



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**İMLANT İLE YAPILAN MEME
REKONSTRÜKSİYONLARINDA POLİKAPROLAKTON
TABANLI BİYOMİMETİK MATERYALLERİN DOKU
UYUMLULUĞUNUN SIÇAN MODELİNDE İNCELENMESİ**

Dr. Hamit KOÇ

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nahit Arda DEMİRKAN**

ANKARA

2022

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İMLANT İLE YAPILAN MEME
REKONSTRÜKSİYONLARINDA POLİKAPROLAKTON
TABANLI BİYOMİMETİK MATERYALLERİN DOKU
UYUMLULUĞUNUN SIÇAN MODELİNDE İNCELENMESİ**

Dr. Hamit KOÇ

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nahit Arda DEMİRKAN**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**İmplant İle Yapılan Meme Rekonstrüksiyonlarında Polikaprolakton Tabanlı Biyomimetik Materyallerin Doku Uyumluluğunun Sıçan Modelinde İncelenmesi**” 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, **07/09/2022** tarihinde **2022-15-141** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Hamit Koç

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Hamit Koç
Ödev başlığı:	Tez
Gönderi Başlığı:	İmplant ile yapılan meme rekonstrüksiyonlarında polikaprol...
Dosya adı:	Hamit_Ko_Tez.docx
Dosya boyutu:	12.23M
Sayfa sayısı:	72
Kelime sayısı:	12,504
Karakter sayısı:	90,481
Gönderim Tarihi:	10-Ara-2022 09:38ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1977430285

İmplant ile yapılan meme rekonstrüksiyonlarında polikaprolakton tabanlı biyomimetik materyallerin doku uyumluluğunun sıçan modelinde incelenmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% **9**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **1**

YAYINLAR

% **1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

libratez.cu.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **3**

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **2**

3

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

4

www.tsprm.org

İnternet Kaynağı

% **1**

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Hamit KOÇ	Tarih: 20/ 12/ 2022
Anabilim/Bilim Dalı	: Genel Cerrahi	
Tez Danışmanı DEMİRKAN	: Doç. Dr. Nahit Arda	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı : İmplant ile Yapılan Meme Rekonstrüksiyonlarında Polikaprolakton Tabanlı Biyomimetik Materyallerin Doku Uyumluluğunun Sıçan Modelinde İncelenmesi		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input 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	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayhan Bülent ERKEK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. İlknur KEPENEKÇİ BAYRAM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Nahit Arda DEMİRKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde çalıştığım yıllar boyunca genel cerrahi konusundaki bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, cerrahi disiplini öğrenmemde bana yol gösteren başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayhan Bülent Erkek olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum, bu çalışmanın gerçekleşmesinde ve oluşum aşamasında bana yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Nahit Arda Demirkan'a,

Deneyin öncesi ve sonrasında her daim bana yardımcı olan ve değerli vakitlerini bu çalışma için harcayan Prof. Dr. Ayşe Karakeçili, Prof. Dr. Gülşah Kaygusuz, Uzm. Dr. Can Konca ve Özge Toprak'a,

İhtisasım boyunca cerrahi eğitimimde emekleri çok olan, hem hastane hem de hastane dışında abiliklerini her zaman hissettiğim uzman abilerime,

Ailemden daha çok gördüğüm, iyi günü de kötü günü de hep beraber yaşadığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Tıp fakültesini kazandığımda benden daha çok sevinen, beni yetiştiren ve bugünleri görmüş olmasını çok istediğim babam Nebi Koç'a,

Üniversite ve ihtisas sürecimde ayrı şehirlerde olmamıza rağmen yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim yanımda olan, benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim annem Nigar Koç'a, ablam Esra Koç'a ve abim Yusuf Koç'a,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu.....	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz.....	iv
İçindekiler.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini.....	x
Tablolar Dizini.....	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1.Meme Kanseri ve Rekonstrüksiyonu Tarihi	6
4.2. Meme Anatomisi.....	7
4.2.1. Memenin Arterleri.....	9
4.2.2.Memenin Venleri	10
4.2.3. Memenin Lenfatikleri.....	11
4.2.4.Memenin İnnervasyonu	12
4.3. Meme Kanseri.....	12
4.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	12
4.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	13
4.3.3. Meme Kanseri Histopatolojisi.....	14
4.3.4. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflaması	18
4.3.5.Meme Kanseri Evrelemesi	19
4.3.6.Meme Kanserinde Uygulanılan Cerrahi Teknikler	21
4.4. Meme Rekonstrüksiyonu	25

4.4.1. İmplant ile Rekonstrüksiyon	28
4.4.2. Meme İmplant ile Rekonstrüksiyon Sonrası Görülen Komplikasyonlar	31
4.4.2.1. Erken Dönem Postoperatif Komplikasyonlar	31
4.4.2.2. Geç Dönem Postoperatif Komplikasyonlar	33
4.4.3. İmplant ile Yapılan Meme Rekonstrüksiyonlarında Sentetik ve Biyolojik Materyallerin Kullanımı	34
4.4.3.1. Biyolojik Materyaller	35
4.4.3.2. Sentetik Materyaller	37
4.4.4. Meme Rekonstrüksiyonlarında Doku Mühendisliği	40
5. GEREÇ VE YÖNTEM	45
5.1. Çalışma Grupları	45
5.2. Mini İmplantların Hazırlanması	45
5.3. Mini İmplantların Kaplanması	46
5.4. Cerrahi Yöntem	47
5.4.1. Anestezi	47
5.4.2. Cerrahi İşlem	47
5.5. Hayvanların Bakımı, Takibi ve Ötenazi	48
5.6. Radyolojik İnceleme	49
5.7. Histopatolojik İncelemeler	50
5.8. İstatiksel Analiz	52
6. BULGULAR	53
6.1. Makroskopik İnceleme	53
6.2. Radyolojik İnceleme	53
6.3. Histopatolojik İnceleme	53
6.4. İstatiksel Analiz	57
7. TARTIŞMA	62
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
9. KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADM	: ASELÜLER dermal matriks
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
CK5-6	: Sitokeratin 5-6
cm	: Santimetre
DC	: Doğru akım
ĐİEP	: Derin inferior epigastrik perforatör
ĐKİS	: Duktal karsinoma in situ
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü
ER	: Östrojen
FDA	: Food and Drug Administration (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi)
GelA	: Tip A jelatin
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory
HE	: Hematoksilen-Eozin
HER-2	: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2
HFIP	: Hekzafloroizopropanol
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
İDK	: İnvaziv duktal karsinom
İMF	: İnframaryen fold
Kg	: Kilogram
KT	: Kemoterapi
Kv	: Kilovolt
LKİS	: Lobüler karsinoma in situ

MKC	: Meme koruyucu cerrahi
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MRM	: Modifiye radikal mastektomi
NAK	: Nipple areola kompleksi
NET	: Nöroendokrin tümör
NST	: Spesifik tip olmayan
PCL	: Polikaprolakton
PR	: Progesteron
RT	: Radyoterapi
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
SS	: Standart sapma
TNM	: Tümör, nodül, metastaz
TRAM	: Transvers rektus abdominis myokutanöz
μm	: Mikrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Memenin makroskopik anatomisi	8
Şekil 2.	Memenin arteriyel dolaşımı	10
Şekil 3.	Memenin lenfatik sistemi	11
Şekil 4.	Aksiller lenfatik sistem	12
Şekil 5.	Primer meme kanserinin sınıflaması	16
Şekil 6.	Basit mastektomi	22
Şekil 7.	Modifiye radikal mastektomi	23
Şekil 8.	Mastektomi sonrası algoritma	31
Şekil 9.	Delikli ADM materyali	36
Şekil 10.	Biyolojik matriksin yerleşimi	37
Şekil 11.	Subpektoral ve prepektoral yerleşimli TiLOOP mesh	38
Şekil 12.	Seri Surgical Scaffold'un alt pole uygulanması	40
Şekil 13.	PCL sentezi	42
Şekil 14.	Jelatinin kimyasal yapısı	42
Şekil 15.	Elektroğirme yönteminin gösterimi	43
Şekil 16.	Elektroğirme yöntemi ile kaplanan mini implantlar	46
Şekil 17.	Mini implantların görüntüsü. A:Mini implant B: PCL ile kaplı mini implant C:PCL/jelatin ile kaplı mini implant	47
Şekil 18.	Cerrahiye hazırlık, insizyonun belirlenmesi ve implant poşunun hazırlanması	48
Şekil 19.	Mini implantın oluşturulan cebe yerleştirilmesi	48
Şekil 20.	Cilt, mini implant ve kapsülün enblok çıkartılması	49
Şekil 21.	İmplant poşunun radyolojik olarak incelenmesi	50
Şekil 22.	Makroskopik olarak eksize edilen deri, deri altı dokuların kesit yüzü, kavitenin demonstrasyonu.	51
Şekil 23.	Hematoksilen&Eozin ve Masson's Trikrom boyalı kesitlerin slayt tarayıcı ile taranıp görüntülerin uygun yazılım dahilinde incelendiği sistem.	51

Şekil 24.	İmplant poşunun ultrasonografik incelenmesi	53
Şekil 25.	PCL grubunun deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin boyalı kesiti: Kavite (siyah oklar).....	54
Şekil 26.	PCL grubunun deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin (A) ve Masson's Trikrom (B) boyalı kesitleri: Yabancı cisim tipi hafif şiddette kronik iltihap ve fibröz kapsül gelişimi (siyah oklar).	54
Şekil 27.	PCL grubunda akut inflamasyon görülen sıçandaki deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin (A-C) ve Masson's Trikrrom (D) boyalı kesitleri: Kavite (A, siyah oklar), yabancı cisim tipi şiddetli kronik iltihap (B), apse oluşumu (C) ve fibröz kapsül gelişimi (sarı ok).....	55
Şekil 28.	PCL/jelatin grubunun deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin boyalı kesitleri: Kavite ipliksi greft materyali (A, siyah oklar), orta şiddette yabancı cisim tipi kronik iltihap (B).....	55
Şekil 29.	PCL/jelatin grubunun deri, deri altı dokusunun Masson's Trikrrom boyalı kesiti: Fibröz kapsül gelişimi (siyah oklar).....	56
Şekil 30.	Kontrol grubunun deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin boyalı kesitleri: Hafif şiddette yabancı cisim tipi iltihap (A) ve minimal şiddette kronik non- spesifik iltihap (B).....	56
Şekil 31.	Kontrol grubunun deri, deri altı dokusunun Masson's Trikrrom boyalı kesitleri: Kavite (A, siyah oklar), fibröz kapsül gelişimi (B), (C) (siyah oklar).....	57
Şekil 32.	Araştırma grupları arasında fibröz kapsül ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafığı	60
Şekil 33.	Araştırma grupları arasında kavite duvarı ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafığı	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Meme kanserinde risk faktörleri.....	14
Tablo 2.	TNM tanımlar	20
Tablo 3.	Klinik anatomik evreleme	20
Tablo 4.	Klinik prognostik evreleme	21
Tablo 5.	Meme rekonstrüksiyonunun yöntemi ve zamanlaması için dikkat edilmesi gereken klinik faktörler	28
Tablo 6.	Kapsül kontraktürü için Baker klinik sınıflandırması	33
Tablo 7.	Araştırma grupları arasında inflamasyon görülme oranlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 8.	Araştırma grupları arasında granülasyon dokusu görülmesi ve yabancı cisim reaksiyonu oranlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 9.	Araştırma grupları arasında kapsül içindeki lenfosit, histiosit, ve lökosit oranlarının karşılaştırılması	59
Tablo 10.	Araştırma grupları arasında fibröz kapsül ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular	60
Tablo 11.	Araştırma grupları arasında kavite duvarı ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular	61

1. ÖZET

Amaç: Mastektomi sonrası yapılan en yaygın rekonstrüksiyon yöntemi implant kullanılarak yapılan rekonstrüksiyonlardır. Aselüler dermal matrikslerin implant ile yapılan meme rekonstrüksiyonuna dâhil olması ile birlikte yeni bir süreç başlamıştır. Günümüzde farklı türde biyolojik ve sentetik meshler kullanılmaktadır. Bu çalışmada meme rekonstrüksiyonlarında kullanılmak üzere, ürettiğimiz polikaprolakton (PCL) ve polikaprolakton/jelatin(PCL/jelatin) materyallerinin biyoyumluluğuna bakmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: : Çalışmada 40 adet dişi Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Her grupta 10 adet sıçan olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Bir grupta deneyin çalışma prensiplerini kontrol etmek amacıyla sadece cilt ve cilt altı insizyonu yapılmıştır. Kontrol grubundaki sıçanların sırt bölgesine subkutan mini implant yerleştirilmiştir. PCL ve PCL/jelatin grubuna yerleştirilen mini implantlar Ankara Üniversitesi Kimya Laboratuvarında elektroçirami yöntemi ile kaplanmıştır. Bir aylık takip sonrası implant poşu radyolojik olarak değerlendirildikten sonra sıçanlar sakrifiye edilmiştir. Akut inflamasyon, kronik nonspesifik inflamasyon, granülasyon dokusu varlığı, yabancı cisim reaksiyonu, kapsül kalınlığı, kavite duvar kalınlığı ve kapsül içindeki inflamatuvar hücre dağılımı yönünden histopatolojik olarak incelenmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Kronik nonspesifik inflamasyon skoru kontrol grubunda diğer gruplardan anlamlı yüksek bulunmuştur($p<0,001$). Yabancı cisim reaksiyonu en düşük kontrol grubunda, en yüksek PCL/jelatin grubunda görülmüş olup kontrol ile PCL, kontrol ile PCL/jelatin ve PCL ile PCL/ jelatin grupları arasında anlamlı fark görülmüştür(Sırasıyla, $P<0,001$; $P<0,001$; $P<0,001$). Kavite duvarı kalınlığı en yüksek PCL/jelatin grubunda görülmüş olup kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur($P<0,001$). Diğer veriler açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: PCL'in erken dönemde konakçıda akut, kronik inflamasyona sebep olmaması ve hafif bir yabancı cisim reaksiyonu vermesi nedeniyle in vivo çalışmalara uygun olduğu görülmüştür. PCL/jelatinin yapısal özelliklerinden dolayı daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme rekonstrüksiyonu, meme implantı, polikaprolakton, jelatin, biyoyumluluk

2. ABSTRACT

Purpose: The most common reconstruction procedure after mastectomy is implant based reconstruction. A new process has begun with the inclusion of acellular dermal matrices in breast reconstruction with implants. Different types of biological and synthetic meshes are used today. In this study, we aimed to examine the biocompatibility of the polycaprolactone (PCL) and polycaprolactone/gelatin (PCL/gelatin) materials we produce, for use in breast reconstructions.

Materials and Methods: 40 female Wistar albino rats were used in the study. Four groups were formed, with 10 rats in each group. In one group, only skin and subcutaneous incisions were made to control the working principles of the experiment. A subcutaneous mini-implant was placed on the back of the rats in the control group. Mini implants placed in PCL and PCL/gelatin groups were coated with electrospinning method in Ankara University Chemistry Laboratory. After one month of follow-up, the rats were sacrificed after radiological evaluation of the implant pocket. Acute inflammation, chronic nonspecific inflammation, presence of granulation tissue, foreign body reaction, capsule thickness, cavity wall thickness and inflammatory cell distribution in the capsule were examined histopathologically and the results were statistically analyzed.

Results: The chronic nonspecific inflammation score was found to be significantly higher in the control group than the other groups ($p < 0.001$). The foreign body reaction was the lowest in the control group, the highest in the PCL/gelatin group, and there was a significant difference between the control and PCL, the control and PCL/gelatin, and the PCL and PCL/ gelatin groups (Respectively, $P < 0.001$; $P < 0.001$; $P < 0.001$).). The cavity wall thickness was highest in the PCL/gelatin group and was significantly higher than the control group ($P < 0.001$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of other data.

Conclusion: PCL has been found to be suitable for in vivo studies since it does not cause acute or chronic inflammation in the host in the early period and gives a mild foreign body reaction. It was concluded that more detailed studies should be done due to the structural properties of PCL/gelatin.

Keywords: Breast reconstruction, breast implant, polycaprolactone, gelatin, biocompatibility

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın 2020 yılında sunduğu Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerinde 2.261.419 (11.7%) vaka ile meme kanseri dünya genelinde en sık tanı konulan kanserdir. Türkiye'de 2020 yılı GLOBOCAN verilerine göre kadınlarda meme kanseri en sık görülen kanserdir. Yine bu verilere göre Türkiye'de 24.175 kadına 2020 yılında meme kanseri tanısı konulmuştur[1].

Meme kanseri tarama tekniklerinin ilerlemesi sonucu kanserin erken evrede saptanması ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulamaları, cerrahların daha az meme deformitesi arayışlarını desteklemiş ve meme koruyucu cerrahiye ilgi giderek artmıştır. Daha sonra bu ekol kansere özgü bir erken meme rekonstrüksiyonu olarak tanımlayabileceğimiz onkoplastik cerrahinin doğuşuna sebep olmuştur. Estetik sonuçlardan feragat etmeden daha geniş eksizyon alanı elde etmek ve karşı taraf meme simetrisini sağlamak bu konseptin temel prensiplerindedir.

Meme kanseri ya da başka bir hastalık nedeniyle meme dokusunun çıkarılması sonrasında memenin yeniden yapılandırıldığı prosedür rekonstrüksiyon(onarım) olarak adlandırılmaktadır. Meme rekonstrüksiyonunun amacı, mastektomi, lumpektomi veya konjenital deformiteleri takiben bir veya her iki memeyi normale yakın şekil, görünüm, simetri ve boyuta getirmektir. Günümüzde çok genç yaşlarda da meme kanseri görülmektedir[2]. Tanı ve tedavideki yeni gelişmeler hastaların yaşam beklentisini uzatmıştır. Fakat bu hastalar hayatlarının geriye kalan önemli bir kısmını ameliyat sonrası oluşan estetik deformite ile geçirmek zorundadır. Mastektomi sonrası emzirememe, vücut imajının bozulması, memede his kaybı, cinsel işlev ile ilgili olumsuzluklar ve bunların tümünün psikososyal etkileri ile karşılaşmaktadır[3].Kanser tedavisi ile beraber hayat kalitesinin de artırılması hedeflendiğinden rekonstrüksiyonun önemi giderek artmıştır.

Meme rekonstrüksiyonu protez cihazlar (implant veya genişletici),otolog doku (pediküllü ve serbest doku flepleri) veya bu ikisinin kombinasyonu ile yapılabilir. İmplant temelli meme rekonstrüksiyonu mastektomi sonrası yapılan en yaygın meme rekonstrüksiyonu türü olup bir veya iki aşamada yapılabilir. İmplant ile yapılan rekonstrüksiyonların tercih edilme sebepleri başlıca; cerrahinin görece daha kısa sürmesi, operasyon tekniğinin daha kolay olması, tek bir bölgede çalışılarak vücudun diğer alanlarında operasyona gerek duyulmaması, böylece donör bölgede fitik vb. komplikasyonların görülmemesi ve karşı memeye mastektomi planlanıyorsa daha iyi simetri sağlamasıdır.

2001 yılında meshlerin implant ile yapılan meme rekonstrüksiyonuna dâhil olması ile birlikte yeni bir süreç başlamıştır. Salzberg tarafından aselüler dermal matriksin kullanımı ile

mastektomi ile eş zamanlı direk implant yöntemi gitgide kabul görmüştür. Bu meshlerin meme rekonstrüksiyonlarında kullanımının artmasıyla beraber implantların prepektoral alana yerleştirilme sıklığı da eskiye göre artmıştır[4].

Aselüler dermal matriksler(ADM) en yaygın kullanılan biyolojik materyaller olup insan, domuz veya sığır kaynaklı olabilirler. Elastik özellikleri sayesinde implantın alt polünü destekler ve submusküler cepte yeterli genişleme sağlarlar. En önemli dezavantajları yüksek maliyetli olmasıdır. Bu sebeple bu matrikslerle benzer rolü oynayabilecek farklı materyallerin arayışına girilmiş ve sentetik meshlerin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.

Sentetik meshler meme cerrahisinde neredeyse 20 yıldır kullanılmaktadır. Sentetik meshlerin kullanımının temel amacı memenin alt kutbunu güçlendirmek, implantı çevreleyerek kaymayı ve ciltten çıkma riskini azaltmaktır. Son yapılan çalışmalarda biyolojik materyallerle benzer bir rolü olması, maliyetinin daha ucuz olması, yeterli gerilme kuvvetine ve esnekliğe sahip olması gibi sebeplerden ötürü, biyolojik matrikslere alternatif olarak kullanımının yıllar içerisinde artmış olduğu görülmüştür.

Günümüzde meme rekonstrüksiyonunda poliglikolik asit(Dexon), poliglaktin(Vicryl), İpek proteini (SERI Surgical Scaffold) , glikolid, laktit ve trimetilen karbonat polimeri (TIGR), poli-4-hidroksibutirat polimeri (Galatea Scaffold), polipropilen, polyester(Mersilene) veya genişletilmiş politetrafloroetilen (TiLOOP Bra, ULTRAPRO, SERAGYN BR) gibi sentetik meshler kullanılmaktadır.

Polikaprolakton (PCL) biyolojik olarak uyumlu ve parçalanabilen hidrofobik bir polyesterdir.1970 ve 1980'lerde biyomateryal olarak ilaç dağıtım alanında kullanılmaktaydı. Medikal alanda daha hızlı emilen polimerlerin kullanımı sebebiyle son 20 yıldır çok tercih edilmemiştir. Diğer alifatik polyester muadillerine göre viskoelastisitesinin yüksek olması, kolay ve nispeten ucuz maliyetle üretilmesi ile birlikte FDA onaylı toksik olmayan bir polimer olması sebebiyle son zamanlarda PCL'e tekrar ilgi duyulmaya başlanmıştır. Jelatin ise hayvansal deri, kemik ve bağ dokusunun temel bir bileşeni olan kollajenin kontrollü şartlarda hidrolizi ile elde edilen hidrofilik doğal bir polimerdir. Biyolojik olarak parçalanabilen bu polimer kullanıldığı iskeletin por yapısını etkilemeden mekanik yeterliliğini arttırdığı görülmüştür. Günümüzde bu materyallerin meme doku mühendisliğinde, diş hekimliği, deri, sinir, kalp, kemik ve kırıkta mühendisliğinde kullanımına ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmaktadır[5-9].

Literatüre bakıldığında bu materyaller ile yapılan birçok in vivo ve ex vivo çalışma olmasına rağmen meme rekonstrüksiyonunda kullanımına ilişkin çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Kimya Mühendisliği Laboratuvarında

elektroğirme yöntemi ile ürettiğimiz PCL ve PCL/jelatin bazlı biyomateryallerle, meme implantlarının dış kabuğundan elde ettiğimiz mini implantları kaplayarak bu materyallerin sıçan modelinde biyouyumluluğuna bakmayı planladık. Bu mini implantları konakçıda oluşturabileceği akut ve kronik inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu yönünden ve implant yüzeyinde fibröz kapsül oluşumu ve periprostetik seroma açısından inceledik.



4. GENEL BİLGİLER

4.1.Meme Kanseri ve Rekonstrüksiyonu Tarihi

Edwin Smith, milattan önce 3000 ile 2500 yılları arasında Eski Mısır'da İmhotep tarafından yazıldığı düşünülen papirüsü ortaya çıkararak meme kanseri ile ilgili tarihteki ilk kayıtları ortaya çıkarmıştır [10].

Milattan önce 400'de Hipokrat, kanserin nedeni olarak insan vücudundaki dört sıvının (kan, balgam, siyah safra ve sarı safra) dengesizliği hipotezini ortaya atmıştır. Bu hipotez Galen'in teorilerinin temelini oluşturmuştur.

Orta Çağ sonrası Yeni Çağ, Galen'in meme kanseri ile ilgili görüşlerinin geçerliliğini yitirdiği bir dönem olmuştur. William Halsted 1882'de ilk radikal mastektomiye gerçekleştirmiştir. Halsted'in yaptığı ameliyat, cilt dâhil tüm memenin yanı sıra pektoralis minör, pektoralis major ve aksiller dokunun çıkarılmasını, daha sonra cilt defektinin greft ile kapatılmasını kapsamaktaydı[11].

20. yüzyılın başında D. H. Patey modifiye radikal mastektomiye uygulamış ve George Crile Jr. meme koruyucu cerrahisini geliştirmiştir[12]. 20. yüzyılın sonlarında, meme kanseri tarama tekniklerinin ilerlemesi sonucu kanserin erken evrede saptanması ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulamaları, cerrahların daha az meme deformitesi arayışlarını desteklemiş ve meme koruyucu cerrahiye ilgi giderek artmıştır. 1990 yılında National Cancer Institute tarafından yapılan açıklamada erken dönem meme kanseri için meme koruyucu cerrahinin rutin kullanımı desteklenmiştir[13]. Meme koruyucu cerrahi, erken evre meme kanserinde standart yaklaşım olarak Halsted ve Patey'in radikal ve modifiye radikal mastektomi prosedürlerinin yerini almıştır.

Hem mastektomi hem de meme koruyucu cerrahiden sonra estetik görünümü iyileştirmek ve tamamlamak için farklı teknikler geliştirmiş ve uygulanmıştır. Bu konsept orijinal olarak Werner Audretsch tarafından "onkoplastik cerrahi" olarak adlandırılmıştır[14]. Onkoplastik meme cerrahisi, estetik sonuçlardan feragat etmeden daha geniş eksizyon alanı elde etmek amacıyla meme koruyucu cerrahiden doğmuştur. Bu cerrahi kansere özgü bir erken meme rekonstrüksiyon metodu olarak tanımlanabilir. Bununla beraber, karşı taraftaki meme simetrisi onkoplastik cerrahinin temel bir prosedürü olarak kabul edilmiştir.

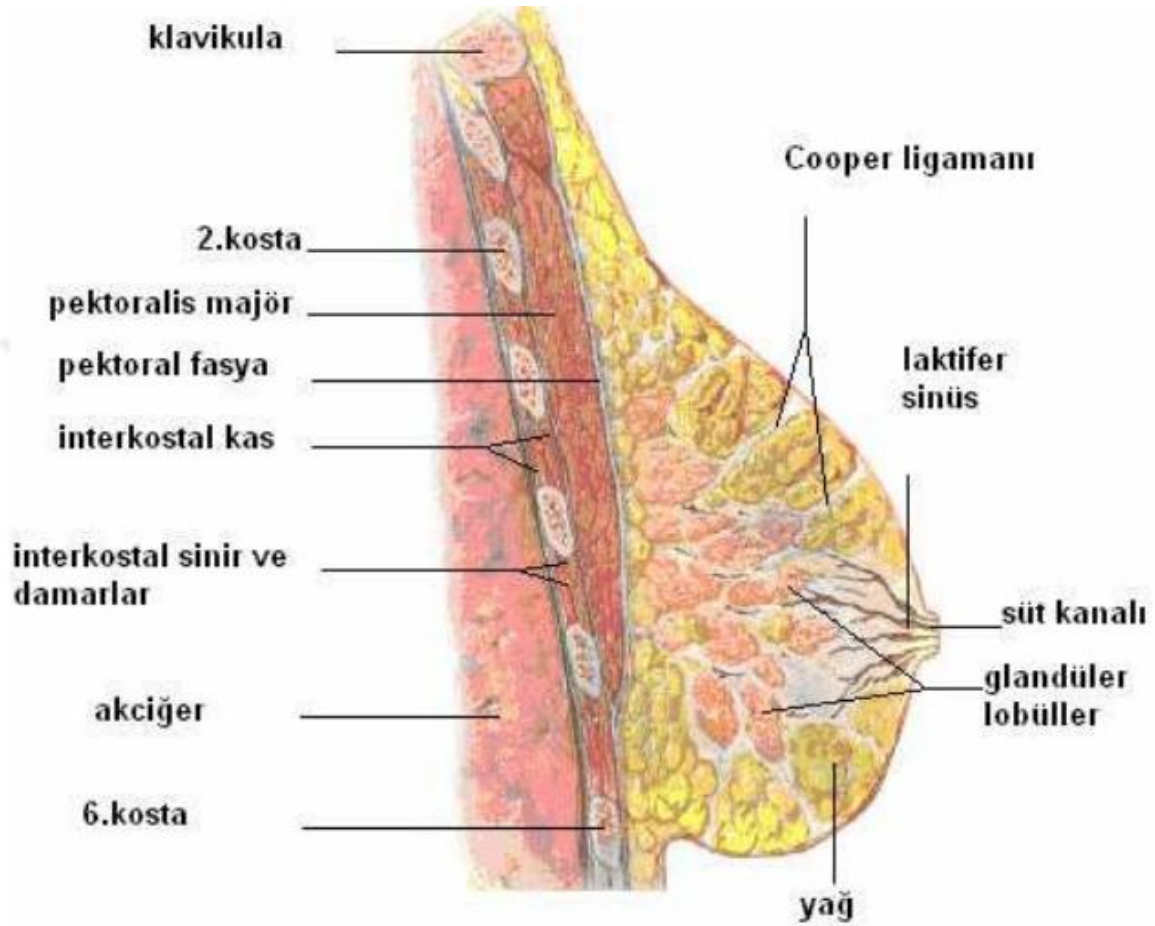
İlk meme rekonstrüksiyonu olgusu, Vincent Czerny (1842-1916) tarafından yayınlanmıştır. Czerny bu vakada, sol memesinde fibroadenom ve mastit olan hastanın sağ lomber bölgesindeki bir lipomu meme bölgesine transfer ederek gerçekleştirmiş [15].

