatolojik bulgular kısmında şekillerde verilmiştir.

3.5. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17.0 kullanıldı (69). Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlarından (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Veriler niceliksel (Ölçüm) verileri olduğundan ve her bir grupta 8 denek olduğundan; veriler normal dağılım göstermediği için değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi değil de Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklı bulunan ortalamaların tespitinde ise Mann Whitney U test kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1.İstatistiksel Bulgular

İnflamasyon için grupların tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama, Standart sapma) olarak Şekil 16’da verildi. Ortalamaları farklı bulunan gruplar ikişerli karşılaştırıldı. Farklı bulunan ortalamaların tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Bulgular tartışıldı.

		N	Mean	Std. Deviation	Kruskal Wallis Testi P değerleri
INFLAMASYON	1	16	,00	,000	Ki-Kare=64.63 P=.000
	2	16	1,81	,911	
	3	16	1,50	,516	
	4	16	2,50	,516	
	5	16	2,19	,403	
	6	16	2,25	,683	
	7	16	1,50	,516	
	Total	112	1,68	,951	

Şekil 16. İnflamasyon için tanımlayıcı bulgular.

Fibrozis için grupların tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama, Standart sapma olarak) Şekil 17’de verildi.

		N	Mean	Std. Deviation	Kruskal Wallis Testi P değerleri
FIBROZIS	1	16	,00	,000	Ki-Kare=61.79 P=0.000
	2	16	1,31	,479	
	3	16	1,00	,816	
	4	16	1,69	,602	
	5	16	2,00	,000	
	6	16	1,25	,683	
	7	16	1,81	,403	
	Total	112	1,29	,801	

Şekil 17. Fibrozis için tanımlayıcı bulgular.

Hyalinizasyon için grupların tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama, Standart sapma olarak)Şekil 18’de verildi

		N	Mean	Std. Deviation	Kruskal Wallis Testi P değerleri
HYALINIZASYON	1	16	,00	,000	Ki-Kare=68.91 P=0.000
	2	16	1,69	,479	
	3	16	1,19	,911	
	4	16	2,69	,479	
	5	16	2,50	,516	
	6	16	1,69	,946	
	7	16	1,69	,479	
	Total	112	1,63	1,022	

Şekil 18. Hyalinizasyon için tanımlayıcı bulgular.

Kollojenizasyon için grupların tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama, Standart sapma olarak)Şekil 19’da verildi

		N	Mean	Std. Deviation	Kruskal Wallis Testi P değeri
KOLLOJENİZASYON	1	16	,00	,000	Ki-Kare=68.33 P=0.000
	2	16	1,81	,403	
	3	16	1,38	1,147	
	4	16	2,69	,479	
	5	16	2,50	,516	
	6	16	1,31	,793	
	7	16	1,50	,516	
	Total	112	1,60	1,035	

Şekil 19. Kollojenizasyon için tanımlayıcı bulgular.

Deri kalınlığı için grupların tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama, Standart sapma olarak) Şekil 20’de verildi

	N	Mean	Std. Deviation	Kruskal Wallis Testi P değeri
Deri Kalınlığı 1	16	1,087500	,2578759	Ki-Kare=49.30 P=0.000
2	16	,693750	,1842779	
3	16	,768750	,1078193	
4	16	,825000	,1125463	
5	16	,837500	,2334524	
6	16	1,037500	,2028957	
7	16	1,012500	,1627882	
Total	112	,894643	,2300957	

Şekil 20. Deri kalınlığı için tanımlayıcı bulgular.

Tablo 4. Grup 1 ve 2'deki sıçanlardaki patolojik parametrelerin değerleri

GRUP	İNFLAMASYON	FİBROZİS	HYALİNİ ZASYON	NEKROZİS	KOLLOJENİ ZASYON	DERMAL KALINLIK
1	0	0	0	0	0	1.7
1	0	0	0	0	0	0.9
1	0	0	0	0	0	1.1
1	0	0	0	0	0	0.9
1	0	0	0	0	0	1.0
1	0	0	0	0	0	1.1
1	0	0	0	0	0	1.5
1	0	0	0	0	0	1.4
2	2	2	2	0	2	0.4
2	3	1	2	0	2	0.5
2	3	2	2	0	2	0.7
2	3	2	2	0	2	0.4
2	3	2	2	0	2	0.5
2	3	2	2	0	2	0.7
2	2	1	2	0	2	0.6
2	2	1	2	0	2	0.8

(Sıfır) 0: bulgu yok

1: hafif bulgu

2: orta derecede bulgu

3: belirgin bulgu

Dermal kalınlık: TRAM flep deri adasından alınan derinin kalınlığı, milimetre cinsinden ölçüldü (mm).

Tablo 5. Grup 3ve 4'deki sıçanlardaki patolojik parametrelerin değerleri

GRUP	INFLAMASYON	FİBROZİS	HYALİNİZASYON	NEKROZİS	KOLLOJENİZASYON	DERMAL KALINLIK
3	2	1	2	0	2	0.6
3	2	2	2	0	3	0.8
3	2	2	2	0	2	0.6
3	2	2	2	0	2	0.6
3	2	2	2	0	2	0.8
3	2	2	2	0	3	0.7
3	2	1	2	0	3	0.8
3	2	1	2	0	2	0.9
4	3	2	3	0	3	0.9
4	3	2	3	0	3	0.6
4	2	3	3	0	3	0.9
4	3	2	3	0	3	0.6
4	3	2	3	0	3	0.7
4	3	2	3	0	3	0.9
4	2	2	3	0	3	0.9
4	2	1	3	0	3	0.8

(Sıfır) 0: bulgu yok

1: hafif bulgu

2: orta derecede bulgu

3: belirgin bulgu

Dermal kalınlık: TRAM flep deri adasından alınan derinin kalınlığı, milimetre cinsinden ölçüldü (mm).

Tablo 6. Grup 5ve 6'daki sıçanlardaki patolojik parametrelerin değerleri

GRUP	İNFLAMASYON	FİBROZİS	HYALİNİ ZASYON	NEKROZİS	KOLLOJENİ ZASYON	DERMAL KALINLIK
5	3	2	3	0	3	0.9
5	2	2	3	0	3	0.8
5	2	2	2	0	2	1.0
5	3	2	3	0	3	0.8
5	3	2	3	0	3	0.9
5	2	2	3	0	2	1.0
5	2	2	2	0	2	0.8
5	2	2	2	0	3	0.9
6	2	1	1	0	1	1.1
6	3	1	2	0	1	0.9
6	1	2	2	0	2	1.5
6	2	2	2	0	2	0.9
6	3	2	2	0	1	1.0
6	1	1	1	0	1	1.1
6	2	1	1	0	2	1.0
6	3	1	2	0	1	0.9

(Sıfır) 0: bulgu yok

1: hafif bulgu

2: orta derecede bulgu

3: belirgin bulgu

Dermal kalınlık: TRAM flep deri adasından alınan derinin kalınlığı, milimetre cinsinden ölçüldü (mm).

Tablo 7. Grup 7’de sıçanlardaki patolojik parametrelerin değerleri .

GRUP	İNFLAMAS YON	FİBROZİS	HYALİNİ ZASYON	NEKROZİS	KOLLOJENİ ZASYON	DERMAL KALINLIK
7	2	2	1	0	1	1.0
7	2	2	2	0	2	1.0
7	1	1	1	0	2	0.7
7	1	2	1	0	1	0.7
7	1	1	2	0	2	0.9
7	2	2	2	0	2	1.0
7	2	2	1	0	2	1.0
7	2	1	1	0	1	1.0

(Sıfır) 0: bulgu yok

1: hafif bulgu

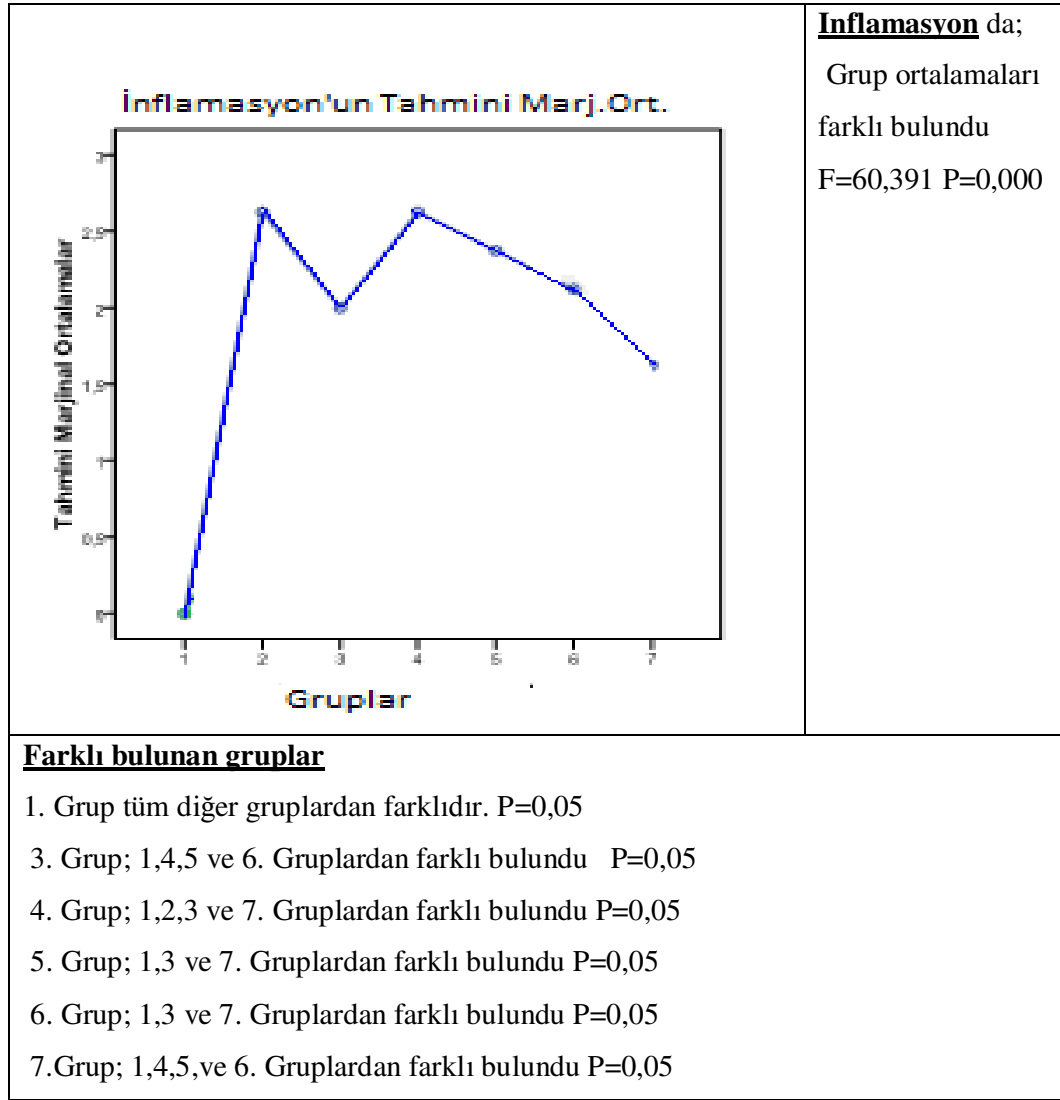
2: orta derecede bulgu

3: belirgin bulgu

Dermal kalınlık: TRAM flep deri adasından alınan derinin kalınlığı, milimetre cinsinden ölçüldü (mm).

