



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**RADYOTERAPİ GÖREN İMPLANTLARIN KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ
GELİŞİMİNDE TİTANYUM KAPLI PROLEN MESH VE ASELLÜLER
DERMAL MATRİKS ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Necip Sefa ÖZDEN

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr.Zeki CAN**

**ANKARA
21.01.2022**

Necip Sefa Özden

AÜTF – PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ TIPTA UZMANLIK TEZİ (2022)

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RADYOTERAPİ GÖREN İMPLANTLARIN KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ
GELİŞİMİNDE TİTANYUM KAPLI PROLEN MESH VE ASELLÜLER
DERMAL MATRİKS ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Necip Sefa ÖZDEN

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeki CAN**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Radyoterapi Gören İmplantların Kapsül Kontraktürü Gelişiminde Titanyum Kaplı Prolen Mesh Ve Asellüler Dermal Matriks Etkinliğinin Karşılaştırılması**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu** tarafından, **25/08/2021** tarihinde, **2021-14-116** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Necip Sefa Özden

Tarih: 21/01/2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

RADYOTERAPİ GÖREN İMPLANTLARIN KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ GELİŞİMİNDE TİTANYUM KAPLI PROLEN MESH VE ASELLÜLER DERMAL MATRİKS ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	% 2
2	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Necip Sefa Özden	Sınav tarihi: 21/ 01/ 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeki CAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Radyoterapi Gören İmplantların Kapsül Kontraktürü Gelişiminde Titanyum Kaplı Prolen Mesh Ve Asellüler Dermal Matriks Etkinliğinin Karşılaştırılması	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>	

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Zeki Can

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Savaş Serel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doc. Dr. Kemal Fındıkçıoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince her zaman beni destekleyen ve bir adım daha ileri gitmem için çaba sarf eden bölüm başkanımız Prof. Dr. Serdar Mehmet GÜLTAN'a, kliniğimizden ayrılmış olsa da beraber çalıştığımız zamanda bana aktardıkları tecrübeler için Prof. Dr. Mustafa Rıza ÖZBEK'e, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve yoğun çalışma temposu içerisinde zaman ayırarak bilgi deneyimleriyle desteğini her zaman sunan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Zeki CAN'a, kliniğimizde çalıştığı zamanda diliminde bana katkıları ve bana öğrettikleri için Prof. Dr. Savaş SEREL'e, çalışkanlığını ve akademisyen kimliğini hayatımın sonuna kadar örnek alacağım ve her konuda beni destekleyen Doç. Dr. Burak KAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken Radyasyon Onkolojisinin her türlü imkanlarından faydalanmamı sağlayan sayın Prof. Dr. Serap AKYÜREK'e, Biyofizik Bölümünün her türlü imkanlarından faydalanmamı sağlayan sayın Doç. Dr. Hilmi Burak KANDİLCİ'ye, histopatolojik incelemeleri titizlikle yürüten Prof. Dr. Rıfki HAZIROĞLU ve Dr. Oya Burçin AYDOĞANA'a teşekkürü borç bilirim.

Plastik cerrahi asistanlık süresinde her daim yanımda olan kardeş olarak gördüğüm, çalışma sürecinde yardımını esirgemeyen Dr. Nijat BABAEV'e, ilk çömezim Dr. Şahin Atakan BAYIR'a teşekkür ederim. Bilimsel yönde katkılarıyla tezimin her aşamasında fikir alışverişinde bulunduğum, hayatında gördüğüm en bilimsel insanlardan olan Dr. Özgün Ömer ASİLLER'e teşekkür ederim.

Beni yetiştiren büyük emekleri bulunan çok sevdiğim anne ve babama sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum. 5.5 yıllık asistanlık yaşamımda hep yanımda olan zorlukları birlikte aştığım, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan değerli eşim Dr. Merve ÖZDEN'e çok teşekkür ederim.

Dr. Necip Sefa ÖZDEN

İÇİNDEKİLER

Özgünlük Raporu.....	ii
Önsöz.....	iv
İçindekiler.....	v
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vii
Şekiller Dizini.....	viii
Tablolar Dizini.....	x
1. ÖZET.....	- 1 -
3. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
4. GENEL BİLGİLER.....	3
4.1 Meme Kanseri.....	3
4.2. Meme Rekonstrüksiyonu:.....	3
4.2.1 Meme Rekonstrüksiyonu'nun Tarihçesi:.....	4
4.2.2 İmplant Temelli Meme Rekonstrüksiyonu.....	5
4.2.2.1. İmplant Materyalleri.....	5
4.3. Kapsül Oluşumu ve Kapsül Kontraktürü.....	6
4.4 İmplant Planının Kapsül Kontraksiyonu Üzerine Etkisi.....	10
4.5 Kapsüler Kontraktür Ölçüm Yöntemleri.....	10
4.5.1 Subjektif Yöntemler:.....	10
4.5.2 Objektif Yöntemler:.....	11
4.6 Radyoterapinin Kapsül Kontraksiyonu Üzerine Etkisi.....	11
4.7 Meme Rekonstrüksiyonunda Kullanılan Sentetik ve Biyolojik Mesh Materyalleri.....	13
4.7.1 Asellüler Dermal Matrix Kullanımı ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi.....	14
4.7.2 Asellüler Sığır Perikardı Kullanımı ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi:.....	16
4.7.3 Titanyum Kaplı Prolen Mesh ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi:.....	17
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
5.1. Deneysel Dizayn ve Cerrahi Prosedür:.....	19
5.1.1. Gruplar ve Açıklamaları.....	20

5.1.2 Cerrahi Teknik.....	22
5.1.2.1. <i>Kas altı diseksiyon</i>	22
5.1.2.2. <i>Cilt altı diseksiyon</i>	23
5.2 . Radyoterapinin Uygulanışı:.....	25
5.3. Deneyin Sonlandırılması:	27
5.3.1 Kapsül İçi Basınç Ölçümü	27
5.3.2 Mikroskopik İnceleme ve Histolojik Analiz.....	28
5.4. İstatiksel analiz:.....	30
6. BULGULAR	31
6.1. Makroskopik İnceleme	31
6.2. Mikroskopik İnceleme	32
6.3. İmmunohistokimyasal Sonuçlar	39
6.4. İntrakapsüller Basınç Ölçüm Sonuçları.....	40
7. TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	58
EK1. Gruplar arası bazı değişkenlerde istatiksel fark çıkanlarda ikili analizlerinin değerlendirilmesi	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADM	: Asellüler Dermal Matriks
ASP	: Asellüler Sığır Perikardı
α-SMA	: Alfa-düz kas aktin
BIA-ALCL	: İmplant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
Gy	: Gray
KK	: Kapsül kontraktürü
LDK	: Latissimus dorsi kası
MR	: Meme Rekonstrüksiyonu
RT	: Radyoterapi
TKPM	: Titanyum Kaplı Prolen Mesh
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Biyofilm yaşam döngüsünün üç aşaması; bağlanma, olgunlaşma ve dağılma.....	8
Şekil 2.	Proinflamatuvar sitokinlerin myofibroblast ve kollajen oluşumuna katkısı	8
Şekil 3.	Whiteside tekniğiyle kapsül içi basınç ölçümü.....	11
Şekil 4.	a: Dual Plan Mesh Yerleştirilmesi, b: Prepektoral Mesh Yerleştirilmesinin şematik görünümü	14
Şekil 5.	Çalışma akış şeması	20
Şekil 6.	Çalışmamızda kullanılan Mini-implant	21
Şekil 7.	Çalışmada kullanılan malzemeler soldan sağa sırasıyla: TKPM (Tilooop®), ASP (Tutopach®), ADM (FlexHD®)	22
Şekil 8.	Kas altı diseksiyon insizyonu, LDK' nin belirlenmesi, mini-implantın yerleştirilmesi.....	23
Şekil 9.	Mini-implantın ADM ile total wrap yöntemiyle sarılması	24
Şekil 10.	Cilt altı diseksiyon insizyonu, planın künt diseksiyonu, TKPM ile sarılı mini-implantın yerleştirilmesi.....	24
Şekil 11.	Radyasyon tedavi planlaması.....	25
Şekil 12.	BT kesitlerinden elde edilmiş olan iki alandan tanjansiyel tedavi alanı ve ısı haritası	26
Şekil 13.	Kas altı ve cilt altı gruplarda tedavi alanı BEV (beam eye view) görüntüsü.....	26
Şekil 14.	Kapsül içi basıncın ölçülmesi	27
Şekil 15.	X 20 büyütmede kapsül kalınlığının ölçülmesi.....	28
Şekil 16.	Protez ve kapsül dokusunun bütünüyle 12. haftada cilt ile beraber eksizyonu	31
Şekil 17.	a: Grup 1 erken dönem kapsül yapısı b: Grup 1 geç dönem kapsül yapısı	32
Şekil 18.	a: Grup 2 erken dönem kapsül yapısı b: Grup 2 geç dönem kapsül yapısı	32
Şekil 19.	a: Grup 3 erken dönem kapsül yapısı b: Grup 3 geç dönem kapsül yapısı	33

Şekil 20. a: Grup 4 erken dönem kapsül yapısı	b: Grup 4 geç dönem kapsül yapısı	33
Şekil 21: Grup 3'te sinsityal tip dev hücre oluşumu		34
Şekil 22. Gruplara göre kapsül kalınlıkları		35
Şekil 23: Gruplara göre inflamatuvar yanıt skoru		38
Şekil 24. Gruplara göre toplam skoru		38
Şekil 25: 12. hafta spesmenlerde anti-aktin antikoruyla yapılan immünohistokimyasal inceleme:		39
Şekil 26. Dinamik basınçların lineer grafikte gösterilmesi		41



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Yıllara göre silikon implant özellikleri	6
Tablo 2.	Baker skorlamasına göre kapsül evrelemesi	10
Tablo 3.	Allojenik ADM içeren üç farklı ticari ürünün genel özellikleri.....	16
Tablo 4.	Çalışmamızda Kullanılan Meshlerin Fiziksel Özellikleri	18
Tablo 5.	Jansen ve ark. tanımladığı histopatolojik skalası	29
Tablo 6:	Gruplara göre kapsül kalınlıkları	34
Tablo 7.	Jansen skorlamasında gruplara göre yanıtlar	36
Tablo 8.	Gruplar arasında α -SMA dağılımının değerlendirilmesi.....	39
Tablo 9.	Gruplar arasında TGF- β 2 dağılımının değerlendirilmesi.....	40
Tablo 10.	12. Hafta statik ve dinamik kapsül basınçlarının değerlendirilmesi	40
Tablo 11.	Gruplar arası kapsül kalınlığı, kapsül yüzey skoru, kapsül basıncı ve α -SMA korelasyonu	42

1. ÖZET

Amaç: Meme kanserinin dünya genelinde sıklığının artmasıyla birlikte mastektomi ve meme rekonstrüksiyonu giderek yaygınlaşmaktadır. Cerrahi teknik kolaylığı ve donör saha morbiditesinin olmaması nedeniyle silikon implantlar sıklıkla tercih edilen yöntemdir. Ancak silikon implant etrafında gelişen kapsül ve kapsül kontraktürü hem estetik hem de fonksiyonel olarak postoperatif dönemde sorunlar yaratmaktadır. Meme rekonstrüksiyonunda kapsül kontraktür oranı %30, postoperatif dönemde radyoterapinin etkisiyle bu oran %50 olarak bildirilmiştir. Kapsül kontraktürünün engellenmesi amacıyla çeşitli biyolojik ve sentetik meshler denenmektedir. En sık kullanılan sentetik mesh titanyum kaplı prolen mesh iken en sık kullanılan biyolojik mesh ise asellüler dermal matrikstir. Bu çalışmada çeşitli mesh materyallerinin radyoterapi altında kapsül kontraktürüne etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul izni alınmıştır. Çalışmada 40 rat kullanılmış olup 4 grup oluşturulmuştur (Grup 1 (K), grup 2 (T), grup 3 (P), grup 4 (A)). Cerrahi implantasyondan sonra bütün ratlara postoperatif 28. günde 20 Gy radyoterapi uygulandı. 20 rat postoperatif 1. ayda (erken dönem), kalan 20 rat ise postoperatif 3. ayda (geç dönem) sakrifiye edilmiştir. Erken dönem ve geç dönemde kapsül kalınlığı, kapsül yüzey skoru, inflamatuvar yanıt, doku sınırındaki hücre katları ve doku organizasyonu değerlendirilmiştir. Geç dönemde bu parametrelere ek olarak α -SMA, TGF- β immünohistokimyasal inceleme ve intrakapsüler basınç ölçülmüştür. Analizde tanımlayıcı istatistikler değerlendirilmiş olup gruplar arası sayısal değişkenlerde Kruskal-Wallis ve Mann Whitney-u testi yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin korelasyonunu karşılaştırmada Spierman korelasyon testi uygulanmıştır.

Bulgular: Erken dönemde gruplar arasında kapsül kalınlığı en düşük grup 3'te (ort±SS= 63,04±19,45) iken en yüksek kalınlık grup 2'de (ort±SS= 136,10±45,41) gözlenmiştir (p=0,006). K-T, K-A, T-P ve T-A grupları arasındaki fark istatistiksel anlamlılık alt grup analizinde de devam etmektedir. Kapsül kalınlığında geç dönemde en düşük kalınlık grup 4'de (ort±SS= 106,59±18,26) iken en yüksek kalınlık grup 3'te (ort±SS= 219,94±61,40) gözlenmiştir (p=0,01). T-P ve T-A grupları arası fark istatistiksel anlamlılık alt grup analizinde devam etmektedir. Statik ve Dinamik intrakapsüller basınç grup 3'te en düşük ölçüldü (ort±SS=11,0±4,5). Basınç farkına bakıldığında ise değişim en az grup 3'de (ort±SS=10,6±4,5) iken en fazla basınç değişimi grup 2'de (ort±SS=22,8±1,6) gözlenmiştir

($p=0,03$). Grup 2’de kapsül kalınlığı ile kapsül yüzey skoru arasında negatif yönde yüksek korelasyon bulunmakta ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,04$).

Sonuç: Erken ve geç dönemde en yüksek kapsül kalınlığı grup 2’ye aittir. Erken dönemde en düşük kalınlık grup 3’te iken geç dönemde grup 4’te gözlenmiştir. En düşük intrakapsüller basınç grup 2’de ölçüldü. Bu bilgiler ışığında radyoterapiyle indüklenen kapsül ve kapsül kontraktürüne karşı biyolojik meshlerin sentetik meshlerden üstün olduğunu söylenebilir. Ayrıca asellüler sıgır perikardının radyoterapiye bağlı kapsül oluşumunu etkili bir şekilde engellemektedir.

Anahtar Kelimeler: meme onarımı, silikon implant, prepektoral plan, biyolojik ve sentetik mesh

2.ABSTRACT

Aim: Mastectomy and breast reconstruction are becoming increasingly common because of breast cancer incidence increase. Silicone implants are often the preferred method because of the ease of surgical technique and the absence of donor site morbidity. However, the capsule and capsular contracture around the silicone implant create both aesthetic and functional problems in the postoperative period. The rate of capsular contracture in breast reconstruction has been reported to be 30%, and this rate has been reported to be 50% in the postoperative period with the effect of radiotherapy. Various biological and synthetic meshes are being tested to prevent capsule contracture. The most commonly used synthetic mesh is titanium coated prolene mesh, the most commonly used biological mesh is acellular dermal matrix. In this study, we aimed to evaluate the effect of various mesh materials on capsule contracture under radiotherapy.

Materials and Methods: The permission of the Ankara University Experimental Animals Ethic Committee was obtained for the study 40 rats were used in the study and 4 groups were formed (Group 1 (K), group 2 (T), group 3 (P), group 4 (A)). After surgical implantation, all rats received 20 Gy of radiotherapy on the postoperative 28th day. 20 rats were sacrificed at 1 month (early period) and the remaining 20 rats at 3 months (late period). Capsule thickness, capsular surface score, inflammatory response, tissue border cell layers and tissue organization were evaluated in the early and late stages. In addition to these parameters in the late period α -SMA, TGF- β immunohistochemical examination and intracapsular pressure were measured. Descriptive statistics were evaluated in the analysis, and Kruskal-Wallis and Mann Whitney-u tests were performed for numerical variables between groups. Spierman correlation test was used to compare the correlation of numerical variables.

Results: Results: In the early period, the lowest capsule thickness was observed in group 3 (mean \pm SD= 63.04 \pm 19.45), while the highest thickness was observed in group 2 (mean \pm SD= 136.10 \pm 45.41) (p=0,006). The difference between the C-T, C-A, T-P and T-A groups continued in the statistical significance subgroup analysis. In the late period, the lowest thickness in the capsule thickness was observed in group 4 (mean \pm SD= 106.59 \pm 18.26), while the highest thickness was observed in group 3 (mean \pm SD= 219.94 \pm 61.40) (p=0,01). The statistical significance of the difference between the T-P and T-

A groups continues in the subgroup analysis. During dynamic capsule pressure, the lowest pressure was measured in group 3 (mean±SD=11.0±4.5). When the pressure difference is examined, the lowest change was observed in group 3 (mean±SD=10.6±4.5), while the highest pressure change was observed in group 2 (mean±SD=22.8±1.6) (p= 0,03). In Group 2, there was a high negative correlation between the capsule thickness and the capsule surface score, and a statistically significant difference was found (p=0,04).

Conclusion: The highest capsule thickness in the early and late periods belongs to group 2. In the early period, the lowest thickness was observed in group 3, while in the late period, it was observed in group 4. The lowest capsule pressure was measured temporarily in group 2, at the same time in group 2 the least temporal pressure change. It can be said that biological meshes are superior to synthetic meshes against radiotherapy-induced capsule and capsule contracture. In addition, acellular bovine pericardium effectively inhibits radiotherapy-induced capsule formation.

Keywords: breast reconstruction, silicone implant, prepectoral plane, biological and synthetic mesh

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, dünyada en sık görülen ikinci kanserdir ve kadınlar arasında en sık solid malignitedir. 2020 yılında dünya genelinde 2.261.419 yeni vaka bildirildi (1). Sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte ABD’de her 8 kadından biri, Avustralya’da 5 kadından biri, Japonya’da 50 kadından biri tüm yaşamları boyunca meme kanseri olma riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Meme kanserinin temel tedavisi cilt koruyucu mastektomidir. Meme kanseri teşhisi konulan vakaların yaklaşık %35-40 mastektomi geçirmektedir (2).

Erken tanı ve artan yaşam beklentisi nedeniyle mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu son yıllarda giderek artan oranda gerçekleştirilmektedir (3, 4). Meme rekonstrüksiyonu genellikle iki aşamadan oluşur: meme şeklinin restorasyonu ve nipple-areolanın yeniden yapılandırılmasıdır (5). Meme şeklinin restorasyonunda otolog doku, implantlar/doku genişleticiler veya her ikisinin kombinasyonu kullanılabilir. Onarım şekli hastanın yaşı, ek hastalıklar, meme şekli ve büyüklüğü, adjuvan tedavinin gereksinimine göre belirlenmektedir. Ayrıca rekonstrüksiyon hastalarının %65’i silikon implantı tercih edilmektedir (6).

Meme rekonstrüksiyonu sonrası meme kanseri evresine bağlı olarak radyoterapi (RT) gerekebilir (7). 5 cm’ den büyük tümör, lenf nodu (aksiller, supraklavikular, infraklavikular veya ipsilateral internal mamarian), cilt ülserasyonu, ipsilateral saltellite ya da peau d’orange nodülleri, eritem, inflamatuvar tümör, göğüs duvarına invaze tümörler lokal ileri meme kanseri olarak adlandırılmaktadır (8). Bu hasta grubunda lokal rekürrens riski yüksek olması nedeniyle adjuvan radyoterapi tedavisi gerekmektedir. Ancak implant ile meme onarımı sonrası adjuvan radyoterapi artan komplikasyon riski (özellikle kapsül kontraktürü ve protezin ekspoze olması) ortaya çıkarmaktadır (9, 10).

Handel ve ark. silikon implant ile gerçekleştirilen meme onarımında en sık karşılaşılan komplikasyonu kapsül kontraktürü olarak bildirmiştir (11). Kapsül, silikon implantların sınırlı biyouyumlulukları nedeniyle yabancı cisimlere karşı oluşan fizyolojik kronik inflamatuvar yanıttır ancak bu yanıtın aşırı olması halinde kapsül kontraktürü meydana gelir. Kapsül kontraktürü nedeniyle implant etrafında sertlik, ağrı ve dalgalanma oluşabilir. Meme rekonstrüksiyonunda sıklığı %30 olmasına rağmen radyoterapi gören hastalarda bu oran %50’ye yükselmektedir (12, 13).

Radyoterapi görecek hastalarda protezin ekspoze olmasını önlemek amacıyla kas altı plan kullanılmaktadır. Ancak kas altı plan kullanımı hastalarda postoperatif ağrı, pektoralis major diseksiyonu nedeniyle omuz disfonksiyonu, animasyon deformitesi ve uzayan sekonder iyileşme süresi gibi çeşitli estetik problemlere neden olmaktadır (9). Bu nedenle son yıllarda cilt altı plan popülerlik kazanmıştır. Cilt altı plana konulan implantlarda radyoterapiye bağlı implantın ekspoze olması gibi durumlar ortaya çıkmaktadır. Bunun önlenmesi için cilt altı konulan implantlarda implant etrafı çeşitli sentetik ve biyolojik mesh materyalleriyle sarılmaktadır (14, 15).