Meme kanseri nedeniyle yapılan mastektomi sonrası rekonstrüksiyonu rutin prosedürüne ekleyen cerrah olarak Louis Ombredanne gösterilmektedir.1960'larda Cronin ve Gerow'un meme büyötmek için sunduğu silikon dolgulu implantlar rekonstrüksiyon tarihinde önemli bir yer tutar. Mastektomi bölgesinde kullanılabilir deri bulunmaması durumunda Donovan ve Becker tarafından doku genişleticilerin(expander) kullanılmaya başlanması, mikrocerrahideki gelişmeler ışığında serbest doku aktarımlarının popülerlik kazanması yirminci yüzyılın son 20 yılında karşımıza çıkan gelişmelerdir[16, 17].

1990'da Koshima ve ekibinin ortaya koyduğu ve doku aktarımının kaslar korunarak serbest flep şeklinde transfer edilebildiği perforatör flepler de rekonstrüktif seçeneklerin arasına girmiştir. 2005 yılında Warren ve Breuing tarafından aselüler dermal matrikslerin kullanılması ile birlikte günümüze gelinmiştir [18].

4.2. Meme Anatomisi

Meme dokusu üç ana yapıdan oluşur; cilt, cilt altı yağ dokusu ve meme dokusu (stroma, parankim). Laktasyonda bir memenin ağırlığı 400-500 gram iken laktasyon döneminde değilse 150–200 gram kadardır. Meme glandının boyutları kişiye göre çeşitlilik gösterir[19]. Erişkin kadınlarda meme glandı daha çok ön göğüs duvarının yüzeyel pektoral fasyasının derin ve yüzeyel tabakaları arasında bulunur. Memenin üst dış kadranı diğer kadrانlarla karşılaştırıldığında çok daha fazla glandüler eleman içerdđi için bu kadranda iyi ve kötü huylu meme tümörleri daha sık görülür.



Şekil 1. Memenin makroskopik anatomisi (12)

Genel olarak meme, eksternal ve internal olarak iki kısma ayrılır. Eksternal kısmında areola, meme başı ve tüberküller bulunur. İnternal kısmını yağ dokusu, fibröz stroma ve salgı dokusu oluşturur. Bebekler salgılanan sütü eksternal kısımdaki anatomik yapılar sayesinde emer. Anlaşılacağı üzere internal kısmın işlevsel olabilmesi, eksternal kısımların varlığına bağlıdır.

Meme anatomik olarak, göğüs duvarının önü ve lateralinde, pektoralis majör kasının anteriorunda, cilt altı dokusu içinde, ‘meme bölgesi’ diye adlandırılan kısımda bulunur. Erişkinde memenin tabanı, ön aksiller çizgiden sternum lateral kenarına kadar uzanmaktadır. Midklavikular çizgi üzerinde, 2-6. kostalar arasına yerleşmiştir. Meme bezlerinin az bir kısmı pektoralis majör kasının superolateral kenarı boyunca uzanarak aksillaya kadar devam etmektedir. Bu kısım Spence’in aksiller kuyruğu olarak adlandırılır ki bilinen ismiyle processus aksillaris’dir.

Memenin 1/3’ü serratus anterior, 2/3’ü pektoralis majör kasını örten derin fasya üzerinde bulunur. Memenin alt medial kadranını rektus abdominis’den eksternal oblik kasların aponevrozu ayırır. Meme dokusunun kendisini örten derinin dermis tabakasına sıkıca

tutunmasını askılayıcı ligamanlar olarak bilinen Cooper'ın ligamanlarıyla sağlamaktadır [20]. Bu ligamanlar birbiri arasında da bağlantılar oluşturup, iç iskelet görevini üstlenen, memeye konik şeklini veren, mammaryan lobları birbirinden ayıran bir bağ dokusu ağı oluştururlar.

Meme anatomik olarak başlıca üç kısımdan oluşmaktadır: papilla (papilla mammaria), meme bezi (glandula mammaria) ve areola (areola mammaria). Meme bezi, cilt altı dokusunda septalarla sınırlandırılmış loblardan oluşmaktadır. Memenin her lobu, süt kanalları (ductus lactiferi) aracılığıyla boşalır. Loblardan gelen bütün süt kanalları papillaya açılmaktadır. Loblar birçok lobülden oluşmaktadır. Lobüllerin kanalcıkları birleşerek lobun ana kanalını oluşturmaktadır. Meme bezleri değişime uğramış ter bezleridir; bu nedenle özel bir kılıfları ya da kapsülleri yoktur. Memenin papillası, konik biçimin apeksini oluşturmaktadır.

Areola papillanın çevresinde bulunur ve hafifçe yüksek disk şeklindeki alandır. Nullipar bir kadında çapı ortalama 2,5 cm'dir. Meme başı, areolanın ortasında pigmente deriyle kaplı musküler bir çıkıntı şeklindedir. Meme başının, orta sternal çizgiden uzaklığı yaklaşık 8 – 11 cm arasındadır. Areolanın yüzeyinde 'Montgomery tüberkülleri' olarak da adlandırılan granüler çıkıntılar bulunmaktadır. Bu tüberküller, meme bezleriyle ter bezleri arası bir histolojik yapıya sahip bezlerdir. Bu bezler gebelik sırasında büyür ve yağlı, kayganlaştırıcı bir madde salgırlar. Bu salgı, laktasyon esnasında meme başının yumuşaklığını sağlar. Meme başı ve areolanın hemen altında yağ dokusu bulunmaz[21].

4.2.1. Memenin Arterleri

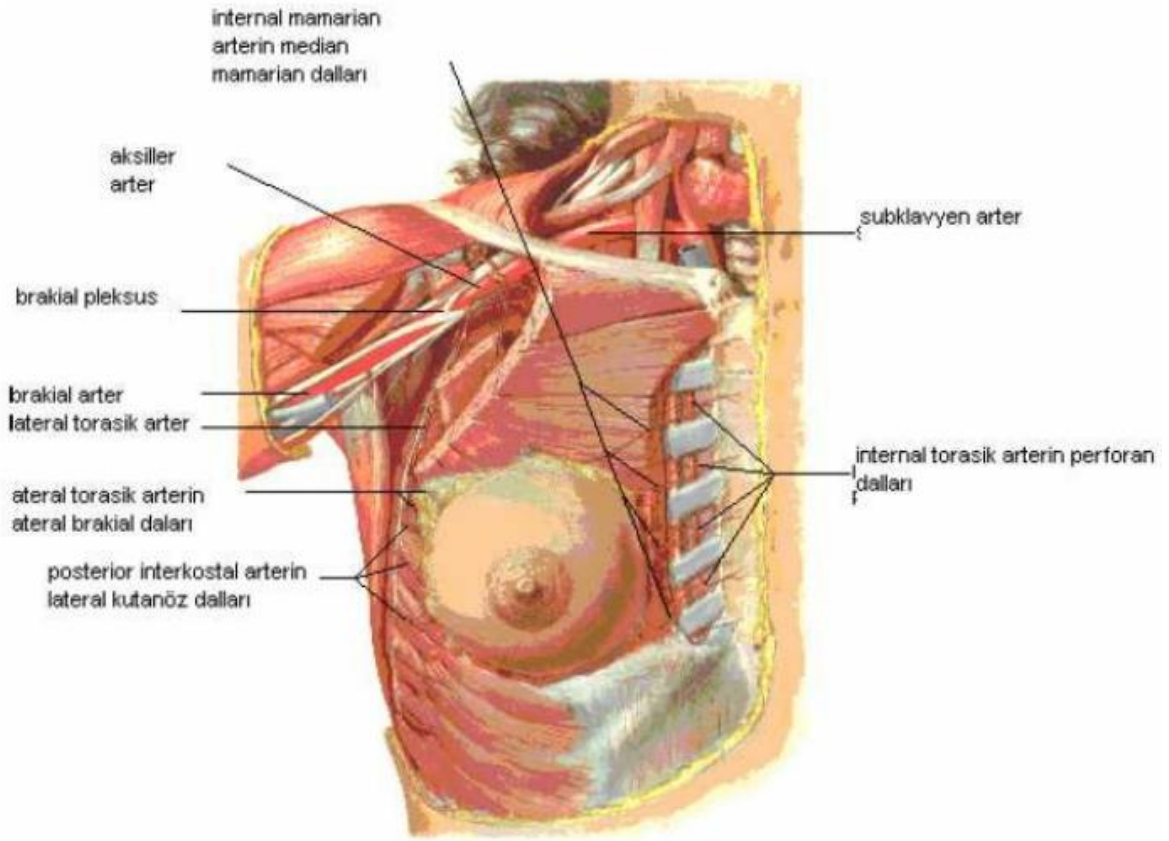
Memenin arteriyel dolaşımı üç kaynaktan gelir:

1. İnternal torasik arterin perforan dalları: İnternal torasik arter subklavian arterin bir dalıdır. Bu arterden çıkan perforan dallar 2-4. interkostal aralıktan pektoralis majör ve interkostal kasları geçerek memenin medial yarısının ve bu bölgedeki cildin kanlanmasını sağlarlar.

2. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları: Memenin lateral bölgesinin beslenmesini sağlarlar.

3. Aksiller arterin dalları daha çok memenin kuyruğunu ve üst dış kadranı besler. Başlıca dört dalı vardır: Süperior torasik arter, lateral torasik arter, subskapular arter ve torakoakromial arterin pektoral dalı.

Memenin yaklaşık olarak %30'unu lateral torasik arter beslerken %60'ını ise internal torasik arterin perforan dalları besler [22].



Şekil 2. Memenin arteriyel dolaşımı [22]

4.2.2.Memenin Venleri

Venöz akım memede genelde aksillaya doğrudur. Memenin arterleri ve venleri paralel seyrederler.

1. İnternal torasik venin perforan dalları: Memenin medial yarısının venöz drenajını sağlar.

2. Aksiller vene dökülen dallar: Aksiller ven, aksiller arterin medialinden uzanır ve bu vene memeden bir veya iki adet pektoral dal katılır.

3. Üçüncü, dördüncü, beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları: Bu dallar santralde azygos venine arkada ise vertebral ven pleksusuna (Batson pleksusu) açılarak brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar. Bu venöz yollar aracılığıyla ilerleyen emboli kalbe ve daha sonra akciğerlere giderek bu şekilde akciğerlere metastaz yapar.

4.2.3. Memenin Lenfatikleri

Memenin lenfatik sistemi derin ve yüzeyel olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Derin lenfatikler submamaryan pleksusa ve yüzeyel lenfatikler subareolar pleksusa(Sappey pleksusu) drene olur. Bu pleksuslar birbirleriyle bağlantılıdır. Bir çalışmada memenin lenfatik akımının %97 oranında aksiller lenf nodlarına ve %3 oranında internal mamarian zincire (parasternal lenf nodları) doğru olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

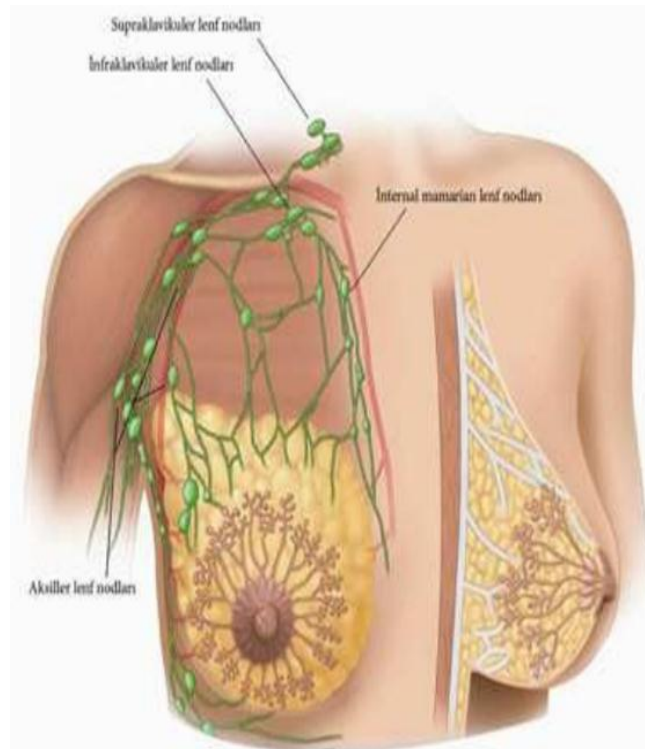
Aksiller lenf nodları üç seviyeye ayrılır;

Seviye I: Pektoralis minör kasının lateralinde bulunan lenf nodları

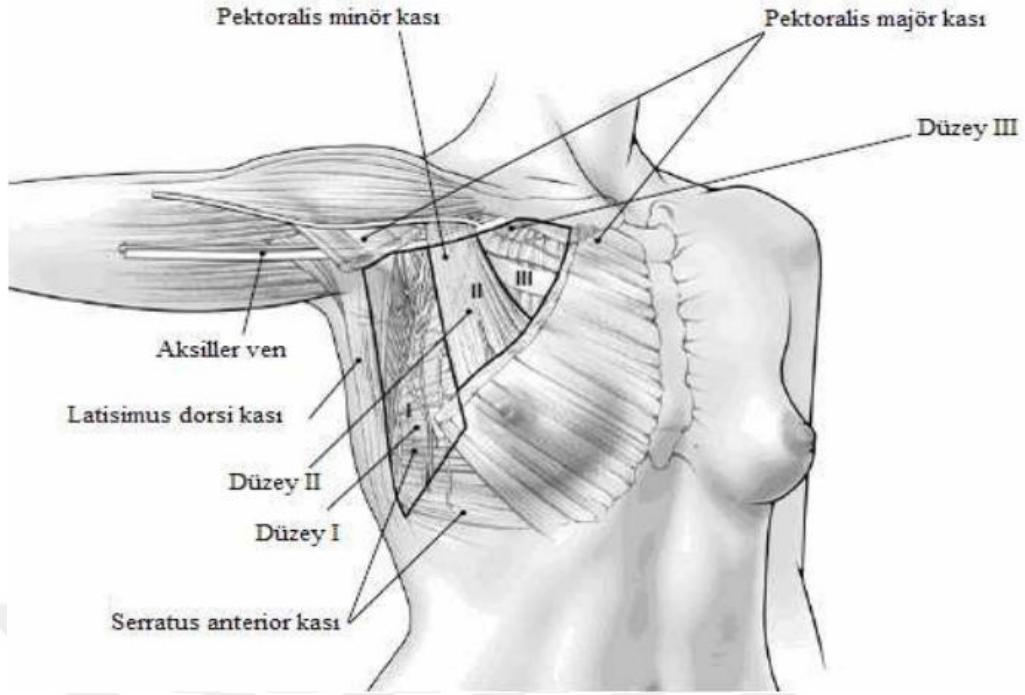
Seviye II: Pektoralis minör kasının arkasında bulunan lenf nodları

Seviye III: Pektoralis minör kasının medialinde bulunan lenf nodları

Memenin büyük bir kısmı aksiller lenf nodlarına drene olduğu için çoğu karsinomun bölgesel olarak yayılımı burada görülür. Diğer lenf bezlerinde de metastatik tutulumlar olabilir ancak bunlar genellikle aksillada görüldükten sonra ortaya çıkar. Submamaryan ve subareolar lenfatiklerin çoğu pektoral veya anterior gruba drene olur. Aksiller kuyruk subskapular veya posterior gruba drene olur. Memenin üst konveksi infraklavikular lenf nodlarına drene olur. Memenin medial kısmı karşı memenin submamaryan pleksusuna drene olur. Memenin inferior kısmı abdominal duvar lenfatiklerine, daha sonra da ekstrapéritoneal lenfatik pleksusa drene olur.



Şekil 3. Memenin lenfatik sistemi [23]



Şekil 4. Aksiller lenfatik sistem [24]

4.2.4. Memenin İnnervasyonu

Meme dokusunun mediyal kısmı 2 ila 6. interkostal sinirlerin ön dallarından, laterali 3 ila 6. interkostal sinirlerin lateral kutaneöz dallarından, üst kadranı ise servikal pleksusun supraklaviküler dallarından innerve olur. Nipple areola kompleksi (NAK) 3-4 ve 5. ön kutanöz sinirden ve 4-5. lateral kutanöz sinirden inerve olur.

Aksiller disseksiyon esnasında torakodorsal sinirin korunması genelde her zaman mümkün değildir. Çünkü bu sinir santral ve skapuler lenf nodlarından geçerek yol alır. Özellikle serratus anterioru innerve eden nervus torasikus longus sinirine dikkat etmek gerekir (Bell siniri). Aksiller diseksiyon sırasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi kanat skapula denilen serratus anterior'un felcine neden olur.

4.3. Meme Kanseri

4.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir. Dünyada hastalığın görülme sıklığı giderek artmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) 2020 yılında sunduğu Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerinde 2.261.419 (11.7%) vaka ile meme kanseri dünya genelinde en sık tanı konulan kanserdir. İnsidans ülkelere göre farklılık göstermektedir[25].

Türkiye için 2020 yılı GLOBOCAN verilerine göre kadınlarda meme kanseri en sık görülen kanser olup yine bu verilere göre Türkiye’de 24.175 kadına 2020 yılında meme kanseri tanısı konulmuştur. Ayrıca yine 7161 ölüm vakası bildirilmiştir[1]. Ülkelerin erken teşhis koyabilme süresi, gelişmişlik seviyesi ve tedavi koşullarına göre mortalite oranları değişim gösterse de dünyada kadınlarda meme kanseri kanserden en sık ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

Mortaliteyi etkileyen faktörler ile meme kanseri sıklığını etkileyen faktörler farklı olabilir. Erken yaşta çocuk doğurma ve uzun süreli emzirmenin gelişmemiş ülkelerde daha fazla görülmesi meme kanserinin sıklığını azaltmaktadır. Meme kanseri sıklığının daha düşük olduğu bölgelerde farkındalığın ve eğitim düzeyinin daha düşük olması, erken tarama ve teşhis programlarına ulaşımın yetersiz olması mortalitenin daha fazla olmasını açıklamaktadır.

Tarama programlarının etkin ve doğru olarak kullanıldığı ülkelere göre ise, ülkemizdeki verilerin beklenen seviyede olmadığı görülmektedir [26].

4.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Kadın olmak meme kanseri için en önemli risk faktörüdür. Değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörleri bulunmaktadır. Kadın cinsiyet, ileri yaş (>50 yaş), geç menopoz (>55 yaş), erken menarş (<12 yaş), ileri yaşta doğum yapmış olmak (>35 yaş), çocukluk çağında toraksa uygulanan radyoterapi öyküsü, ailesel ve genetik faktörler, mamografide dens meme yapısı, dietilstilbestrole maruz kalma değiştirilemez risk faktörlerindedir[27]. Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, emzirmemiş olmak, hiç doğum yapmamış olmak, menopoz sonrası uzun süreli hormon replasman tedavileri, postmenopozal obezite, alkol alımı, sigara, işlenmiş gıda kullanımı, kimyasallara maruz kalma değiştirilebilir risk faktörlerindedir[28-31].

En sık genetik risk faktörleri BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonlarıdır. Over kanseri riski de bu mutasyona sahip kişilerde belirgin düzeyde artmaktadır.

Tablo 1. Meme kanserinde risk faktörleri [32]

Değiştirilemeyen Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler
• Yaş (>50 yaş)	• Parite Durumu
• Kadın Cinsiyet	• Emzirme Öyküsü
• Etnik Köken	• Ekzojen Hormon Kullanımı
• Meme Kanseri Öyküsü	• İyonize Radyasyon
• Genetik Faktörler □	• Alkol Kullanımı
• Benign Meme Hastalıkları	• Obezite
• Erken Menarş- Geç Menapoz	• Fiziksel Aktivite
• Meme Dansitesinin Yüksek Olması	• Beslenme Durumu

4.3.3. Meme Kanseri Histopatolojisi

Meme kanseri lobüle ve duktusa sınırlı olması durumunda yani bazal membranı aşmadığında “in situ” olarak, stromaya infiltrasyon gösterdiği bazal membranı aştığında ise “invaziv” kanser olarak adlandırılır.

Meme kanserlerinin %95’inden fazlası adenokarsinomlardır. İnvaziv meme kanserinin en sık görülen tipi invaziv duktal karsinomlardır (İDK). Bu tip meme kanserlerinin yaklaşık %55’ini oluşturur. Meme karsinomu genel olarak, invaziv karsinom ve duktal karsinoma in situ (DKİS) olarak ikiye ayrılır. DKİS, lobüllere ve kanallara sınırlı epitel hücrelerinin invaziv özellik göstermeyen malign intraduktal proliferasyonudur. İnfiltratif veya invaziv karsinom, kanal duvarından stromaya etki eden meme dokusundaki neoplastik hücrelerin malign proliferasyonunu gösterir. İnvaziv karsinom ve karsinoma in situ, tümörün kaynaklandığı bölgeye göre lobüler ve duktal olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 5). Lobüllerden kaynaklanan kanserler lobüler karsinom, kanallardan kaynaklanan kanserler duktal karsinom olarak adlandırılır.

Duktal Karsinoma İn Situ

İnvaziv meme kanseri geliştirmeye yönelik eğilimleri olan, lobüller veya kanallarla sınırlı epitel hücrelerinin neoplastik bir proliferasyonudur [33]. Duktus dış tabakasında bazal membranın aşılmadığı ve miyoepitelyal dokunun korunduğu durumdur.

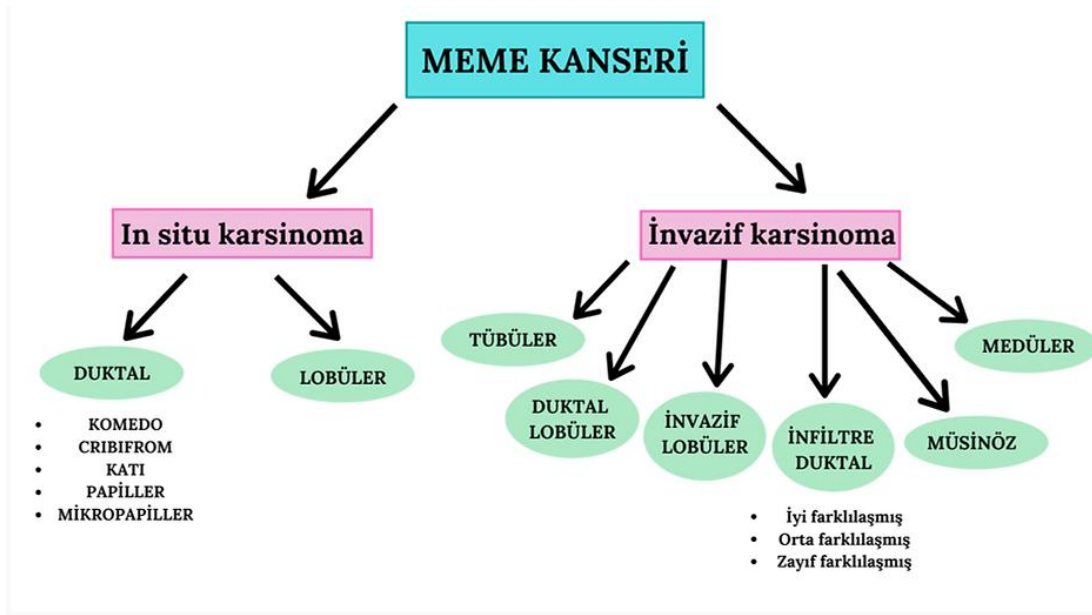
Morfolojik olarak solid, komedo, kribriform, mikropapiller ve papiller olmak üzere 5 tipi vardır. DKİS kalsifikasyon, mitotik aktivite, lümen içi nekroz derecesi ve nükleer atipiye göre, genel olarak düşük, orta ve yüksek dereceli olarak üç gruba ayrılmıştır. İnvaziv karsinom geliştirme riski DKİS derecesi ile doğru orantılıdır.

Lobuler Karsinoma İn Situ

Terminal duktusun lobüler ünitesinden köken alan oldukça düzgün, küçük ve gevşek kohezif hücrelerin intralobüler proliferasyonudur. Lobüler karsinoma in situ (LKİS) sebebiyle uzun süredir takipte olan hastaların sonuçlarına bakıldığında ileride invaziv karsinom gelişimi için risk faktörü ve öncü bir lezyon olduğu sonucuna varılmıştır. Genellikle tesadüfen saptanan ve fizik muayenede ayırt edici bir özelliği olmamakla beraber genellikle meme örneğinde veya başka nedenlerle yapılan biyopside saptanır. 20 yıldan fazladır takip edilen hastaların %25-35'inde invaziv karsinom gelişir. LKİS tespit edilen hastalarda ileriki dönemde görülen kanser tipi duktal veya lobüler karsinom olabilir [34]. Erkeklerde görülmez. Senkron invaziv kanser görülme oranı yaklaşık %5'tir. Tedavi seçenekleri yaşam boyu takip, proflaktik mastektomi veya tamoksifen tedavisidir.

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom (İDK), stromal invazyonun yanında malign duktal proliferasyon da gösteren meme kanseridir. İDK salgı tipi, miktarı ve yeri (müsinöz karsinom gibi), hücre tipi (apokrin karsinom gibi), yapısal özellikleri (tübüler, papiller ve mikropapiller gibi) ve immünohistokimyasal profili (nöroendokrin karsinom gibi) dâhil olmak üzere çeşitli kriterlere göre sınıflandırılan, histolojik olarak birçok alt tipi olan karsinomlardır. Bazıları özel alt tipler olarak sınıflandırılmak için belirli davranışlara ve ayırt edici özelliklere sahipken, yaklaşık %75'inde yeterli morfolojik özelliklerinin olmaması sebebiyle belirli histolojik tiplere sınıflandırılmamaktadır[35]. Bunlar spesifik tip olmayan İDK (NST) olarak adlandırılır[34].