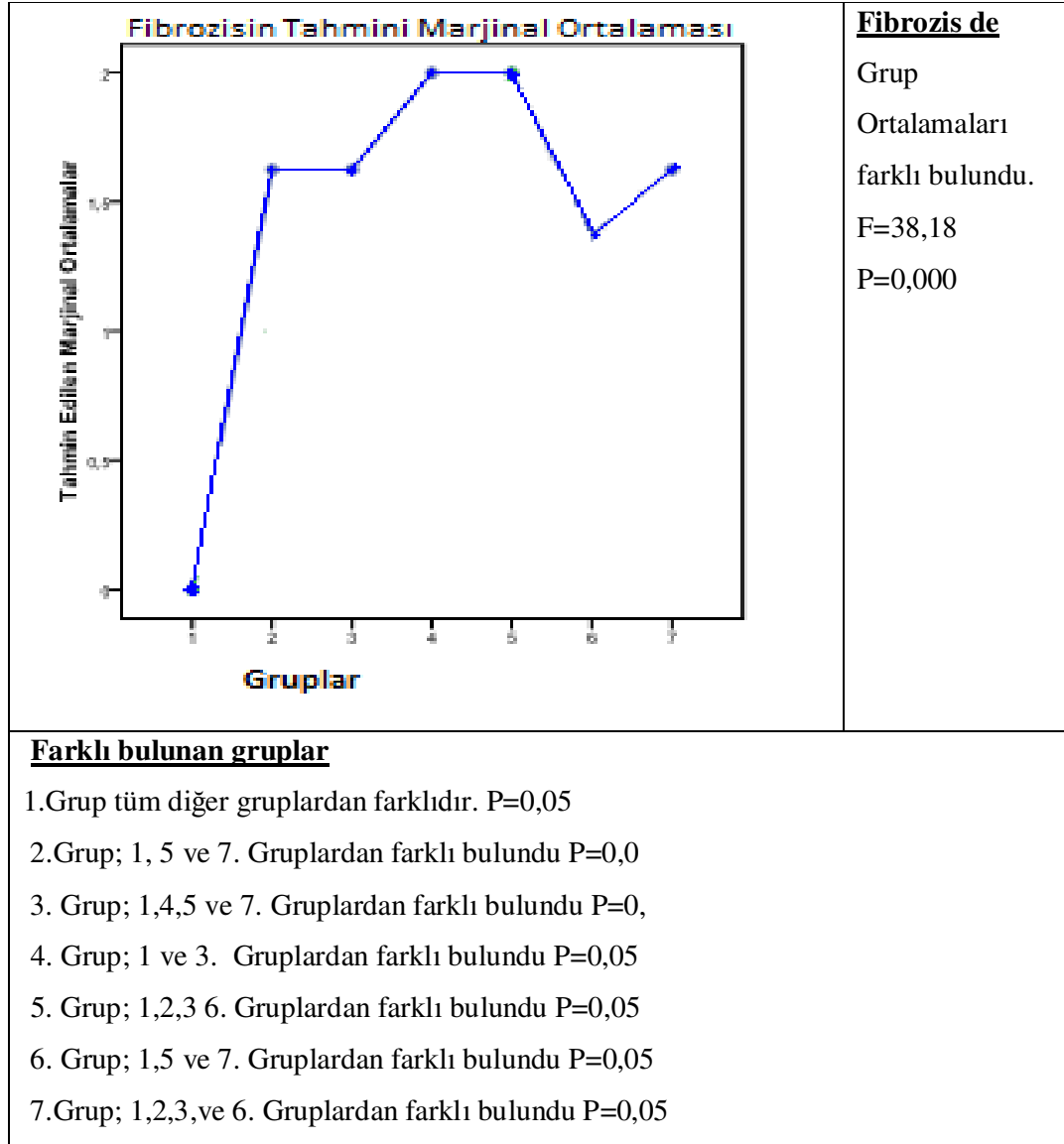
Hiçbir gruptaki sıçanlarda TRAM flebinde nekroz olmadığından, nekroz ölçülen parametreler arasından çıkarıldı ve değerlendirmeye alınmadı.

Sıçanlara düşük dozda, tek sefer uygulanan radyoterapiden dolayı, fleplerin deri adasının makroskopik değerlendirilmesinde deskuamasyon, fibrozis, ülserasyon saptanmadı.



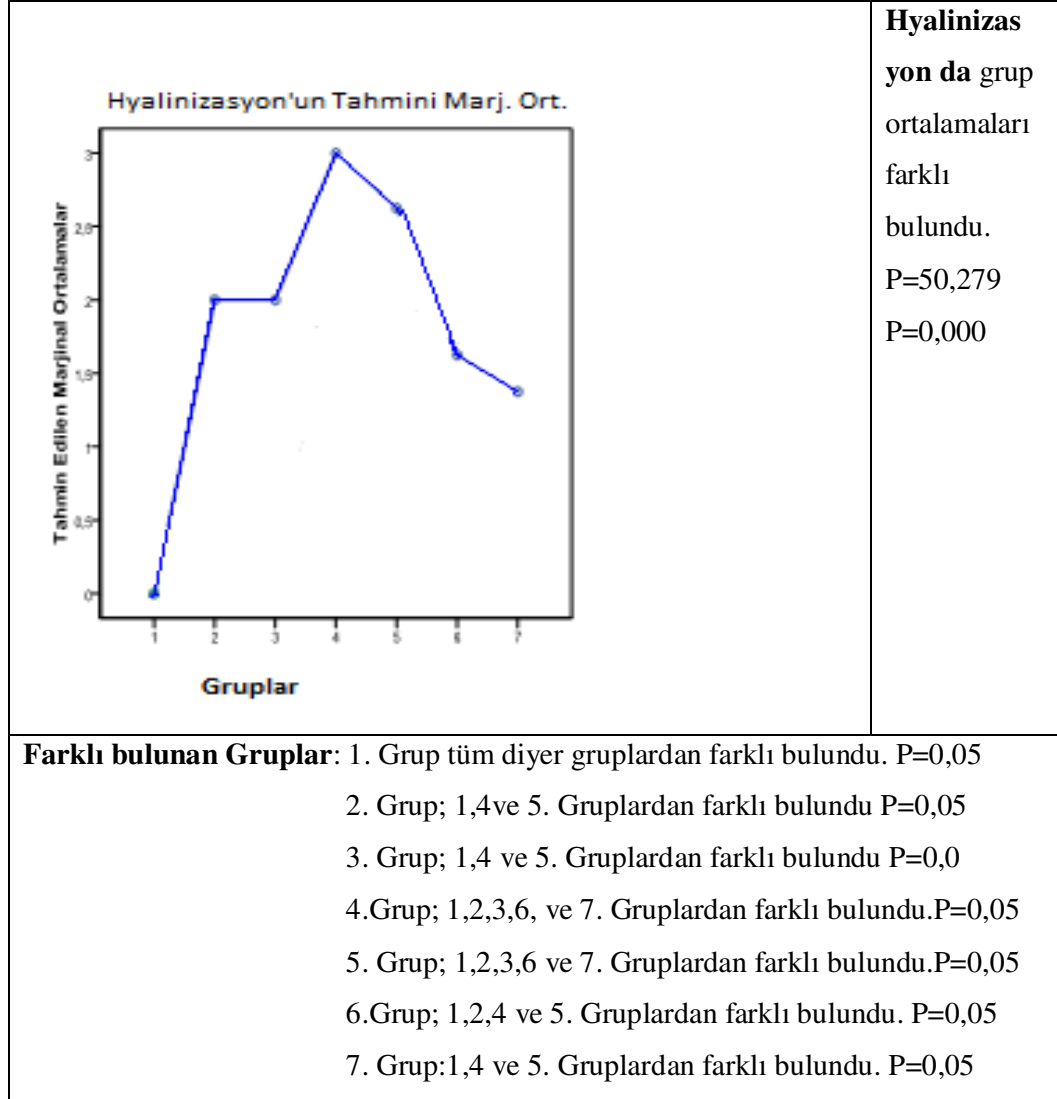
Şekil 21. Gruplara göre inflamasyonun tahmini marjinal ortalaması.

Şekil 21’de inflamasyon en fazla 2. ve 4. gruplarda, en az inflamasyon ise 7. grupta görülmektedir.



