



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA BİL KENT ŞEHİR
HASTANESİ SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ GENEL
CERRAHİ KLİNİğİ**

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER LENF NODU
DİSSEKSİYONU SONRASI KOLAJEN DOKU İSKELESİ İLE
UYGULANAN MEZENKİMAL KÖK HÜCRE VE NANOMATERYAL
(MXENE) KULLANIMININ SEROMA OLUşUMU VE YARA
İYİLEşMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Elif Nur GENCER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA BİLKENT ŞEHİR
HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ GENEL
CERRAHİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER LENF NODU
DİSSEKSİYONU SONRASI KOLAJEN DOKU İSKELESİ İLE
UYGULANAN MEZENKİMAL KÖK HÜCRE VE NANOMATERYAL
(MXENE) KULLANIMININ SEROMA OLUŞUMU VE YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Elif Nur GENCER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yunus Nadi YÜKSEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

2015 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başladığım ve 2023 yılında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde tamamladığım bu uzun ve yorucu ancak bir o kadar da zevkli ve öğretici geçen uzmanlık eğitimim süresince; başta Ankara Numune Cerrahi 3. Asistan grubundaki hepsi şu an birer uzman olan ablalarım Damla OKAY, Simay DAL ÇAVUŞOĞLU, abilerim Ömer ÖZDUMAN, Sencer ERGİN, eş kıdemlim Serdar ÇOBAN olmak üzere, bu zorlu yolculukta birlikte yol aldığımız ve bu yolculuğu keyifli hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma;

Bana cerrahi anlamda pek çok bilgi ve tecrübe katan, başta ilk ameliyatlarımın pek çoğunu yaptırarak aklıma kazınan sevgili abilerim Ali SAPMAZ, Sadettin ER, Birkan BİRBEN, Özgür AKGÜL ve Gökhan AKKURT'a ve mesleki deneyim ve becerilerini paylaşarak bu günlere gelmemde rol oynayan tüm hocalarıma, uzmanlarıma, kıdemli abi ve ablalarıma;

Tez danışmanım olarak bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Yunus Nadi YÜKSEK'e ve tezimin gelişme ve ilerleme sürecinde hep yanımda olan Sadettin ER ve Mesut TEZ'e;

Tezimi değerli hale getiren, emeği ve çabası çok olan Bahar KARTAL ve Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü ekibinden Altay ÜNAL, Açelya YILMAZER AKTUNA ve Damla ALKAYA SEZGİN'e;

Cerrahi disiplin anlayışından bir an bile ödün vermeyen ve bize yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Erdal Birol BOSTANCI'ya;

Bu süreçte hep yanımda olan ve iş hayatımızı zorlaştırmayıp kolaylaştıran, ameliyathane, servis ve polikliniklerde birlikte çalıştığımız tüm değerli hemşire ve sağlık personeli meslektaşlarıma;

Bugün geldiğim noktaya gelirken bir an bile tereddütleri olmadan hep arkamda duran, beni sevgiyle büyüten, kızları için fedakarca çalışmış canım annem Kadriye KOÇMAR ve canım babam Yalçın KOÇMAR'a ve desteği ile sevgisini hep yanı başımda hissettiğim canım kardeşim Erensu KAVALL'a;

Evlendikten sonra Ankara'da yanlarında kendimi evimde hissettiğim ve ikinci bir ailem olan sevgili Cevriye, Şadan ve Neslihan GENCER'e;

Ve son olarak onsuz bir hayatı hayal bile edemediğim hayat arkadaşım, en iyi dostum, varlığıyla bana güç veren, mutluluk veren, neşe veren sevgili eşim Batuhan GENCER'e ve asistanlık eğitim süremi yaklaşık 8 yıla uzatmalarına rağmen onlarla geçen her dakikadan ayrı keyif aldığım ve yaşantıma anlam katan değerli yavrularım Ela ve Can'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Elif Nur GENCER

ANKARA, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	V
TABLOLAR.....	VI
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER.....	VII
ÖZET.....	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Cerrahisi.....	2
2.2. Yara İyileşmesi1.....	19
2.3. Kök Hücre	25
2.4. Doku Mühendisliği.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	33
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR.....	60
KAYNAKLAR.....	62
EKLER.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	72

SİMGELER ve KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee On Cancer
BRCA	: BReast CAncer (Meme Kanseri Mutasyon Tipi)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptörü
H&E	: Hematoksilen Eozin
HER-2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü-2
KI-MKH (BM-MSK)	: Kemik İliğinden Derive Edilmiş Mezenkimal Kök Hücre
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MKH /KH (MSC/SC)	: Mezenkimal Kök Hücre
Mxene	: Biyoaktif Nano Materyal
N	: Kohorttaki Denek Sayısı
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
P	: İstatistiksel Anlamlılık Değeri
PR	: Progesteron Reseptörü
PZP	: Plateletten Zengin Plazma
SKF (SCF)	: Kolajen Doku İskelesi
SLN/SLNB	: Sentinel Lenf Nodu/Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TNM	: Tümör, Nodül, Metastaz

TABLÖLAR

Tablo 1. Yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin yeri.....	22
Tablo 2. Yara iyileşmesinde hücrelerin rolü.....	22
Tablo 3. Çalışmada incelenen hayvanların klinik sonuçlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 4. Diseksiyon esnasında kolajen doku iskelesinin bütünlüğünün klinik analizi.....	45
Tablo 5. Grupların histopatolojik parametrelerine ait ortanca skor değerleri.....	47
Tablo 6. Çalışmada incelenen hayvanların histopatolojik skorlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 7. Kolajen deposit birikimine yönelik post-hoc analizler ve gruplar arası istatistiksel anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması.....	53

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil 1. Süt çizgileri temsili çizimi.....	3
Şekil 2. Memenin anatomisi.....	4
Şekil 3. Memenin kanlanması.....	5
Şekil 4. Aksilla anatomisi ve piramit benzeri görünüm.....	6
Şekil 5. Meme kanserinde genetik mutasyonlar ve korunma yolları.....	10
Şekil 6. Meme kanserinde genetik test yaptırma endikasyonları.....	11
Şekil 7. Meme kanserinde TNM evreleme sistemi.....	13
Şekil 8. Meme kanserinde klinik anatomik evreleme sistemi.....	13
Şekil 9. Meme kanserinde klinik prognostik evreleme sistemi.....	14
Şekil 10. Yara iyileşmesinin fazları ve görevli mediatörler.....	19
Şekil 11. Farklılaşma özelliklerine göre kök hücreler.....	25
Şekil 12. Kök hücre çeşitleri.....	26
Şekil 13. Embriyonik kök hücreler	27
Şekil 14. Mezenkimal kök hücreler ve farklılaşabildikleri hücre tipleri.....	28
Şekil 15. Wistar-albino cinsi dişi ratlara, uygun anestezi ve cerrahi teknik ile, operasyon sahasının tıraşı sonrası, profilaktik antibiyoterapi uygulanmaksızın, sol mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanması.....	34
Şekil 16. Mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası cerrahi sahanın, temiz yarı-steril örtü ile örtülmesi sonrası ve biyoaktif materyallerin uygulanması öncesi yakından görüntüsü....	34
Şekil 17. Transport kabı içerisinde mezenkimal kök hücre (KI-MKH) ve enjektöre alınmasını takiben operasyon sahasına uygulanması.....	35
Şekil 18. Mezenkimal kök hücre (KI-MKH) emdirilmiş kolajen tip 1 destekli doku iskelesi.....	36

Şekil 19. Biyoaktif nano materyal (Mxene) içeren ve mezenkimal kök hücre (KI-MKH) emdirilmiş kolajen tip 1 destekli doku iskelesinin, mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası operasyon sahasına yerleştirilmesi.....	36
Şekil 20. İki farklı deney grubuna ait iki farklı deneğin, biyoaktif materyal uygulama ve 1 haftalık takip sonrası, sakrifikasyonunun ve diseksiyonunun ardından çekilen klinik fotoğrafları. İlk denekte (solda) klinik adezyon “çok” ve seroma “yok” olarak, ikinci denekte (sağda) ise klinik adezyon “az” ve seroma “çok” olarak skorlandı.....	41
Şekil 21. Parafin blok örneği.....	42
Şekil 22. İzole kök hücre grubundan bir deneğe ait makroskobik görüntü. Çok miktarda seromanın enjektöre çekildiği görülmekte	43
Şekil 23. İzole kök hücre grubundan bir deneğe ait makroskobik görüntü (solda) ve büyütülmüş görüntüsü (sağda). Cilt altı ve operasyon sahasına uzanan enfekte görünüm dikkat çekmekte.....	44
Şekil 24. Kök hücre + Skaffold + Mxene grubundan bir deneğe ait makroskobik görüntü (solda) ve büyütülmüş görüntüsü (sağda). Kolajen iskele çözölmüş ve gözle görölmemekte.....	45
Şekil 25. Skaffold + Mxene grubundan bir deneğe ait makroskobik görüntü. Kolajen iskele yeterince çözölmemiş ve doku bütünlüğü siyah oklar ile gösterilen noktalarda seçilebilmekte...	46
Şekil 26. Kontrol grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Az sayıda hücresel eleman ve kan damarı ile kendine gösteren zayıf iyileşme bulguları gözlenmekte.....	48
Şekil 27. İzole kök hücre grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış neovaskülarizasyon, fibroblast ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görölmekte.....	49
Şekil 28. Kök Hücre ve Skaffold grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış vaskülarizasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmekte.....	49
Şekil 29. Kök hücre + Skaffold + Mxene grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonu, neovaskülarizasyon ve fibroblast aktivitesi görölmekte.....	50
Şekil 30. Skaffold ve Mxene grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış proliferasyon, fibroblast, kolajen ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görölmekte.....	50

Şekil 31. Skaffold grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış fibroblast, kolajen ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmekte.....	51
Grafik 1. Yara iyileşmesinin fazlarının yaralanma zamanına göre grafiği.....	21



ÖZET

Amaç

Amacımız, hayvan deneyi modelinde mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası, kemik iliğinde derive edilmiş mezenkimal kök hücre, tip 1 kolajen destekli doku iskelesi (skaffold) ve biyoaktif nano materyalin Mxene'in izole ve kombine kullanımlarının yara iyileşmesi ve seromanın önlenmesi üzerindeki etkisinin klinik ve histopatolojik olarak incelenmesidir.

Hipotezimiz, bu üç biyo-materyalin yara iyileşmesi ve seroma gelişimi üzerinde olumlu etkileri olacağı ve özellikle kombine uygulamanın yara iyileşmesi ve seroma gelişimi üzerinden klinik ve histopatolojik olarak anlamlı fark yaratacağıdır.

Gereç ve Yöntem

Ağırlıkları 180-220 gram arasında değişen 42 adet wistar-albino cinsi dişi rat kullanıldı. Tüm deneklerin sol memelerine öncelikle uygun cerrahi teknik ile mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyon uygulandı. Ardından ratlar; kontrol, izole KH uygulanan grup, KH emdirilmiş skaffold uygulanan grup, KH emdirilmiş ve Mxene ile zenginleştirilmiş skaffold uygulanan grup, Mxene ile zenginleştirilmiş skaffold uygulanan grup ve izole skaffold uygulanan grup olarak altı gruba ayrıldı.

Tüm ratlar, uygun ve standart şartlarda ameliyat sonrası bir hafta boyunca takip edildi. Sonrasında sakrifiye edilen deneklerin yara yerleri klinik (komplikasyon varlığı, klinik adezyon varlığı ve seroma) ve histopatolojik (neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu, kolajen deposit birikimi, ödem ve konjesyon) parametreler ile semi kantitatif olarak dört kademedede (0: yok, 1: az, 2: orta, 3: çok) değerlendirildi

Bulgular

Klinik incelemede 1 hayvanda (%2,38) cilt enfeksiyonu ve 2 hayvanda (%4,76) cilt altı ve operasyon sahasında enfektif bulgular izlendi. Komplikasyon izlenen hayvanların tamamının izole KH verilen grupta olduğu gözlemlendi ($p=0,005$). Klinik adezyon ve seroma varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (her biri için $p>0,05$).

Grupların neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu, kolajen deposit birikimi, ödem ve konjesyon parametrelerine ait ortanca değerleri

karşılaştırıldığında, gruplar arasında sadece kolajen deposit birikimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,03$). Diğer histopatolojik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0,05$). Kolajen deposit birikiminin hangi gruplar arasında belirgin fark yarattığına yönelik yapılan post-hoc analizlerde; kontrol grubu ile izole KH, izole SKF ve KH + SKF grupları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırası ile; $p=0,021$; $p=0,021$ ve $p=0,005$).

Sonuç

Kemik iliğinden derive edilmiş mezenkimal kök hücre, kolajen tip 1 destekli doku iskelesi ve biyoaktif nano materyal Mxene'in izole ve kombine uygulamaları, ratlarda mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu sonrası yara iyileşmesi ve seroma oluşumu üzerinde beklenen etkiyi yaratamamıştır. Konu ile ilgili ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:

Doku iskelesi, Hayvan deneyi, Histopatolojik inceleme, Klinik adezyon, Kolajen, Kolajen deposit birikimi, Kök hücre, Mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu, Mezenkimal kök hücre, Mxene, Nano materyal, Rat, Seroma, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

Objective

Our aim was to determine the clinical and histopathological effects of the isolated and combined use of the bone marrow-derived mesenchymal stem cell (SC), type 1 collagen-supported scaffold and bioactive nanomaterial Mxene, on wound healing and seroma prevention after mastectomy and axillary lymph node dissection in an animal experimental model.