Şekil 5. Primer meme kanserinin sınıflaması[35]

Tübüler Karsinom

İyi prognoza sahip, iyi diferansiye ve nadir bir meme kanseri türüdür. Tübüler karsinomda lenf nodu metastazı görülme olasılığı daha düşüktür ve yaşlı kadınlarda daha sık görülür. Bazen LKİS, DKİS ve düz epitel atipi gibi potansiyel olarak premalign proliferatif epitelyal meme lezyonları ile birlikte görülebilir. Hastaların yaklaşık %10-20'sinin multifokal (multisentrik) tübüler karsinoma'ya sahip olduğu bildirilmiştir. Tümör farklı oranlarda tübüler karsinom ve invaziv lobüler alanlarına sahip olduğu için tübülolobüler karsinom olarak da adlandırılır.

Müsinöz Karsinom

Meme kanserinin iyi prognozlu, nadir görülen özel bir alt tipidir. Daha çok 60 yaşını geçmiş postmenopozal kadınlarda görülür. Meme karsinomlarının sadece %2'sini oluşturur.%90'ından fazlasında hormon reseptörü pozitifdir. Yavaş büyüme gösterir.

Medüller Karsinom

Genellikle anaplastik morfoloji ile çıkan, nadir görülen bir meme kanseri alt tipidir. Yaklaşık olarak 50 yaşındaki kadınları etkiler. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında özellikle yaygındır Makroskopik olarak fibroadenom ile kolaylıkla karıştırılabilir. Ancak fibroadenom homojen bir kesim yüzeyine sahiptir ve trabekülasyondan yoksundur. Küçük nekroz odakları da görülebilir [34].

İnvaziv Kribriform Karsinom

İyi prognoza sahip, nadir bir meme kanseri türüdür. Meme kanseri hastalarının yaklaşık olarak %0,8-3,5'ini oluşturur. 53-58 yaş arasında görülme sıklığı daha yüksektir [36]. Davranış olarak tübüler karsinoma benzeyen bu grupta aksiller lenf nodlarına uzak metastaz nadirdir.

İnvaziv Papiller Karsinom

Klasik İDK'dan daha iyi bir prognoza sahip, genellikle postmenopozal kadınları etkileyen ve beyaz ırkta daha sık görülen nadir bir meme kanseri alt tipidir. İnvaziv meme kanserlerinin %1-2'sinden daha azını oluşturur.

İnvaziv Mikropapiller Karsinom

Histolojik olarak, dilate anjiyolenfatik damarlara benzerler. Açık stromal boşluklar içinde kohezif tümör hücrelerinin büyümesi ile karakterizedir. Hızlı büyüme paterni, geniş nodal tutulum ve cilt invazyonu ile agresif davranış gösterebilir. Tüm invaziv meme kanserlerinin yalnızca %2'sini oluşturur. Klasik İDK'ya göre daha kötü bir prognoza ve daha düşük sağkalım oranına sahiptir. Lokal nüks riski yüksek olan bu grupta lenf nodu metastazı yaygındır ve vakaların %70'inde görülür [34].

Apokrin Karsinom

Bütün meme kanserlerinin %1-4'ünü oluşturan nadir bir türdür. Kanser hücrelerinin en az %90'ını oluşturan belirgin bir apokrin diferansiyasyon görülür. Apokrin karsinomlar çoğunlukla yüksek dereceli ve kötü prognozludur. Sağkalım oranı diğer yüksek dereceli tümörlerden çok farklı değildir [34].

Nöroendokrin karsinom

Meme kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. Akciğer ve gastrointestinal sistemin nöroendokrin tümörüne (NET) benzer immünohistokimyasal ve morfolojik özellikler gösterir. Nöroendokrin belirteçleri bu tümör hücrelerinin %50'den fazlası eksprese eder. Postmenopozal kadınlarda daha çok görülür. En önemli prognostik parametrelerden biri histolojik derecelendirilmez. NET için meme karsinomlarına özel bir evreleme kılavuzu yoktur. Bu yüzden modifiye Bloom-Richardson-Elston evreleme sistemi kullanılabilir[34].

Metaplastik karsinom

Tüm invaziv meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturan agresif bir karsinomdur. Genellikle postmenopozal kadınları etkiler ve lenf nodu metastazı nispeten daha nadirdir [34].

Bunlar dışında lipit açısından zengin karsinom, onkositik karsinom, juvenil karsinom, asinik hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom gibi daha nadir İDK tipleri de bulunmaktadır.

İnvaziv Lobüler Karsinom

İDK'dan sonra en sık görülen invaziv meme kanseri bu gruptur. Genellikle daha ileri yaş grubundaki kadınları etkileyen bu tip, invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturur. İnvaziv lobüler karsinom(İLK) tümör hücreleri küçük, yuvarlak, nispeten tek biçimlidir ve stromanın tek sıralı infiltrasyonu ile karakterize büyüme modeline sahiptir. Özellikle postmenopozal kadınlarda İLK insidansında artış gözlenmekte olup, hormon replasman tedavisine bağlı olabilir. Özellikle pleomorfik alt tipte E-kadherin mutasyonu, metilasyon yoluyla inaktivasyon veya heterozigosite kaybı gibi karakteristik moleküler değişiklikler görülür [34]. İLK'nın beş farklı histolojik çeşidi vardır. Bunlar klasik tip, taşlı yüzük hücreli karsinom, pleomorfik lobüler karsinom, histiositoid karsinom ve tübülolobüler karsinomdur.

4.3.4. Meme Kanserin Moleküler Sınıflaması

PR, ER ve HER2 testi kılavuzlarının yayınlanması ile birlikte meme kanserinin immünohistokimyasal analizinde son yıllarda önemli ölçüde gelişme sağlanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak ER, PR, HER2 ekspresyonu dışında CK5-6, ki-67, p53,EGFR gibi analizler de yapılmaktadır. ER-pozitif luminal meme tümörleri proliferasyonla ilişkili genlerin ekspresyonuna dayalı olarak iki gruba ayrılır. ER-negatif tümörler de iki ana gruba ayrılabilir: Bazal like ve HER2 ile zenginleştirilmiş

Luminal A Meme Kanseri

Tipik olarak düşük derecelidir. PR, ER pozitifliği ve HER2 negatifliği ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonu ile karakterize gruptur. İyi prognozludur [37] .

Luminal B Meme Kanseri:

Bu tip daha yüksek dereceli olup daha kötü prognoza sahiptir. Proliferasyonla ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu ile HER2 pozitif ve/veya PR negatif olabilir [38].

HER2 ile Zenginleştirilmiş Meme Kanseri

17q12 kromozomu üzerindeki HER2 amplifikasyonu ile ilişkili genler aracılığıyla HER2'nin aşırı ekspresyonunun olduğu kötü prognoza sahip kanser türüdür. Bu alt gruptaki tümörlerin çoğunluğu (>%80) HER2 proteini aşırı ekspresyonu veya cerbB2 gen amplifikasyonu gösterse de, klinik olarak HER2- pozitif tümörlerin hepsi bu alt gruba girmez. Birçok HER2-pozitif/ER-pozitif tümör, yukarıda bahsedilen luminal B grubuna girer [39].

Bazal Like Meme Kanseri

Bu tip tipik olarak PR, ER ve HER2 negatif (üçlü negatif) olan ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler (CK17 ve CK5), EGFR, P-kadherin ve caveolinler dâhil miyoepitelyal /bazal hücreler tarafından eksprese edilen genlerin aşırı derece regülasyonu ile karakterize yüksek dereceli tümörlerdir. Bu grup metaplastik kanserler, belirgin lenfositik infiltratlı medüller benzeri kanserler ve iyi prognozlu adenoid kistik karsinom gibi çeşitli histolojik meme kanseri türlerini içerir.

4.3.5.Meme Kanseri Evrelemesi

Hastalar meme kanseri tanısı konulduktan sonra tedaviye başlamadan önce klinik olarak evrelendirilmelidir. TNM (Tümör, Nodül, Metastaz) evreleme sistemi, ilk olarak 1959 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan, hastalığın tedavisine karar vermede ve prognozunu belirlemede kullanılan bir sistemdir. AJCC 8. Versiyonu Ocak 2018'de TNM evrelemesini anatomik (patalojik ve klinik) ve prognostik (patalojik ve klinik) olmak üzere iki başlıkta değerlendirilmektedir[40].

T: Primer invaziv tümör boyutunu gösterir. Radyolojik görüntülemelerde(Ultrasonografi, Manyetik rezonans ya da Mamografi) ve fizik muayene ile elde edilen tümör boyutuna göre belirlenir.

N: Bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığını gösterir.

M: Uzak metastaz varlığını gösterir.

Tablo 2. TNM tanımları[40]

Tümör Evresi (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
	T1a Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm
	T1b Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm
	T1c Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu*
	T4a: Göğüs duvarı tutulumu
	T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ('peau d'orange' dahil)
	T4c: T4a +T4b
	T4d: İnflamatuvar meme karsinomu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var
	cN1mi – Mikrometastaz var ($>0,2$ mm $< 2,0$ mm)
N2	Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var.
	N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var
	N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)'a metastaz.
	N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz
	N3b: İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nod(lar)'a metastaz
	N3c: İpsilateral supraklavikular nod(lar)'a metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var.
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var.

*Pektoral kas invazyonu ve tek başına dermis invazyonu T4 olarak tanımlanamaz.

Tablo 3. Klinik anatomik evreleme[40]

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T0-1 NmicM0
Evre 2A	T0-1N1M0 ya da T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre 3B	T4N0-2M0
Evre 3C	T1-4N3M0
Evre 4	T1-4N0-3M1

Ameliyat olmamış meme kanseri tanısı almış hastalara klinik prognostik evreleme de uygulanır. Bu sınıflandırmada TNM evrelemesine ek olarak östrojen, histolojik grade, HER-2 ve progesteron reseptör bilgisi kullanarak evreleme yapılır.

Tablo 4. Klinik prognostik evreleme[40]

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- HER2-
T1SN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T0N1miM0	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T1N1miM0	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
T1N1M0	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
T2N0M0	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
T3N0M0	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T1N2M0	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T2N2M0									
T3N1M0	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T3N2M0									
T4N0M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N1M0	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N2M0									
T1-4N3M0	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N1-3M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

4.3.6.Meme Kanserinde Uygulanılan Cerrahi Teknikler

Meme kanseri tanısı almış kadınların çoğu mastektomi adayıdır. Rutin olarak günümüzde uygulanan mastektomi çeşitleri; modifiye radikal mastektomi (MRM), meme koruyucu cerrahi (MKC), cilt koruyucu mastektomi, subkutan mastektomi, nipple areola koruyucu mastektomi ve basit (total) mastektomidir.

Modifiye Radikal Mastektomi

Ülkemizde ve dünyada mastektomi çeşitleri arasında en sık uygulanan operasyondur. Bu operasyon; bütün meme dokusunun (cilt, areola, meme başı ve meme dokusu), pektoralis majör kasının fasyasının ve aksiller içeriğin (aksiller lenf nodları ve yağ dokusu) çıkartılması temeline dayanır. MRM’de pektoral kasın kendisi korunurken pektoral kas fasyası spesimene dâhil olur.

Meme Koruyucu Cerrahi

Meme koruyucu cerrahi; tümör ve yeterli miktarda sağlıklı dokuyu kapsayacak şekilde meme dokusunun bir kısmının çıkarılması işlemidir. Kadrantektomi, lumpektomi veya bölgesel mastektomi gibi çeşitleri vardır. MKC'nin etkinliğinin son zamanlarda dünyaca kabul görmesi sonucunda, MRM'den sonra uygulanan ikinci en sık cerrahi yaklaşım olmuştur.

Cilt veya Nipple -Areola Koruyucu Cerrahi

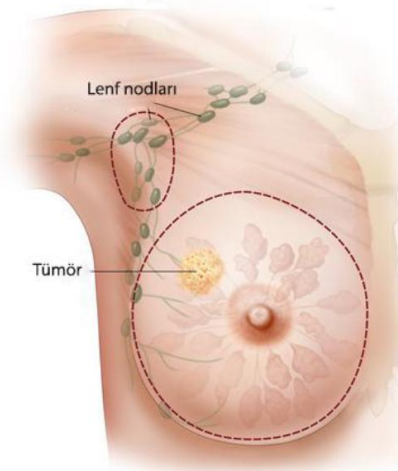
Nipple-areola veya cilt koruyucu mastektomi teknikleri(Süperolateral radial, superior sirküm areolar ,inferolateral radial , inframamarian fold insizyonlar ,periareolar veya geçirilmiş cerrahiye ait skarları içeren) en iyi estetik sonuçları vermesi için küçük insizyonlar kullanılarak gerçekleştirilirler. Cilt koruyucu mastektomide nipple-areola kompleksi (NAK) ve bütün meme dokusu çıkarılırken cilt geride bırakılır. Nipple-areola koruyucu mastektomide ise cilt ve NAK korunurken bütün meme dokusu çıkartılır.

Basit Mastektomi

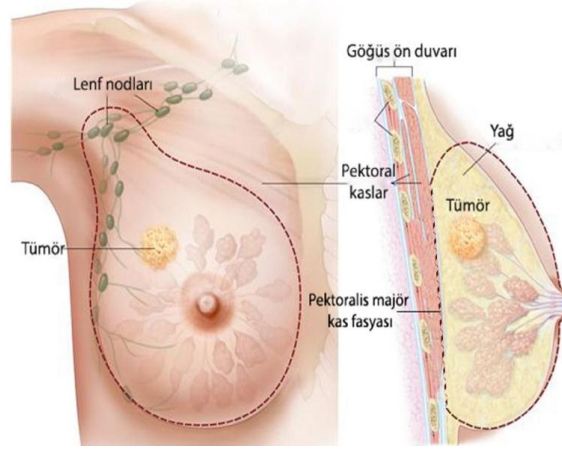
Basit mastektomi ayrıca total mastektomi olarak da adlandırılır. NAK ve meme derisinin birlikte alınması operasyonudur. Lenf nodları genellikle çıkartılmaz. Bazı durumlarda ilk düzey lenf bezleri çıkartılabilir.

Radikal Mastektomi

Operasyon, tüm meme dokusu, pektoralis minör ve major kası ile birlikte aksiller dokunun çıkarılması temeline dayanır. Flep nekrozu, kol ödemi ve hematoma fazla olması, meme rekonstrüksiyonuna elverişli olmaması nedeniyle günümüzde cerrahlar tercih etmemektedir.



Şekil 6.Basit mastektomi (*Spear's Surgery of the Breast*)



Şekil 7. Modifiye radikal mastektomi (*Spear's Surgery of the Breast*)

Aksiller Diseksiyon

İnvaziv meme kanserleri metastazı en çok aksillada bulunan bölgesel lenf nodlarına yapar. Aksiller diseksiyonun tedavide ve evrelemede yeri vardır. Level I ve II aksiller lenf nodlarının diseksiyonu hastalığın ilerlemesini durdurabilir. Aksiller diseksiyon belli bir morbidite ve komplikasyon riski taşır[41]. Lenfödem (%15-20), diseksiyon yapılan tarafta kavrama gücünde düşüş, uyuşukluk (%16) ve kronik ağrı aksiller diseksiyonun en sık görülen komplikasyonları arasında sayılabilir[42].

Sentinel Nod Biyopsisi

İlk olarak Cabanas tarafından ortaya konulmuştur. Cabanasın penil karsinomlar için kullandığı bu yöntemde lenfatik yolla metastaz yaptığı bilinen bir kanserin bölgesel lenf nodlarında ilk uğradığı yer olan sentinel (nöbetçi) lenf nodunun biyopsisi incelemiştir[43]. Günümüzde, izosülfan boya kullanımı ve teknesyum (Tc -99m) işaretleme ile sentinel lenf nodunu doğru bulma oranı %90'ın üzerine, yanlış negatiflik oranı ise %0-5 aralığına gelmiştir. Bu prosedür güvenilirlik olarak aksiller diseksiyona benzer olmakla birlikte postoperatif morbidite açısından çok daha üstün bir tekniktir[41].

Onkoplastik Cerrahi

Onkoplastik meme cerrahisinde etkili kanser cerrahisinin yanında memenin kozmetik görüntüsünün mümkün olduğunca korunması amaçlanır. Meme kanserinin onkolojik rezeksiyonu sonrası rekonstrüksiyonunu içerir. Estetik görünümünden taviz vermeden sağlam cerrahi sınırlar sağlanarak memenin genişçe eksize edilmesinin olanağını sunar [44].

Onkoplastik teknikler alt, üst ve en yüksek seviye olarak üç grupta sınıflandırılmıştır. Alt düzey prosedürler, temel anatomilerinin dokümantasyonunu, hastaların ilk risk değerlendirmesini, orta miktarda meme dokusunun çıkarılmasını (memenin toplam hacmin

yaklaşık% 20-25'i) ve lumpektomi sonrası yapılan rekonstrüksiyonun lokal ilerlemesini içermektedir. İşlemler, onkoplastik meme cerrahisi üzerine eğitim almış meme cerrahları vasıtasıyla gerçekleştirilir. Üst ve en üst düzey onkoplasti işlemleri ise genellikle onkoplasti alanında eğitim almış bir meme cerrahı ile bir plastik cerrah tarafından ortaklaşa yapılır [44].

Onkoplastik cerrahi prosedürlerinin seviyeleri cerrahın deneyim / eğitim derecesine ve prosedürün karmaşıklığına göre seviyelendirilmiştir.

Alt düzey

- Multidisipliner model aracılığıyla risk değerlendirmesi
- Estetik teknikler, ilkeler ve değerlendirme
- Kapsamlı cerrahi plan: tanı, takip , radyoterapi, adjuvan radyoterapi vb.
- Meme korumalı büyük rezeksiyonlar
- Radyoterapi planlanması amacıyla tümör yatağının doğru işaretlenmesi
- Meme ucunu tekrardan merkezileştirme teknikleri (Benelli, hilal vb.)
- Kanser rezeksiyonu veya simetri için mastopeksi
- Meme başı / cilt koruyucu mastektomi

Üst düzey

- Augmentasyon mamoplastisi
- İmplantlar ile mastopeksi
- Meme başı / cilt koruyucu mastektomi + onarım
- İmplantlar / expander ile onarım
- Cilt flepleri ile meme başı onarımı

En üst düzey

- İmplant bazlı meme rekonstrüksiyonu (Prepektoral ,retropektoral)
- Uzak pediküllü rekonstrüksiyon (TRAM flep, latissimus dorsi flep vb.)
- Uzak serbest flep rekonstrüksiyonu (DİEP flep, vb.)

Tümörün biyolojik ve klinik özellikleri, memenin morfolojik yönden preoperatif doğru değerlendirilmesi, cerrahın radikal veya konservatif bir yaklaşımı tercih edip etmeyeceğine karar vermesine, ayrıca en ideal onkoplastik cerrahi yöntemi seçmesine olanak tanır [45]. Onkoplastik cerrahi planlanırken, ilk olarak beş estetik bileşeni açıklamak faydalıdır. Beş

bileşenin hepsinin ayarlanması gerekmeyebilir, ancak bütün hastalar için bileşenlerin hepsinin değerlendirilmesi gerekir. Bu beş bileşen, doğal memenin hacmi ve boyutu, çıkarılacak kanserin lokalizasyonu ve yaygınlığı, aşırı deri varlığı ve derecesi (pitoz), meme ucunun kanser cerrahisinden sonra normal şeklinin oluşturulması ve karşı memeye simetrisinin sağlanması açısından değerlendirilmesini kapsar. Memedeki kanserin boyutu veya yeri, gerekli olan ilk veri noktasıdır. Kanser bölgesi ve çıkarılması planlanan doku hacmi belirlendikten sonra, geri kalan dört bileşen değerlendirilir. Diğer tüm değişkenleri etkileyen temel faktör doğal memenin hacmi veya boyutudur.

Cerrahi işlem bittikten sonra alt düzey prosedürler uygulanırken meme başının yerini önemsemek gerekir. Doku hangi kadrandan çıkarılırsa meme ucu genellikle o kadrana doğru sapar. Wise patern işaretlerinin yardımıyla memeyi anatomik olarak nasıl işaretleyeceğinizi bilmek, meme ucunun ideal yerini belirlemek için önemli bir adımdır. Bu alt düzey prosedürler ile meme başını ilerletme durumundan bağımsız olarak operasyon esnasında nerede olması gerektiğini bilmek önemlidir. Meme ucunun ayarlanması gerekiyorsa veya fazla deri varsa, her kadrana yönelik onkoplastik cerrahi prosedürler uygulanabilir. Mevcut bazı prosedürler dikey mastopeksi, hilal mastopeksi, Benelli veya yuvarlak blok mastopeksi ve ters çapa veya T mastopeksidir [46-49].

Dikkate alınması gereken diğer değişkenler arasında hasta yaşı, hasta özellikleri, önceki ameliyat veya yara izleri, genel sağlık ve komorbiditeleri, özel istekleri ve kendi anatomilerinden memnuniyetleri, göğüslerinin görünüşleri ve cinsel ilişkilerindeki önemi, kanser türleri, radyasyon veya sistemik tedavi ihtiyacı, görüntüleme takibi kolaylığı gibi konular yer alır. Her hastada kişiye özgü bir onkoplastik yaklaşım gereklidir.

4.4. Meme Rekonstrüksiyonu

Meme kanseri tanısı almış bütün hastalara rekonstrüksiyon kararı, tanı konulduktan sonra, herhangi bir işlem öncesi ayrıntılı bir şekilde bilgi verildikten sonra doktor tarafından verilmelidir. Hasta bilgilendirilirken, olası radyoterapi gerekliliği ve lokal nüks riski bilinmelidir[50]. Rekonstrüksiyon için karar verilirken onkolojik prensiplere aykırı olunmamalı, hastanın komorbiditeleri gözden geçirilmeli, karşılaşılabilecek komplikasyonlar sebebiyle başlanılacak adjuvan tedavilerin gecikebileceğini ve bu adjuvan tedavilerin yapılacak rekonstrüksiyon ameliyatı üzerindeki muhtemel sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır.

Meme onarımı temelde iki adımda gerçekleştirilir. İlk adım meme ana kitlesinin rekonstrüksiyonudur. Diğer adım meme başı-areola kompleksi rekonstrüksiyonudur ki çok büyük oranda farklı aşamalarda gerçekleştirilir [51]. Meme ana kitlesinin onarımı otojen

dokularla veya implantlarla sağlanabilir. Uygulanacak prosedürün belirlenmesinde sağlıklı memenin büyüklüğü, şekli, kanserin lokalizasyonu ve tipi, meme çevresinde veya muhtemel donör alanlardaki doku bütünlüğü, hastanın komorbid hastalıkları, yaşı ve adjuvan tedavilerin kullanılıp kullanılmayacağı etkilidir [51]. Son kararı hastanın alması, seçilecek teknikten bağımsız olarak onarımın kozmetik etkisini ve hastanın kendini iyi hissetmesini olumlu şekilde etkileyecektir [52]. NAK ise rekonstrüksiyon ve adjuvan tedaviler bittikten sonra yapılır. Bununla beraber diğer memeye yapılacak eşitleme ameliyatları da rekonstrüksiyon yönünden değerlendirilirken cerrahi ekip tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Rekonstrüksiyon tipi belirlenirken obezite, kanser tedavisi, sigara öyküsü, hasta alışkanlıkları, hasta endişeleri ve komorbiditeleri dikkate alınır. Obezite ve sigara protezli, flep veya otologlu implant gibi meme rekonstrüksiyonu çeşitlerinin tümü için komplikasyon riskini artırır. Risk faktörlerine sahip hastalara deri flep nekrozu, gecikmiş iyileşme, implant yetmezliği (sigara), toplam flep yetmezliği (obezite), donör saha komplikasyonları, şişkinlikler ve fitiklar dahil rekonstrüksiyon sonrası artan komplikasyon riskleri hakkında bilgi verilmelidir.

Genetik mutasyon sebebiyle meme kanseri riskinin arttığı bilinen hastalar, profilaktik bilateral mastektomi olmayı tercih edebilir. Rekonstrüksiyon implant, otolog doku veya implant ve otolog doku kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. Cilt koruyucu mastektomi, multidisipliner ve koordineli çalışan deneyimli ve uzman bir meme cerrahisi ekibi tarafından gerçekleştirilmelidir.

Meme rekonstrüksiyonu sonrası revizyon cerrahisi gerekebileceği hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Bunlar mastopeksi, yağ enjeksiyonu ve doğrudan eksizyon/liposuction şeklinde olabilir.

Meme rekonstrüksiyonu kişinin isteğine bağlıdır ve hastalar meme rekonstrüksiyonu olmamayı seçebilirler. Bütün hastalar için bireysel olarak estetik sonucu, komplikasyon riskini ve donör saha morbiditesini etkileyebilecek faktörler vardır. Bu faktörler rekonstrüksiyon yönteminin seçimini etkiler. Kontrolsüz diyabet, hem otolog doku rekonstrüksiyonu hem de implant ile rekonstrüksiyon sonrası komplikasyonlar için risk faktörüdür.

Sigara içmek; mastektomi flep nekrozu, gecikmiş yara iyileşmesi riski, meme başı areola koruyucu mastektomide NAK nekrozu enfeksiyonu ve implant temelli rekonstrüksiyon başarısızlığı gibi birçok komplikasyon ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içmek serbest flep rekonstrüksiyonunda donör komplikasyonlarını artırır.

Yüksek vücut kitle indeksi olan hastalar, seroma ve enfeksiyöz komplikasyonların yanında otolog rekonstrüksiyondan kaynaklanan fitik oluşumu ve gecikmiş iyileşme dâhil alıcı bölgesi komplikasyonları açısından da yüksek risk altında olabilir.

Dış yüzeyi pürüklü meme implantı kullanılan implant bazlı rekonstrüksiyonlarda anaplastik büyük hücreli lenfoma geliştiği gözlenmiştir. Düz yüzeyli implantların büyük hücreli lenfoma yaptığına dair bir çalışma yoktur[53, 54].

Zamanlamaya göre:

Eş zamanlı

Gecikmiş eş zamanlı (Radyoterapiden hemen sonra)

Gecikmiş

Rekonstrüksiyon materyaline göre:

Otolog doku

İmplant veya doku genişletici

Kombine teknikler

Lokalizasyona göre:

Prepektoral

Toplam subpektoral

Parsiyel retropektoral (Mesh ile)

Aşamalarına göre:

İki aşamalı

Tek aşamalı

Tablo 5. Meme rekonstrüksiyonunun yöntemi ve zamanlaması için dikkat edilmesi gereken klinik faktörler[55]

KANSERİN DURUMU		
	Eş zamanlı	Gecikmiş
Duktal Karsinoma İn Situ	Yapılabilir	Yapılabilir
T1 veya T2 tümörler	Yapılabilir	Yapılabilir
T3 veya T4 (RT alma olasılığına göre değerlendirilmelidir)	Önerilmez	Yapılabilir
T3 veya T4 (RT alma olasılığına göre değerlendirilmelidir)	Önerilmez	Yapılabilir
Multisentrik tümör	Yapılabilir	Yapılabilir
Şüpheli, palpabil aksiller lenf bezleri (RT alma olasılığına göre değerlendirilmelidir)	Önerilmez	Yapılabilir
Mastektomi öncesi pozitif SLNB (RT alma olasılığına göre değerlendirilmelidir)	Önerilmez	Yapılabilir
TEDAVİ İLE İLGİLİ FAKTÖRLER		
Daha önceden radyoterapi almış olması	Yapılabilir, otolog doku tercih edilmelidir	Yapılabilir, otolog doku tercih edilmelidir
Profilaktik mastektomi	Yapılabilir	Yapılabilir
Mastektomiyi 3 haftadan fazla geciktirmesi	Önerilmez	Yapılabilir
Önceden onkolojik nedeni olmayan bir cerrahi geçirmiş olması	Yapılabilir	Yapılabilir
Preoperatif sistemik KT sonrası	Yapılabilir	Yapılabilir
Adjuvan kemoterapi öncesi	Yapılabilir	Yapılabilir
Adjuvan radyoterapi öncesi	Önerilmez	Yapılabilir
Önceden tanısal/eksizyonel biyopsi yapılmış olması	Adjuvan kemoterapi öncesi, fakat derinin korunmasını etkileyebilir	Yapılabilir
HASTAYLA İLGİLİ FAKTÖRLER		
İleri yaş	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler
Obezite	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler
Diyabet	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler
Sigara kullanımı	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler
Hastanın tercihi	Yapılabilir	Yapılabilir
Gebelik planlanması	Yapılabilir, implant tercih edilmelidir	Yapılabilir, implant tercih edilmelidir

4.4.1. İmplant ile Rekonstrüksiyon

Meme rekonstrüksiyonlarında implant kullanımının zamanlaması, mastektomi ile aynı anda veya mastektomi yapıldıktan sonra daha ileri bir zamanda şeklinde ayrılır. Basamaklandırma açısından tek aşamalı veya doku genişleticiler kullanılarak iki aşamalı yapılabilir

Eş Zamanlı Rekonstrüksiyonda Standart veya Ayarlanabilir İmplant ile Onarım

Mastektomi ile aynı seansta yapılan rekonstrüksiyonlarda standart implantlar çok fazla kullanılmamaktadır. Kalan cilt çoğunlukla implantı çevreleyip örtmek için yeterli değildir. Bu nedenle standart meme implantları daha çok memenin iyi huylu hastalıkları sebebiyle yapılan

rezeksiyonlardan sonra kullanılır. Ayrıca çok büyük memelerde küçültme amaçlı rezeksiyonu takiben diğer memeyle eşitlemek amacıyla da kullanılır.