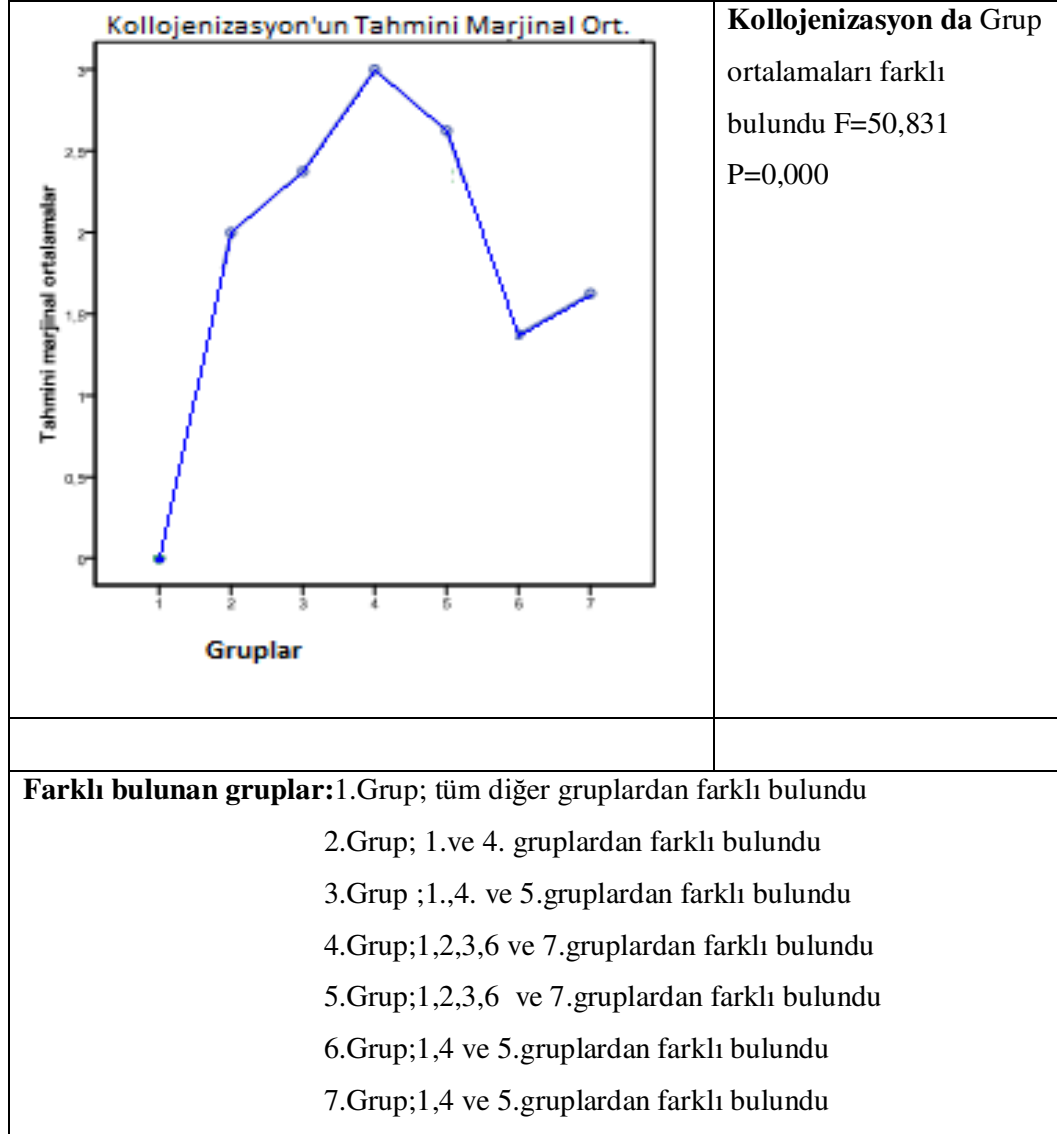
Şekil 22. Gruplara göre fibrozisin tahmini marjinal ortalaması.

Şekil 22’de fibrozis en fazla 4. ve 5. grupta, enaz fibrozis ise 6. grupta görülmektedir.



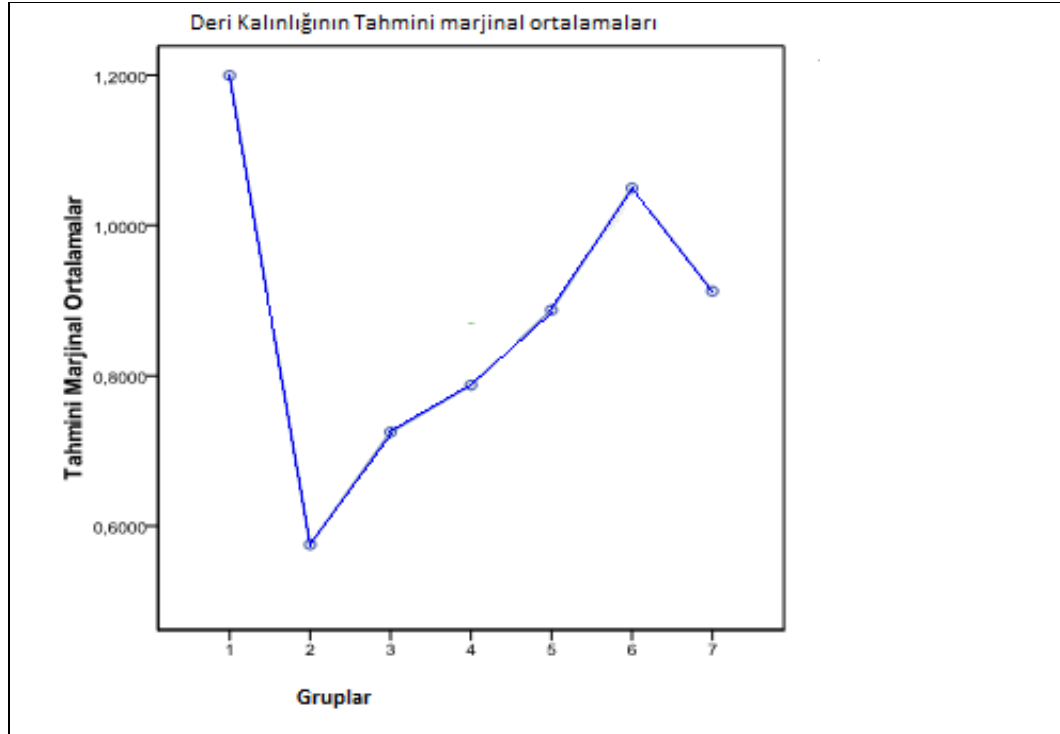
Şekil 23. Gruplara göre hyalinizasyonun tahmini marjinal ortalaması.

Şekil 23’de hyalinizasyon en fazla 4. grupta, en az ise 7. grupta görülmektedir.



Şekil 24. Gruplara göre kollojenizasyonun tahmini marjinal ortalaması.

Şekil 24’de kollojenizasyon en fazla 4. grupta, en az ise 6. grupta görülmektedir.



Deri kalınlığında grup ortalamaları farklı bulundu; F: 11.753 P: 0.000

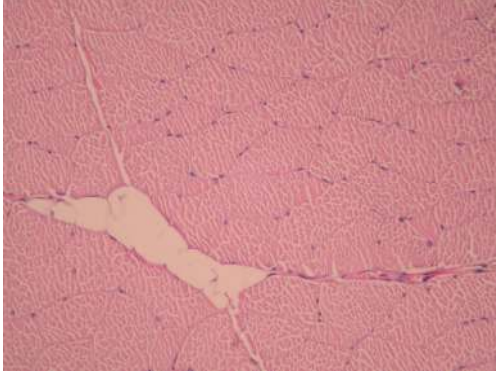
Farklı bulunan gruplar:

- 1.Grup; 2, 3, 4 ve 5. gruptan farklı bulundu P:0.05
- 2.Grup;1, 6 ve 7. gruptan farklı bulundu. P:0.05
- 3.Grup;1, 6 ve 7. gruptan farklı bulundu
- 4.Grup;1 ve 6.gruptan farklı bulundu.
- 5.grup;1 ve 6. gruptan farklı bulundu.
- 6.Grup;2, 3, 4 ve 5. gruptan farklı bulundu.
- 7.grup;2 ve 3. gruptan farklı bulundu.

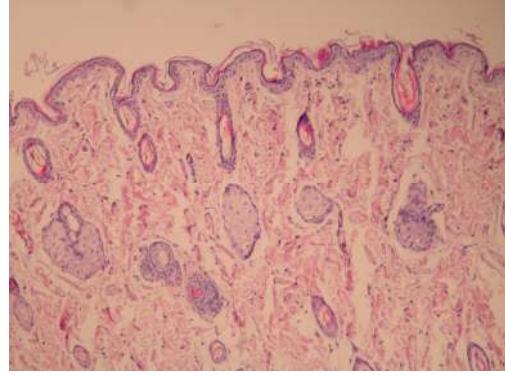
Şekil 25. Gruplara göre deri kalınlığının tahmini marjinal ortalaması

Şekil 25’de deri kalınlığı en fazla 2. grupta incelmıştır, en az incelmeye ise 6. ve 7.grupta görülmektedir.

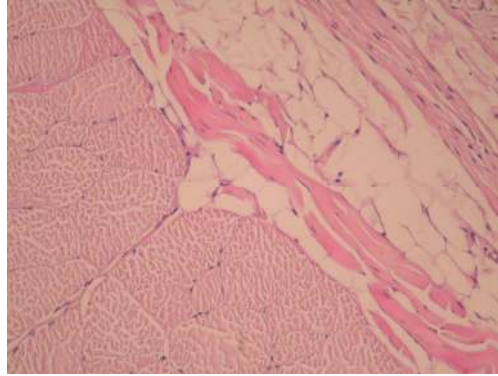
4.2. Histopatolojik Bulgular;



a-) Kontrol grubu çizgili kas, (H&E,x200).



b-) Kontrol grubu deri, (H&E,x100).

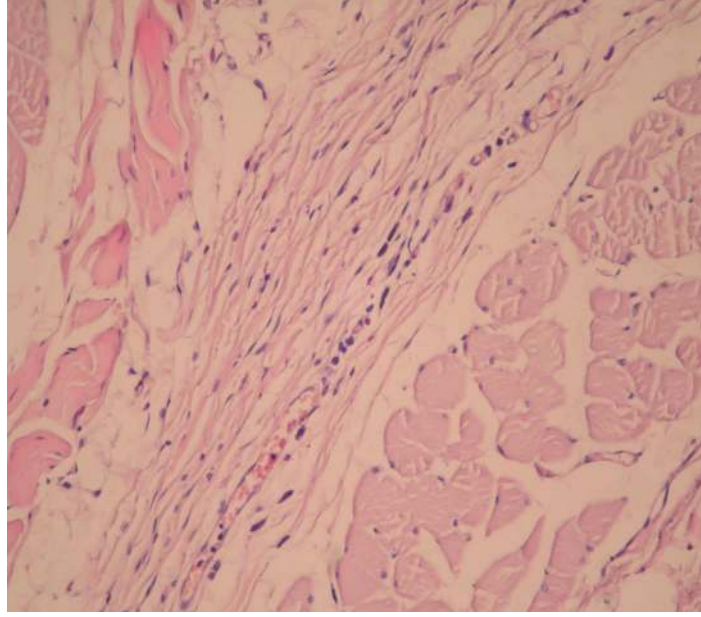


c-) Kontrol grubu çizgili kas ve çevre yumuşak doku. (H&E,x200).