En çok kullanılan ve araştırılan biyolojik mesh materyali, asellüler dermal matrikslerdir (ADM). ADM'lerin minimal inflammatuvar cevap oluşturan yapıda olduğu bilinmektedir. Schmitz ve arkadaşları implantları ADM sardıkları rat modelinde kapsül kontraktürünün azaldığını bildirdiler (16). Ayrıca radyoterapiye alan implantlarda da kapsül kontraktürünü engellediği gösterilmiştir. Ayrıca maliyet konusu prepektoral rekonstrüksiyon düşünüldüğünde kesinlikle önemli faktördür. Meme başına 5.000 - 20.000 dolar arasında değişen ek maliyetlere neden olacaktır (17). Bu nedenle alternatif malzeme arayışı sürmektedir. Son yıllarda asellüler sığır perikardı (ASP) sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak literatürde ASP'lerin radyoterapiye bağlı kapsüle etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Sentetik meshler arasında ise en çok kullanılan titanyum kaplı prolen meshlerdir (TKPM). Titanyumun antibakteriyel etkisinden dolayı kapsül kontraktürünü azalttığı öne sürülmüştür (18). Teknik olarak ilk 2014 yılında cilt altı cebe yerleştirilen implantın titanyum kaplı polipropilen ağ ile sarıldığı ve bunun kapsül kontraktürünü azalttığı bildirilmiştir (19). Ancak literatürde TKPM'lerin radyoterapiye bağlı kapsüle etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Mevcut literatürde, cilt altı yerleştirilen implantlarda asellüler sığır perikardı ve titanyum kaplı prolen meshin kapsül kontraksiyonuna ve komplikasyon üzerine etkisini bildiren çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca kas altı plan ile 3 farklı materyali karşılaştırıldığı çalışma da bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı yukarıdaki bilgiler ışığında radyoterapiye bağlı gelişen komplikasyonları en aza indirecek mesh materyalinin seçimini ve kapsül kontraktür oranının karşılaştırılmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Meme Kanseri

Kadın cinsiyet ve ilerleyen yaş meme kanseri için major risk faktörleridir (20). Diğer risk faktörleri arasında aile öyküsü, erken menarş, laktasyon olmaması ve geç menapoz bulunmaktadır. Duktal hiperplazisi, papillom veya sklerozan adenosis gibi benign kitleler de meme kanseri oluşumunu artırmaktadır (21).

Meme kanserinin en sık belirtisi sert ve hareketsiz kitledir. Bu kitleler % 75 oranında üst dış kadranda, %20 oranında ise santral bölgede bulunmaktadır. Ayrıca %10 oranında görülen seröz veya serohemorajik meme başı akıntısı, meme başında ve cildinde çekinti, portakal kabuğu görüntüsü, ağrı, ciltte ülserasyon görülebilmektedir (22).

Meme kanseri tarama ve tanı yöntemleri yaşa göre değişmektedir. 20 yaşından itibaren her ay kendi kendine muayene, 40 yaş altında ailede meme kanseri öyküsü varsa her yıl bir mamografi çekilmesi, 40-69 yaş arasında her yıl bir mamografi çekilmesi 20 yaş üzerinde yıllık meme muayenesi ve mamografi ile tarama önerilmektedir (23).

Meme kanserinin kesin tedavisi mastektomidir. Mastektomi materyali nipple-areola korunarak yalnızca meme dokusunun eksize edildiği subkutan mastektomi, nipple-areola ile birlikte meme dokusunun eksize edildiği basit mastektomi, nipple-areola kompleksi meme dokusu ve pektoral kas fasyasının eksize edildiği modifiye radikal mastektomi, nipple-areola kompleksi meme dokusu ve pektoral kasın eksize edildiği radikal mastektomi olarak adlandırılmaktadır (24).

Meme kanserinde biyolojik tedavi, Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) reseptörü pozitif olan meme tümörüne sahip olan kadınlarda uygulanan diğer bir tedavi metodudur. Lapatinib, gefitinib, erlotinib, pertuzumab ve trastuzumab bu amaç için en sık kullanılan ilaçlardır (25). Biyolojik tedavinin hastalıksız sağkalım üzerindeki olumlu etkisi literatürde farklı sonuçlar ile tartışılmıştır. Adjuvan tedaviler arasında ise kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi gelmektedir (26).

4.2. Meme Rekonstrüksiyonu:

Meme kadınlarda sekonder cinsel kimliği oluşturmaktadır. Meme kanseri tanısı alan hastaların %40'ında mastektomi ihtiyacı bulunmaktadır (27). Meme kanserinde artan yaşam

beklentisi nedeniyle meme rekonstrüksiyon oranı günümüzde artmıştır. 2015 yılındaki International Society of Aesthetic Plastic Surgery'nin raporuna göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 106.000'den fazla meme rekonstrüksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Meme onarımından sonra kadınlarda beden imajında artma, daha iyi postür ve daha iyi bir yaşam standartı oluşmaktadır (27, 28).

Rekonstrüksiyon zamanlama açısından mastektomiden hemen sonra gerçekleştirilirse ‘eş zamanlı’ ya da mastektomiden yaklaşık 6 ay sonra gerçekleştirilirse ‘geç’ olarak ikiye ayrılabilir (29). Eş zamanlı rekonstrüksiyon düşük maliyet, azalmış morbidite ve daha iyi kozmetik sonuç gibi avantajlara sahiptir. Ancak operasyon süresini uzatması ve yara iyileşmesi sorunları gibi komplikasyonlar, hastanın adjuvan tedavi almasını geciktirmesi dezavantajları arasındadır. Ek hastalığı olmayan, 70 yaşından küçük, lokal olarak ileri meme kanseri hastalarının çoğuna basit mastektomi ile eş zamanlı meme rekonstrüksiyonu önerilmektedir (30). Mastektomiye takiben %21 oranında eş zamanlı rekonstrüksiyon gerçekleştirildiği bildirilmiştir (31).

Geç rekonstrüksiyonun avantajları yara iyileşmesi sorunlarının daha az olması nedeniyle onkolojik güvenliliğin fazla olmasıdır, Dezavantajları artmış maliyet, radyoterapi sonrası dokuların bozulması nedeniyle suboptimal estetik sonuçlardır (29, 30).

Rekonstrüksiyon yöntemi seçilirken defekt boyutu, mastektomi tipi, hastanın yaşı, radyoterapi ihtiyacı, sigara öyküsü, vücut kitle indeksi gibi etkenler belirleyici olmaktadır. Meme onarımında otolog doku, implantlar/doku genişleticiler veya her ikisinin bir kombinasyonu kullanılabilir (32).

4.2.1 Meme Rekonstrüksiyonu'nun Tarihçesi:

Gerçek meme rekonstrüksiyonu 1895 yılında Vincent Czerny tarafından lipom tranferi yardımıyla gerçekleştirildi (31). 1906'da İtalyan cerrah Tanzini, radikal mastektomi sonrası oluşan defektleri latissimus dorsi kas-deri flebi ile onardı (33). Ancak bu teknik kısa sürede unutuldu, Halsted'in öğretileri, meme rekonstrüksiyonunun bir seçenek olarak ortaya çıkmasını engelledi çünkü bunu “hastalığın yerel kontrolünün ihlali” olarak değerlendirdi. Halsted'in ilkeleri nedeniyle sonraki 60 yıl boyunca yalnızca ara sıra meme onarım için girişimlerde bulunuldu. 1905'te Ombredanne, pektoral kası bir höyük olarak kullanarak bir meme rekonstrüksiyonu gerçekleştirdi (34).

Sir Harold Gilles 1942 yılında tüp şekilli karın flep yöntemi ile meme onarımı gerçekleştirdi (35). Hohler ve Bohmert, onarım için torakoepigastrik flep ve ardından protez yerleştirme yoluyla iki aşamalı rekonstrüksiyonlar gerçekleştirdi (36).

Cronin ve Gerow, 1963'te silikon jel meme implantının piyasaya sürülmesiyle modern implant ile meme rekonstrüksiyonu çağının öncüsü oldular. Silikon implantın temelleri geliştirilerek teknikler gelişmeye devam etti. Pürtüklü implantlar ilk kez 1967 yılında poliüretan kaplı üretilmiş ancak daha sonra kanserojen bir madde olan 2,4-toluenediamin salınımı nedeniyle kullanımı yasaklanmıştır (37).

Bu döneme kadar tipik meme onarım yöntemi, mastektomiyi takiben gecikmeli yerleştirilmesiydi. Snyderman ve Guthrie 1971'de eş zamanlı meme rekonstrüksiyon yöntemini tanımladılar. Radovan, meme onarımı için doku genişletici kullanımını ise 1982 yılında tanımladı (37, 38). Mastektomilerden kaybedilen dokuyu elde etmek için cildin kademeli olarak genişlemesine izin veren bir teknik tanımlayan Radovan ve ark. meme rekonstrüksiyonunun popüleritesini artırmış oldular (38).

Doku genişleticileri ve implantların yaygınlaşmasına rağmen Clough ve ark. implant temelli rekonstrüksiyonun başlangıçta kabul edilebilir seviyede olduğunu ancak uzun vadede kozmetik sonucun zamanla lineer bir şekilde bozulduğunu bildirdiler (39).

4.2.2 İmplant Temelli Meme Rekonstrüksiyonu

4.2.2.1. İmplant Materyalleri

İmplant ile meme onarımı için çok farklı sayıda materyal kullanılmıştır. İmplantlar kimyasal yapılarına göre; metaller, polimerler, seramikler, yapıştırıcılar ve biyolojik materyaller olmak üzere 5 alt gruba ayrılmaktadır (40). İdeal implant materyali alerjen ve karsinojen olmayan, steril edilebilir olmalıdır.

İlk defa 1962 yılında Cronin and Gerow tarafından meme büyütme amacıyla silikon implant kullanılmıştır. İmplant ile meme rekonstrüksiyonu ilk kez 1967 yılında bildirilmiştir. Yıllar geçtikçe 200'den fazla çeşitte implant ve doku genişletici üretilmiştir. Meme implantları içerdiği silikon yapısı ve yüzey yapısına göre 5 kuşağa ayrılmaktadır (Tablo 1).

İmplant temelli meme rekonstrüksiyonu avantajları donör saha morbiditesinin olmaması, kişiye özel dizayn edilebilmesi, daha kısa operasyon ve otolog dokularda olan yara iyileşme probleminin olmaması olarak sıralanabilir. Dezavantajları ise radyoterapiye dirençsiz olması ve iyi kanlanan bir doku yatağına ihtiyacının olmasıdır (37).

Tablo 1. Yıllara göre silikon implant özellikleri

Kuşak	Yıl	Dış Yüzey	Kabuk Kalınlığı (mm)	Jel
Birinci Kuşak	1963-1973	Düz yüzey ve Posterior Dakron yama	0.75	Kalın (%50 Düşük molekül ağırlıklı zincir, %50 Yüksek molekül ağırlıklı zincir)
İkinci Kuşak	1972-1982	Düz yüzey	0.13	İnce (%80 Düşük molekül ağırlıklı zincir, %20 Yüksek molekül ağırlıklı zincir)
Üçüncü Kuşak	1982-günümüz	Düz yüzey	0.28-0.30	Kalın
Dördüncü Kuşak (Dokulu)	1987- günümüz	Dokulu yüzey	0.5	Daha yapışkan, stabil
Beşinci Kuşak (Koheziv jel)	1993- günümüz	Düz yüzey yada dokulu yüzey Anatomik şekil	Üretici-spesifik	Yüksek çapraz bağlı silikon
Poliüretan	1968- günümüz	Poliüretan köpük	1.5 mm	Üretici-spesifik
Çift Lümen	1976- günümüz	Düz yüzey yada dokulu yüzey	Bilinmiyor	Silikon iç Salın dış

4.3. Kapsül Oluşumu ve Kapsül Kontraktürü

Kapsül biyolojik olarak inert olan maddelere karşı vücudun verdiği fizyolojik bir süreçtir ancak kapsül kasılabilen bir yapı haline gelirse kapsül kontraktürü oluşmaktadır, Kontraktür fizyolojik değil patolojik bir süreçtir (41). Yabancı cisme karşı fibröz kapsül oluşması 5 aşamada gerçekleşir. Bunlar; Faz 1; Yabancı cisim yüzeyinde geçici matriks oluşumu - Faz 2; Akut inflamasyon - Faz 3; Kronik inflamasyon - Faz 4; Dev hücre

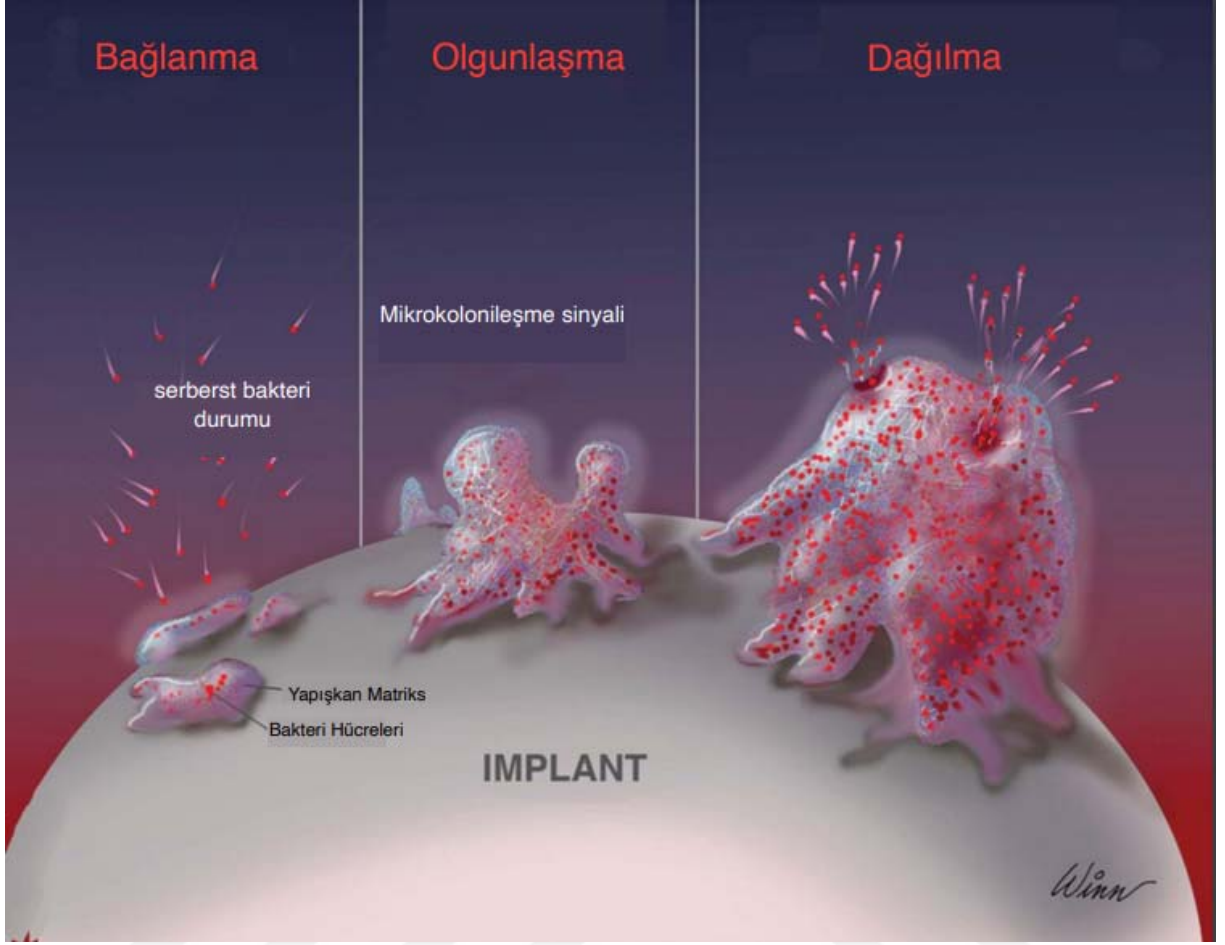
reaksiyonu - Faz 5; Fibröz kapsül oluşumu. Tüm implantlar, konakçı dokuya implantasyondan hemen sonra plazma ve hücre dışı matriksten oluşan glikoproteinler ile kaplanır. Bu, biyomateryale karşı inflamatuvar bir reaksiyon içermeyen normal bir yanıttır; Bununla birlikte, fibroblastlar ve makrofajlar daha sonra birikmeye başlar ve kollajen, materyalin etrafında ince bir fibröz kapsül oluşturacak şekilde biriktirilir. Bazı durumlarda, süreç iltihabı içerecek şekilde gelişir ve kapsül kalınlaşabilir (42).

Elektron probu mikroanalizi ve kızılötesi spektroskopi kullanarak yapılan çalışmalarda kapsül malzemesinde silikon bulunmamıştır. Ancak Prantl ve ark. kapsül biyopsilerinde makrofaj içi silikon parçaları buldular. Bu durumda makrofaj ve nötrofillerce fagosite edilen silikon parçalarının inflamasyon sürecini hızlandıracağını öne sürdüler (43).

İmplant etrafında kapsülün kapsül kontraktürüne doğru gelişiminde temelde hipertrofik skar teorisi ve subklinik enfeksiyon teorisi olmak üzere 2 teori sorumlu tutulmaktadır (44).

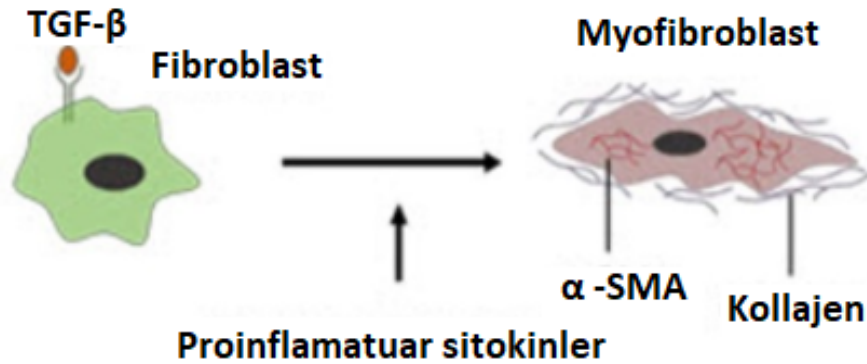
Enfeksiyon teorisinde subklinik Staphylococcus Epidermidis enfeksiyonu suçlanmaktadır. İmplantasyondan uzun süre sonra ortaya çıkabilir ve enfekte eden organizmaların kaynağı, bakteri taşıdığı bilinen meme kanallarından veya uzak bir bölgeden hematogen tohumlamadan bitişik olabilir. Kontaminasyon cerrahi sırasında akut enfeksiyona neden olabilese de, pozitif perioperatif kültürler ile kapsüller kontraksiyon arasında henüz bir ilişki kurulmamıştır (45).

Van der Waals kuvvetleriyle implant yüzeyine yapışan Staphylococcus Epidermidis salgılanan ekstrasellüler polisakkarit matriksle birlikte biyofilm tabakası oluşmaktadır (46).Biyofilm tabakasında bakterilerin yaşam döngüsünün üç aşaması; bağlanma, olgunlaşma ve dağılma şeklindedir.



Şekil 1. Biyofilm yaşam döngüsünün üç aşaması; bağlanma, olgunlaşma ve dağılıma

Hipertrofik skar teorisinde ise aşırı kollajen birikimi sorumlu tutulmaktadır. Özellikle revizyon ameliyatı sırasında eksize edilen kapsül dokusu mast hücrelerinde renin, histamin ve tümör büyüme faktörü β -1 (TGF- β 1) ekspresyonunda artış saptanmıştır. İmplant yerleştirilmesini takiben yıllar içinde mast hücrelerinin degranülasyonu ile açığa çıkan TGF- β 1 parakrin olarak fibroblastlarda kollajen sentezini artırmaktadır(44).



Şekil 2. Proinflamatuvar sitokinlerin myofibroblast ve kollajen oluşumuna katkısı

Ayrıca meme implantı gibi mekanik streslerin nörojenik inflamasyon yoluyla da kollajen sentezi artmaktadır. Duyusal uçlardan salınan nörotensin sayesinde ciltten sitokin, mast hücrelerinden histamin salınımı uyarılır. Protez etrafında biriken hematoma ve sıvı da kapsül oluşumunu tetiklemektedir (47).

Kapsül histopatolojik olarak 3 katmandan oluşmaktadır. En iç tabaka makrofaj ve fibroblastları (bu tabakada mast hücrelerinden salgılanan histamin vb. mediatörler nedeniyle psödoepitelyal hücrelerden oluşmakta ve oluşan bu tabakaya synovial benzeri metaplazi - SLM- adı verilmektedir), orta tabakada gevşek bağ dokusu ve vasküler yapılar, en dışta ise yoğun bağ dokusu (kollajen depozisyonu) ve eksternal vasküler yapılar bulunmaktadır. Ayrıca Baker evre 3ve 4 te kapsülde kontraktıl alfa-aktin proteini barındıran miyofibroblastlar izlenmektedir (48).

Kapsül kontraktürünün engellenmesi ve tedavisi için çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Steroid ajanlar hem lokal hem de sistemik olarak inflamasyonu baskılaması nedeniyle araştırılmıştır. Triamsilon enjeksiyon yapılan vakalarda yapılmayanlara oranla histolojik değerlendirmede deney grubunda anlamlı olarak inflamasyon yoğunluğunun daha az olduğu gözlenmiştir (49). İmplant yerleştirilmesinden 4 hafta sonra 20 mg triamsinolon+ 10 ml salin kapsüle enjekte edilmiş vakalarda kapsüller kontraktür oranını azalmaktadır. İnterlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) düzeyleri deney ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır; ancak her grubun kendi içindeki IL-8 ve TNF-alfa korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Moreira ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada implantasyon sırasında poş içerisine lipozomal derivate prednizolon uygulamasının kapsül kontraksiyonu üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. 35. ve 90. günlerde kapsül kalınlığının prednizolon uygulanan gruplarda kontrol gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı olarak ince olduğu gözlemlenmiştir. 35.günde, lipozomal prednizolon uygulanan grupta kolajen yoğunluğunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı ve 90. günde ortalama miyofibroblast düzeyinin de yine anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (50).

Çolak ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada deksametazonun kapsül kontraksiyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Çalışma gruplarında kapsül kalınlığının, miyofibroblast proliferasyonunun ve TLR-4 ekspresyonunun kontrol gruplarına kıyasla anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (51)

4.4 İmplant Planının Kapsül Kontraksiyonu Üzerine Etkisi

İmplantın meme altı ya da kas altına yerleştirilme durumunun kapsül kontraktürüne yönelik fark yaratacağı çoğu kez çalışılmıştır ve çalışmalarda kas altına yerleimin kapsül kontraktürünü azalttığı bildirilmiştir (52). Vazquez ve ark. klinik retrospektif çalışmada kas altı yerleşimli 96 implantın %9,4'ünde kapsül kontraktürü gelişmiş, meme altı yerleşimli 100 implantın da %58'inde kapsül kontraktürü geliştiği ortaya konulmuştur. Meme altı yerleştirilme glandlardaki bakteri kolonizasyonu nedeniyle kapsül oluşumunu artırdığı öne sürülmektedir.(52).

