



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TRİAMSİNOLON ASETONİDİN TAVŞAN YAĞ
NEKROZU MODELİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert DORUK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kemal FINDIKÇIOĞLU

ANKARA

2025

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

**TRİAMSİNOLON ASETONİDİN TAVŞAN YAĞ
NEKROZU MODELİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert DORUK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kemal FINDIKÇIOĞLU

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2024-9652 proje kodu ile desteklenmiştir.

ANKARA

2025



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Mert DORUK
Baba Adı	
Doğum Yeri / Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı / Bilim Dalı	
İhtisas Süresi	
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Triamsinolon Asetonidin Tavşan Yağ Nekrozu Modeli Üzerine Etkileri

JÜRİ KARARI: Tez savunması 03.01.2025 tarihinde yapılmış ve jüri tarafından onaylanmıştır. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim serüvenim boyunca çok kıymetli tecrübelerini sunan ve öğrenme sürecimde desteklerini esirgemeyen, beni daima öğrenmeye ve gelişmeye teşvik eden çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Seyhan Çenetoğlu, Prof. Dr. Osman Latifoğlu, Prof. Dr. M. Sühan Ayhan, Prof. Dr. Serhan Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Gülşen, Doç. Dr. Serhat Şibar ve Doç. Dr. Ayhan Işık Erdal'a**

Tüm asistanlık dönemim boyunca çok değerli bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezi yazma sürecimde katkı ve fikirleriyle yol gösteren çok değerli tez hocam **Prof. Dr. Kemal Fındıkçioğlu'na**

Çalışmamın histolojik değerlendirmelerini yapan Histoloji ve Embriyoloji A.D. öğretim üyesi **Dr. Öğr. Üyesi Süheyla Esra Özkoçer ve Arş. Gör. Dr. Berkay Bağcı'ya**

Çalışmamın radyolojik değerlendirmelerini yapan Radyoloji A.D. öğretim üyesi **Prof. Dr. Murat Uçar ve Arş. Gör. Dr. Alpaslan Özdemir'e**

Asistanlığım boyunca omuz omuza çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma

Bu günlere gelmemde çok emeği olan ve beni her daim destekleyen sevgili eşim **Ece Doruk'a ve değerli aileme** teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yağ Nekrozu	3
2.1.1. Yağ nekrozu tanımı ve tarihi	3
2.1.2. Yağ nekrozu etiyolojisi	4
2.1.3. Otolog yağ grefti sonrası gelişen nekrozun patofizyolojisi	6
2.1.4. Yağ nekrozunda klinik özellikler ve tanı koyma	7
2.1.5. Yağ nekrozu tedavisi	12
2.2. Triamsinolon Asetonid	16
2.3. Yeni Zelanda Tavşan Yağ Anatomisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Gruplar ve Açıklamaları	20
3.2. Cerrahi Prosedür	22
3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Yapılması	31
3.5. Triamsinolon Asetonid'in Hazırlanması ve Enjeksiyonu	33
3.6. Nekrotik Yağ Dokuların Eksizyonu	37
3.7. Histolojik Değerlendirme	38
3.8. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	43
4.1. Makroskobik ve Morfolojik Bulgular	43
4.2. MR Görüntüleme Sonuçları	44
4.3. Histolojik Bulgular	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	56
7. ÖZET	57
8. SUMMARY	59
9. KAYNAKLAR	61
10. ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.

ŞEKİLLER

- Şekil 1: Akut pankreatit olgusundaki yağ nekrozunun makroskopik görüntüsü. Tebeşir benzeri çökeltiiler açıkça görülüyor (sabunlaşma/saponifikasyon). (Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10 ed: Elsevier; 2017.) 4
- Şekil 2: Nekrotik yağ kistinden aspire edilmiş içerik. (Lin JY, Song P, Pu LLQ. Management of Fat Necrosis after Autologous Fat Transplantation for Breast Augmentation. Plast Reconstr Surg. 2018;142(5):665e-73e.)..... 8
- Şekil 3: Eksize edilmiş fibrotik ve kalsifiye nekrotik yağ dokusu. (Lin JY, Song P, Pu LLQ. Management of Fat Necrosis after Autologous Fat Transplantation for Breast Augmentation. Plast Reconstr Surg. 2018;142(5):665e-73e.) 8
- Şekil 4: Madeni para benzeri sklerozan lezyonlar. (Lin JY, Song P, Pu LLQ. Management of Fat Necrosis after Autologous Fat Transplantation for Breast Augmentation. Plast Reconstr Surg. 2018;142(5):665e-73e.)..... 9
- Şekil 5: A: Nükleusu olmayan adipositler ve köpüksü histiyositler. B: Sol taraf dens fibrotik bağ doku, sağ üst taraf hemosiderin yüklü makrofajlar (2. ... Kerridge WD, Kryvenko ON, Thompson A, Shah BA. Fat Necrosis of the Breast: A Pictorial Review of the Mammographic, Ultrasound, CT, and MRI Findings with Histopathologic Correlation. Radiol Res Pract. 2015;2015:613139.)..... 10
- Şekil 6: Yağ nekrozu sınıflandırma sistemi ve tedavi algoritması (Janssen TJ, Wigley CH, Adegbe D, Zoller F, Mosahebi A. The treatment of symptomatic fat necrosis: A review and introduction of a new treatment algorithm. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2023;77:87-93.)..... 12
- Şekil 7: Ultrason yardımlı liposuction, intraoperatif görüntü (Hassa A, Curtis MS, Colakoglu S, Tobias AM, Lee BT. Early results using ultrasound-assisted liposuction as a treatment for fat necrosis in breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2010;126(3):762-8.)..... 14
- Şekil 8: Needle aeration tekniği (Jandali S, Bucky LP. A simplified technique for the management of fat necrosis in autologous breast reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64(6):831-3.)..... 14
- Şekil 9: Tavşan subkütan yağ doku anatomisi. A: İnterskapular bölge. B: İnguinal Bölge (CL: Kraniyal Lob, IsL: Sol interskapular Lob, IsR: Sağ interskapular Lob, InR: Sağ inguinal lob, Sol inguinal lob) (Yonkova P. Dynamics of the development of subcutaneous fat depots in rabbits – a gross anatomical and microscopic study. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2022.)..... 18
- Şekil 10: A: Hematoksilen&Eozin boyama ile 1. Günde multiloküler yağ hücreleri görülürken, 4. Ayda uniloküler beyaz yağ hücreleri görünmektedir. B: UCP1 protein ekspresyonunun 1. Günden 4. Aya kadarki olan değişimi. (Li L, Wan Q, Long Q, Nie T, Zhao S, Mao L, et al. Comparative transcriptomic analysis of rabbit interscapular brown

adipose tissue whitening under physiological conditions. Adipocyte. 2022;11(1):529-49.).....	19
Şekil 11: Anestezik ilaçlar	20
Şekil 12: Deney zaman çizelgesi	21
Şekil 13: Tavşan sırtının ve kulaklarının tıraş edilmiş görüntüsü	22
Şekil 14: Operasyon öncesi yapılmış olan çizimler	23
Şekil 15: İnterskapular bölgede yapılmış insizyon.....	24
Şekil 16: Taralı bölgedeki subkütan yağ doku, üzerindeki deriden künt diseksiyon yardımı ile ayrıldı	25
Şekil 17: Eksize edilmiş interscapular subkütan yağ doku.....	26
Şekil 18: Tavşan kulak dorsumu subperikondrial planda oluşturulmuş poş.....	27
Şekil 19: Otolog yağ greftinin taşıyıcı kabındaki görüntüsü	28
Şekil 20A-D: Otolog yağ greftinin kulak dorsumundaki poşa yerleştirilmesi....	29
Şekil 21: Greft yerleştirildikten sonra insizyonun kapatılmış hali.....	30
Şekil 22: MRG sagittal planda kesit örneği. Tavşan sol kulağındaki otolog yağ grefti beyaz ok ile gösterilmiştir. Tavşan interskapular bölgedeki sağlıklı yağ doku kırmızı ok ile gösterilmiştir.	32
Şekil 23: MRG aksiyel planda kesit örneği. Tavşan sağ ve sol her iki kulağındaki otolog yağ greftleri ok ile gösterilmiştir.....	32
Şekil 24: Kenacort®-A 40 mg/ml ampul.....	33
Şekil 25: 0.5 ml 30G enjektör	34
Şekil 26: TA ve SF'in 1:1 oranda enjektöre çekilmiş hali	34
Şekil 27: Enjeksiyon noktaları	35
Şekil 28: İntralezyonel ilaç enjeksiyonu	36
Şekil 29: Eksize edilmiş yağ nekrozuna ait görüntüler	37
Şekil 30: Hematoksilen-Eozin ile boyanmış histolojik kesit. Adipoz doku ok başı (<), inflamasyon ok (→), fibrozis artı (+), kistik yapılar ise yıldız (*) ile gösterilmektedir.	40
Şekil 31: MassonTrikrom ile boyanmış histolojik kesit. Adipoz doku ok başı (<), inflamasyon ok (→), fibrozis artı (+), kistik yapılar ise yıldız (*) ile gösterilmektedir.	40
Şekil 32: Ayırışma meydana gelen insizyonun basit sütüre edilmiş hali.....	43
Şekil 33: İzlem zamanı ve taraflara göre hacim ölçümü grafiği.....	45
Şekil 34: Kontrol ve deney taraflarına göre histopatolojik skorların grafiği.....	48
Şekil 35: Hematoksilen-Eozin boyamaya ait bir histolojik kesit örneği. Sol taraf kontrol grubu, sağ taraf deney grubu. İnflamasyonun deney grubunda az olduğu görülmekte.	49
Şekil 36: Fosfatidil kolin enjeksiyonu sonrası yağ nekrozu.	51

TABLÖLAR

Tablo 1: Görüntüleme yöntemlerinde sık rastlanan özellikler	11
Tablo 2: İzlem zamanı ve taraflara göre hacim ölçümleri	44
Tablo 3: İzlem zamanlarına göre hacimde meydana gelen değişimler yönünden kontrol ve deney tarafları arasındaki karşılaştırma	45
Tablo 4: İzlem zamanı ve taraflara göre MR nekroz skorları	46
Tablo 5: Kontrol ve deney taraflarına göre histopatolojik skorlar	47



KISALTMALAR

TA – Triamsinolon Asetonid

TGF – Transforming Growth Factor

TNF – Tumor Necrosis Factor

IL – Interleukin

UCP – Uncoupling Protein

ECM – Extracellular Matrix

MRG – Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET-BT – Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi

FDG – Fludeoxyglucose

BT – Bilgisayarlı Tomografi

NSAI – Nonsteroidal Antiinflamatuvar

SF – Serum Fizyolojik

GÜDAM – Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yağ nekrozu, özellikle meme ameliyatlarından sonra cerrahların sıklıkla karşılaştığı bir sorundur. Cerrahların sürekli gündeminde olmasına rağmen net olarak kabul görmüş bir tanımlaması yoktur. Meme dokusunda yağ nekrozu; travma, yağ grefti uygulamaları, radyoterapi, kist aspirasyonu, biyopsi, lumpektomi, küçültme mammoplasti, özdoğu ile meme rekonstrüksiyonu gibi sebeplere bağılı olarak ortaya çıkabilmektedir (1). Yağ nekrozuna bağılı şikayetlerin ve radyolojik görüntülemelerin karsinoma ile benzerlik göstermesi, olası malignitenin ekartasyonunu güç kılmaktadır. Klinik öykü ve görüntüleme yöntemleri ile tanıya gidilse de kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Mikroskop incelemesinde erken dönemde hemoraji, nükleusu olmayan adipositler, köpüksü (lipid yüklü) histiyositler, multinükleuslu büyük hücreler görülürken daha geç dönemlerde fibrozis de eşlik eder (2). Net bir tedavi algoritması olmamakla birlikte, ağrı semptomu olduğunda ilk etapta analjezik ilaçların kullanılması, yanıt alınamaması durumunda cerrahi eksizyon önerilmektedir. Literatürde cerrahi eksizyona alternatif olarak yapılan “Needle Aeration” ve “Ultrason Yardımlı Liposuction” gibi girişimlerle yağ nekrozlarında küçülmeler saptandığı bildirilmiştir (3, 4).

Triamsinolon asetonid (TA), uzun salınımlı, potent, enjektebl bir steroid türevidir. İntravitreal kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (United States Food and Drug Administration – FDA) tarafından onaylanmıştır. Hipertrofik skar, keloid, karpal tünel sendromu, tetik parmak gibi hastalıkların tedavisinde de intralezyonel enjeksiyon yapılarak kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar etkisinin yanında TGF-βs

ilişkili fibrotik genleri baskıladığı, remodellingdeki proteinaz genlerini aktive ettiği yapılan deneysel çalışmalarda saptanmıştır (5).

Hipotez: İntralezyonel uygulamalarda sık kullanılan triamsinolon asetonid yağ nekrozundaki inflamasyonu ve inflamasyonla ilişkili bulguları azaltır.

Amaç: Günümüzde semptomatik yağ nekrozu tedavisinde birinci basamak analjezik ilaç kullanımı olsa da semptomların gerilemediği taktirde cerrahi tedavi planlanmaktadır. Cerrahi tedavinin anestezi, yara iyileşme problemleri, kötü estetik sonuçlar, işe geri dönüş süresinin uzun olması gibi dezavantajları mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, sık görülen semptomatik yağ nekrozunun cerrahi tedavilerine alternatif bir tedavi yöntemi geliştirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

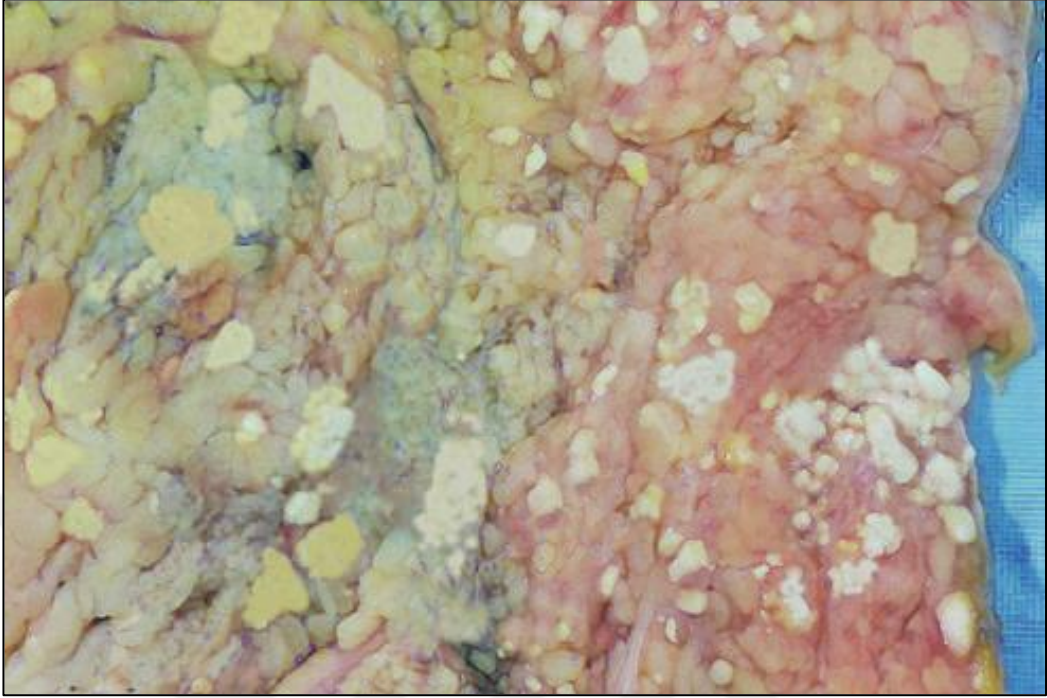
2.1. Yağ Nekrozu

2.1.1. Yağ nekrozu tanımı ve tarihi

Nekroz, hücre zarının parçalandığı ve hücresel enzimlerin dışarı sızıp sonunda hücreyi sindirdiği bir hücre ölümü şeklidir. Nekroz sonrası ölü hücrelerden salınan maddeler tarafından indüklenen, debrisin ortadan kaldırılmasına ve sonraki onarım sürecinin başlatılmasına sebep olan, inflamasyon adı verilen lokal bir reaksiyonu ortaya çıkar.

Tipik (enzimatik) yağ nekrozu, pankreastan salınan aktif lipazların, periton boşluğundaki yağ yıkımını ifade eder. Bu genellikle akut pankreatitte meydana gelir. Asiner hücrelerden salınan pankreatik enzimler, peritonda bulunan yağ hücrelerindeki trigliserit esterlerini parçalar. Açığa çıkan yağ asitleri kalsiyum ile birleşerek tebeşir benzeri (sabunlaşma/saponifikasyon) çökeltiler oluşturur (Şekil 1) (6).

Travmatik yağ nekrozu tanımlaması ise 1920 yılında Lee ve Adair tarafından yapılmıştır. Paylaştıkları olgu sunumundaki iki hastanın da klinik öyküleri benzerdir. Geçmişinde meme dokusuna travma öyküsü olan iki hasta, memede ele gelen kitle sebebiyle hastaneye başvurmuştur. Kanser ön tanısıyla opere edilen hastaların patolojik incelemesinde kanser dokusu saptanmamış olup nekrotik yağ hücreleri, fibrozis ve inflamasyon saptanmıştır (7). Travmatik yağ nekrozu sıklıkla memede görülse de ekstremitelerde, karın dokusunda, cilt altı yağ dokusunda karşımıza çıkabilmektedir (8, 9).



Şekil 1: Akut pankreatit olgusundaki yağ nekrozunun makroskopik görüntüsü. Tebeşir benzeri çökeltiiler açıkça görülüyor (sabunlaşma/saponifikasyon). (Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10 ed: Elsevier; 2017.)