Şekil 26. a: Normal histomorfolojik görünümde çizgili kas dokusu (H&E,x200)

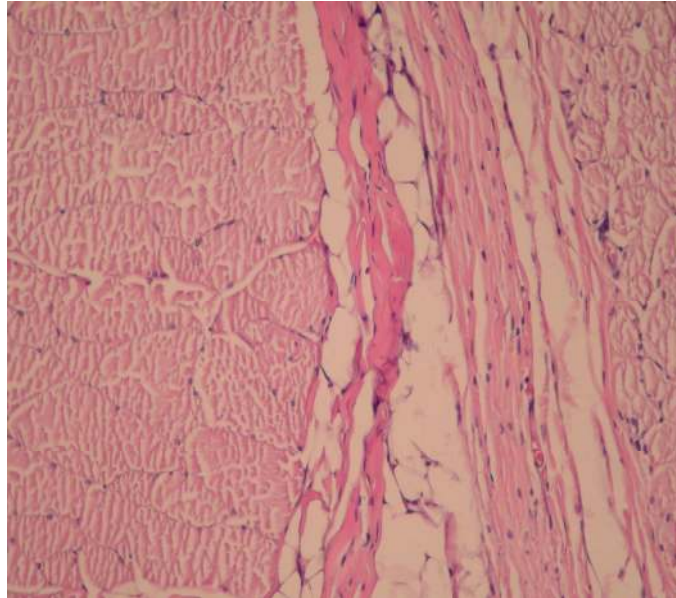
b: Normal histomorfolojik görünümde deri dokusu (H&E,x100)

c: Normal histomorfolojik görünümde çizgili kas ve çevre yumuşak doku (H&E,x200)



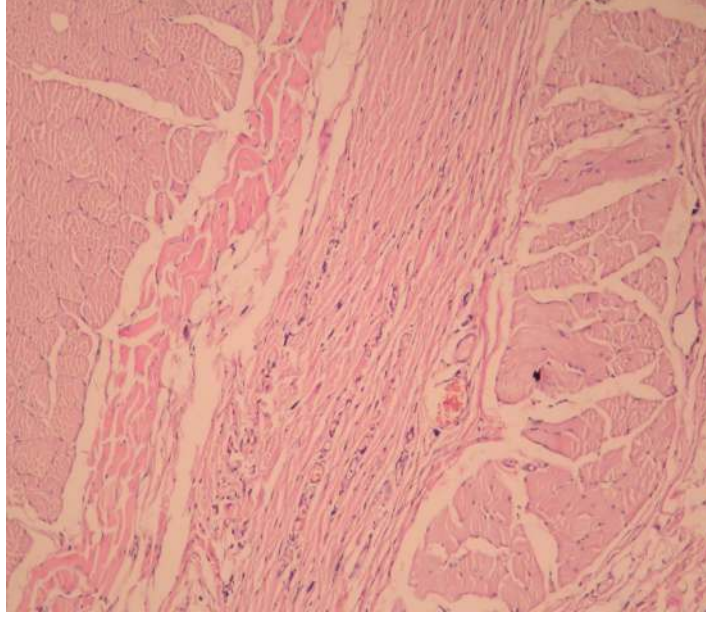
Şekil 27. Grup 4. İnflamasyon (H&E ,x200).

Şekil 27’de subkutan dokuda çizgili kas çevresi yumuşak dokuda yaygın inflamasyon ve fibrozis mevcuttur (H&E ,x200).



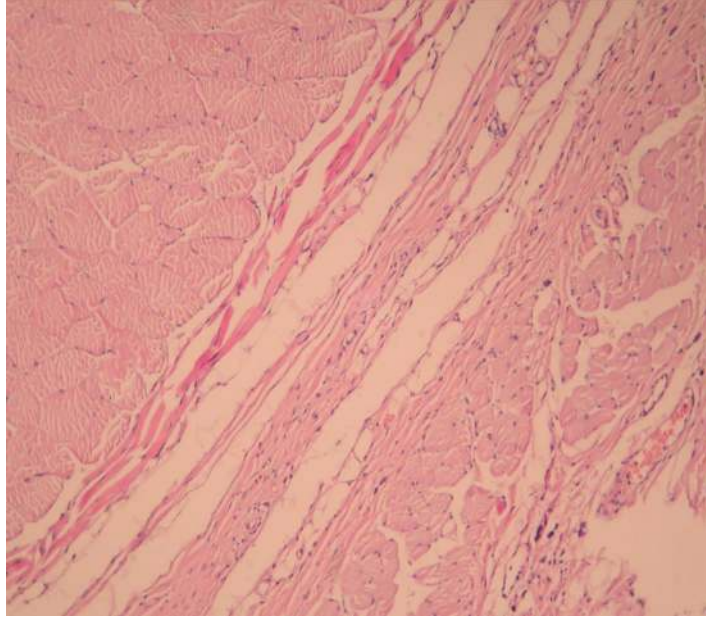
Şekil 28. Grup 7. İnflamasyon (H&E ,x200).

Şekil 28’de subkutan dokuda çizgili kas çevresi yumuşak dokuda hafif-orta derecede inflamasyon ve fibrozis mevcuttur (H&E, x200).



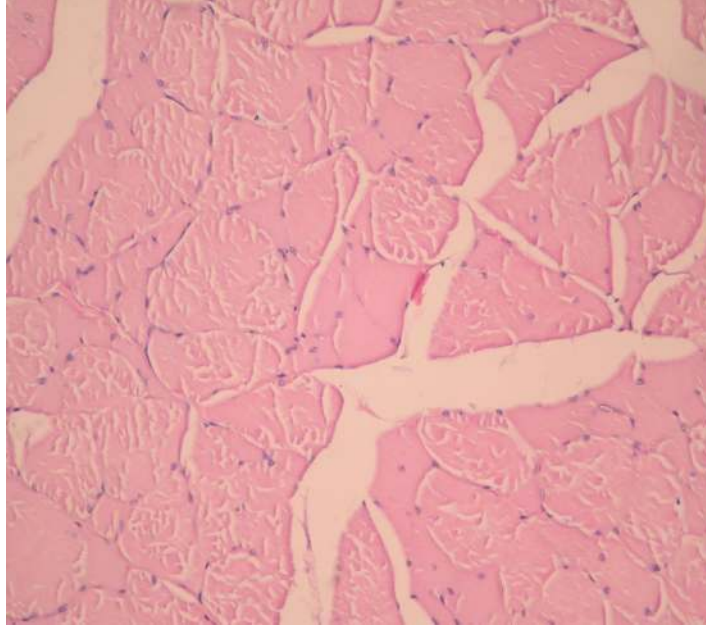
Şekil 29. Grup 4. Fibrozis (H&E,x200).

Şekil 29’da subkutan dokuda çizgili kas çevresi yumuşak dokuda ve kas lifleri arasına uzanım gösteren yaygın belirgin fibrozis mevcuttur (H&E ,x200).



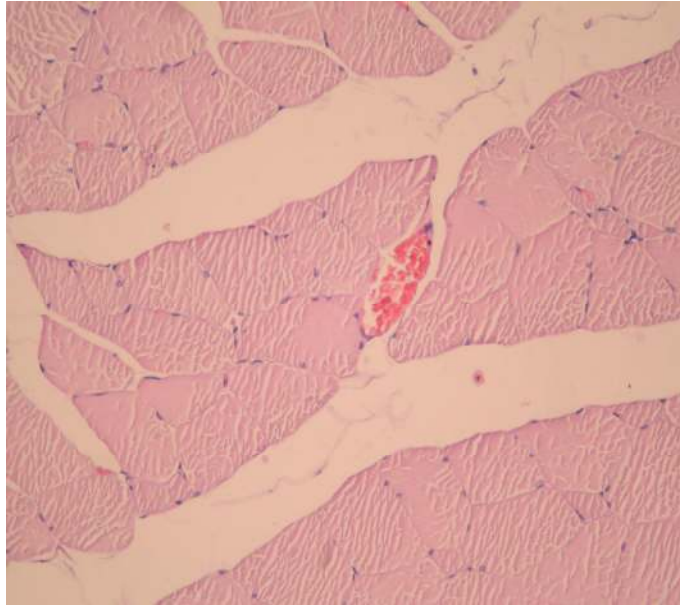
Şekil 30. Grup 6. Fibrozis (H&E,x200).

Şekil 30’da subkutan dokuda çizgili kas çevresi yumuşak dokuda hafif derecede fibrozis mevcuttur (H&E ,x200).



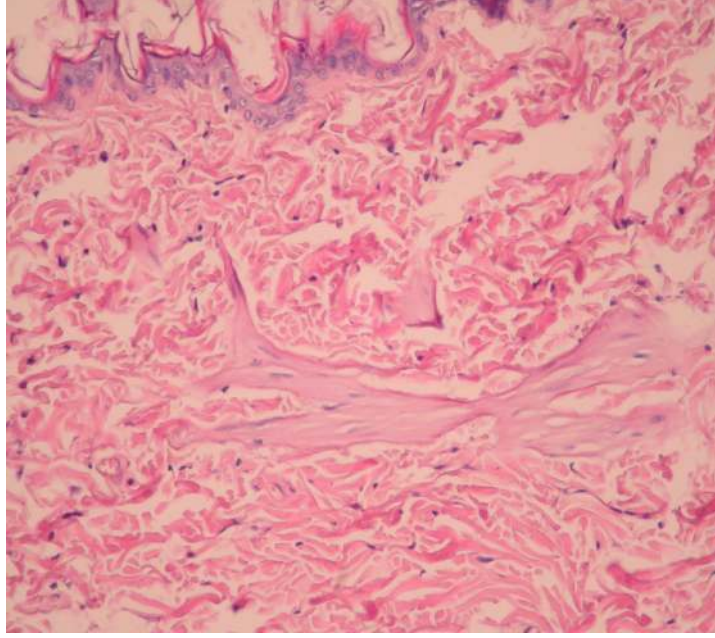
Şekil 31. Grup 4. Hyalinizasyon (H&E,x200).

Şekil 31’de subkutan dokuda çizgili kas dokusunda kas liflerinde yaygın hyalinizasyon mevcuttur (H&E, x200).



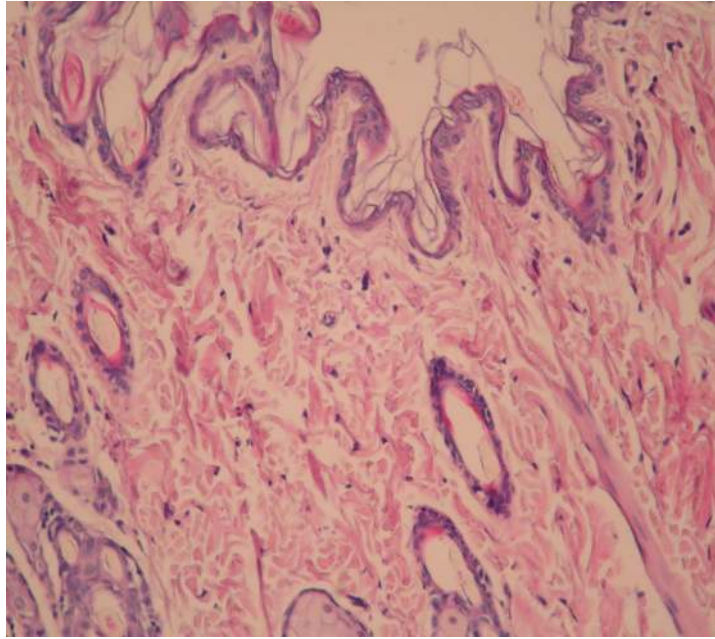
Şekil 32. Grup7. Hyalinizasyon (H&E, x200).

Şekil 32’de subkutan dokuda çizgili kas dokusunda kas liflerinde hafif derecede hyalinizasyon mevcuttur (H&E ,x200).