İmplant temelli meme rekonstrüksiyonun ilk yıllarında implant prepektoral olarak yerleştirildi ve sadece ciltte aşırı gerilimi önlemek için küçük boyutlarda seçilirdi. Takip eden yıllarda, çok sayıda yayın implantların prepektoral yerleşimi ile yüksek komplikasyon oranı ve yüksek oranda kapsüler kontraktüre neden olduğunu bildirdi. Kas altı implant yerleştirmenin avantajları arasında implant ve mastektomi flebi arasına eklenen doku tabakası ek koruma oluşturmakta, özellikle salin implantlarla görünür azalmış dalgalanma (rippling efekt), azalmış kapsüler kontraktür oranıdır.Kas altı planın dezavantajları arasında eksik üst kutup projeksiyonu,animasyon deformitesi, artmış postoperatif ağrı ve kas diseksiyonuna sekonder uzamış iyileşme sürecidir.

4.5 Kapsüler Kontraktür Ölçüm Yöntemleri

4.5.1 Subjektif Yöntemler:

1975 yılında Baker'ın tanımladığı, 1995 yılında Spear'ın modifiye ettiği kapsül kontraktür skalası günümüz pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır (48).

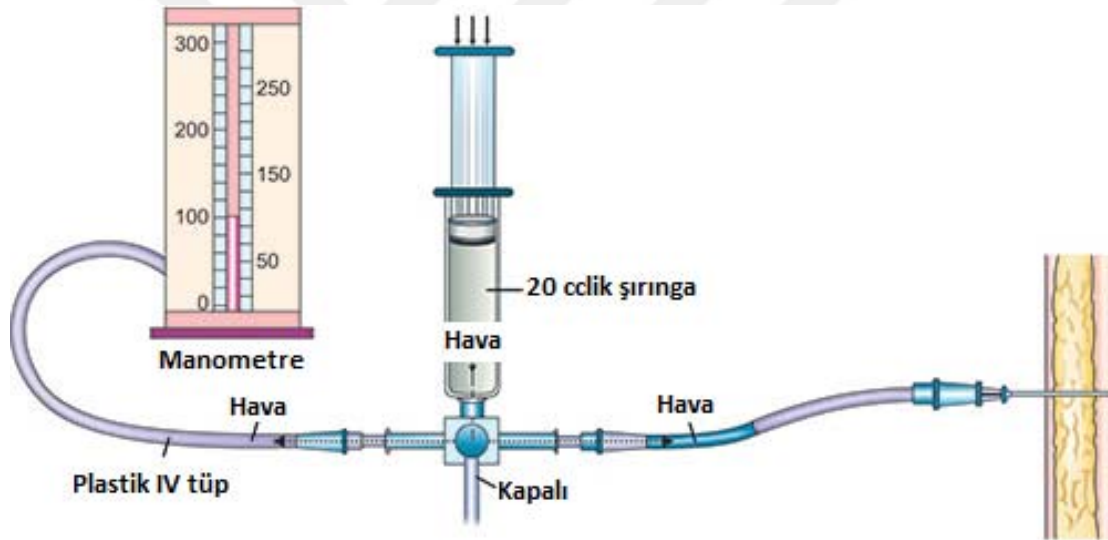
Tablo 2. Baker skorlamasına göre kapsül evrelemesi

Evre 1	Meme normal yumuşaklıkta, görüntüsü doğal boyutlarında ve doğal şeklinde
Evre 2	Meme dokusu normal kıvamına göre biraz sertleşmiş ancak görünümü doğal
Evre 3	Meme dokusu normal kıvamına göre biraz sertleşmiş olup görünümünde de şekil bozukluğu mevcut
Evre 4	Meme dokusu taş kıvamında olup dokunmakla ağrıdır, görünümü ileri derecede kontrakte

4.5.2 Objektif Yöntemler:

Kapsül kontraktürünün tanısı ve evrenmesi ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir. Mikro-BT yardımıyla hem kapsül kalınlığı hem de x ve y ekseninde gelişen distorsiyonlar saptanarak kapsül kontraktürü tespit edilebilir (53).

Kapsül kontraktürünün tespitine yönelik başka bir metodlar ise memenin kompresyona direncinin ve ne kadar sferik şekil aldığı ölçülmesidir. Bu amaçla tonometri ve kompresometri aletleri kullanımdadır. Ayrıca Durometer yardımıyla kapsül içi basınç ölçülebilir. Mori ve ark. implantla meme onarımı yaptıkları vakalarda durometre ile ölçtükleri basınç değeriyle Baker sınıflandırması arasında pozitif korelasyon bildirdiler (54).



Şekil 3. Whiteside tekniğiyle kapsül içi basınç ölçümü

4.6 Radyoterapinin Kapsül Kontraksiyonu Üzerine Etkisi

Adjuvan radyoterapi, meme kanserli birçok hasta için tedavi protokolünün önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir. Meme koruyucu tedavi uygulanan tüm hastalara ve lokal ileri meme kanseri (5 cm' den büyük tümör, N2 ve üzeri aksiller, supraklavikular, infraklavikular veya ipsilateral internal mamarian lenf nodu, cilt ülserasyonu, ipsilateral saltellite ya da peau d'orange nodül) durumunda radyoterapi ihtiyacı olmaktadır (55).

Radyoterapi 5 hafta boyunca 25 seansta toplam 46-50 Gy doz verilmektedir. Yan etkileri arasında kaşıntı, eritem, deskuamasyon, nekroz ve hiperpigmentasyon yer almaktadır (55).

Radyasyon, zamanlamadan bağımsız olarak postoperatif komplikasyon oranlarını artırır. Bu hasta grubunda en önemli komplikasyon implantın kapsül kontraktürüdür. Rosato ve ark. radyoterapi gören ve görmeyen implantları karşılaştırdılar. Radyoterapi almayan grupta %10, radyoterapi alan grupta ise %67 oranında kapsül kontraktür oranı bildirdiler. Bir meta-analiz çalışmasında implantlar onarım sonrası radyoterapi alan olgularda % 40 ila 50'ye varan kapsüller kontraktür oranı hesaplandı (56).

Mekanizması tam olarak net olmayıp çeşitli genler ve yolaklar araştırılmaktadır, Lipa ve ark. tarafından yapılan klinik çalışmada radyoterapi alan hastaların kapsül örneklerinde glikojen sentaz kinaz-3 beta düzeylerinin radyoterapi almayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca TGF- β alan hücrelerdeki etkinliği gözlenmiştir. TGF- β hücre içi yolak yardımıyla SMAD-3 geni yardımıyla fibrozisi artırmaktadır. Ayrıca radyasyon toksisitesi tümörün yakınındaki normal dokuları etkileyerek inflamatuvar yanıtı neden olabilir. Radyasyon sonrası sağlıklı dokuda damar endotelinde hasar meydana gelmektedir. Bu faktörlerde radyoterapiye bağlı inflamasyona sekonder kapsül kontraktürünü artırmaktadır (57).

Radyasyona bağlı fibrozisi indüklemek için bir çok hayvan çalışması literatürde mevcuttur. Rat dokularının tepkisi radyasyon dozuna bağlıdır ve bifaziktir. 15 ila 25 Gy kümülatif bir dozla ışınlanması mesane disfonksiyonu, akciğer fibrozisi ve kardiyopulmoner sistemin kapasitesinin azalmış ile sonuçlandı. Rat modelinde radyasyona bağlı akciğer hasarı için 10 Gy'lik bir doz hafif fibrozise neden olurken, 30 Gy'lik bir doz şiddetli fibrozise ve erken hayvan ölümüne neden oldu. Bu nedenle deneysel amaçlar için optimal radyasyon dozu 14 ile 25 Gy arasındadır (58).

Literatürde farklı doz ve sürede kapsül kontraksiyon modelleri mevcuttur. Kim ve ark. postoperatif 1. haftada 10 Gy radyasyon dozu (6 MeV) ile yaptıkları deneyde inflamatuvar hücrelerin kapsülde yoğun bir şekilde gösterdiler. Katzel ve ark. postoperatif 0. günde ratlara 10 Gray radyoterapi verdiler. Kapsül kalınlığının 21, 28, 35, 42.günlerde tomografi görüntüleri alınmıştır. Çalışmada 42.günde kapsül kalınlığının en üst seviyeye ulaştığı görülmüştür. Ayrıca radyoterapi verilen grupta verilmeyen gruplara kıyasla kapsül kalınlığının daha fazla olduğu, implantın daha fazla distorsiyone olduğu bildirdiler (59). Lin ve ark. radyoterapi verilmeyen, 10 Gray radyoterapi verilen ve 20 Gray radyoterapi verilen 3 grup arasında kapsül kalınlıklarını karşılaştırdılar. Üç grup arasında kapsül kalınlıkları

arasında anlamlı fark bulunmayıp en fazla kalınlığın 20 Gray radyasyon dozu alan grupta olduğunu bildirdiler (60). Biz de çalışmamızda 28. günde tek doz 20 Gray radyasyon vermeyi planladık.

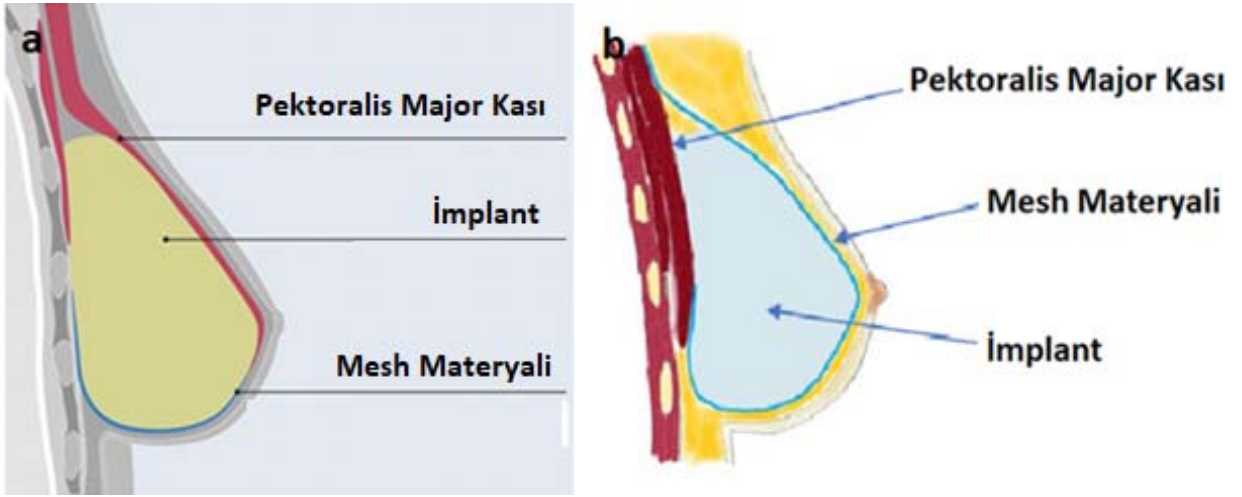
4.7 Meme Rekonstrüksiyonunda Kullanılan Sentetik ve Biyolojik Mesh Materyalleri

İmplant temelli meme rekonstrüksiyonunda mesh materyallerinin kullanılmasıyla endikasyonlar genişlemiştir. Mesh kullanımı, memenin alt kutbunu güçlendirme ve implantın maruz eksoze olma riskini azaltmak için ek örtü tabakası oluşturmaktadır. Bu ağların kullanıma sunulmasıyla birlikte, cerrahlara implantı kaplamak için yeterli vaskülarize yumuşak doku elde etmek için alternatif yollar sağladıkları için IBBR endikasyonları genişledi.

Biyolojik meshler arasında insan asellüler dermal matriksi (Alloderm®, Allured®, Allomax®, FlexHD®, DermaCell®, Dermamatrix®, NeoForm®), domuz asellüler dermal matriksi (Strattice®, Permacol®, Protexa®, XenMartix®, XCM®) ve sığır asellüler dermal matriksi (SurgiMend®). Diğer biyolojik meshler ise asellüler sığır perikardı (Veritas®, Tutopatch®, Periguard®, Esaflex®), domuz peritonu (Meso Biomatrix®), asellüler sığır bağırsağı (Surgisis®) ve balık derisi (Kerecis Omega 3 Pectus®).

Sentetik meshler arasında: emilebilir olan poliglikolik asit (Dexon®), poliglaktin (Vicryl®) - uzun süreli emilebilir glikolid, laktit ve trimetilen karbonat polimeri (TIGR®), ipek proteini (SERI®), poli-4-hidroksibutirat polimeri (Galatea Scaffold®) veya emilemez (titanyum kaplı polipropilen ağ (ULTRAPRO®, SERAGYN®, TiLOOP®) bulunmaktadır (61).

Hem biyolojik hem de sentetik mesh kullanımında en sık görülen komplikasyon enfeksiyondur ve sıklıkla doku nekrozuna yol açar. Bunun sonucu eksplantasyon görülebilir (61).



Şekil 4. a: Dual Plan Mesh Yerleştirilmesi, **b:** Prepektoral Mesh Yerleştirilmesinin şematik görünümü

4.7.1 Asellüler Dermal Matrix Kullanımı ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi

ADM olarak adlandırılan biyolojik ağlar, insan kadavrasından (Alloderm®, Allomax®, FlexHD®, DermaCell®), domuzdan (Strattice®, Permacol™), sığırdan üretilen bir dermis iskelesidir. ADM'ler 1990 yılından beri piyasada bulunmaktadır. Kullanım endikasyonları yanık, alt ekstemite rekonstrüksiyonu, rekonstrüktif meme cerrahisidir. ADM ilk kez Breuing ve Warren tarafından 2005 yılında meme onarımında kullanılmaya başlanmıştır (62). ASPS plastik cerrahi istatistik raporuna göre ABD'de 2015 yılında 106.000 meme rekonstrüksiyonu yapılmış olup bunların %53'ünde ADM kullanılmıştır.(63)

İdeal bir ADM ürünü; kollajen ve ECM içeren ADM elde edilmesi için çeşitli aşamalardan geçmektedir:

1. Mekanik ayrıştırma
2. Hücrelerden ayrıştırma
3. Enfektif ajanların uzaklaştırılması
4. Dehidratasyon ve soğukta kurutma
5. Sterilizasyon

ADM uygulamasından sonra alıcı dokularda üç farklı immunolojik reaksiyon gelişir: Entegrasyon, Resorbsiyon ve Kapsül oluşumu. ADM'ler alıcı doku tarafından yabancı madde

olarak tanınmamalıdır, alıcı dokuda çok az inflamatuvar yanıt oluşturmamalıdır, alıcı doku ile entegre olarak revaskülarizasyonu ve alıcı hücrelerin kollajen üretimini arttırmalıdır (64).

AlloDerm çubuklarının reselülerizasyon tavşan kulaklarına implantasyonundan sonra 14 günde tamamıyla gerçekleştiği gözlemlendi. AlloDerm'in 30. günde tam revaskülarizasyonu bir tavşan karın duvar rekonstrüksiyon modelinde kaydedildi (65).

Loo ve ark. ADM implant ile çevre doku arasında kollajen sentezi ve anjiogenez için bariyer oluşturup inflamatuvar yanıtı engellediğinden kapsül kontraktürünü azalttığını gösterdiler (66). Çeşitli hayvan ve insan çalışmaları ADM kullanımının radyoterapinin olumsuz etkilerine karşı koruyucu olduğunu bildirilmiştir. Moyer ve ark. radyoterapi almayan grupla radyoterapi alan ve ADM yardımcı meme rekonstrüksiyonu yapılan grup karşılaştırılmıştır. ADM yardımcı rekonstrüksiyon yapılan grupta elastozis ve kronik inflamasyonda belirgin azalma gözlemlenildi (67). Wagner ve ark. yaptıkları sistematik derlemede ADM ile yapılan prepektoral rekonstrüksiyonlarda kapsül kontraktür oranı %2,4 iken, ADM kullanılmayan prepektoral rekonstrüksiyonlarda kapsül kontraktür oranı %12,4 olarak hesapladılar (68).

Ludolph ve ark. asellüler domuz dermisinin kapsül kalınlığı ve integrasyonunu inceledikleri çalışmada implantasyondan sonraki 3. 12. ve 52. haftalarda histopatolojik örnekler alınmıştır. ADM kullanılan grupta TGF- β 1, periprostatik miyofibroblast tabakası ve kapsül kalınlığının anlamlı derecede azaldığını saptadılar (69).

Apte tarafından yapılan bir çalışmada ADM kullanılarak implant ile rekonstrüksiyon yapılan, radyoterapi alan ve almayan hastalardan elde ettikleri sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmada erken dönemde iki grup arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark gözlenmemiş olup geç dönemde gözlenmiştir. Geç dönemde kapsül kontraksiyonu, implant kaybı ve revizyon cerrahi oranları radyoterapi alan grupta %20,69 iken, almayan grupta %7,25 olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (48). Piyasada kullanılan çeşitli ADM materyalleri tablo 3'te özetlenmiştir (70)

Tablo 3. Allojenik ADM içeren üç farklı ticari ürünün genel özellikleri

Ticari İsimler	ALLODERM®	FlexHD ®	Strattice®
Kaynak	Kadavra insan derisi	Canlı insan derisi	Domuz dermis
Kullanım alanı	Meme rekonstrüksiyonu, karın ön duvarı rekonstrüksiyonu, baş-boyun rekonstrüksiyonu, diyabetik ayaklarda	Meme rekonstrüksiyonu, karın ön duvarı rekonstrüksiyonu,	Tümör eksizyonu, travma ya da yanık sonrası oluşan tam kat cilt defektlerinin rekonstrüksiyonunda STSG ile beraber
İçerik	kollajen, hyaluronik asit, fibronektin, proteoglikanlar, vasküler kanallar	Tip 1 ve tip III kollajen, elastin, hyaluronan, vitronektin	Tip I, III ve V sığır kollajeni ve elastin

4.7.2 Asellüler Sığır Perikardı Kullanımı ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi:

İmplant temelli meme rekonstrüksiyonunda ilk ASP kullanımı 2011 yılında Borgognone ve ark. tarafından bildirilmiştir. Yapı olarak ADM'lere benzer, ancak daha kolay elde edilebilir ve daha ucuzdur (71). ASP'nın 8 × 14-cm mesh fiyatı yaklaşık olarak €1800 olup benzer boyutlardaki Alloderm ise yaklaşık €1800-3000 fiyatındadır (72).

Piyasada Veritas®, Biopar®, Tutopatch®, Periguard®, Esaflex® gibi çeşitli ASP mevcuttur. Bernardini ve ark iki Biopar® ve Tutopatch®; doku integrasyonu, kapsül oluşumu ve açısından karşılaştırmışlardır. Yapılan çalışmada ASPların dokuya integrasyonuna ve neoanjiogeneze yardımcı olduklarını saptadılar. Ayrıca Biopar®'ın doku integrasyonu ve periimplant inflamasyon açısından Tutopatch®'den daha üstün olduğunu bildirdiler.

Mofid ve arkadaşları ASP ve ADM karşılaştırdıkları çalışmada seroma oranları %7,5; deri flep nekrozu %5,4; enfeksiyon oranları %6,5 ve kapsül kontraktür oranı %0 idi. Bu oranlar literatürle karşılaştırıldığında ADM komplikasyon oranlarından belirgin olarak düşüktü (73). Ancak Loo ve arkadaşları insan ve domuz kaynaklı ADM leri karşılaştırdıkları metaanaliz çalışmasında allojenik dermal matrikslerin daha etkili olduğunu bildirdiler (66). Bu konuda literatürde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ayrıca prepektoral yerleştirildiğinde ya da radyoterapi alan protezlerde kapsüle oluşumu ve kapsül kontraktürüne olan etkisi literatürde henüz net değildir.

4.7.3 Titanyum Kaplı Prolen Mesh ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi:

1951'de, Gottlieb ve ark. titanyum plakayı tavşanların ciltaltı dokusuna yerleştirmişlerdir ve önceden kullanılan materyaller kadar ciddi yabancı cisim reaksiyonlarına neden olmadığını gösterilmiştir (74). Titanyum kaplı polipropilen meshe ait ilk deneysel çalışma, 2004 yılında Scheidbach ve arkadaşları tarafından domuzlarda ekstrapéritoneal herni onarımına yönelik bir çalışmadır (75). Son yıllarda geliştirilen bir mesh olan titanyum kaplı polipropilen ağ daha az inflamasyon oranı ve biyouyumluluğu açısından avantajları nedeniyle fitik onarımı ameliyatlarında ameliyat sonrası ağrıyı azaltmak için halihazırda kullanılmaktadır. Bu ağın (TiLOOP Bra®, PFM Medical, Köln, Almanya) (TCPM) ekstra hafif modifikasyonu artık meme rekonstrüksiyonu için mevcuttur. 2008'den beri Avrupa'da meme cerrahisinde kullanım için onaylanmıştır.

İmplant bazlı meme rekonstrüksiyonunda kullanımına yönelik ilk çalışma 2012 yılında Dieterich M. ve ark. tarafından onkoplastik meme cerrahisinde iyi biyouyumluluk, hafif inflamasyon ve net faydalar bildirmiştir (76, 77). Vidya ve ark. TKPM'lerin maliyetini yaklaşık €500 olarak hesapladılar, bu hem ADM hem de ASP maliyetinin altındaydı (78). Biz de çalışmamızda memede en çok kullanılan sentetik mesh olan titanyum kaplı polipropilen mesh kullandık.

TKPM yapısal özellikler açısından ekstra hafif (16g/ m²), por çapı ≥ 1 mm, ≥ 16 N/cm elastikiyete, 30-50 nm ebatlarındadır. Kovalent bağlı titanyum kaplama (yaklaşık 30 nm) sayesinde, mükemmel biyouyumluluk, düşük inflamasyon oranları göstermektedir. Çekilen BT lerde TKPM ler artefakta neden olmamakta ve göğüs ön duvarına verilen radyasyon dozunu azaltmamaktadır (79).

Titanyum kaplama polipropilen meshin meme rekonstrüksiyonlarına yönelik girişimlerde en önemli kullanım alanı proteze, inframammaryan katlantıya destek sağlamasıdır. Endikasyonlarına göre farklı özelliklerde titanyum kaplı polipropilen mesh (TKPM) bulunmaktadır. Prepektoral rekonstrüksiyonlar için TiLOOP® Bra Pocket, subpektoral rekonstrüksiyonlar için TiLOOP® Bra, mastopeksi ve meme asimetrisinin düzeltilmesi için ise TiLOOP® Bra MPX kullanılmaktadır.