Our hypothesis was that these three bio-materials will have positive effects on wound healing and seroma development, and especially the combined application will make a clinically and histopathologically significant difference in wound healing.

Materials and Methods

Forty-two wistar-albino female rats weighing between 180-220 grams were used. Mastectomy and axillary lymph node dissection were applied to the left breasts of all subjects with the appropriate surgical technique. Then rats; were divided into six groups as control, isolated SC applied group, SC-impregnated scaffold applied group, SC-impregnated and Mxene-enriched scaffold applied group, Mxene-enriched scaffold applied group, and isolated scaffold applied group.

All rats were followed up for one week postoperatively under appropriate and standard conditions. The wound sites of the subjects who were sacrificed afterwards were evaluated semi-quantitatively in four stages (0: absent, 1: few, 2: moderate, 3: lot) both clinically (complication, adhesion, and seroma presence) and histopathologically (neovascularization, inflammatory cell infiltration, fibroblast activation, collagen deposit accumulation, edema and congestion).

Results

In the clinical examination, skin infection was observed in 1 animal (2.38%) and infective findings of the subcutaneous tissue and operation area were observed in 2 animals (4.76%). It was observed that all animals with complications were in the group given isolated SC ($p=0.005$). There was no significant difference between the groups in terms of clinical adhesion and seroma presence ($p>0.05$ for each).

When the median values of neovascularization, inflammatory cell infiltration, fibroblast activation, collagen deposit accumulation, edema and congestion parameters of the groups were

compared, a statistically significant difference was observed between the groups only in terms of collagen deposit accumulation ($p=0.03$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of other histopathological parameters ($p>0.05$ for each). In post-hoc analyzes on which groups the collagen deposit accumulation creates a significant difference; It was determined that there was a significant difference between the control group and isolated SC, isolated SCF and SC + SCF groups ($p=0.021$; $p=0.021$ and $p=0.005$, respectively).

Conclusion

Isolated and combined applications of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, collagen type 1 supported tissue scaffold and bioactive nano material Mxene did not have the expected effect on wound healing and seroma formation after mastectomy and axillary lymph node dissection in rats. Further experimental and clinical studies on the subject are needed.

Keywords:

Animal experiment, Clinical adhesion, Collagen, Collagen deposit accumulation, Histopathological examination, Mastectomy and axillary lymph node dissection, Mesenchymal stem cell, Mxene, Nano material, Rat, Seroma, Stem cell, Tissue scaffold, Wound healing

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, meme kanseri günümüzde en sık görülen kanserler arasındadır. Meme kanseri kadınlardaki en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan kanser tipidir (1).

Lezyonun tipine ve evresine göre değişmekle birlikte, meme kanserinin tedavisinde mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (modifiye radikal mastektomi) önemli bir yer tutmaktadır (2,3).

Mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası morbiditenin önemli sebepleri olası komplikasyonlardır. Hareket kısıtlılığı, ödem, ağrı, hissizlik, karıncalanma, güçsüzlük, seroma, yara yeri iyileşme problemleri, yüzeysel ve derin enfeksiyonlar ve flep nekrozu olası komplikasyonlar arasında sayılabilir. Seroma, ölü doku boşluğunda biriken seröz sıvı koleksiyonu olup, literatürde meme/aksilla cerrahisi sonrası %3-85 oranlarında sıklık bildirilmektedir. Artmış seroma ve yara yeri problemleri, tekrarlayan aspirasyon gereksinimlerine, yakın yara yeri takibi ve sık pansuman değişimlerine, operasyon bölgesinde ağrı ve gerginliğe, uzamış hastanede yatış süresine ve sonuçta hastalarda memnuniyetsizliğe sebep olabilmektedir (4-7).

Literatürde, özellikle mastektomi sonrası yara yeri iyileşmesi ve seromanın önlenmesi ile ilgili alternatif tedavi yöntemleri ve biyo-materyaller ile ilgili kapsamlı araştırmalar mevcut olmakla birlikte, henüz etkinliği ispatlanmış ve kanıt düzeyi yüksek bir tedavi modalitesi ya da profilaksi yöntemi tanımlanmamıştır (8-13). Bilim ve teknolojinin ilerlemesi ile her geçen gün yeni biyo-materyaller tanımlanmakta olup, bu materyallerin birbirleri ile olan etkileşimlerinin net olarak anlaşılması ve etki profillerinin belirlenerek olası etki ve yan etkilerin anlaşılması ile klinik çalışmaların önü açılabilir.

Çalışmamızın amacı, hayvan deneyi modelinde, mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası, kemik iliğinde derive edilmiş mezenkimal kök hücre, tip 1 kolajen destekli skaffold doku iskelesi ve biyoaktif nano materyal Mxene'in izole ve kombine kullanımlarının yara iyileşmesi ve seromanın önlenmesi üzerindeki etkisinin klinik ve histopatolojik olarak incelenmesidir. Hipotezimiz, bu üç biyo-materyalin yara iyileşmesi ve seroma gelişimi üzerinde olumlu etkileri olacağı ve özellikle kombine uygulamanın yara iyileşmesi ve seroma gelişimi üzerinden klinik ve histopatolojik olarak anlamlı fark yaratacağıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME CERRAHİSİ

2.1.1. Tarihçe

Meme kanseri ile ilgili ilk doküman milattan önce 3000’li yıllara dayanmaktadır ve bu hastalık için “Tedavisi yoktur” cümlesi kullanılmıştır (14).

Rönesans ve 1500-1600’lerdeki savaşlar anatomide ilerleme sağlamıştır. Morgagni ile birlikte ilk mastektomi ve aksiller diseksiyon denemeleri yapılmıştır. Le Dran bu kanserin lenfatik sistemle yayıldığını öne sürmüş ve cerrahiye yaparken aksilladaki büyümüş lenf nodlarını da çıkarmıştır (15). 19. yüzyılda Londra’da Moore meme kanserinin tedavisi için tüm meme dokusunun ve ele gelen tüm aksiller lenf nodlarının çıkartılmasını savunmuştur (16). Halsted ve Meyer radikal mastektomiye geliştirmişlerdir. Yine Londra’dan Patey ve Dyson modifiye radikal mastektomi yöntemini geliştirmişlerdir. 1970’lerde modifiye radikal mastektomi yöntemine cerrahlar tarafından hızlı bir geçiş izlenmiştir.

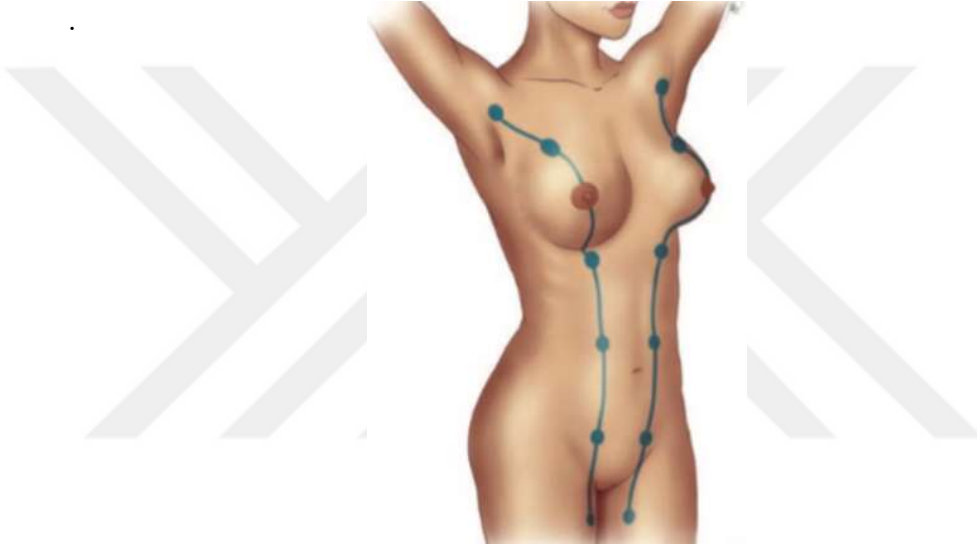
Meme kanseri cerrahisinde en büyük gelişmelerden biri de meme koruyucu cerrahi olmuştur. Bu cerrahi teknik ve cerrahi devamında radyoterapi ilk kez Londra’da Geoffrey Keynes tarafından yayınlanmıştır. Radyoterapi uygulanmayan hasta grubunda nüks oranı yüksek bulunmuştur (17).

1980’lerde meme kanserinin moleküler alt tiplerine göre sınıflandırılması, lokal ve bölgesel nüks risklerinin belirlenmesinde ve gerekirse sistemik tedavi kararlarının alınmasında kullanılmaktadır. Meme kanseri cerrahisi ardından verilen adjuvan tedavilerle ilgili veriler ortaya konmuştur. Antrasiklin ve tamoksifenin adjuvan tedavide üstünlüğü gösterilmiştir (18).

Günümüzde cerrahi-radyoterapi-sistemik tedavilerin birleştirilmesi ile ilgili ciddi yollar kat edilmiştir.

2.1.2. Embriyoloji

Fetal gelişimin 5-6. haftalarında ektodermden iki ventral bant (süt çizgileri) belirginleşir (19). Aksilladan inguinal bölgeye doğru uzanan bu çizgi boyunca memeler gelişir. Normal gelişimde bir hata olursa bu çizgiler üzerinde aksesuar meme dokusu (polimasti) veya aksesuar meme başı (politelia) gelişebilir (Şekil 1).



Şekil 1. Süt çizgileri temsili çizimi (2)

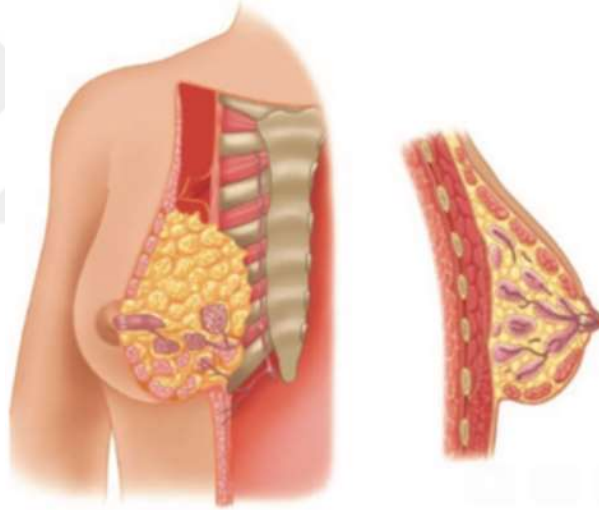
Ektoderm içe doğru büyüyerek primer doku tomurcuğunu mezenkim içerisinde oluşturur ve meme gelişir. Primer tomurcuklar sekonder tomurcukların gelişimini başlatır ve bunlardan da epitelyal kordlar gelişir. Bu kordların lümenleri oluşur ve laktofer duktuslara dönüşür. Doğumda bu duktuslar bir epitelyal çöküntüye açılır ve infantlarda bu çöküntü yükselerek meme başı oluşur.

Meme kadında adolesansa kadar gelişmeyi bekler. Adolesan çağında over kaynaklı progesteron ve östrojene bağlı meme dokuları proliferer olur ve genişler ancak hamileliğe kadar tam gelişimini tamamlamaz.

2.1.3. Anatomi

Meme her biri birkaç lobülden oluşan 15-20 adet lobdan oluşur. Cooper'ın asıcı ligamanları dermise kadar dik şekilde uzanarak memeye destek sağlarlar. Kadın memesi yaklaşık olarak 2-6. Kot arasında bulunur ve inframamaryan katlantıya kadar uzanır. Yatay düzlemde iç sınırını sternumun lateral kenarı, dış sınırını ise ön aksiller çizgi oluşturur. Posterior duvarı pektoralis majör kası fasyası, serratus anterior kası, eksternal oblik kas fasyasının ve rektus kılıfının üst kısmı oluşturur (Şekil 2).

Memenin üst dış kadranı diğer kadrana göre daha hacimlidir ve yine bu bölgedeki Spence'in aksiller kuyruğu ön aksiller çizgiyi de geçerek laterale doğru uzanan tek meme kısmıdır.



Şekil 2. Memenin anatomisi (2)

Areola yağ bezleri, ter bezleri ve aksesuar bezleri içerir. Bu aksesuar bezler areola yüzeyindeki hafif eleve alanları oluşturur (Montgomery tüberkülleri). Majör duktusların çevresini saran düz kas lifleri bebeğin memeyi emmesi gibi çeşitli uyaranlara bağlı olarak meme başının ereksiyonunu ve ardından gelişen nörohormonal olayların zincir şeklinde gerçekleşmesini sağlar ve sonucunda meme başından süt gelir.