2.1.2. Yağ nekrozu etiyolojisi

Yağ nekrozu, memede görülen benign lezyonların %2,75'ini oluşturur (2). Genellikle travmaya bağlı meydana gelse de bazen idiyopattiktir. Bazı hastalıklar, ilaç kullanımına bağlı da meydana gelebilmektedir. Travma, bir kaza sonucu veya iyatrojenik (geçirilmiş cerrahi) olabilir. Trafik kazalarına bağlı emniyet kemeri yaralanmaları sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (10). Obezite, sigara kullanımı, kemoterapi/radyoterapi, antikoagülan kullanımı, enfeksiyon varlığı yağ nekrozu oluşma riskini arttırmaktadır (11).

Yağ grefti uygulamaları, kist aspirasyonu, biyopsi, lumpektomi, küçültme mamoplasti, özduku ile meme rekonstrüksiyonu, duktal ektazi, radyoterapi,

warfarin kullanımı, enfeksiyonlar da yağ nekrozu oluşumuna sebebiyet verebilmektedir (2).

Yağ grefti uygulaması, vücudun bir bölümünden liposuction ile yağ alınıp başka bir yere enjekte edilmesiyle yapılır. Yağ grefti, özellikle meme rekonstrüksiyonunda (implant veya flep ile) "step-off deformitesi" olarak bilinen kontur deformitesinin yönetiminde oldukça yararlıdır. Ayrıca yağ grefti uygulamaları radyasyon veya deri koruyucu mastektomi sonrası çevredeki cilt kalitesini iyileştirebilir, cilt altı yağ veya meme dokusu az olan bir hastada implant görünürlüğünü azaltabilir, önceki meme yağ nekrozunun çıkarılmasıyla oluşan defektleri doldurabilir (12).

Yağ nekrozu, yağ grefti sonrası yaygın olarak görülen bir sonuçtur. Graft olarak yerleştirilen yağ dokunun kan akışı rastgeledir, çevre dokulardan difüzyon ile beslenir. Birden fazla yağ greftleme tekniği olsa da, hangisinin üstün olduğuna dair bir fikir birliği yoktur (13, 14). Tekniklere bakılmaksızın, yağ grefti sonrası bildirilen yağ nekrozu oranları %2 ile %18 arasındadır (15-17). Yaş, vücut kitle indeksi, malign tümör evresi, sigara kullanımı, radyasyon, greft alınma yeri veya teknik değişkenler (yağ/tumescent hacmi, enjektör aspirasyonu veya liposuction pompası, kanülün tipi, boyutu) gibi tek bir değişkenin yağ nekrozunun gelişimini arttırdığına veya azalttığına dair bir bilgiye saptanamamıştır (18, 19). Ancak çalışmalar, yağ hücresi yıkımının doğrudan ex vivo geçirilen zamanla ilişkili olduğunu göstermektedir; bu nedenle yağın enjeksiyonu, greft elde edildikten mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır (18, 20).

2.1.3. Otolog yağ grefti sonrası gelişen nekrozun patofizyolojisi

Otolog yağ grefti sonrası gelişen yağ nekrozu, çoklu inflamatuvar faktörlerin hücreleri etkilemesi sonucu oluşur. Patogenezinde iskemi ve hipoksi, beyaz yağın kahverengileşmesi (fat browning) ve sonrasında gelişen fibrozis vardır. Yağ grefti alıcı bölgeye yerleştirildikten sonra ilk aşamada (özellikle ilk 1 ay) çevre dokulardan difüzyon ile beslenir. Ardından neovaskülarizasyon gerçekleşir. Daha önceki çalışmalarda yağ greftlemesi sonrası, çevre dokudan yeterli besin sağlanamadığında yağ hücrelerinin likefaksiyona uğrayıp öldüğü bildirilmiştir (21). Yağ doku hipoksiye oldukça duyarlı dokudur (22). Hipoksi durumunda, mevcut mikro çevresel duruma adaptasyon amacıyla özellikle TNF- α ve IL-6 inflamatuvar ajanlar salınır. Bunlar da yağ dokusuna zarar verir (23).

Temelde kahverengi ve beyaz olmak üzere iki çeşit yağ dokusu vardır. Kahverengi yağ dokusu vücutta ısı regülasyonunda görevli iken beyaz yağ doku enerji metabolizmasında görevlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bej yağ dokusu olduğu saptanmıştır. Bej yağ dokusu da tıpkı kahverengi yağ dokusu gibi UCP-1 ekspresyonu sahiptir ve bol miktarda mitokondri içermektedir. Beyaz yağ dokusuna göre daha yüksek metabolik aktiviteye sahiptir ve ısı regülasyonunda görevlidir. Yapılan çalışmalarda, inflamasyonda IL-6 seviyesinde artma ve M2 makrofaj aktivitesine bağlı olarak greftleme sonrası beyaz yağın kahverengileşmeye (browning) başladığı, bunun da nekroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Kahverengileşen yağdaki metabolik aktivite fazla olduğu için mikro çevredeki hipoksi ortamını daha da arttırır ve kısır döngüye yol açar (23).

2.1.4. Yağ nekrozunda klinik özellikler ve tanı koyma

Yağ nekrozu, benign insidental bulgulardan meme kanserini düşündürecek bulgulara kadar geniş yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Nodül şeklinde elle palpe edilebilir ancak çoğu zaman asemptomatiktir. Ekimoz, eritem, meme başı retraksiyonu veya karsinomayı düşündürecek lenfadenopati eşlik edebilir. Genellikle yüzeysel dokularda ve subareolar bölgede karşımıza çıkmaktadır. Yağ nekrozu ile ilişkili bulgular zaman içerisinde büyüyebilir veya gerileyebilir (25).

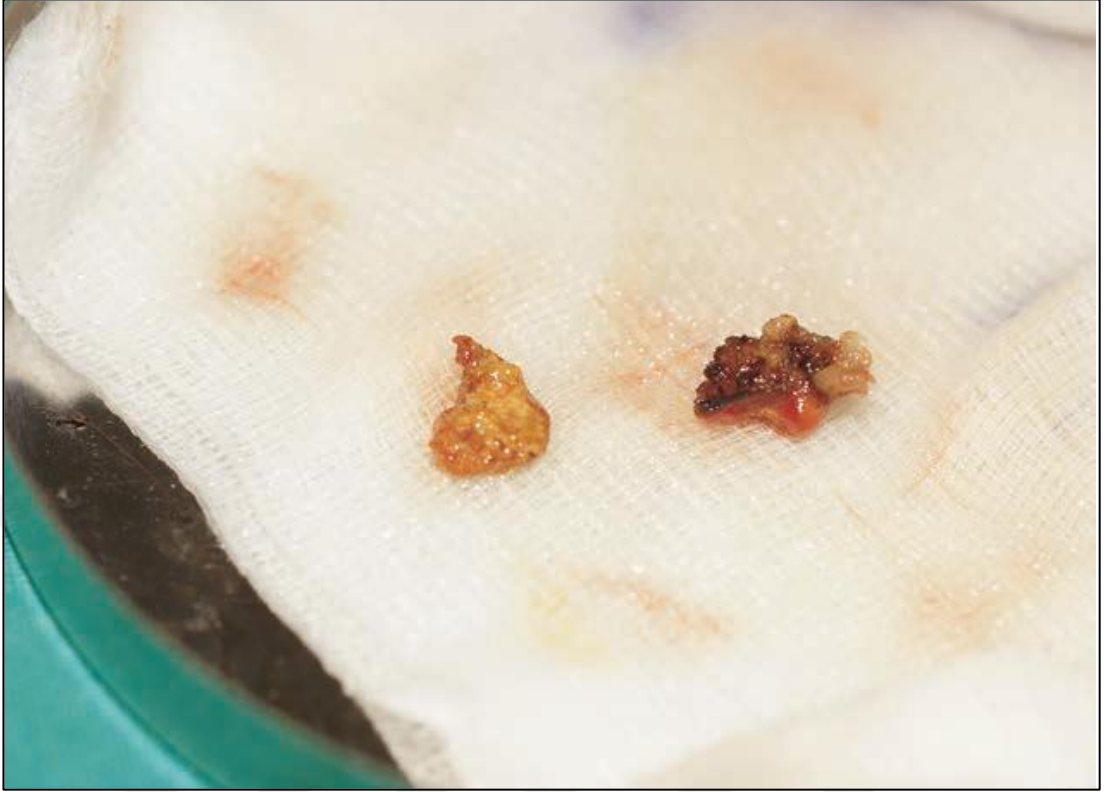
Tanı koymada altın standart histopatolojik değerlendirmedir (23). Yağ nekrozu makroskopik olarak birden farklı şekilde (yağ kisti, kalsifikasyon, sklerozan nodül, büyük kitleler) karşımıza çıkabilmektedir. Yağ kistleri (Şekil 2) palpasyonda yumuşak ve hareketlidir. Kistler, yağ nekrozunun çoğunluğunu temsil eder. Aspire edildiğinde sarımsı renkte sıvı içerik gelir. Kalsifiye nodüller (Şekil 3) palpasyonda serttir, mobil veya çevre dokuya fikse olabilmektedir. Sklerozan nodüller (Şekil 4) ise cilt altında yüzeysel olarak bulunurlar. Genellikle sınırları düzenli olmayan, fikse ve sert, madeni para benzeri (flat coin-like) lezyonlardır (26).



Şekil 2: Nekrotik yağ kistinden aspire edilmiş içerik. (Lin JY, Song P, Pu LLQ. Management of Fat Necrosis after Autologous Fat Transplantation for Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(5):665e-73e.)

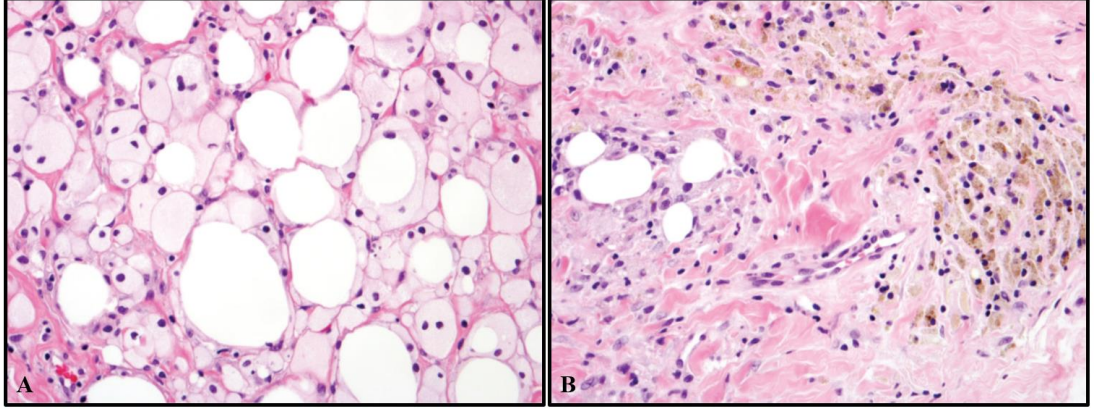


Şekil 3: Eksize edilmiş fibrotik ve kalsifiye nekrotik yağ dokusu. (Lin JY, Song P, Pu LLQ. Management of Fat Necrosis after Autologous Fat Transplantation for Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(5):665e-73e.)



Şekil 4: Madeni para benzeri sklerozan lezyonlar. (Lin JY, Song P, Pu LLQ. Management of Fat Necrosis after Autologous Fat Transplantation for Breast Augmentation. Plast Reconstr Surg. 2018;142(5):665e-73e.)

Yağ nekrozunda mikroskopik bulgular lezyonun oluşum zamanına bağlıdır. Yeni hasar görmüş bir yağ hücresi öncelikle çekirdeğini kaybeder, ardından yerlerini köpüksü (lipit yüklü) histiyositler ve multinükleuslu dev hücreler alır. Hemosiderin yüklü makrofajlar kanamanın kanıtı olmaktadır. Histiyositlerin degranülasyonu plazma hücreleri ve lenfositlerin interstisyel alana infiltrasyonunu aktive eder. İmmün boyamada CD68'in varlığı ve pansitokeratin yokluğu karsinoma dışlamak için kullanılabilir, köpüksü histiyositlerin varlığı da bu tanıyı destekler. Fibrozis 2-4 hafta sonra, vaskülarize dokunun çekilmesiyle görünür hale gelir. Kalsifikasyon ise en az 6-12 aylık nekrotik dokularda görülebilir (Şekil 5) (2, 27).



Şekil 5: A: Nükleusu olmayan adipositler ve köpüksü histiyositler. B: Sol taraf dens fibrotik bağ doku, sağ üst taraf hemosiderin yüklü makrofajlar (2. Kerridge WD, Kryvenko ON, Thompson A, Shah BA. Fat Necrosis of the Breast: A Pictorial Review of the Mammographic, Ultrasound, CT, and MRI Findings with Histopathologic Correlation. Radiol Res Pract. 2015;2015:613139.)

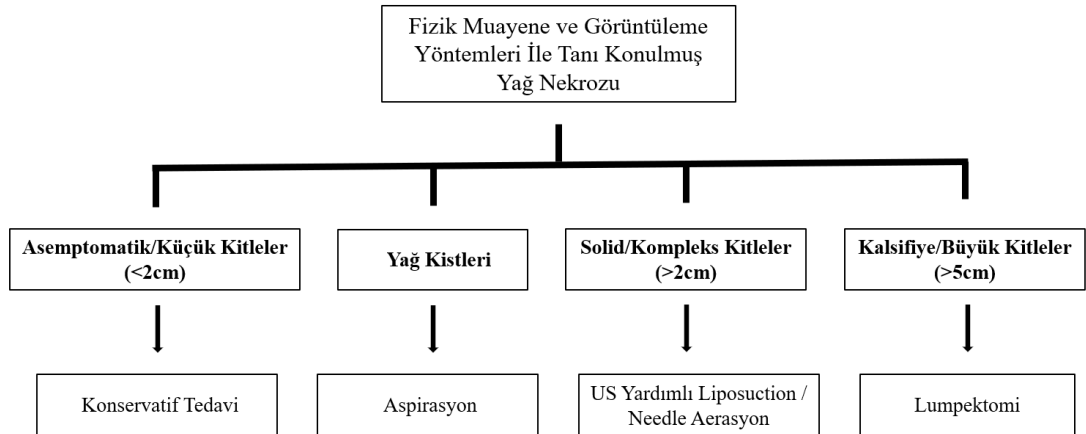
Görüntüleme yöntemleri de yağ nekrozu tanısı koymaya yardımcıdır. Görüntüleme yöntemlerinde çok farklı bulgular verebilmektedir. MRG histoloji ile uyum içindedir, inflamasyon, likefaksiyona uğramış yağ, fibrozis derecesini gösterebilir. Ayrıca periferik yerleşimli lezyonları oldukça iyi gösterir. Mamografi spesifik bir görüntüleme yöntemi olsa da ultrason tanı koymaya çok daha yardımcı bir tetkiktir. PET-BT’de inflamatuvar hücrelerin artmış metabolik aktivitelerine bağlı olarak FDG tutulumu artmış olarak saptanmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde sık saptanan özellikler Tablo 1’de özetlenmiştir (2).

Mamografi	1- Kalsifikasyon veya benign lezyon görünümünden malign lezyon görünümüne kadar geniş yelpazede olabilir. 2- Saptanan kitleler aşağıdaki özellikleri içerebilir. a. Radyolüsen ince kapsül b. Radyolüsen ve dens kapsül c. Dens ve çevresi sınırlandırılmış kitle d. Sınırları belirsiz kitle e. Spiküle sınırları olan kitle
Ultrason	1- İki farklı yaygın görünüm vardır a. Kitle (anekoik, hipoekoik, izoekoik, hiperekoik lezyon. Gölgeleme olabilir veya olmayabilir. b. Ekojenitesi artmış subkütan yağ doku (kist olabilir veya olmayabilir) ve yapısal distorsiyon
BT	1- Likefaksiyona uğramış yağ çevre dokulardan ayırt edilemez 2- Fibrozis, fibroglandüler doku ve çizgisel fibröz bantlara benzer 3- İnflamasyon kontrastlı çekimlerde daha iyi görünür
PET-BT	1- İnflamasyonda artmış metabolik aktiviteye bağlı FDG tutulumunda artış vardır 2- TRAM flep ile rekonstrüksiyonda artmış tutulum görülür
MRG	1- İnflamasyon, likefaksiyona uğramış yağ ve fibrozis derecesine göre geniş spektrumda görüntü 2- İnflamasyonun yoğunluğuna göre kontrastlı çekim ile görüntülerde iyileşme olur 3- Yağ kistinde en sık karşılan görüntü, T1 sekansında yuvarlak veya oval hipointens kitle 4- Genellikle normal meme dokusuyla izointens görünümündedir 5- STIR görüntülerde, çevre dokuya göre hipointens “Black Hole / Karadelik” görüntüsü vardır 6- İnce, kalın, irregüler ve spiküle çıkıntıları ile maligniteyi taklit edebilir

Tablo 1: Görüntüleme yöntemlerinde sık rastlanan özellikler

2.1.5. Yağ nekrozu tedavisi

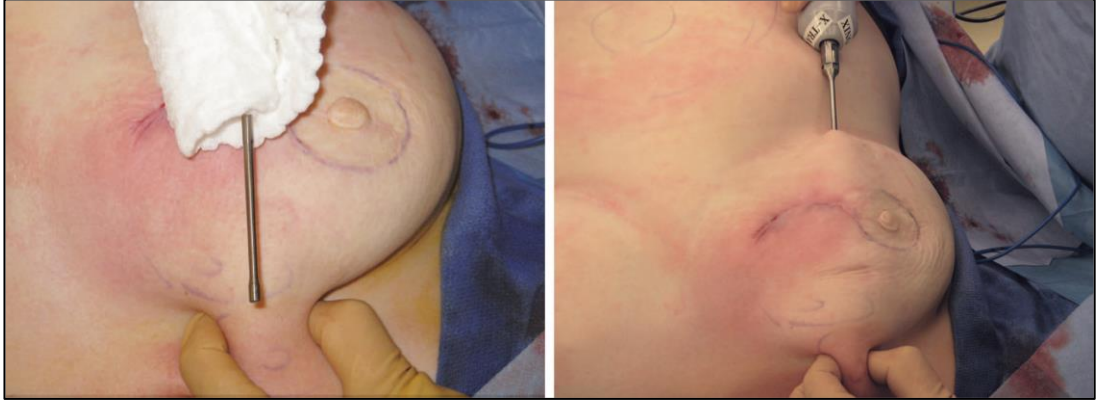
Semptomatik yağ nekrozunun tedavisinde altın standart yöntem eksizyondur. Bu yaklaşım güvenli etkili olmasına rağmen işlem sonrası bölgede kontür düzensizlikleri olabilmektedir. Oluş şekline göre (kist, nodül, kalsifikasyon vs.) cerrahi veya cerrahi dışı konservatif tedaviler tanımlanmıştır. Tim Janssen ve arkadaşları yaptıkları sistemik incelemede tedavi algoritması geliştirmek ve yağ nekrozunu daha kolay yönetebilmek adına yeni bir sınıflandırma sistemi tanımlamışlardır (Şekil 6) (11).