Tablo 4. Çalışmamızda Kullanılan Meshlerin Fiziksel Özellikleri

Ticari İsimler	TiLOOP® (PFM Medical, Cologne, Germany)	Tutopach® (Tutogen Medical, Alachua, Fla)	FlexHD® (LifeCell Corp., Branchburg, NJ, USA)
Materyal	Titanyum kaplanmış %100 poliprolen (30–50 nm)	Asellüler sığır perikardı	Asellüler dermal matriks
Temel ağırlık (g/m ²)	16		
Pore size (mm)	>1.0 mm	3 mm (mesh sonrası istenilen ideal por büyüklüğü)	3 mm (mesh sonrası istenilen ideal por büyüklüğü)
Filament çap	65 µm	matriks kalınlığı: 1-2 mm	matriks kalınlığı: 1-2 mm
Gerilme direnci	37 N	42 N	15.7 MPa

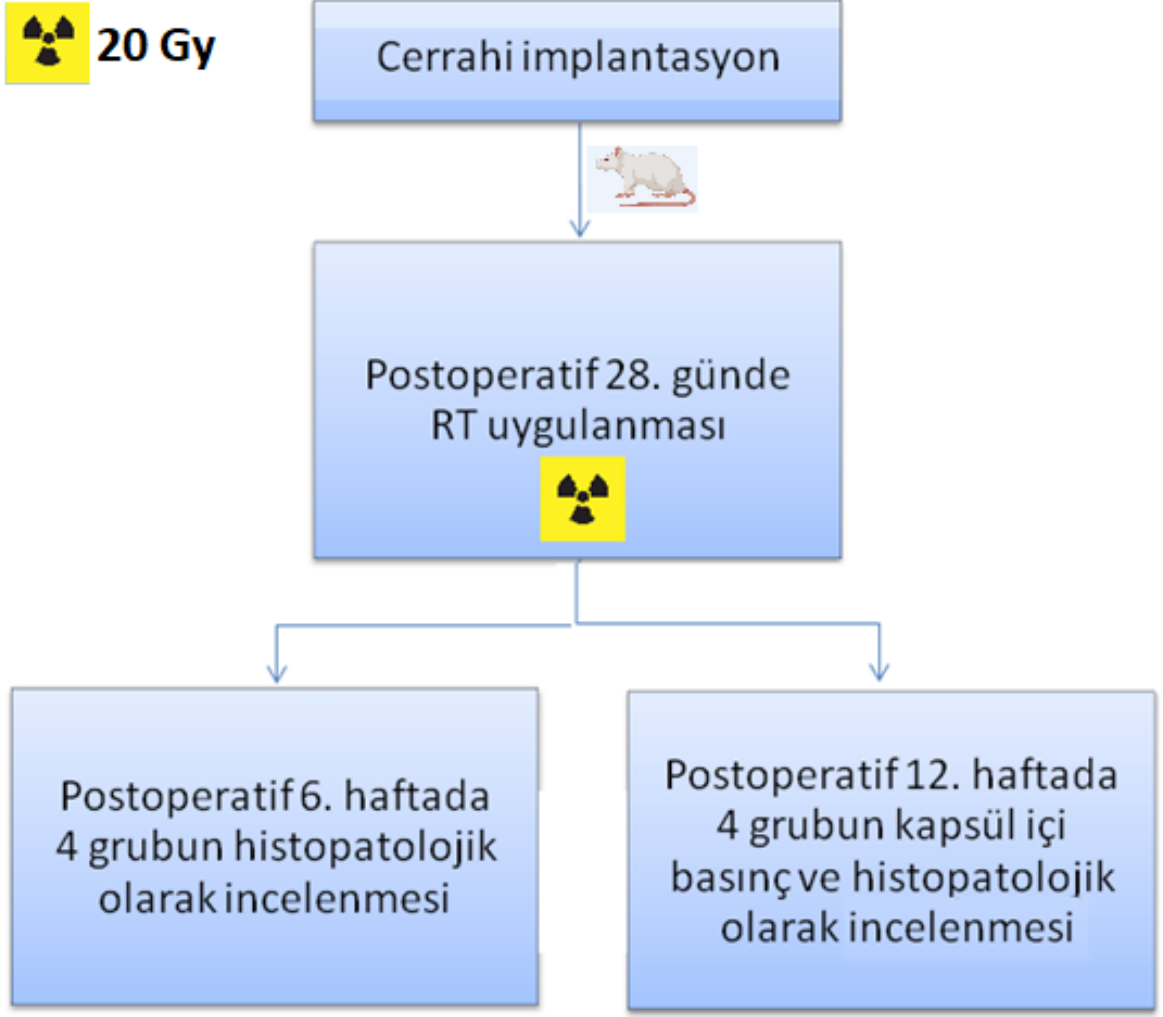
5. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından **2021-14-116** kod numaralı çalışma etik kurul onayı almış olup, deneyimiz Ankara Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için örneklem büyüklüğü hesabında G-Power programı (*Universität Düsseldorf version 3.12*) kullanılmış olup α (tip 1 hata)=0,05 ve β (güç)=%80 üzerinden literatürden seçilen çalışmalar değerlendirilip örnekleme dahil edilmesi planlanan rat sayısı belirlenmiştir. Tüm gruplar için 10 rat çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada toplam ağırlıkları 235 (+20) gr olan 40 adet Wistar Albino türü dişi sıçanlar kullanıldı. Deneyde 4 ana grup ve her grupta 10' ar adet olmak üzere toplam 40 adet deney hayvanı kullanıldı. Hayvanlar standart gündüz-gece döngüsü ve standart ısı altında tutuldu, serbest su ve kuru sıçan yemi ile beslendi.

5.1. Deneysel Dizayn ve Cerrahi Prosedür:

Akut ve kronik infalamasyonun kapsüle olan etkisini belirlemek amacıyla ratlar postoperatif 6. ve 12. aylarda ratlar yüksek doz anestezi uygulanarak sakrifiye edildi.



Şekil 5. Çalışma akış şeması

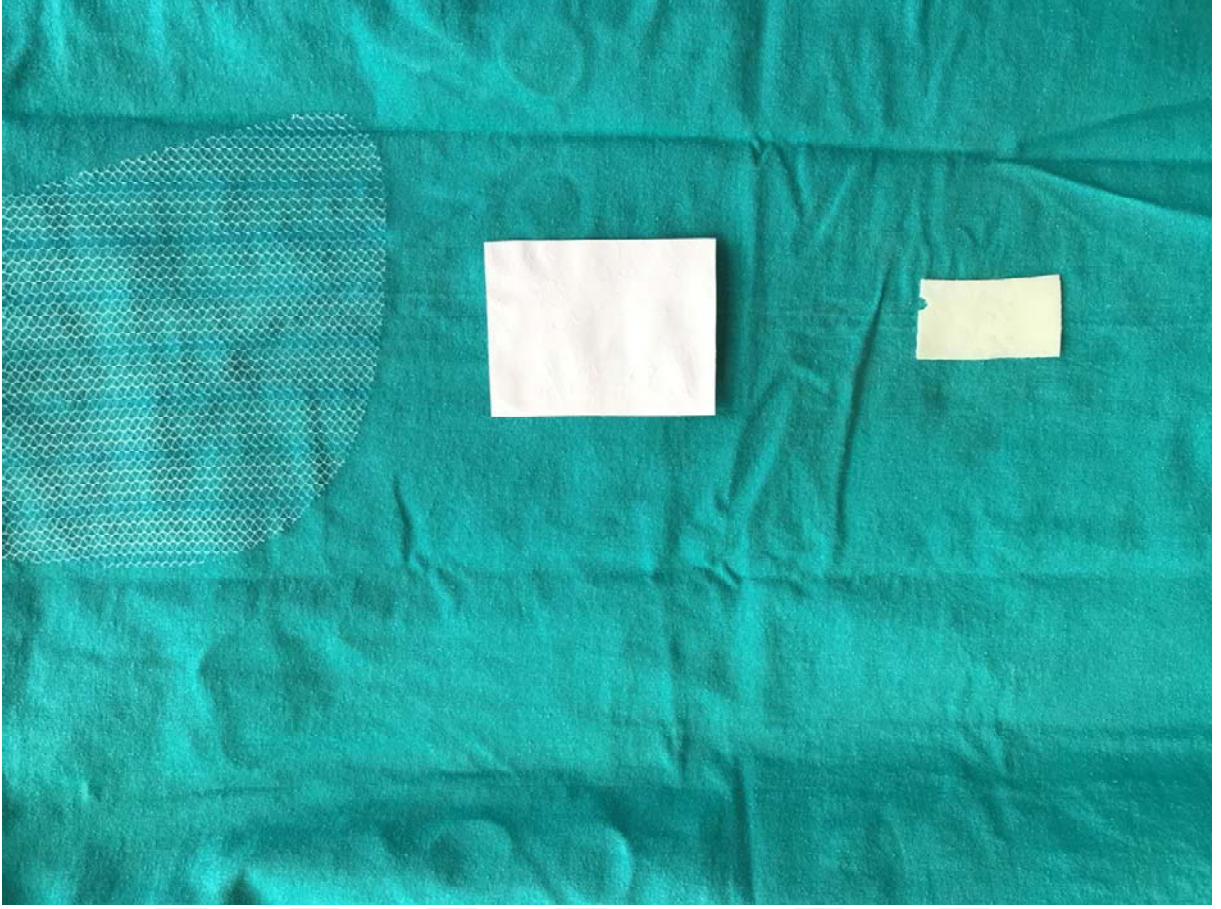
5.1.1. Gruplar ve Açıklamaları

Çalışmada 2 ml hacimli 1.5 x 0.75 cm boyutunda düz yüzey mini-implant kullanılmıştır. (Şekil 2). İmplantlar cerrahi öncesi etilen oksit ile steril edildi.



Şekil 6. Çalışmamızda kullanılan Mini-implant

- 1.Grup: Submusküler plana yerleştirilen mini-implant grup (kontrol grubu),
- 2.Grup: Subkütan plana yerleştirilen ve mini-implant etrafı titanyum kaplı prolene mesh kaplanan grup
- 3.Grup: Subkütan plana yerleştirilen ve mini-implant etrafı asellüler sığır perikardı ile kaplanan grup,
- 4.Grup: Subkütan plana yerleştirilen ve mini-implant etrafı asellüler dermal matriksle kaplanan grup olarak toplamda 4 grup olarak planlandı.



Şekil 7. Çalışmada kullanılan malzemeler soldan sağa sırasıyla: TKPM (Tilooop®), ASP (Tutopach®), ADM (FlexHD®)

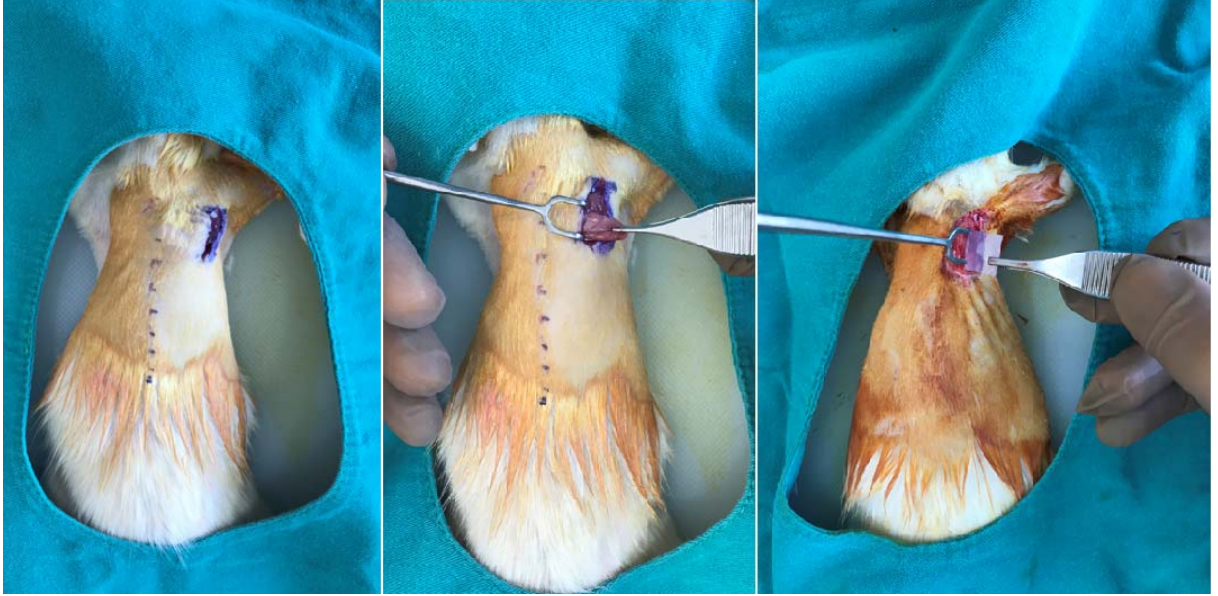
5.1.2 Cerrahi Teknik

50 mg/kg ketamin HCL (Ketalar, Pfizer, Zentiva Sağlık Ürünleri, Türkiye) ve 10 mg/kg kslazin (Xylazinbio, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) uygulanarak sıçanların dorsumu tıraş edildi. Povidon iyodin ile tüm sırt bölgesi temizlendikten sonra steril cerrahi alan, steril örtü ile örtüldü. Ratlarda kas altı ve cilt altı implantasyon tekniği Wright ve ark. tanımladığı modele uygun gerçekleştirildi (80).

5.1.2.1. Kas altı diseksiyon

Sıçanlar prone pozisyonda posterior aksiller çizgi hizasında skapula kemiğinin marjinine uygun olarak oblik 2 cmlik insizyonla cilt cilt altı dokular geçilip latisimus dorsi kasının (LDK) lateral kenarı belirlendi. Künt diseksiyonla LDK kaldırılıp hemostaz sağlandıktan sonra kas altına implant yerleştirildi. Ardından kas retraksiyonun

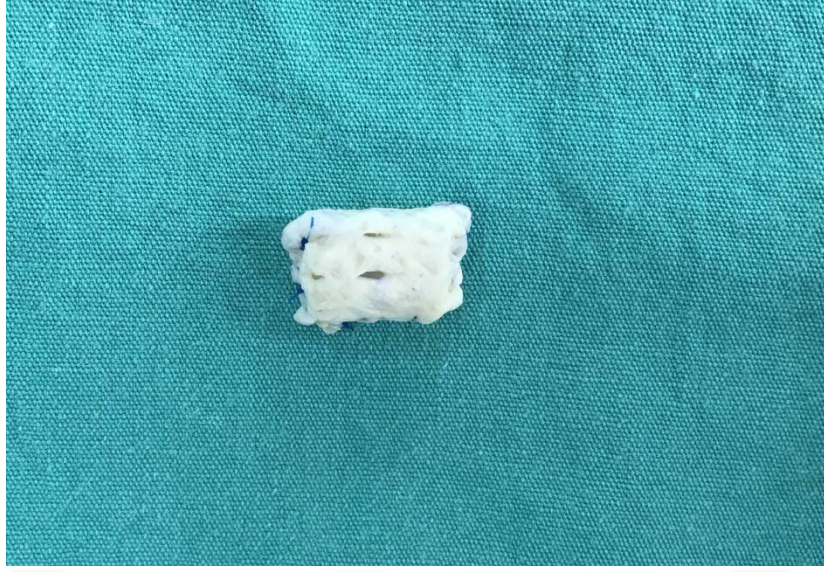
engellenmesi için kasın lateral kenarı 4/0 polyglactin 910 (Ethicon Inc. J&J, Livingston, United Kingdom) yardımıyla serratus fasyasına tutturuldu. Uygun planlarda cilt altı ve cilt dikişleriyle insizyon kapatıldı (Şekil 5.2.).



Şekil 8. Kas altı diseksiyon insizyonu, LDK' nın belirlenmesi, mini-implantın yerleştirilmesi

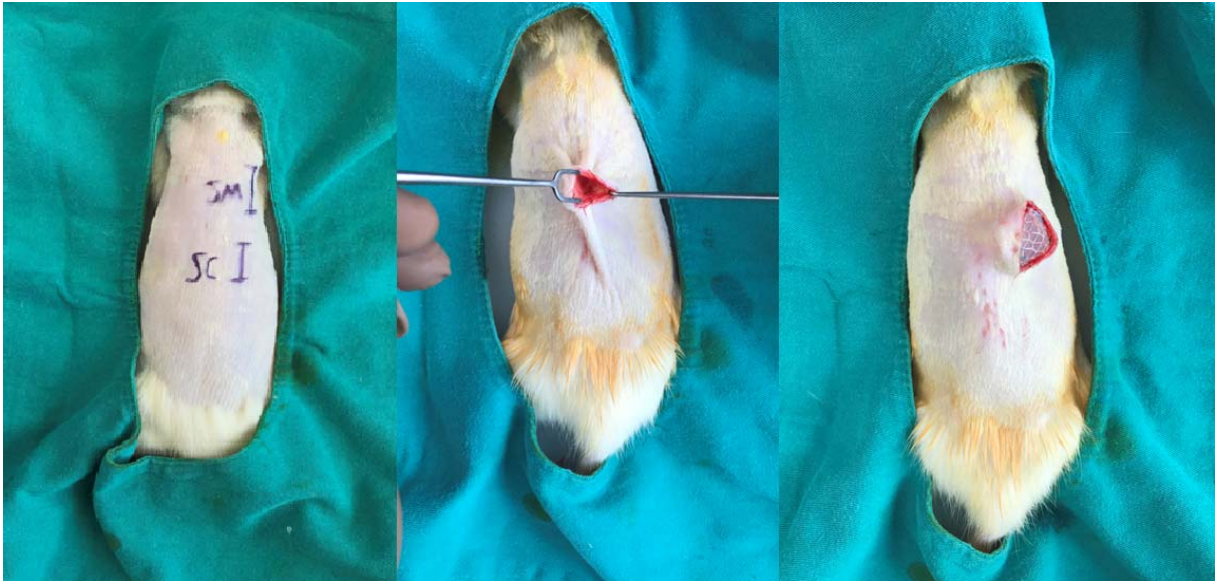
5.1.2.2. Cilt altı diseksiyon

ASP 15 dakika SF ile hidrasyon sonrası kullanıma hazır hale getirildi. ASP düz olan yüzeyi proteze temas edecek şekilde sarıldı. ADM ise kan damlatılarak uygun oryantasyonu sağlandı. ADM kullanılan grupta epidermal taraf mini-implant ile temas ederken dermal taraf doku ile temas edecek şekilde yerleştirildi. Mini-implantlar mesh haline getirilmiş TKPM, ASP ve ADM ile 4/0 poliprolen (Ethicon, Inc., Somerville, N.J.) sütür ile total wrap yöntemiyle sarıldı (Şekil 5.3.).



Şekil 9. Mini-implantın ADM ile total wrap yöntemiyle sarılması

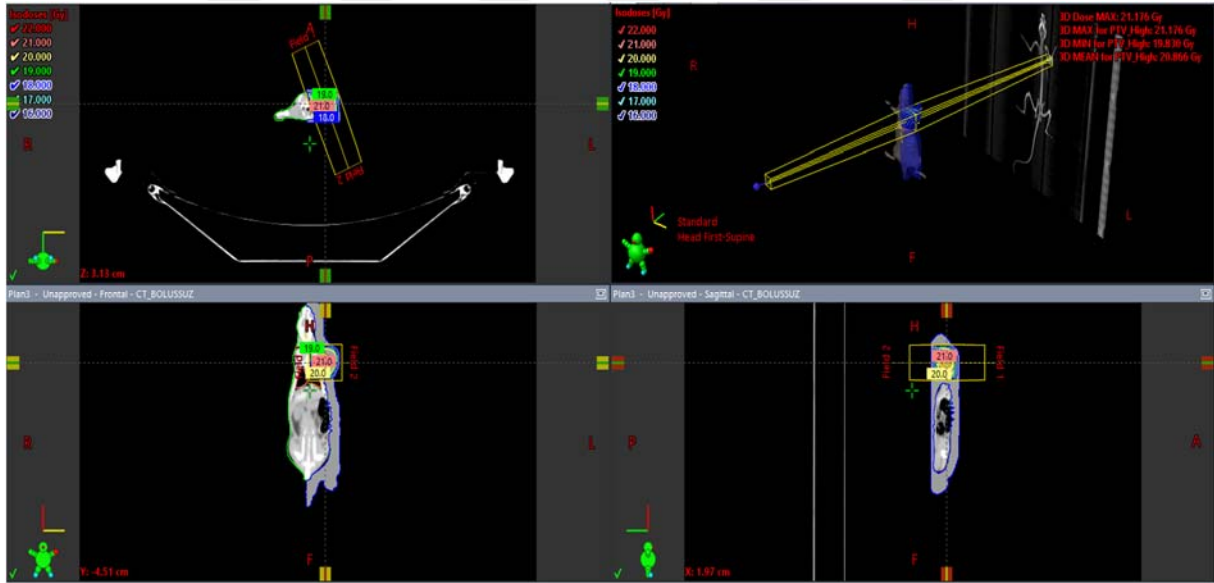
Sıçanlar prone pozisyonda iliak krestler belirlenip iliak krestlerin 2 cm üzerinde kalacak şekilde orta hattın 0,5 cm lateralinden 2 cm'lik kesiler yapıldı, cilt ve ciltaltı doku geçilip Panniculus Carnosus'un altında künt diseksiyonla poş hazırlandı. Hemostaz sağlanıp mini-implant yerleştirildi. Cilt ve cilt altı 3/0 suture ile suture edildi (Şekil 5.3.). Bütün gruplara tek doz sefazolin 10 mg/kg ve gentamisin 10 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı.