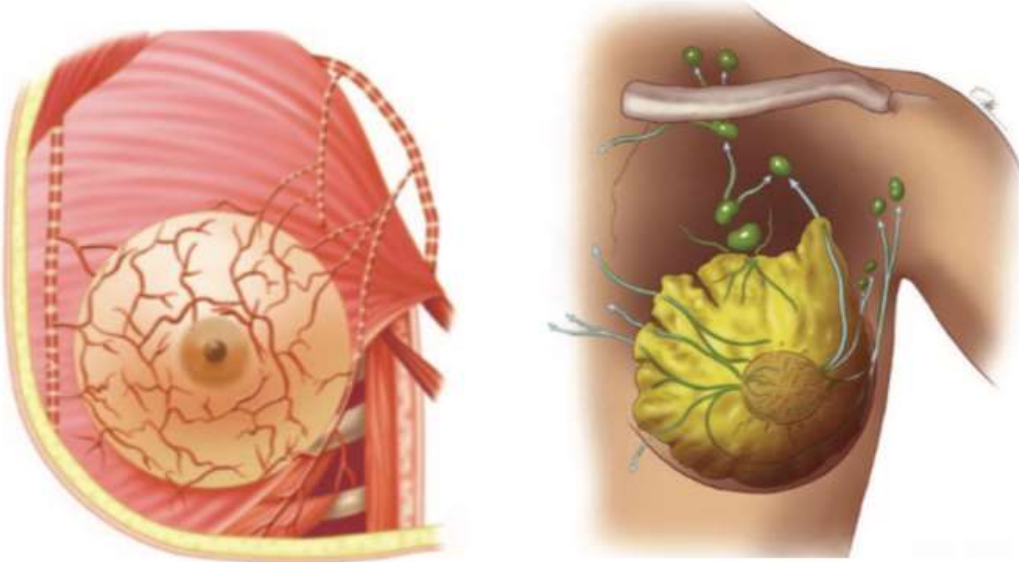
Memedeki her lob bir majör (laktiferöz) duktusta son bulur ve bu duktuslar meme başında ampullaya açılır. Menstrüel siklusun erken fazında minör duktuslar küçük bir lümene sahiptir

ancak ovulasyon sırasındaki östrojen stimölasyonuna bağlı olarak alveolar epitel yükseklik kazanır ve duktus lümeni daha belirgin hale gelir. Hormonal stimölasyon azaldığından alveolar epiteldeki değişiklikler tekrar geriler.

2.1.3.1. Memenin Kanlanması, İnervasyonu ve Lenfatikleri

Meme primer olarak kanlanmasını; internal mammaryan arterin perforan dallarından, posterior interkostal arterlerin lateral dallarından ve aksiller arterin dallarından almaktadır (Şekil 3).

Memenin ve göğüs duvarının venleri arterlere paralel bir şekilde aksillaya dökülmektedir. Bunlar üç ana ven grubunu oluşturur; internal torasik venin perforatörleri, posterior interkostal venlerin perforatörleri ve direkt olarak aksiller vene dökülen dallar. Meme kanseri Batson'un vertebral pleksus aracılığıyla omurgaya, santral sinir sistemine, pelvik ve kafa tabanı kemiklerine metastaz yapabilir. Lenfatik damarlar sıklıkla kan damarlarına paralel seyretmektedirler (Şekil 3).



Şekil 3. Memenin kanlanması (2)

Memenin ve anterolateral göğüs duvarının duyusu 3-6. interkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları ile sağlanır. Meme başı ve areola dermisinde çok dallı sinir uçlarından bol miktarda bulunur ve bunlar meme başının ereksiyonuna ve süt akımına yardımcı olur.

Memenin lenfatiklerinin %75'i aksillaya olurken %25'i de internal mammaryan lenf nodlarına olmaktadır. Memenin her bölgesinden lenfatik akım her ikiye bölgeye de olabilmektedir. Ancak özellikle memenin medialinden kaynaklanan lenf drenajı internal mammaryan arterin perforan dallarına eşlik eden lenfatikler aracılığıyla parasternal lenf nodu grubuna drene olurlar.

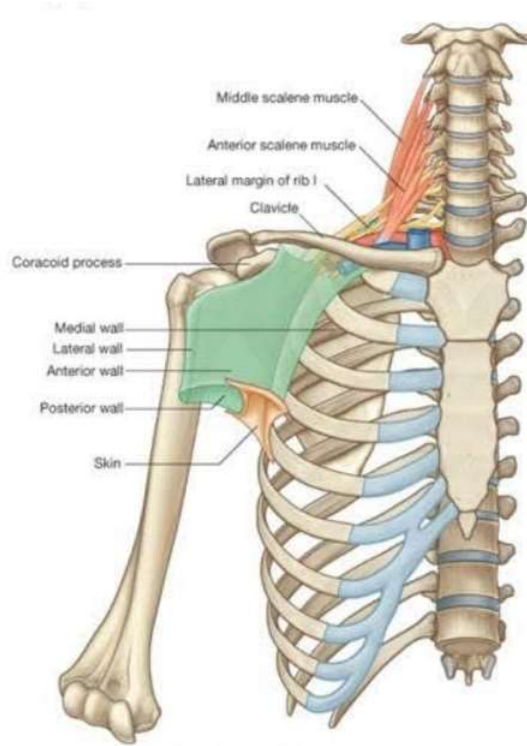
2.1.3.2. Aksilla Anatomisi

Aksilla meme kanseri cerrahisinde önemli bir yer tutmaktadır ve meme ile yakın komşuluğu sebebiyle memeden ayrı düşünülemez. Meme kanseri lenf nodu metastazları açısından önemli bir yer teşkil etmekle birlikte üst ekstremiteye ait kritik nörovasküler yapıların olduğu bir bölgedir. Bu bölge toraks duvarı, klavikula ve üst ekstremité arasında kalan bir piramit olarak tarif edilebilir. Bu piramidin tabanını ilgili cilt ve aksiller fasya, apeksini kostoklaviküler ligaman, anterior duvarını pektoral kaslar ve subklaviküler kaslar, posterior duvarını subskapuler, teres minör ve latissimus dorsi kasları, medial duvarını kotlar ve interkostal kaslar ve lateral duvarını ise humerusun bisipital oluğu oluşturmaktadır (Şekil 4).

2.1.3.2.1. Aksillanın Kanlanması, İnervasyonu ve Lenfatikleri

Aksillanın içindeki önemli yapılar çeşitli motor ve duysal sinirler, lenf nodları ve kan damarlarıdır.

İçinden geçen önemli damarlar aksiller ven ve arter ile torakodorsal arter ve vendir. Motor sinirlerden klinik olarak önemi olanlar uzun torasik sinir, torakodorsal sinir, medial ve lateral pektoral sinirlerdir. Aksiller bölgenin, kolun posterior ve medialinin cilt inervasyonunu sağlayan interkostobrakial sinirler de aksilladan geçer.



Şekil 4. Aksilla anatomisi ve piramit benzeri görünüm (2)

Aksiller lenfatik drenajın sınırları kesin değildir ve kişiden kişiye çok çeşitlilik gösterebilir. Cerrahlarca bilinen 6 aksiller lenf nodu grubu şu şekildedir:

1. *Aksiller ven grubu*; üst ekstremitenin aksiller drenajının çoğunu alan grup
2. *Eksternal mammaryan grup*; memenin lateral kısmının çoğunu drene eden grup
3. *Skapular grup*; aynı zamanda boyun, toraks ve omzun arkasını drene eden grup
4. *Santral grup*; Aksiller ven, eksternal mammaryan lenf nodu grubu, skapular lenf nodu grubu ve doğrudan memeden lenfatik drenaj alan santralde bulunan lenf nodu grubu
5. *Subklaviküler grup*; tüm gruplardan lenfatik drenaj alan grup
6. *İnterpektoral grup (Rotter'in lenf nodları)*; bu grup santral ve subklaviküler lenf nodlarına drene olur

Aksilladaki lenf nodları metastatik yayılım açısından pektoral minör kası ile ilişkilerine göre üç seviyede gruplandırılabilir:

Level 1 lenf nodları: Pektoralis minör kasının inferioru ve lateralindedir.

Level 2 lenf nodları: Pektoralis minör kasının posteriorunda ve aksiller ven seviyesinin altında kalan lenf nodlarıdır.

Level 3 (infraklaviküler) lenf nodları: Pektoralis minör kasının medialinde kalan lenf nodlarıdır. Bu lenf nodlarının invazyonu lenf nodu tutulumu evresini otomatik olarak ileri evre yapar.

2.1.4. Meme Kanseri

2.1.4.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlardaki en sık görülen kanser türüdür ve en sık ölüm nedeni olan kanser tipidir. Meme kanseri Türkiye 2017 kanser verilerine göre %25,5 ile kadınlarda tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserdir (20). Gelişmiş ülkelerde her 8 kadından birinde meme kanseri gelişeceği öngörülmekte olup, buna rağmen mortalite oranlarında düşüş dikkati çekmektedir. Maalesef ki düşük ve orta geliri olan ülkelerde meme kanserindeki artış mortaliteye de benzer oranda yansımaktadır. Ülkemizde özellikle 45-54 yaş aralığında meme kanseri sıklığının daha fazla olduğu dikkati çekmektedir (21,22).

Ülkemizde genç yaşta çocuk doğurma ve uzun süre emzirme eğilimleri meme kanseri gelişimini gelişmiş ülkelere oranla daha az olmasını sağlamakla birlikte, yine ülkemizde yeni tanı alan pre-menopozal hastaların tanı anında meme tümörü çapının daha fazla ve lenf nodu metastaz oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu da ülkemizdeki tarama programlarına erişimin yetersiz, farkındalığın daha az olduğu gerçeği ile açıklanmaktadır (23,24).

Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonunun 20 bin kadın üzerinde yürüttüğü ülkemizdeki çok merkezli araştırmada meme kanseri görülme yaşı 51, 40 yaşından küçük hasta oranı %16,6, premenopozal hasta oranı % 37,2, nullipar hasta oranı % 13.6 olarak saptanmıştır. Türkiye için en büyük veri kaynağı olan bu çalışmada meme koruyucu cerrahi oranının %25'lerden %39,3'e yükseldiği dikkati çekerken, mastektomi oranının % 75'den %60,7'ye gerilediği görülmektedir. Sıklıkla histopatolojik tip %76,9 invaziv duktal karsinom ve Evre II olguların oranı %48,3'tür. Sonuç olarak toplum tabanlı etkili ve planlı tarama programının uzun vadede çok faydasının olacağı ortaya çıkmıştır. Tarama programlarının etkin kullanıldığı ülkelere göre ise, ülkemiz verilerinin henüz beklenen seviyede olmadığı görülmektedir (25).

2.1.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

En önemli risk faktörü kadın olmaktır. Ayrıca ileri yaşta (<50 yaş), erken menarşi olanlarda (<12 yaş), geç menopoza girenlerde (>55 yaş), hiç doğum yapmayanlarda, emzirmeyenlerde, ileri yaşta doğum yapanlarda (>35 yaş), çocukluk çağında göğüs bölgesine radyoterapi alanlarda, uzun süreli hormon replasman tedavileri alanlarda, kronik alkol kullanımında, obezitede, benign proliferatif meme hastalığı olanlarda, mamografide dens memesi olanlarda, ailesel ve genetik yatkınlığı olanlarda meme kanseri görülme riski artmaktadır. Genetik faktörler arasında en sık görülen mutasyonlar BRCA1 ve BRCA2'dir. Bu genetik mutasyonlara sahip olanlarda over kanseri riskinde de önemli bir artış söz konusudur (26).

Meme kanseri risk belirlemede bazı risk modelleri de kullanılmaktadır. Bu modelleri kullanmanın amacı meme kanseri riskini azaltma ya da ortadan kaldırma, erken tanı koyabilme, mortaliteyi azaltmaktır. Bu modeller arasında Gail, BRCAPRO, Claus ve Tyrer-Cuzick sayılabilir.

Claus modeli sadece ailede meme kanseri öyküsü olanlarda uygulanabilirken, genetik geçiş düşünülen hastalarda Gail modeli kullanımı çok uygun olmayabilir. Klinikte hesaplaması daha kolay ve ilgili pek çok çalışma yapıldığı için Gail modelinin kullanımı daha sıktır. Kalıtsal meme kanseri düşünülen hastalarda en uygun risk modeli BRCAPRO ve Tyrer-Cuzick'tir. Ancak mamaografik yoğunluk, obezite gibi bazı faktörler bu modellere dahil edilmemiş olduğundan bunların da düşünülerek risk tahmini yapılması daha doğru olacaktır.

Meme kanseri ile ilgili olan mutasyonların hemen hemen yarısını BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları oluşturmaktadır (24,25,27). BRCA1 mutasyonu taşıyan bir kadının seksen yaşına gelinceye kadarki meme kanseri riski %75'lerde, over kanseri riski %35'lerdedir (28-31). BRCA2 mutasyonunda ise bu yüzdeler neredeyse yarısı kadardır. BRCA1 gen mutasyonuna sahip bireylerdeki meme kanseri histolojik özelliği genellikle triple negatif olup, prognozları oldukça kötüdür. Bu mutasyonlara sahip kişilerin taramaları 20 yaşından itibaren başlatılmalıdır. Düzenli aralıklarla kontrol veya profilaktik mastektomi önerilmelidir.

Bunun dışında, meme kanseri ile ilişkili, literatürde tanımlanmış pek çok genetik sendrom mevcuttur (Şekil 5 ve 6) (26).