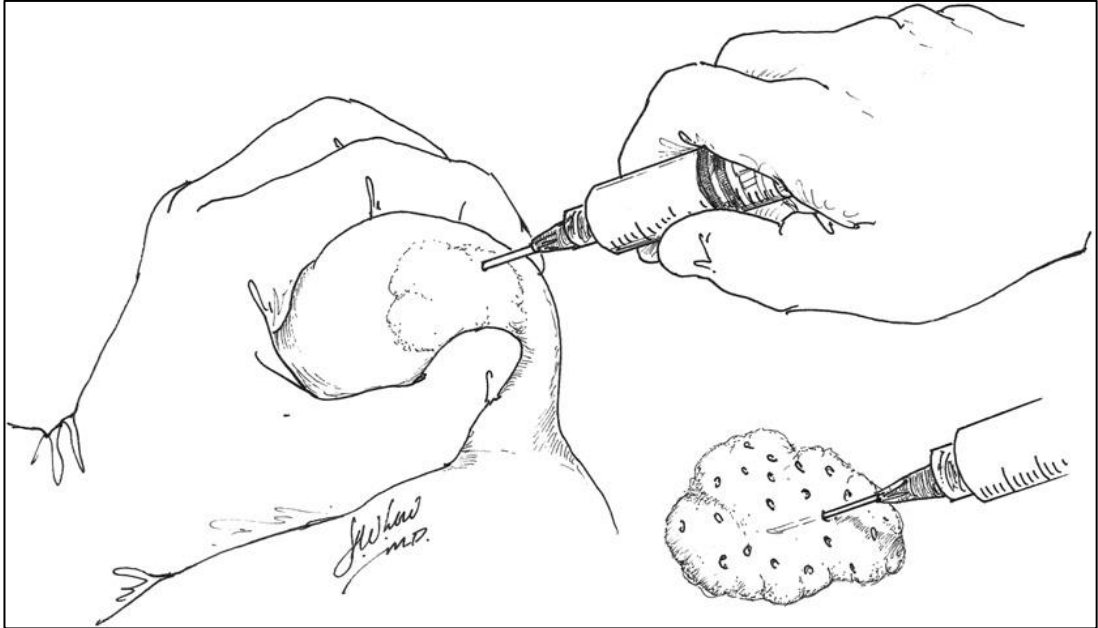
Şekil 6: Yağ nekrozu sınıflandırma sistemi ve tedavi algoritması (Janssen TJ, Wigley CH, Adegbie D, Zoller F, Mosahebi A. The treatment of symptomatic fat necrosis: A review and introduction of a new treatment algorithm. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2023;77:87-93.)

Boyutu 2 cm'den küçük semptomatik veya asemptomatik lezyonlar konservatif olarak tedavi edilebilir (3, 26). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, yağ nekrozunun 10 yıllık seyrini incelenmiş ve %61.9'unun kendiliğinden gerilediği, küçük lezyonların çok daha kısa sürede gerilediği saptanmıştır (28). Düzenli aralıklarla masaj yapmanın semptomlarda iyileşme sağladığı saptanmıştır (29). Ağrı kontrolü, mümkün olduğunca NSAI ilaçlar ile, yeterli olmadığı durumlarda kısa süreli opioid analjezikler ile sağlanabilmektedir (30-32).

Yağ kistleri, genellikle 18G iğne yardımıyla basit aspirasyon yapılarak tedavi edilebilir (4, 33, 34). Büyük kistik lezyonlarda daha büyük kanüller ile birkaç kez aspirasyon işlemi tekrarlamak gerekli olabilmektedir (26). İki cm'den daha büyük semptomatik kitleler genellikle invaziv tedavi gerektirmektedir (26). Ultrason yardımlı liposuction, orta büyüklükteki solid ve kompleks yağ nekrozu tedavisinde etkili bir yaklaşımdır (Şekil 7) (3). Bu teknikte termal yanık oluşturmamaya dikkat edilmelidir, ayrıca geniş bölgede bulunan yağ nekrozu alanları için tekrarlayan girişimler gerekli olabilmektedir. İğneleme tekniği (needle aeration), ofis şartlarında lokal anestezi altında yapılabilen basit bir tekniktir. Bu teknik ile yağ nekrozunu çevreleyen fibrotik dokuda delikler açılarak inflamatuvar hücrelerin nodülün içerisine girmesi, böylece debrisin temizlenmesi sağlanmaktadır (Şekil 8) (4).



Şekil 7: Ultrason yardımlı liposuction, intraoperatif görüntü (Hassa A, Curtis MS, Colakoglu S, Tobias AM, Lee BT. Early results using ultrasound-assisted liposuction as a treatment for fat necrosis in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(3):762-8.)



Şekil 8: Needle aeration tekniği (Jandali S, Bucky LP. A simplified technique for the management of fat necrosis in autologous breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(6):831-3.)

Kalsifiye 5 cm'den büyük lezyonlar tek etkili tedavi yöntemi cerrahi eksizyondur. Ancak; büyük nekrotik alanların eksizyonu genellikle kötü kozmetik sonuç, kontur deformitelerine sebep olmaktadır. Bu deformiteleri düzeltmek için de tekrarlayan cerrahi girişimler gerekli olabilmektedir. Cerrahi eksizyondan önce daha az invaziv tedavi seçenekleri ve hastanın cerrahiye uygunluğu değerlendirilmelidir (35-37).



2.2. Triamsinolon Asetonid

Glukokortikosteroidler inflamatuvar kökenli hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır etkin biçimde kullanılmaktadır. Etkilerini nükleer reseptörlerini aktive eder gösterirler. Periferik lökositlerin konsantrasyonu, dağılımı ve işlevini, inflamasyonla ilgili sitokinleri ve kemokinleri baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Kısa etkili tek doz steroid enjeksiyonundan sonra dolaşımdaki nötrofillerin konsantrasyonu artarken, lenfosit, eozinofil, bazofil ve monositlerin konsantrasyonu azalır. Nötrofillerdeki artış hem kemik iliğindeki üretimin artmasıyla hem de ekstrasvazasyonun azalmasıyla olur. Böylece net etki inflamatuvar bölgede nötrofillerin azalmasıyla sonuçlanır. Lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofillerdeki azalma ise başlıca vasküler yaktan lenfoid dokuya hareket etmeleriyle oluşur (38). Steroidler, fibroblast apoptozunun artması, kolajenaz üretiminin artması ve fibroblast proliferasyonunun azalması gibi çeşitli antiproliferatif etkilere de sahiptir (39). Yapılan bir çalışmada TGF- β s ilişkili fibrotik genleri baskıladığı, remodelingdeki proteinase genlerini aktive ettiği saptanmıştır (5).

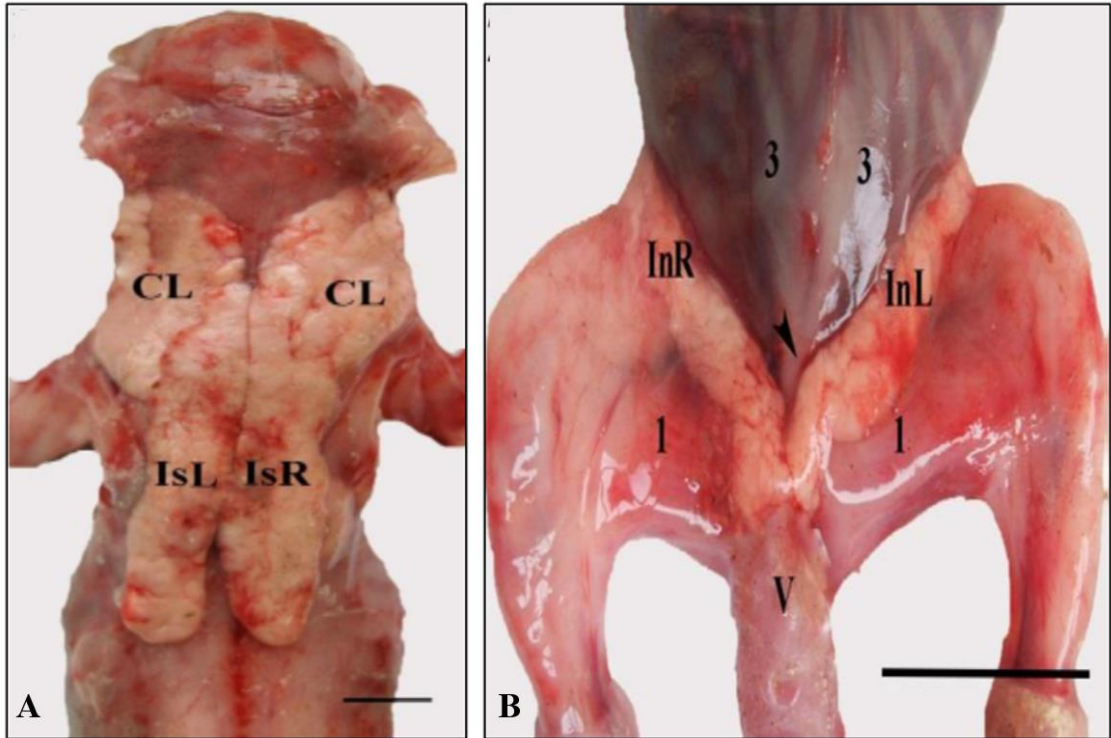
TA sentetik bir glukokortikosteroiddir. Potensi prednizolon ve metilprednizolona benzer olup hidrokortizonun 5 katı antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir. Oral, enjektabl, topikal formları mevcuttur. Alopesi areata, diskoid lupus eritamatozus, keloid, hipertrofik skar, liken planus, kronik liken simpleks, aponöroz veya tendonların kistik lezyonlarının tedavisinde intralezyonel olarak kullanımı mevcuttur (40).

TA intralezyonel uygulamasının; telenjektazi, cilt atrofisi, hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, cilt ülseri gibi lokal yan etkileri yanında Cushing Sendromu gibi sistemik yan etkileri de olabilmektedir (41-44). TA enjeksiyonu çevredeki normal cilde yapılırsa lokal yan etki riski de artmaktadır (45).



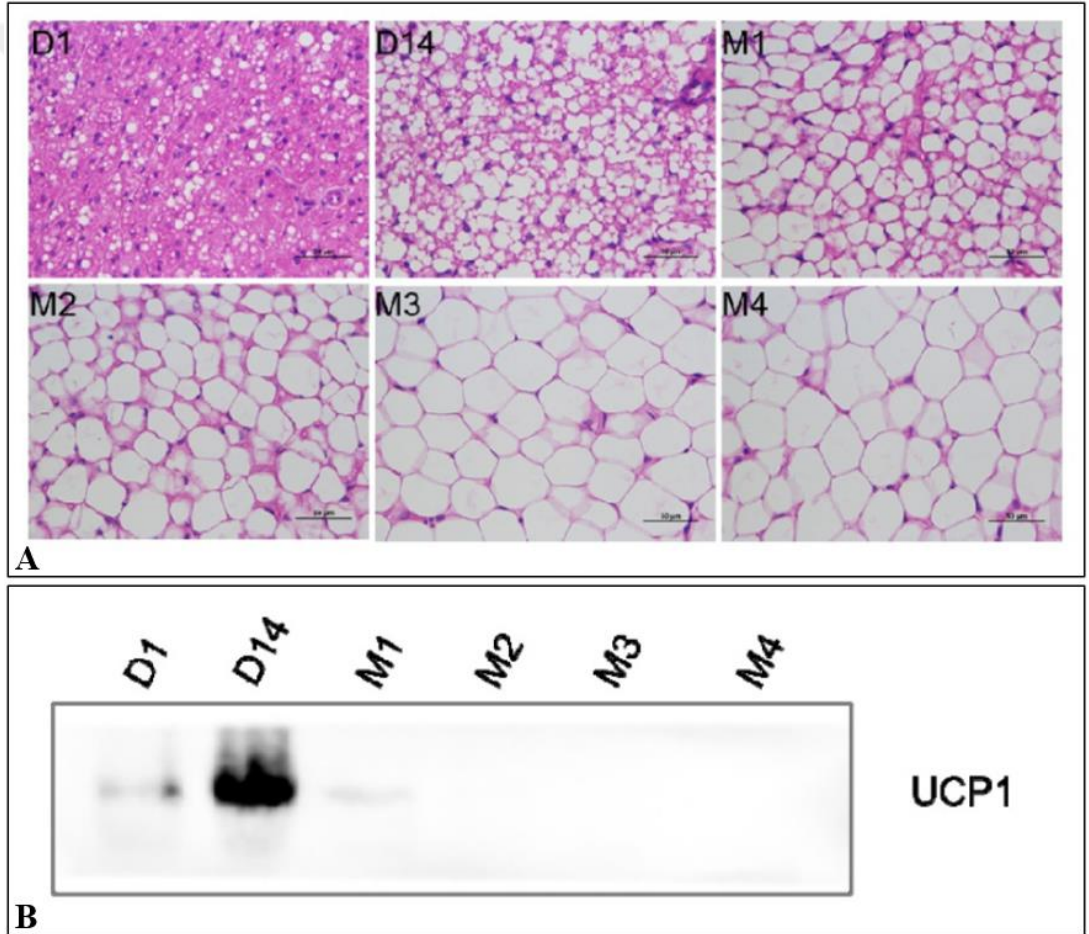
2.3. Yeni Zelanda Tavşan Yağ Anatomisi

Tavşanlarda da insanlarda olduğu gibi, kahverengi ve beyaz olmak üzere başlıca 2 farklı yağ dokusu bulunur. Bu yağ dokular subkütan dokuda ve visseral organlarda bulunur. Diğer evcil hayvanlardan ve insanlardan farklı olarak, subkütan yağ doku interskapular ve inguinal bölgede konsantrik halde bulunur. Bu sebeple altında bulunan kas ve fasyalarından kolaylıkla diseke edilebilir (Şekil 9) (46).



Şekil 9: Tavşan subkütan yağ doku anatomisi. A: İnterskapular bölge. B: İnguinal Bölge (CL: Kraniyal Lob, IsL: Sol interskapular Lob, IsR: Sağ interskapular Lob, InR: Sağ inguinal lob, Sol inguinal lob) (Yonkova P. Dynamics of the development of subcutaneous fat depots in rabbits – a gross anatomical and microscopic study. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2022.)

Tavşanlardaki bu interskapular ve inguinal yağ dokusu doğum sonrası kahverengi yağ dokusu iken zaman ilerledikçe beyaz yağ dokusuna dönüşmektedir. 2022 yılında yapılan histolojik ve sitometrik çalışmada bu dönüşüm kanıtlanmıştır. Tavşanlar 4 aylık olduktan sonra yağ dokularında yapılan histolojik incelemede tüm yağ dokunun beyaz yağ dokuya dönüştüğü, UCP1 protein ekspresyonunun saptanmadığı görülmüştür (Şekil 10) (47).



Şekil 10: A: Hematoksilen&Eozin boyama ile 1. Günde multiloküler yağ hücreleri görülürken, 4. Ayda uniloküler beyaz yağ hücreleri görünmektedir. B: UCP1 protein ekspresyonunun 1. Günden 4. Aya kadarki olan değişimi. (Li L, Wan Q, Long Q, Nie T, Zhao S, Mao L, et al. Comparative transcriptomic analysis of rabbit interscapular brown adipose tissue whitening under physiological conditions. *Adipocyte*. 2022;11(1):529-49.)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 24.05.2024 tarihli toplantıda **G.Ü.ET-24.061** kod numarası ile etik kurul onayı almış olup, deney Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde (GÜDAM) gerçekleştirildi.

3.1. Gruplar ve Açıklamaları

Çalışmada toplam ağırlıkları 4000-4500 gram arasında olan, en az 4 aylık, 10 adet Yeni Zelanda türü erkek tavşanlar kullanıldı. Çalışma, her tavşanın bir kulağı deney grubu diğer kulağı ise kontrol grubu olacak şekilde tasarlandı.

Anestezi için %10'luk ketamin HCl (45mg/kg-Ketalar® intramuskuler) ve %2'lik ksilazin HCl (5mg/kg xylazınbio® intramuskuler) kullanılmıştır (Şekil 11).