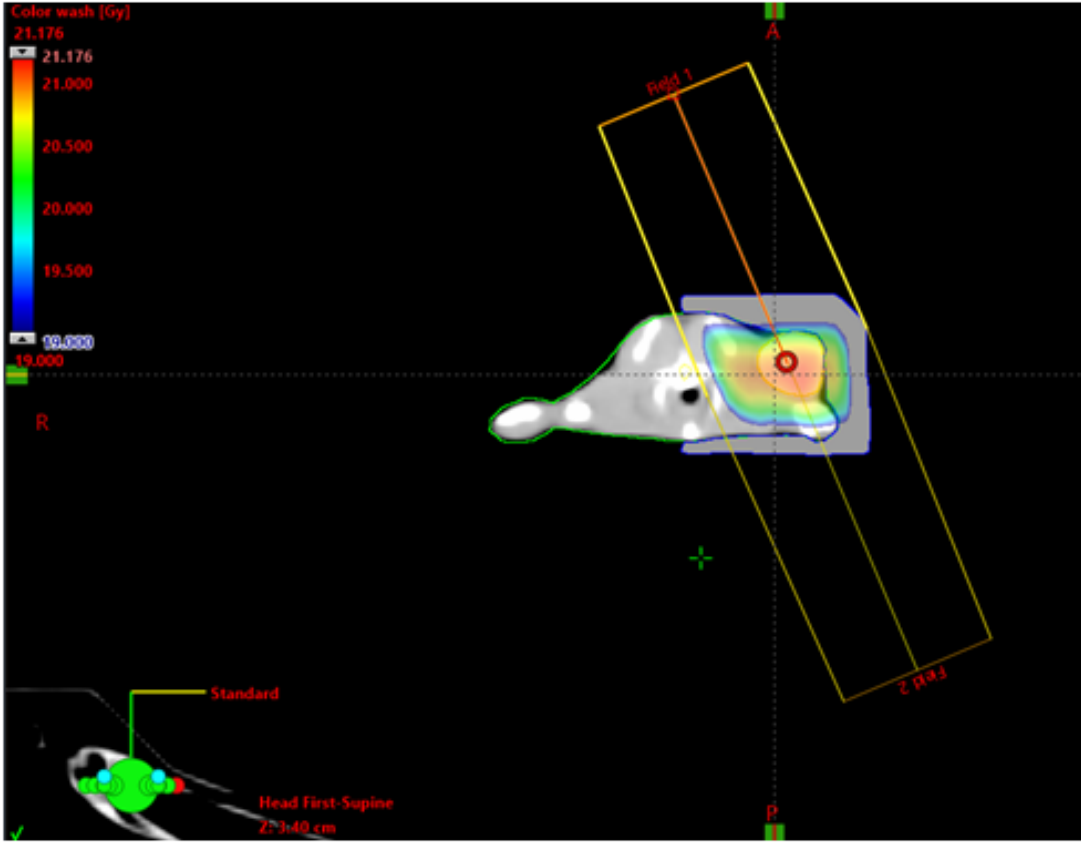
Şekil 10. Cilt altı diseksiyon insizyonu, planın künt diseksiyonu, TKPM ile sarılı mini-implantın yerleştirilmesi

5.2 . Radyoterapinin Uygulanışı:

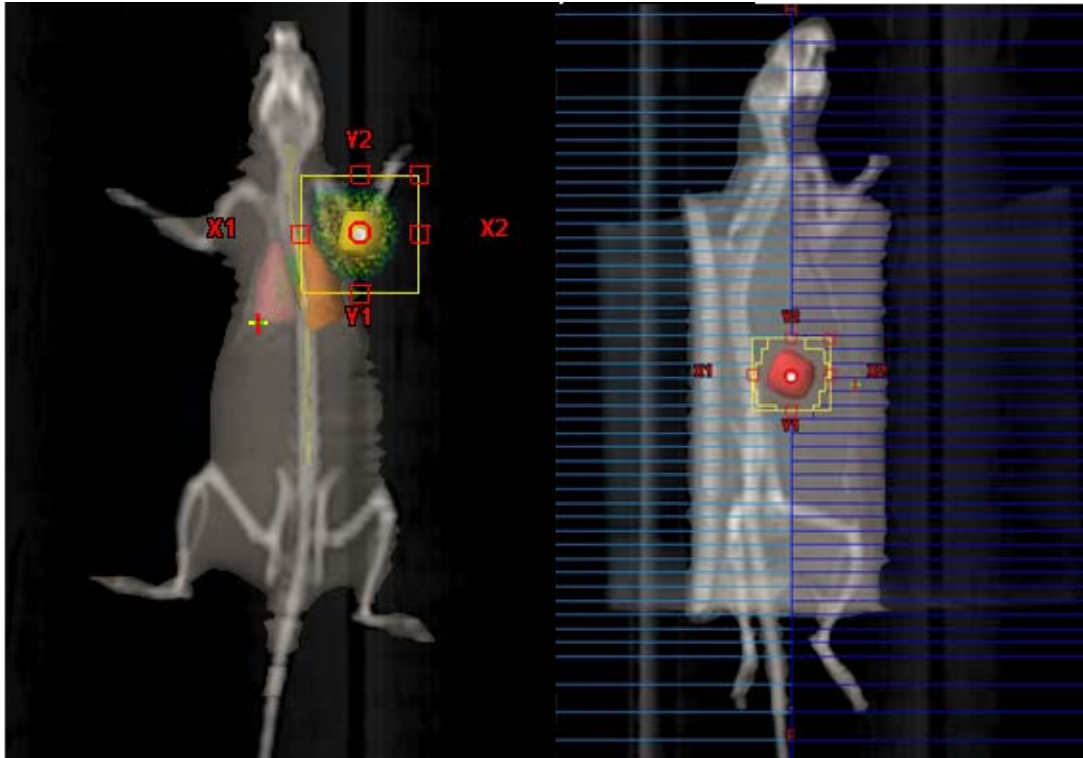
Sıçanlar cerrahi prosedürü takiben 28. günde, deney hayvanları laboratuvarında 50 mg/kg ketamin HCL (Ketalar, Pfizer, Zentiva Sağlık Ürünleri, Türkiye) + 10 mg/kg kslazin (Xylazinbio, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) ile anestezi sağlandıktan sonra uygun taşıma kutuları içerisinde beşerli gruplar halinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.B. D.'ye getirildi. Ratlar prone pozisyonu verilerek Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri alındı. Alınan BT görüntüleri 3 boyutlu tedavi planlama yazılımı olan Eclipse sistemine aktarılarak tedavi planlaması yapıldı. Ardından Varian marka X-RAD CLİNAC DHX lineer hızlandırıcının tedavi masasında kaynak-cilt mesafesi (SSD) 97,5 cm olacak şekilde masa yüksekliğiyle ışın alanı izosentrda 4x4 cm olacak şekilde açıldı ve ratların ışınlama pozisyonları ayarlandı. İmplantlar 0,5 cm kalınlığında bir bolus ile kaplandı. Lineer hızlandırıcı, 6 MV enerjili X-ışınları ile planlama sonucu 20 Gy'e karşılık gelen Grup 1'de 2064 MU Grup 2,3 ve 4' te 2032 (Monitor Unit) verecek şekilde 2 alanda tanjansiyel olarak radyoterapi uygulandı.



Şekil 11. Radyasyon tedavi planlaması



Şekil 12. BT kesitlerinden elde edilmiş olan iki alandan tanjansiyel tedavi alanı ve ısı haritası



Şekil 13. Kas altı ve cilt altı gruplarda tedavi alanı BEV (beam eye view) görüntüsü

5.3. Deneyin Sonlandırılması:

Sıçanların cerrahi sonrası bakım ve takipleri Ankara Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

5.3.1 Kapsül İçi Basınç Ölçümü

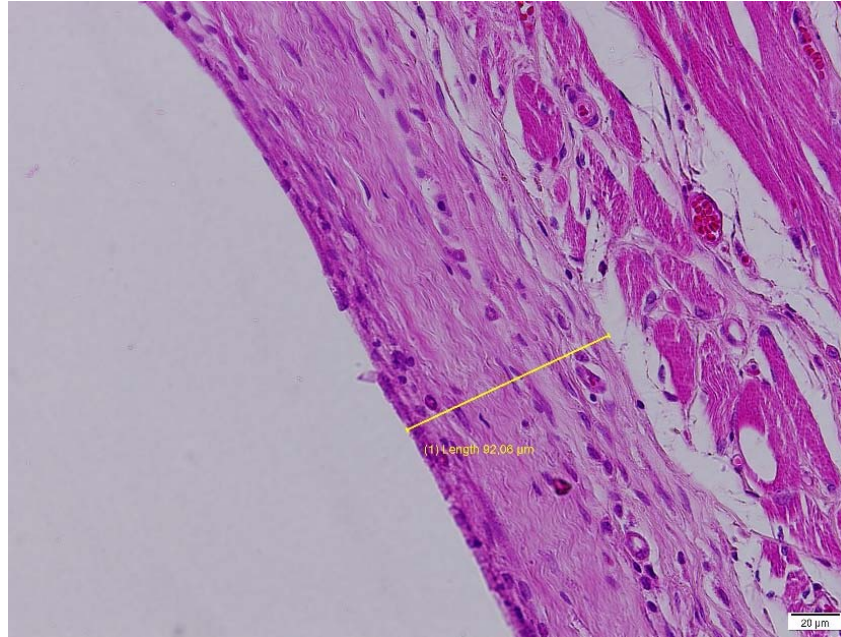
12. haftanın sonunda protez üzerinden 0.5 cmlik insizyonla girilerek kapsül dokusuna erişildi. Whiteside tekniği kullanılarak basınç transducer (aralık: 0-40 mmHg veya torr) yardımıyla kapalı sistem BİOPAC (MP35) yazılım sistemine bağlandı. Kapalı devre sistemde kapsüle ilk girildiği anda oluşan basınç değişikliği statik basınç olarak kabul edildi. Sisteme hava verilerek dinamik basınç ölçümü gerçekleştirildi. Dinamik basınç ise enjektör portundan her 1 ml'lik SF enjeksiyonuna karşı kapsülün verdiği basınç yanıtı olarak değerlendirildi. Sistem kalibrasyonu u-manometre ile yapıldı. Basınçlar mmHg şeklinde kaydedildi.



Şekil 14. Kapsül içi basıncın ölçülmesi

5.3.2 Mikroskopik İnceleme ve Histolojik Analiz

Ötenazi uygulandıktan sonra, 4×4 cm lik insizyon ile kapsül, implant ve cilt birlikte eksize edildi. Protezin tam ortasında geçecek şekilde kapsül dokusu alındı. Alınan doku örnekleri, tamponlanmış %10'luk formaldehit solüsyonunda (pH= 7,4) 24 saat fikse edildi. Örnekler parafin bloklara gömüldü ve 5 µ kalınlığında kesitler alındı. Her örnekten birer kesit Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandı ve histolojik olarak değerlendirildi. Birer kesit ise α-SMA (kullanıma hazır), TGF-β (1/100) ve Col 3 (1/200) antikoları ile, indirekt immuneroksidaz tekniğine uygun şekilde boyanarak immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi yapıldı. İmmunohistokimyasal analizler için kesitler önce deparafinize edildi, dereceli alkollerden geçirildi ve TGF-β ve Col 3 antikoları için 5 dakika Citrat Buffer solüsyonu ve ısı uygulandı. Ardından her antikor peroksidaz aktivitesinin engellenmesi için %3'lük H₂O₂ çözeltisinde bekletildi ve sonrasında Ultra V Block, Primer antikor, anti-polyvalent keçi antikor ve HRP uygulandı. Ardından AEC kromojen ile boyandı ve arka plan boyaması için hematoksilen kullanıldı. Daha sonra bütün kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX51) altında değerlendirilerek, CellSens Standard isimli program kullanılarak her kesitte 4 farklı bölgede µm değerinde kapsül kalınlığı ölçüldü, ortalama değerler kaydedildi ve uygun görülen yerlerden fotoğraflar alındı (Olympus DP71). İmmunhistokimyasal değerler için



Şekil 15. X 20 büyütmede kapsül kalınlığının ölçülmesi

Histopatolojik değerlendirme ölçütleri ve puanlaması Jansen ve ark. tanımladığı yabancı cisimlere karşı geliştirilen skalaya göre yapılmıştır (81).

Tablo 5. Jansen ve ark. tanımladığı histopatolojik skalası

Ara yüzdeki hücre katman sayısı		İnflamatuvar Yanıt	
1	1-4	1	Reaktif doku fibröz, olgun ama yoğun değil, yaralanmamış bölgelerde bağ veya yağ dokusuna benzer
2	5-9	2	Reaktif doku fibrözdür ancak olgunlaşmamıştır, fibroblastlar ve az miktarda kollajen gösterir.
3	10-30	3	Reaktif doku granüllü ve yoğundur, hem fibroblastları hem de birçok inflamatuvar hücreyi içerir.
4	>30	4	Reaktif doku, çok az veya hiç bağ dokusu organizasyonu belirtisi olmayan inflamatuvar hücre kitlelerinden oluşur.
Kapsül Yüzey Skoru		Doku Organizasyonu	
1	Fibroblastlar, makrofajlar veya yabancı cisim dev hücreleri olmadan implant yüzeyine temas eder.	1	İnterstisyumdaki doku lifli, olgun olup yoğun değil, yaralanmamış bölgelerdeki bağ veya yağ dokusuna benziyor
2	Dağınık makrofaj odakları ve yabancı cisim hücreleri mevcut	2	İnterstisyumdaki doku, boşlukları istila eden kan damarlarını ve fibroblastları gösterir, birkaç makrofaj mevcut olabilir
3	Tek kat makrofaj/yabancı cisim dev hücreleri	3	İnterstisyumdaki doku, bol miktarda dev hücreler ve diğer inflamatuvar hücreler gösterir, ancak aralarında bağ dokusu bileşenleri bulunur.
4	Çoklu makrofaj katmanları ve yabancı cisim hücreleri mevcuttur.	4	İnterstisyumdaki doku, belirgin inflamatuvar hücrelere ve bağ dokusu eksikliğine sahiptir.
		0	Değerlendirilemiyor

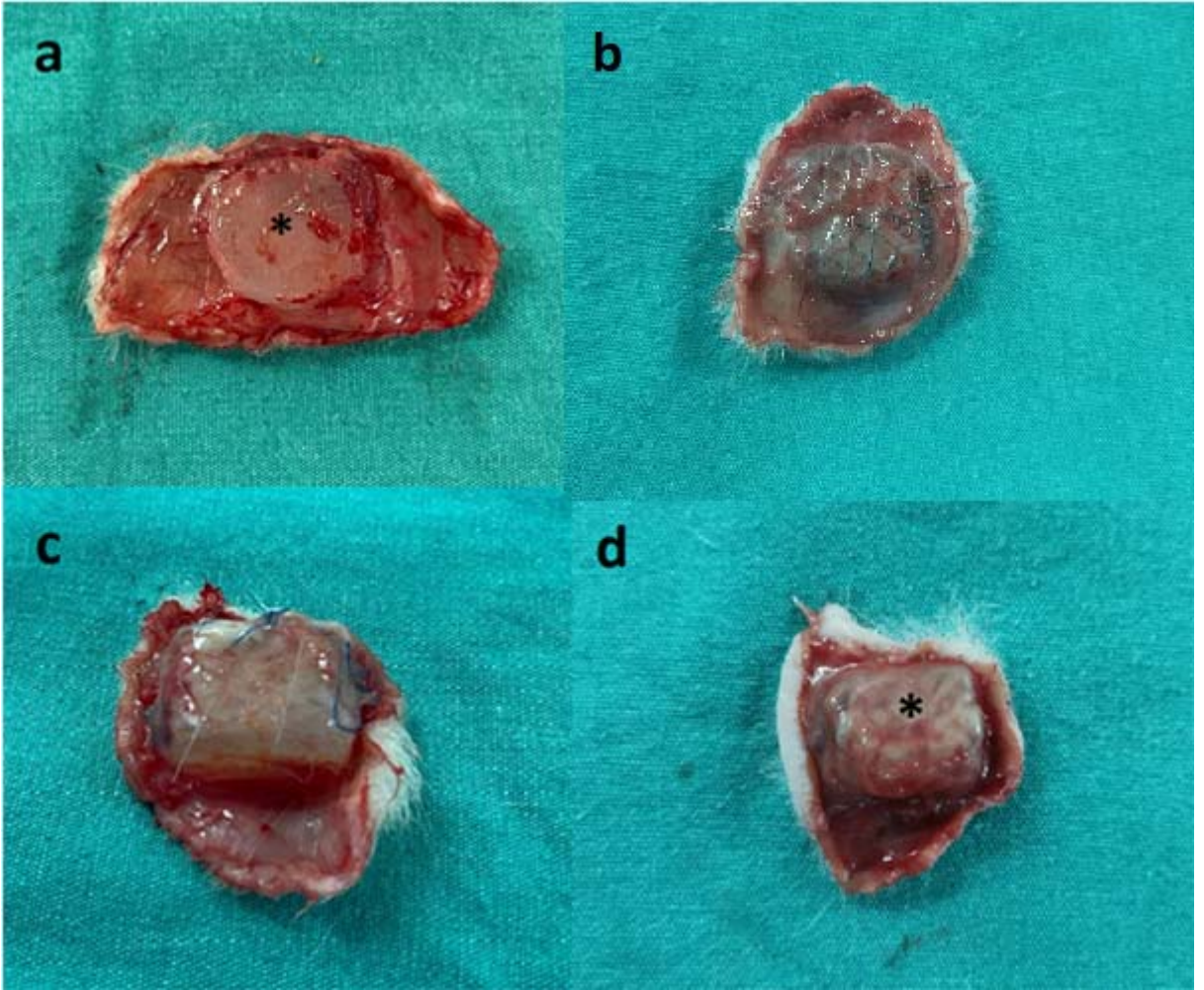
5.4. İstatiksel analiz:

Araştırma verilerinin istatiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (*SPSS ver.23*) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile yapılmış olup normal dağılıma uymadığı için ikiden fazla gruplar arasında Kruskal-Wallis testi kullanılmış, anlamlı çıkması durumunda gruplar arası farkı sağlayan grupları tespit edebilmek için Mann Whitney-U testi yapılmış ve bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Spierman korelasyon testi uygulanmıştır. Gruplar arası kapsül basıncı değerlendirilmesinde son durum ve ilk durum arasındaki fark analizde çalışılmıştır. Gruplar arası farkı incelemede istatiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Sıçanlara cerrahi işlem sonrası 6. ve 12. haftalık takip sürecinden sonra ötenazi uygulandı. 12. hafta makroskopik değerlendirmede grup 1 ve grup 4 te belirgin vaskülarizasyon dikkati çekmektedir.

6.1. Makroskopik İnceleme



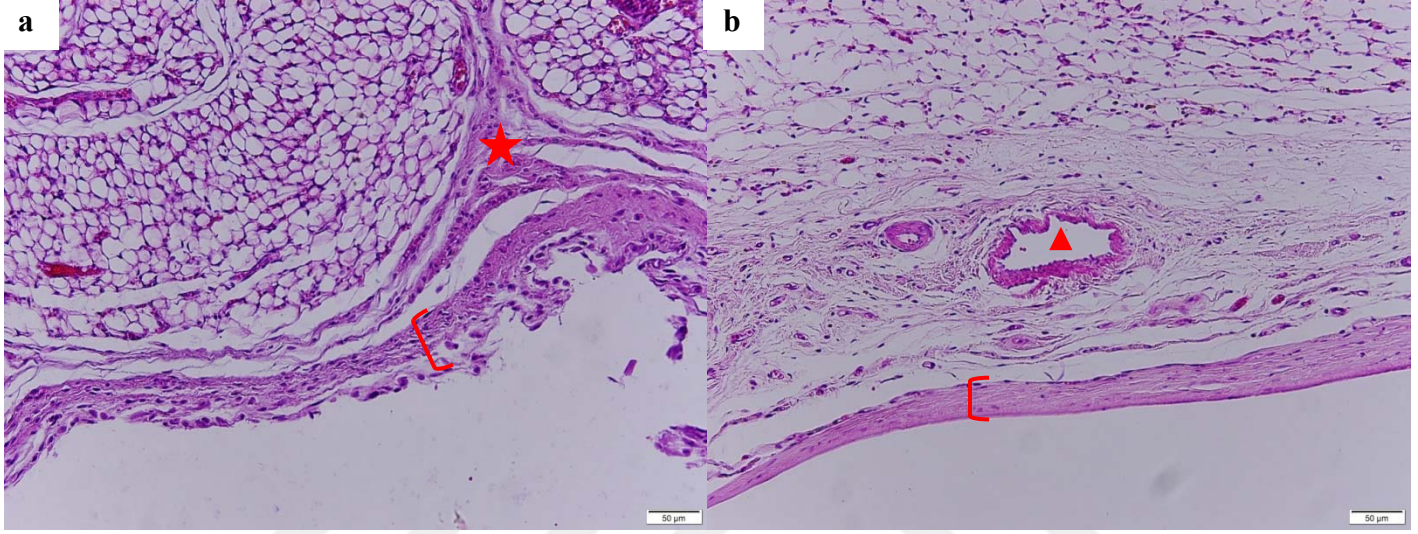
Şekil 16. Protez ve kapsül dokusunun bütünüyle 12.haftada cilt ile beraber eksizyonu

(a: kas altı implant b: TKPM ile sarılı implant c: ASP ile sarılı implant d: ADM ile sarılı implant)

& Materyaller; greft, greft-konak ara yüzü, panniculus carnosus, subkutan doku ve deriyi içermektedir. *Kas altı ve ADM grubunda makroskopik olarak belirgin kapsül vaskülarizasyon dikkati çekmektedir.

6.2. Mikroskopik İnceleme

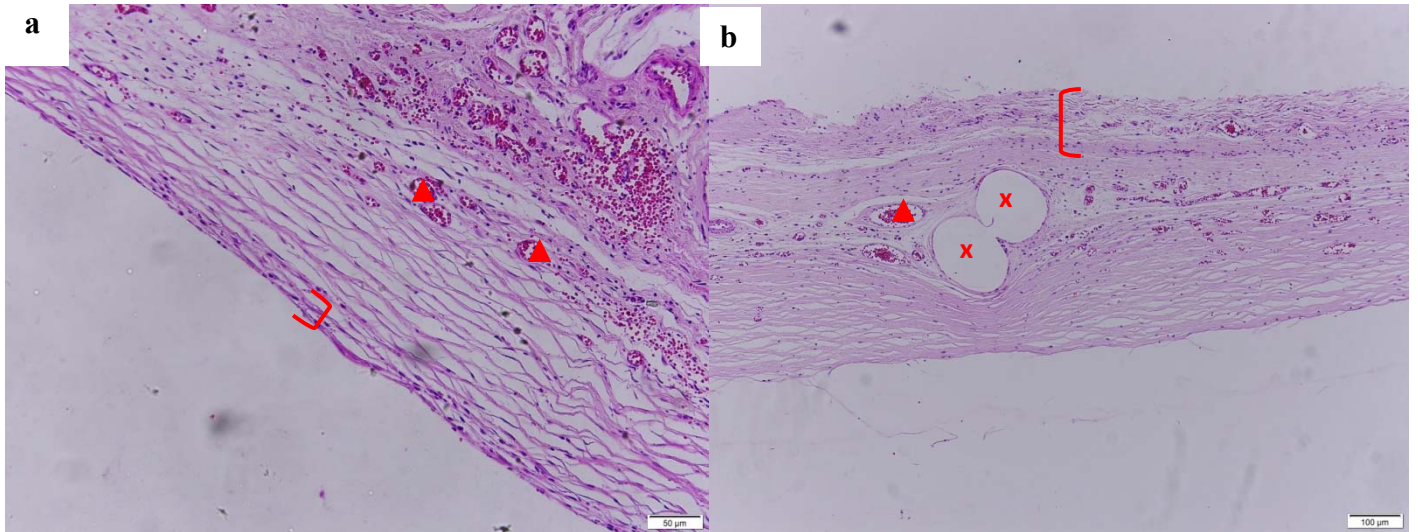
Grup 1’de fibroblast ve kollajen bantlarda oluşan bir kapsül yapısı mevcuttu. Bu yapı, erken dönem sakrifiye edilen hayvanlarda daha gevşek; geç dönem sakrifiye edilenlerde daha sıkı görünümdeydi. Kapsül altı bölgelerde neovaskülarizasyon ve damar çevrelerinde ödem ile birlikte çoğunlukla makrofaj ve daha az sayıda lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonları gözlemlendi.