Mutasyonlara Göre Tarama-Takip ve Önleme		
	Tarama-Takip	Önleme
BRCA 1,2	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. Bilateral profilaktik mastektomi
	2. ≥25 yaş meme MR	2. ≥25-40 yaş bilateral salphingooferektomi
	3. ≥30 yaş mamografi	
	4. 20 yaşından sonra yıllık jinekolojik USG, Ca125 takibi	
Li –Fraumeni Sendromu	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. İyonize radyasyondan uzak durulması
	2. 20-25 yaştan itibaren yıllık meme MR	2. Bilateral profilaktik mastektomi
	3. ≥25 yaş 5 yılda bir kolonoskopi	
PTEN/Cowden Sendromu	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. Bilateral profilaktik mastektomi
	2. >20 yaş arası yıllık radyolojik meme takibi	2. Profilaktik histerektomi
	3. >30 yaş yıllık endometrium USG ± biyopsiler	
PALB2 Mutasyonu	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. Bilateral profilaktik mastektomi
	2. >20 yaş yıllık radyolojik meme takibi	
STK11 Mutasyonu	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. Bilateral profilaktik mastektomi
	2. >20 yaş arası yıllık radyolojik meme takibi	
	3. Rutin yıllık jinekolojik muayene	
CDH1 Mutasyonu	1. >20 yaş her 6-12 ayda bir Meme FM/ Radyolojik Takip/Endoskopi	1. Bilateral profilaktik mastektomi/ Profilaktik Gastrektomi

Şekil 5. Meme kanserinde genetik mutasyonlar ve korunma yolları (26)

Genetik Test Yaptırma Endikasyonları
► Meme kanseri tanı yaşının 40 yaş altında olması
► Bireyde ve/veya ailede memede iki taraflı/çoklu primer tümör varlığı
► Bireyde meme kanseriyle birlikte over kanserinin bulunması
► Ailede meme kanserine yatkınlık sağladığı bilinen mutasyonların olması
► Bir kuşaktan fazla tutulum
► Erkeklerde meme kanseri gibi nadir/sıra dışı kanserler
► Ailede meme kanseriyle birlikte over kanseri hikâyesinin bulunması. Ailede meme kanserine ek olarak prostat, malign melanom, pankreas, mide, uterus, tiroid, kolon kanseri veya sarkom olması
► Bireyde veya 1. derece yakınlarında triple negatif meme kanseri varlığı
► Ailede Li Fraumeni/Cowden gibi tanımlı bir kanser sendromu ile uyumlu tümörlerin varlığı
► Irksal özellikler (Askenazi Yahudileri gibi)

Şekil 6. Meme kanserinde genetik test yaptırma endikasyonları (26)

2.1.4.3. Meme Kanserinde Tanı

2.1.4.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Meme muayenesinin pre-menopozal kadınlarda menstrüasyonun başladığı günden sonraki 5-9. günler arasında yapılması önerilmektedir. Muayene detaylı bir anamnez ile başlamalıdır. En önemli risk faktörlerinden biri yaşıdır. Meme kanseri ile tüm risk faktörleri anamnez sırasında sorgulanmalıdır. Takiben fizik muayene yapılarak istenecek test ve görüntüleme yöntemlerine karar verilir.

Rutin muayeneler dışında en sık şikayet memede ağrı, meme başında akıntı ve memede ele gelen kitledir. Malign kitlelerin büyüklüğü zamanla artarken benign kitleler genelde stabildir. Eğer kitle ağrılı ise menstrüasyonla ilişkisi ve ağrı değişikliği olup olmadığı, ağrının bilateral olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Meme başı akıntısı varsa unilateral veya bilateral olup olmadığı, spontan gelip gelmediği, rengi, miktarı, sıklığı öğrenilmelidir. Malignite şüphesi uyandırması için akıntının spontan, tek

tarafli, kanli veya seröz olması gerekmektedir. Meme başı akıntılarında memeye travma öyküsü de sorgulanmalıdır.

Meme muayenesi inspeksiyon ile başlamalıdır. Ardından oturur pozisyonda iken hasta manuel muayene yapılmalıdır. Ancak meme dokusu iki parmak arasına alınırsa yalancı kitle hissi verebilir. Bu şekilde muayene edilememelidir. Ardından hasta yatara pozisyona alınır ve meme dokusu yayıldığı için daha rahat muayene edilir. Aksiller kuyruk dahil tüm kadrınların muayene edildiğinden emin olunmalıdır. Bölgesel lenf nodlarının muayenesinde de hasta oturur pozisyona alınır ve muayene edilecek tarafta hastanın kolu tutulur ve ağırlığı doktor taşınalıdır. Böylece kaslar gevşer ve muayene optimal olur.

2.1.4.3.2. Tanısal Radyolojik Yöntemler

Tanısal inceleme meme ile ilgili şikayetleri olan hastalarda yapılır. Bunlar arasında tanısal mamografi, kontrastlı spektral mamografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi, ultrasonografik elastografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

2.1.4.4. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanseri tanısı alan hastalar öncelikle klinik olarak evrenmelidir. TNM (Tümör, Nodül, Metastaz) evrelemesi ilk olarak 1959 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından kanserin prognozunu saptanmasında ve tedaviye karar vermede kullanılmaya yardımcı bir sistem olarak geliştirilmiştir. AJCC'nin son güncel TNM evrelemesi meme kanseri için anatomik ve prognostik olmak üzere iki kısımda değerlendirilmektedir (Şekil 7 ve 8).

Klinik prognostik evreleme ameliyat öncesi uygulanır. TNM evrelemesine ek olarak histolojik evre ve HER-2, östrojen ve progesteron reseptör bilgisini kullanarak evrelemeyi sağlar (Şekil 9).

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 cN1 mi – Mikrometastaz var (>0,2 mm < 2,0 mm)
N2	Klinik olarak fiks veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var. N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fiks, 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 mammarial 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.

Şekil 7. Meme kanserinde TNM evreleme sistemi (26)

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

Şekil 8. Meme kanserinde klinik anatomik evreleme sistemi (26)

		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

ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, E: evre, TNM: tümör-nodül-metastaz evrelemesi

Şekil 9. Meme kanserinde klinik prognostik evreleme sistemi (26)

2.1.4.5. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

2.1.4.5.1. Biyopsi Teknikleri

Palpe edilemeyen meme lezyonlarının patolojik tanısı için görüntüleme eşliğinde biyopsiler kullanılmaktadır.

Tru-cut biyopsinin görüntüleme eşliğinde tanı doğruluğu %100'e yakındır. Yüksek malignite şüpheli lezyonlarda görüntüleme eşliğinde tru-cut biyopsi alınmasına rağmen patoloji benign geliyor ama malignite şüphesi radyolojik veya klinik olarak sebat ediyorsa mutlaka stereotaksik işaretleme ile açık cerrahi biyopsi gerçekleştirilmelidir. Malign gelmesi durumunda sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller diseksiyon eklenmelidir. Bu da bu yöntemin dezavantajıdır.

Palpabl olan kitlelerde tru-cut biyopsi yapılabilir.

İnce iğne biyopsisi hekimi sadece hücresel boyutta bilgilendirir fakat invazyonu göstermez. Kanser ihtimalinde ince iğne biyopsisi bu sebeple yapılmamalıdır.

Eksizyonel biyopsi yapıldığında ise çıkan dokunun ve kalan bölgenin işaretlemesi iyi yapılmalıdır. İkinci bir cerrahi operasyon gerekliliği halinde cerraha bunlar yol gösterici olmalıdır.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi; sentinel lenf nodu (SLN) memeden gelen lenfatik akımın ilk uğradığı lenf nodu olarak düşünülür. İlk metastazın da o yüzden bu lenf noduna olacağı düşünülmektedir. Ameliyat sırasında sentinel lenf nodunda metastaz saptanmayan hastalarda başka lenf nodlarında metastaz olmadığı düşünülür. Böylece aksiller diseksiyon gibi morbiditesi yüksek bir işlemde de sakınılmış olur.

2.1.4.5.2. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

Bu prosedür için segmental/segmenter mastektomi, geniş lokal eksizyon, lumpektomi, parsiyel mastektomi gibi farklı isimler de kullanılmaktadır. Duktal karsinoma in-situ için çıkartılan dokunun cerrahi sınıra uzaklığı en az 2 mm olması, invaziv kanserler için ise cerrahi sınırdaki tümör olmaması yeterlidir. Eğer bu sınır değerleri karşılanamıyorsa rezeksiyon işlemi gerekir, buna tıraşlama (shaving) de denmektedir. Bu ihtimal için çıkan spesimenin ve operasyonun lojunun işaretlenmesi hayati öneme sahiptir.

MKC mutlak kontrendikasyonları:

- Hastanın daha önce göğüs duvarına radyoterapi alması,
- Memede multisentrik kanser olması,

- Memede yaygın malign görünümlü mikro kalsifikasyonlar,
- Cerrahi sınır negatifliğinin elde edilememesi,
- Birinci trimester gebelik,
- İnflamatuvar meme kanseri,
- MKC sonrası nüks meme kanser,
- Geniş tümör eksizyonu sonrası tümör kavitesinin doldurulamaması ve kötü kozmetik görünüm olarak sıralanabilir.

MKC rölatif kontrendikasyonları:

- Hastanın mastektomi tercihi,
- Pitotik ve çok büyük memeler (radyoterapiyi homojen vermenin güçlüğü),
- Radyoterapi merkezine uzaklık (sosyal/ekonomik nedenler),
- Aktif kolajen bir hastalığın bulunması (skleroderma, lupus, vb.).

2.1.4.5.3. Mastektomi

➤ Basit (Simple) Mastektomi

Meme dokusu üzerinde yer alan deri, meme başı ve areola ile birlikte eksize edilir.

➤ Cilt Koruyucu Mastektomi

Meme dokusu üzerinde yer alan meme başı ve areola ile birlikte eksize edilir. Cildin kısmen korunması rekonstrüksiyona imkan sağlar.

➤ Subkutanöz (meme başı-areola koruyucu) Mastektomi

Yalnızca meme dokusu çıkartılır. Üzerindeki deri, meme başı ve areola korunur. Meme kanseri gen mutasyonu taşıyıcılarında kalıcı protezlerle birlikte uygulanabilen bir yöntemdir.

➤ Modifiye Radikal Mastektomi

Aksillaya metastaz saptanan veya sentinel lenf nodu biyopsisi sonucu metastaz pozitifliği gelen hastalarda mastektomi ile birlikte aksiller lenf nodu diseksiyonunun birlikte yapılmasıdır. NCCN rehberine göre ≤ 2 SLN pozitif hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınılmaktadır (3). Aksiller diseksiyon Level 1 ve 2 lenf nodları çıkartılarak yapılmaktadır.

2.1.4.6. Meme Kanseri Cerrahisinde Komplikasyonlar

Majör cerrahi komplikasyonlar meme kanseri sağkalımını negatif yönde etkileyebilir. İsveç'te yapılan bir çalışmada majör cerrahi komplikasyonlar meme koruyucu cerrahiye göre mastektomi hastalarında daha çok izlenmiştir (%7,3 vs. %4,3)(32).

Mastektomi sonrası komplikasyonlar arasında seroma, yara yeri enfeksiyonu, cilt flep nekrozu, meme başı nekrozu, göğüs duvarı kronik ağrısı, fantom meme sendromu ve kol morbiditeleri sayılabilir.

2.1.4.6.1. Seroma

Tedavi edilmeyen seroma, sonrasında gecikmiş yara yeri iyileşmesine, bu da yara yeri enfeksiyonuna, yara dudaklarının ayrılmasına, flep nekrozuna, gecikmiş iyileşmeye ve kötü kozmetik sonuçlara sebep olabilmektedir. Seroma oluşumunun patofizyolojisi çok anlaşılamamış olsa da seroma gelişimi riskinin cerrahi alanın genişlemesi, obezite ve cilt flep diseksiyonunda elektrokoterin fazla kullanılması ile arttığı bilinmektedir (33).

Seromanın önlenmesinde drenler önemli bir yer kaplamaktadır, zira pektoral kas ile cilt flepleri arasındaki ölü boşluğu negatif basınçla azaltılmaktadır. Bu ölü boşluğu azaltmak için cilt flepleri kasa suture de edilebilir ancak kozmetik sonuçları kötü olacağından bu yöntem nadiren kullanılmaktadır. Yaraya dışarıdan bası uygulanması gibi yöntemler genellikle fayda sağlamamaktadır. Ölü boşluğa biyo-materyallerin uygulanması benzeri yöntemler de araştırma aşamasında olup henüz çok etkili bir yöntem geliştirilememiştir.

Aktif postoperatif omuz egzersizleri de seroma oluşumunu artırabilir. Hasta günlük hayat gereksinimlerini karşılayacak kadar kol hareketlerini yapabilir fakat daha fazla ancak drenler çekilip tüm seromanın dağıldığı gözlenmeden yapılmamalıdır (34).

2.1.4.6.2. Yara Yeri Enfeksiyonu

Meme cerrahisi sonrası yara yeri enfeksiyonları nadir görülür, çünkü meme cerrahisi temiz cerrahi prosedürler arasındadır. Obezite, diyabet, sigara tüketimi ve ileri yaş meme cerrahisi sonrası yara yeri enfeksiyonu ihtimalini artıran faktörlerdendir (35).

2.1.4.6.3. Cilt Flep Nekrozu

Modifiye radikal mastektomi veya basit mastektomi sonrası cilt flep nekrozu oranı %10 ile %18 arasında değişmektedir (36,37). Tam kat cilt nekrozu cerrahi debridman gerektirir ve adjuvan tedavilerin gecikmesine ve kozmetik sonuçların da moral bozucu olmasına sebep olmaktadır. Cilt flep nekrozunu azaltmak için alınacak önlemler arasında; diseksiyon sırasında elektrokoter kullanımının minimize edilmesi, belli bir cilt flep kalınlığının korunması ve insizyonun kapatılırken gergin olmaması sayılabilir.

2.1.4.6.4. Kol Morbiditeleri

Kol ile ilgili morbiditeler özellikle modifiye radikal mastektomi sonrası sık görülmektedir. Bunlar arasında lenfödem, kol ağrısı, kolda hissizlik, kolda katılık, omuz sertliği, omuz ağrısı ve sinir yaralanması sayılabilir.

Meme kanseri cerrahisi sonrası hastalar kol fonksiyonlarını artıracak ve lenfödem ihtimalini azaltacak şekilde bilgilendirilmek amacıyla ilgili rehabilitasyon kliniklerine yönlendirilmelidir.