Total mastektomi sonrası genellikle modifiye edilebilir implantlar kullanılır. Rekonstrüksiyon için implant kullanılmasına ve bunun tek seansta yapılmasına karar verildiyse bu operasyon mastektomiyle beraber eş zamanlı olarak yapılmalıdır. Çünkü mastektomi yapıldıktan sonra ilerleyen zamanlarda meydana gelebilecek (normal doku iyileşmesinde veya adjuvan tedaviye bağlı görülecek) skar kontraksiyonu, uygulanacak implantın hacmi sonradan ayarlanabilen bir implant bile olsa uygulanmasına izin vermeyebilir [56].

Ayarlanabilir bir implantla rekonstrüksiyon tek seansta teknik olarak üç aşamada yapılır; deri koruyucu prosedürle yapılan mastektomi, pektoral kas ve gerekirse serratus anterior kasının serbestlenmesi, ayarlanabilir implantın yerleştirilmesi [57].

Operasyon için meme altı katlantı çizgisi(inframamaryen fold (İMF)) belirlenir ve areolar derinin korunması planlanır. Ameliyat esnasında meme dokusunu örten cilt ve altındaki kas ve fasya tabakalarına herhangi bir zarar gelmemesine dikkat edilmelidir. Mastektomi sonrası pektoralis majör kası dikkatli bir şekilde lateralden diseke edilir. Daha sonra kası eleve etmek için inferiyor ve kısıtlı olarak mediyal insersiyolarından ayrılır. Kas rezeksiyon sırasında zarar görmüşse veya kas fasyası rezeksiyon piyesine dahil edilmişse aselüler dermal matriks veya flep olarak latissimus dorsi kası kullanılabilir[58]. Oluşturulan bu kas örtüsünün altına deneme amacı ile doku genişletici koyulur. İMF seviyesinde kas örtüsünün alt kenarı fasyaya dikilir ve sonra parsiyel olarak doku genişleticisi şişirilir. Böylece yerleştirilecek kalıcı ayarlanabilir implantın pozisyonu ve büyüklüğü ayarlanmış olur. Ardından doku genişletici çıkarılır ve aynı cebe ayarlanabilir implant yerleştirildikten sonra fasya-kas onarımı yapılır. Ayarlanabilir implantın şişirilmesine ameliyattan iki veya üç gün sonra başlanır ve 50-100 cc arasında izotonik sodyum klorür haftada bir veya iki dokuların ve hastanın toleransına göre enjekte edilir. Bu, Becker'in kendi yöntemidir. Yara iyileşmesi beklendikten sonra da şişirmeye başlanabilir [57]. Ortalama 3-6 ay sonra enjeksiyon portu meme başı areola onarımı ile birlikte aynı anda çıkarılır.

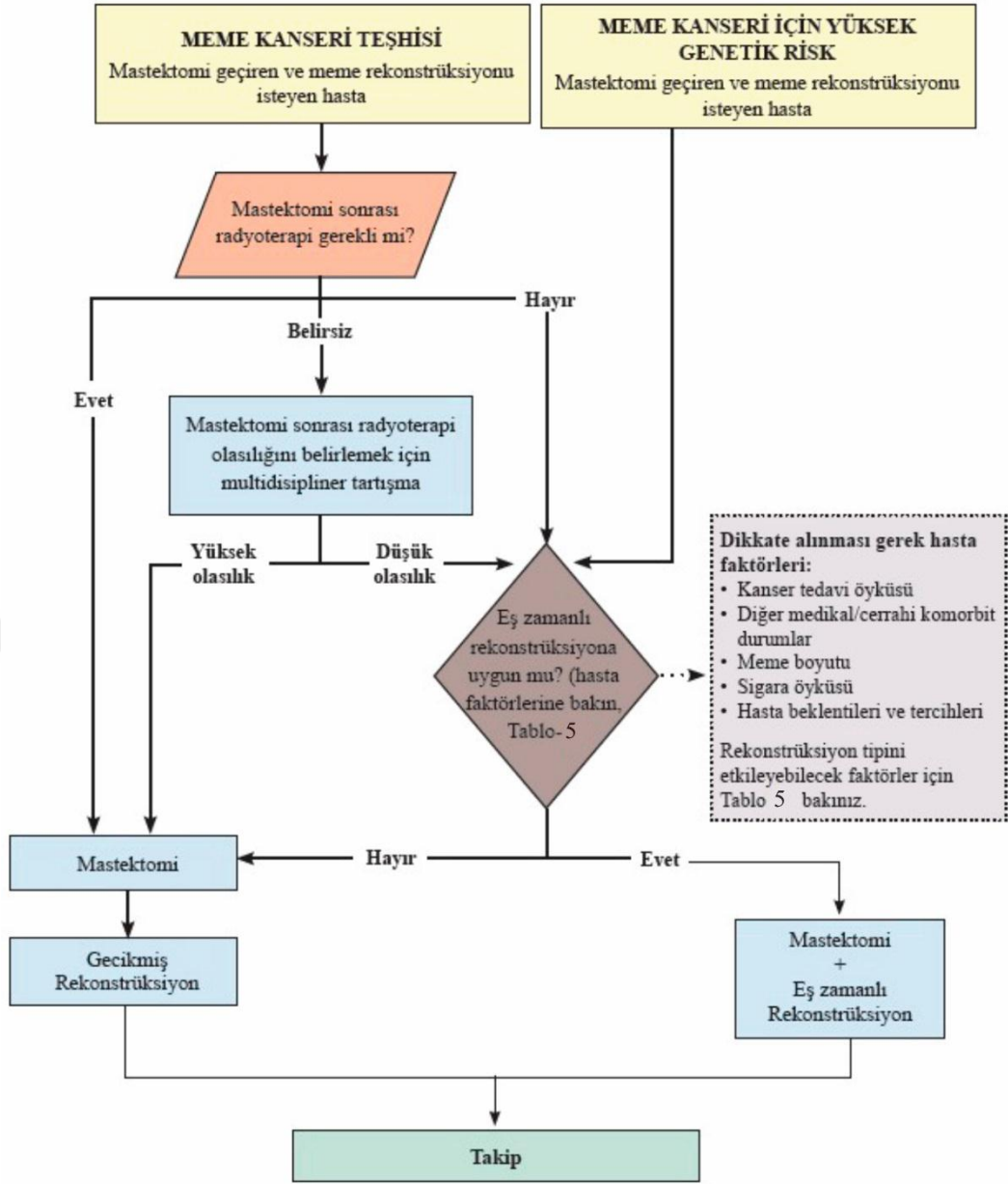
Doku Genişletici ve İmplant ile Yapılan Eş Zamanlı İki Aşamalı Rekonstrüksiyon

Günümüzde implant kullanılarak yapılan meme rekonstrüksiyonunda en sık kullanılan yöntemi mastektomi sonrası eş zamanlı doku genişletici (expander) yerleştirilmesi, daha sonra bu doku genişleticisini altı-sekiz hafta süresince şişirilmesi ile elde edilen yeni boşluğa kalıcı implant koyularak yapılan iki aşamalı onarımdır[51]. Bu tekniğin önemli bir üstünlüğü ise expanderın şişirildiği aralıkta, hasta ve cerraha olog doku onarımına dönme fırsatı sunmasıdır.

Kimi yazarlar otolog rekonstrüksiyonunu da radyoterapi ile aynı zamana denk gelme olasılığını hesaba katarak iki aşamalı olarak planlayabilmektedir[59]. Buna göre mastektomi ile aynı anda expander yerleştirilmesi sonrası patoloji kesitlerinin bakılması için beklenir. Radyoterapiye karar verilirse doku genişletici söndürülerek radyoterapi protokolleri uygulanabilir. Radyoterapi bittikten sonra bir süre dokuların toparlanması beklenir ve expander tekrar şişirilir. Kimi yazarlar, bu indirme ve sonra tekrar şişirme aralığında yaşanacak doku kontraksiyonu gibi karşılaşılabilecek komplikasyonları dikkate alarak hastayı RT'ye doku genişleticiyi indirmeden sevk etmektedir. Oluşturulan cep istenilen seviyeye gelince kalıcı implant veya otolog doku ile meme onarımı gerçekleştirilebilir [60]. Expander ile yapılan onarımların başarılı olmasında planlamanın ve implant /doku genişletici seçiminin önemi vardır[61]. Buna göre meme yüksekliği, meme taban genişliği, memenin göğüs ön duvarındaki yerleşimi, memenin projeksiyonu ve bu projeksiyon noktasının seviyesinin ameliyat öncesi planlama sırasında belirlenmesi gereklidir [61].

Doku Genişletici ve İmplant ile Yapılan Geciktirilmiş İki Aşamalı Rekonstrüksiyon

Doku genişletici (expander) ile yapılan iki aşamalı onarımın mastektomi yapıldıktan sonra ileri bir tarihe bırakılmasının adjuvan tedavilerle çakışmaması ve mastektomi sonrası deri fleplerinin güvenliği ile ilgili soru işaretlerine son vermesi gibi bazı faydaları vardır. [62, 63]. Özellikle ince yapılı, orta büyüklükte memeye sahip, basit mastektomi veya MRM geçirmiş ve radyoterapi almamış hastalarda bu yöntem çok başarılıdır. Ayrıca modifikasyonlarla belirtilen hasta grupları için de güvenle kullanılabilir. Örneğin bölgeye RT almış bir hastada veya obez bir hastada expander uygulaması yanında interpozisyonel latissimus dorsi flebi kullanılabilir [63]. Bu yöntem tek başına radikal mastektomili hastalarda uygulanmaz. Gecikmiş bir rekonstrüksiyon yapılacaksa mastektomiden sonra minimum 3-6 ay beklenmesi gerekmektedir. Bu süreçte meme dokusu yara iyileşmesi basamaklarında olgunluğa erişmiş ve olası RT'nin negatif etkileri tahmin edilebilir bir durum almıştır. Planlama yapılırken antropometrik ölçümlerde karşı meme kıstas alınır ve daha önceki bölümde tarif edildiği şekilde bir expander seçimi yapılır. Bu yöntemin eş zamanlı onarımdan farkı doku genişleticinin en fazla 100 cc kadar şişirilmesidir. Doku genişleticinin şişirilmesi hasta takiplerinde haftalık olarak gerçekleştirilir. İkinci aşamada İMF ve lateral sınırlar tekrar oluşturularak, aynı cebe kalıcı implant uygulaması yapılır [63].



Şekil 8. Mastektomi sonrası algoritma[55]

4.4.2. Meme İmplant ile Rekonstrüksiyon Sonrası Görülen Komplikasyonlar

4.4.2.1. Erken Dönem Postoperatif Komplikasyonlar

Seroma

Periprostetik seroma sıvısı genellikle operasyonun ilk haftasında etraftaki yumuşak dokular tarafından emilir. Topikal antibiyotiğin intraoperatif olarak kullanımının seroma oluşum oranını azalttığı gösterilmiştir [64].

Meme Ucu Duyarlılığındaki Değişiklikler

Meme büyütme ameliyatlarından sonra meme ucu duyarlılığındaki değişiklikler hiperestezi veya anestezi olarak ortaya çıkabilir ve morarma, traksiyon yaralanması, lateral

interkostal kütanöz sinirlerin yaralanması veya kesilmesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Yapılan cerrahi tekniğe göre meme başı duyu değişikliklerinin şiddeti ve insidansı değişmez [65].

Postoperatif Enfeksiyon

Operasyon sonrası yara enfeksiyonu, meme derisinin hafif selülitli görünümünden periprostetik boşlukta pürülan görünüme kadar değişen şiddette görülebilir. Staphylococcus epidermidis ameliyat sonrası yara enfeksiyonlarında en sık görülen patojendir. Enfeksiyon profilaksisi için hastalara verilen ameliyat sonrası antibiyoterapi dışında işlem sırasında sterilitenin korunması, implant poşunun 500 mL salin başına 1 g sefazolin, 50 000 ünite basitrasin ve 80 mg gentamisin olacak şekilde bir Adams solüsyonu ile yıkanması önemlidir [66]. Profilaktik antibiyoterapinin yanında implantın yerleştirilmesi sırasında pudrasız eldiven kullanılması ve hastanın cildi ile implantın temasını minimuma indirmek için steril bir kılıftan geçirilmesi kontaminasyonu azaltmaya yönelik diğer önlemlerdir [67, 68]. Çoğu zaman erken dönemde oral veya intravenöz antibiyoterapi tedavide etkili olurken enfeksiyonun devam ettiği veya ilerlediği durumlarda implant çıkartılmalı ve implant cebinin drenajı sağlanmalıdır. Skar revizyonu veya yeniden implant yerleştirilmesi için enfeksiyon tedavisi bittikten sonra ortalama 6-12 ay beklenmesi gerekmektedir [69].

Hematom

Meme büyütme ameliyatı sonrası hematoma gelişiminin, kan kaybı, ağrı, kapsüller kontraktürü ve şekil bozukluğu olmak üzere erken ve geç postoperatif dönemde bilinen zararlı etkileri vardır [70]. Bu komplikasyonların görülmemesi için hematoma oluşmasının önlenmesi çok önemli bir basamaktır. Hematomu önleme amacıyla ameliyat sonrası dönemde kanamaya sebep olabilecek ilaçlar ile ilgili hastalar uyarılmalı ve ameliyattan en az bir hafta önce hastaların trombosit fonksiyonunu ve pıhtılaşmayı bozan ilaçları kesmeleri gerekmektedir.

Operasyon esnasında bir hematoma gelişirse, hematoma hemen boşaltılması ve implant poşuna aktif kanama odağı varlığı yönünden bakılması önerilir. Çoğunlukla meme travması geçirme öyküsü olan hastalar bazen ameliyattan 1-2 hafta, bazen ise çok uzun zaman sonra gecikmiş bir hematoma sebebiyle başvurabilir ve genişleyen hematomlar meme büyütme ameliyatı üzerinden geçen zamana bakılmaksızın drenaj gerektirir. Genişlemeyen, küçük hematomların ameliyatsız takibi de bir yöntem olsa da periprostetik kapsüller kontraktür açısından hastayı daha yüksek riske sokar.

Mondor Hastalığı

Mondor hastalığı memenin yüzeysel bir tromboflebitidir ve meme büyütme ameliyatlarının %1-2 kadarında görülebilir. Genellikle inframammarian yaklaşım ardından memenin alt polündeki damarların etkilenmesi sonucunda ortaya çıkar. Mondor hastalığı tedavisi semptomatiktir. Etkilenen memeye birkaç hafta zarfında sıcak kompres uygulanması genellikle yeterlidir [71].

4.4.2.2.Geç Dönem Postoperatif Komplikasyonlar

Kapsül Kontraktürü

Deforme olan ve palpe edilebilen periprostetik kapsüller kontraktür oluşumu, implant ile meme büyütme ameliyatları sonrası en sık görülen komplikasyonlardan biridir [72]. Bütün implantlara karşı, yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olarak implantları çevreleyen dokuda bir miktar kapsül oluşması beklenir. İmplantın şeklinde bozulma, implant konumunda değişiklik görülmesi, implantta sertleşme ve implantı örten dokuda dışardan anlaşılacak şekilde reaksiyon olmasıyla karakterize aşırı skar dokusu oluşması “periprostetik kapsüller kontraktürü” olarak isimlendirilir. Periprostetik kontraktürleri sınıflandırmak için Baker tarafından 1975 yılında önerilen klinik sınıflandırma sistemi günümüzde hala kullanılmaktadır [73].

Tablo 6. Kapsül kontraktürü için Baker klinik sınıflandırması [73]

Evre 1	Meme normal yumuşaklıkta, görüntüsü doğal boyutlarında ve doğal şekilde
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 ağrılıdır, görünümü ileri derecede kontrakte

İmplant Rüptürü ve Sönmesi

İmplantın kabuğunun yırtılması sonrası dolgu malzemesinin açığa çıkması implant rüptürü olarak adlandırılır. İmplant rüptürü, etrafındaki kapsülün sağlam olup olmamasına göre, sadece implant kabuğunda yırtılma varsa “intrakapsüler rüptür” , hem periprostetik kapsül hem de implant kabuğunda yırtık varsa “ekstrakapsüler rüptür” olarak ayrılabilir. İmplant kabuğunun gerçek spontan rüptürü nadirdir ve genellikle yakın zamanda geçirilmiş bir travma öyküsü sonucunda görülür. İnttrakapsüler rüptürler genelde asemptomatik seyreder. İmplantı tamamen saran fibröz kapsül içerisinde dolgu sınırlı kalır ve dışarı çıkamaz. Ekstrakapsüler

rüptürlerde ise silikon dolgu içeriği fibröz kapsülün de yırtılması neticesinde meme dokusuna yayılabilir. Dördüncü ve beşinci nesil implantlardaki silikon jeller, ikinci ve üçüncü nesil implantlardaki silikon jelden daha kohezivdir ve implant kabuğu yırtıldığında dahi çevre dokulara yayılma olasılığı daha düşüktür.

Manyetik rezonans görüntüleme asemptomatik hastalarda meme implantının bütünlüğünün değerlendirilmesi amacıyla ultrasonografiye göre 14 kat daha çok tanı duyarlılığına sahiptir. Bu görüntüleme rüptür için en kabul edilen görüntüleme yöntemidir [74].

4.4.3. İmplant ile Yapılan Meme Rekonstrüksiyonlarında Sentetik ve Biyolojik Materyallerin Kullanımı

Günümüzde mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu implant bazlı, otolog doku ve bunların kombine edildiği yöntemlerle uygulanmaktadır. En çok kullanılan yol mastektomi sonrası eş zamanlı olarak doku genişletici konulması, ayaktan takiple doku genişleticilerinin istenilen hacim sağlanana kadar seri şişirilmesi ve ikinci ameliyat ile doku genişleticisinin kalıcı implant ile yer değiştirmesidir.

İmplant bazlı meme rekonstrüksiyonlarında cerrahların temel hedefi implantın tamamen çevrenmesi böylece implantın ciltten çıkma riskini azaltmak olmuştur[75]. Son yıllarda biyolojik ve sentetik meshler meme rekonstrüksiyonunda yararlı bir yardımcı olarak ortaya çıkmış olsalar da alloplastik bir rekonstrüksiyona mesh kullanma kararı tartışmalıdır. Bununla birlikte klinik ve hasta bildirimlerinden gelen veriler ışığında mesh ile yapılan implant bazlı rekonstrüksiyonlarla geleneksel implant bazlı rekonstrüksiyonları karşılaştıracak yüksek düzey kanıtlar bulunmamaktadır[76]. Sonuç olarak mesh kullanıp kullanmama kararı, kullanacaksa hangi çeşit kullanacağı cerrahın deneyimine bağlıdır.

İlk olarak 2001 yılında gerçekleştirilen ve Salzberg (2006) tarafından tanıtılan, aselüler dermal matriks kullanılarak doğrudan implantla meme rekonstrüksiyonu kavramı giderek kabul görmüştür. Dikkatli hasta seçimi ile bu prosedür rekonstrüktif süreci kısaltabilir ve gerekli ameliyat sayısını azaltabilir[77].

Cilt flebi iskemisi kaynaklı enfeksiyon veya prostetik materyalin ciltten çıkmasına sebep olabilecek enfeksiyon açısından doku genişletici ve implantın tamamen çevrenmesi fikri önemlidir. Üst kutup genellikle pectoralis majör kası ile çevrilidir. Alt kutup için birkaç seçenek vardır; en yaygını serratus anterior kasının kullanımı, aselüler dermal matriks ve sentetik meshlerdir.

Aselüler dermal matriks ve sentetik meshler, implant bazlı meme rekonstrüksiyonlarında memenin alt kutbunu güçlendirme ve çevreleme için geniş bir kabul görmüştür. Rutinde kullanımının mükemmel sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır[78, 79].Biyolojik ve sentetik biyomateryal çeşitleri günümüzde gittikçe artmaktadır. Literatürde matriks terimi genellikle biyolojik materyaller için kullanılırken, mesh terimi is sentetik materyaller için kullanılmaktadır. Biyolojik materyallerle ilgili günümüzde birçok çalışma varken, sentetik materyallerle ilgili çalışmalar kısıtlıdır.

4.4.3.1. Biyolojik Materyaller

Biyolojik ürünlerin başlıca faydaları doğada rejeneratiftir ve neovaskülarizasyon yoluyla çevredeki doğal dokuya yavaş yavaş dâhil olabilirler[80].Aselüler dermal matriksler(ADM) en yaygın kullanılan biyolojik materyaller olup insan, domuz veya sığır kaynaklı olabilirler[81].Meme rekonstrüksiyonlarında elastik özellikleri sayesinde implantın alt polünü destekler ve submusküler cepte yeterli genişleme sağlarlar. Başlıca dezavantajları yüksek maliyeti ve potansiyel komplikasyonları(seroma ve enfeksiyon) olabilir[82-84].Son zamanlarda ADM üreticileri seroma oluşumunu azaltmak için delikli versiyonlar geliştirmişlerdir.

Çoğu çalışmada implant temelli rekonstrüksiyonlarda biyolojik matriksler pektoralis majör kasının bir uzantısı gibi hareket etmişlerdir[85].Kasın inferolateral kutbuna eklenerek implantın yerleşmesi için gerekli alanı genişletir, kas ve fasya arasında kalan boşluğu doldurur böylece doğal bir meme altı kıvrımı oluştururlar. Bu avantajları yanında yukarıda da bahsedilen enfeksiyon, selülit, seroma, hematoma, cilt flep nekrozu, yara ayrılması, kapsüler kontraktür, implant ekstrüzyonu/açığa çıkması ve eksplantasyonu gibi komplikasyonları mevcuttur[86].

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



Şekil 9. Delikli ADM materyali[87]

AlloDerm

Alloderm(Life Cell Corporation) çapraz bağlı olmayan, insan aselüler dermal matriksinden elde edilen bir biyomateryaldir. Orjinal olarak aseptik, dondurulmuş olarak paketlenip kullanılmadan önce 30 dakika boyunca rehidrate edilmelidir. Artık çeşitli konturda büyüklük ve şekilli, steril, kullanıma hazır, delikli veya deliksiz formları mevcuttur. Bu daha yeni formun komplikasyon oranları daha düşük bulunmuştur[84].

FlexHD

FlexHd (Ethicon Inc.) çapraz bağlanmamış insan aselüler dermal matriksinden elde edilen ve hipertonic banyo kullanılarak deselülerize edilen bir biyomateryaldir. Dekontaminasyon işlemi etanol ve parasetik asit ile olurken tam olarak sterilizasyon işlemi olmaz. Yüksek bir gerilme kuvvetine sahiptir(929 N/cm) ve meme rekonstrüksiyonlarında olduğu gibi karın duvarı rekonstrüksiyonlarında da kullanılır. AlloDerm ile benzer komplikasyon oranı gösteren çalışma mevcuttur[88].

DermACELL

DermACELL (LifeNet Health) insan kaynaklı aselüler dermal matriks materyali olup diğer biyomateryallere benzerdir. Gliserol içinde korunmuş olarak kullanıma hazır bir şekilde gelir.

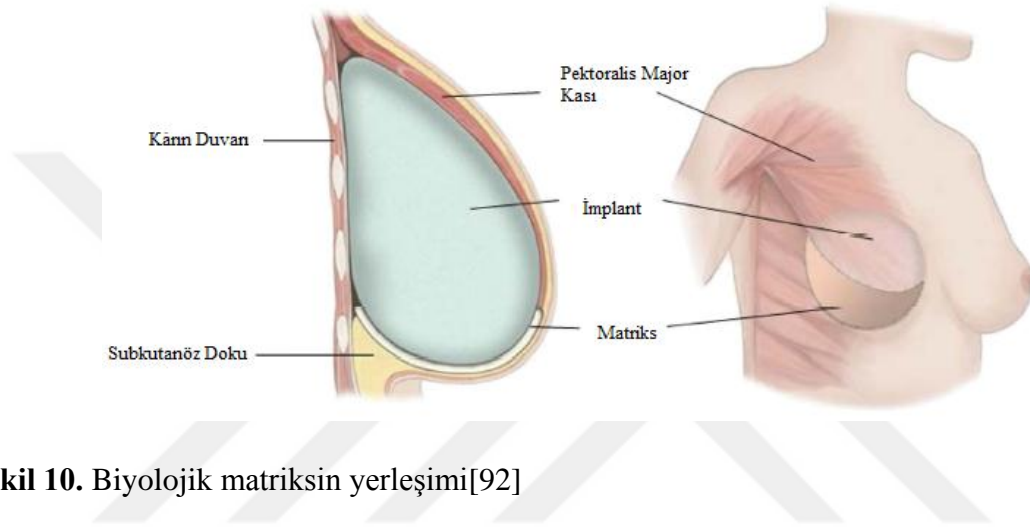
DermaMatrix

DermaMatrix(Synthes) çapraz bağlanmamış bir insan kaynaklı aselüler dermal matiktir. Deselülerizasyon prosedürü sodyum klorür ve deterjan kullanımı ile olurken sterilizasyon prosedürü asit ve antiseptik reaktifler ile olur. Dondurularak kuru bir şekilde gelir ve steril salin ile yeniden yapılandırılması gerekir. Ana kullanım alanı dentoalveolar operasyonlar iken meme

rekonstrüksiyonunda da kullanılır. AlloDerm ile karşılaştırılıp benzer komplikasyon oranına sahip olduğunu gösterilen çalışmalar mevcuttur[89, 90]

Strattice

Strattice(Lifecell Corporation) çapraz bağlı olmayan domuz kaynaklı bir aselüler dermal matrikstir.Elektron ışın radyasyonu kullanılarak sterilize edilir.1-2mm kalınlıkta ve insan kaynaklı matrikslerden daha az elastisiteye sahiptir.Bu dayanıklılık implanta dayalı rekonstrüksiyonlarda alt kutup desteğinin yanında karın duvarı rekonstrüksiyonlarında ve meme revizyon cerrahisinde de oldukça faydalıdır[91].