Şekil 17. a: Grup 1 erken dönem kapsül yapısı **b:** Grup 1 geç dönem kapsül yapısı

Kapsül dokusu köşeli ayıraçla ([]), kas dokusu yıldızla (), vasküler yapılar üçgenle(Δ) işaretlenmiştir.*

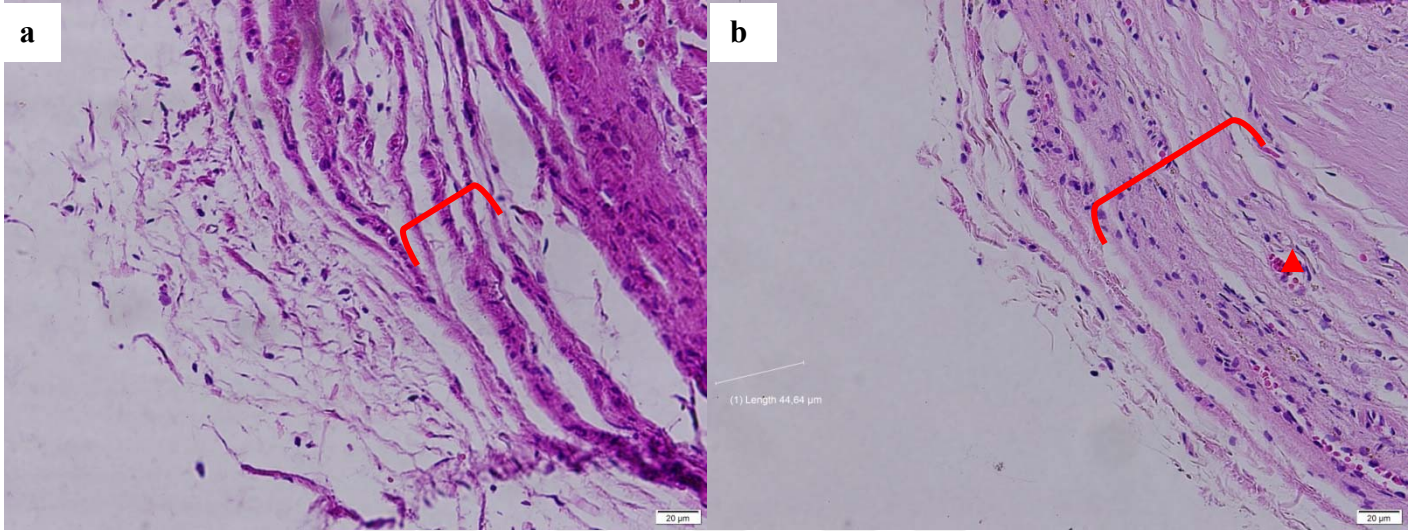
Grup 2 de çok sayıda mikrohemoraji alanları dikkati çekti. Kapsül içinde ve altında fibroblast hücrelerin daha fazla olduğu ve daha az sayıda mononükleer yangı hücresi bulunduğu görüldü. Neovaskülarizasyon belirgin derecede daha azdı.



Şekil 18. a: Grup 2 erken dönem kapsül yapısı **b:** Grup 2 geç dönem kapsül yapısı

Kapsül dokusu köşeli ayıraçla ([]), kas dokusu yıldızla (), vasküler yapılar üçgenle(Δ) işaretlenmiştir. TKPM ait kalıntı yabancı cisime(x) aittir.*

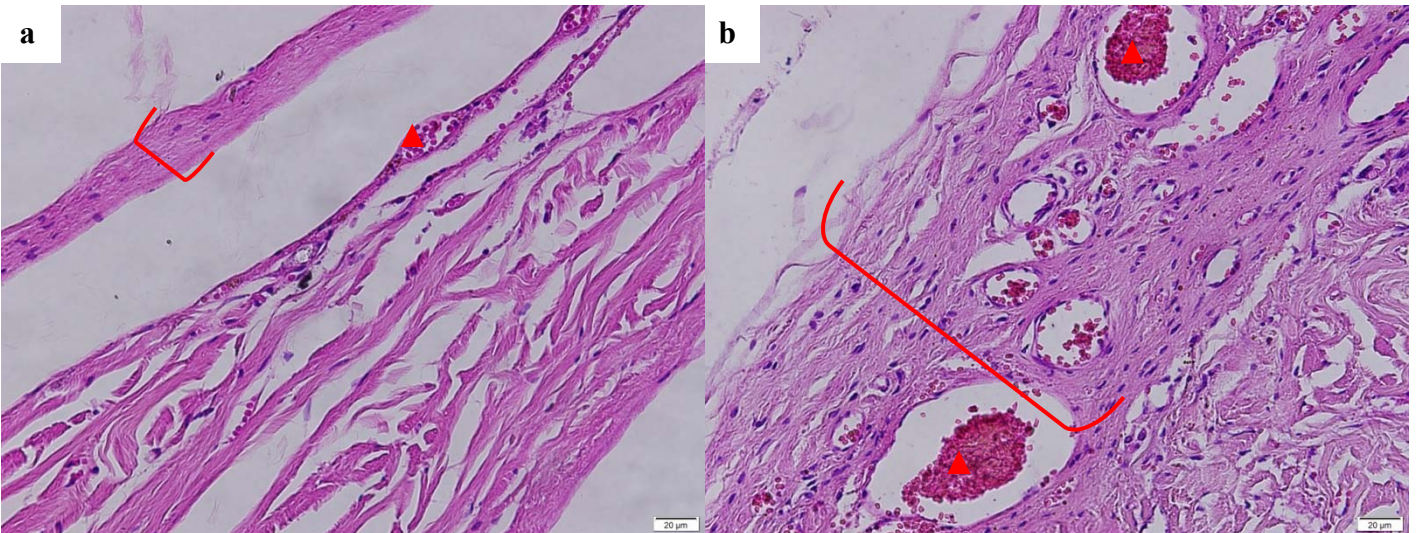
Grup 3'te Grup 1' e göre kapsülün daha gevşek bantlardan oluştuğu dikkati çekti. Kapsül içinde ve kapsül altında neovaskülarizasyon ve damar çevrelerinde çok sayıda makrofaj ile daha az sayıda plazma hücresi ve lenfositten oluşan mononükleer hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Kollajen ipliklerinin yer yer kalınlaştığı ve hyalinize olduğu görüldü.



Şekil 19. a: Grup 3 erken dönem kapsül yapısı **b:** Grup 3 geç dönem kapsül yapısı

Kapsül dokusu köşeli ayıraçla ([]), vasküler yapılar üçgenle (Δ) işaretlenmiştir.

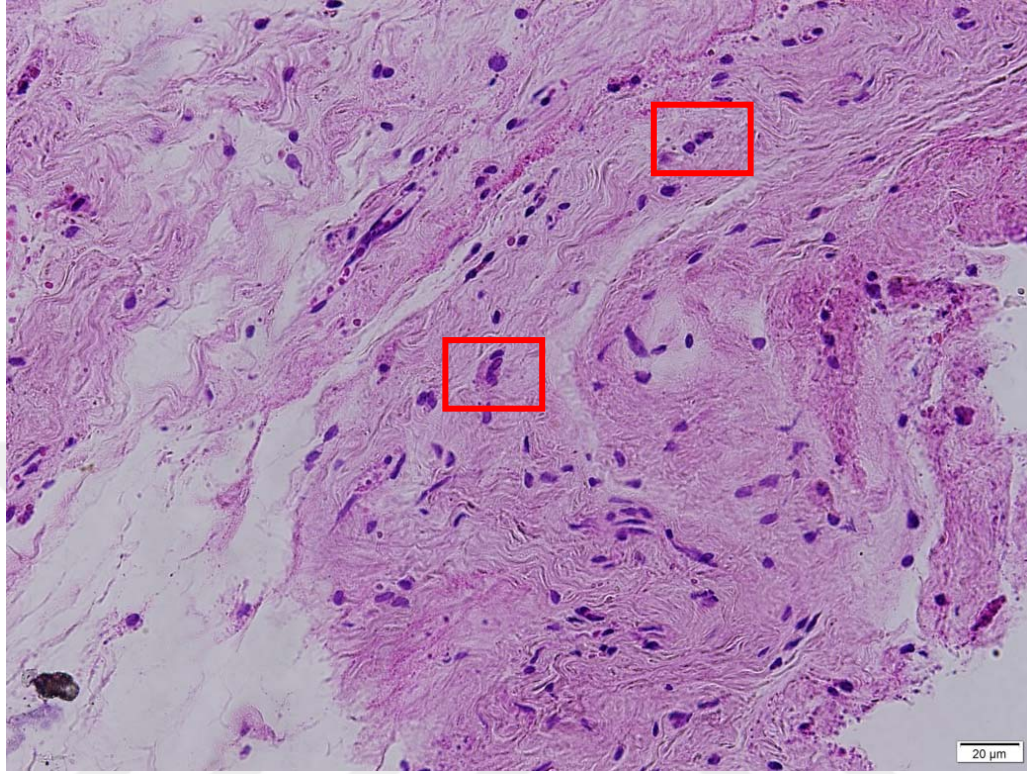
Grup 4'te ise kapsülün fibroblast ve hyalinize olmuş kollajen bantlardan oluştuğu gözlemlendi. Az miktarda ekstravaze eritrositler, yangı hücreleri ve neovaskülarizasyon mevcuttu.



Şekil 20. a: Grup 4 erken dönem kapsül yapısı **b:** Grup 4 geç dönem kapsül yapısı

Kapsül dokusu köşeli ayıraçla ([]), vasküler yapılar üçgenle (Δ) işaretlenmiştir.

Grup 2 ve 3'te geç dönemde sinsityal tip dev hücrelere rastlanmıştır. Grup 1 ve 4' te ise bu hücrelere rastlamadık.

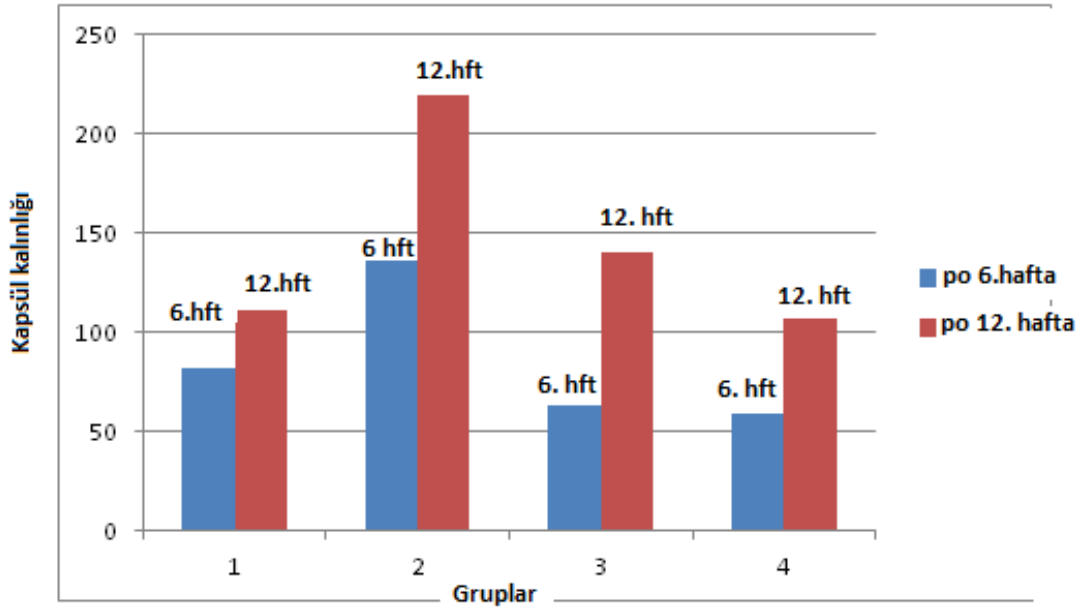


Şekil 21: Grup 3'te sinsityal tip dev hücre oluşumu

6.2.1 Kapsül kalınlıkları incelemesi

Tablo 6: Gruplara göre kapsül kalınlıkları

		Kapsül kalınlığı			
		ort	SS	<i>p</i>	İkili grup <i>p</i>
Erken dönem (po 6. Hafta)	Grup 1 (K)	81,94	7,05	0,01	K-T: 0,008
	Grup 2 (T)	136,10	45,41		K-A: 0,01
	Grup 3 (P)	63,04	19,45		T-A: 0,008
	Grup 4 (A)	59,05	11,95		T-P: 0,03
Geç dönem (po 12. Hafta)	Grup 1 (K)	110,83	60,81	0,006	K-T: 0,06
	Grup 2 (T)	219,94	61,40		T-P: 0,03
	Grup 3 (P)	140,12	20,45		T-A: 0,008
	Grup 4 (A)	106,59	18,26		P-A: 0,06



Şekil 22. Gruplara göre kapsül kalınlıkları

Erken dönemde gruplar arasında kapsül kalınlığına bakıldığında en düşük kalınlık grup 3’de ($ort \pm SS = 63,04 \pm 19,45$) iken en yüksek kalınlık grup 2’de ($ort \pm SS = 136,10 \pm 45,41$) gözlenmiştir. Erken dönemde gruplar arası kapsül kalınlığında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,01$). Geç dönemde gruplar arası kapsül kalınlığında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,006$). Alt grup analizi yapıldığında (Mann Whitney-U) istatistiksel anlamlılık devam etmemektedir gruplar arası fark yoktur. Kapsül kalınlığında geç döneme bakıldığında en düşük kalınlık grup 4’te ($ort \pm SS = 106,59 \pm 18,26$) iken en yüksek kalınlık grup 3’te ($ort \pm SS = 219,94 \pm 61,40$) gözlenmiştir.

6.2.2 Kapsül skoru değerlendirme:

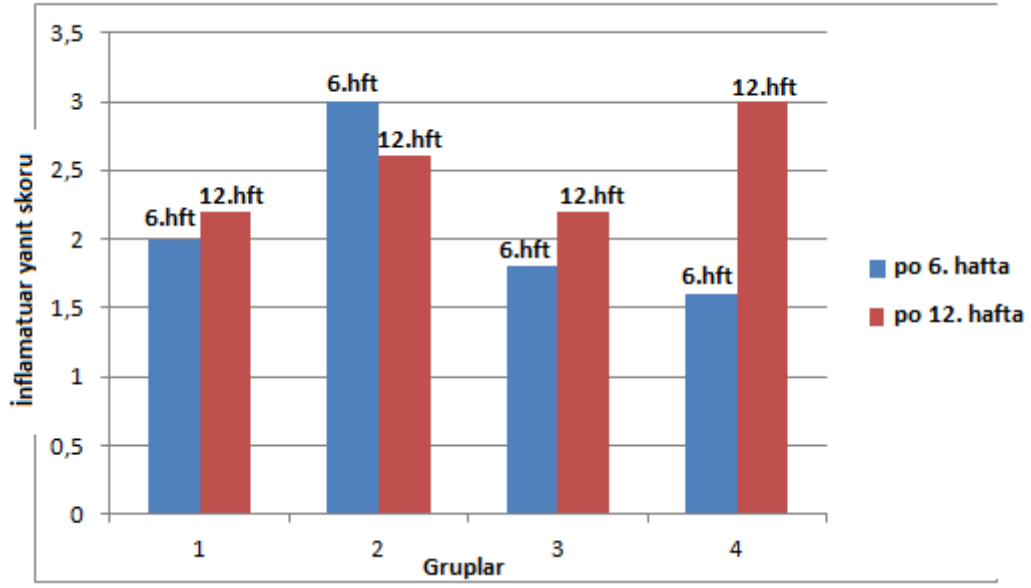
Erken dönemde gruplar arasında inflamatuvar yanıt skoru açısından anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0,008$). En yüksek skor grup 2’te ($ort \pm SS = 3,0 \pm 0$) iken en düşük skor grup 4’de ($ort \pm SS = 1,60 \pm 0,55$) gözlenmiştir. Geç dönemde ise gruplar arasında inflamatuvar yanıt açısından anlamlı bir fark bulunmaktayken ($p=0,03$). En yüksek skor grup 4’te ($ort \pm SS = 3,0 \pm 0$) gözlenmiştir. Toplam kapsül skoru açısından erken dönemde gruplar Grup 3 ve 4’te grup 1 ve 2’ye göre arasında istatistiksel anlamlı derecede düşük olmasına rağmen ($p=0,02$); geç dönemde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 7. Jansen skorlamasında gruplara göre yanıtlar

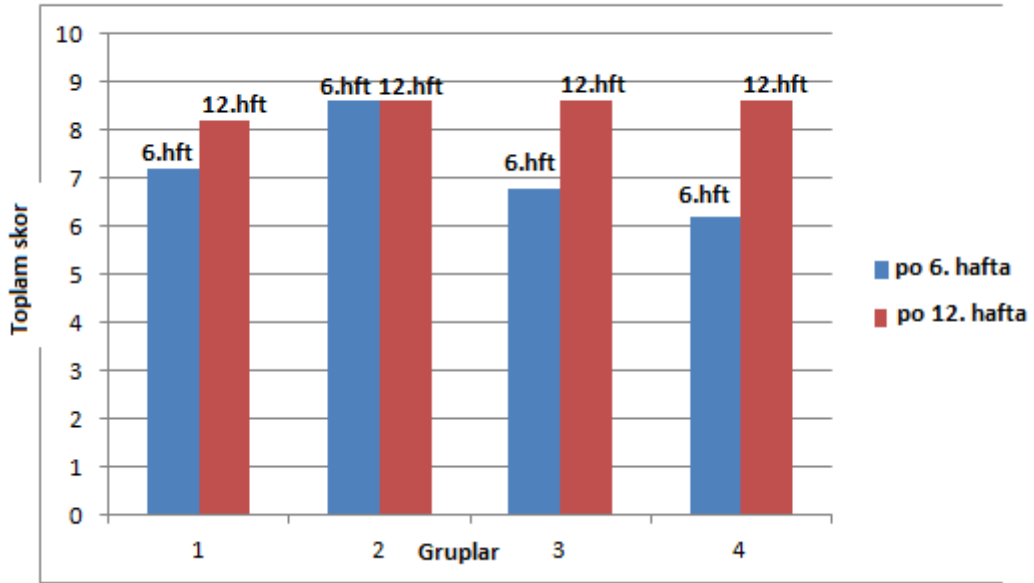
		Doku sınırındaki hücre katları			İnflamatuvar Yanıt			Kapsül Yüzey Skoru			Doku Organizasyonu			Total skor	
		ort	SS	<i>p</i>	ort	SS	<i>p</i>	ort	SS	<i>p</i>	ort	SS	<i>p</i>	ort	SS
Erken dönem (po 6. Hafta)	Grup 1 (K)	2,00	0,71	0,36	2,00	0,00	0,008	1,20	0,45	0,40	2,00	0,00	0,20	7,20	1,10
	Grup 2 (T)	2,60	0,55		3,00	0,00		1,00	0,00		2,00	0,00		8,60	0,55
	Grup 3 (P)	2,40	0,55		1,80	0,84		1,00	0,00		1,60	0,55		6,80	1,94
	Grup 4 (A)	2,00	0,71		1,60	0,55		1,00	0,00		1,60	0,55		6,20	1,81
Geç dönem (po 12. Hafta)	Grup 1 (K)	2,20	0,45	0,28	2,20	0,45	0,03	1,60	0,55	0,21	2,20	0,45	0,50	8,20	1,9
	Grup 2 (T)	2,40	0,55		2,60	0,55		1,20	0,45		2,40	0,55		8,60	2,1
	Grup 3 (P)	2,80	0,45		2,20	0,45		1,10	0,55		2,20	0,45		8,60	1,9
	Grup 4 (A)	2,60	0,55		3,00	0,00		1,00	0,00		2,00	0,00		8,60	0,55

*Kapsül yüzey skoru en düşük grup 3 ve 4'te görüldü.