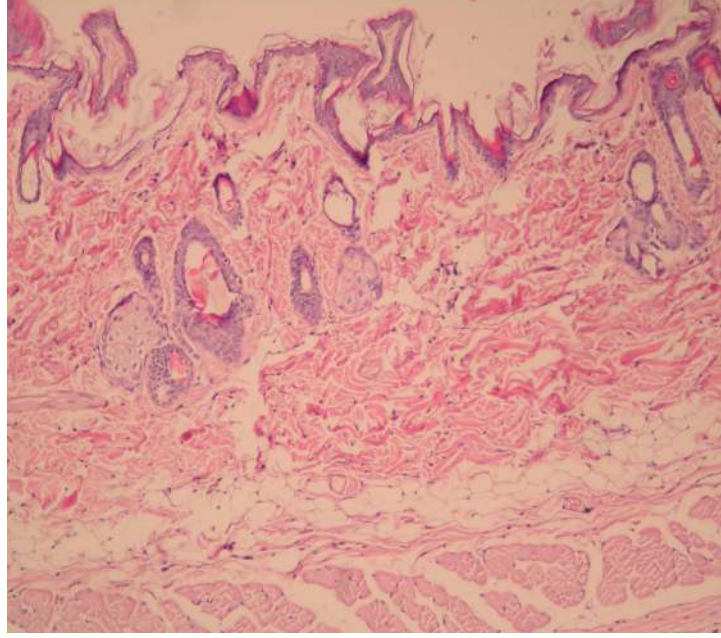
Şekil 33. Grup 4. Kollojenizasyon (H&E, x200).

Şekil 33’de dermisde belirgin kollajenizasyon mevcuttur (H&E, x200).



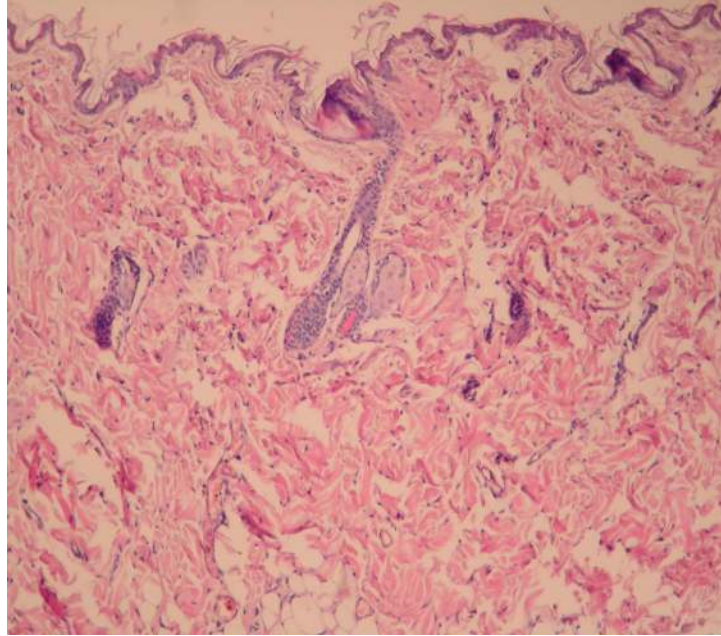
Şekil 34. Grup 6. Kollojenizasyon (H&E, x200).

Şekil 34’de dermisde hafif kollajenizasyon mevcuttur (H&E, x200).



Şekil 35. Grup 2, deri (en ince).(H&E,x100).

Şekil 35’de dermiste incelmeye mevcut (H&E, x100).



Şekil 36. Grup 7, deri (en kalın). (H&E x100).

Şekil 36’da epidermis-dermis görülmektedir (H&E, x100).

5.TARTIŞMA

Meme kanserleri kadınlarda görülen en sık 2. kanser olup, akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlerin 2. en sık nedenidir. Günümüzde meme kanserinin tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Hastaların büyük bölümünde hastalığın erken evrelerde yakalanması, radyoterapi ve kemoterapi yöntemlerinde kaydedilen gelişmeler sonucunda, önceleri uygulanan geniş ameliyatlara, yerini meme derisi ve meme dokusu koruyucu (meme koruyucu cerrahi) ameliyatlara bırakmıştır.

Meme kanserlerinin tedavisi genel olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, ve hormonoterapiden oluşmaktadır. Meme kanserlerinin cerrahi tedavisinde temel amaç tümörlü dokunun temizlenmesi, hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve yaşam süresinin uzatılmasıdır. Meme kanserli kadın hastaların sıkıntısı, sadece kanser tanısının yarattığı sorunlar değildir, memenin ameliyatla alınması (mastektomi) çoğu kadında ağır psikolojik etkilere sebep olabilmektedir. Meme kaybı sonrası kadınlarda, sıklıkla depresyon ve başka duygulanım bozuklukları, cinsel istek kaybı, beden algılamasında bozulma, dişilik özelliklerini kaybetme korkusu, hastalığın tekrarlamasına ilişkin endişeler gibi bir dizi psiko-sosyal sorunlar gözlenmektedir. Tam da bu kritik noktada plastik rekonstrüktif ve estetik cerrahisi, kaybedilen memenin yerine yeniden meme yapılması olanağını sunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri, multidisipliner yaklaşımla, içinde genel cerrahi, medikal ve radyasyon onkolojisi uzmanlarının yanı sıra plastik cerrahların da bulunduğu bir ekip tarafından tedavi edilmektedir.

Mastektomi sonrası rekonstrüktif cerrahi tedavide; prostetik tekniklerle meme rekonstrüksiyonu, otolog dokularla meme rekonstrüksiyonu veya her ikisinin kombinasyonu ile meme rekonstrüksiyonu yapılır. Otolog dokular ile yapılan rekonstrüksiyonda, hastaya kendi dokuları kullanılarak yapılan bir memeye sahip olması sağlanır ve aynı zamanda implant kullanımından kaynaklanan bir takım komplikasyonlardan da korunur.

Otolog dokular ile yapılan meme rekonstrüksiyonlarında genellikle TRAM (Transvers rektus abdominis myokütan) kas deri flebi ve latissimus dorsi kas deri flebi kullanılmaktadır. Mikrocerrahi deneyimi olmayan bir cerrah için pediküllü TRAM flep uygulamaları uygundur. Sigara tiryakileri ve obez hastalarda serbest TRAM flep aktarımları tercih edilir.

Literatürde operasyon ile radyoterapi arasında geçen sürenin lokal bölgesel nüks üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar rapor edilmiştir. Operasyon ile radyoterapi arasındaki optimal süre ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu randomize değildir. Bu çalışmalara bakıldığında, sürenin uzaması ile nüks oranları arasında bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu oranın arttığını bildiren yayınlar da mevcuttur.

Vujovic ve ark. (70)'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada MKC(Meme koruyucu Cerrahi) yapılmış ve adjuvan kemoterapi almamış T1-T2, N0 568 hastada cerrahi ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-8 hafta (201 hasta), 8-12 hafta (235 hasta), 12-16 hafta (91 hasta), > 16 hafta (41 hasta) olarak ayrılmıştır. Daha sonra operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-12 hafta ve > 12 hafta olarak analiz edilmiştir. Hastalar ortalama 63.5 ay izlenmiştir. Dört gruba dağılmış olan hastaların yaş ve patolojik özellikleri benzerdi. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının 4 grupta da lokal nüks ($p=0.189$) ve hastalıksız sağkalımda ($p=0.413$) istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.

Nixon ve ark. (71)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış ve adjuvan kemoterapi almamış Evre I veya II, nod negatif (N0) 653 hastada operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-4 hafta (283 hasta), 5-8 hafta (308 hasta) ve 9-12 hafta (54 hasta) olarak ayrılmıştır. Tüm hastalar tümör lojuna en az 60 Gy radyoterapi almıştır. Ortalama izlem süresi 531 ay, ortalama sağkalım 100 aydır. Operasyonu ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-4 hafta ve 5-8 haftaya dağılmış gruplar arasında patolojik özellikler ve tedavi karakteristikleri benzerdi. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının iki grupta da (0-4 hafta ve 8-12 hafta) lokal nükste ($p=0.63$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.

Meek ve ark. (72)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış, adjuvan kemoterapi almış veya almamış T1, T2, N0 ve N1 297 hastada cerrahi ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 1-4 hafta (33 hasta), 5-8 hafta (142 hasta), 9-12 hafta (58 hasta), 13- 16 hafta (10 hasta), 17-20 hafta (16 hasta), 21-24 hafta (8 hasta), 25-28 hafta (10 hasta) ve > 28 hafta (33 hasta) olarak ayrılmıştır. Sadece 76 hasta adjuvan kemoterapi almıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının 8 grupta da lokal nüks ($p=0.42$) istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir. Daha sonra operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 2 gruba ayrılarak analiz

edilmiştir. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki ortalama süre birinci grupta 8 hafta, ikinci grupta 31 haftadır. Analizde 2 grup arasında lokal nükste ($p=0.57$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.

Froud ve ark. (73)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış T1, T2, T3 ve nod negatif veya pozitif 1962 hastada operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-5 hafta (244 hasta), 6-8 hafta (768 hasta), 9-12 hafta (681 hasta), > 13 hafta (269 hasta) olarak ayrılmıştır. Hastalar ortalama 71 ay izlenmiştir. Dört gruba dağılmış olan hastaların yaş, tümör evresi, tümör çapı ve patolojik özellikleri benzerdi. Daha sonra operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-5 hafta, 6-8 hafta, 9-12 hafta ve > 13 hafta olarak analiz edilmiştir. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı en kısa olan 0-5 hafta ile diğer zaman aralıkları lokal nüks oranları açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir. (0-5 hafta ile 6-8 hafta arasında $p=0.567$; 0-5 hafta ile 9-12 hafta arasında $p=0.305$; 0-5 hafta ile > 13 hafta arasında $p=0.109$). Meme kanserine bağlı ölümler ve/veya uzak nüks arasında cerrahi ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı en kısa zaman aralığı olan 0-5 hafta diğer zaman aralıkları ile karşılaştırılarak analiz yapılmıştır. 0-5 hafta ile 6-8 hafta arasında ($p=0.522$), 0-5 ile 9-12 hafta arasında ($p=0.926$) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak en kısa zaman aralığı (0-5 hafta) ile en uzun zaman aralığı (> 13 hafta) analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.02$).

Recht ve ark. (74)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC sonrası adjuvan kemoterapi almış Evre I veya II, lenf nodu pozitif 295 hasta çalışmaya alınmıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-8 hafta 210 hasta, 8-16 hafta 42 hasta ve > 16 hafta 34 olarak ayrılmışlardır. Hastalar ortalama 78 ay izlendi. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının 3 grupta da lokal nükste istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir. Daha sonra hastalar operasyonu ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı < 16 hafta ile > 16 haftaya göre analiz edilmişlerdir. Lokal nükste istatistiksel olarak anlamlılığa yakın fark gösterdiği bulunmuştur ($p=0.055$).