Şekil 10. Biyolojik matriksin yerleşimi[92]

4.4.3.2. Sentetik Materyaller

Sentetik meshler plastik benzeri malzemeden yapılmış esnek levhalardır. Son çalışmalarda biyolojik materyallerle benzer rol alması ve düşük maliyeti nedeniyle meme rekonstrüksiyonlarında alternatif hale gelmişlerdir. Bu malzemelerin çoğunun gerilme kuvveti fizyolojik olarak istenilen desteği sağlamakla beraber aşırı kuvvetin inflamasyonu arttırdığı ve elastikiyeti azalttığı gösterilmiştir. Porların boyutu meshin etrafındaki dokularla birleşmesini direkt etkiler. Küçük porlar kuvvetli inflamatuvar yanıt oluşturarak doku büyümesini azaltırken; geniş porlular daha çok büyümeye izin verir, elastikiyeti korur fakat daha fazla fibröz doku oluşmasını teşvik eder.

Sentetik meshler emilebilir ve emilemez olarak da ayrılabilir. Poliglikolik asit(Dexon) ve poliglaktin(Vicryl) emilebilir çeşitleridir. İpek proteini (SERI Surgical Scaffold) ,glikolid, laktit ve trimetilen karbonat polimeri (TIGR)ve poli-4-hidroksibutirat polimeri (Galatea Scaffold) ise uzun sürede emilen çeşitleridir. Emilemeyen çeşitleri ise polipropilen, polyester(Mersilene) veya genişletilmiş politetrafloroetilenden (SERAGYN BR ,TiLOOP Bra, ULTRAPRO) oluşur.

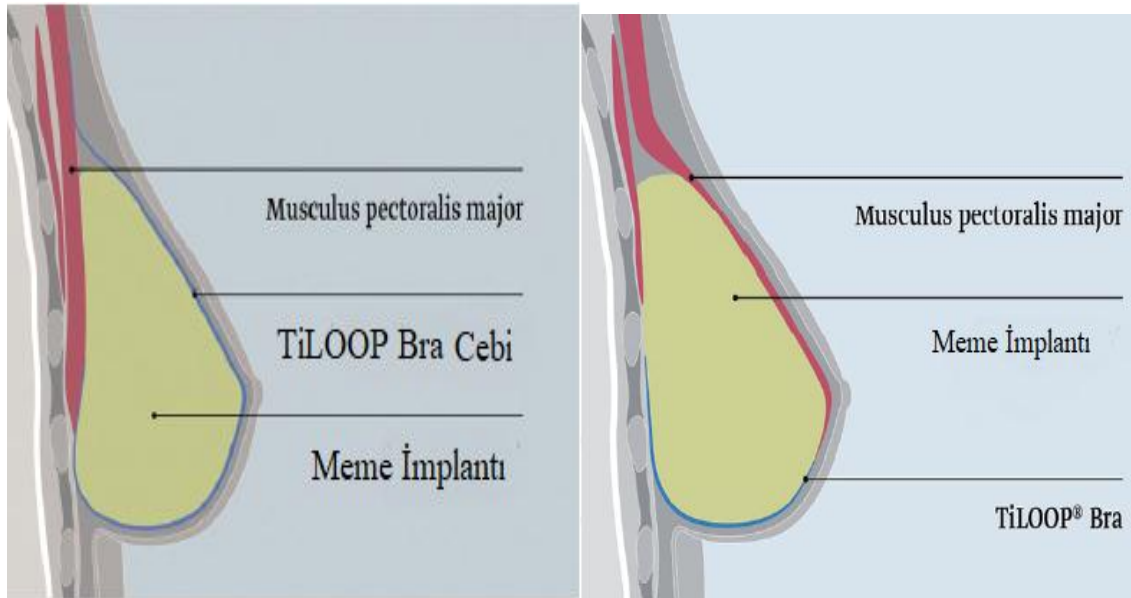
Vicryl

Vicryl mesh (Ethicon Inc.) emilebilir, ucuz ve poliglaktin 910 polimeri içeren bir biyomateryaldir. Kullanılan lif bileşim olarak emilebilir Vicryl sûtür ile aynıdır. Minimal inflamatuvar reaksiyona sebep olan bu materyal alerjik değildir ve bakteri biyofilm formasyonuna dirençlidir. Radyoterapi almamış hastalarda meme rekonstrüksiyonlarında aselüler dermal matrikse ucuz maliyetli bir alternatif olabileceği gösterilmiştir[93, 94].Radyasyon almış hastalarda ise aselüler dermal matriksin daha düşük kapsül kontraksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir[95].

TiLOOP

TiLOOP(Pfm Medical) emilemeyen titanyum kaplı, gözenekli poliprolen meshtir ve genellikle Avrupa'da kullanılır. Hafif olmasının yanında iyi bir kuvvete ve diğer poliprolen meshlerden daha iyi biyoyumluluğa sahiptir[96].Sağlıklı cilt flepleri olan hastalarda, iyi implant desteği sağlayarak aselüler dermal matrikslere göre daha ucuz bir alternatif olabilirler[97].

TiLoopBra, subpektoral implant bazlı(kalıcı veya doku genişletici) meme rekonstrüksiyonlarında pektoralis majör kasını uzatmak için tasarlanmıştır. İmplantın kaudal kutbunu çevreler ve sabitler. Ayrıca prepektoral bir implantı kaplayacak şekilde tasarlanmıştır. Böylece doku desteği sağlar ve implantın yer değiştirmesini önler.



Şekil 11. Subpektoral ve prepektoral yerleşimli TiLOOP mesh[98]

SERAGYN BR

Seragyn Br sıkı dokunmuş, poliglikolik asit-kaprolaktan ve poliprolen içeren kısmen emilebilir bir meshtir. Emilebilir kısmı 90-120 günde emilirken, emilemeyen kısmı destek için yerinde kalır. Biyouyumluluğu TiLOOP Bra ile benzer özellik göstermesine rağmen daha rijit özelliklerinden dolayı cerrahlar tarafından intraoperatif kullanımının daha zor olduğu bildirilmiştir[99].

TIGR Matrix

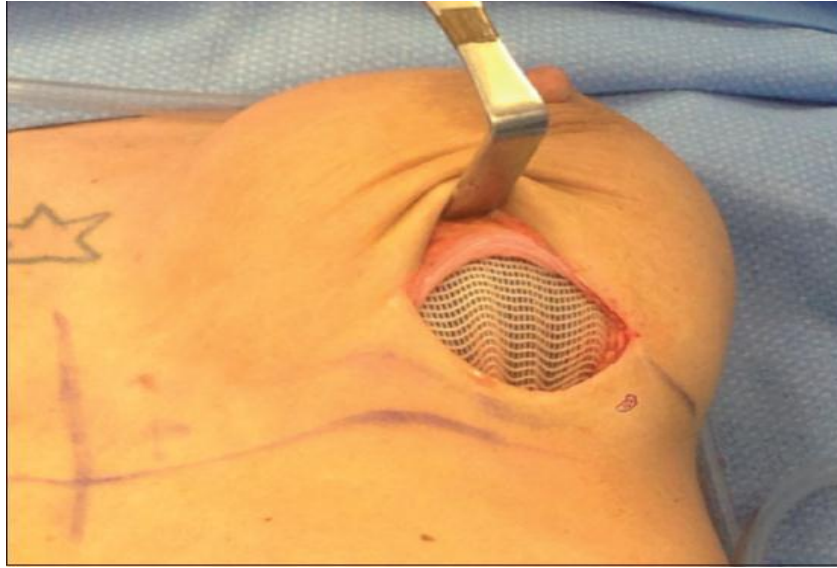
TIGR Matrix (Novus Scientific) uzun sürede emilebilen sentetik bir meshtir. Hızlı emilen lif yapısı laktit, glikolid ve trimetilen karbonatın bir kopolimeriyken yavaş emilen kısmı ise laktit ve trimetilen karbonatın bir kopolimeridir. Tamamen üç yılda emilir. Matriks (matriks genellikle biyolojik materyaller için kullanırken) diye adlandırılmalarına rağmen sentetiktir. İn vivo araştırmalar sonucunda kan damarları ve kollajen lifleri ile iyi bir biyouyumluluğu olduğu gösterilmiştir[100].

ULTRAPRO

Ultrapro yaklaşık olarak eşit miktarda emilebilir poliglekapron-25 ve emilemeyen poliprolen monofilamanlarından üretilmiştir. Bu meshin emilebilir poliglekapron kısmı poliprolen yapısının sert kalmasına yardımcı olur. Böylece operasyon sırasında meshin manipülasyonu ve pozisyon vermesi daha kolay olur. Poliglekapron-25 kopolimeri konulduktan 84 gün sonra emilir ve sadece poliprolen bileşeni kalır. Geniş gözenekli yapısı sayesinde, güçlü, üç boyutlu bir kolajen lif ağı oluşur[101].

Seri Surgical Scaffold

Seri Surgical Scaffold tescilli bir teknik ile ipekten üretilen(BIOSILK) hibrit, emilebilir bir meshtir. Bu mesh kolay uygulanabilir ve üstündeki yumuşak dokuya iyi bir güç sağlar. Prospektif bir çalışmanın parçası olarak 1 yıllık takip verileri incelendiğinde araştırmacı ve hastaların yüksek düzeyde memnuniyeti ile birlikte komplikasyon oranlarının aselüler dermal matriks kullanılan meme rekonstrüksiyonları ile benzer olduğu gösterilmiştir[102].



Şekil 12. Seri Surgical Scaffold'un alt pole uygulanması[87]

4.4.4.Meme Rekonstrüksiyonlarında Doku Mühendisliği

Biyolojik sistemler ile etkileştiğinde uyum sağlayabilme özellikleri olan biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuları desteklemek amacıyla kullanılan doğal veya sentetik malzemelerden oluşmaktadırlar. Bahsedilen bu materyaller devamlı olarak veya belli zaman dilimlerinde kan gibi vücut sıvılarıyla temas etmektedirler[103]. Klasik bir biyomateryal; in vitro ve in vivo uyumluluk göstermeli, biyobozunur ise toksik etkileri olmamalı ayrıca mekanik dayanım gibi fiziksel özelliklere sahip olmalıdır. Biyomalzemeler polimerik, metalik, kompozit ve seramik olmak üzere 4 başlık altında sınıflandırılmaktadır.

Doku mühendisliğinde genellikle polimer materyaller kullanılmaktadır. Polimerik malzemeler, sentetik ve doğal olmak üzere iki çeşittir. Meme rekonstrüksiyonunda kullanılan doğal polimerler; aljinat, elastin, kollajen, hiyaluronik asit, ipek fibroin, jelatin ve kitin/kitosan olarak sıralanabilir[104].

Sentetik polimerler kontrollü şartlarda üretilir ve bu sebeple göstereceği davranışlar genel olarak tahmin edilebilir. Elastik modül, gerilme dayanımı, bozunma hızı gibi mekanik ve fiziksel özellikleri tekrarlanabilen materyallerdir. Genelde meme rekonstrüksiyonunda kullanılan sentetik polimerler poliüretan, silikon, poli(l-laktik asit) , poli(glikolik asit), polikaprolakton (PCL) ve kompozitleri olarak sıralanabilir. Doku iskelesi üretiminde daha çok biyobozunur sentetik polimerler tercih edilmektedir [104, 105].

Bilateral mastektomi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon yapılan hasta sayılarının artmasıyla birlikte rekonstrüksiyonun psikolojik ve estetik faydaları daha çok hesaba katılmaya başlanmıştır. Ayrıca yakın gelecekte belirli ve daha iyi biyomateryallerin kullanımının artması

hastaların doğal yaşam kalitesinin gelişmesine katkıda bulunacaktır. Biyomateryallerin hastalıkların ve yaralanmaların tedavisi üzerine büyük etkileri olmuştur. Tek bir materyal tüm biyomateryal uygulamaları için uyumlu olmadığı için medikal gelişmelere ihtiyaç duyulmuştur. Biyomateryallerin, hücrel reaksiyon gibi sorunların karmaşıklığı nedeniyle seçimi, tasarımı, sentezi ve üretiminde bu malzemeleri biyomimetik (biyotaklit) yapmak çok önemlidir. Böylece canlı dokuları veya doğal materyalleri taklit ederek tasarlandığı amaç uğruna hizmet etmesini kolaylaştırırlar.

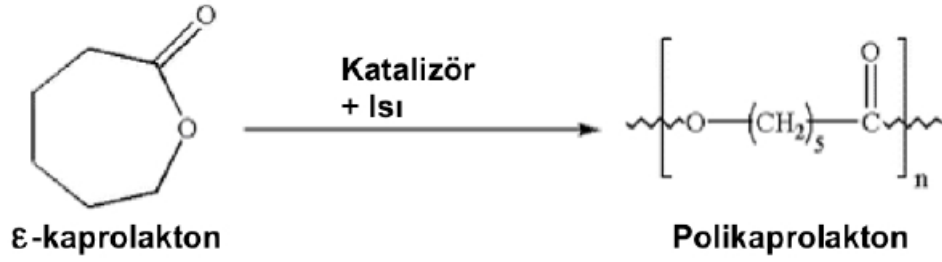
Meme için uygun biyomateryal bakarken belirli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Meme rekonstrüksiyonu operasyonu sonrası geliştirilmiş belirli prosedürler vardır ki bunlar otolog stromal vasküler fraksiyon, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, biyomateryaller ve çeşitli kök hücreleridir. Bazı ana biyomateryaller arasında aselüler dermal matriks ve kemik yerine geçen substratlar sayılabilir [106]. Biyomateryallerin ve vücudun bunlara verdiği reaksiyonun karmaşıklığından dolayı biyobozunan, biyoyumlu, toksik olmayan, alerjik olmayan ve inflamatuvar olmayanlar tercih edilir.

Bu çalışmada PCL ve jelatin kullanılmış olduğu için aşağıda bunlarla ilgili bilgi verilmiştir.

Polikaprolakton

PCL Poli(α -hidroksi ester) grubunun bir üyesidir. Yarı kristalin yapısal özelliği ile bilinir. Biyobozunur ve sentetik bir polimerdir. PCL poliester ailesindeki diğer polimerlerle karşılaştırıldığında, doku iskelesi üretiminde düşük bozunma hızına sahip olması sebebiyle daha az kullanılmaktadır [107]. Yüksek derecede hidrofilik özelliği olmasına rağmen diğer biyobozunur polimerlerden daha düşük maliyetli olduğundan elektro-eğirme yöntemi ile nanofiber üretimi için uygun bir polimerdir [108-111].

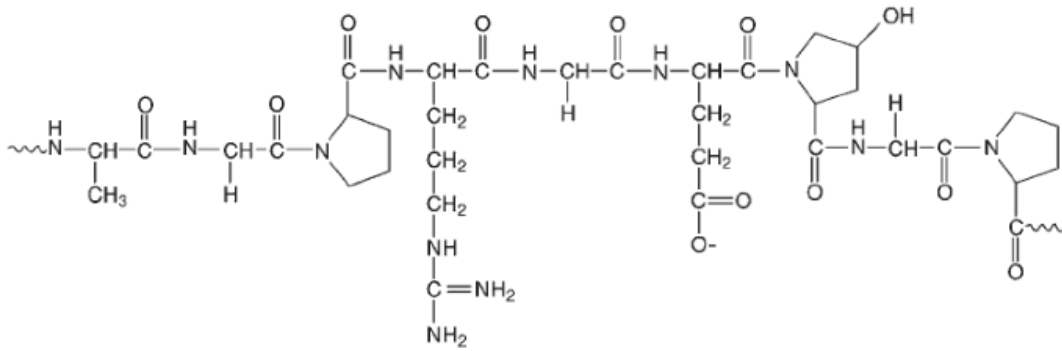
PCL, ϵ -kaprolaktonun, azot atmosferinde, dibutil kalay oksit katalizörünün eşliğinde 170°C'de gerçekleşen, halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenmektedir [112]. PCL çok sayıda polimerle uyumlu bir sentez oluşturma yönelimindedir. PCL bu özellikleri sayesinde, hem diğer polimerlerle hem de tek başına doku mühendisliği çalışmalarında görev yapabilmektedir [113].



Şekil 13. PCL sentezi[112]

Jelatin

Jelatin protein bazlı doğal bir polimer olup kollajen tip I'in bozunmuş formudur. Gıda ve biyomedikal endüstrisinde sıkça kullanılmaktadır. Kollajenin geri dönüşümü olmayacak şekilde hidrolize edilmesiyle elde edilir. Elde edildiği kollajenden farklı olarak jelatinin oda sıcaklığında su içerisinde kolayca çözünebilir hale gelen denatüre protein zincirleri bulunur. Doku mühendisliği perspektifiyle hazırlanmış jelatin doku iskeleleri, yapısal bütünlüklerini koruyabilmeleri için çoğunlukla çapraz bağlayıcı bir ajan ile etkileşime girerler. Bunun yanında yaygın olarak farklı polimerlerle karışım veya greftleme yoluyla doku mühendisliği iskelesi olarak hazırlanıp kullanılabilir [114].



Şekil 14. Jelatinin kimyasal yapısı[115]

Jelatinin temel sınıflandırması, Bloom adı verilen jel sıklığı ya da gücünü gösteren sınıflandırmadır. Diğer sınıflandırmalar ise, erime ve jelleşme noktasına göre yapılır. Jelatinlerin gücü ortalama 50-300 Bloom arasında değişiklik göstermektedir. Sınıflandırma; yüksek, orta ve düşük Bloom olarak yapılmaktadır. 220'den büyük ise yüksek, 220-120 arası orta ve 120'den azsa düşük Bloom olarak adlandırılmaktadır. Gıda endüstrisinde 125-250 Bloom arasındaki jelatin kullanılırken, mekanik dayanıma gerek duyulduğu zamanlarda 300 Bloom gücünde jelatin kullanılmaktadır [116].

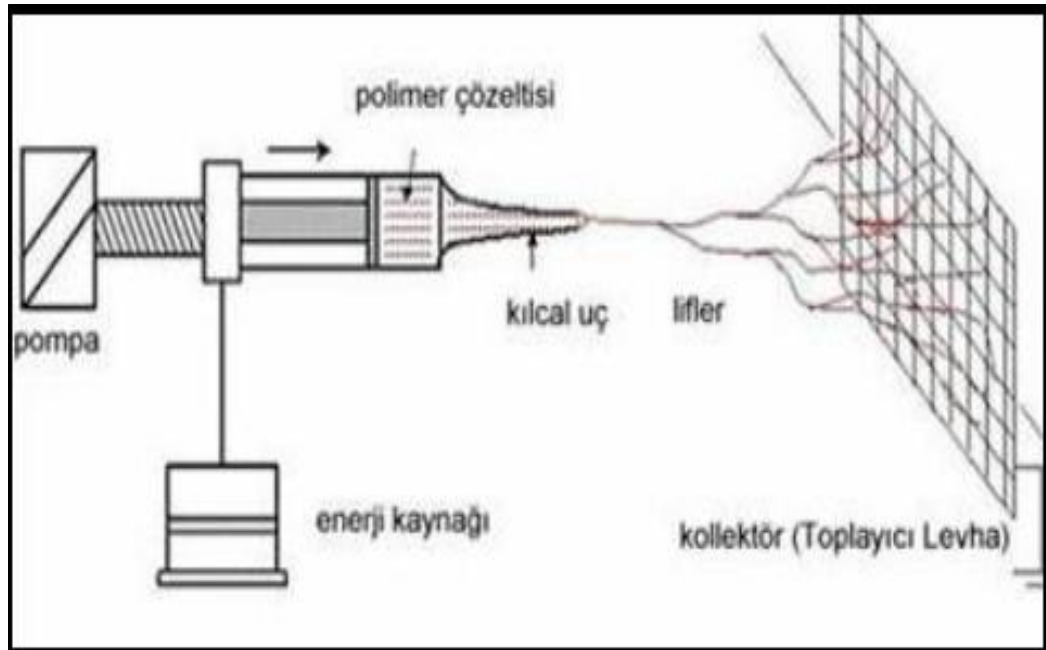
Doku Mühendisliğinde Kullanılan Fabrikasyon Yöntemleri

Doku mühendisliğinde iskelet formu olarak genellikle membranlar tercih edilir. Membran fabrikasyonunda, elektro-eğirme (electrospinning),dondurarak kurutma (freeze drying) ve çözücü uzaklaştırma gibi yöntemler günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan membranlar elektroegirme yöntemi ile üretildiği için aşağıda bu yöntemle ilgili bilgi verilmiştir.

Elektroegirme (Electrospinning) yontemi

Doku mühendisliğinde günümüzde yaygın bir şekilde kullanılan yöntemlerden biri de elektroegirmedir. Bu yöntem, nano ölçekte fiber üretimini elektrostatik kuvvetler yardımıyla gerçekleştiren tek yöntemdir. Fiberler eğirildiğinden, yöntem elektroegirme olarak isimlendirilmektedir. Bu yöntemle hazırlanmış fiberler, yüksek yüzey alanına ve küçük fiber çapına sahiptir. Bu yöntem ile 15 ila 10 µm arası büyüklükte çaplarda lifler hazırlanabilmektedir. Elektoregirme ile oluşan bu nanofibröz doku iskeleleri, doğal ekstraselüler matrisi taklit ettiğinden, bu yöntem kullanılarak doku iskelesi üretimi yapılması başarılı yöntemler arasında sayılmaktadır[117].

Elektroegirme uygulaması basitçe, polimer çözeltisinin olduğu şırınga veya pipet, DC voltaj kaynağı ve iki elektrottan oluşmaktadır. Polimer damlası şırınga veya pipetin ucunda bulunur ve yüksek voltajın etkisi ile fibere dönüşür. Polimer fiberleri kıvrılarak belli bir yol izler ve buna polimer jetinin elektriksel olarak yüklenmesi sebep olur. Yol boyunca fiberlerin çapı azalır. Toplayıcı yüzeyde bu fiberler ağ şeklinde toplanır (Şekil 13).



Şekil 15. Elektroegirme yönteminin gösterimi[118]

Bu yöntem ile ilgili sıralanacak önemli özellikler:

- Uygun bir çözücü seçilmelidir.
- Çözücü fiber bütünlüğünü bozmayacak derecede hızlı buharlaşabilen veya toplayıcı hedefe giderken istenilen büyüklüğe gelene kadar buharlaşmayan, kısacası uygun buhar basıncına sahip bir çözücü olmalıdır.

Gözenekli fiberlerden boncuklu fiberlere kadar, elektroğirme kullanılarak elde edilmiş fiberlerin morfolojilerine çok sayıda parametre etki etmektedir. Elektroğirmeyi etkileyen parametreler; çevresel parametreler, işlem parametreleri (sıcaklık, uygulanan voltaj ve toplayıcı etkisi) ve polimer çözelti parametreleri şeklinde sınıflandırılabilir. Bu parametrelerin daha iyi kavranmasında, farklı yerleşim ve tipe sahip fibröz yapıların ortaya çıktığı elektroğirme yönteminin araştırılması önemlidir. Değişik morfolojide nanofiber elde etmek bu parametrelerin değiştirilmesiyle mümkün olabilmektedir.

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız bu çalışma; Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'nun 07/09/2022 tarihinde 2022-15-141 karar numarası ile onayı sonrası gerçekleşmiştir. Denev Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Denev Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda 29.09.2022-29.10.2022 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmada ağırlıkları 250-350gr arasında değişen 40 adet Wistar albino dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Denev Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiş ve yine burada barındırılmıştır. Bütün sıçanlar standart 12saat aydınlık-12 saat karanlık döngüsüyle standart ısılı odada takip edilip, musluk suyu ve sıçan yemiyle beslendirilmiştir.

Sıçanlar 1aylık takip sonucunda yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilmiş ve daha sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik inceleme yapılmıştır.

5.1. Çalışma Grupları

Çalışmada 40 adet Wistar albino türü dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar 4 gruba ayrılmıştır(test grubu, kontrol grubu ve iki denev grubu).10 hayvan ile bir test grubu oluşturulmuş ve bu gruptan denev ortam ve yöntemini test etmek için yararlanılmıştır. Çalışma kalan 30 hayvan ile yürütülmüştür.

Test grubu: Cilt ve cilt altı insizyonu yapılıp implant poşu oluşturulduktan sonra primer kapatılan grup(n=10)

Kontrol grubu: Subkutan plana mini implant yerleştirilen grup (n=10)

PCL grubu: Subkutan plana polikaprolakton mesh ile kaplı mini implant yerleştirilen grup(n=10)

PCL/Jelatin grubu: Subkutan plana polikaprolakton/jelatin mesh ile kaplı mini implant yerleştirilen grup(n=10)

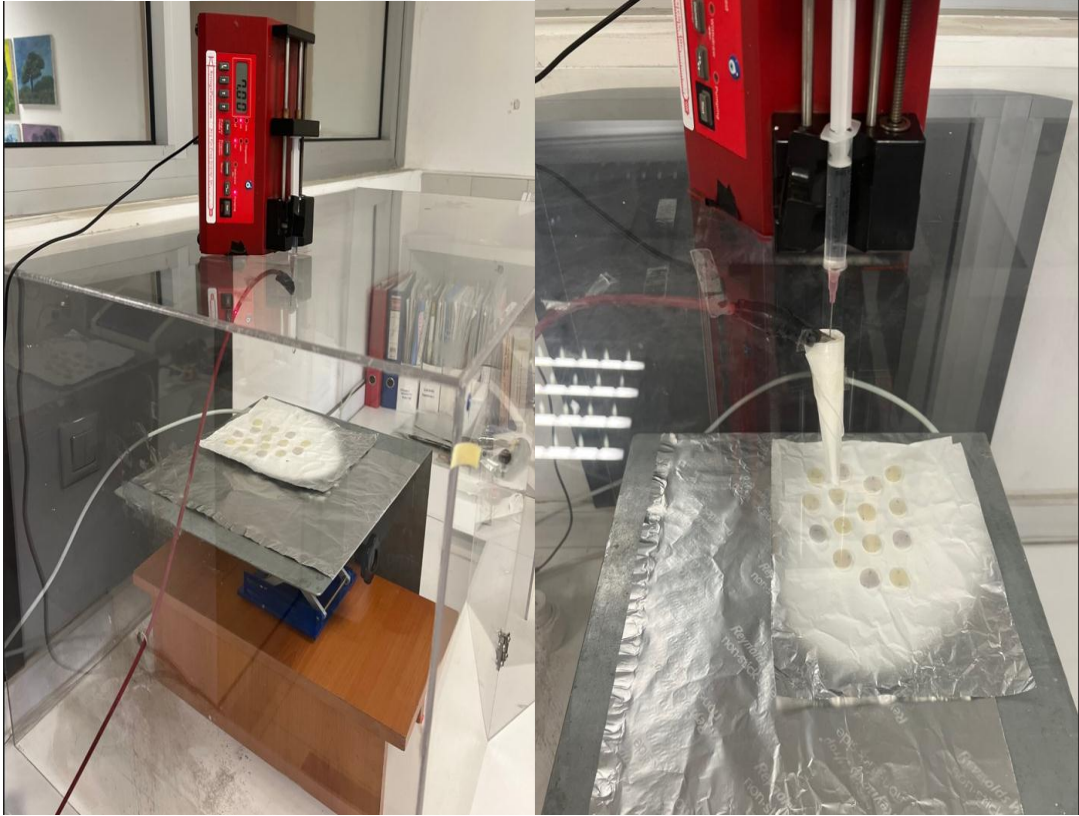
5.2. Mini İmplantların Hazırlanması

Mentor(Johnson&Johnson) marka meme implantının içindeki koheziv jel temizlendikten sonra geriye kalan polidimetilsiloksan elastomer dış kabuğu, 1,6cm çapta ve 0,3cm kalınlığında olmak üzere yuvarlak bir şekilde kesilerek mini implantlar hazırlanmıştır.