2.2. YARA İYİLEŞMESİ

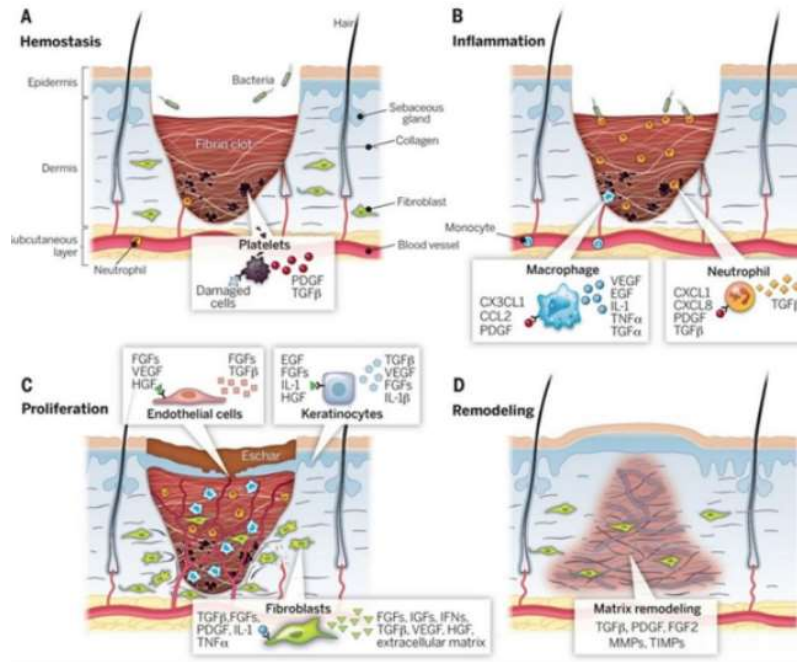
Dokuların anatomik ilişkilerinin ve yapısal bütünlüklerinin bozulması ile yara oluşur. Vücudun farklı sistemlerinde çeşitli mekanizmalarla yara oluşabilir. Yara iyileşmesi de bu süreçte bütünlüğü bozulan yapıların onarım sürecinde inflamatuvar hücreler, fibroblastlar, endotel ve keratinositlerle verilen hücresel yanıtı içerir.

Yaralar akut veya kronik olabilir. Akut yaralarda sebep geçici olup iyileşmeyi bozan veya geciktiren etmen sayısı azdır ve iyileşme sorunsuzca devam eder fakat kronik yaralarda iyileşme sürecini bozan veya geciktiren faktörler mevcuttur ve bu faktörlerin devamlılığı söz konusudur. Yara iyileşmesine engel olan lokal veya sistemik etkenler mevcuttur.

2.2.1. Yara İyileşmesinin Basamakları

Yaranın iyileşmesi birbiriyle iç içe geçmiş olan üç fazdan oluşmaktadır (Şekil 10) (38).

- Hemostaz ve İnflamasyon Fazı
- Proliferatif Faz (4-21 gün)
- Yeniden Yapılanma Fazı (Remodelling/Matürasyon, 21 gün-1-2 yıla kadar)



Şekil 10. Yara iyileşmesinin fazları ve görevli mediatörler

2.2.1.1. Hemostaz ve İnflamasyon Fazı

Yaralanmadan hemen sonra hasar görmüş hücrelerden salınan prostaglandinlere ve tromboksana bağlı vazokonstriksiyon ve bunu da takiben kanama kontrolü için koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Yaranın fazla kanamasının da önüne geçen fazdır. Hemostazın temelinde fibrin depolanması ve trombosit de-granülasyonu vardır. İlk aktive olan ve açığa çıkan hücreler trombositlerdir ve bu hücreler de-granüle olduklarında ortaya tromboksan, prostaglandinler, fibrinojen, von Willebrand faktör, serotonin, fibronektin, platelet kaynaklı büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü gibi faktörler salınmaktadır. Bunların görevi kemotaksis ile koagülasyonu gerçekleştirirken, diğer yandan da mitojenik faktörler ile inflamasyon fazını oluşturacak hücresel yanıtı oluşturmaktır.

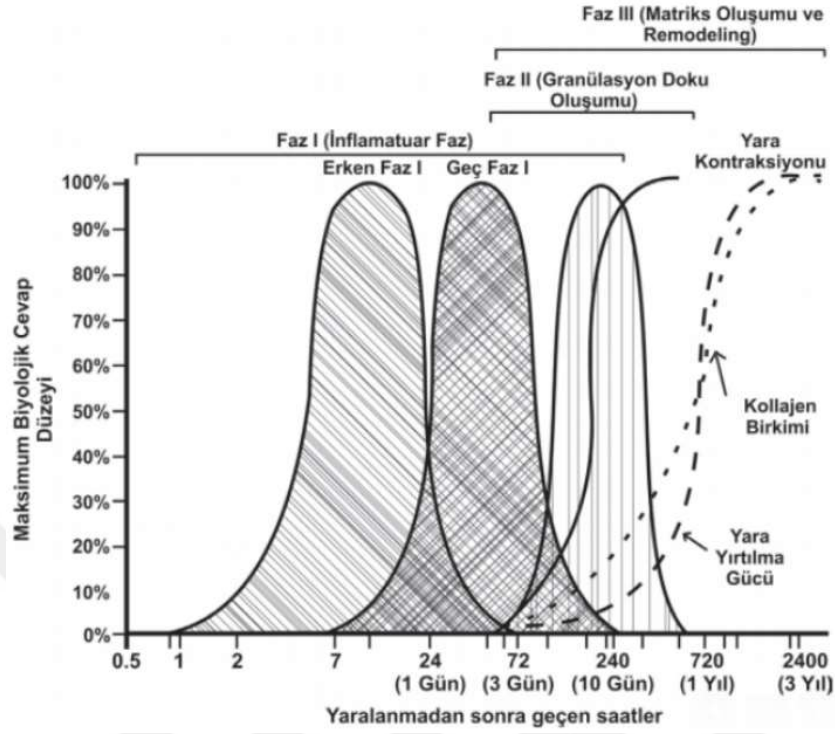
İnflamasyon fazında kemotaktik faktörlerin etkisiyle yaralanan bölgeye yoğun inflamatuvar hücre akışı gerçekleşir. İlk 24 saatte sayıca en fazla olan hücre nötrofillerdir. Nötrofillerin birincil amacı yabancı cisim ve bakteriyel yükü ortamdaki temizlemek ve ilgili sitokin ve faktörlerin salınımıdır.

Geç inflamasyon fazında ise nötrofiller sayıca azalır ve ortamdaki monosit ve makrofaj sayısı artar. İyileşmenin 48-72. saatlerinde yara yerindeki makrofaj sayısı zirvededir. Yara iyileşmesinde en önemli hücreler makrofajlardır denilebilir, diğer inflamatuvar hücrelerin ve anjiyo-genetik faktörlerin yönetimi de dahil olmak üzere ortamdaki fagositozu gerçekleştiren hücre grubudur.

Yara iyileşmesinin yaklaşık 72. saatinde yara yerine gelen lenfositler ise ekstraselüler matriks ve kolajen oluşumu için gerekli sitokinlerin salınımında rol oynarlar.

2.2.1.2. Proliferatif Faz (4-21 gün)

Bu faz sırasıyla anjiyogeneze, granülasyon, kolajen depozisyonu, epitelizasyon ve yara kapanması kısımlarından oluşmaktadır. Endotel hücreleri neoanjiyogenezi başlatırken, granülasyon oluşumu yaralanmadan sonraki 3. günden itibaren başlayıp 3. haftaya kadar devam edebilir. Bu fazın bir diğer özelliği de epitelizasyondur. Fibroblastlarca tip 3 kolajen sentezi ve ekstraselüler matriks sentezi de başlatılmaktadır. Granülasyon dokusu gelişip epitelizasyon da gerçekleşince bu faz tamamlanır.



Grafik 1. Yara iyileşmesinin fazlarının yaralanma zamanına göre grafiği

2.2.1.3. Yeniden Yapılanma Fazı (Remodelling, Matürasyon, 21 gün-1-2 yıla kadar)

Kolajen liflerinin yeniden şekillendirildiği faz olduğu için bu faza olgunlaşma veya yeniden yapılanma fazı denir. Fibronektin yerini tip 3 kolajene bırakmıştı ve bu fazda tip 3 kolajen de yerini tip 1 kolajene bırakmaktadır. Kontraksiyonun bir kısmı da bu aşamada gerçekleşir. BU aşama ilerledikçe ortamdaki inflammatuar hücre sayısı azalır ve kolajen matriks kalınlaşarak daha organize bir hale gelir. Yaklaşık iki yıla kadar sürebilen bu faz tamamlandığında maksimum olgunluğa ulaşan skar dokusu normal dokunun yaklaşık %75'i kadar sağlamlığa ulaşabilir.

2.2.2. Yara İyileşmesi ile İlgili Hücreler ve Büyüme Faktörleri

Tablo 1. Yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin yeri

Büyüme Faktörleri	Salındığı Yer	Fonksiyonu
TGF- α	Makrofaj ve Trombosit	Granülasyon dokusu oluşumu, Fibroblast ve endotelial hücrelerin proliferasyonunun uyarılması
TGF- β	Trombosit, Makrofaj, Nötrofil ve Fibroblast	Kemotaksis, Anjiyogenezin uyarılması, Fibroblast ve miyofibrillerin farklılaşması, Kolajen matriks yapımı, Yara kontraksiyonu, diğer büyüme faktörlerinin salınımının uyarılması
VEGF	Trombosit, Nötrofil ve Keratinosit	Neovaskülarizasyon ve anjiyogenezin stimülasyonu
PDGF	Trombosit, Endotel hücreleri ve Fibroblast Makrofaj	Kemotaksis, Fibroblast proliferasyonu, Kolajen depozisyonu
TNF- α	Trombosit	Kemotaksis, nitrik oksit salınımı, diğer büyüme faktörlerinin salınımının uyarılması
Lökotrien	Trombosit ve Lökosit	Kemotaksis, Vasküler permeabilite artışı, Lökosit adezyonu
Tromboksan A2	Trombosit	Trombosit agregasyonu ve Vazokonstrüksiyon
İnterlökin - 1	Trombosit, Endotelial hücre ve Lenfosit	Kemotaksis
Serotonin	Trombosit	Kemotaksis, Vazokonstrüksiyon, Trombosit agregasyonu ve Vasküler permeabilite artışı

Tablo 2. Yara iyileşmesinde hücrelerin rolü

Hücre	Aktivite Zamanı	Fonksiyon
Trombosit	Saniyeler içinde	Trombüs oluşumu, Koagülasyon sürecinin aktivasyonu, İnflamatuvar mediyatörlerin salınımı
Fibroblast	120 saat	Granülasyon dokusu oluşumu, Kolajen sentezi, Ekstraselüler matriks komponentlerinin üretimi, Proteaz ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı
Nötrofiller	24 saatte pik	Yara debridmanı, Bakterilerin fagositozu, Proteolitik enzimlerin salınımı, Beyin omurilik sıvısı üretimi, Vasküler permeabilite artışı
Lenfositler	72-120 saat	Kolajen depozisyonu, Proliferasyon fazının düzenlenmesi

2.2.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.2.3.1. Sistemik Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen sistemik faktörler konjenital veya edinsel olarak iki gruba ayrılabilir. Konjenital faktörler genellikle genetik geçişli olan bağ doku hastalıkları iken edinsel sistemik faktörler şu şekilde sıralanabilir:

Beslenme:

- Vitamin A, C, E eksiklikleri
- Çinko, bakır, selenyum
- Hipoalbüminemi

Farmakolojik Nedenler:

- Steroidler
- Sitotoksik ajanlar
- Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
- Romatoid hastalıklarda kullanılan Anti-TNF- α ilaçları

Endokrin Anomaliler:

- Diyabetik hastalar
- Tedavi edilmeyen hipotiroidizm

Yaş:

- Hücrelerin çoğalma oranı yaşla birlikte azalır ve böylece tüm iyileşme aşamaları uzar.

Sigara:

- Nikotin vazokonstriksiyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır.
- Sigara dumanındaki karbonmonoksit hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini azaltır.
- Sigara dumanındaki hidrojen siyanit, hücre içi oksidatif metabolizma yollarını bozar.

2.2.3.2. Lokal Faktörler

Enfeksiyon:

- Subklinik yara enfeksiyonları yara iyileşmesini bozabilir. Yara yerinde gelişen hematoma ve seroma da enfeksiyon ihtimalini artırdığı için yara iyileşmesini bozabilir.
- Büyük büyütmede gram boyama altında $>10^5$ 'ten fazla organizma olan yaralar enfekte kabul edilir ve uygun tedavi olmadan iyileşmesi mümkün değildir.

Kanlanma:

- Doku perfüzyonu azalırsa dokunun oksijenizasyonu bozulacağından iyileşme kötü etkilenecektir.
- Fibroblastlar oksijene duyarlıdır ve hipoksik ortamda işlevleri azalır.
- Dokuya oksijen geçişinin azalması ile kolajen formasyonu, ekstraselüler matriks birikimi, anjiyogenez ve epitelizasyon azalır.
- Çok baskılı yara pansumanı, çok sık suture koyma, yaranın aşırı gergin olması da yara oksijenizasyonunu bozarak iyileşmeyi bozabilir.

Radyasyon:

- Endotel hücreleri, kapillerler ve arteriol hasarına sebep olur.
- Radyasyondan etkilenen fibroblastlar daha az kolajen ve ekstraselüler matriks oluşturur.
- Lenfatikler hasar görür, ödem ve enfeksiyon riski artar.

Travma:

- İyileşmekte olan yara travma ile tekrar bozulabilir.

Nöral destek:

- Denerve dokulardaki yaraların daha yavaş iyileştiği bilinmektedir.