Hershman ve ark. (75)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış ve adjuvan kemoterapi almamış 65 yaş ve üzeri, T1-T2 13907 hastada operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı < 1 ay (7966 hasta), 1-2 ay (4664 hasta), 2-3 ay

(800 hasta), > 3 ay (477 hasta) olarak ayrılmıştır. Dört gruba dağılmış olan hastaların operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının > 3 ay grubunda lokal nüks ($p<0.0001$) ve genel sağkalımda ($p<0.0001$) istatistiksel anlamlı farklılık yarattığı gösterilmiştir. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin 3 aydan fazla olmasının lokal nüksü arttırdığı, genel sağkalımı azalttığı bu çalışmada gösterilmiştir.

Clarke ve ark. (76)'nın yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış adjuvan kemoterapi almamış T1, T2, N0 veya N1 436 hasta çalışmaya alınmıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı < 7 hafta (378 hasta) ile $\geq$ 7 hafta (58 hasta) olarak ayrılmıştır. Hastalar ortalama 5 yıl izlenmiştir. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının iki grup arasında lokal nükste ($p=0.01$) istatistiksel anlamlı farklılık yarattığı gösterilmiştir.

Operasyon ile radyoterapi arasındaki optimal süre ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu randomize değildir. Birkaç çalışma radyoterapinin gecikmesinin nüksü arttırdığını göstermiştir (77,74). Operasyon ve radyoterapi arasındaki sürede rezidü tümör hücrelerinde repopulasyon meydana gelebilir. Rezidüel hastalığın miktarı lokal nüks riskini etkiler. Operasyon ve radyoterapi arasındaki süre uzadıkça nüks oranı artmaktadır. Radyoterapinin başlamasını geciktiren en önemli nedenler, günümüzde standart olan adjuvan kemoterapinin operasyondan sonra hemen başlanması ve yara iyileşmesindeki gecikmedir.

Aksine, diğer bazı retrospektif çalışmalar da radyoterapinin gecikmesinin lokal nüksü arttırmadığını rapor etmiştir (78-81). Operasyon ile radyoterapi arasındaki optimal süre bilinmemektedir. Kanada Klinik Rehberi, lokal meme ışınlamasının operasyondan sonra mümkün olan en kısa zamanda başlamasını ve bu sürenin 12 haftayı geçmemesini önermektedir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise radyoterapinin cerrahiden ne kadar süre sonra yapılacağının belirlenmesi açısından, elde ettiğimiz istatistiksel ve histopatolojik verilerin değerlendirilmesi sonuçlarına dayanarak; cerrahiden sonraki 10. ve 20. günlerde radyoterapi yapılan gruplarda (4. ve 5. grup) inflamasyon, fibrozis, hyalinizasyon ve kollojenizasyon diğer gruplara göre belirgin derecede artış göstermiştir.

Cerrahi yapıldıktan 30 ve 40 gün sonra radyoterapi yapılan gruplarda (6. ve 7.grup), TRAM flep adasındaki deri incelmesi, inflamasyon, fibrozis, hyalinizasyon

ve kollojenizasyon diğer gruplara göre daha az seviyede olduğu tespit edildi. Bütün bu bulgular, cerrahiden en erken 40 gün yada yaklaşık 6 hafta sonra yapılan radyoterapinin, TRAM flep üzerine olumsuz etkilerinin daha az olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda yaygınlaşan mammografik tarama programları nedeniyle meme kanseri erken evrede yakalanmakta ve buna bağlı olarak meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Meme koruyucu tedavi yaklaşımı sonrası lokal yineleme oranları yılda %1-2 olarak bildirilmekte olup meme içi nüks gelişimine etki eden tümöre ait faktörler; tümör lokalizasyonu, tümör büyüklüğü, aksiller metastaz durumu, biyolojik marker'lar, hastaya ait faktörler; yaş, menapoz durumu, meme büyüklüğü, aile anamnezi, tedaviye ait faktörler ise cerrahi eksizyonun yeterliliği, radyoterapinin kalitesi ve dozu, sistemik tedavi ve hormonoterapinin varlığı olarak bildirilmektedir(82-84).

Mastektomiden sonra radyoterapideki amaç, operasyon sonrası göğüs ön duvarında, ciltte, kalan meme dokusunda ve bölgesel lenfatiklerde bulunan tümöral hücrelerin yok edilmesidir.

Randomize çalışmalar mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ardından radyoterapi uygulanan olgular arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark olmadığını göstermiştir (85,86). Meme koruyucu cerrahinin en önemli avantajı vücut imajı ve yaşam kalitesinin korunmasıdır. Yalnızca meme koruyucu tedavi ile meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapiyi karşılaştıran randomize çalışmalarda ise sağkalımda önemli bir farklılık sağlanmamasına rağmen lokal yineleme radyoterapi uygulanmayanlarda anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (85).

Meme kanserinde erken tanı ve yeni geliştirilen tedavi modaliteleri ile yaşam süresinin artması sonucu daha fazla sayıdaki meme kanserli hastada tedavilere bağlı yan etkilerin gelişimi izlenmektedir. Bu durum tedavinin yan etkilerine dikkat gereğini artırmıştır (87,88). Radyoterapi DNA hasarı ile direk veya serbest radikaller ile indirek etki yaparak hücrelerde hasar oluşturur. Radyoterapi tedavisinde temel amaç tümörlü dokuyu tahrip ederken sağlam dokulara minimal zarar vermektir. Radyoterapiye bağlanan etkileri akut (radyoterapi sırasında veya tedaviden sonra 4-6

ay zaman diliminde) ve kronik (tedaviden 4-6 ay sonra ortaya çıkan) olarak 2 şekilde değerlendirmek uygundur (89).

Meme radyoterapisi sırasında oluşan akut yan etkiler çoğunlukla cilt reaksiyonlarına bağlıdır. Ciltte minimal bir eritemden yaş deskuamasyona kadar giden değişiklikler ve bunlara bağlı enfeksiyon gelişimi radyoterapinin artan dozları ile izlenebilir. Mastektomi sonrası erken dönemde karşılaşılan radyoterapi komplikasyonları; post-operatif yara enfeksiyonları, deri greft kenarlarının nekrozu, cilt reaksiyonları, erken dönem lenfödemdir. Yan etkilerde kişinin cilt yapısı, hassasiyeti, vücut yapısı, yaşı, kullanılan ışınların tipi ve enerjileri, radyoterapi alanları etkin rol oynar (90,91).

Meme cildinde ve tüm memenin kendisinde özellikle radyoterapiden 6 ay sonra daha bariz hal alan ödem belirlemektedir. Bu ödem görünümü areolada daha belirgin olabilir. Çoğunlukla meme başı değişiklikleri 50 Gy'den önce çok fazla izlenmez. Memedeki bu ödem lenfatik akımı etkileyen sebepler; özellikle de aksiller diseksiyonun genişliği, aksillaya radyoterapi uygulanması ve radyoterapi dozuna bağlıdır (91).

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi alan erken evre meme kanserli olgularda orta-ileri derece fibrozis oranları en fazla %10 civarındadır (92). Harris meme koruyucu tedavide yüksek doz lokal radyoterapiyi (70 Gy), doku fibrozisi yaparak kozmetik sonucu etkileyen önemli bir faktör olarak bildirmektedir (93). Radyoterapi uygulama şekli ve dozu; çeşitli araştırmacılar tarafından fibrozisi etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır (94,95).

Perez ve Taylor, pek çok çalışmacı gibi tüm meme dozunun 50 Gy üstünde olmasının kozmezisi kötü etkilediğini bildirmektedirler (93,96,97). Aynı çalışmada kompanse edici filtrelerin kullanılması ile optimum doz dağılımının elde edildiği ve mükemmel kozmetik sonuçların %28' den %44'e çıktığı bildirilmiştir. Fibrozise etkili faktörler içerisinde boost yapılması, boost yapılan meme hacmi, toplam ışın dozu, memede doz inhomojenizasyonu, adjuvan kemoterapi yapılmış olması öne çıkmaktadır (98).

M.D. Anderson kanser merkezi, fraksiyon dozunun büyük olduğu tedavi rejimlerinde yan etkilerin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Perez fraksiyon dozunun, 1.8 Gy'e karşılık 2 Gy olmasının kozmetik sonuçları etkilemediğini

bildirirken, Van Linbergen 2.5 Gy ve üstü fraksiyon dozunun fibrozis ve retraksiyona sebep olduğunu bildirmiştir (99).

Radyoterapinin kalp üzerinede toksik etkileri bulunmaktadır. Akut toksisitede daha çok iletim ve ritm bozuklukları görülür. Kronik etki, kardiomyopati şeklindedir (90,91,100).

Erken evre koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi alan olgularda semptomatik pnömoni, nadiren izlenmektedir. Genellikle derin yerleşimli tümörlerde yüksek enerjili elektron boostlarında alan altındaki akciğer de bu etki daha şiddetli görülmektedir. Fakat bu oran ortalama %2 civarındadır (101).

Radyasyonun normal dokular üzerindeki etkileri belirtilerin ortaya çıkış zamanına göre erken veya geç dönem olarak ikiye ayrılır. Erken dönem etkileri deri, gastrointestinal sistem mukozası, kemik iliği gibi hızlı çoğalan dokularda daha belirgin olarak görülür. Radyoterapiden saatler veya günler sonra görülür ve geçicidir. Reaksiyon şiddeti büyük ölçüde fraksiyon başına verilen doza bağlıdır (102,103).

Radyasyonun geç dönem etkileri nekroz, fibrozis, fistül oluşumu, ülserasyon ve spesifik organlarda hasar şeklinde kendini gösterir. Sinir sistemi, akciğer, karaciğer, böbrek gibi dokuları kapsar. Bu etkiler tedaviyi izleyen 6 ay ile 6 yıllık bir dönemde ortaya çıkar ve progresiftir (102,103).

Radyasyon yara yerinde kollojen birikimini ve yara gerilim kuvvetini önemli ölçüde azaltır (121). Normal dokuya olan radyasyon hasarı üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bunun bir sebebi, ilk araştırmacıların bu gibi radyasyon hasarlarının reversibl olabileceğini açıklamaları, diğer bir sebebide hastanın radyosensitivitesinin belirlenmesine yönelik araştırmaların gelişmesidir (122).

Dermise olan akut radyasyon hasarı, dermal inflamasyona ve kollojen liflerinde ödeme neden olur. Dermal fibroblastların proliferasyon yeteneğindeki azalma dermisin iyileşme kapasitesini azaltır. Eğer akut radyasyon hasarı şiddetli ise dermisteki nekroz ülserasyona dönüşebilir. Radyasyondan uzun süre sonra ciltte görülen değişikliklerin bir çoğu fibroblastların proliferasyon yeteneklerinin azalmasına bağlıdır. Radyasyon hasarı gelişmiş ciltteki geç etkilerin histopatolojisinde kollojen liflerinde hyalinizasyon ve şişme görülür, bunlar

hematoksilen-eozin ile normal kollojenden farklı boyanır. Radyasyondan sonra yeni kollojen formasyonu dermisin her tarafında görülür. Bu kendini klinikte fibrozis olarak gösterir. Radyasyon fibroblastları olarak adlandırılan geniş yıldız benzeyen hücreler dermisde görülür (123).