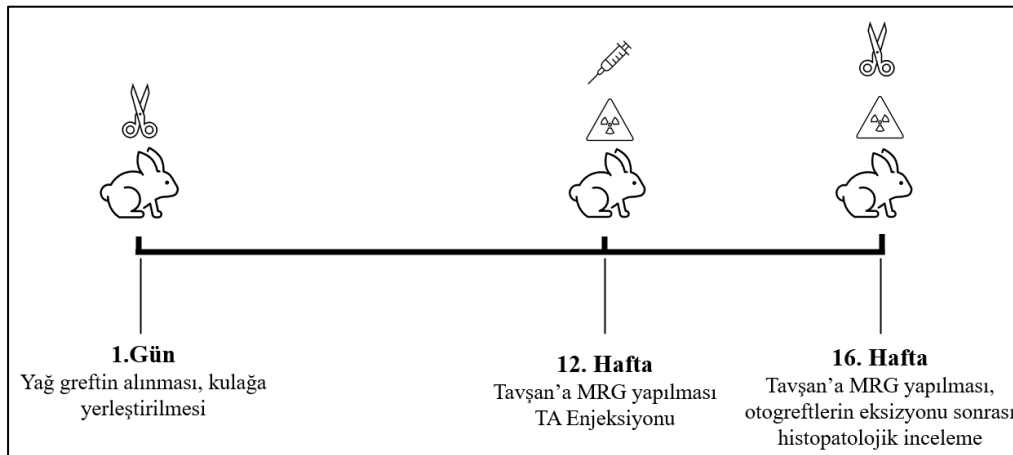
Şekil 11: Anestezik ilaçlar

İlk aşamada, sedasyon anestezi altında her tavşanın interskapular bölgesindeki subkütan yağ dokuları, iki kulağına da otogreft olarak subperikondriyal planda yerleştirildi. Denekler $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta 12 saat aydınlık ve karanlık periyotları olan, hava akımı açısından uygun şartlarda ve uygun kafeslerde serbest yem ve su ile beslenerek barındırılmıştır. Her kafeste 1 hayvan bulunacak şekilde uzman veterinerler tarafından izlenmiştir. Barınma süresince herhangi bir denek kaybı olmamıştır.

12 hafta boyunca yağ dokuların nekroza gitmesi beklendikten sonra her bir tavşanın kulaklarına MRG yapıldı. MRG sonrası her tavşanın, yazı tura ile belirlenen kulağına intralezyonel olarak TA enjekte edildi.

TA enjeksiyonu sonrası 4 hafta beklenildikten sonra her bir tavşanın kulaklarına ikinci kez MRG yapıldı. MRG sonrası her bir tavşanın kulağına yerleştirilen nekroza gitmiş greft dokuları eksize edildi, histolojik incelemeye gönderildi. Sonrasında tüm tavşanlar intrakardiyak ilaç doz aşımı ile feda edildi.

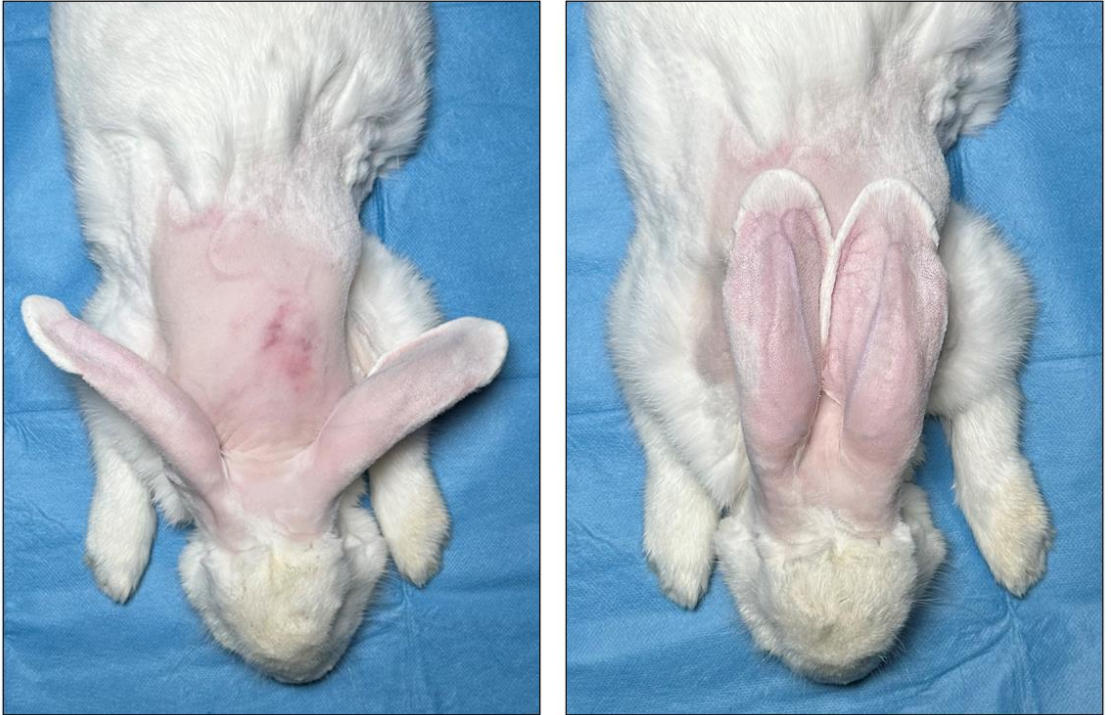
Deney zaman çizelgesi Şekil 12’de paylaşılmıştır.



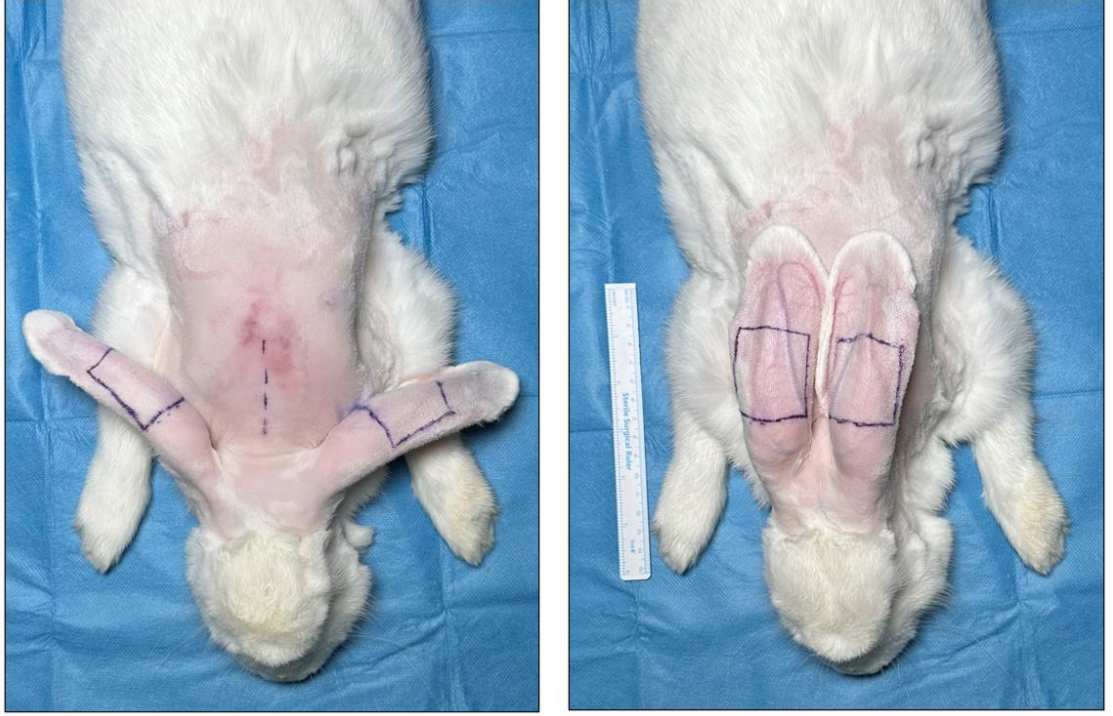
Şekil 12: Deney zaman çizelgesi

3.2. Cerrahi Prosedür

Tavşanlara uygulanan anestezi (intramusküler %10'luk ketamin HCl 45mg/kg ve %2'lik ksilazin HCl enjeksiyonu) yeterli etkinliğe ulaşınca, tavşanların interskapular bölgesi ve her iki kulağının dorsal yüzü tıraş edildi, yıkandı ve oktenidin dihidroklorür ile antisepsi uygulandı (Şekil 13). Gerekli durumlarda anestezik ilaç ek doz olarak verildi. Pozisyon verildi, insizyon hatları ve cerrahi diseksiyon yapılacak olan bölgeler kalem ile işaretlendi (Şekil 14). Cerrahi yapılacak olan bölgeler steril örtü ile izole edildi.



Şekil 13: Tavşan sırtının ve kulaklarının tıraş edilmiş görüntüsü

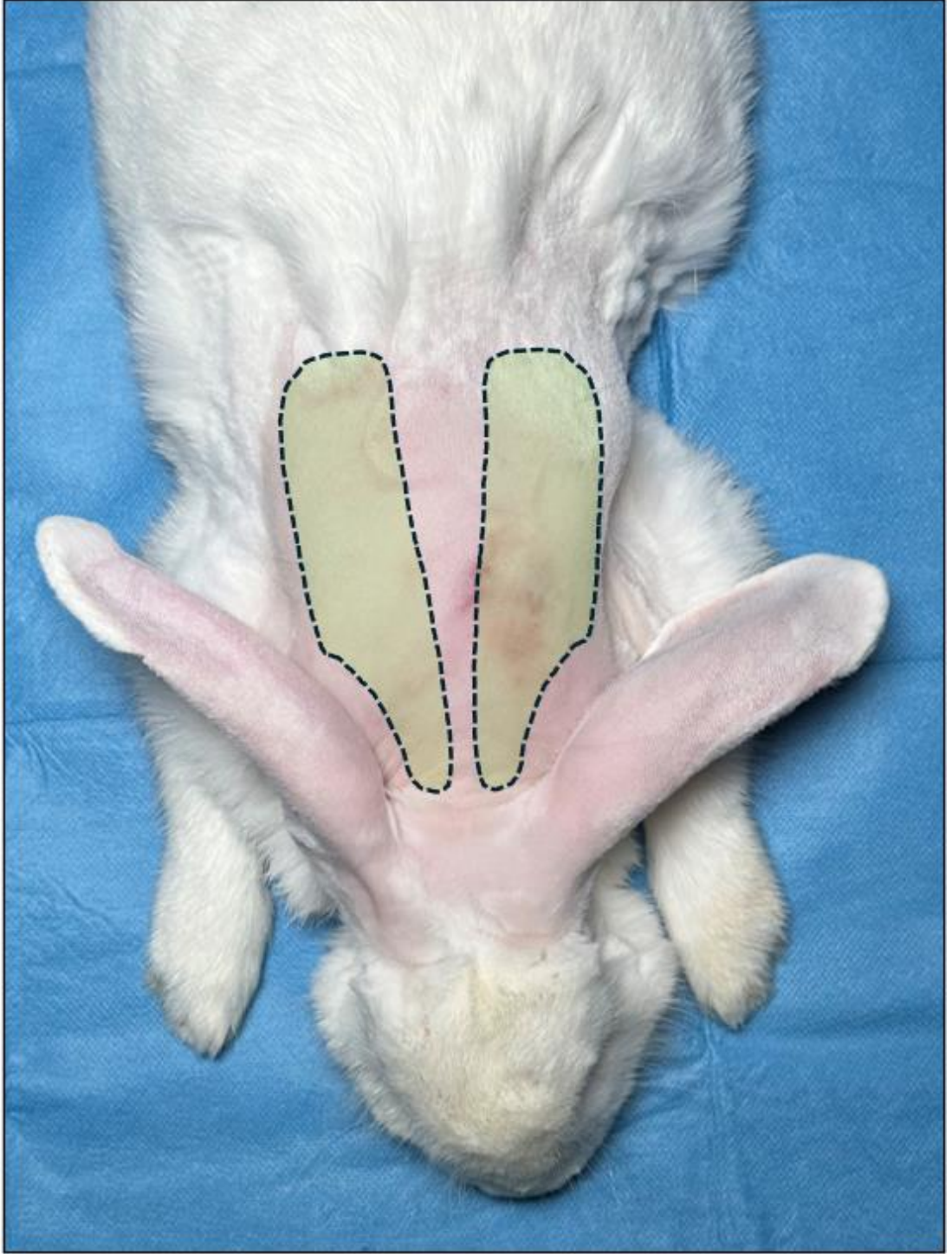


Şekil 14: Operasyon öncesi yapılmış olan çizimler

Yağ grefti eldesi için interskaluplar bölge orta hatta, 15 numara bistüri yardımı ile 4 cm'lik insizyon yapıldı (Şekil 15). Dermise yapılan tam kat kesi sonrası, dermis ve altındaki subkütan yağ dokusu künt diseksiyon ile Şekil 16'da gösterilen alanlar kadar birbirinden ayrıldı. İzole edilen konsantrik yağ dokular, hemen altındaki kas ve fasyasından künt diseksiyon yapılarak ayrıldı ve eksizye edildi (Şekil 17).



Şekil 15: İnterskapular bölgede yapılmış insizyon.



Şekil 16: Taralı bölgedeki subkütan yağ doku, üzerindeki deriden künt diseksiyon yardımı ile ayrıldı

Tavşanların kulak dorsumunda, en kraniyal noktanın 7cm kaudalinde, greftin yerleştirileceği 4 x 4 cm'lik bir poş planlandı (Şekil 14). Cerrahi poşun medial kenarına 4 cm'lik insizyon ile kıkırdak dokuya kadar düşüldü. Freer elevatör yardımı ile poş, subperikonrial planda oluşturuldu. Ardından diğer kulağa da aynı işlemler uygulandı (Şekil 18).

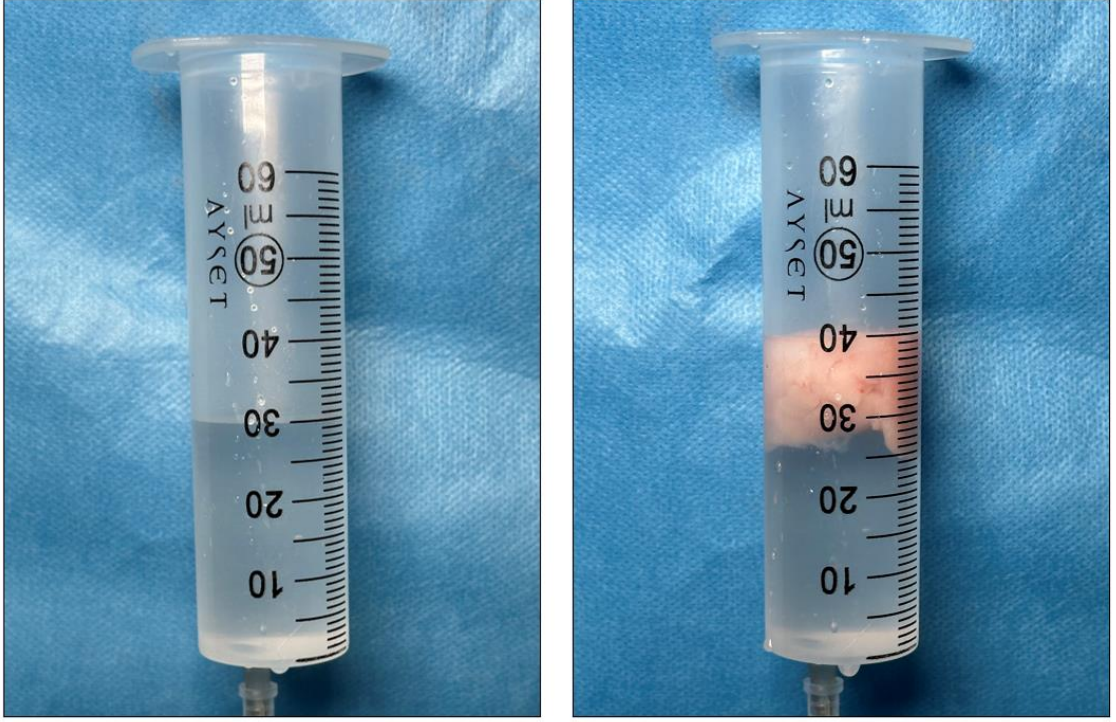


Şekil 17: Eksize edilmiş interscapular subkütan yağ doku.