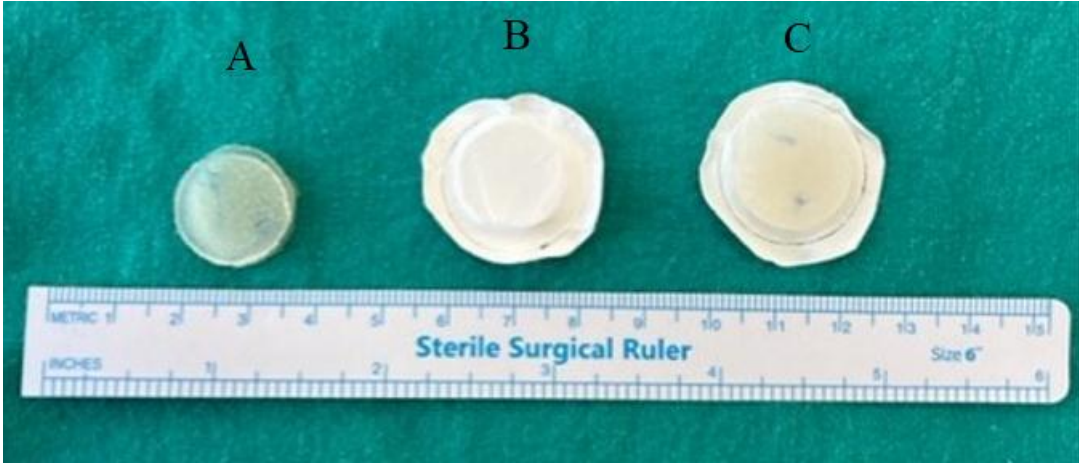
5.3. Mini İmplantların Kaplanması

Bu çalışma kapsamında kullanılan poli(ϵ -caprolakton) (PCL, $M_a=70000-90000$), jelatin (GelA, 300 Bloom, Type A) ve hekzafloroizopropanol (HFIP, $\geq 99\%$ saflıkta) Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından temin edilmiş ve fibröz membran üretiminde kullanılmıştır.

Polikaprolakton (PCL) çözeltisi (%10, a/h) ve PCL/GelA çözeltisi (%10, a/h; 1:1 a/a) oda sıcaklığında HFIP içerisinde hazırlanmıştır. Dikey elektroğirme yönteminde kullanılan sistem parametreleri, şırınga pompası kullanılarak akış hızı PCL için 0.1 ml sa^{-1} ; PCL/GelA için 7 ml sa^{-1} , uygulanan voltaj PCL için 10kV; PCL/GelA için 9kV ve toplayıcı-iğne ucu arası uzaklık 20 cm olarak optimize edilmiştir. Tüm elektroğirme işlemleri 20G küt uçlu iğne kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen membranlar bu çalışmada kullanılmak üzere $+4 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklanmıştır (PCL, PCL/GelA).Deney öncesinde ultraviyole ışığında ve %70'lik etanol ile sterilize edilerek operasyona hazır hale getirilmiştir.



Şekil 16. Elektroğirme yöntemi ile kaplanan mini implantlar



Şekil 17. Mini implantların görüntüsü. A:Mini implant B: PCL ile kaplı mini implant
C:PCL/jelatin ile kaplı mini implant

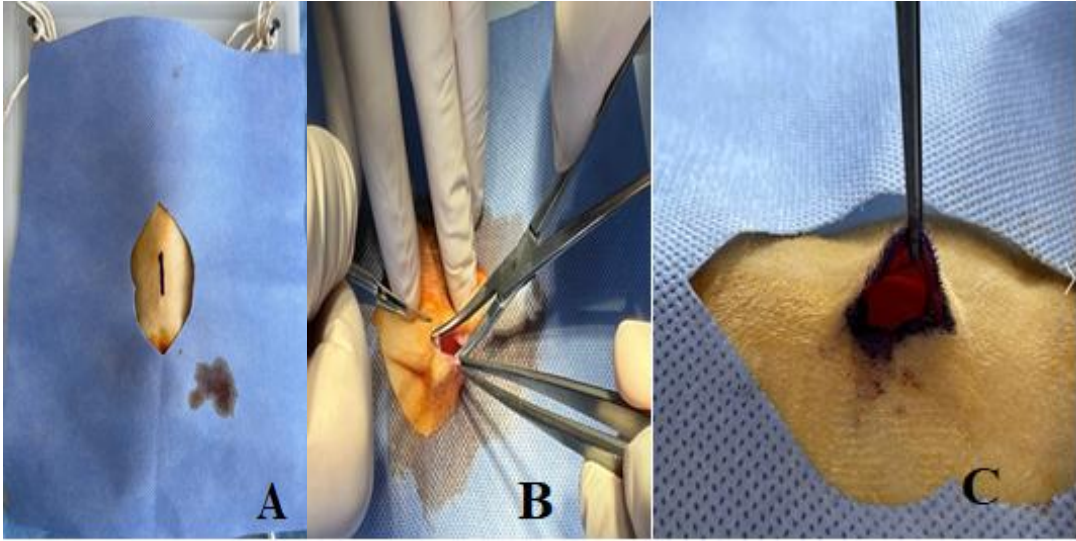
5.4. Cerrahi Yöntem

5.4.1. Anestezi

Sıçanlara cerrahi öncesi anestezi için 50 mg/kg ketamin hidroklorik asit ve 10 mg/kg ksilazin içeren karışım hazırlandı. Hazırlanan bu karışım sıçanlara intraperitoneal yolla verildi. Anestezi sağlandıktan sonra sıçanların sırtı tıraş edildi ve bu bölge Povidon iyodin ile temizlenip cerrahi alan steril bir şekilde örtüldü.

5.4.2. Cerrahi İşlem

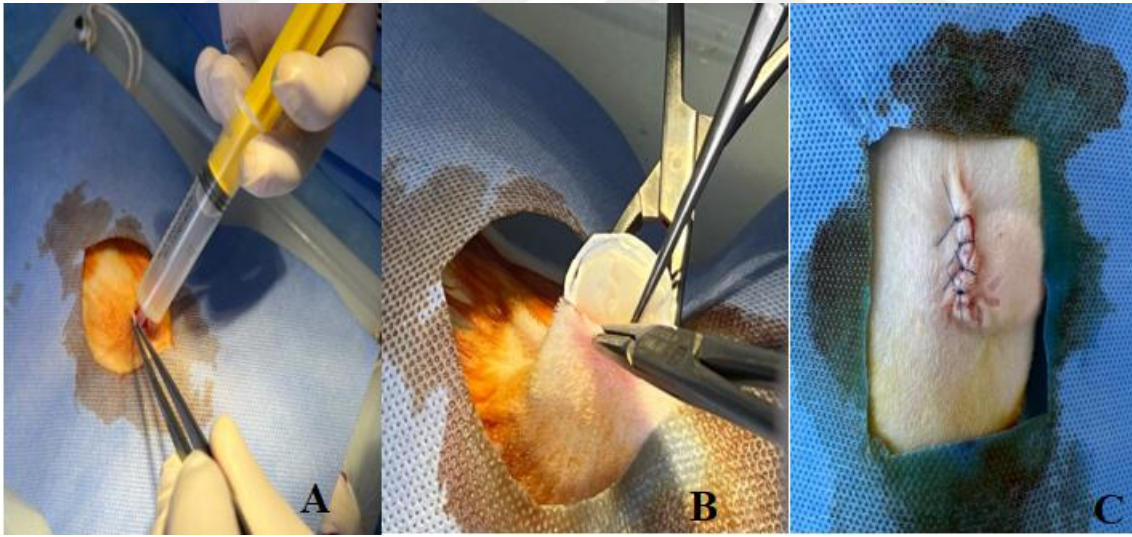
Anestezi sonrası prone pozisyonu verilen sıçanların sırt bölgesi tıraşlandı. Povidon iyodin solüsyonu ile lokal asepsi sonrası sıçanlar steril bir şekilde örtüldü. Sıçanın dorsal tarafında iliak çıkıntının 3cm üzerine denk gelecek şekilde, subskapular kemik seviyesinde orta hattın 3cm'lik vertikal cilt insizyonu yapıldı. Cilt ve cilt altı geçildikten sonra panniculus carnosus'un altına ulaşıldı ve implant yerleştirilmesi amacıyla künt diseksiyonla implant poşu hazırlandı(Şekil 18). İmplant poşu enjektör yardımıyla %0,9 izotonik sodyum klorür ile yıkandı.



A.İnsizyonun planlanması ve sıçanın cerrahi örtülerle örtülmesi B.Cilt insizyonu yapılması C.Panniculus carnosus altı planın bulunması ve mini implant için cep oluşturulması

Şekil 18. Cerrahiye hazırlık, insizyonun belirlenmesi ve implant poşunun hazırlanması

Kontrol grubu ve deney gruplarında daha önceden hazırlanan mini silikon implantlar hazırladığımız poşa yerleştirildi. Cilt ve cilt altı 4-0 prolene sütür yardımıyla tek tek primer olarak kapatıldı(Şekil 19).



A.İmplant cebinin izotonik sodyum klorür ile irrigasyonu B.Mini implantın cebe yerleştirilmesi C. İnsizyon hattının sütürize edilmesi

Şekil 19. Mini implatın oluşturulan cebe yerleştirilmesi

5.5. Hayvanların Bakımı, Takibi ve Ötenazi

Sıçanlar mini implant yerleştirildikten sonra 1 ay süre ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda takip edilmiştir. Her gruba ait sıçanlar aynı kafeste takip edilmiştir.

Sıçanlar 4 hafta süre ile seroma, hematoma, insizyon hattında kızarıklık, ayrılma ve protezin ciltten açığa çıkması gibi olabilecek komplikasyonlar yönünden takip edilmiştir.

Birinci ayın sonunda sıçanlara yüksek doz anestezi verilerek sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir. Histopatolojik incelemeler için cilt, implant ve kapsül enblok halinde çıkarılmıştır.



Şekil 20. Cilt, mini implant ve kapsülün enblok çıkartılması

5.6. Radyolojik İnceleme

4.haftanın sonunda, sıçanlara yüksek doz anestezi ile ötenazi yapıldıktan sonra histopatolojik örnekler alınmadan önce radyolojik değerlendirme yapılmıştır. Bu inceleme için Versana Active(GE Healthcare) ultrason cihazından yararlanılmıştır. Sıçanların sırtı tıraş edildikten sonra ultrason jeli kullanılarak implant poşu değerlendirilmek üzere ultrasonografi yapılmıştır.



Şekil 21. İmplant poşunun radyolojik olarak incelenmesi

5.7. Histopatolojik İncelemeler

Doku örneklerinin %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fiksasyonunu takiben, vertikal düzlemde uygun oryantasyonu sağlayacak şekilde makroskopik örneklemeler yapıldı. Dokuların makroskopik kesit yüzlerinden demonstratif makro fotoğraflar çekildi(Şekil 22). Parafine gömülü dokulardan 4 µm'lik kesitler alındı. Doku kesitleri her bir örnekten otomatik histokimya boyama cihazı ile (Ventana, Roche) Masson Trikrom (Beslab) ve Hematoksilen & Eozin (H&E) boya ile boyanarak incelendi. İncelemeler, ölçüm ve fotoğraflamalar; boyalı kesitlerin Dijital patoloji sistemi ile (3DHISTECH, Macaristan) taranması neticesinde uygun yazılımların kullanılması ile gerçekleştirildi (Şekil 23).



Şekil 22. Makroskopik olarak eksize edilen deri, deri altı dokuların kesit yüzü, kavitenin demonstrasyonu.



Şekil 23. Hematoksilen&Eozin ve Masson's Trikróm boyalı kesitlerin slayt tarayıcı ile taranıp görüntülerin uygun yazılım dâhilinde incelendiği sistem.

Histopatolojik olarak H&E boyalı kesitlerde; granülasyon dokusu varlığı, inflamasyonun tipi (akut inflamasyon, kronik non-spesifik inflamasyon ve yabancı cisim tipi inflamasyon) ve derecesi, fibröz kapsül varlığı/hücre içeriği değerlendirilirken kavite duvarının kalınlığı (μm) ölçüldü. İnflamasyonun derecesi semikantitatif skorumla değerlendirildi (0: yok, 1: minimal şiddette, 2: hafif şiddette, 3: orta şiddette, 4: şiddetli). Masson's Trikróm boyalı kesitlerde fibröz kapsül varlığı değerlendirildi ve kalınlığı (μm) ölçüldü. Diğer histopatolojik bulgular da kaydedildi (apse gelişimi, greftin iplikli yapısı vb.).

5.8. İstatiksel Analiz

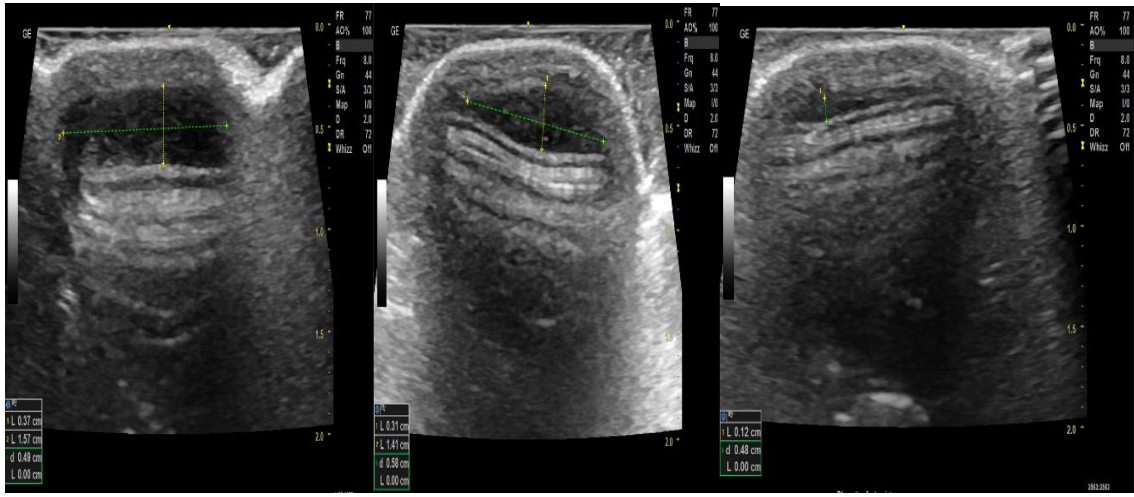
Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Sürüm 22.0, SPSS Inc. , Chicago, IL, ABD) paket programı ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılan veriler için ortalama \pm standart sapma (SS) ile normal dağılmayan veriler için ortanca (minimum-maksimum) ile birlikte ortalama \pm standart sapma (SS) ile sunuldu. Ölçümle elde edilen sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Ölçümle elde edilen sayısal veriler için araştırma grupları arasında varyansların homojenliği varsayımı Levene testi ile değerlendirildi. Araştırma grupları arasında kategorik değişkenlerin oran karşılaştırmaları çapraz tablo hücrelerindeki örneklem büyüklüklerine bağlı olarak Fisher exact testi ile gerçekleştirildi. Bağımsız 3 grup arasında ölçümle elde edilen sayısal verilerin karşılaştırılması normal dağılan veriler için Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi ile normal dağılmayan veriler için Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenen karşılaştırmalardan sonra farklılığın kaynaklandığı grupları belirlemek amacıyla ANOVA testi sonrası Tukey ve Kruskal Wallis testi sonrası Dunn-Bonferroni post-hoc ikişerli karşılaştırma testleri gerçekleştirildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık sınırı için $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Makroskopik İnceleme

Dört haftalık takip süresince deneklerde herhangi bir kayıp yaşanmamıştır. Sakrifikasyon işleminden önce sıçanlarda yapılan fizik muayene sonucunda PCL ve PCL/jelatin gruplarında birer sıçanda implant etrafında sertlik ve şişlik tespit edilmiştir. Deney süresince sıçanlarda implantın cilde açılması, cilt nekrozu, insizyon yerinde ödem, kızarıklık ve ayrılma gibi kesi yeri enfeksiyonu da düşündüren komplikasyonlara rastlanmamıştır.

6.2.Radyolojik İnceleme



Şekil 24. İmplant poşunun ultrasonografik incelenmesi

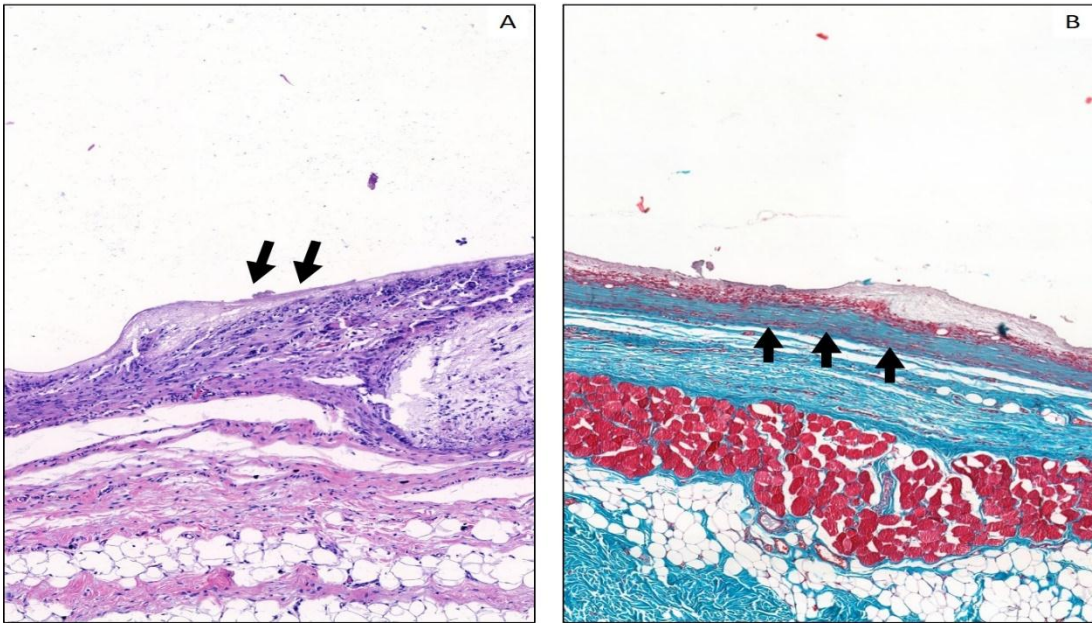
Deney sonunda yapılan ultrasonografik incelemede PCL grubunda bir adet sıçanda ve PCL/jelatin grubunda iki adet sıçanda belirgin bir şekilde seroma varlığı gösterilmiştir(Şekil 24).Diğer sıçanlarda herhangi patolojik bir görünüme rastlanmamıştır.

6.3. Histopatolojik İnceleme

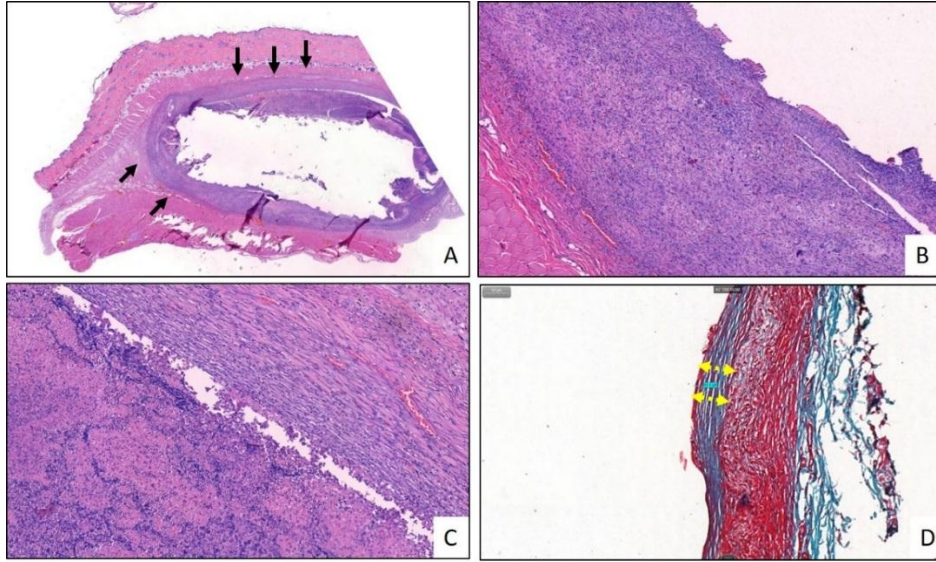
PCL grubunda bir sıçanda akut inflamasyon görüldü. Bu sıçanda şiddetli yabancı cisim tipi iltihap saptandı ve oluşan fibröz kapsül içinde yabancı cisim tipi dev hücreler görüldü(Şekil 27). Kalan dokuz sıçanda akut inflamasyon bulgusu görülmedi ve hafif şiddette yabancı cisim tipi kronik inflamasyon gözlemlendi(Şekil 26). Bu gruptaki bütün sıçanlarda yer yer kapsül oluşumu görüldü ve bu kapsülde lenfosit ve histiositler saptandı.



Şekil 25. PCL grubunun deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin boyalı kesiti: Kavite (siyah oklar).

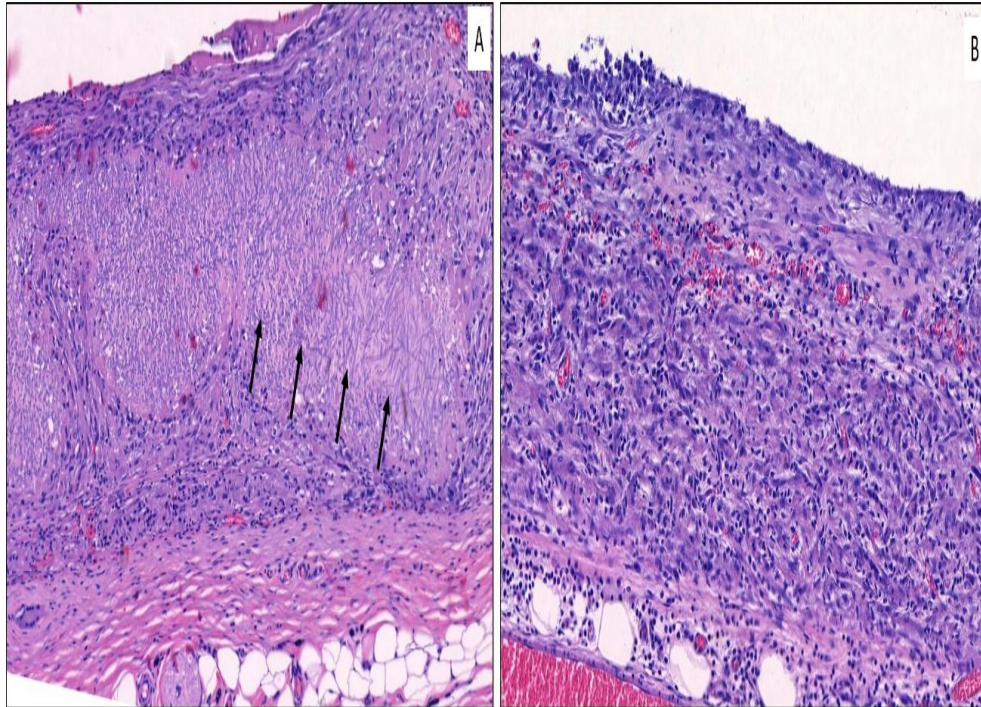


Şekil 26. PCL grubunun deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin (A) ve Masson's Trikróm (B) boyalı kesitleri: Yabancı cisim tipi hafif şiddette kronik iltihap ve fibröz kapsül gelişimi (siyah oklar).



Şekil 27. PCL grubunda akut inflamasyon görülen sıçandaki deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin (A-C) ve Masson's Trikrom (D) boyalı kesitleri: Kavite (A, siyah oklar), yabancı cisim tipi şiddetli kronik iltihap (B), apse oluşumu (C) ve fibröz kapsül gelişimi (sarı ok).

PCL/jelatin grubunda genel itibari ile orta şiddette yabancı cisim tipi kronik inflamasyon görüldü. Bu grupta diğer deney grubunda olduğu gibi yer yer fibröz kapsül gelişimine rastlandı. Bir sıçanda minimal ve başka bir sıçanda da hafif şiddette akut inflamasyon varlığı gözlemlendi. Hafif şiddette akut inflamasyon görülen sıçanda oluşan fibröz kapsülde lökosit içeren inflamatuvar hücreler görüldü.

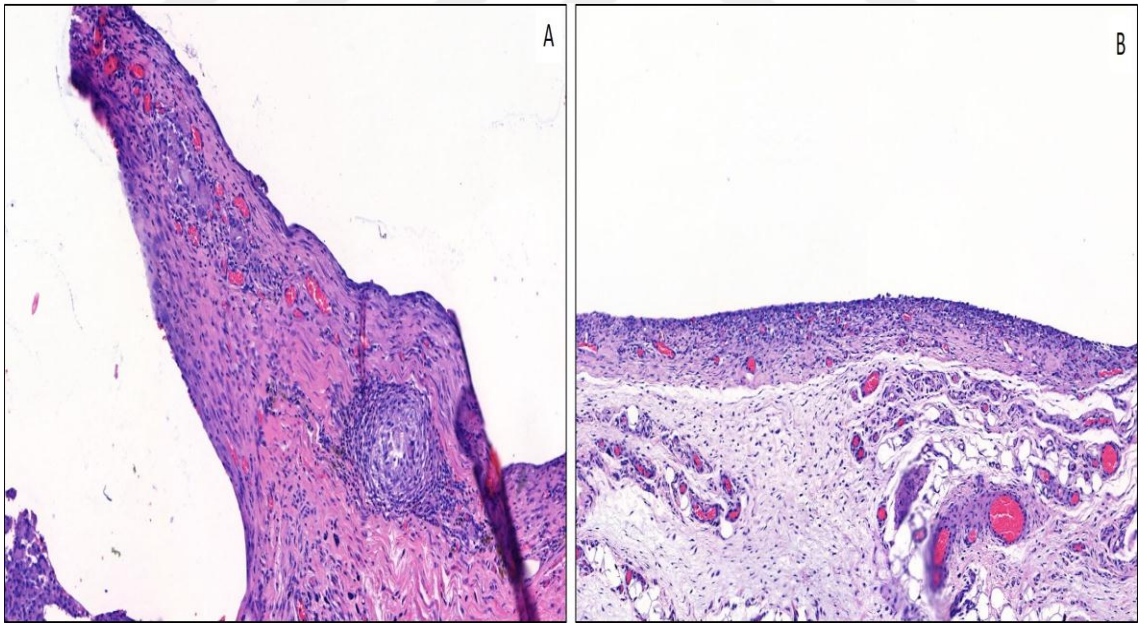


Şekil 28. PCL/jelatin grubunun deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin boyalı kesitleri: Kavite ipliksi greft materyali (A, siyah oklar), orta şiddette yabancı cisim tipi kronik iltihap (B).