2.3. KÖK HÜCRE

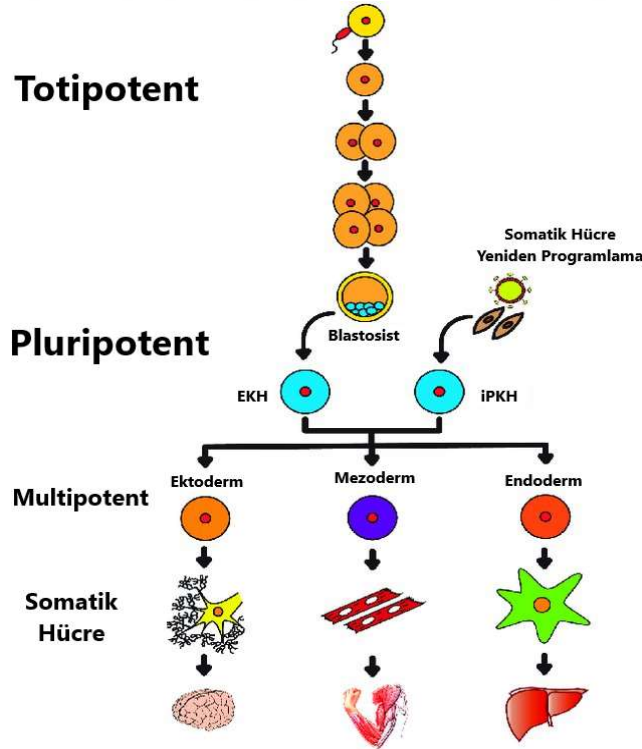
Canlıdaki tüm hücreleri oluşturabilen ilk ana hücre de dahil olmak üzere, kendini yenileyebilme yeteneğine ve özelleşmiş hücre çeşitlerine farklılaşma yeteneğine sahip olan hücrelere “kök hücre” denir. Kök hücreleri özellikli kılan iki ana özellik vardır:

1. Tek bir kök hücrelerinden birden fazla hücre dizisine farklılaşabilme (çoklu döngüde farklılaşma),

2. Bölünüp çoğalmak (proliferasyon) ve kendini yenileyebilme yeteneği (rejenerasyon).

Embriyonik kök hücrelerin 300-400 döngü boyunca farklılaşabildiği gösterilmiştir. Bu döngülerde gelişen hücrelerin özelleşmediği ve kendilerini yenileme yeteneklerini devam ettirdikleri bilinmektedir.

İnsan ve memeli hayvanlardaki kök hücreleri pek çok hücre tipine farklılaşabilir. Farklılaşma özelliklerine göre kök hücreler 3 gruba ayrılır: Totipotent, pluripotent ve multipotent hücreler oluşturmaktadır (Şekil 11).



Şekil 11. Farklılaşma özelliklerine göre kök hücreler (39)

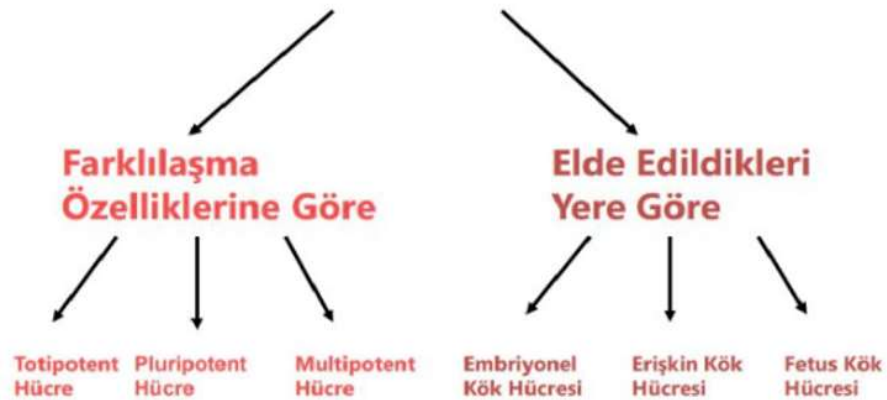
Totipotent kök hücre: Sınırsız bölünme yeteneğine sahip olan bu hücre, embriyonun 5. gününe kadarki hücrelerin tamamı bu şekildedir. Tam bir bireyi oluşturacak kapasiteye sahip hücrelerdir.

Pluripotent kök hücre: Embriyonun beşinci gününden itibaren totipotent hücrelerin birkaç kez daha bölünmesiyle pluripotent hücreler oluşur. Blastosist fazındaki embriyonun iç hücre tabakasında yer alan bu hücrelere aynı zamanda embriyonik kök hücreleri de denir (40,41). Plasental yapılar haricinde vücuttaki neredeyse tüm yapılara dönüşme potansiyeli olan bu hücreler yaklaşık 200 hücre türüne dönüşebilirler.

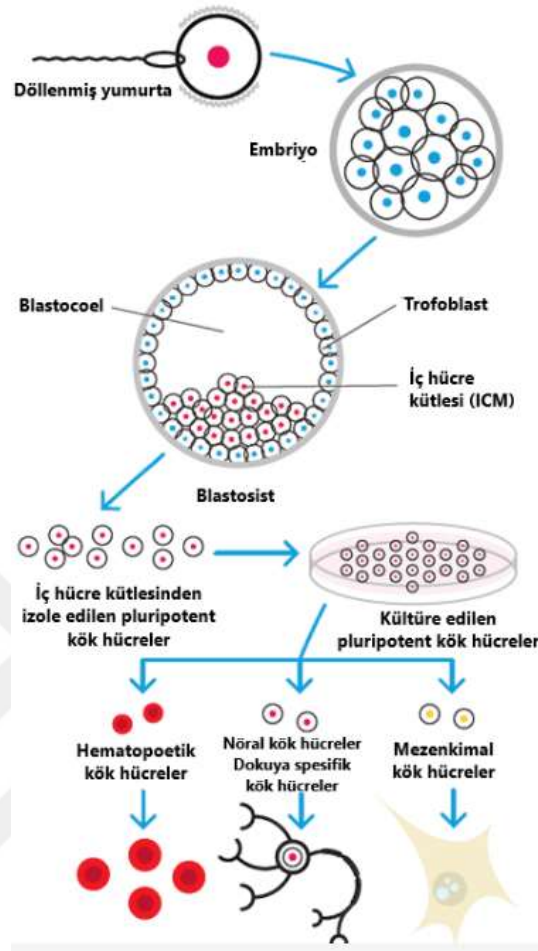
Multipotent kök hücre: Pluripotent hücrelere göre daha az sayıda hücre tipine dönüşebilen ve tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış hücre tipidir (42,43). Multipotent kök hücreler seviye seviye farklılaşarak daha özel hücreler haline gelirler. Pluripotent kök hücreler erken gelişim döneminde bulunurken, multipotent kök hücreler embriyonun 16. gününden itibaren embriyoda ve fetüste bulunabilirken, genellikle çocuklarda ve yetişkinlerde bulunabilir. Multipotent kök hücreler ilk olarak Friedenstein ve ark. tarafından izole edilmiştir (44).

Kök hücreler elde edildikleri yere göre de 3 gruba ayrılır: Embriyonel kök hücre, erişkin kök hücresi ve fetal kök hücre.

Embriyonel ve fetal kök hücrelerin farklılaşma yetenekleri çok fazladır. Ancak fetal kök hücrenin kullanım alanı etik nedenlerden dolayı uygunsuzdur. Günümüzde kök hücre tedavisinde kullanılan hücre grubu erişkin kök hücreleridir. Bu grup içinde bulunan kök hücre tipleri: Hematopoetik kök hücreler, mezenkimal (stromal) kök hücreler ve organlardaki kök hücrelerdir (Şekil 12).



Şekil 12. Kök hücre çeşitleri (39)



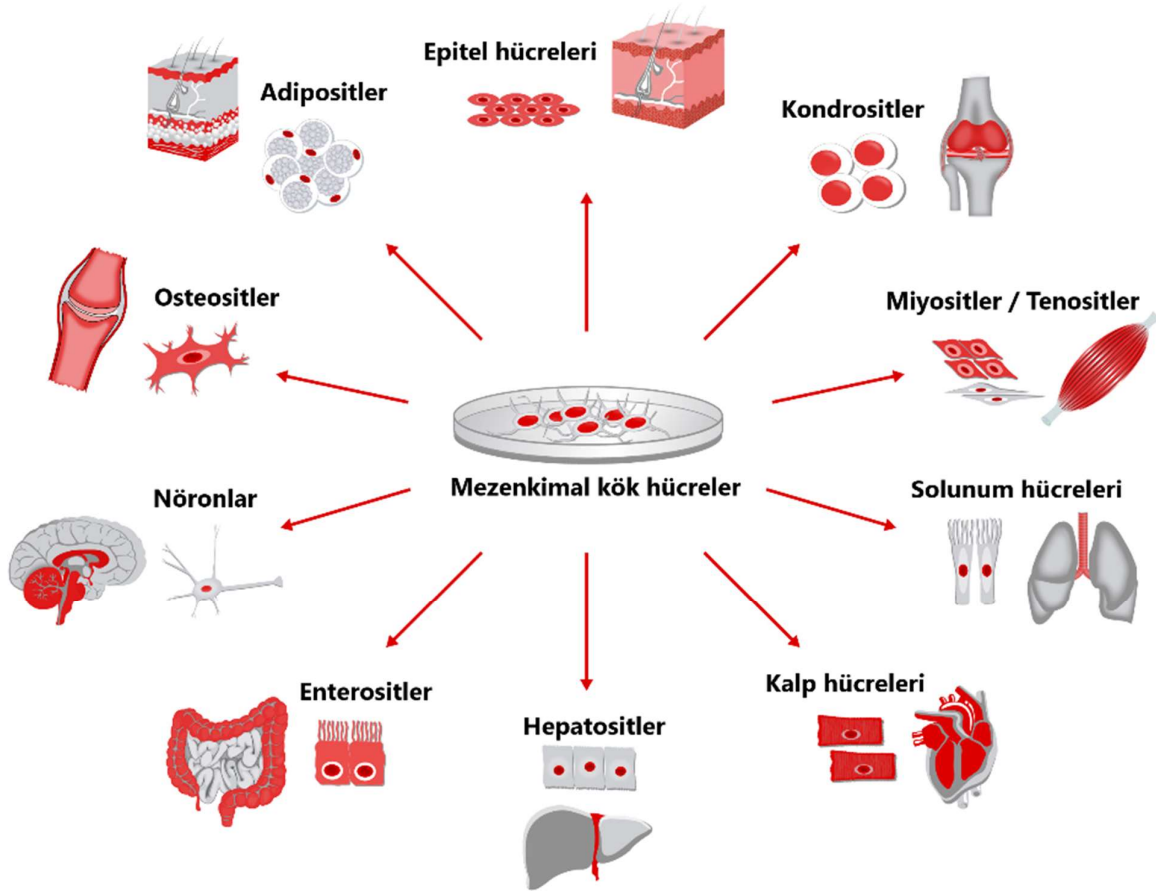
Şekil 13. Embriyonik kök hücreler (39)

2.3.1. Mezenkimal Kök Hücreler

Multipotent özellikteki kök hücre sınıfına giren hematopoetik ve mezenkimal kök hücreler en çok üzerinde çalışmalar yapılan hücre grubudur. Mezenkimal kök hücreler yetişkinde farklı organ ve dokularda farklı oranlarda bulunurlar. Bu hücreler mikro çevre ve sitokin desteği ile adiposit, osteoblast, kondrosit, glial hücre, hepatosit, glomerüler hücre ve kas hücrelerine farklılaşabilirler (Şekil 14) (45).

Mezenkimal kök hücreler (MKH) en çok kemik iliğinde bulunur. Kemik iliği dışında kas dokusu, kemik/periost, diş, pulpası, kordon kanı, karaciğer, aspirasyon materyalleri, kordon stroması, plasenta, amniyon sıvısı, periferik kanda bulunmaktadır (46).

Mezenkimal kök hücrelerin fibroblast benzeri morfoloji gösterme, çok yönlü farklılaşma gösterme ve bazı yüzey işaretleri (CD105, CD73, CD90) taşımaları gibi ortak özellikleri vardır. Farklılaşma potansiyelleri köken aldığı doku tipine göre farklılık göstereceği için bir bölgenin tedavisi için o bölgeden alınan hücrelerin kullanılması daha doğru olacaktır. Bu hücreler in vitro çoğaltılabilirler ve kültürde farklılaşma ve proliferasyon özelliklerini kaybetmezler (47).



Şekil 14. Mezenkimal kök hücreler ve farklılaşabildikleri hücre tipleri (39)

2.3.1.1.Mezenkimal Kök Hücrelerin Klinik Kullanım Açısından Avantajları

- Konnektif doku kökenli olmaları nedeni ile doku hücrelerinin gelişimine ve fonksiyonuna katkı sağlaması
- Farklılaşma yeteneklerinin fazla olması

- Hasarlı hücre ile füzyon
- Çözünebilen faktörleri salgılayarak hasar görmüş dokuda tamire katkı yapması
- Migrasyon gibi özelliklerinin olması sayesinde hasar görmüş dokuya ulaşabilmesi
- İmmünsüpresif/non-immünojenik olmaları
- Gen transferi kolaylığı ve dayanıklı olmaları nedeni ile gen tedavisi için uygun olması
- Bazı enzimler salgılayarak kalıtsal hastalıklardaki enzim defektlerinin yerine koyulabilme potansiyeli

☒☒☒ Bu hücrelerin birçok avantajı olmasına rağmen klinik kullanım açısından bazı dezavantajları da mevcuttur. Sayılarının az olması nedeni ile kültür ortamında çoğaltılması haftalar sürebilir (48).