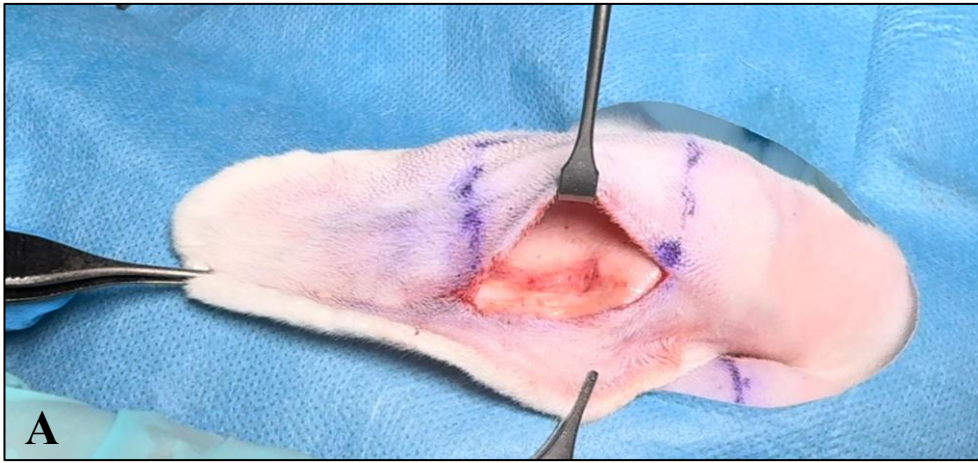
Şekil 18: Tavşan kulak dorsumu subperikondrial planda oluşturulmuş poş

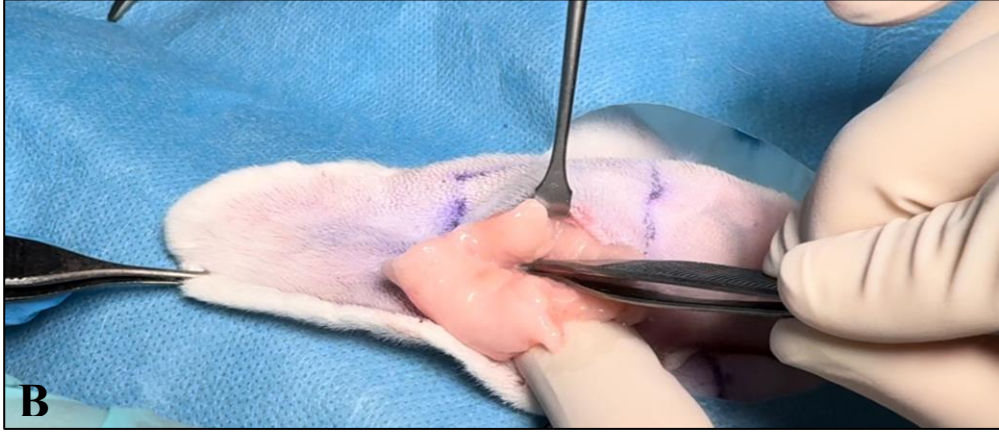
Elde edilen yağ greftlerinden, 20 numara bistüri yardımı ile taşıırma kabında 10 ml suyu taşıracak hacimde parçalar alındı (Şekil 19).



Şekil 19: Otolog yağ greftinin taşıma kabındaki görüntüsü

Bu parçalar otogreft olarak her iki kulakta hazırlanmış olan poşlara yerleştirildi (Şekil 20A-D).





Şekil 20A-D: Otolog yağ greftinin kulak dorsumundaki poşa yerleştirilmesi

Tavşan interskapular bölge ve kulaktaki insizyonlar, eriyebilen 4-0 poliglekapron dikiş (4-0 Monocryl®, Ethicon US, Ohio, USA) ile basit suture edilerek kapatıldı (Şekil 21). Tekrar oktenidin dihidroklorür ile antisepsi uygulandı. Operasyon sonrası analjezi ihtiyacı veteriner hekimlerce değerlendirildi.

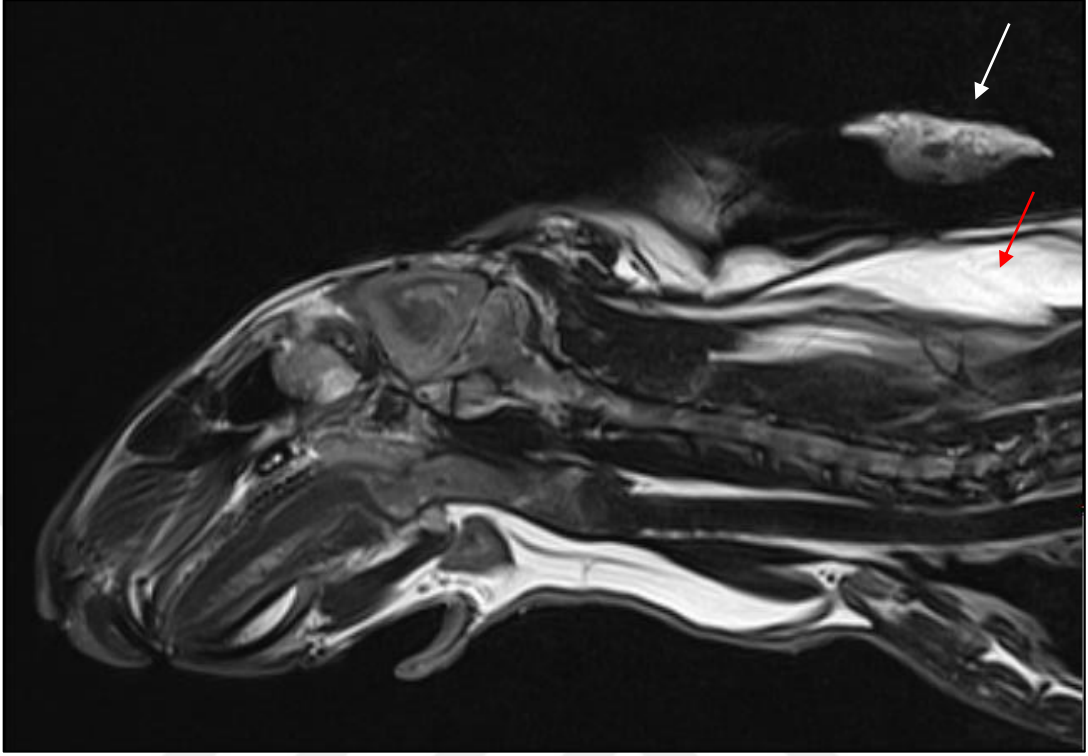


Şekil 21: Greft yerleştirildikten sonra insizyonun kapatılmış hali

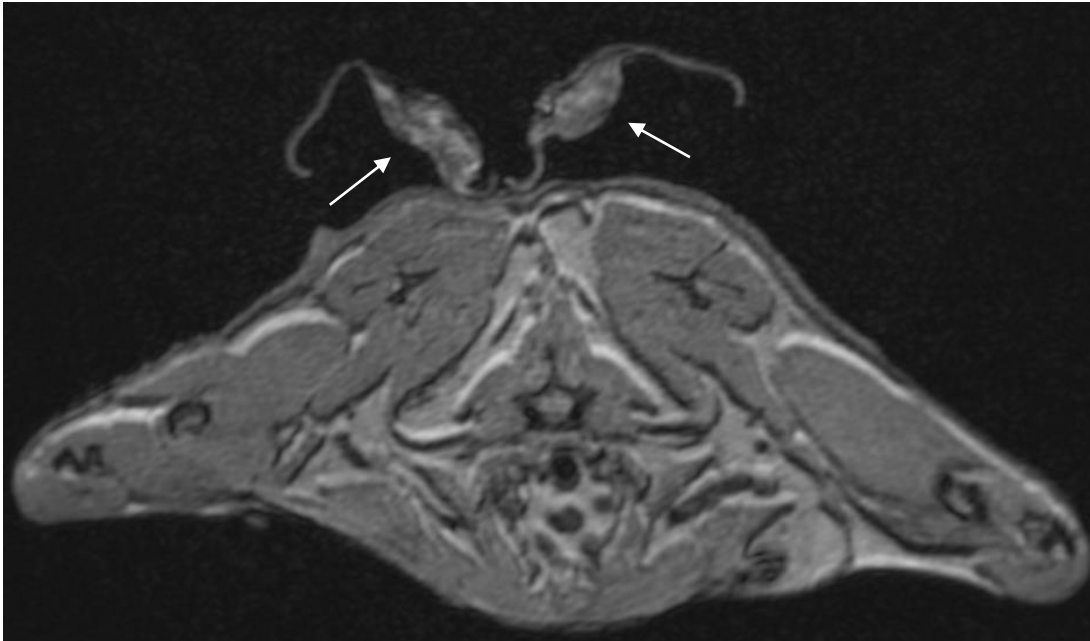
3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Yapılması

Tüm deneklere 12. Haftanın sonunda (yağ nekrozu oluşması için beklenen süre) anestezi altında (intramusküler %10'luk ketamin HCl 45mg/kg ve %2'lik ksilazin HCl enjeksiyonu) MR görüntüleme yapılmıştır.

MR görüntüleri 3 Tesla (T) MR cihazı (Siemens Magnetom Verio syngo MR B17, Erlangen, Germany) ile 8 kanallı kafa sargısı kullanılarak elde edilmiştir. Tüm baş görüntüye dahil edilmiştir. 3D space sagittal T1 ağırlıklı aksiyel, sagittal ve koronal T2 ağırlıklı MR görüntüleri için kullanılan sekans parametreleri sırasıyla; TR, 1750/4000/3722 milisaniye; TE, 3,04/94/93 milisaniye; FOV, 200/180/140 mm; kesit kalınlığı 1/2/2 mm; süre, 5,38/6-6,54/3,49 dakika olarak gerçekleştirilmiştir. 1 ay aralıkla aynı parametreler ile elde edilen görüntüler iş istasyonuna gönderilip, volümetrik hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Her bir çekim ortalama 15 dakika sürmüştür. Sagittal ve aksiyel MRG kesit örnekleri sırasıyla Şekil 22 ve Şekil 23'te gösterilmiştir. Hacim hesaplaması için serbest alan çizim yöntemi kullanılmıştır. Nekroz derecesi T2 ağırlıklı görüntülerde, sağlıklı yağ dokusu ile mukayese edilerek 1 ile 5 arasında derecelendirilmiştir (0: yok, 1: düşük, 2: düşükten ortaya değişmekte, 3: orta yoğunlukta, 4: ortadan yoğunla değişmekte, 5: yoğun). Tüm radyolojik ölçümler deneyimli aynı radyolog tarafından kör olarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 22: MRG sagittal planda kesit örneği. Tavşan sol kulağındaki otolog yağ grefti beyaz ok ile gösterilmiştir. Tavşan interskapular bölgedeki sağlıklı yağ doku kırmızı ok ile gösterilmiştir.



Şekil 23: MRG aksiyel planda kesit örneği. Tavşan sağ ve sol her iki kulağındaki otolog yağ greftleri ok ile gösterilmiştir.

3.5. Triamsinolon Asetonid'in Hazırlanması ve Enjeksiyonu

Çalışmada triamsinolon asetonid olarak piyasada enjeksiyona hazır ampul olarak bulunan Kenacort®-A 40 mg/ml kullanılmıştır (Şekil 24).



Şekil 24: Kenacort®-A 40 mg/ml ampul

Literatürde yağ nekrozu dokusuna intralezyonel TA enjeksiyonu yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan deneysel bir çalışmada tavşanlardaki hipertrofik skar dokusuna 4 mg TA enjekte edilmiştir (48). Keloid tedavisi amacıyla intralezyonel TA enjeksiyonları ile ilgili sistemik incelemede seans başına ortalama dozun 16 mg (4-40 mg arası), tedavi sonucunda toplam dozun ortalama 32 mg (4-80 mg arası) olduğu bildirilmiştir (49).

Bizim çalışmamızda, tavşanların yazı tura ile belirlenen bir kulağına intralezyonel olarak 0.25 ml (10 mg) TA enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyonda 0.5 ml 30G enjektör kullanılmıştır (Şekil 25).



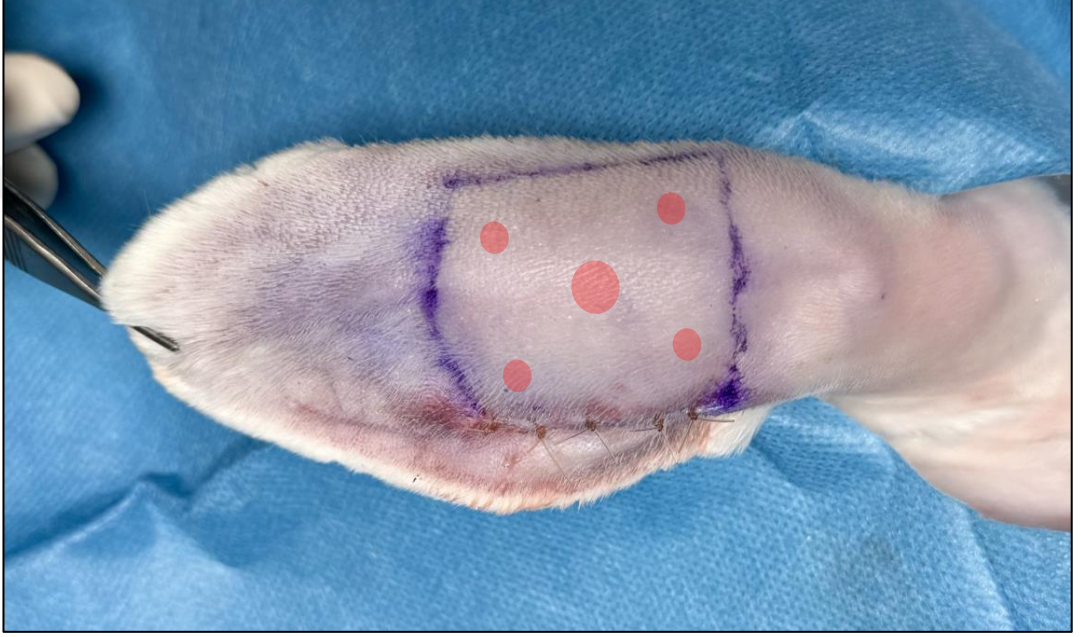
Şekil 25: 0.5 ml 30G enjektör

Enjeksiyonda ilacın daha geniş alanda etki gösterebilmesi ve istenilen miktarlarda ilacın enjekte edilebilmesini kolaylaştırmak amacıyla ilaç 1:1 oranda serum fizyolojik (SF) ile dilüe edilmiştir (0.25 ml TA : 00.25 ml SF) (Şekil 26).



Şekil 26: TA ve SF'in 1:1 oranda enjektöre çekilmiş hali

İntralezyonel enjeksiyon, lezyonun tamamına etki edebilmesi amacıyla toplamda 5 noktadan yapılmıştır. Lezyonun orta noktasına 0.3 ml her bir köşeye 0.05 ml olacak şekilde toplamda 0.5 ml enjeksiyon yapılmıştır. Enjeksiyon noktaları ve enjeksiyon anındaki görüntü sırasıyla Şekil 27 ve Şekil 28’de gösterilmiştir.



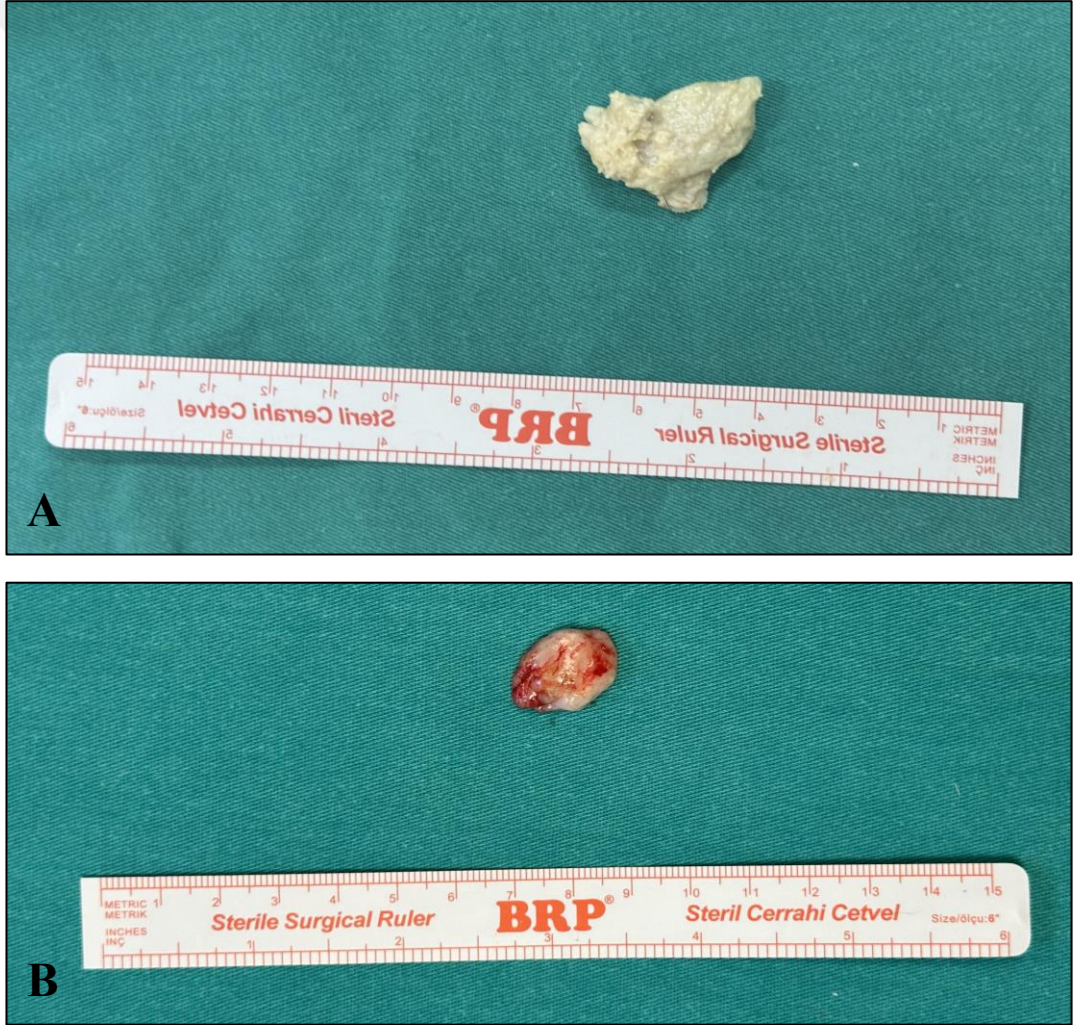
Şekil 27: Enjeksiyon noktaları



Şekil 28: İntralezyonel ilaç enjeksiyonu

3.6. Nekrotik Yağ Dokuların Eksizyonu

16. haftada tavşanlara kontrol MRG yapılmasından sonra anestezi altında (intramuskuler %10'luk ketamin HCl 45mg/kg ve %2'lik ksilazin HCl enjeksiyonu), kulaktaki eski insizyon hattından girilerek nekrotik dokular eksize edildi (Şekil 29A-B). Sonrasında tüm tavşanlar intrakardiyak ilaç doz aşımı ile feda edildi.