Radyasyon fibrozisinin karakteristiği, ekstraselüler matriksin masif depolanması ve yoğun fibroplast proliferasyonudur. Ek olarak feedback inhibisyonunun kaybı ve kronik, uzun dönem myofibroblast aktivasyonu fibrozis de görülür (122,124).

Aşırı doz radyasyon, sıklıkla deri ve deri altı subkutanöz dokularda hasar oluşturur. Böyle bir durumda oluşan erken dönem lezyonlar eritem, deskuamasyon ve ülserasyondur. Beklenen geç dönem lezyonlar ise dermal atrofi, telenjektazi, geç ülserasyon, fibrozis ve cilt tümörleridir (122,123,125).

Bizim yaptığımız çalışmada radyoterapinin TRAM flep surveyi üzerine etkilerini ortaya koymak için tek doz radyasyon verilen sıçanlardaki, radyasyonun etkilerinin istatistiksel ve histopatolojik verilerin değerlendirilmelerine dayanarak, cerrahi yapıldıktan sonra kontrol grubu dışındaki ilk 5 gruptaki sıçanlarda radyoterapinin inflamasyon, fibrozis, hyalinizasyon ve kollojenizasyonda artışa neden olduğu görüldü. Bu süreçte (cerrahiden sonraki ilk 20 gün radyoterapi yapılan gruplarda) flep surveyini olumsuz etkilediği, 6. grupta (cerrahiden sonraki 30. günde radyoterapi yapılan gruplarda) bu parametreler düşüşe geçerek, 7. grupta (cerrahiden sonraki 40.günde radyoterapi yapılan grupta) belirgin azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Deri kalınlığında ise 2. grupta (cerrahiden hemen sonra radyoterapi yapılan grup) en fazla incelmeye olup, 6. ve 7. gruplarda (cerrahiden 30 gün ve 40 gün sonra radyoterapi yapılan gruplarda) daha az deri incelmeye tespit edilmiştir. Bu nedenle cerrahiden sonraki ilk 30 güne kadar yapılan radyoterapinin TRAM flep surveyini belirgin olarak olumsuz etkilediği, cerrahiden 40 gün sonrasında yapılan radyoterapinin flep surveyini daha az olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Post mastektomi radyasyon terapisinin yüksek riskli meme kanseri hastalarına lökorejyonel tekrarı azaltma ve genel hayatta kalımı artırma gibi faydalar sağlamıştır (52,53,104,105). Postmastektomi radyasyon için günümüzdeki geleneksel endikasyonlar: Primer tümörün >5cm olması, 4 ya da üzerinde aksiler nod tutulumu ve opere edilebilir evre 3 meme kanseri varlığıdır (106). Yakın zamanda yapılan

alışmalar postmastektomi radyasyon tedavisinin 1-3 pozitif aksiller lenf nodu tutulumu olan premenopozal kadında sağ kalımı artırabileceğini göstermiştir (107). Birbirine yakın olan ya da multisentrik lezyonlarda da kullanılması düşünölebilir. Daha fazla kadın postmastektomi radyasyon tedavisine aday oldukça, meme rekonstruksiyonunda kısıtlı seçeneklerle karşılaşabilirler. Erken dönem meme kanseri günümüzde sıklıkla lokal rekürrens ve genel sağ kalımı artırmak amacıyla adjuvan radyasyonla tedavi edilmektedir (108).

Son 20 yılda doku ekspander meme rekonstruksiyonunda radyasyonun olumsuz etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Eski alışmalar daha az hasta sayısı, eski radyasyon teknikleri ve komplikasyon gelişiminde radyasyon tedavisi dışındaki diğer risk faktörlerini göz önünde bulundurmama gibi etkenler nedeniyle daha sınırlıdır (109-115).

Asherman ve arkadaşları doku ekspander/implant rekonstruksiyonu hakkındaki verilerini gözden geçirmiş ve radyasyon alan hastalarda %40,7 radyasyon almayanlarda ise %16,7 komplikasyon oranı olduğunu göstermiştir (116).

6.SONUÇ

Yapılan bu çalışmada, TRAM flebe uygulanan tekdoz radyoterapinin histopatolojik ve istatistiksel verilerin değerlendirilmelerine dayanarak, cerrahiden sonra ilk 30 gün içinde yapılan radyoterapinin flep sürveyini olumsuz etkileyip, cerrahiden 40 gün sonra yapılan radyoterapinin flep sürveyini daha az olumsuz etkilediği görülmüştür. Yine histopatolojik ve istatistiksel verilerin değerlendirilmelerine dayanarak, cerrahiden en erken 40 gün sonra yada yaklaşık 6 hafta sonra radyoterapi uygulaması için en uygun zaman olduğu düşünülmektedir.

7.KAYNAKLAR

- 1-Grabb WC:Classification of skin flaps.In:Skin Flaps,Editors:Grabb WC, Mters MB,Little Brown Comp,Boston 1995,145-153
- 2- Mathes SJ Muscle flaps and their blood supply. In Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (Eds.), Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 61-71, 1997.
- 3- Vedder NB.Flap Phsiology. In Mathes SJ, Hentz VR(eds), Plastic Surgery, Volume I. WB Saunders Company, Philadelphia 2006;pp:483-506.
- 4- Bruce M.Achauer, MD, Elof E, MD: Flap classification, Plastic Surgery(Indication, Operations and Outcomes), 2000, Volume One, 271-272.
- 5- Kayser M. R. M.D. Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery. Vol 9, number 2, 1999.
- 6- Erdem I. Kranial pediküllü dorsal rat flebinde mikronize flavonoid fraksiyonunun distal flep nekrozuna etkisi. T. C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.B.D. Uzmanlık tezi. Diyarbakır-1998
- 7- Payette J. R. B.S., Kohlenberg E., Leonardi L. Ph.D., Pabbies A. M.D., Kerr P. M.D., Liu K. Ph.D., and Sowa M. G. Ph.D. Assessment of skin flaps using optically based methods for measuring blood flow and oxygenation. Plast. Reconstr. Surg. 115; 539-546, 2005
- 8- Hoopes J. E. Pedicle flaps-An overview. In: Krizek t. J., Hoopes J. E. (Eds.), Symposium on Basic Science in Plastic Surgery. St Louis, Mosby, vol 15, 28; 241-259, 1976.
- 9- Alper M. Flepler. Çağdaş A. (Eds.). Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi. Ege Üniversitesi Basımevi-İzmir, 47-62, 2003.
- 10- Kerrigan C. L., Daniel R. K. Monitoring acute skin-flap failure. Plast Reconstr Surg. 71; 519-524, 1983.
- 11- Kerrigan C. L., Daniel R. K. Skin flap research: a candid view. Plast Reconstr Surg. 13; 383-387, 1984.
- 12- Kerrigan C. L. Skin flap failure: pathophysiology. Plast Reconstr Surg. 72; 766-777, 1983.

- 13- Dhar S. C., Taylor G. I. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plast Reconstr Surg.* 104; 2079-2091, 1999.
- 14- G. I., Corlett R. J., Caddy C. M. Zelt R. G. An anatomic review of the delay phenomenon. II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 89; 408-416, 1992, discussion 417-418.
- 15- Sasaki A., Fukuda O., Soeda S. Attempts to increase the surviving length in skin flaps by a moist environment. *Plast Reconstr Surg.* 64; 526-531, 1979.
- 16- Dunn RM, Huff W, Mancoll J. The rat rectus abdominis myocutaneous flap: a true myocutaneous flap model. *Ann Plast Surg.* 31: 352, 1993.
- 17- Mathes SJ, Botswick J. A rectus abdominis myocutaneous flap to reconstruct abdominal wall defects. *Br J Plast Surg.* 30: 282, 1977.
- 18- Milloy FJ, Anson BJ, McAfee DK: The rectus abdominis muscle and epigastric arteries. *Surg Gynecol Obstet.* 110: 293, 1960.
- 19- Boyd JB, Taylor GI, Corlett R. The vascular territories of the superior epigastric and the deep inferior epigastric systems. *Plast Reconstr Surg.* 73: 1, 1984.
- 20- Kao SD, Zhang F. Rectus abdominis muscle free flap and myocutaneous flap. *Manual of Experimental Muscle Flap and Organ Transplantation Models in the Rat* (Ed: F. Zhang, W. C. Lineaweaver, S. D. Kao, R. Walker, H. Tonken), Reading, 1995; s: 25.
- 21- Schusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: why The free TRAM over the conventional TRAM flap. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:255-62.
- 22- Restifo RJ, Ward BA, Scoutt LM ,et al. Timing, magnitude, and utility of surgical delay in the TRAM flap: Clinical studies, *Plast Reconstr Surg.* 1997;99:1217.
- 23- Erdmann D, Sundin BM, Moquin KJ, et al. Delay in unipedicled TRAM flap reconstruction of the breast: a review of 76 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110: 762.
- 24- Bayramiçli M, Deneysel Mikrocerrahi, istanbul 2005: 515-519.
- 25- Tokarek R, Bernstein EF, Sullivan F: Effect of therapeutic radiation on wound healing. *Clinics in Dermatology*, 1994; 12: 57-70.

- 26- Bernstein EF, Sullivan FJ, Mitchel JB: Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing. Clinics in Plastic Surgery, 1993; 20(3): 435-453.
- 27- Mustoe TA, Porras-Reyes BH: Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues., Clinics in Plastic Surgery, 1993; 20 (3): 465-472.
- 28- Kenneth R, Stevens JR: The soft tissue. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. Ed. Stamathis G., 6. Baskı, USA, C. V. Mosby Company, 1989; 83-111.
- 29- Hall N, Williams M, Murday V, et al. Muir-Torre syndrome: a variant of the cancer family syndrome. J Med Genet 1994; 31: 627.
- 30- Spratt JS, Donegan W. Cancer of the breast. Philadelphia W.B.Saunders 133: 1971.
- 31- Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, et al. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 National Survey of the American College of Surgeons. Cancer 51: 1333; 1983.
- 32- Fisher B, Slock N, Ausman R, et al. Location of breast carcinoma and prognosis. Surg Gynecol Obstet 129: 705; 1969.
- 33- Spiegel D. Psychosocial aspects of breast cancer treatment .Seminars in oncology 1997; 24(1)(Supply 1):36-47.
- 34- Eti Aslan F, Gürkan A, Şelimen D. Stomalı hastaların cinsel sorunları ve bu sorunlara yönelik hemşirelik yaklaşımları I. Ulusal Stoma Bakım Hemşireliği Sempozyumu, İstanbul, 1995; 32-34.
- 35- Jardines L, Haffty GB, Doroshow H, et al. Breast Cancer Overview: Risk factors, screening, genetic testing, and prevention. In Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. (eds): Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 6th edition. New York: NRR Inc, 2002, 149-172.
- 36- Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997; 336: 1401-1408.
- 37- Thorlacius S, Struwing JP, Hartge P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. Lancet 1998; 352: 1337-1339.