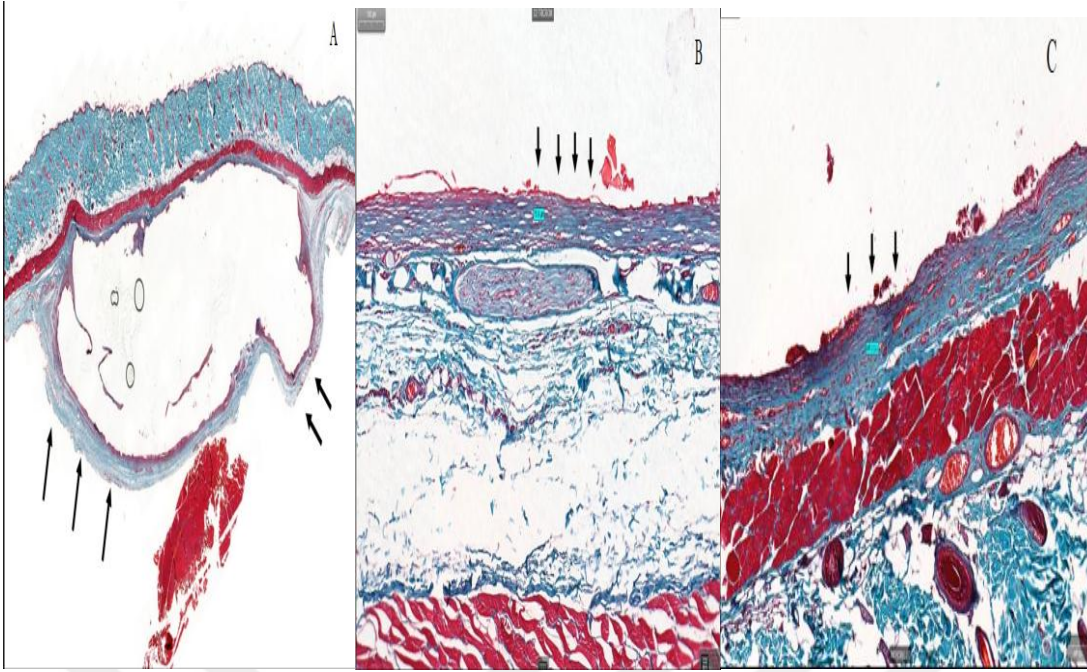


Şekil 29. PCL/jelatin grubunun deri, deri altı dokusunun Masson's Trikrom boyalı kesiti: Fibröz kapsül gelişimi (siyah oklar).

Kontrol grubunda hiçbir sıçanda akut inflamasyon saptanmadı. Bütün sıçanlarda diğer gruplardan farklı olarak minimal düzeyde kronik nonspesifik inflamasyon görüldü.



Şekil 30. Kontrol grubunun deri, deri altı dokusunun Hematoksilen&Eozin boyalı kesitleri: Hafif şiddette yabancı cisim tipi iltihap (A) ve minimal şiddette kronik non-spesifik iltihap (B).



Şekil 31. Kontrol grubunun deri, deri altı dokusunun Masson's Trikrom boyalı kesitleri: Kavite (A, siyah oklar), fibröz kapsül gelişimi (B), (C) (siyah oklar).

6.4. İstatiksel Analiz

Her bir grupta (Kontrol, PCL ve PCL/jelatin) 10 deney hayvanı verisi olmak üzere toplam 30 sıçan verisi istatistiksel olarak analiz edildi.

Araştırma grupları arasında akut ve kronik nonspesifik inflamasyon skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 7'de gösterildi. Kontrol grubunda hiçbir sıçanda akut inflamasyon görülmedi. PCL grubunda 1 (%10) sıçanda hafif düzeyde akut inflamasyon görüldü. PCL/jelatin grubunda ise 1 (%10) sıçanda minimal ve 1 (%10) sıçanda hafif düzeyde akut inflamasyon görüldü. Gruplar arasında akut inflamasyon skorlarının dağılımları istatistiksel olarak benzerdi ($P=0,754$; Tablo 7).

Kontrol grubunun tamamında (%100) minimal düzeyde kronik nonspesifik inflamasyon görüldü. PCL ve PCL/jelatin gruplarında hiçbir sıçanda kronik nonspesifik inflamasyon görülmedi (Tablo 7). Gruplar arasında kronik nonspesifik inflamasyon skorlarının dağılımları anlamlı farklı idi ($P<0,001$; Tablo 7).

Tablo 7. Araştırma grupları arasında inflamasyon görülme oranlarının karşılaştırılması

		Grup			Toplam	P değeri
		Kontrol	PCL	PCL/Jelatin		
Akut inflamasyon	Yok	10 (%100)	9 (%90)	8 (%80)	27 (%90)	0,754 ^a
	Minimal	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	1 (%3,3)	
	Hafif	0 (%0)	1 (%10)	1 (%10)	2 (%6,7)	
Kronik nonspesifik inflamasyon	Yok	0 (%0)	10 (%100)	10 (%100)	20 (%66,7)	<0,001 ^a
	Minimal	10 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%33,3)	
Toplam		10 (%100)	10 (%100)	10 (%100)	30 (%100)	

^aFisher exact test

Araştırma grupları arasında granülasyon dokusu görülmesi, yabancı cisim reaksiyonu ve fibröz kapsül ölçüm oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 8'de gösterildi.

Araştırma gruplarının tamamında granülasyon dokusu bulunmaktaydı. Gruplar arasında granülasyon dokusu bulunma oranları istatistiksel olarak benzer dağılmaktaydı ($P=1,000$).

Kontrol grubunda 7 (%70) sıçanda minimal düzeyde yabancı cisim reaksiyonu görüldü. PCL grubunda 9 (%90) sıçanda hafif düzeyde ve 1 (%10) sıçanda şiddetli düzeyde yabancı cisim reaksiyonu görüldü. PCL/jelatin grubunda ise 9 (%90) sıçanda orta düzeyde ve 1 (%10) sıçanda şiddetli düzeyde yabancı cisim reaksiyonu görüldü. Gruplar arasında yabancı cisim reaksiyonu skorlarının dağılımları anlamlı farklı idi ($P<0,001$; Tablo 8). Post-hoc ikişerli grup karşılaştırmalarına göre kontrol ile PCL, kontrol ile PCL/jelatin ve PCL ile PCL/ jelatin grupları arasında oran dağılımları anlamlı farklı idi (Sırasıyla, $P<0,001$; $P<0,001$; $P<0,001$).

Tablo 8. Araştırma grupları arasında granülasyon dokusu görülmesi ve yabancı cisim reaksiyonu oranlarının karşılaştırılması

		Grup			Toplam	P değeri
		Kontrol	PCL	PCL/Jelatin		
Granülasyon dokusu	Yok	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1,000 ^a
	Var	10 (%100)	10 (%100)	10 (%100)	30 (%100)	
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	3 (%30)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%10)	<0,001 ^a
	Minimal	7 (%70)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%23,3)	
	Hafif	0 (%0)	9 (%90)	0 (%0)	9 (%30)	
	Orta	0 (%0)	0 (%0)	9 (%90)	9 (%30)	
	Şiddetli	0 (%0)	1 (%10)	1 (%10)	2 (%6,7)	
Toplam		10 (%100)	10 (%100)	10 (%100)	30 (%100)	

^aFisher exact test

Araştırma grupları arasında kapsül içinde lenfosit, histiosit ve lökosit görülme oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 9’da gösterildi.

Gruplardaki sıçanların tamamında lenfosit vardı. Gruplarda lenfosit bulunma oranları istatistiksel olarak benzer dağılmaktaydı ($P=1,000$; Tablo 9).

Kontrol grubunda 7 (%70) sıçanda, PCL grubunda 9 (%90) sıçanda ve PCL/jelatin grubunun tamamında (%100) histiosit vardı. Gruplar arasında histiosit bulunma oranları istatistiksel olarak benzer dağılmaktaydı ($P=0,286$; Tablo 9).

Kontrol ve PCL grubunda lökosit bulunmazken, PCL/ jelatin grubunda 1 (%10) sıçanda lökosit vardı. Gruplar arasında lökosit bulunma oranları istatistiksel olarak benzer dağılmaktaydı ($P=1,000$; Tablo 9).

Tablo 9. Araştırma grupları arasında kapsül içindeki lenfosit, histiosit, ve lökosit oranlarının karşılaştırılması

		Grup			Toplam	P değeri
		Kontrol	PCL	PCL/ Jelatin		
Lenfosit	Yok	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1,000 ^a
	Var	10 (%100)	10 (%100)	10 (%100)	30 (%100)	
Histiosit	Yok	3 (%30)	1 (%10)	0 (%0)	4 (%13,3)	0,286 ^a
	Var	7 (%70)	9 (%90)	10 (%100)	26 (%86,7)	
Lökosit	Yok	10 (%100)	10 (%100)	9 (%90)	29 (%96,7)	1,000 ^a
	Var	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	1 (%3,3)	
Toplam		10 (%100)	10 (%100)	10 (%100)	30 (%100)	

^aFisher exact test

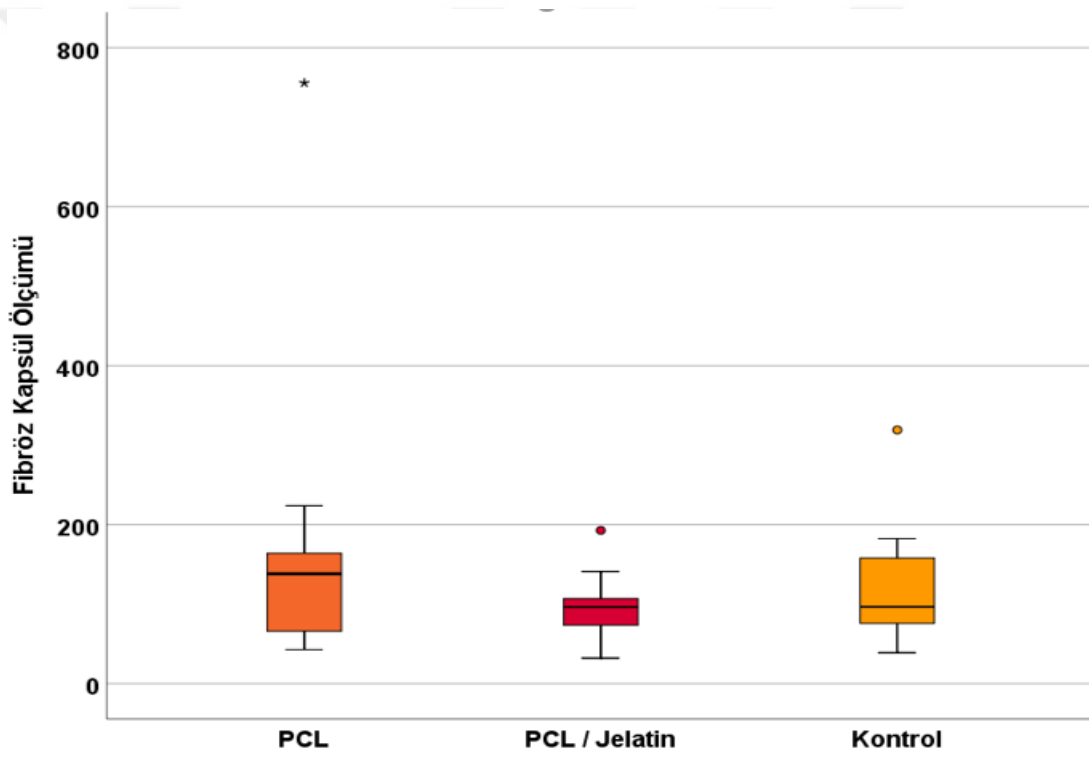
Araştırma grupları arasında fibröz kapsül ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 10’da sunuldu. Gruplar arasında fibröz kapsül ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($P=0,628$; Tablo 10).

Tablo 10. Araştırma grupları arasında fibröz kapsül ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular

	n	Medyan (min-max)	Ortalama ± SS	P değeri
Kontrol (1)	10	96,65 (38,8 – 319,1)	123,7 ± 81,48	0,628 ^a H(2)=0,932
PCL (2)	10	138,25 (42,8 – 755,6)	183,2 ± 208,7	
PCL/Jelatin (3)	10	96,25 (32,2 – 192,8)	97,73 ± 45,59	

^a Kruskal-Wallis test

Araştırma grupları arasında fibröz kapsül ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği Şekil 32’de sunuldu.



Şekil 32. Araştırma grupları arasında fibröz kapsül ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği

Araştırma grupları arasında kavite duvarı ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 11’de sunuldu. Gruplar arasında kavite duvarı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($P<0,001$; Tablo 11). Farklılığın kaynaklandığı grupları belirlemek için gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni post-hoc test sonuçlarına göre PCL/jelatin grubunun kavite duvarı ölçümlerinin kontrol grubunun kavite duvarı ölçümlerinden anlamlı daha yüksek olduğu belirlendi ($P<0,001$; Tablo 11). Kontrol ve PCL grupları ile PCL ve PCL/jelatin gruplarının

kavite duvarı ölçümleri arasında anlamlı fark bulunamadı ancak istatistiksel anlamlı farklılık sınırında idi (Sırasıyla, $P=0,058$; $P=0,071$; Tablo 11).

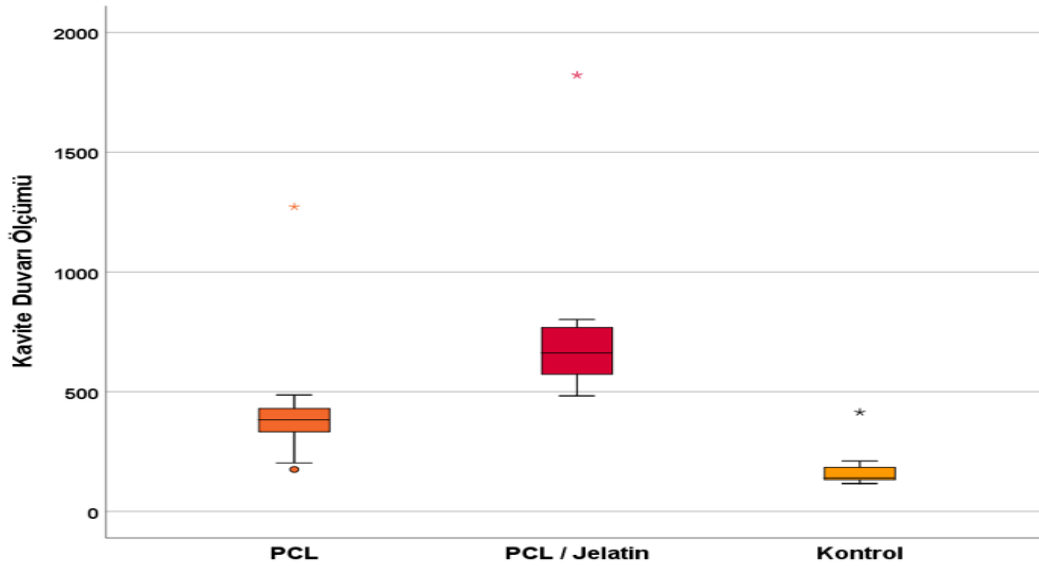
Tablo 11. Araştırma grupları arasında kavite duvarı ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular

	n	Medyan (min-max)	Ortalama \pm SS	P değeri	Post hoc P değeri
Kontrol (1)	10	140,25 (116,8 – 414,5)	176,4 \pm 88,22		
PCL (2)	10	382,6 (175,5 – 1272)	443,8 \pm 306,8	<0,001^a H(2)=21,13	1-2: 0,058 ^b 1-3: <0,001^b 2-3: 0,071 ^b
PCL/Jelatin (3)	10	661,75 (483 – 1822)	763,3 \pm 385,4		

^a Kruskal-Wallis test

^b Dunn-Bonferroni post-hoc test

Araştırma grupları arasında kavite duvarı ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği Şekil 33'te sunuldu.



Şekil 33. Araştırma grupları arasında kavite duvarı ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği

7. TARTIŞMA

2020 yılında IARC'ın sunduğu GLOBOCAN verilerine göre meme kanseri dünya genelinde en sık tanı konulan kanserdir. Genç kadınlarda yeni teşhis edilen meme kanseri vaka sayısı görülme sıklığı da iki kat artmıştır[119]. Meme kanseri için beş yıllık sağ kalım oranı iyileşmesine rağmen, hastalık yükü çoğu ülkede yüksek olmaya devam etmektedir. Bu nedenle meme rekonstrüksiyonuna yönelik talepler artmış ve son dönemde sosyal medyanın popülaritesindeki artış vücut imajına verilen önemi belirgin hale getirmiştir.

Mastektomi sonrası cerrahi meme rekonstrüksiyonu ilk kez 1895'te Vincent Czerny tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu tarihten itibaren meme rekonstrüksiyonunda birçok gelişme görülmüştür. Çok sayıda cerrahi teknik geliştirilmiştir ki bunlardan başlıcaları karın veya sırttan otolog doku flep kullanımı ve doku genişletici kullanılarak veya kullanılmayarak yapılan implant temelli meme rekonstrüksiyonudur. Rekonstrüksiyon mastektomi ile eş zamanlı veya geciktirilmiş şekillerde gerçekleşebilir. Cilt ve meme başı koruyucu mastektomilerin onkolojik olarak güvenli olduğu kanıtlandığından beri günümüzde implant ile yapılan eş zamanlı rekonstrüksiyon yöntemi giderek yaygınlaşmaktadır.

Yakın zamanda biyolojik ve sentetik meshler meme rekonstrüksiyonunda faydalı bir yardımcı olarak ortaya çıkmıştır. Buna rağmen dışardan ekstra bir mesh eklenmesi halen tartışmalı bir konudur. Geleneksel implant bazlı meme rekonstrüksiyonu ile greft kullanılarak yapılan implant bazlı meme rekonstrüksiyonunu karşılaştıran yüksek kaliteli kanıt olmaması yüzünden kullanımı cerrahların tercihi ile şekillenmiştir[120].

Biyolojik matriksler pektoralis kasın inferolateraline eklenerek inferior kutbu örter ve buraya ek destek sağlar. Ayrıca daha hızlı doku genişlemesine, daha büyük implant hacmi oluşmasına katkı sağlar ve alt kutup projeksiyonunun iyileştirilmesine yardımcı olur. Avantajlarının yanında enfeksiyon, seroma, hematoma, kapsül kontraktürü gibi komplikasyonlarını gösteren çalışmalar mevcuttur[121]. Yüksek maliyetinin yanı sıra radyoterapi ile ilişkili yan etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeplerden dolayı son zamanlarda biyolojik matrikslerle benzer rol üstlenen daha ucuz maliyetli sentetik meshlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar artmıştır.

Özellikle büyük bir mastektomi defektine iki yabancı cisim (implant ve matriks/mesh) yerleştirilmesi greft kabulü, inflamasyon ve yara iyileşmesinin önemini arttırmıştır. İyi bir matriks/mesh kanserojen olmamalı, antialerjik olmalı, kimyasal olarak inert olmalı, ihmal edilebilir düzeyde yabancı cisim reaksiyonuna sahip olmalı, mekanik gerilime karşı dayanıklı olmalı ve enfeksiyonlar için çok az risk taşımalıdır. Doğru hasta seçiminin yanı sıra, implante

edilen her bir yabancı cismin biyoyumluluğu, iyi cerrahi sonuçların temelini oluşturur[122]. Yüksek işlevsellik ve biyoyumluluğun yanı sıra düşük enfeksiyon riski olan uygun bir malzeme seçimi önemlidir. Biz bu çalışmamızda nispeten uzun bozunma süresine sahip, biyoyumlu, FDA onaylı, toksik olmayan, porlu sentetik bir polimer olan PCL ile hızlı bir şekilde bozulan ,toksik olmayan,biyoyumlu doğal bir polimer olan jelatin kullandık.

Bir biyomateryalin implantasyonundan sonra, konakçı yabancı (konakçı olmayan) materyalde devamlı bir inflamatuvar reaksiyon başlatır. Bu yanıt, yabancı cisim reaksiyonu olarak adlandırılır ve kalıcı enflamasyon, makrofaj infiltrasyonu ,yabancı cisim tipi dev hücrelerin görülmesi ve fibrotik kapsül oluşumu ile karakterize edilir. Biyomateryalin yapısı genellikle minimal inflamasyondan yabancı cisim tipi dev hücreleriyle ilişkili kronik fibrozise kadar değişebilen konakçı yanıtını belirler[123].

Biyomalzemelerin implantasyonunu takiben konakçıda görülen reaksiyonlar şunları içerir: Yaralanma ve daha sonra bunu takip eden akut inflamasyon, kronik inflamasyon, granülasyon dokusu gelişimi, yabancı cisim tipi reaksiyon ve fibrozis/fibröz kapsül oluşumudur[124]. Genel olarak, bir malzemenin doku ile biyoyumluluğu, akut ve kronik inflamatuvar yanıtı ve implantasyonu takiben çeşitli zaman dilimlerinde görülen fibröz kapsül oluşumu ile açıklanmıştır. Tipik olarak implantasyondan sonraki bir ila üç hafta içinde fibröz kapsül oluşumu görüldüğü için çalışmamızın süresi 4 hafta olarak belirlenmiştir.

Haoqing Cao ve ark. 2009 yılında yaptığı bir çalışmada elektroğirme yöntemi ile ürettikleri PCL bazlı biyomateryallerin 4.hafta sonunda hiçbir sıçanda akut ve kronik inflamasyona neden olmadığını göstermiştir[125].Yine PCL/jelatin bazlı biyomateryal ile yapılan hayvan deneyinde sıçanlarda 15.günde herhangi bir kronik inflamasyon görülmemiştir[126].Bizim çalışmamızda gruplar arasında akut inflamasyon skorlarının dağılımlarının istatistiksel olarak benzer ($P=0,754$) olması PCL ve PCL/jelatinin biyoyumluluğunu destekler niteliktedir.

Kalıcı inflamatuvar uyaranlar kronik inflamasyona yol açar. Biyomateryalin kimyasal ve fiziksel özellikleri kronik inflamasyona yol açabilse de, implant bölgesinde biyomateryalin hareket etmesi de kronik inflamasyona neden olabilir. Biyomalzemelere verilen kronik inflamatuvar yanıt, implant bölgesi ile sınırlıdır. Lenfositler ve plazma hücreleri dahil olmak üzere mononükleer hücrelerin varlığı ile görülen inflamasyon kronik inflamasyon olarak adlandırılırken, granülasyon dokusu gelişimi ile oluşan yabancı cisim reaksiyonu, implante edilmiş biyomateryallerin normal yara iyileşme yanıtı olarak kabul edilir (normal yabancı cisim reaksiyonu).Bizim çalışmamızda kontrol grubumuz diğer araştırma gruplarına göre kronik inflamasyon skoru açısından anlamlı farklı bulunmuştur($P<0,001$).PCL ve PCL/jelatin

kullanılan grupların kronik non spesifik inflamasyonu devam ettirmediği görülmüştür. Gruplar arasında granülasyon dokusu bulunma oranları istatistiksel olarak benzer dağılmaktaydı ($P=1,000$).

Yabancı cisim reaksiyonu, implante edilen materyalin şekline ve topografyasına bağlı olarak, değişen miktarlarda makrofajlar, fibroblastlar ve kılcacık damarlardan oluşan granülasyon dokusu bileşenlerinden ve yabancı cisim tipi dev hücrelerinden oluşur. Esas olarak makrofajlardan ve/veya yabancı cisim dev hücrelerinden oluşan yabancı cisim reaksiyonu, implantın ömrü boyunca doku-implant ara yüzünde kalabilir. Lin Luo ve ark. yaptığı çalışmada PCL nanofibröz meshlerin yabancı cisim reaksiyonunu azalttığı gösterilmiştir[127]. Kim. ve ark yaptığı hayvan deneyinde tasarlanan PCL iskelesinin rinoplastide biyouyumlu bir materyal olabileceği bildirmiştir[128]. Yine başka bir çalışmada M. Dieterich ve ark. sentetik bir mesh olan TiLOOP® Bra kullanarak yaptıkları implant ile meme rekonstrüksiyonunda, histolojik olarak hafif bir inflamasyon görmüş ve TiLOOP® Bra'nın iyi bir biyouyumluluğunun olduğunu göstermiştir[129]. Bizim çalışmamızda gruplar arasında yabancı cisim reaksiyonu skorlarının dağılımları anlamlı farklı idi ($P<0,001$). En düşük yabancı cisim reaksiyonu kontrol grubunda görülürken en yüksek yabancı cisim reaksiyonu PCL/jelatin grubunda görüldü. Bei Feng ve arkadaşlarının elektroegirme yöntemiyle ürettikleri PCL/jelatin membranı kullanarak yaptıkları bir hayvan deneyinde çalışmanın birinci ayında görülen inflamasyonun üçüncü ve altıncı ayda azaldığını göstermişlerdir[130]. Daha uzun yapılacak hayvan deneyleriyle bu inflamasyonun azalmasını öngörmekteyiz.

Biyomateryallerin konakçı dokuda gösterdiği son yanıt genellikle fibrozis veya fibröz kapsül oluşumudur. Fibröz kapsülün oluşumu implante edilen biyomalzemenin özelliklerine bağlıdır. Fibröz kapsülün kalınlığı implantın işlevselliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Daha az porlu biyomateryaller yoğun kapsül formasyonu oluşumunu uyarırlar bu sebeple daha porlu biyomateryaller fibröz kapsül kalınlığını azaltabilir. Tina Navaei ve ark. yaptığı hayvan deneyi çalışmasında PCL/jelatin biyomateryalinin PCL'e göre kapsül kalınlığını azalttığını göstermişlerdir. Bunun sebebinin de diğer materyallere göre porlarının daha küçük olması olabileceği belirtilmiştir[131]. Klinik olarak kapsüller kontraktür, implant çevresinde fibröz bir kapsül oluşumu olarak tanımlanır; bu kapsül, giderek kalınlaştıkça implantı sıkıştırarak çevredeki derinin şekline bozan sert bir meme oluşmasına neden olur. Etiyoloji net olmasa da, bazı araştırmacılar bunun hematoma gibi kan ürünleri tarafından başlatıldığına inanırken, diğerleri büyük olasılıkla duktal meme dokusu veya cilt kaynaklı bakteri kolonizasyonundan kaynaklı enfeksiyon ve kronik inflamasyon sebebiyle oluştuğunu düşünmektedir[132, 133]. Baker sınıflandırma sistemi, klinik bir ortamda kapsül

kontraktürünün şiddetini değerlendirmek için I ila IV arasında değişen sınıflarla kullanılır. Klinik olarak anlamlı bir sonuç genellikle yalnızca Baker sınıfı III (orta sertlik) veya IV (septomatik ve şiddetli sertlik) ile ilişkilidir. Sentetik mesh ile yapılan meme rekonstrüksiyonlarında kapsül kontraktürü ile ilgili yapılan çalışmalarda Tessler ve ark. revizyon gerektiren en düşük kontraktür oranını %1,3 ile bildirirken, Kim ve Cho'nun yaptığı çalışmada ağrıya yol açan en yüksek ciddi kontraktür oranı %8,6'dır[134]. Rietjens ve ark. %68.4 ile en yüksek kapsül kontraktürü oranını bildirmiştir; ancak bunların yalnızca %13,7'si Baker sınıfı III veya IV olarak derecelendirilmiştir[135]. Loustau ve ark. kapsüller kontraktürü bildirmeyen tek yazarlardı[136].Bizim yaptığımız çalışmada kapsül kalınlığı en düşük PCL/jelatin (Ort±SS= 97,73 ± 45,59) grubunda olmakla beraber gruplar arasında fibröz kapsül ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunamadı ($P=0,628$).

Bizim çalışmamızda histopatolojik incelemeler sonucunda üç grupta da implant etrafında oluşan kapsüldeki inflamatuvar hücre dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. PCL grubunda bir sığanda yabancı cisim tipi dev hücrelere rastlanıldı. Lenfosit ve histiosit varlığı minimal bir inflamasyon göstergesi olarak bütün gruplarda gözlenmekle birlikte yabancı cisim tipi dev hücrelerin görülmemesi kullanılan PCL ve PCL/jelatinin biyouyumluluğunu destekler niteliktedir[137, 138].