Şekil 29: Eksize edilmiş yağ nekrozuna ait görüntüler

3.7. Histolojik Değerlendirme

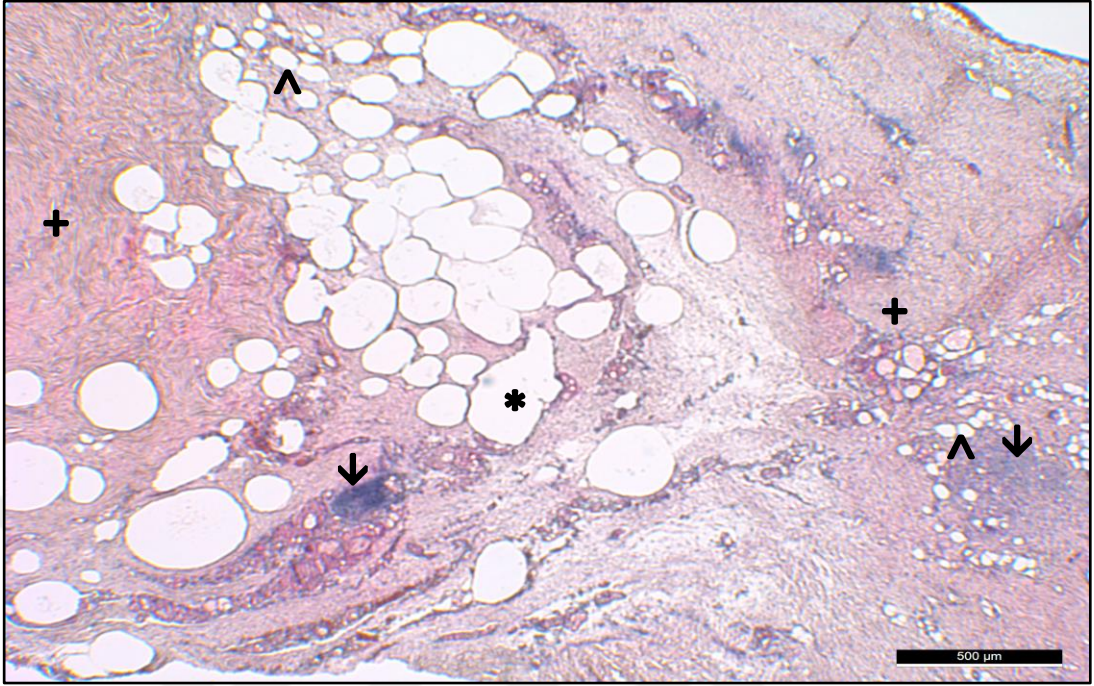
Alınan dokular formaldehit çözeltisinde fikse edildi. Dokular yıkanarak formaldehit uzaklaştırıldı. Dokular artan alkol konsantrasyonunda bekletilerek dehidrate edildi. Ksilol ile şeffaflandırıldıktan sonra parafin bloklar haline getirildi. Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler hematoksilin- eozin ve masson trikrom boyama protokolü ile boyandı.

Hematoksilen-Eozin (HE) boyama için alınan kesitler, deparafinizasyon işlemi için 60°C'lik etüvde bir gece bekletildi. Deparafinizasyon işlemi tamamlamak için kesitler 30 dakika oda sıcaklığında ksilolde bekletildi. Rehidratasyon işlemi için azalan etil alkol serilerinde (%96, %96, %80, %70 %50) 5'er dakika bekletildi. 10 dakika akar su altında yıkanıp alkolden uzaklaştırıldı. Yıkama işleminin ardından 13 dakika hematoksilin boya solüsyonunda bekletildi. Daha sonra akar su altında 10 dakika yıkandı. Kesitler asit alkol karışımı olan solüsyona 1-2 kez batırılıp çıkarılarak akar su altında 10 dakika yıkandı. Kesitler yıkamadan sonra 13 dakika eozin boya solüsyonunda bekletildi. 10 dakika akar su altında yıkandı Ardından sırasıyla %50, %70, %80, %96 ve %96'lık artan etil alkol serilerinden geçirildi. 1 saat ksilolde bekletilip kesitler entellan ile kapatıldı.

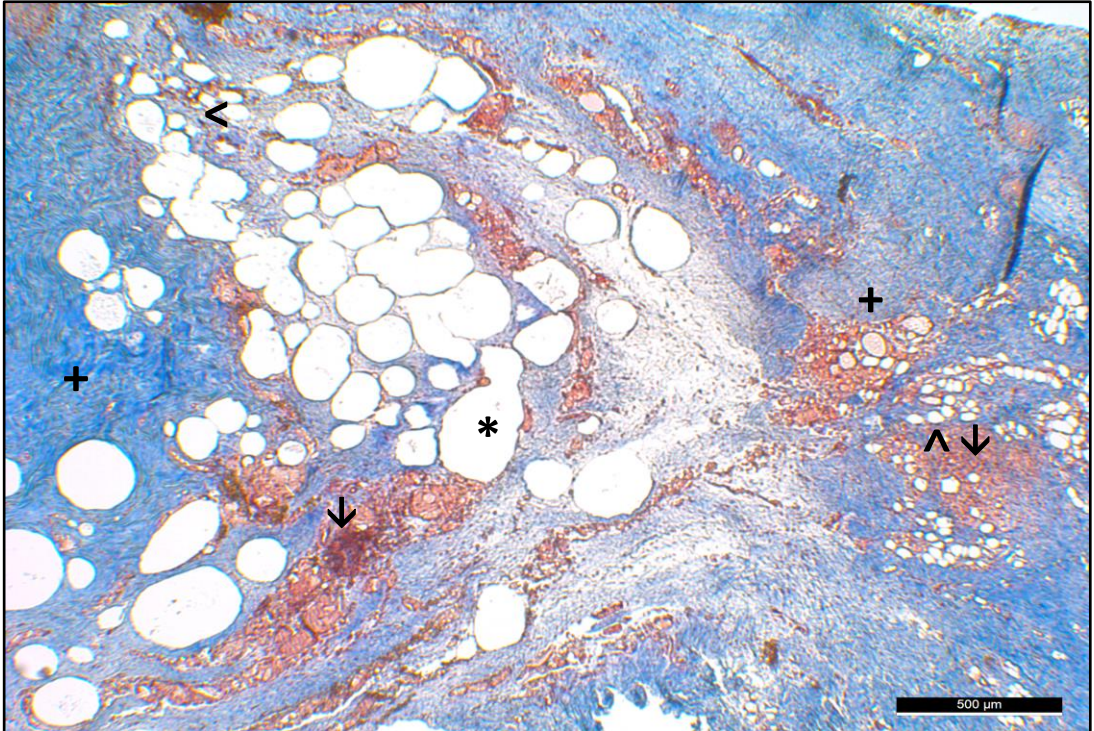
Masson Trikrom boyama için alınan kesitler, deparafinizasyon işlemi için 60°C'lik etüvde bir gece bekletildi. Deparafinizasyon işlemi tamamlamak için kesitler 30 dakika oda sıcaklığında ksilolde bekletildi. Rehidratasyon işlemi için azalan etil alkol serilerinde (%96, %96, %80, %70) 5'er dakika bekletildi. 10 dakika distile suda bekletilip alkolden uzaklaştırıldı. Kesitler distile sudan çıkarıldıktan sonra Masson Trikrom kitiyle boyandı. Dokular boyama kiti içindeki Weigert

hematoksilen solüsyon A (Reaktif A) ve solüsyon B (Reaktif B) içinde 10 dk bekletildi. Daha sonra yıkanma işlemi yapılmadan pikrik asit alkolde (Reaktif C) 4 dk bekletildi. Distile su ile yıkanıp ponceau-asit fuksin solüsyonunda (Reaktif D) 4 dakika boyandı. Distile su ile yıkanıp 10 dakika fosfomolibdik asitte (Reaktif E) tutuldu. Daha sonra yıkanma işlemi yapılmadan masson anilin mavisi solüsyonunda (Reaktif F) 5 dakika bekletildi. Distile suda yıkandı. 10 dakika distile suda bekletildi. Ardından sırasıyla %70, %80, %96 ve %96'lık artan etil alkol serilerinden geçirildi. 1 saat ksilolde bekletilip kesitler entellan ile kapatıldı.

Hazırlanan örnekler DM 4000B (Leica, Germany) bilgisayar destekli ışık mikroskopunda Leica Las V4.9 programı kullanılarak iki histolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Adipoz doku, inflamasyon, damar yoğunluğu, fibrozis, nekroz ve kistik yapılar 0-5 arasında skorlandı (0: yok, 1: düşük, 2: düşükten ortaya değişmekte, 3: orta yoğunlukta, 4: ortadan yoğunla değişmekte, 5: yoğun) (50). Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikom boyama sonrası histolojik kesit örnekleri sırasıyla Şekil 30 ve Şekil 31'de paylaşılmıştır.



Şekil 30: Hematoksilen-Eozin ile boyanmış histolojik kesit. Adipoz doku ok başı (<), inflamasyon ok (^), fibrozis artı (+), kistik yapılar ise yıldız (*) ile gösterilmektedir.



Şekil 31: MassonTrikrom ile boyanmış histolojik kesit. Adipoz doku ok başı (<), inflamasyon ok (^), fibrozis artı (+), kistik yapılar ise yıldız (*) ile gösterilmektedir.

3.8. İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde ifade edilirken sıralanabilir değişkenler medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) şeklinde gösterildi.

Zamana bağlı hacim ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Wilks'in Lambda testi kullanılarak incelendi. Söz konusu farkların önemli bulunması durumunda Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanılarak söz konusu farka neden olan izlem zaman(lar)ı tespit edildi. Kontrol ve deney tarafları arasında başlangıca göre pre-op, başlangıca göre post-op ve pre-op'a göre post-op hacim ölçümlerinde meydana gelen değişimler açısından farkların önemliliği ise Bağımlı t-testiyle değerlendirildi.

MRG nekroz skorlarının gerek zaman içerisinde değişimi gerekse kontrol ve deney tarafları arasındaki farkların önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle incelendi. Benzer şekilde kontrol ve deney tarafları arasında histopatoloji bileşenlerine ait skorlar yönünden farkların önemliliği de Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi.

Gerek kontrol gerekse deney tarafında inflamasyon skorları ile sırasıyla; başlangıca göre pre-op ve başlangıca göre post-op hacim ölçümlerinde meydana gelen değişimler arasındaki ilişkinin büyüklüğü ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak araştırıldı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar

istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Makroskopik ve Morfolojik Bulgular

Cerrahi sonrası ilk 2 haftada, tüm deneklerde değişen oranlarda insizyon hattından likefaksiyona uğramış yağ akıntısı meydana geldi. Bir deneğin insizyon hattında 1. haftada akıntıya bağlı ayrışma meydana geldi. Lokal anestezi altında yara dudakları tazelenerek insizyon hattı tekrar basit suture edildi (Şekil 30).



Şekil 32: Ayrışma meydana gelen insizyonun basit suture edilmiş hali

Eksizyon materyallerin tamamında, başlangıca göre küçülme saptanmıştır. Materyallerin çoğu altındaki kıkırdak doku ve üzerindeki dermise yapışık halde olduğu için en blok şekilde çıkarılamamıştır. Hacim değerlendirmesi eksizyon öncesi yapılan MRG ile standardize edilmiştir. Dokuların hepsinin başlangıca göre daha sert ve düzensiz yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir.

4.2. MR Görüntüleme Sonuçları

Tablo 2’de izlem zamanı ve taraflara göre hacim ölçümleri yer almaktadır.

Tablo 2: İzlem zamanı ve taraflara göre hacim ölçümleri

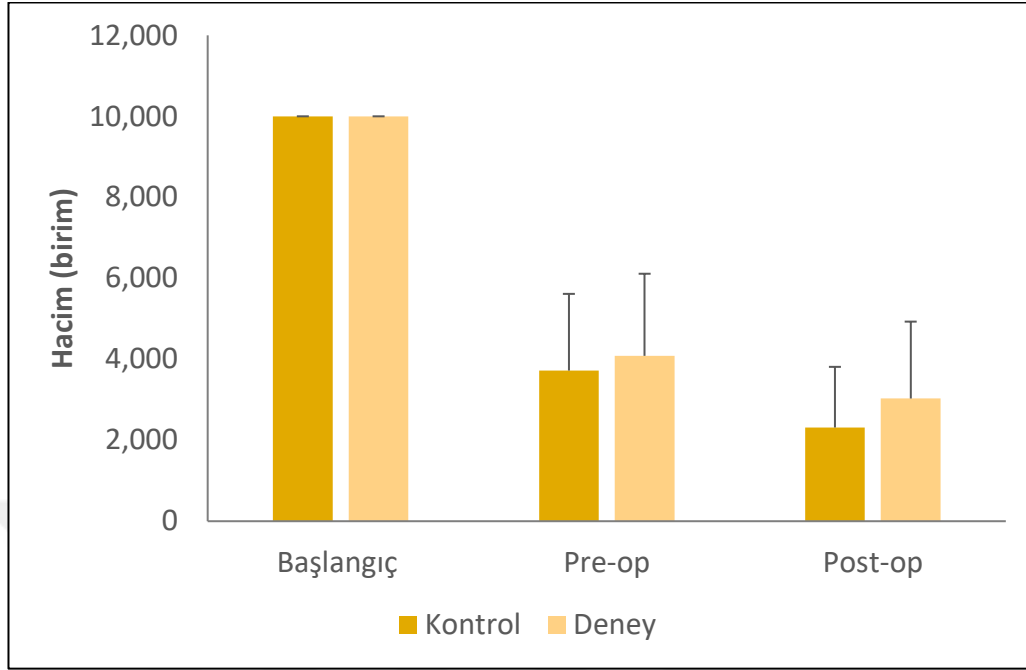
	Başlangıç	Pre-op	Post-op	p-değeri ¹
Kontrol	10000,0±0,0 ^{a,b}	3720,7±1894,0 ^{a,c}	2314,2±1497,9 ^{b,c}	<0,001
Deney	10000,0±0,0 ^{a,b}	4084,6±2027,5 ^a	3030,6±1899,0 ^b	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. ¹ Taraflar içerisinde izlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilks’in Lambda testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ^a Başlangıç ile pre-op arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), ^b Başlangıç ile post-op arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), ^c Pre-op ile post-op arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,020$).

Kontrol tarafında zamana göre hacim ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$) başlangıca göre sırasıyla; pre ve post-op hacim düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Ayrıca, preop’a göre postop hacim düzeyleri de istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi ($p=0,020$).

Deney tarafında da zamana göre hacim ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$) başlangıca göre sırasıyla; pre ve post-op hacim düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Preop’a göre post-op hacim düzeyleri de daha düşük olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,062$).

Şekil 33’te izlem zamanı ve taraflara göre hacim ölçümlerine ait hata çubuklu bar grafik verilmiştir.



Şekil 33: İzlem zamanı ve taraflara göre hacim ölçümü grafiği

Tablo 3'te izlem zamanlarına göre hacimde meydana gelen değişimler yönünden kontrol ve deney tarafları arasında yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır.

Tablo 3: İzlem zamanlarına göre hacimde meydana gelen değişimler yönünden kontrol ve deney tarafları arasındaki karşılaştırma

	Kontrol	Deney	p-değeri ¹
Pre-op – Başlangıç	-6279,3±1894,0	-5915,4±2027,5	0,610
Post-op – Başlangıç	-7685,8±1497,9	-6969,4±1899,0	0,139
Post-op – Pre-op	-1406,5±1273,1	-1053,9±1189,9	0,469

Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. ¹ Bağımlı t-testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Başlangıca göre pre-op, başlangıca göre post-op ve pre-op'a göre post-op dönemde hacim ölçümleri deney tarafına göre kontrol tarafında daha fazla azalmış olmasına rağmen söz konusu farklar istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p=0,610$; $p=0,139$ ve $p=0,469$).

Tablo 4'te ise izlem zamanı ve taraflara göre MR Nekroz skorları açısından yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 4: İzlem zamanı ve taraflara göre MR nekroz skorları

	Pre-op	Post-op	p-değeri^{1,3}	Değişim
Kontrol	2,50 (1,00 - 3,25)	2,50 (1,00 - 3,00)	0,157	0,00 (-0,25 - 0,00)
Deney	3,50 (2,00 - 4,00)	2,50 (2,00 - 3,25)	0,046	0,00 (-1,00 - 0,00)
p-değeri^{2,3}	0,254	0,322		0,157

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. ¹ Taraflar içerisinde izlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar, ² Her bir izlem zamanı içerisinde kontrol ve deney tarafları arasında yapılan karşılaştırmalar, ³ Wilcoxon İşaret testi, skorlardaki değişim hariç diğer tüm çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol ve deney tarafları arasında pre-op MRG nekroz skorları istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,254$). Kontrol tarafında pre- ve post-op MRG nekroz skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmedi ($p=0,157$). Deney tarafında ise pre-op'a göre post-op MRG nekroz skorları daha düşük olmakla birlikte söz konusu fark Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,046$). Kontrol ve deney tarafları arasında post-op MRG nekroz skorları da istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,322$). Pre-op'a göre post-op dönemde MRG nekroz skorlarında meydana gelen değişim yönünden kontrol ve deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,157$).

4.3. Histolojik Bulgular

Tablo 5'te kontrol ve deney taraflarına göre histopatoloji bileşenlerine ait skorlar yönünden yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır.