- 38- Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994; 266: 120-122.
- 39- Vogel VG. Breast Cancer Prevention: A Review of Current Evidence. *CA Cancer L Clin* 2000; 50: 156-170.
- 40- Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BCRA2, to chromosome 13q. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
- 41- Willard W, Borgen P, Bol R, et al. Cowden's disease. A case report with analysis at molecular level. *Cancer* 1992; 69: 2969-2976.
- 42- Margolese RG, Fisher B, Hortobagyi GN, Bloomer WD. Neoplasms of The Breast. In Holland FJ, Frei E (eds): *Cancer Medicine*, 5th edition. Ontario: B.C.Decker Inc, 2000, 1735-1822.
- 43- Perez CA, Taylor ME. Breast: Tis, T1, and T2 tumors. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1269-1414.
- 44- Dershaw DD. Mammography in patients with breast cancer treated by breast conservation (lumpectomy with or without radiation). *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:309-316.
- 45- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al, eds. *AJCC cancer staging manual*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:171-180.
- 46- Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst (Monogr)* 1992;11:1-5.
- 47- Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-1361
- 48- Rotstein S, Lax I, Svane G. Influence of radiation therapy on the lung-tissue in breast cancer patients: CT-assessed density changes and associated symptoms, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:173-180.
- 49- Lund MB, Myhre K, Melson H, et al. The effect of pulmonary function on tangential field technique in radiotherapy for carcinoma of breast. *Br J Radiol* 1991;64(762):520-523
- 50- Auquier A, Rutqvist LE, Host H, et al. Postmastectomy megavoltage radiotherapy: the Oslo and Stockholm trials. *Eur J Cancer* 1992;28:433-437.

- 51- Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:15-29.
- 52- Ragaz J, Jackson SM, LeN, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer (see comments). *N Engl J Med*.1997;337(14):956-962.
- 53- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial (see comments). *N Engl J Med*.1997;337(14):949-955.
- 54- Spanos WJ, Montague ED, Fletcher GH. Late complications of radiation only for advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1473-1476.
- 55- Perez CA, Graham ML, Taylor ME. Management of locally advanced carcinoma of the breast. I. Noninflammatory. *Cancer* 1994;74(1):453-465.
- 56- Disa JJ, Ad-El DD, Cohen SM, et al. The premature removal of tissue expanders in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(6):1662-1665.
- 57- Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, et al. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(3):877-881.
- 58- Maxwell GP. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*. 1980;65:686
- 59- Olivaria N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg*. 1976;29:126.
- 60- Schneider WJ, Hill HL, Brown RG. Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 1977 ;30:277.
- 61- Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction: an experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1979;13:423
- 62- Hartrampf CR, Schleflan M, Black P. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*. 1982;96:216
- 63- Esser JSF. Island flaps. *NY Med J*. 1917; August:264
- 64- Namnoum JD. An analysis of 920 pedicled and 286 free TRAM flap breast reconstructions. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Plastic Surgeons. Orlando, FL: November 2001.

- 65- Chang DW, Wang B, Robb GL, et al. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:1640-1648.
- 66- Chang DW, Reece GP, Wang B, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:2374
- 67- Hammond DC, Larson DL, Severinac RN, Marcinas M. Rectus abdominis muscle innervation: implications from TRAM flap elevation. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:105-10.
- 68- Kroll SS, Baldwin B. A comparison of outcomes using three different methods of breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg* 1992;90:455-62.
- 69- SPSS statistics 17.0 Release 17.0.0 (Aug 23,2008) programı kullanıldı.
- 70- Vujovic O, Perera F, Dar AR, Stitt L, Yu E, Voruganti SM, et al. Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:869-74.
- 71- Nixon AJ, Recht A, Neuberg D, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, et al. The Relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:17-21.
- 72- Meek AG, Park TL, Weiss TA, Bethune WA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996;200:615-9.
- 73- Froud PJ, Mates D, Jackson JS, Philips N, Andersen S, Jackson SM, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:363-72.
- 74- Recht A, Come SE, Gelman RS, Goldstein M, Tishler S, Gore SM, et al. Integration of conservative surgery, radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early stage, node-positive breast cancer: Sequencing, timing and outcome. *J Clin Oncol* 1991;9:1662- 7.
- 75- Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol* 2006;65(5):1353-60.

- 76- Clarke DH, Lee MG, Sarrazin D, Lacombe M, Fontaine F. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:137-45.
- 77- Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, Karim AB. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer *Radiotherapy and Oncology* 1994;30:206-12.
- 78- Vujovic O, Perera F, Dar AR, Stitt L, Yu E, Voruganti SM, et al. Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:869-74.
- 79- Meek AG, Park TL, Weiss TA, Bethune WA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996;200:615-9.
- 80- Nixon AJ, Recht A, Neuberg D, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, et al. The Relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:17-21.
- 81- Froud PJ, Mates D, Jackson JS, Philips N, Andersen S, Jackson SM, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:363-72.
- 82- Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:25-38,1999.
- 83- Veronessi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer*. 1995;31A:1574-9.
- 84- Gage I, Recht A, Gelman R et al. Long-term outcome following breast conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:245-251,1995.

- 85- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41.
- 86- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227–32.
- 87- Celiker R, Kutsal Y G; Kanser Rehabilitasyonu. In: Oğuz H (ed) *Tıbbi Rehabilitasyon Nobel Kitabevi* 1995; sayfa 759-764.
- 88- Marciniak C.M, Sliwa J.A, Spill G, Heinemann A.W, Semik P.E: Functional outcome following rehabilitation of the cancer patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:54-7.
- 89- Rubin P, Special issue: Late effects of normal tissues LENT Consensus conference; including RTOG/EORTC SOMA scales, San Francisco, California. August 26-28, 1992. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;31:1035-1360.
- 90- De Vita, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 4 th edition, Philadelphia:JB Lipincott; 2000.
- 91- Perez C, Brady L. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4 th edition, Raven- Lipincott;2004.
- 92- Bedwinek J, Perez C, Kramer E et al: Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast. *Cancer Clin Trials* 1980;3:1-16.
- 93- Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*; 1979;5:257-261.
- 94- KCA Sneeuw, NK Aaronson, JR Yarnold, M Broderick: Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer. 1. Comparison of patients ratings, observers' ratings and objective assessments. *Radiat and Oncology*, 1992; 25:153-159.
- 95- Al-Ghazal SK, Blamey RW, Stewart J, Morgan AA: The cosmetic outcome in early breast cancer treated with breast conservation. *Eur. J. Surg. Oncol*; 1999;25:6:566-70.

- 96- Taylor M, Perez C, Halverson K: Faktors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:4:753-764.
- 97- Pierquin B, Owen R, Maylin C, Otmezquin Y, Raynal M, Mueller W: Radical radiation therapy of the breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:813-18.
- 98- Borger JH, Kemperman H, Smitt HS et al: Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1073-1081.
- 99- Van Limbergen E, Rinjders A, Van der Schueren E, Lerut T, Christiaens R: Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatment techniques on cosmetic results. *Radiotherapy Oncol.* 1989;16:253-267.
- 100- Gagliardi G, Lax Ingmar, Soderstrom S, Gynes G. Prediction of excess risk of longterm cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 1998;46:63-71.
- 101- Schmidt-Ulrich R, Wazer DE, Tercilla O et al: Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:733-738.
- 102- Sayek İ, Temel Cerrahi, Guneş Kitapevi, 2004.
- 103- Daila S. Gridley, Jerry R. Williams and James M. Slater, “Low-dose/low-dose-rate radiation: a feasible strategy to improve cancer radiotherapy? Review Article”, *Cancer Therapy* Vol 3, 105-130, 2005.
- 104- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish breast cancer cooperative group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641–8.
- 105- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757–70.
- 106- Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Post-mastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539–69.

- 107- Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116–26.
- 108- Gebski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006;98:26–38
- 109- Dickson MG, Sharpe DT. The complications of tissue expansion in breast reconstruction: a review of 75 cases. *Br J Plast Surg* 1987;40:629–35.
- 110- Rosato RM, Dowden RV. Radiation therapy as a cause of capsular contracture. *Ann Plast Surg* 1994;32:342–5.
- 111- Kraemer O, Andersen M, Siim E. Breast reconstruction and tissue expansion in irradiated versus not irradiated women after mastectomy. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1996;30:201–6.
- 112- Yitzchak R, Ullmann Y, Moscona R, et al. Aesthetic results and patient satisfaction with immediate breast reconstruction using tissue expansion: a follow-up study. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:686–91.
- 113- Forman DL, Chiu J, Restifo RJ, Ward BA, Haffty B, Ariyan S. Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants. *Ann Plast Surg* 1998;40:360–4.
- 114- Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:56–8.
- 115- Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, et al. Complications and patient satisfaction following expander / implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;49:713–21.
- 116- Ascherman JA, Hanasono MM, Newman MI, Hughes DB. Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:359–65.
- 117- Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67(2): 177-187
- 118- Hall EJ, Cox, JD: Physical and biologic basis of radiation therapy. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. Ed. Stamathis G., 6. Baski, USA, C.V. Mosby Company, 1989; 1-11.

- 119- Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philadelphia. London: W.B.Saunders 22-42:1995.
- 120-Cooper sir AP. The anatomy and disease of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1845.
- 121- Michael Schaffer, Wiebke Weimer, Susanne Wider, Christina Stulten, Martina Bongartz, Wilfried Budach, Horst-Dieter Becker, "Differential Expression of Inflammatory Mediators in Radiation-Impaired Wound Healing", Journal of Surgical Research, 2002, 107, 93-100.
- 122- Michele Martin Ph.D., Jean-Louis Lefaix Ph.D. and Sylvie Delanian M.D., Ph.D., "TGF- β 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target?", Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2000, Vol 47, No.2, 227-290.
- 123- Bernstein EF, Sullivan FJ, Mitchell JB, Salomon GD, Glatstein E., "Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing.", Clin Plast Surg. 1993 Jul;20(3):435-53.
- 124- Felicia A. Mendelsohn, BA; Celia M. Divino, MD; Ernane D. Reis, MD; Morris D. Kerstein, "Wound Care After Radiation Therapy.", Advances in Skin and Wound Care, Vol 15, No:5, 216-224.
- 125- Cox, J.D.; Stetz, J.; Pajak, T.F., "Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)", Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1995, Vol 31, No.5, 1341-1346.