2.3.1.2. Kök Hücrelerin Potansiyel Kullanım Alanları

Hücre tabanlı tedavilerde insan embriyonik kök hücreleri %13, göbek kordonu kök hücreleri %10, fetal kök hücreler %2 ve erişkin (mezenkimal ve hematopoetik) kök hücreleri %75 oranında kullanılmaktadır (49,50).

Literatürde MKH'lerin kullanım alanları ile ilgili çok sayıda çalışma örneği mevcuttur. Böbrek yetmezliğinde ve iskemik böbrek hasarında böbrek fonksiyonları, akut miyokard infarktüsünde ventrikül fonksiyonları, kronik kalp hastalığında kalp kasılabilirliği, multipl sklerozda remiyelinizasyon ve immün modülasyon, karaciğer fibrozisi, kan hastalıkları, graft versus host hastalığı, sinir iyileşmesi, pankreas fonksiyonları, yara iyileşmesi ve intestinal iskemi reperfüzyonu üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (51-61).

2.4. DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Doku mühendisliği, Langer ve Vacant tarafından “Doku fonksiyonunu yenileyen, devam ettiren veya geliştiren biyolojik maddelerin geliştirilmesi için mühendislik ve yaşam bilimlerinin prensiplerini uygulayan disiplinler arası bir araştırma alanı” olarak tanımlanmıştır (62). Bir diğer tanımlama ile doku mühendisliği hücre, biyo-materyal ve biyo-aktif nano materyalleri kullanarak hücre, doku ve organların rejenerasyon ve büyümesini destekleyen üç boyutlu yapıların ve doku iskelelerinin oluşturulmasını hedefleyen ve en temelde vücudun beraber çalıştığı ve biyolojik aktiviteler gerçekleştirdiği bir “yeni doku” inşa etme bilimidir (63).

2.4.1. Kolajen, Yapısı ve Doku Mühendisliği Uygulamaları

Kolajen vücutta en yaygın bulunan proteindir. Vücuttaki kolajenlerin %80’den fazlası tip I, II ve III kolajen olup, tip I ve III kolajen birçok dokuda ekstraselüler matriksin ana yapısal elementleridir (64).

Kolajen; yüksek derecede korunmuş, immünojenitesi düşük, ana işlevi dokuya yapısal destek sağlamak olan, doku sürekliliği ve rejenerasyonu için gerekli olan birçok faktörü de muhafaza eden bir protein olup ve tüm bu sebeplerle doku mühendisliğinde ideal bir doku iskelesi olarak kabul edilmektedir. Kolajenlerin arasında, en yaygın olanı ve biyo-materyal olarak kullanım için en önemli olanı tip I kolajendir.

- Kolajenden yapılan biyo-materyal kullanımının avantajları şu şekilde sıralanabilir:
 - Biyouyumluluk (Dokulara karşı toksisite düşük)
 - Düşük antijenite
 - Yapısal, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve immünolojik özelliklerinin iyi bilinmesi
 - İmmünolojik ve mekanik özelliklerinin, matriks modifikasyonu veya kimyasal işlemlerle (porozite, bozunum, vb.) değiştirilebilmesi

- Kolajen bazlı biyo-materyaller iki kategoriye ayrılabilir:
 - Orijinal doku yapısını sürdüren biyo-materyaller
 - Ameliyat iplikleri
 - Kalp kapakçıkları
 - Deri değişim materyalleri
 - Yapay kan damarları
 - Diğer makromoleküler komponentlerle birlikte ya da sadece saflaştırılmış kolajenden hazırlanan özelleşmiş formlarda biyo-materyaller
 - Yanıklar ve yaralar için kolajen süngerler ve doku iskeleleri
 - Protein taşınması için mini peletler
 - Lipozomlarla kombine halde kolajen jeller
 - Hücre kültür sistemleri

2.4.2. Nanoteknoloji ve Biyo-materyaller

“Nano” kelimesinin kökeni, Yunanca “nannos” kelimesinden türemektedir ve “küçük yaşlı adam veya cüce” anlamlarını taşımaktadır. “Nano” metrenin milyarda birini ifade eden bir uzunluk ölçüsü birimidir. Nanoteknoloji ise, atom ve moleküllerin doğru ve etkili kullanımı ile boyutu 100 nm’den küçük insan yapımı materyallerin işlevsel olarak tasarlanması ve imal edilmesine verilen isimdir. Nanoteknolojinin başlangıcı, ünlü fizikçi Richard Feynman’ın 1959 yılında materyallerin moleküler boyutlarda üretilmesi üzerine verdiği konuşmada “küçük boyutlarda yapılabilecek çok şey var” cümlesini kullanması olarak kabul edilmektedir (65-67).

Nanoteknoloji alanı; uzay mühendisliğinden elektrik alanına, çevre iyileştirmelerinden sağlık alanına kadar pek çok alanda aktif ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Nanoteknoloji endüstrisinin pazar payı 2007 yılında 147 milyon dolardan 2015 yılında 3,1 trilyon dolara yükselmiştir ve bu veri göstermektedir ki insanlık, nano materyallere giderek yüksek oranlarda maruz kalmaktadır ve kalacaktır (68).

Biyo-materyal (biyo-malzeme); tıp, diş hekimliği ve veteriner hekimliği uygulamalarında kullanılabilen, tanı ve tedavi rolleri taşıması için tasarlanan, canlı dokularla

temas içerisinde çalışabilen ve belirli noktalarda canlı bir sistemin yerine kullanılabilen malzemeler olarak tanımlanabilir (69).

Polimer, seramik veya metal olarak tasarlanabilen biyo-materyaller, çeşitli komplikasyonları önleyecek fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere yeterince sahip olamayabilir. Öte yandan gelişen teknoloji ile yeni nesil implantlar üretilmekte ve yüksek biyo-uyumluluğa sahip biyo-materyaller sentezlenmektedir.

Nanoteknoloji tam da bu noktada devreye girer ve uyumluluk sorunu yaşayan biyo-materyallerin nano boyutta üretimini gerçekleştirerek vücuda artmış entegrasyonu hedeflemektedir.

Nanoteknoloji ile üretilmiş biyo-materyallerin (biyoaktif nano materyallerin) güncel kullanımı ile ilgili birtakım sıkıntılar mevcuttur. Nano madde üretiminde mevcut olan standardizasyon problemleri; üretilen partiler arasında tutarsızlık ve yeniden üretimde problemlere yol açmakta ve bunun sonucunda büyük ölçeklerde üretim sınırlı olmaktadır (70). Bir diğer önemli problem nano maddelerin canlı organizmalardaki uzun dönem kullanımlarına ilişkin bilgilerin oldukça sınırlı olmasıdır (71). Çoğu biyoaktif nano materyal in vitro test edilir ancak takip eden klinik çalışmalar nadiren gerçekleştirilebilir (72).

2.4.2.1. Biyoaktif Nano Materyallerin Uygulama Alanları

Biyoaktif nano materyallerin kullanımı ile ilgili, deneysel ve etik kavramları da içeren tartışmalar bir yönden devam ederken, tıp biliminin pek çok farklı alanında biyoaktif nano materyallerin düzenli kullanımına yönelik araştırmalar da devam etmektedir (73):

- Kardiyovasküler Sistem; kardiyak marker, biyo-emilebilir stent iskeleleri
- Epidermis; gümüş içerikli anti-mikrobiyal yara örtüleri
- Nörolojik Uygulamalar; Huntington hastalığı tedavisi, periferel sinir rejenerasyonu
- Kas-İskelet Sistemi; kemik defektlerin doldurulması, kemik rejenerasyonu
- Oküler Uygulamalar; makula dejenerasyonu tedavisi
- Diğer Alanlar; biyo-marker, radyolojik kontrast maddeler, radyolojik işaretleme belirteçleri, kemoterapi iletim sistemleri, immün stimülatör, anti-mikrobiyal ajan, aşılama, dolaşımdaki tümör hücrelerin tespiti, sterilizasyon vb.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. DENEY HAYVANLARI VE GRUPLARI

Bu deneysel çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarı, Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi ve sonlandırıldı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 0073-714 sayı ve 11/11/2022 tarihli yazısı ile etik açıdan uygun görüldü (EK-1), Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nin E-86241737-100--174782 sayı ve 17/10/2022 tarihli kararı ile konusu uygun olarak bulundu (EK-2) ve deney hayvanları kullanım sertifikası olan aynı cerrah (ENG) tarafından deneysel girişimler gerçekleştirildi (EK-3).

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilen, ağırlıkları 180-220 gram arasında değişen 42 adet wistar-albino cinsi dişi rat kullanıldı. Tüm deneklerin sol memelerine öncelikle uygun cerrahi teknik ve uygun anestezi madde (*Ketamin*, Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg ve *Ksilazin*, Rompun®, Bayer 5 mg/kg) kullanılarak, deney hayvanları laboratuvarı içerisinde, non-steril şartlarda, herhangi bir profilaktik antibiyoterapi uygulanmaksızın, temiz koşullarda, literatürde tarif edilmiş şekilde (74) mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyon uygulandı (Şekil 15 ve 16).

Her ne kadar deneye 42 adet rat ile başlansa da mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyon esnasında 3 hayvanın (%7,14) kan kaybına bağlı ölmesi nedeni ile deney 39 hayvan ile tamamlandı.



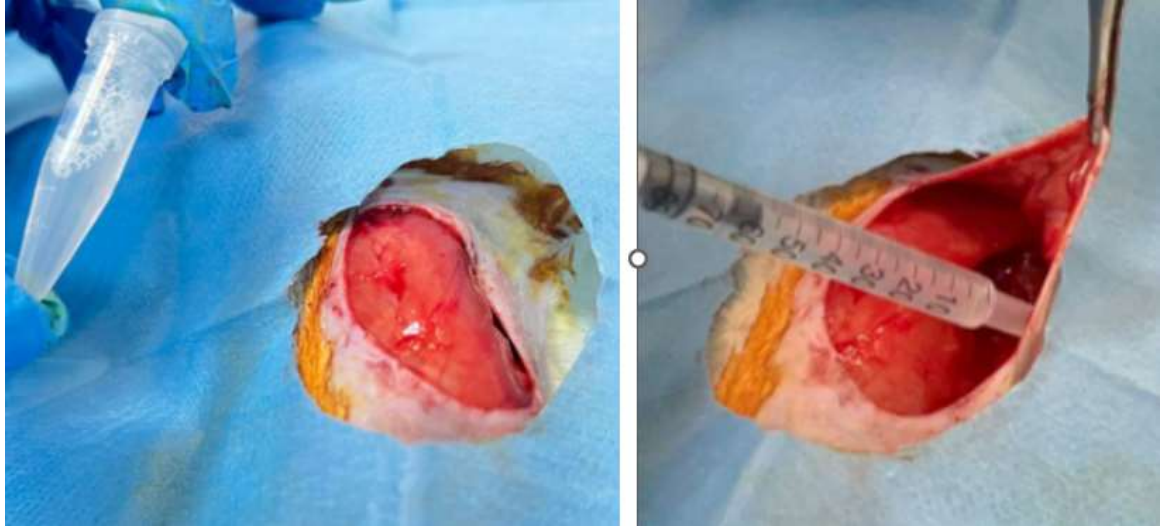
Şekil 15. Wistar-albino cinsi dişi ratlara, uygun anestezi ve cerrahi teknik ile, operasyon sahasının tıraşı sonrası, profilaktik antibiyoterapi uygulanmaksızın, sol mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanması



Şekil 16. Mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası cerrahi sahanın, temiz yarı-steril örtü ile örtülmesi sonrası ve biyoaktif materyallerin uygulanması öncesi yakından görüntüsü

Ratlar altı gruba ayrıldı;

- **Grup 1 (Kontrol Grubu) (N=7):** Birinci grup ratlar kontrol grubu olarak kabul edildi. Yara iyileşmesine yönelik herhangi bir ek girişim uygulanmaksızın mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası operasyon sonlandırıldı.
- **Grup 2 (İzole KH Grubu) (N=6):** İkinci grup ratlara, mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası, önceden hazırlanmış mezenkimal kök hücre (KI-MKH) lokal olarak uygulandı ve operasyon sonlandırıldı (Şekil 17).
- **Grup 3 (KH ve SKF Grubu) (N=6):** Üçüncü grup ratlarda mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan bölgeye önceden hazırlanmış mezenkimal kök hücre (KI-MKH) emdirilmiş kolajen tip 1 destekli doku iskelesi yerleştirildi ve operasyon sonlandırıldı (Şekil 18).
- **Grup 4 (KH ve SKF ve Mxene Grubu) (N=7):** Dördüncü grup ratlarda mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan bölgeye önceden hazırlanmış mezenkimal kök hücre (KI-MKH) emdirilmiş ve biyoaktif nano materyal (Mxene) içeren kolajen tip 1 destekli doku iskelesi yerleştirildi ve operasyon sonlandırıldı (Şekil 19).
- **Grup 5 (SKF ve Mxene Grubu) (N=6):** Beşinci grup ratlarda mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan bölgeye önceden hazırlanmış biyoaktif nano materyal (Mxene) içeren kolajen tip 1 destekli doku iskelesi yerleştirildi ve operasyon sonlandırıldı.
- **Grup 6 (İzole SKF Grubu) (N=7):** Altıncı grup ratlarda mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan bölgeye önceden hazırlanmış kolajen tip 1 destekli doku iskelesi yerleştirildi ve operasyon sonlandırıldı.