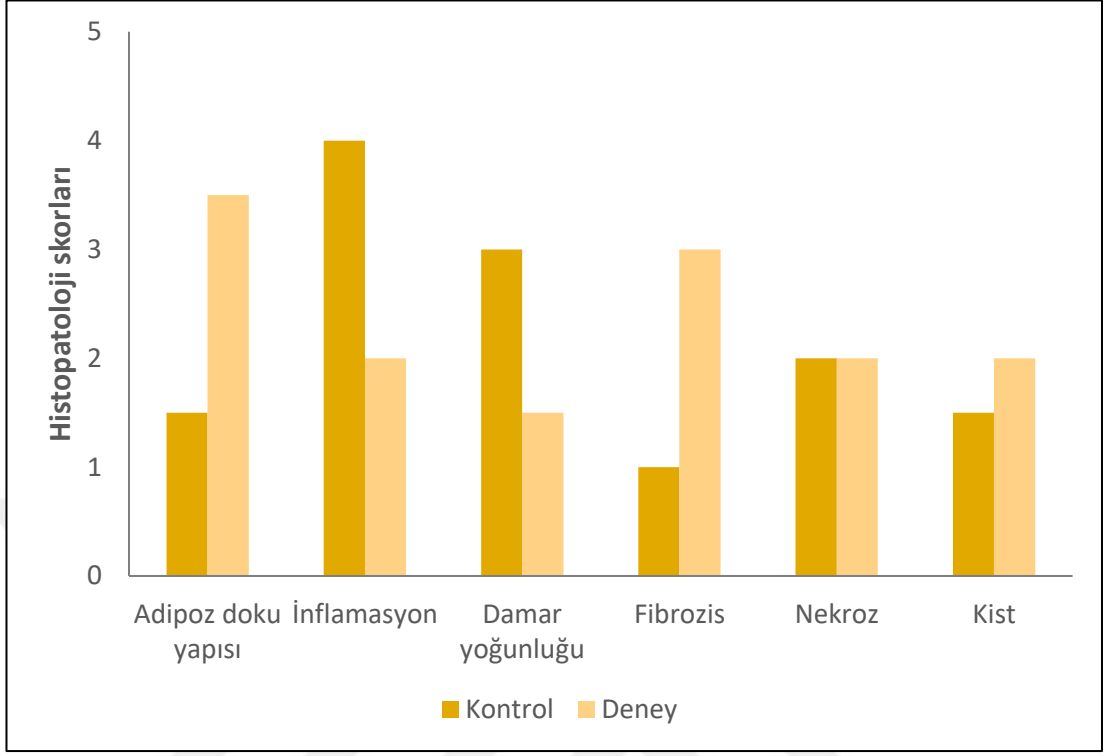
Tablo 5: Kontrol ve deney taraflarına göre histopatolojik skorlar

	Kontrol	Deney	p-değeri ¹
Adipoz doku yapısı	1,50 (0,75 - 3,25)	3,50 (2,00 - 4,00)	0.023
İnflamasyon	4,00 (2,75 - 5,00)	2,00 (1,00 - 3,00)	0.004
Damar yoğunluğu	3,00 (2,75 - 4,25)	1,50 (1,00 - 3,25)	0.004
Fibrozis	1,00 (0,75 - 2,25)	3,00 (1,50 - 5,00)	0.107
Nekroz	2,00 (1,00 - 4,00)	2,00 (1,00 - 3,25)	0.558
Kist	1,50 (0,00 - 2,25)	2,00 (1,00 - 3,25)	0.167

Veriler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. ¹ Wilcoxon İşaret testi.

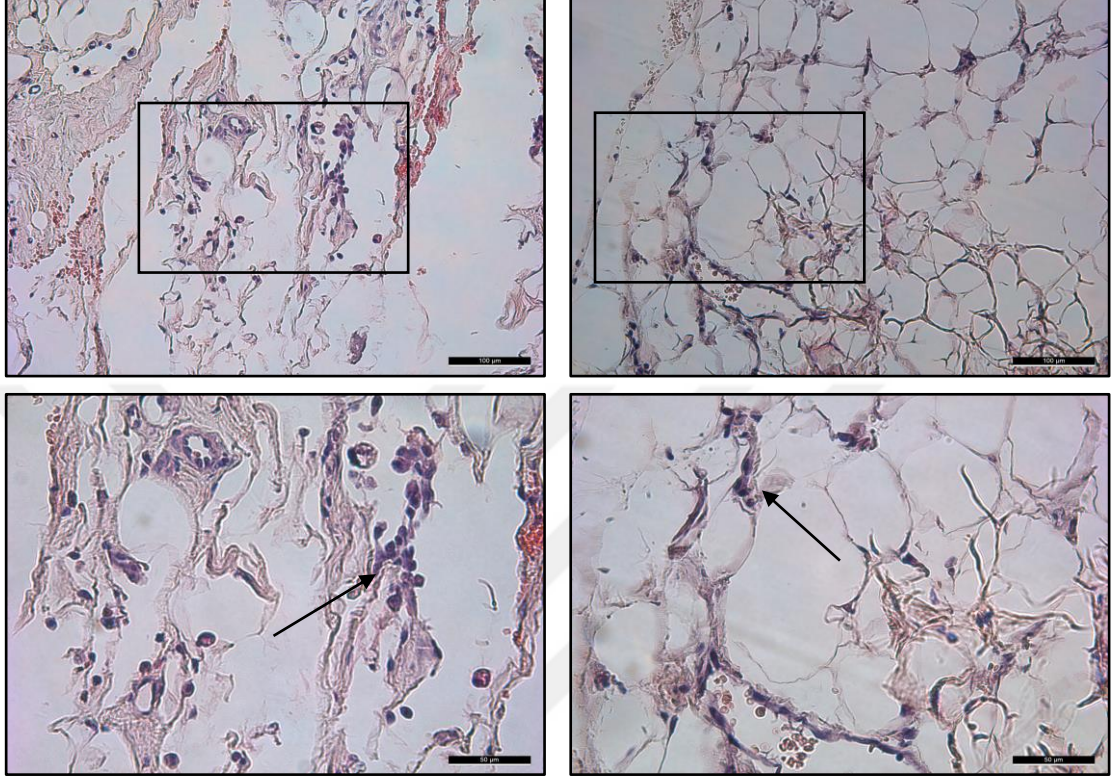
Kontrol tarafına göre deney tarafında adipoz doku yapısına ait skorlar istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken ($p=0,023$), inflamasyon ve damar yoğunluğu skorları ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi ($p=0,004$ ve $p=0,004$). Kontrol ve deney tarafları arasında sırasıyla; fibrozis, nekroz ve kist skorları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Şekil 34'te kontrol ve deney taraflarına göre histopatoloji bileşenlerine ait skorlar bar grafik olarak sunulmuştur.



Şekil 34: Kontrol ve deney taraflarına göre histopatolojik skorların grafiği

Şekil 35'te inflamasyonu değerlendiren histolojik kesit örneği gösterilmiştir.



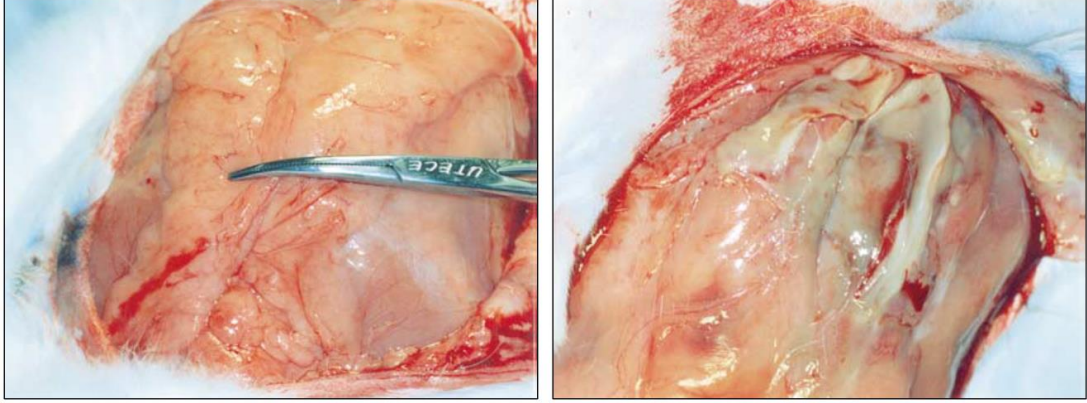
Şekil 35: Hematoksilen-Eozin boyamaya ait bir histolojik kesit örneği. Sol taraf kontrol grubu, sağ taraf deney grubu. İnflamasyonun deney grubunda az olduğu görülmekte.

Deney tarafında başlangıca göre pre-op ($r=-0,636$ ve $p=0,048$) ve başlangıca göre post-op ($r=-0,216$ ve $p=0,549$) dönemde hacimde meydana gelen azalma ile inflamasyon skorları arasında Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,0083$). Benzer şekilde kontrol tarafında da başlangıca göre pre-op ($r=0,292$ ve $p=0,412$) ve başlangıca göre post-op ($r=0,331$ ve $p=0,351$) dönemde hacimde meydana gelen azalma ile inflamasyon skorları arasında Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,0083$).

5. TARTIŞMA

Travmatik yağ nekrozu, meme cerrahisi ile uğraşan hekimlerin sıklıkla karşılaştığı bir durumdur. İsimlendirme 1920'li yıllarda memeye travma öyküsü olan 2 hastanın malignite ön tanısıyla opere edilmesi, sonrasında insidental olarak yağ nekrozu saptanmasına dayanmaktadır. Nekroz oluşumunda asıl sebep travma sonrası oluşan iskemi ve inflamasyondur. Dolayısıyla altta yatan fiziksel darbe olmaksızın iskemi ve inflamasyona sebebiyet verebilecek durumlarda da (cerrahi, radyoterapi, memenin inflamatuvar hastalıkları vb.) yağ nekrozu ile karşılaşabilmekteyiz. Dolayısıyla iskemik yağ nekrozu isimlendirmesinin daha doğru olduğunu düşüncesindeyiz.

Yağ grefti uygulamaları, uygulamaları, kist aspirasyonu, biyopsi, lumpektomi, küçültme mammoplasti, duktal ektazi, radyoterapi, warfarin kullanımı, enfeksiyonlar memede yağ nekrozu oluşumuna sebebiyet verebilmektedir. Literatürde yağ nekrozu ile ilgili pek çok klinik çalışma bulunmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar çoğunlukla yağ greftinin viabilitesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Deneysel yağ nekrozu modeli oluşturmaya yönelik veya oluşmuş nekrotik doku üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. İlk deneysel yağ nekrozu çalışması 1931 yılında Pinson Neal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (51). Bu çalışmada hayvanların pankreas enzimleri intraperitoneal enjeksiyon yapılmış ve yağ dokularda enzimatik nekrozlar olduğu görülmüştür. Başka bir deneysel çalışmada P. G. Rittes ve arkadaşları tarafından, tavşan interskapular bölgedeki subkütan yağ dokusuna fosfatidilkolin enjeksiyonu yapılmış ve yağ dokunun nekroza gittiği gösterilmiştir (52) (Şekil 36).



Şekil 36: Fosfatidil kolin enjeksiyonu sonrası yağ nekrozu.

Yağ greftlerinin viabilitesini değerlendiren deneysel bir çalışmada, tavşan interskapular bölgesindeki bir taraf subkütan yağ dokuya iskemik ön koşullandırma yapılmıştır (53). Diğer taraf kontrol grubu olarak bırakılmış herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Üç haftalık ön koşullandırmanın ardından her iki taraftan alınan 10 mm boyutunda, 0.8 g ağırlığındaki yağ greftleri, tavşan kulak dorsumunda oluşturulmuş ceplere yerleştirilmiştir. Altı aylık beklemenin ardından kontrol grubunda yağ nekrozunun anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yağ greft viabilitesinde alıcı bölgenin önemini araştıran deneysel bir çalışmada, tavşanların bir kulak dorsumuna negatif basınçlı yara kapama tedavisi uygulanmış diğer taraf kulak dorsumu kontrol grubu olarak bırakılmıştır (54). İnterskapular bölgeden alınan 1 g yağ doku, her iki kulak dorsumu kıkırdak üzeri plana yerleştirilmiştir. Üç aylık beklemenin ardından kontrol grubunda greft viabilitesinin anlamlı oranda daha az olduğu saptanmıştır. J. Bartynski ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, tavşan interskapular bölgeden alınan yağ dokuları liposuction

simüle etmek amacıyla kanül darbeleriyle küçük parçalara ayrılmış, tavşan kulak dorsumuna otogreft olarak yerleştirilmiştir (55). İşlem sonrası 40. Günde yapılan analizde fibröz ve kronik inflamatuvar yanıtın maksimum seviyede, greft viabilitesinin ise 10 üzerinden 2 puan olduğu bildirilmiştir. Tüm bu literatür verilerine dayanarak tarafımızca deneysel yağ nekrozu modeli geliştirildi. Bu modelde en az 4 aylık Yeni Zelanda türü tavşanlar kullanıldı. Deneyde tavşan kullanılmasının sebebi, subkütan bölgede yeteri kadar yağ dokusu bulunmasıdır. En az 4 aylık olmasının sebebi kahverengi yağ dokusunun, 4. ayda beyaz yağ dokusuna dönüşmüş olmasıdır (47). Böylece model, insanlardaki yağ greft nekrozuna daha iyi uyarlanabilecektir. Amacımız yağ greftinin nekroza gitmesini sağlamaktır. Bu sebeple literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak daha büyük yağ dokusu, herhangi bir işlemle geçirilmeden greft olarak kullanıldı. Greftin beslenmesi özellikle ilk dönemlerde difüzyon yardımı ile olduğu bilinmektedir. Bu sebeple özellikle greftin merkezinde hipoksik bir ortam oluşacak ve yağ nekrozu meydana gelecektir. Çalışmamız da bu bilgileri doğrular nitelikteydi. Tüm tavşanların kulaklarındaki otogreftler nekroza gitti. Greft alıcı bölge olarak avasküler bölge olan kıkırdak üzeri plan seçilmiştir. Bu da ortamın hipoksik olmasına ve nekrozun oluşmasına yardımcı olmuştur.

Yağ nekrozu özellikle ciltten uzak daha derin dokularda olduğunda asemptomatik olabilmektedir. Asemptomatik olduğunda tedavi endikasyonu yoktur ancak; görüntüleme yöntemlerinde maligniteyi taklit edebilmesi sebebiyle önem arz etmektedir. Cilde ve periareolar bölgeye yakın olduğunda ise, tek veya multiple nodüller, ekimoz, eritem, ağrı, nipple ve ciltte retraksiyonlar, postinflamatuvar hiperpigmentasyon olabilmektedir. Bu bulguların pek çoğu nekrozun varlığından çok

inflamasyonun varlığına bağlıdır. Deri, immünojenitesi yüksek bir doku olduğu için, inflamasyona bağlı bulgular daha şiddetli olabilmektedir (26). Tavşanların kulaklarına otogreft yerleştirildikten sonra ilk 1 haftada palpasyonda yumuşak doku hissedilirken sonrasında giderek palpasyonda nodüler yapı hissedilmeye başladı. Üçüncü ayın sonunda ise palpasyonda düzensiz sınırlı nodüler kitleler tespit edildi.

Yağ nekrozunun kesin tanısı histolojik inceleme ile konulsa da; çoğu zaman klinik öykü ve görüntüleme yöntemleri ile de tanıya gidilebilmektedir (31). İnce iğne aspirasyonu tanı koymada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (56). Ancak; örnekleme hatası ve eksik biyopsi sonucu tekrarlanan girişimlere ihtiyaç duyulabilir. Kor biyopsi, ince iğne aspirasyondan çok daha sensitiftir. Kor biyopsinin doğruluğu, düşük riskli hastalarda eksizyonel biyopsi ile benzer olarak saptanmıştır (57). Yine de malignite şüphesi yüksek ise, kor biyopsi sonucu negatif olsa bilse eksizyonel biyopsi yapılması gereklidir (27). Deneysel çalışmamızda, histolojik olarak eksizyon materyalleri incelenmiştir. Enjeksiyon yapılan nekrotik doku örneklerinde, kontrol grubuna göre inflamasyonun anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu etki triamsinolon asetonidin antiinflamatuvar etkisinden kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda, triamsinolon asetonidin klinik uygulamalar sonrası, inflamasyona bağlı ortaya çıkan ağrı, ekimoz, pigmentasyon bozuklukları, endurasyon gibi bulguları azaltacağını düşündürmüştür.

Yağ nekrozu görüntüleme yöntemlerinde pek çok farklı bulgu verebilmektedir. Mamografide en yaygın görülen, radyolüsen yağ kistidir. Bazen meme kanserinde olduğu gibi distorsiyon, retraksiyon, pleomorfik ve kümelenmiş mikrokalsifikasyonlar görülebilmektedir (58). Ultrasonda benzer şekilde bazen basit

bir kistik lezyon bazen de maligniteden ayırt edilemeyen posterior gölgelenmenin olduğu solid kitle olarak karşımıza çıkabilmektedir. Meme cerrahisi geçirmiş hastada yağ nekrozu tanısı koymada MRG %100'e yakın negatif prediktif değere sahiptir (59). Yapılan bir çalışmada kalsifikasyonların mamografi, yağ kistleri ultrason ile, fibrotik yağ nekrozunun ise MRG ile daha iyi görüntülendiği belirtilmiştir (34). MRG görüntülemeye, klinik yağ nekrozu şüphesi varsa "Black-Hole / Karadelik" işareti patognomoniktir (58). Buna göre T1 ağırlıklı sekansa, yuvarlak veya oval, çevre dokuya göre hipointens lezyon görülmektedir. Biz TA enjeksiyonu sonrası görüntüleme değişiklikleri standardize etmek için MRG tercih ettik çünkü ultrason görüntüleme sonuçları yapan kişiye de bağımlıdır. Bizim çalışmamızda da MRG kesitlerinde karadelik işareti görüntülenmiştir. Tüm deneklerin otolog yağ greftlerinde anlamlı derecede küçülme saptanmıştır. Bu küçülme ilk 2 haftada görülen likefaksiyon sonucu yağ dokunun akıntısına sonrasında da inflamatuvar hücrelerin nekrotik dokuları temizlemesine bağlıdır. Enjeksiyon yapılan kulaklarda otogreftlerin anlamlı olmasa da daha büyük hacimlerde kalması inflamatuvar hücrelerin ortadan uzaklaşmasına bağlanabilir.