Çalışmamızda subkutan yerleştirdiğimiz implantların etrafında granülasyon dokusunu ve fibrozis alanlarını kapsayan reaksiyonel bir fibroglandüler alan gördük ve bunu patoloji kesitlerinde en kalın olduğu yerden ölçerek kavite kalınlığı olarak adlandırdık. PCL/Jelatin grubunun kavite duvarı ölçümlerinin kontrol grubunun kavite duvarı ölçümlerinden anlamlı daha yüksek olduğu belirlendi ($P<0,001$).Bunun jelatinin hızlı bozunması nedeniyle makrofaj infiltrasyonuna, devam eden fagositik bozunma ve aşırı kollajen birikimine bağlı olduğunu düşünmekteyiz[139].Ayrıca jelatin doğal bir polimer olmasına rağmen, yabancı cisim reaksiyonu kaçınılmazdır.Çalışmamızda subkutan implantasyondan sonra, jelatinde birçok infiltre inflamatuvar hücre gözlenmiştir, ancak makrofaj fenotipi ve fibröz kapsülün kalınlığı üzerine hiçbir etkisi olmamıştır. Bu yönden de literatürde benzer çalışmalar bulunmaktadır[140, 141].

Seroma ve hematoma, meme rekonstrüksiyonu ile ilişkili yaygın olarak ortaya çıkan komplikasyonlardır ve her ikisi de enfeksiyon ve doku nekrozu riskinde artışa yol açabilir ki bu durum doku genişletici veya implant delinmesi riskini taşır. Dieterich ve ark. sentetik mesh (TiLOOP) kullanımına ilişkin bugüne kadarki en büyük ($n = 207, 231$ vaka) ve dolayısıyla belki de en güvenilir çalışmasının sonucu, %4,8'lik bir seroma oranı ortaya koydu ancak sadece

%1,4'ü revizyon gerektirdi[142].Bizim çalışmamızda deney sonunda yapılan ultrasonografi ile 3 sıçanda seroma tespit edilmiştir.

Çalışmamızda görülen kısıtlılıklar hemen her hayvan deneyinde görülen sıçanların iyileşme mekanizmasının insanlarınkinden farklı olması ve cerrahi esnasında tam olarak istenilen sterilitenin sağlanamamasıdır. Fibröz kapsülün in vivoda bir ila üç hafta içinde oluştuğu göz önüne alındığında yapılacak daha uzun süreli çalışmalarla kullanılan materyallerin biyoyumluluğu ile ilgili daha fazla bilgi edinilebilir.



8.SONUÇ VE ÖNERİLER

İmplant ile yapılan meme rekonstrüksiyonlarının gün geçtikçe yaygınlaşması ile birlikte meshlerin kullanımı da yaygınlaşmıştır. Bu amaçla çalışmamızda PCL ve PCL/jelatin tabanlı materyallerin biyouyumluluğu sıçan modelinde 4 haftalık süre boyunca incelenmiştir.

Erken dönemde PCL'in konakçıda akut, kronik inflamasyona neden olmaması ve hafif bir yabancı cisim reaksiyonuna sebep olması nedeniyle in vivo çalışmalara uygun olduğu düşünülmektedir. Çalışma sonunda gruplar arasında kapsül kalınlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kapsül oluşumunun kronik inflamatuvar bir süreç olduğu göz önüne alındığında daha geniş ve uzun süreli hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Yabancı cisim reaksiyonu 4.hafta sonunda en çok PCL/jelatin grubunda görüldü. Yabancı cisim reaksiyonunun implante edilen materyalin yapısına ve topografyasına bağlı olduğu göz önüne alındığında, gelecekte PCL/jelatin ile ilgili daha ayrıntılı in vivo ve ex vivo testler yapılması materyal ile konakçı arasındaki ilişkiyi anlamak açısından daha çok bilgi verebilir.

Sentetik mesh veya biyolojik matrikslerin meme rekonstrüksiyonunda kullanımı günümüzde hala üzerinde fikirbirliği sağlanmış bir konu değildir. Nispeten ucuz üretim yöntemi olan ve FDA onaylı bu polimerlerin daha kapsamlı çalışmalarla birlikte ileride insanlarda implant ile yapılan meme rekonstrüksiyonlarında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

9.KAYNAKLAR

1. Turkey Source: Globocan 2020. 2020; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>.
2. Radecka, B. and M. Litwiniuk, *Breast cancer in young women*. Ginekologia polska, 2016. **87**(9): p. 659-663.
3. Reich, M., A. Lesur, and C. Perdrizet-Chevallier, *Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature*. Breast cancer research and treatment, 2008. **110**(1): p. 9-17.
4. Ter Louw, R.P. and M.Y. Nahabedian, *Prepectoral breast reconstruction*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2017. **140**(5S): p. 51S-59S.
5. Gentile, P., et al., *Polymeric membranes for guided bone regeneration*. Biotechnology journal, 2011. **6**(10): p. 1187-1197.
6. Wei, L.-G., et al., *A gelatin/collagen/polycaprolactone scaffold for skin regeneration*. PeerJ, 2019. **7**: p. e6358.
7. Kundu, J., et al., *An additive manufacturing-based PCL–alginate–chondrocyte bioprinted scaffold for cartilage tissue engineering*. Journal of tissue engineering and regenerative medicine, 2015. **9**(11): p. 1286-1297.
8. Pok, S., et al., *A multilayered scaffold of a chitosan and gelatin hydrogel supported by a PCL core for cardiac tissue engineering*. Acta biomaterialia, 2013. **9**(3): p. 5630-5642.
9. Jwa, S.-J., et al., *Breast Tissue Restoration after the Partial Mastectomy Using Polycaprolactone Scaffold*. Polymers, 2022. **14**(18): p. 3817.
10. Breasted, J.H., *The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes*. 1930.
11. Sanders-Goebel, P., *Crisis and controversy: historical patterns in breast cancer surgery*. Canadian bulletin of medical history, 1991. **8**(1): p. 77-90.
12. Cotlar, A.M., J.J. Dubose, and D.M. Rose, *History of surgery for breast cancer: radical to the sublime*. Current surgery, 2003. **60**(3): p. 329-337.
13. Health, N.I.o., *NIH consensus statement: treatment of early-stage breast cancer 18–21 June 1990; 8 (6): 1–19*. 2013.
14. Audretsch, W. *Onco-plastic surgery: "target" volume reduction (BCT-mastopexy), lumpectomy reconstruction (BCT-reconstruction) and flap-supported operability in breast cancer*. in *Proceedings 2nd European Congress on Senology, October 2-6, 1994; Vienna/Bologna: Moncuzzi*. 1994.
15. GOLDWYN, R.M. and R.M. Goldwyn, *Vincenz Czerny and the beginnings of breast reconstruction*. Plastic and reconstructive surgery, 1978. **61**(5): p. 673-681.
16. Hartrampf, C., M. Schefflan, and P.W. Black, *Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap*. Plastic and reconstructive surgery, 1982. **69**(2): p. 216-225.
17. Radovan, C., *Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander*. Plastic and reconstructive surgery, 1982. **69**(2): p. 195-208.
18. Koshima, I. and S. Soeda, *Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle*. British journal of plastic surgery, 1989. **42**(6): p. 645-648.
19. Khan, Y.S. and H. Sajjad, *Anatomy, Thorax, Mammary Gland*. 2019.
20. Halim, A., *Human anatomy: female pelvis and breast*. 2009: IK International Pvt Ltd.
21. Dalley, A.F. and A.M. Agur, *Clinically oriented anatomy*. Vol. 4. 1999: Lippincott Williams & Wilkins.
22. Bland, K.I., E.M. Copeland III, and V.S. Klimberg, *Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites*, in *The breast*. 2018, Elsevier. p. 20-36. e2.
23. McGuire, K.P., *Breast anatomy and physiology*, in *Breast Disease*. 2016, Springer. p. 1-14.
24. *Diseases of the Breast*. By C. D. Haagensen, M.D., Columbia. Second edition. 10½ × 7½ in. Pp. 829 + xvi. Illustrated. 1971. London: W. B. Saunders Company Ltd. £14-90. British Journal of Surgery, 2005. **59**(2): p. 163-163.

25. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
26. Özmen, V., T. Özmen, and V. Doğru, *Breast cancer in Turkey; an analysis of 20.000 patients with breast cancer*. European journal of breast health, 2019. **15**(3): p. 141.
27. Society, A.C., *Breast cancer facts & figures 2019–2020*. Am Cancer Soc, 2019: p. 1-44.
28. Tryggvadóttir, L., et al., *Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study*. American journal of epidemiology, 2001. **154**(1): p. 37-42.
29. Eliassen, A.H., et al., *Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer*. Jama, 2006. **296**(2): p. 193-201.
30. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., *Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence*. The Lancet, 2019. **394**(10204): p. 1159-1168.
31. Feigelson, H.S., et al., *Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2004. **13**(2): p. 220-224.
32. modifiable Modifiable, N., *Contribution to Breast Cancer Prevention for Women: A Challenge for Pharmacists*. US Pharmacist, 2014. **39**(9): p. 35-39.
33. Tan, P.H., et al., *The 2019 WHO classification of tumours of the breast*. Histopathology, 2020.
34. Makki, J., *Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance*. Clinical medicine insights: Pathology, 2015. **8**: p. CPath. S31563.
35. Malhotra, G.K., et al., *Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers*. Cancer biology & therapy, 2010. **10**(10): p. 955-960.
36. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
37. Weigelt, B., F.L. Baehner, and J.S. Reis-Filho, *The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2010. **220**(2): p. 263-280.
38. Provenzano, E. and S.-F. Chin, *Molecular Classification and Testing of Breast Carcinoma, in Breast Pathology*. 2017, Springer. p. 215-231.
39. Kittaneh, M., A.J. Montero, and S. Glück, *Molecular profiling for breast cancer: a comprehensive review*. Biomarkers in cancer, 2013. **5**: p. BIC. S9455.
40. Giuliano, A.E., et al., *Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA: a cancer journal for clinicians, 2017. **67**(4): p. 290-303.
41. Manasseh, D. and S. Willey, *Invasive carcinoma: mastectomy and staging the axilla*. Surgery of the breast, 2006. **1**: p. 132-139.
42. Ivens, D., et al., *Assessment of morbidity from complete axillary dissection*. British journal of cancer, 1992. **66**(1): p. 136-138.
43. Cabanas, R.M., *An approach for the treatment of penile carcinoma*. Cancer, 1977. **39**(2): p. 456-466.
44. Kaufman, C.S., *Increasing role of oncoplastic surgery for breast cancer*. Current Oncology Reports, 2019. **21**(12): p. 1-10.
45. Franceschini, G., et al., *Conservative and radical oncoplastic approaches in the surgical treatment of breast cancer*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2008. **12**(6): p. 387-96.
46. Savalia, N.B. and M.J. Silverstein, *Oncoplastic breast reconstruction: patient selection and surgical techniques*. Journal of Surgical Oncology, 2016. **113**(8): p. 875-882.
47. Weber, W.P., et al., *First international consensus conference on standardization of oncoplastic breast conserving surgery*. Breast Cancer Research and Treatment, 2017. **165**(1): p. 139-149.
48. BASO, A.o.B.S.a., *Association of Breast Surgery at BAPRAS; Training Interface Group in Breast Surgery, Baildam A, Bishop H, Boland G, Dalglis M, Davies L, Fatah F, Gooch H. Harcourt D, Martin L, Rainsbury D, Rayter Z, Sheppard C, Smith J, Weiler-Mithoff E, Winstanley J, Church*

- J. Oncoplastic breast surgery--a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol*, 2007. **33**(Suppl 1): p. S1-23.
49. Habibi, M., et al., *Oncoplastic breast reconstruction: should all patients be considered?* *Surgical Oncology Clinics*, 2018. **27**(1): p. 167-180.
 50. Reaby, L.L., *Breast restoration decision making*. *Plastic Surgical Nursing*, 1999. **19**(1): p. 22.
 51. Cordeiro, P.G., *Breast reconstruction after surgery for breast cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(15): p. 1590-1601.
 52. Saulis, A.S., T.A. Mustoe, and N.A. Fine, *A retrospective analysis of patient satisfaction with immediate postmastectomy breast reconstruction: comparison of three common procedures*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2007. **119**(6): p. 1669-1676.
 53. Sahoo, S., et al., *Anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule: a case report and review of the literature*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2003. **127**(3): p. e115-e118.
 54. Cordeiro, P.G., et al., *Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants*. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2020. **73**(5): p. 841-846.
 55. Bakanlığı, T.S., S.H.G. Müdürlüğü, and S.T.D.D. Başkanlığı, *TC Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1170 ISBN: 978-975-590-771-0*.
 56. Nahabedian, M.Y. and A.N. Mesbahi, *Breast reconstruction with tissue expanders and implants*, in *Cosmetic and reconstructive breast surgery*. 2009, Elsevier. p. 1-19.
 57. Becker, H., *One stage immediate breast reconstruction with adjustable implants*. *Surgery of the breast: principles and art*, 2006. **2**: p. 438-50.
 58. Becker, H., *The expandable mammary implant*. *Plastic and reconstructive surgery*, 1987. **79**(4): p. 631-637.
 59. Kronowitz, S.J., *Delayed-immediate breast reconstruction: technical and timing considerations*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2010. **125**(2): p. 463-474.
 60. Kronowitz, S.J., et al., *Delayed-immediate breast reconstruction*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2004. **113**(6): p. 1617-1628.
 61. Spear, S. and J. Boehmler, *Immediate two-stage breast reconstruction utilizing a tissue expander and implant*. *Surgery of the Breast: Principles and Art*. 2nd Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: p. 463-483.
 62. Alderman, A.K., et al., *Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2002. **109**(7): p. 2265-2274.
 63. Beasley, M., *Delayed two-stage expander/implant reconstruction*. *Surgery of the breast: principles and art*. Lippincott, Williams and Wilkins, 2006. **489**: p. 877-891.
 64. Pfeiffer, P., et al., *Protective effect of topical antibiotics in breast augmentation*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2009. **124**(2): p. 629-634.
 65. Mofid, M.M., et al., *Nipple-areola complex sensitivity after primary breast augmentation: a comparison of periareolar and inframammary incision approaches*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2006. **117**(6): p. 1694-1698.
 66. Adams Jr, W.P., J.L. Rios, and S.J. Smith, *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): p. 30-36.
 67. Newman, A.N. and S.P. Davison, *Effect of keller funnel on the rate of capsular contracture in periareolar breast augmentation*. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 2018. **6**(6).
 68. Moyer, H.R., et al., *Contamination in smooth gel breast implant placement: testing a funnel versus digital insertion technique in a cadaver model*. *Aesthetic Surgery Journal*, 2012. **32**(2): p. 194-199.
 69. Nahabedian, M. and P. Neligan, *Plastic surgery 4th edition*. 2017, Elsevier.
 70. Williams, C., S. ASTON, and T.D. REES, *The effect of hematoma on the thickness of pseudosheaths around silicone implants*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1975. **56**(2): p. 194-198.

71. Dudrap, E., et al. *Mondor's disease and breast plastic surgery*. in *Annales de Chirurgie Plastique et Esthetique*. 2009.
72. Handel, N., et al., *A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2006. **117**(3): p. 757-767.
73. Spear, S.L. and J.L. Baker Jr, *Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction*. *Plastic and reconstructive surgery*, 1995. **96**(5): p. 1119-23; discussion 1124.
74. Song, J.W., et al., *The effect of study design biases on the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging to detect silicone breast implant ruptures: a meta-analysis*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2011. **127**(3): p. 1029.
75. Pompei, S., et al., *The use of TIGR matrix in breast aesthetic and reconstructive surgery: is a resorbable synthetic mesh a viable alternative to acellular dermal matrices?* *Clinics in Plastic Surgery*, 2018. **45**(1): p. 65-73.
76. McKenna, A., et al., *A comparative study of titanium-coated propylene mesh with acellular dermal matrix in implant based breast reconstruction*. *European Journal of Surgical Oncology*, 2017. **43**(5): p. S47.
77. Salzberg, C.A., *Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm)*. *Annals of plastic surgery*, 2006. **57**(1): p. 1-5.
78. Forsberg, C.G., et al., *Aesthetic outcomes of acellular dermal matrix in tissue expander/implant-based breast reconstruction*. *Annals of plastic surgery*, 2014. **72**(6): p. S116-S120.
79. Nguyen, K.T., et al., *Esthetic outcomes of ADM-assisted expander-implant breast reconstruction*. *Eplasty*, 2012. **12**.
80. Parvizi, D., et al., *First Experience Using Contrast-enhanced Ultrasound to Evaluate Vascularisation of Acellular Dermal Matrices after Implant-Based Breast Reconstruction*. *The Breast Journal*, 2014. **20**(5): p. 461-467.
81. Debels, H., et al., *Dermal matrices and bioengineered skin substitutes: a critical review of current options*. *Plastic and reconstructive surgery Global open*, 2015. **3**(1).
82. Bank, J., et al., *Economic analysis and review of the literature on implant-based breast reconstruction with and without the use of the acellular dermal matrix*. *Aesthetic plastic surgery*, 2013. **37**(6): p. 1194-1201.
83. Israeli Ben-noon, H., et al., *The effect of acellular dermal matrix on drain secretions after immediate prosthetic breast reconstruction*. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 2013. **47**(4): p. 308-312.
84. Weichman, K.E., et al., *Sterile "ready-to-use" AlloDerm decreases postoperative infectious complications in patients undergoing immediate implant-based breast reconstruction with acellular dermal matrix*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2013. **132**(4): p. 725-736.
85. Hartzell, T.L., et al., *The use of human acellular dermal matrix for the correction of secondary deformities after breast augmentation: results and costs*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2010. **126**(5): p. 1711-1720.
86. Israeli, R., *Complications of acellular dermal matrices in breast surgery*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2012. **130**(5S-2): p. 159S-172S.
87. Jacobs, J.M. and C.A. Salzberg, *Implant-based breast reconstruction with meshes and matrices: biological vs synthetic*. *British Journal of Hospital Medicine*, 2015. **76**(4): p. 211-216.
88. Liu, D.Z., et al., *Comparison of outcomes using AlloDerm versus FlexHD for implant-based breast reconstruction*. *Annals of Plastic Surgery*, 2014. **72**(5): p. 503-507.
89. Becker, S., et al., *AlloDerm versus DermaMatrix in immediate expander-based breast reconstruction: a preliminary comparison of complication profiles and material compliance*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2009. **123**(1): p. 1-6.
90. Brooke, S., et al., *Complications in tissue expander breast reconstruction: a comparison of AlloDerm, DermaMatrix, and FlexHD acellular inferior pole dermal slings*. *Annals of plastic surgery*, 2012. **69**(4): p. 347-349.
91. Pozner, J.N., J.B. White, and M.I. Newman, *Use of porcine acellular dermal matrix in revisionary cosmetic breast augmentation*. *Aesthetic surgery journal*, 2013. **33**(5): p. 681-690.

92. Logan Ellis, H., et al., *Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: a literature review*. World journal of surgical oncology, 2016. **14**(1): p. 1-9.
93. Tessler, O., et al., *Beyond biologics: absorbable mesh as a low-cost, low-complication sling for implant-based breast reconstruction*. Plastic and reconstructive surgery, 2014. **133**(2): p. 90e-99e.
94. Haynes, D.F. and J.C. Kreithen, *Vicryl mesh in expander/implant breast reconstruction: long-term follow-up in 38 patients*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2014. **134**(5): p. 892-899.
95. Hunsicker, L.M. and C.A. Salzberg, *Acellular dermal matrix-assisted direct-to-implant breast reconstruction and capsular contracture: a 12-year experience*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2014. **134**(4S-1): p. 82-83.
96. Scheidbach, H., et al., *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*. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques, 2004. **18**(2): p. 211-220.
97. Dieterich, M., et al., *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): p. 1225-1230.
98. Nguyen-Sträuli, B.D., et al., *Prepectoral implant-based breast reconstruction with TiLOOP® Bra Pocket—a single-centre retrospective study*. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2022. **75**(1): p. 104-111.
99. Dieterich, M. and A. Faridi, *Biological matrices and synthetic meshes used in implant-based breast reconstruction—a review of products available in Germany*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2013. **73**(11): p. 1100-1106.
100. Becker, H. and J.G. Lind, *The use of synthetic mesh in reconstructive, revision, and cosmetic breast surgery*. Aesthetic plastic surgery, 2013. **37**(5): p. 914-921.
101. Pukancsik, D., et al., *Clinical experiences with the use of ULTRAPRO® mesh in single-stage direct-to-implant immediate postmastectomy breast reconstruction in 102 patients: a retrospective cohort study*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2017. **43**(7): p. 1244-1251.
102. Fine, N.A., et al., *SERI surgical scaffold, prospective clinical trial of a silk-derived biological scaffold in two-stage breast reconstruction: 1-year data*. Plastic and reconstructive surgery, 2015. **135**(2): p. 339-351.
103. Gümüşderelioglu, M., *Biyomalzemeler*. Bilim ve Teknik Dergisi, TÜBİTAK, Temmuz özel sayısı, 2002.
104. Abdul-Al, M., A. Zaernia, and F. Sefat, *Biomaterials for breast reconstruction: Promises, advances, and challenges*. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2020. **14**(11): p. 1549-1569.
105. Kohn, J., et al., *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. Ratner, BD, 1996: p. 64-72.
106. Zarei, F. and H. Daraee, *Recent progresses in breast reconstruction: stem cells, biomaterials, and growth factors*. Drug Research, 2018. **68**(06): p. 311-316.
107. Pitt, C.G., *Poly-ε-caprolactone and its copolymers*. Drugs and the pharmaceutical sciences, 1990. **45**: p. 71-120.
108. Lee, K., et al., *Characterization of nano-structured poly (ε-caprolactone) nonwoven mats via electrospinning*. polymer, 2003. **44**(4): p. 1287-1294.
109. Zhang, Y., et al., *Electrospinning of gelatin fibers and gelatin/PCL composite fibrous scaffolds*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 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, 2005. **72**(1): p. 156-165.
110. Venugopal, J., et al., *In vitro study of smooth muscle cells on polycaprolactone and collagen nanofibrous matrices*. Cell biology international, 2005. **29**(10): p. 861-867.
111. Shin, M., et al., *Contractile cardiac grafts using a novel nanofibrous mesh*. Biomaterials, 2004. **25**(17): p. 3717-3723.

112. Azimi, B., et al., *Poly (ϵ -caprolactone) fiber: an overview*. Journal of Engineered Fibers and Fabrics, 2014. **9**(3): p. 155892501400900309.
113. Guarino, V., et al., *Polylactic acid fibre-reinforced polycaprolactone scaffolds for bone tissue engineering*. Biomaterials, 2008. **29**(27): p. 3662-3670.
114. Ma, Z., et al., *Grafting of gelatin on electrospun poly (caprolactone) nanofibers to improve endothelial cell spreading and proliferation and to control cell orientation*. Tissue engineering, 2005. **11**(7-8): p. 1149-1158.
115. Kommareddy, S., D.B. Shenoy, and M.M. Amiji, *Gelatin nanoparticles and their biofunctionalization*. Nanotechnologies for the life sciences: Online, 2007.
116. Fellers, C.R. and F.P. Griffiths, *Jelly-Strength Measurements of Fruit Jellies by the Bloom Gelometer*. Industrial & Engineering Chemistry, 1928. **20**(8): p. 857-859.
117. Lannutti, J., et al., *Electrospinning for tissue engineering scaffolds*. Materials Science and Engineering: C, 2007. **27**(3): p. 504-509.
118. Suepueren, G., et al., *Nano fibres (Part 2)*. Textile and Apparel, 2007. **17**(2): p. 83-89.
119. Chen, Z., et al., *Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels, 1990–2017*. Breast cancer research and treatment, 2020. **180**(2): p. 481-490.
120. Dieterich, M., et al., *Patient-Report Satisfaction and Health-Related Quality of Life in TiLOOP[®] sup[®] Bra-Assisted or Implant-Based Breast Reconstruction Alone*. Aesthetic Plastic Surgery, 2015. **39**(4): p. 523.
121. Ho, G., et al., *A systematic review and meta-analysis of complications associated with acellular dermal matrix-assisted breast reconstruction*. Annals of plastic surgery, 2012. **68**(4): p. 346-356.
122. Shankaran, V., et al., *A review of available prosthetics for ventral hernia repair*. Annals of surgery, 2011. **253**(1): p. 16-26.
123. Saleh, L.S. and S.J. Bryant, *In vitro and in vivo models for assessing the host response to biomaterials*. Drug Discovery Today: Disease Models, 2017. **24**: p. 13-21.
124. Anderson, J.M., *Biological responses to materials*. Annual review of materials research, 2001. **31**(1): p. 81-110.
125. Cao, H., et al., *The topographical effect of electrospun nanofibrous scaffolds on the in vivo and in vitro foreign body reaction*. Journal of Biomedical Materials Research Part A: 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, 2010. **93**(3): p. 1151-1159.
126. Gil-Castell, O., et al., *Polycaprolactone/gelatin-based scaffolds with tailored performance: in vitro and in vivo validation*. Materials Science and Engineering: C, 2020. **107**: p. 110296.
127. Luo, L., et al., *Polycaprolactone nanofibrous mesh reduces foreign body reaction and induces adipose flap expansion in tissue engineering chamber*. International Journal of Nanomedicine, 2016. **11**: p. 6471.
128. Kim, Y.S., et al., *The application of three-dimensional printing in animal model of augmentation rhinoplasty*. Annals of biomedical engineering, 2015. **43**(9): p. 2153-2162.
129. Dieterich, M., et al., *Using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP[®] Bra) for implant-based breast reconstruction: case report and histological analysis*. Archives of gynecology and obstetrics, 2012. **286**(1): p. 273-276.
130. Feng, B., et al., *Bioresorbable electrospun gelatin/polycaprolactone nanofibrous membrane as a barrier to prevent cardiac postoperative adhesion*. Acta Biomaterialia, 2019. **83**: p. 211-220.
131. Navaei, T., et al., *Design and fabrication of polycaprolactone/gelatin composite scaffolds for diaphragmatic muscle reconstruction*. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2021. **15**(1): p. 78-87.
132. Bengtson, B., *Discussion: use of dermal matrix to prevent capsular contracture in aesthetic breast surgery*. Plastic and reconstructive surgery, 2012. **130**(5S-2): p. 137S-141S.

133. Schreml, S., et al., *Bacterial colonization is of major relevance for high-grade capsular contracture after augmentation mammoplasty*. *Annals of plastic surgery*, 2007. **59**(2): p. 126-130.
134. Kim, T. and H. Cho, *The suitability of absorbable mesh insertion for oncoplastic breast surgery in patients with breast cancer scheduled to be irradiated*. *Journal of Breast Cancer*, 2013. **16**(1): p. 84-89.
135. Rietjens, M., et al., *The suspension technique to avoid the use of tissue expanders in breast reconstruction*. *Annals of plastic surgery*, 2005. **54**(5): p. 467-470.
136. Loustau, H.D., H.F. Mayer, and M. Sarraayrouse, *Immediate prosthetic breast reconstruction: the ensured subpectoral pocket (ESP)*. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*, 2007. **60**(11): p. 1233-1238.
137. Kamel, M., et al., *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): p. 88-96.
138. DiEgidio, P., et al., *Biomedical implant capsule formation: lessons learned and the road ahead*. *Annals of plastic surgery*, 2014. **73**(4): p. 451-460.
139. Kazemzadeh, G., et al., *A review on developments of in-vitro and in-vivo evaluation of hybrid PCL-based natural polymers nanofibers scaffolds for vascular tissue engineering*. *Journal of Industrial Textiles*, 2022. **52**: p. 15280837221128314.
140. Stevens, K.R., et al., *In vivo biocompatibility of gelatin-based hydrogels and interpenetrating networks*. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2002. **13**(12): p. 1353-1366.
141. Yu, T., et al., *Temporal and spatial distribution of macrophage phenotype markers in the foreign body response to glutaraldehyde-crosslinked gelatin hydrogels*. *Journal of Biomaterials science, Polymer edition*, 2016. **27**(8): p. 721-742.
142. Dieterich, M., et al., *Implant-based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP Bra): a multicenter study of 231 cases*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2013. **132**(1): p. 8e-19e.