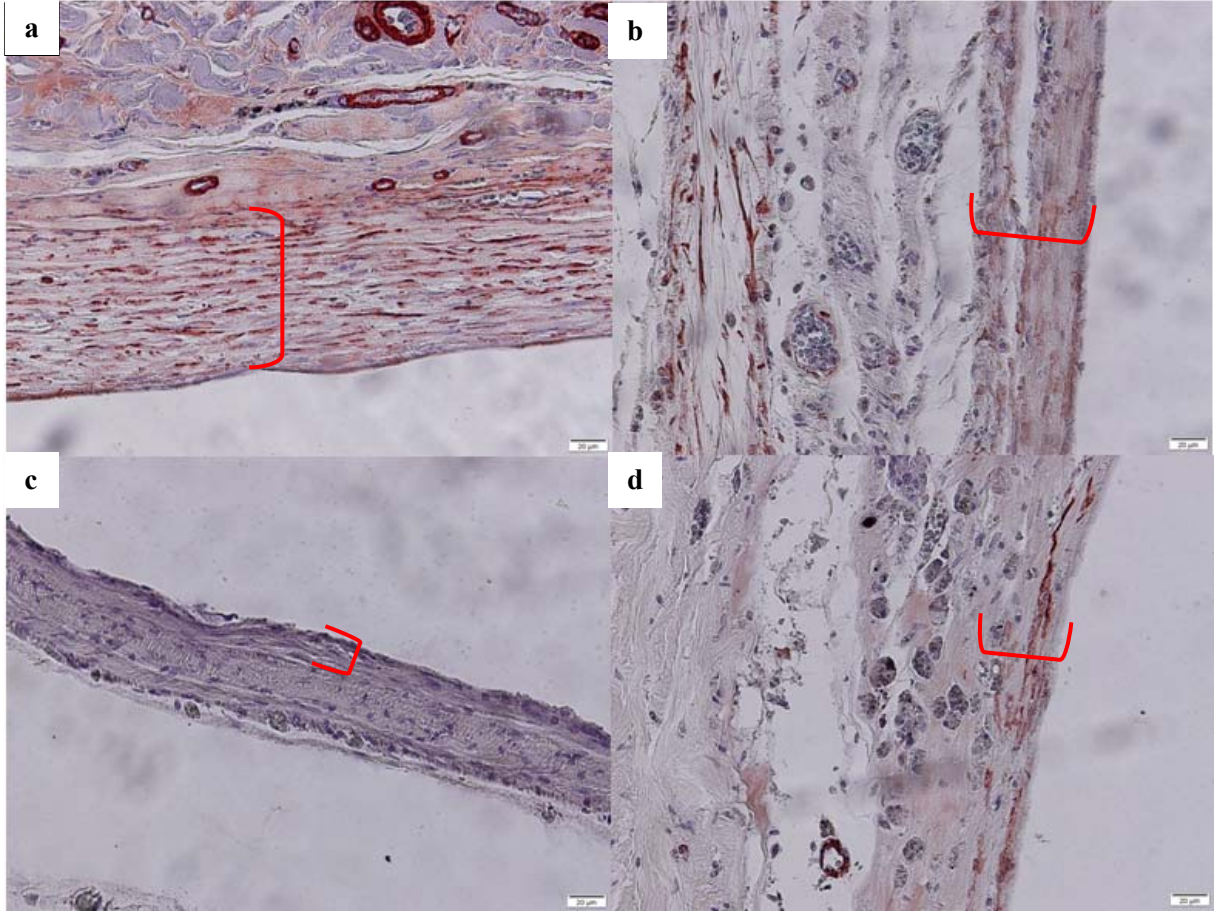


Şekil 23: Gruplara göre inflamatuvar yanıt skoru



Şekil 24. Gruplara göre toplam skoru

6.3. İmmünohistokimyasal Sonuçlar



Şekil 25: 12. hafta spesmenlerde α -SMA antikoruyla yapılan immünohistokimyasal inceleme:

(A: Grup 1, B: Grup 2, C: Grup 3, D: Grup 4; 200x büyütme, Kapsül dokusu köşeli ayıraçla ([], vasküler yapılar üçgenle(Δ) işaretlenmiştir)

Aktin pozitif hücreler kahverengi olarak izlenmektedir. Perikardla sarılan grup 3'de belirgin oranda aktin azlığı dikkati çekmektedir.

Tablo 8. Gruplar arasında α -SMA dağılımının değerlendirilmesi

	α -SMA		
	Ortalama	SS	<i>p</i>
Grup 1 (K)	17,26	2,27	0,004
Grup 2 (T)	15,85	2,78	
Grup 3 (P)	4,65	1,71	
Grup 4 (A)	10,85	3,49	

Gruplar arasında α -SMA dağılımına bakıldığında en düşük α -SMA değerinin grup 3'te (ort \pm SS=5,65 \pm 1,71) iken en yüksek α -SMA değeri grup 2'deydi (ort \pm SS=16,65 \pm 2,78). Gruplara göre α -SMA açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,004).

Tablo 9. Gruplar arasında TGF- β 2 dağılımının değerlendirilmesi

	TGF- β 2		
	Ortalama	SS	<i>p</i>
Grup 1 (K)	61,82	42,37	
Grup 2 (T)	21,81	5,31	0,32
Grup 3 (P)	15,81	1,82	
Grup 4 (A)	17,02	8,86	

Gruplar arasında TGF- β 2 dağılımına bakıldığında en düşük TGF- β 2 değerinin grup 2'de görülürken (ort \pm SS=15,81 \pm 1,82) iken en yüksek TGF- β 2 değeri grup'1de görülürmektedir (ort \pm SS=61,82 \pm 42,37). Gruplara göre TGF- β 2 dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,32) (Tablo-4).

6.4. İntrakapsüller Basınç Ölçüm Sonuçları

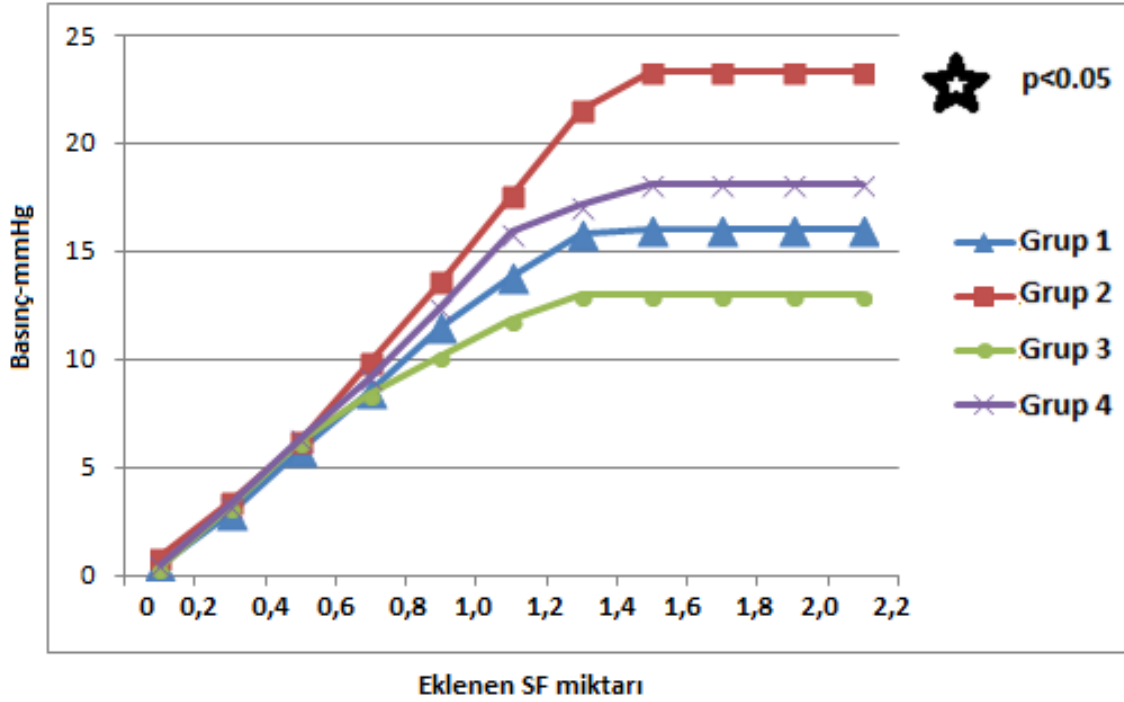
Tablo 10. 12. Hafta statik ve dinamik kapsül basınçlarının değerlendirilmesi

Gruplar	Statik	Verilen SF miktarı						
		0.2 cc	0.4 cc	0.6 cc	0.8 cc	1 cc	1.2 cc	1.4 cc
Grup 1 (K)	0,5	2,93	5,79	8,48	11,53	13,88	15,84	15,98
Grup 2 (T)	0,87	3,38	6,24	9,92	13,6	17,62	21,58	23,29
Grup 3 (P)	0,4	3,2	6,17	8,38	10,2	11,83	12,97	12,97
Grup 4 (A)	0,5	3,31	6,34	9,15	12,43	15,87	17,15	18,13

*Verilen bütün değerler mmHg cinsindedir.

Gruplar arası kapsül basıncı incelendiğinde başlangıçta en düşük statik basınç grup 3'de iken (ort \pm SS=0,4 \pm 0,0); dinamik ölçüm sırasında 1,4 cc enjeksiyon sonrası en düşük basınç yine grup 3'te görülmektedir. (ort \pm SS=11,0 \pm 4,5). Basınç farkına bakıldığında ise değişim en az grup 3'de iken (ort \pm SS=10,6 \pm 4,5) en fazla basınç değişimi grup 2'de

($\text{ort} \pm \text{SS} = 22,8 \pm 1,6$) gözlenmiştir. Gruplara göre basınç farkı analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,03$). Alt grup analizlerinde ise grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark devam etmektedir ($p=0,008$ bonferroni düzeltmesi yapılmıştır).



Şekil 26. Dinamik basınçların lineer grafikte gösterilmesi

Gruplar arası kapsül kalınlığı, kapsül yüzey skoru, kapsül basıncı ve α -SMA korelasyon değerlendirildiğinde grup 1’de kapsül kalınlığı ile kapsül basıncı arasında kuvvetli korelasyon bulunmakta ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,03$). Aynı zamanda grup 1’de α -SMA ile kapsül basıncı arasında kuvvetli korelasyon bulunmakta ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,03$). Grup 2’de ise kapsül kalınlığı ile kapsül yüzey skoru arasında negatif yönde yüksek korelasyon korelasyon bulunmakta ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,04$).

Tablo 11. Gruplar arası kapsül kalınlığı, kapsül yüzey skoru, kapsül basıncı ve α -SMA korelasyonu

			KAPSÜL KALINLIĞI	KAPSÜL YÜZEY SKORU	KAPSÜL BASINCI	α -SMA
Grup 1 (K)	kapsül kalınlığı	korelasyon değeri		0,289	0,900	0,700
		p değeri		0,638	0,037	0,188
	kapsül yüzey skoru	korelasyon değeri			0,289	0,000
		p değeri			0,638	1,000
	kapsül basıncı	korelasyon değeri				0,900
		p değeri				0,037
	α -SMA	korelasyon değeri				
		p değeri				
Grup 2 (T)	kapsül kalınlığı	korelasyon değeri		0,354	-0,564	-0,200
		p değeri		0,559	0,322	0,747
	kapsül yüzey skoru	korelasyon değeri			-0,725	-0,707
		p değeri			0,165	0,182
	kapsül basıncı	korelasyon değeri				0,872
		p değeri				0,054
	α -SMA	korelasyon değeri				
		p değeri				
Grup 3 (P)	kapsül kalınlığı	korelasyon değeri		-0,889	0,308	-0,821
		p değeri		0,044	0,614	0,089
	kapsül yüzey skoru	korelasyon değeri			-0,289	0,866
		p değeri			0,638	0,058
	kapsül basıncı	korelasyon değeri				0,100
		p değeri				0,873
	α -SMA	korelasyon değeri				
		p değeri				
Grup 4 (A)	kapsül kalınlığı	korelasyon değeri			0,000	0,316
		p değeri			1,000	0,604
	kapsül yüzey skoru	korelasyon değeri				
		p değeri				
	kapsül basıncı	korelasyon değeri				0,700
		p değeri				0,188
	α -SMA	korelasyon değeri				
		p değeri				

7. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda ciddi morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Meme implant cerrahisinin giderek yaygınlaşmasıyla birlikte komplikasyon ihtimalini de beraber getirmiştir. Bu komplikasyonlar arasında en önemlisi, en sık görüleni ve tedavisi en zor olanı kapsül kontraktürüdür (KK). Primer augmentasyonlarda %20, revizyon sonrası %40 , adjuvan radyoterapi gören meme rekonstrüksiyonlarında %70 oranında görülmektedir. Cerrahlar yılda yaklaşık 45.000 kapsül kontraktür vakası teşhis ettiler (82, 83). Birçok insan ve hayvan çalışmasına rağmen bu komplikasyonla ilgili altta yatan mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Tedavisi kapsülotomi ya da kapsülektomidir. Ek düzeltici cerrahiler hasta ve sağlık sistemine ekstra maliyet yaratmaktadır.

KK tedavisinden çok oluşumunu engellemek önemlidir. KK riskini arttırdığı bilinen faktörler; düz yüzeyli implant kullanımı, subglandüler plana implant yerleştirme, peri-implant hematoma, peri-implant seroma, neoadjuvan veya adjuvan radyoterapidir (84). Özellikle implant temelli meme rekonstrüksiyonlarında radyoterapinin etkisi belirgin estetik problemlerin yanında ağrı gibi fonksiyonel problemlere de yol açmaktadır.

Biyofilm tabakasının azaltılmasıyla KK azaltıldığı gösterilmiştir. İmplantasyon sonrası protein adezyonu sonucu biyofilm tabakası oluşmakta ve devam eden süreçte 'M2' subtip makrofajlar tarafından özellikle de TGF- β ve IL-10 sitokinlerin yardımıyla fibroblast göçü, kollajen sentezi meydana gelmektedir. Oluşan kapsülün kalınlaşması ve kontrakte olabilen myofibroblast göçü sonrası KK oluşmaktadır (85).

Biyofilm tabakasında en sık Staphylococcus Epidermidis bulunmakta ve kapsül kontraktürü nedeniyle çıkartılan implantlardan en sık izole edilen organizmadır. Adjic ve ark. yaptıkları sistematik derleme biyofilm tabakasının kapsüler kontraktüre neden olduğu gösterilmiştir (86). Subglandüler yerleştirilen ve Staphylococcus Epidermidis ile inoküle edilen protezlerin %72'sinde biyofilm geliştiği tespit edilmiştir. Bakteri inokülasyonu yapılan poşlara yerleştirilen implantlarda ise yaklaşık %80 oranında kapsül kontraktürü tespit edilmiştir. Tamboto ve ark. yaptığı bu çalışmayla biyofilm oluşmasının kapsül kontraktürü oluşma riskini dört kat arttırdığı sonucuna varılmıştır (87).

Bakteriyel yapışma için substrat oluşturan meshlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada : sentetik mesh olan Prolene ve Vicryl ile, biyolojik mesh olan Alloderm ve Flex HD çalışmaya

dahil edimiş, stafilokok aureus (SC-1 ve UAMS-1 suşları) ADM (Alloderm ve Flex HD)'lere sentetik meshlerden daha kolay yapışmıştır, bu nedenle biyofilm gelişimi için ADM'lerin potansiyel eğilim gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (88). Ayrıca titanyum kaplı yüzeylerin kovalent bağlı titanyum kaplaması nedeniyle inflamatuvar sürecin azaltığı ve biyofilm tabakasını azaltmada oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (89). Ancak çalışmamızda Grup 2'nin (TKPM) diğer gruplara göre hem erken hem de geç dönemde inflamasyon skorunun fazla olduğu ve kapsül kalınlığının diğer gruplardan fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca muhtemelen TKPM etrafında oluşan mikrohematomlar bu grupta görülen kapsül kalınlığını ve kapsül kontraktürünü artıran bir etken olarak yorumlanabilir. Bu da titanyum kaplı prolen meshlerin biyolojik meshlere göre daha travmatik olduğunu göstermektedir.

Kapsülün KK'ye ilerlemesinde yaygın olarak kabul edilen teori: *Staphylococcus epidermidis* ve *Cutibacterium acnes* gibi flora elemanlarınca (süt kanalları veya cerrahi diseksiyonlar sırasında derin dokulara göç etmektedir) oluşan subklinik enfeksiyon fibroblastların aşırı kemotaksisine yol açıp kasılabilen bir protein olan alfa-aktin içeren miyofibroblastlar oluşmaktadır. Adams ve ark. 2006 yılında augmentasyon hastalarında yaptıkları prospektif çalışmada implantın basitrasın, sefazolin ve gentamisin üçlü antibiyotik solüsyonuyla yıkamanın KK riskini 3-5 kat azalttığını bildirdiler (90). Mikrobiyom hipotezine dayanan bir başka teknik de Keller Hunisi (Keller Medical, Inc, Stuart, Fla) kullanımınıdır. Muhtemelen implantın cilt ve endojen florası ile temasının önemli ölçüde azalması yoluyla, KK oranlarını azaltmaktadır. Çalışmamızda enfeksiyöz ajanların engellenmesi amacıyla ratlara tek doz intraperitoneal gentamisin ve sefazolin uygulandı.

Günümüzde KK'ü klinik değerlendirme olan Baker ölçeğine göre yapılmaktadır. Ancak bu ölçek gözlemciler arasında standardize edilememektedir ve subjektif bir değerlendirmedir. Kapsül kontraktürünün tek objektif ölçüm yöntemi ise intrakapsüller basıncın ölçümüdür. İnsan ve hayvan çalışmaları kapsüller kontraktürünün mutlaka kapsül kalınlığıyla bağlantılı olmadığını göstermiştir. Kapsül kontraktürüyle ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen kapsül kontraktür derecesini ölçen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda Grup 2 (TKPM)'de intrakapsüller basınç istatistiksel olarak diğer gruplardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,008). Grup 1 ve Grup 3 te ise intrakapsüller basınç en düşük olarak bulunmuştur.

4 grubun bulunduğu çalışmamızda kapsül kalınlıklarına bakacak olursak erken dönemde en ince kapsül grup 3'te görülmekle birlikte; geç dönemde ise en ince kapsül grup

4'te görülmektedir. Hem erken hem geç dönemde en kalın kapsül grup 2 'ye aitti ($p=0,01$) Çalışmamızda yalnızca grup 1 ve grup 3'de kapsül kalınlığıyla kapsül basıncı arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Allojenik yada ksenojenik mesh materyalleri implant ve konak arasında konak dokusunun alloplastik malzemeye doğrudan temasını önleyecek özellikle de inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır. Mesh materyalleri makrofajlardan salgılanan inflamatuvar araçlar olan IL-1, IL-6 ve IL-8 ve vasküler endotelial büyüme faktörü inhibisyonu yoluyla kapsül oluşumunu yavaşlatır. Komorowska-Timek ve ark. bir murin modeli salin implantının etrafındaki alan AlloDerm® ile sarıldığında radyasyona bağlı inflamasyonun azaldığını bildirmişlerdir (91).

Kamel ve Siggelkowun yaptığı iki ayrı çalışmada, akut ve kronik subklinik inflamasyonla progresif kollajen birikiminin süreyle direk korele olduğunu gösterdiler (92, 93). Bizde bu amaçla çalışmamızda doku örneklemesini 6. ve 12. haftalarda yaptık. Kullandığımız Jansen skalasında inflamatuvar yanıt skorunda gruplar arasında 6. ve 12. haftada belirgin inflamatuvar cevap farkı vardı. 6.haftada gruplar arasında inflamatuvar yanıt farkı anlamlıydı, en yüksek inflamatuvar yanıtın grup 2'deydi ($p=0,008$). 12.haftada gruplar arasında inflamatuvar yanıt farkı anlamlıydı, en yüksek inflamatuvar yanıtı grup 4'deydi ($p=0,03$). Bu durum ADM'lerin diğer materyallere oranlara immün yanıtı daha geç dönemde uyardığını veya kullanılan materyalin yangı süresini uzattığını göstermektedir.

Kapsül yüzey skoru implant ile mesh materyali arasında oluşan reaksiyonu skorlamaktadır. Bu skorlama içerisinde fibroblast yoğunluğu, izole makrofaj olması ve makrofaj sırasının tek katlı ya da çok katlı olmasına göre puanlama yapılmaktadır. Kapsül yüzey skorunda gruplar arasında anlamlı fark bulamadık. Ancak her 3 grupta da hem erken hem geç dönemde kapsül yüzey skorunu düşük bulduk. Bu durum hem sentetik hemde biyolojik meshlerin doku ile implant temasını etkin bir şekilde engellemiştir.

α -SMA vasküler düz kas ve miyofibroblast düzey takibi için kullanılan bir belirteçtir (94). Bazı hayvan çalışmaları α -SMA değerlerini KK'ü öngörüsünde kullanmaktadır. Biz de çalışmamızda grup 1'de intrakapsüler basınçla α -SMA düzeyi arasında güçlü korelasyon saptadık ($Rho:0,9$; $p: 0,037$). Diğer gruplarda ise aktin düzeyi ile kapsül basıncı zayıf korelasyon göstermektedir. Ayrıca gruplar arası α -SMA düzeylerine baktığımızda en düşük değerinin Grup 3'te görülürken en yüksek α -SMA değeri Grup 2'de saptadık ($p=0,004$). Bu

sonuçlar dahilinde asellüler sığır perikardı miyofibroblast proliferasyonunu önemli derece engellediğini söyleyebiliriz.

Radyoterapiye bağlı kapsül kontraktür önlenmesinde lökotrien antagonistlerinin etkili olduğu bulunmuştur. Ancak sistemik komplikasyonlara neden olan zafirlukast vakaları olmuştur (hepatit veya karaciğer yetmezliği gibi) hem montelukast hem de zafirlukast alan vakalarda Churg-Strauss sendromu bildirilmiştir (95). Woo ve ark. tavşanlarda montelukast ve ADM'lerin radyoterapi ile indüklenen kapsül dokusunu incelediler. ADM'lerin montelukast kadar kapsül oluşumunu engellemede başarılı olduğunu bildirdiler (96). Lipa ve ark. radyoterapiye bağlı kapsül oluşumunda TGF-β ve SMAD-3 yolağının etkin olduğunu saptadılar (57) TGF-β1 ve TGF-β2 iyi bilinen fibrotik faktörlerdir ve bunların yüksek düzeyi inflamasyon ve fibrozisi belgelemektedir. Çalışmamızda TGF-β2 düzeyinin gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık ($p=0,32$), ayrıca kapsül kalınlığı ve kapsül içi basıncıyla TGF-β2 düzeyini arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($p=0,2$). TGF-β2 düzeyi en yüksek grup 1'de görüldü.

Hernandez-Richter ve ark. ve Bergmann ve ark. sıçanlarda titanyum kaplı implantlar kullandı. Titanyum silikon kaplamanın, daha iyi biyoyumluluk nedeniyle subklinik enfeksiyonu ve ayrıca kapsüler kontraktür insidansını azalttığı varsayılmaktadır (97). Her ikisi de bu malzemenin kapsül oluşumu ve doku entegrasyonu üzerinde potansiyel avantajlı bir etkiye sahip olduğunu kanıtlayabildi. TKPM ilgili Bergmann ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada TKPM'in implant etrafındaki kapsülü kalınlaştırdığı, önemli bir yabancı cisim reaksiyonunun neden olduğu daha yüksek inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile sert kafes yapılı bir kapsülde ağ ile bütünleştiğini bildirdiler. İnsan çalışmalarının aksine TKPMler kapsül oluşumunu engellemede belirgin bir avantaj sağlamamaktadır. Çalışmamızda da radyoterapi gören TKPM'lerin oldukça kalın bir kapsül yapısı oluşturduğu gösterilmiştir. Grup 2'de kapsül kalınlığı ve kapsül basıncı diğer gruplardan anlamlı şekilde yksekdi (sırasıyla $p=0,01$; $p=0,008$).