Tim Janssen ve arkadaşları, yağ nekrozunu daha kolay yönetebilmek adına yeni bir sınıflandırma sistemi tanımlamışlardır. Buna göre asemptomatik yağ nekrozları konservatif olarak tedavi edilebilmektedir. Yağ nekrozu karşımıza yağ kisti olarak çıkıyorsa, kist içeriğinin aspire edilmesi tedavi için yeterli olmaktadır. Özellikle 2 cm'den büyük kompleks ve solid kitlelerin tedavisinde ultrason yardımcı liposuctionın etkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu yöntem için harici bir liposuction cihazı kullanılması gerekmektedir. Maliyeti de göz önünde bulundurulursa, cihaza ulaşmak her zaman mümkün olmayabilir. Ayrıca bu işlem için hastanın genel

anestezi alması gerekmektedir ve işlem ameliyathane şartlarında gerçekleştirilmelidir. Alternatif tedavi yöntemi olarak, Jandali ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu “Needle Aeration / İğneleme” tekniğinde de nekrotik doku boyutlarında küçülme saptanmıştır. Bu teknikte de perkütan olarak, fibrotik/nekrotik dokuya 30-100 kez iğne batırılıp çıkarılmaktadır. Böylece nekroz çevresindeki fibröz dokuda porlar oluşturulup, neovaskülarizasyon ve inflamatuvar hücrelerin nekrozun merkezine girmesi sağlanmaktadır. Bu işlem lokal anestezi altında ofis şartlarıncı yapılabilir. Ancak perkütan 30-100 kez iğneleme yapmak, cilde de hasar vermektedir. Özellikle hipertrofik skar, keloid gibi yara iyileşme bozukluğu olan kişilerde kozmetik problemlere yol açabilir. Cerrahi eksizyon yağ nekrozunda en kesin çözümdür ancak özellikle birden fazla odakta karşımıza çıktığında çok fazla bölgeye insizyon yapmak kozmetik problemlere ayrıca lezyonun çıkarılması deplase alanların olmasına sebebiyet vermektedir. Literatürde yapılan çalışmalar göstermektedir ki, oluş biçiminden bağımsız olarak nekrotik dokunun çevresinde kronik inflamatuvar yanıt mevcuttur. Nekroza bağılı semptomlar da bu kronik inflamatuvar yanıtla bağılı olmaktadır. Bu sebeple antiinflamatuvar etkinliği olan kortikosteroidlerin, bu kronik inflamasyonu azaltacağı, dolayısıyla bununla ilişkili semptomların azalacağı fikrini düşündürmüştür.

6. SONUÇ

Histolojik değerlendirme sonuçlarına göre deney grubunda kontrol grubuna göre inflamasyonun anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Literatürde ilk defa yapılan bu deneysel çalışma göstermiştir ki yağ nekrozunda görülen inflamasyonla ilgili semptomların ve bulguların tedavisinde intralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu, cerrahi tedavilere alternatif olarak kullanılabilir.



7. ÖZET

TRİAMSİNOLON ASETONİDİN TAVŞAN YAĞ NEKROZU MODELİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yağ nekrozu, özellikle meme ameliyatlarından sonra cerrahların sıklıkla karşılaştığı bir sorundur. Klinik öykü ve görüntüleme yöntemleri ile tanıya gidilse de kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Mikroskop incelemesinde nekrotik yağ hücreleri ve farklı derecelerde inflamasyon görülmektedir. Net bir tedavi algoritması olmamakla birlikte cerrahi eksizyon kesin çözümdür. Triamsinolon asetonid (TA), antiinflamatuvar etkisi bilinen enjektabl bir steroid türevidir. Bu bilgilerden yola çıkılarak triamsinolon asetonidin yağ nekrozunda intralezyonel uygulaması, inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili bulguları azaltır hipotezi ortaya konmuş olup, cerrahi tedavilere alternatif bir tedavi yöntemi geliştirmek amaçlanmıştır.

Çalışmada toplam ağırlıkları 4000-4500 gram arasında olan, en az 4 aylık, 10 adet Yeni Zelanda türü tavşanlar kullanıldı. İlk aşamada tavşan interskapular bölgeden alınan yağ greftleri tavşanların her iki kulak dorsumuna otogreft olarak yerleştirildi. Nekroz oluşması beklenildikten sonra her tavşanın bir kulağına intralezyonel TA enjekte edildi. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci ayda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılarak radyolojik değerlendirme yapıldı. Enjeksiyon sonrası birinci ayın sonunda, yerleştirilen otogreftler histopatolojik olarak incelendi.

MRG üzerinden yapılan hacim değerlendirmesinde başlangıca göre her iki grupta anlamlı derecede azalma saptanırken, kontrol ve deney grubu arasında

anlamalı bir fark saptanmamıştır. Yapılan histopatolojik değerlendirmede ise inflamasyonun deney grubunda, kontrol grubuna göre anlamalı derecede daha az olduğu saptanmıştır.

Histolojik değerlendirme sonuçlarına göre deney grubunda kontrol grubuna göre inflamasyonun anlamalı derecede az olduğu tespit edilmiştir. Literatürde ilk defa yapılan bu deneysel çalışma göstermiştir ki yağ nekrozunda görülen inflamasyonla ilgili semptomların ve bulguların tedavisinde intralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu, cerrahi tedavilere alternatif olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: yağ nekrozu, triamsinolon asetonid, intralezyonel enjeksiyon

8. SUMMARY

EFFECTS OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE ON RABBIT FAT NECROSIS MODEL

Fat necrosis is a problem that surgeons frequently encounter, especially after breast surgery. Although diagnosis is made with clinical history and imaging methods, definitive diagnosis is made with histopathological examination. Microscopic views shows necrotic fat cells and varying degrees of inflammation. Although there is no clear treatment algorithm, surgical excision is the definitive treatment method. Triamcinolone acetonide (TA) is an injectable steroid derivative with known anti-inflammatory effects. Based on this information, the hypothesis that intralesional application of triamcinolone acetonide in fat necrosis reduces inflammation and inflammation-related findings. Purpose of this study, develop an alternative treatment method to surgical excision.

In the study, 10 New Zealand rabbits with a total weight of 4000-4500 grams, at least 4 months old, were used. In the first stage, fat grafts taken from the rabbit interscapular region and placed as autografts in both ear dorsums of the rabbits. After waiting for necrosis to occur, intralesional TA was injected into one ear of each rabbit. Radiological evaluation was performed by magnetic resonance imaging (MRI) before injection and four weeks after injection. At the end of the four weeks after injection, the autografts were examined histopathologically.

In the volume assessment made via MRI, a significant decrease was detected in both groups compared to the beginning, while no significant difference was detected between the control and experimental groups. In the histopathological

evaluation, it was determined that the inflammation was significantly less in the experimental group than in the control group.

According to histological results, it was determined that inflammation was significantly reduced in the experimental group compared to the control group. This experimental study, which was the first in the literature, showed that intralesional triamcinolone acetonide injection can be used as an alternative to surgical treatments in the treatment of symptoms and findings related to inflammation of fat necrosis.

Keywords: fat necrosis, triamcinolone acetonide, intralesional injection

9. KAYNAKLAR

1. Tan PH, Lai LM, Carrington EV, Opaluwa AS, Ravikumar KH, Chetty N, et al. Fat necrosis of the breast--a review. *Breast*. 2006;15(3):313-8.
2. Kerridge WD, Kryvenko ON, Thompson A, Shah BA. Fat Necrosis of the Breast: A Pictorial Review of the Mammographic, Ultrasound, CT, and MRI Findings with Histopathologic Correlation. *Radiol Res Pract*. 2015;2015:613139.
3. Hassa A, Curtis MS, Colakoglu S, Tobias AM, Lee BT. Early results using ultrasound-assisted liposuction as a treatment for fat necrosis in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(3):762-8.
4. Jandali S, Bucky LP. A simplified technique for the management of fat necrosis in autologous breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(6):831-3.
5. Yang TH, Gingery A, Thoreson AR, Larson DR, Zhao C, Amadio PC. Triamcinolone Acetonide affects TGF- β signaling regulation of fibrosis in idiopathic carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):342.
6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 10 ed: Elsevier; 2017.
7. Lee BJ, Adair FE. Traumatic Fat Necrosis of the Female Breast and Its Differentiation From Carcinoma. *Ann Surg*. 1924;80(5):670-91.
8. de Wilde R, Hautekiet A, Geers S, Vanden Bossche L, de Muynck M. Ultrasonographic Presentation Of Nodular Cystic Fat Necrosis After A Low-Velocity Trauma: A Case Report. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2022;5:2237.
9. Mendiratta V, Yadav A, Makhija M. Subcutaneous Fat Necrosis of the Newborn. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(3):471-2.
10. DiPiro PJ, Meyer JE, Frenna TH, Denison CM. Seat belt injuries of the breast: findings on mammography and sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(2):317-20.

11. Janssen TJ, Wigley CH, Adegbie D, Zoller F, Mosahebi A. The treatment of symptomatic fat necrosis: A review and introduction of a new treatment algorithm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023;77:87-93.
12. Turner A, Abu-Ghname A, Davis MJ, Winocour SJ, Hanson SE, Chu CK. Fat Grafting in Breast Reconstruction. *Semin Plast Surg*. 2020;34(1):17-23.
13. Sinno S, Wilson S, Brownstone N, Levine SM. Current Thoughts on Fat Grafting: Using the Evidence to Determine Fact or Fiction. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(3):818-24.
14. Gutowski KA. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):272-80.
15. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J*. 2009;29(5):360-76.
16. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(3):775-85; discussion 86-7.
17. Spear SL, Wilson HB, Lockwood MD. Fat injection to correct contour deformities in the reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(5):1300-5.
18. Doren EL, Parikh RP, Laronga C, Hiro ME, Sun W, Lee MC, et al. Sequelae of fat grafting postmastectomy: an algorithm for management of fat necrosis. *Eplasty*. 2012;12:e53.
19. Smith P, Adams WP, Jr., Lipschitz AH, Chau B, Sorokin E, Rohrich RJ, Brown SA. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(6):1836-44.
20. Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, Inoue K, Suga H, Kato H, et al. Influences of preservation at various temperatures on liposuction aspirates. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(6):1510-7.
21. Mashiko T, Yoshimura K. How does fat survive and remodel after grafting? *Clin Plast Surg*. 2015;42(2):181-90.

22. Mahat B, Mauger JF, Imbeault P. Effects of different oxygen tensions on differentiated human preadipocytes lipid storage and mobilisation. *Arch Physiol Biochem.* 2021;127(1):37-43.
 23. Gao S, Lu B, Zhou R, Gao W. Research progress of mechanisms of fat necrosis after autologous fat grafting: A review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(10):e33220.
 24. Liu T, Fu S, Wang Q, Cheng H, Mu D, Luan J. Browning of White Adipocytes in Fat Grafts Associated With Higher Level of Necrosis and Type 2 Macrophage Recruitment. *Aesthet Surg J.* 2021;41(8):Np1092-np101.
 25. Atasoy MM, Oren NC, Ilica AT, Güvenç İ, Günel A, Mossa-Basha M. Sonography of fat necrosis of the breast: correlation with mammography and MR imaging. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(7):415-23.
 26. Lin JY, Song P, Pu LLQ. Management of Fat Necrosis after Autologous Fat Transplantation for Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(5):665e-73e.
 27. Genova R, Garza RF. Breast Fat Necrosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
28. Lee J, Park HY, Kim WW, Lee JJ, Keum HJ, Yang JD, et al. Natural course of fat necrosis after breast reconstruction: a 10-year follow-up study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):166.
 29. Derby BM, Grotting JC, Redden DT. Vertical Sculpted Pillar Reduction Mammoplasty in 317 Patients: Technique, Complications, and BREAST-Q Outcomes. *Aesthet Surg J.* 2016;36(4):417-30.
 30. Garsa AA, Ferraro DJ, Dewees T, Margenthaler JA, Naughton M, Aft R, et al. Analysis of fat necrosis after adjuvant high-dose-rate interstitial brachytherapy for early stage breast cancer. *Brachytherapy.* 2013;12(2):99-106.
 31. Russo AL, Taghian AG. Fat necrosis of the breast in the accelerated partial breast irradiation era: the need for a universal grading system. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(1):1-11.

32. Rahimi A, Zhang Y, Kim DW, Morgan H, Hossain F, Leitch M, et al. Risk Factors for Fat Necrosis After Stereotactic Partial Breast Irradiation for Early-Stage Breast Cancer in a Phase 1 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(3):697-706.
33. Mu DL, Luan J, Mu L, Xin MQ. Breast augmentation by autologous fat injection grafting: management and clinical analysis of complications. *Ann Plast Surg*. 2009;63(2):124-7.
34. Shida M, Chiba A, Ohashi M, Yamakawa M. Ultrasound Diagnosis and Treatment of Breast Lumps after Breast Augmentation with Autologous Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(12):e1603.
35. Chen PY, Vicini FA, Benitez PR, Kestin LL, Wallace MF, Mitchell C, et al. Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation. *Cancer*. 2006;106.
36. Frassica DA, Bajaj GK, Tsangaris TN. Treatment of complications after breast-conservation therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(8):1118-28; discussion 31-6, 41.
37. Gelbard RB, Ferrada P, Yeh DD, Williams BH, Loor M, Yon J, et al. Optimal timing of initial debridement for necrotizing soft tissue infection: A Practice Management Guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2018;85(1):208-14.
38. Bertram G. Katzung TWV. *Basic and Clinical Pharmacology*. 15th ed: Mc Graw Hill.
39. Chen HC, Yen CI, Yang SY, Chang CJ, Yang JY, Chang SY, et al. Comparison of Steroid and Botulinum Toxin Type A Monotherapy with Combination Therapy for Treating Human Hypertrophic Scars in an Animal Model. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(1):43e-9e.
40. FDA. US Food and Drug Administration 2024 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=012041>].
41. Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 2006;32(7):907-15.

42. Baisch A, Riedel F. [Hyperplastic scars and keloids. Part I: basics and prevention]. *Hno*. 2006;54(11):893-904; quiz 5.
43. Finken MJ, Mul D. Cushing's syndrome and adrenal insufficiency after intradermal triamcinolone acetonide for keloid scars. *Eur J Pediatr*. 2010;169(9):1147-9.
44. Kumar S, Singh RJ, Reed AM, Lteif AN. Cushing's syndrome after intra-articular and intradermal administration of triamcinolone acetonide in three pediatric patients. *Pediatrics*. 2004;113(6):1820-4.
45. Roques C, Téot L. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2008;7(3):137-45.
46. Yonkova P. Dynamics of the development of subcutaneous fat depots in rabbits – a gross anatomical and microscopic study. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 2022.
47. Li L, Wan Q, Long Q, Nie T, Zhao S, Mao L, et al. Comparative transcriptomic analysis of rabbit interscapular brown adipose tissue whitening under physiological conditions. *Adipocyte*. 2022;11(1):529-49.
48. Çalışkan E, Gamsızkan M, Açıkgöz G, Durmuş M, Toklu S, Doğrul A, et al. Intralesional treatments for hypertrophic scars: comparison among corticosteroid, 5-fluorouracil and botulinum toxin in rabbit ear hypertrophic scar model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(8):1603-8.
49. Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, Persichetti P. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:387-96.
50. Kakudo N, Tanaka Y, Morimoto N, Ogawa T, Kushida S, Hara T, Kusumoto K. Adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting: optimal cell concentration and effects on grafted fat characteristics. *J Transl Med*. 2013;11:254.
51. Pinson Neal M, Ellis MM. Experimental Fat Necrosis in Various Vertebrates. *American Journal of Clinical Pathology*. 1931;1(3):251-64.

52. Rittes PG, Rittes JC, Carriel Amary MF. Injection of phosphatidylcholine in fat tissue: experimental study of local action in rabbits. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30(4):474-8.
53. Fraga MF, Helene A, Jr., Nakamura F, Lellis RF, Kikuchi W, Esteban D. Comparative study of the integration and viability of autonomised and nonautonomised autologous fat tissue grafts--experimental model in rabbits. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(9):1044-8.
54. Lee JW, Han YS, Kim SR, Kim HK, Kim H, Park JH. A rabbit model of fat graft recipient site preconditioning using external negative pressure. *Arch Plast Surg.* 2015;42(2):150-8.
55. Bartynski J, Marion MS, Wang TD. Histopathologic evaluation of adipose autografts in a rabbit ear model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;102(4):314-21.
56. Brown LA, Coghill SB. Fine needle aspiration cytology of the breast: factors affecting sensitivity. *Cytopathology.* 1991;2(2):67-74.
57. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology.* 1994;193(2):359-64.
58. Trimboli RM, Carbonaro LA, Cartia F, Di Leo G, Sardanelli F. MRI of fat necrosis of the breast: the "black hole" sign at short tau inversion recovery. *Eur J Radiol.* 2012;81(4):e573-9.
59. Hassan HHM, El Abd AM, Abdel Bary A, Naguib NNN. Fat Necrosis of the Breast: Magnetic Resonance Imaging Characteristics and Pathologic Correlation. *Acad Radiol.* 2018;25(8):985-92.