Gerçek klinik uygulamada, cerrahi yara iyi durumdaysa meme rekonstrüksiyonu sonrası yaklaşık 4 hafta sonra RT uygulanmaktadır. Bu nedenle ratlara postoperatif 4. haftada RT uygulandı. Yüksek doz radyasyonun tanjansiyel olarak verilmiş olup akciğer fibrozisi ve erken ölümü engellemesi amaçlandı. Literatürde rat çalışmalarında kapsül bekleme süresi olarak 6 hafta, 8 hafta ve 3 ay gibi değişken sreler bildirilmiştir. Çalışmamızda kapsül oluşması için en optimal süre olarak 90 gün bekleme süresi belirlenmiştir.

Meme rekonstrüksiyonunda subkutan plan avantajları arasında daha iyi implant projeksiyonu ve animasyon deformitesinin görülmemesidir. Subkutan plan kullanımı özellikle radyoterapi alma durumunda yara yeri enfeksiyonu, mastektomi fleplerinde kanlanmada bozulma, ekpozisyona neden olması nedeniyle implant bazlı meme rekonstrüksiyonunda total kasaltı plan primer tedavi şeklidir. Ancak 2005 yılında ADM'lerin meme rekonstrüksiyonunda kullanılmasıyla birlikte dual plan hatta prepektoral plan son yıllarda daha sık tercih edilmektedir.

Literatürde yalnızca 4 hayvan çalışmasında latisimus dorsi altı plan submusküler plan olarak kullanılmıştır. 1 domuz modelinde, 1 tavşanda model ve 2 rat modelinde kullanılmıştır. Kapsül çalışmalarının çoğu cilt altı ya da dual plan olarak tasarlanmaktadır. Wright ve arkadaşlarının tanımladığı cilt altı ve tam kas altı model çalışmamızda kullanılmıştır.

Benzer boyutlarda TKPM maliyetinin 500\$, ASP 1500\$, ADM 3000\$ olması nedeniyle hem maliyet açısından hem de kapsül kontraktürü açısından radyoterapi görecekt implant temelli meme rekonstrüksiyonlarında maliyet-etkinlik bakımından ASP tercih edilmesi gereken materyaldir.

Çalışmamızda insanlar modeline benzer olarak prepektoral rekonstrüksiyon için mini-implantın kaplanması amacıyla total wrap tekniği kullanılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, literatürde RT ile hızlandırılmış kapsül oluşumunu azaltıp azaltamayacağını belirlemek için cilt altı yerleştirilen 3 farklı mesh materyalinin kapsül oluşumu ve kapsül kontraktürü açısından karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sonucunda RT alan vakalarda ASP ve ADM in güvenli bir şekilde kullanılabileceğini ve objektif bir şekilde kapsül kontraktürünü engellediğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın kısıtlılıkların arasında ratlarda iyileşme sürecinin insana göre daha farklı ve hızlı olması, ayrıca insan cerrahisinin aksine tam steril bir ortam oluşturulamaması da rat modellerinin diğer kısıtlayıcı yanıdır. Ayrıca dev hücrelerinin sadece grup 2 ve 3'te sinsityal tipte dev hücrelerin görülmesi, dev hücrelerinin oluşma süresi de göz önüne alındığında deneyin uzatılması halinde daha farklı tipte dev hücrelerinin görülebileceğini düşündürmekte ve deney süresinin arttırılmasıyla gruplar arasındaki fark daha belli olacağı düşüncesindeyiz.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda radyoterapi bağlı komplikasyon ihtimalini en aza indirebilecek yöntemin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 4 gruptan oluşan 40 adet Wistar Albino cinsi ratın kullanıldığı bir deney modeli oluşturulmuştur. Ayrıca çalışmamızda kapsül gerilimi ve basıncı manometre yardımıyla objektif bir yöntemle gerçekleştirilmiştir. Adjuvan radyoterapi alacak hastalarında implant temelli meme rekonstrüksiyonunda kas altı plan altın standart olmakla birlikte çeşitli komplikasyonlara da yol açmaktadır.

Bu çalışmada biyolojik meshlerin hem histopatolojik olarak hem de kapsül basıncı açısından sentetik meshe oranla daha olumlu yanıt verdiği gösterilmiştir. Ayrıca asellüler sığır perikardı grubu kapsül yapısı, kapsül kalınlığı ve kapsül basıncı açısından kas altı gruptan daha iyi yanıt vermektedir. Asellüler sığır perikardının asellüler dermal matriksten kapsül oluşumu ve kapsül kontraktürü açısından üstün olmasının sebepleri arasında iki neden gösterilebilir: perikardın daha homojen ve daha düzgün yapıda olması, perikard içeriğinde %85-90 oranında elastin bulunmasıdır. Bu konuda hem daha büyük hayvan çalışmaları hem de insan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca adjuvan radyoterapi planlanan hastalarda titanyum kaplı prolen mesh kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Sonuç olarak radyoterapi gören implantlarda kapsül oluşumu ve kapsül kontraktürü açısından;

Asellüler sığır perikardı > Asellüler dermal matriks ≥ Kas altı plan > Titanyum kaplı prolen mesh

KAYNAKLAR

1. Organization WH. International agency for research on cancer. 2019.
2. Bernardini R, Varvaras D, D'Amico F, Bielli A, Scioli MG, Coniglione F, et al. Biological acellular pericardial mesh regulated tissue integration and remodeling in a rat model of breast prosthetic implantation. 2020;108(2):577-90.
3. Sheppard LA, Ely SJTBJ. Breast cancer and sexuality. 2008;14(2):176-81.
4. Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PAJotNCI. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. 2000;92(17):1422-9.
5. Somogyi RB, Ziolkowski N, Osman F, Ginty A, Brown M. Breast reconstruction: Updated overview for primary care physicians. Canadian Family Physician. 2018;64(6):424-32.
6. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ, Disa JJ, Pusic AL, McCarthy CM, et al. A paradigm shift in US breast reconstruction: increasing implant rates. 2013;131(1):15-23.
7. Kronowitz SJ, Robb GLJP, surgery r. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. 2004;114(4):950-60.
8. da Costa Vieira RA, Ribeiro LM, Carrara GFA, Abrahão-Machado LF, Kerr LM, Nazário ACPJBC. Effectiveness and safety of implant-based breast reconstruction in locally advanced breast carcinoma: a matched case-control study. 2019;14(4):200-10.
9. Momoh AO, Ahmed R, Kelley BP, Aliu O, Kidwell KM, Kozlow JH, et al. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with prereconstruction and postreconstruction radiotherapy. 2014;21(1):118-24.
10. Salerno KEJotNCCN. NCCN guidelines update: evolving radiation therapy recommendations for breast cancer. 2017;15(5S):682-4.
11. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JAJP, surgery r. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. 2006;117(3):757-67.
12. Whitfield GA, Horan G, Irwin MS, Malata CM, Wishart GC, Wilson CBJR, et al. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast

reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. 2009;90(1):141-7.

13. Rella L, Telegrafo M, Nardone A, Milella A, Ianora AS, Lioce M, et al. MRI evaluation of post-mastectomy irradiated breast implants: prevalence and analysis of complications. 2015;70(9):948-53.
14. Spear S, Parikh P, Reisin E, Menon NJAps. Acellular dermis-assisted breast reconstruction. 2008;32(3):418-25.
15. Becker H, Lind JGJAps. The use of synthetic mesh in reconstructive, revision, and cosmetic breast surgery. 2013;37(5):914-21.
16. Schmitz M, Bertram M, Kneser U, Keller AK, Horch REJJoP, Reconstructive, Surgery A. Experimental total wrapping of breast implants with acellular dermal matrix: a preventive tool against capsular contracture in breast surgery? 2013;66(10):1382-9.
17. Becker S, Saint-Cyr M, Wong C, Dauwe P, Nagarkar P, Thornton JF, et al. AlloDerm versus DermaMatrix in immediate expander-based breast reconstruction: a preliminary comparison of complication profiles and material compliance. 2009;123(1):1-6.
18. Sahlin H, Contreras R, Gaskill DF, Bjursten LM, Frangos JAJJoBMRPAAOJoTSfB, The Japanese Society for Biomaterials,, Biomaterials TASf, et al. Anti-inflammatory properties of micropatterned titanium coatings. 2006;77(1):43-9.
19. Bergmann PA, Becker B, Mauss KL, Liodaki ME, Knobloch J, Mailänder P, et al. Titanium-coated polypropylene mesh (TiLoop Bra®)—an effective prevention for capsular contracture? 2014;37(6):339-46.
20. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. Journal of the National Cancer Institute. 1973;50(1):21-42.
21. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, et al. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. 2018;4(11):e181771-e.
22. Darbre PDJAr. Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. 2005;25(3C):2543-50.
23. TUNÇEZ İH, Aksoy N, Mehmet KJPMJ. Ulusal Kanser Tarama Programı Sonuçları; Bir İl Örneği.3(2):69-73.

24. Mallon P, Feron J-G, Couturaud B, Fitoussi A, Lemasurier P, Guihard T, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. 2013;131(5):969-84.
25. Baez-Vallecillo L, Raghavendra AS, Hess KR, Barcenas CH, Moulder SL, Tripathy D, et al. Lapatinib activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with trastuzumab, pertuzumab, and/or ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). 2019;176(1):227-34.
26. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. 2007;369(9555):29-36.
27. Recio-Saucedo A, Gerty S, Foster C, Eccles D, Cutress RIJTB. Information requirements of young women with breast cancer treated with mastectomy or breast conserving surgery: A systematic review. 2016;25:1-13.
28. Tønseth K, Hokland B, Tindholdt T, Åbyholm F, Stavem KJJop, reconstructive, surgery a. Quality of life, patient satisfaction and cosmetic outcome after breast reconstruction using DIEP flap or expandable breast implant. 2008;61(10):1188-94.
29. Magno-Padron DA, Collier W, Kim J, Agarwal JP, Kwok ACJJorm. A nationwide analysis of early and late readmissions following free tissue transfer for breast reconstruction. 2020;36(06):450-7.
30. Seidel W, Bins-Ely J, Ongaratto Barazzetti D, Della Giustina R, Walter GP, Ferri TA, et al. Breast reconstruction after mastectomy for breast cancer: Comparative analysis of early and delayed reconstruction. 2017;72(3):188-99.
31. Uroskie TW, Colen LB, editors. History of breast reconstruction. Seminars in plastic surgery; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
32. Nahabedian MY, Patel KJJoso. Autologous flap breast reconstruction: surgical algorithm and patient selection. 2016;113(8):865-74.
33. Tansini IJGMI. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. 1906;57(57):141.
34. Teimourian B, Adham MNJP, surgery r. Louis Ombredanne and the origin of muscle flap use for immediate breast mound reconstruction. 1983;72(6):905-10.

35. Gillies H. Surgical replacement of the breast. SAGE Publications; 1959.
36. Rozen WM, Rajkomar AK, Anavekar NS, Ashton MWJCb. Post-mastectomy breast reconstruction: a history in evolution. 2009;9(3):145-54.
37. Herdman R, Ernster V, Bondurant S. Safety of silicone breast implants. 2000.
38. Radovan CJP, surgery r. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. 1982;69(2):195-208.
39. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Nos C, Falcou M-C. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. Plastic and reconstructive surgery. 2001;107(7):1702-9.
40. Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Deva A, Vickery KJM. The A, B and C's of silicone breast implants: anaplastic large cell lymphoma, biofilm and capsular contracture. 2018;11(12):2393.
41. Klopfleisch R, Jung FJJobmrPA. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. 2017;105(3):927-40.
42. Legrand AP, Marinov G, Pavlov S, Guidoin M-F, Famery R, Bresson B, et al. Degenerative mineralization in the fibrous capsule of silicone breast implants. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2005;16(5):477-85.
43. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöppl N, Eisenmann-Klein M, Schwarze H, et al. Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. Plastic and reconstructive surgery. 2007;120(1):275-84.
44. Bachour Y, Verweij SP, Gibbs S, Ket JC, Ritt MJ, Niessen FB, et al. The aetiopathogenesis of capsular contracture: a systematic review of the literature. 2018;71(3):307-17.
45. Walker JN, Pinkner CL, Lynch AJ, Ortbal S, Pinkner JS, Hultgren SJ, et al. Deposition of host matrix proteins on breast implant surfaces facilitates Staphylococcus epidermidis biofilm formation: in vitro analysis. Aesthetic surgery journal. 2020;40(3):281-95.
46. Oliveira W, Silva P, Silva R, Silva G, Machado G, Coelho L, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis infections on implants. 2018;98(2):111-7.

47. Brazin J, Malliaris S, Groh B, Mehrara B, Hidalgo D, Otterburn D, et al. Mast cells in the periprosthetic breast capsule. 2014;38(3):592-601.
48. Spear SL, Baker Jr JLJP, surgery r. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. 1995;96(5):1119-23; discussion 24.
49. Marques M, Brown S, Correia-Sá I, Cordeiro MND, Rodrigues-Pereira P, Gonçalves-Rodrigues A, et al. The impact of triamcinolone acetonide in early breast capsule formation in a rabbit model. 2012;36(4):986-94.
50. Moreira M, Fagundes DJ, Simoes MdJ, Taha MO, Perez LMN, Bazotte RBJWr, et al. The effect of liposome-delivered prednisolone on collagen density, myofibroblasts, and fibrous capsule thickness around silicone breast implants in rats. 2010;18(4):417-25.
51. Colak O, Ozer K, Dikmen A, Ozakinci H, Ozkaya OJAps. Evaluation of safe systemic immunosuppression created with dexamethasone in prevention of capsular contracture: a glance to distinct perspectives with Toll-like receptors. 2018;42(4):1133-43.
52. Thuman JM, Worbowtiz N, Jain A, Ulm JP, Delaney KO, Herrera FAJAoPS. Impact of Radiation on Implant-Based Breast Reconstruction in Prepectoral Versus Submuscular Planes. 2021;86(6S):S560-S6.
53. Anderson EE, Perilli E, Carati CJ, Reynolds KJJJoBMRPBAB. Quantifying shape changes of silicone breast implants in a murine model using in vivo micro-CT. 2017;105(6):1447-52.
54. Mori H, Uemura N, Koga H, Okazaki MJBC. Objective assessment of reconstructed breast hardness using a durometer. 2018;25(1):81-5.
55. Belkacemi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. 2011;79(2):91-102.
56. Ricci JA, Epstein S, Momoh AO, Lin SJ, Singhal D, Lee BTJJJoSR. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. 2017;218:108-16.
57. Lipa JE, Qiu W, Huang N, Alman BA, Pang CYJP, surgery r. Pathogenesis of radiation-induced capsular contracture in tissue expander and implant breast reconstruction. 2010;125(2):437-45.

58. Wang MH, Palmeri ML, Guy CD, Yang L, Hedlund LW, Diehl AM, et al. In vivo quantification of liver stiffness in a rat model of hepatic fibrosis with acoustic radiation force. *Ultrasound in medicine & biology*. 2009;35(10):1709-21.
59. Katzel EB, Koltz PF, Tierney R, Williams JP, Awad HA, O'keefe RJ, et al. The impact of Smad3 loss of function on TGF- β signaling and radiation-induced capsular contracture. 2011;127(6):2263-9.
60. Lin AJ, Karinja SJ, Bernstein JL, Jin J, Toyoda Y, Miller AJ, et al. In search of a murine model of radiation-induced periprosthetic capsular fibrosis. 2018;80(4):S204-S10.
61. Ellis HL, Asaolu O, Nebo V, Kasem AJWjoso. Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: a literature review. 2016;14(1):1-9.
62. Breuing KH, Warren SMJAops. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. 2005;55(3):232-9.
63. Heidekrueger PI, Juran S, Patel A, Tanna N, Broer PN. Plastic surgery statistics in the US: evidence and implications. *Aesthetic plastic surgery*. 2016;40(2):293-300.
64. Eppley BLJASJ. Revascularization of acellular human dermis (AlloDerm) in subcutaneous implantation. 2000;20(4):291-5.
65. Eppley BL. Experimental assessment of the revascularization of acellular human dermis for soft-tissue augmentation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(3):757-62.
66. Liu J, Hou J, Li Z, Wang B, Sun JJAs. Efficacy of acellular dermal matrix in capsular contracture of implant-based breast reconstruction: a single-arm meta-analysis. 2020:1-8.
67. Moyer HR, Pinell-White X, Losken AJP, surgery r. The effect of radiation on acellular dermal matrix and capsule formation in breast reconstruction: clinical outcomes and histologic analysis. 2014;133(2):214-21.
68. Wagner RD, Braun TL, Zhu H, Winocour S. A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2019;72(7):1051-9.
69. Ludolph I, Gruener J, Kengelbach-Weigand A, Fiessler C, Horch R, Schmitz MJJoP, Reconstructive, et al. Long-term studies on the integration of acellular porcine dermis as an implant shell and the effect on capsular fibrosis around silicone implants in a rat model. 2019;72(9):1555-63.

70. O'Halloran N, Kerin M, Lowery A. Recent Studies & Advances in Breast Cancer.
71. Borgognone A, Anniboletti T, De Vita F. Does Veritas® play a role in breast reconstruction? a case report. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2011;3:175.
72. Wang S, He S, Zhang X, Sun J, Huang Q, Liu J, et al. Acellular bovine pericardium matrix in immediate breast reconstruction compared with conventional implant-based breast reconstruction. *JPRAS open*. 2021;29:1-9.
73. Mofid MM, Meininger MS, Lacey MS. Veritas® bovine pericardium for immediate breast reconstruction: a xenograft alternative to acellular dermal matrix products. 2012;35(10):717-22.
74. Leventhal GS. Titanium, a metal for surgery. 1951;33(2):473-4.
75. Scheidbach H, Tamme C, Tannapfel A, Lippert H, Köckerling FJSE, Techniques OI. In vivo studies comparing the biocompatibility of various polypropylene meshes and their handling properties during endoscopic total extraperitoneal (TEP) patchplasty: an experimental study in pigs. 2004;18(2):211-20.
76. Dieterich M, Paepke S, Zwiefel K, Dieterich H, Blohmer J, Faridi A, et al. Implant-based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP Bra): a multicenter study of 231 cases. 2013;132(1):8e-19e.
77. Dieterich M, Reimer T, Dieterich H, Stubert J, Gerber B. A short-term follow-up of implant based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLoop® Bra). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2012;38(12):1225-30.
78. Vidya R, Iqbal FM. A guide to prepectoral breast reconstruction: a new dimension to implant-based breast reconstruction. *Clinical breast cancer*. 2017;17(4):266-71.
79. Camacho C, Perez-Calatayud J, Lliso F, Carmona V, Tormo A, Ballester F, et al. Impact of the Tiloop Bra mesh in CT images and dose delivery in breast radiotherapy. 2012;13(2):13-9.
80. Wright MA, Samadi A, Lin AJ, Lara DO, Harper AD, Zhao R, et al. Periprosthetic capsule formation and contracture in a rodent model of implant-based breast reconstruction with delayed radiotherapy. *Annals of plastic surgery*. 2019;82(4S):S264-S70.

81. Harrell AG, Novitsky YW, Cristiano JA, Gersin KS, Norton HJ, Kercher KW, et al. Prospective histologic evaluation of intra-abdominal prosthetics four months after implantation in a rabbit model. *Surgical endoscopy*. 2007;21(7):1170-4.
82. Cunningham B. The Mentor core study on silicone MemoryGel breast implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;120(7):19S-29S.
83. Spear SL, Murphy DK, Slicton A, Walker PS, Group ISBIUS. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;120(7):8S-16S.
84. Bachour Y, Bargon CA, de Blok CJ, Ket JC, Ritt MJ, Niessen FB. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: a systematic review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2018;71(9):e29-e48.
85. Kim YK, Chen EY, Liu WF. Biomolecular strategies to modulate the macrophage response to implanted materials. *Journal of Materials Chemistry B*. 2016;4(9):1600-9.
86. Ajdic D, Zoghbi Y, Gerth D, Panthaki ZJ, Thaller S. The relationship of bacterial biofilms and capsular contracture in breast implants. *Aesthetic surgery journal*. 2016;36(3):297-309.
87. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;126(3):835-42.
88. Nyame TT, Lemon KP, Kolter R, Liao EC. High throughput assay for bacterial adhesion on acellular dermal matrices and synthetic surgical materials. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;128(5):1061.
89. Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, Yarlagadda PK. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2014;228(10):1083-99.
90. Adams Jr WP, Rios JL, Smith SJ. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(1):30-6.

91. Komorowska-Timek E, Oberg KC, Timek TA, Gridley DS, Miles DA. The effect of AlloDerm envelopes on periprosthetic capsule formation with and without radiation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;123(3):807-16.
92. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials*. 2003;24(6):1101-9.
93. Kamel M, Protzner K, Fornasier V, Peters W, Smith D, Ibanez D. The peri-implant breast capsule: An immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2001;58(1):88-96.
94. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat M-L, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *The American journal of pathology*. 2007;170(6):1807-16.
95. Sapountzis S, Kim JH, Veiga DF, Ferreira LM. The effect of Zafirlukast on capsule formation in post-radiation silicone implants. *Medical hypotheses*. 2012;78(6):787-9.
96. Woo SH, Kim WS, Bae TH, Kim MK, Park SW, Kim HK. Comparison of the effects of acellular dermal matrix and montelukast on radiation-induced peri-implant capsular formation in rabbits. *Annals of plastic surgery*. 2020;85(3):299-305.
97. Hernandez-Richter T, Wittmann B, Wittmann F, Loche F, Rentsch M, Mayr S, et al. Titanium-coated silicone is not effective for preventing graft infection. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2007;132(1):32-7.

EKLER

EK1. Gruplar arası bazı değişkenlerde istatistiksel fark çıkanlarda ikili analizlerinin değerlendirilmesi

Parametreler	İkili grup	<i>p</i> değeri	İkili grup	<i>p</i> değeri
Erken dönem kapsül kalınlığı	K-T	0,008	T-P	0,03
	K-P	0,15	T-A	0,008
	K-A	0,01	P-A	1,0
Geç dönem kapsül kalınlığı	K-T	0,06	T-P	0,03
	K-P	0,1	T-A	0,008
	K-A	0,5	P-A	0,06
Erken dönem inflamatuvar yanıt	K-T	0,008	T-P	0,03
	K-P	0,7	T-A	0,008
	K-A	0,3	P-A	0,8
Geç dönem inflamatuvar yanıt	K-T	0,3	T-P	0,3
	K-P	1	T-A	0,3
	K-A	0,03	P-A	0,03
Kapsül basınç farkı	K-T	0,01	T-P	0,008
	K-P	0,6	T-A	0,3
	K-A	0,3	P-A	0,3
α -SMA	K-T	0,6	T-P	0,008
	K-P	0,008	T-A	0,09
	K-A	0,03	P-A	0,03

K: Grup 1 P: Grup 2

T: Grup 2 A: Grup 3