Şekil 17: Transport kabı içerisinde mezenkimal kök hücre (KI-MKH) ve enjektöre alınmasını takiben operasyon sahasına uygulanması

Tüm ratlar, uygun ve standart şartlarda, eşit boyutlarda ve ilgili gruba ait etiketli kafeslerde, her bir çalışma grubuna ait ratlar ayrı bir kafeste olacak şekilde, standart laboratuvar yemi ve suyu ile beslenerek ve 12 saatlik gece-gündüz aydınlatması ve ısı ayarları sağlanarak (22 ± 2 C°) ameliyat sonrası bir hafta boyunca takip edildi (75,76).

Takip sonrası denekler yüksek doz anestezi madde (ketamin) ile sakrifiye edildi, eski insizyon skarına sadık kalınarak insizyonlar açıldı, derin doku diseksiyonunu takiben yara iyileşmesi, seroma miktarı, yapışıklık (adezyon) miktarı ve komplikasyonlar öncelikle klinik olarak incelendi. Ardından deneyi uygulayan cerrah, deney hayvanları laboratuvar teknisyenleri ve histo-embriyolog eşliğinde, uygun şartlarda alınan aksiller bölgeye ait yumuşak doku örneği preparatlarını %10 formaldehit içeren non-steril deney tüplerine yerleştirdi (77) ve preparatlar histopatolojik inceleme için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi.

Tüm cerrahi girişimler, deney hayvanları kullanım sertifikası sahibi olan aynı cerrah (ENG) tarafından gerçekleştirildi

3.2. KÖK HÜCRENİN HAZIRLANMASI

3.2.1. Kullanılan Malzemeler

- Rat primer kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre (KI-MKH)
- ≥ 1 milyon hücre içeren 1 x cryo tüp KI-MKH
- Mezenkimal Besiyeri Ortamı: DMEM, %15 FBS, %1 Pen-Strep

3.2.2. Hücre Kültürü, Pasajı ve Sayımı

Sıvı azot tankından çıkarılan cryovial tüp içerisindeki daha önceden izolasyonu yapılmış ve dondurulmuş KI-MKH su banyosunda çözdürülmüştür. Cryovial tüp, Laminar sınıf II kabin içerisine steril olarak alınmıştır. Cryovial tüp içerisindeki KI-MKH, serolojik cam pipet yardımıyla 15 ml'lik falkon tüpe alınmıştır. +4 santigrat derece (°C)'de stoklanan mezenkimal besiyeri (DMEM, %15 FBS, %1 Pen-Strep), önceden su banyosunda 37°C'de ısıtılmıştır.

Cryovial tüp içerisindeki hücrelerin kalan içeriği de iyice 1 ml besiyeri ortamı ile yıkanarak alınıp falkon tüpe aktarılmıştır. Daha sonra, 4-5 ml mezenkimal besiyerinden alınarak yavaş yavaş falkon tüp içine alınmış hücrelere eklenmiştir. Falkon tüpteki hücre ve mezenkimal besiyeri içeriği 300xg'de 5 dakika (dk) santrifüj edilmiştir. Tüpteki süpernatant kısım aspire edilerek atılmıştır. Hücre pelleti, çok sert olmayacak şekilde vurularak homojen bir şekilde çözdürülmüştür. Pellet üzerine yavaş bir şekilde 15 ml taze mezenkimal besiyerinden eklenmiş ve süspansiyon haldeki hücreler T-75 santimetrekare (cm²) kültür kabına alınmıştır. Hücre kültür kabı ZEISS marka inverted (ters ışık) mikroskopta kontrol edildikten sonra %5 karbondioksit (CO₂) ve 37°C sıcaklığa sahip inkübatöre kaldırılmıştır.

İnkübatörde kültüre edilen hücrelerin yoğunluğu yaklaşık %70-80'e ulaştığında pasajlama işlemi yapılmıştır. Kültür kaplarındaki ortam içeriği olan eski besiyeri aspire edilmiştir. Hücreler, 6-7 ml DPBS (1X) ile yıkanmıştır. Böylece ortam serum içeriğinden, metabolik atıklardan ve ölü hücrelerden temizlenmiştir. DPBS aspire edilerek uzaklaştırıldıktan sonra kültür kabı yüzeyinde yapışık bulunan hücreleri kaldırıp süspansiyon hale getirmek amacıyla 1,5 ml olacak şekilde tripsin-EDTA ile kültür kabı yüzeyi tamamen kaplanmıştır. Tripsin enziminin aktive olabilmesi için kültür kabı inkübatöre alınarak 1-2 dk inkübe edilmiştir. İnkübatörden çıkarılan kültür kabına hafifçe vurularak hücreler kültür kabı yüzeyinden tamamen kaldırılmıştır. Hücrelerin kültür kabı yüzeyinden ayrılıp ayrılmadığı ters ışık mikroskopundan bakılarak kontrol edilmiştir. Tripsin aktivasyonunu durdurmak için hücrelerin üzerine 4,5 ml besiyeri (tripsin-EDTA üç katı) eklendikten sonra pipetaj yapılmıştır. Homojen hale gelmiş olan hücre süspansiyonu ihtiyaca göre yeni bir kültür kabına ekimi yapılmış veya atılmıştır. Pasajı yapılan kültür kaplarına alınmış olan hücre süspansiyonlarının üzerine 12-13 ml yeni taze besiyeri eklenmiştir. Kültür kabı kapağı kapatıldıktan sonra kabın üzerine hücre adı, pasaj sayısı, pasajlama oranı ve tarih not edilmiştir. Son olarak ise, kültür kabı ZEISS marka inverted (ters ışık) mikroskopta kontrol edildikten sonra %5 CO₂ ve 37°C koşullarındaki inkübatöre kaldırılmıştır.

Yapılacak çalışmada uygun hücre miktarının tespit edilebilmesi için hücre sayımı yapılmaktadır. Hücre sayımı için, manuel sayım yapılan en genel metot olan hemositometre kullanılmaktadır. Bu metot, iki bölmeye ayrılmış 1x1 mm boyutunda 9 kareden oluşan düz ve kalın, sayım odacıklı lam üzerine lamel konması ile uygulanmaktadır. Hemositometre ve lamel öncelikle saf su sonra etanolle silinerek temizlenmiştir. Hemositometre üzerine lamel kapatılmıştır. Kültür kabından kaldırılmış hücre süspansiyonu, sayım için lamel kapalı hemositometreye 10 mikrolitre (µl) olacak şekilde eklenmiştir. Hücre süspansiyonu, lam lamel arasına doldurulduktan sonra ZEISS marka inverted (ters ışık) mikroskop altında gözlenmiş ve

seçilmiş 4 bölgedeki kare çizgiler içindeki hücreler sayılmıştır. Sayılan toplam hücre sayısı 4 bölgede sayıldığı için 4'e bölünerek ortalaması alınmıştır. Son olarak hesapta çıkan hücre sayısı 104 ile çarpılmış ve 1 ml'deki hücre sayısı elde edilmiştir. Ne kadar hücre ekilmek isteniliyorsa, miktarı bu sayıya göre hesaplanmıştır.

3.3. KOLAJEN DOKU İSKELESİ VE BİYOAKTİF NANO MATERYALİN HAZIRLANMASI

3.3.1. Kullanılan Malzemeler

- Kolajen Tip 1, rat tail (Millipore), Lot.16754
- Sodyum Aljinat, (Sigma), Lot.MKCC4541
- Kalsiyum Klorit, (Panreac), Lot.48008868
- DMEM (1X) (Gibco), Lot. 2436358
- FBS (Gibco), Lot.2384431H
- Pen/Strep (Gibco), Lot.1741837
- Trypsin-EDTA (1X) 0.05% (Gibco), Lot. 2401907
- PBS (Gibco), Lot.2406723
- 3D Bioprinter EnvisionTEC
- Mxene qd (Yılmaz Lab., Doç. Dr. Açelya Yılmaz Aktuna)

3.3.2. Biyomürekkebin Hazırlanması ve 3-Boyutlu Biyobaskı

Steril bir beher içine COL 3mg/ml alınır ve üzerine besiyeri eklenip steril bir balık yardımıyla manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Üzerine viskozitesi ayarlanmış olan UV ile sterilize edilmiş sodyum aljinat eklenerek çözününceye kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir. Malzemeli gruplar için hazırlanan biyomürekkebinin hazırlık aşamasında ise tüm bu aşamalara ek olarak sodyum aljinat eklendikten sonra yoğunluğu ayarlanmış olan malzeme eklenerek eşit oranda yayılım gösterene kadar bir miktar daha karıştırılmıştır. Kartuş başına 15 milyon hücre olacak şekilde hücre süspansiyonu son olarak eklenerek yavaş ve nazıkçe biyomürekkebe eşit oranda yayılması sağlanmıştır. Hazırlanan biyomürekkep 3B biyoyazıcının şeffaf kartuşuna alınarak 0,20 mm baskı iğnesi kartuşa takılmış ve kartuş baskı yuvasına

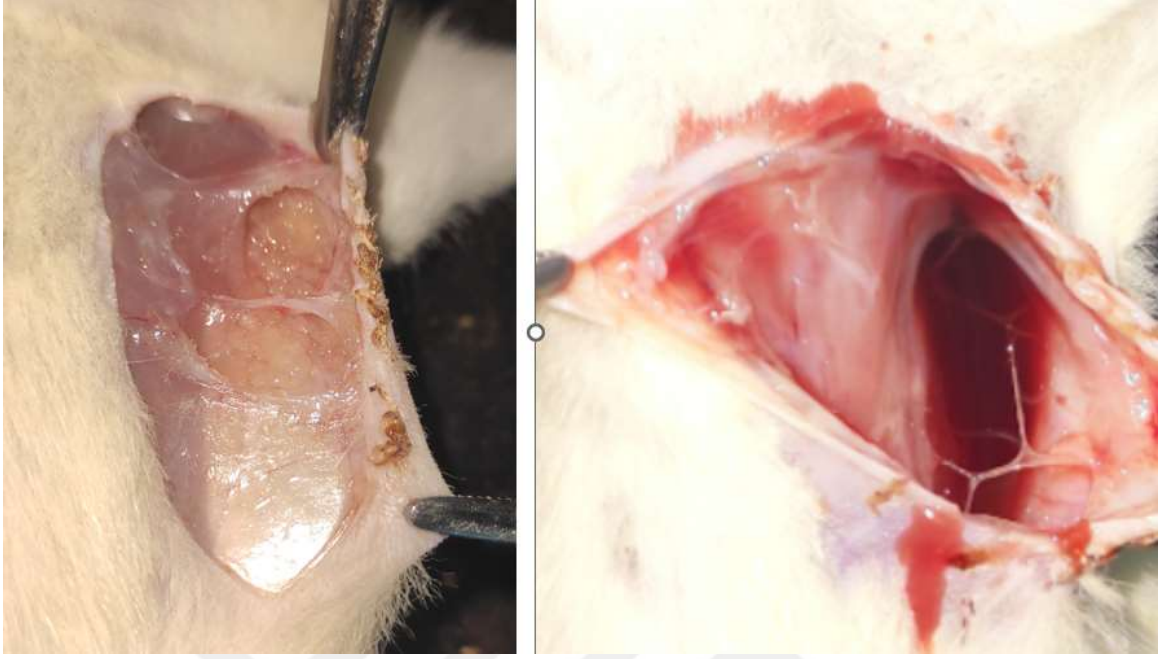
yerleştirilmiştir. Basım merkezine 60 milimetre (mm) steril petri kapağı açılarak yerleştirilmiş ve biyoyazıcı bilgisayarındaki yazılımdan kalibrasyon yapılmıştır. Daha sonra kartuş yuvasının pozisyonu iğne temizleme istasyonuna alınarak iğne adaptörün ucundaki temiz akış kontrol edilmiştir. Basım için 1cm yuvarlak biçimde 5 katmanlı ızgara desenli skaffold biyoyazıcının programından önceden tasarlanmıştır. Tasarlanan desen projesi biyoyazıcı yazılımına yüklenip yazılım arayüzünden seçilmiştir. Üç boyutlu biyobaskı için biyoyazıcı yazılımından manuel olarak kontrol edilen parametrelerin (sıcaklık, basınç, hız vb.) ayarlaması yapılarak basıma başlanmıştır.

Baskı sonrası iskelelerin uzun vadeli stabilitesi, için ikincil bir çapraz bağlama gerekmektedir. Beş katmanlı basılmış her bir iskelenin üzerini kapatacak kadar yaklaşık 1-2 ml önceden hazırlanmış steril 100 mM kalsiyum klorür (CaCl_2) eklenerek 15 dk bekletilmiştir. Böylece viskoz halde basılan iskelenin baskı şeklini koruyabilmesi için iyonik zincirler arası köprüler oluşturarak çok değerlikli bir katyon (Ca^{2+}) özelliği gösteren CaCl_2 ile hızlı bir polimerleşme sağlanmıştır. Sonrasında, petriden CaCl_2 aspire edilerek uzaklaştırılmıştır. İskele, üzerini kapatacak kadar 1-2 ml DPBS eklenip 1-2 kez iyice yıkanarak CaCl_2 uzaklaştırılmıştır. DPBS aspire edildikten sonra iskele üzerine önceden su banyosunda (37°C 'de) ısıtılmış 2 ml mezenkimal besiyeri eklenmiştir. Petri üzerine tarih, SA konsantrasyonu, baskı deseni ve hücre adı mutlaka not edilmiştir. Son olarak petri %5 CO_2 ve 37°C koşullarındaki inkübatöre kaldırılmıştır. Baskı sonrası 1.günde in vivo transplantasyon deneyi planlanmıştır.

3.4. KLİNİK İNCELEME

İlk operasyon sonrası, bir hafta boyunca takip edilen denekler, deney günü yüksek doz anestezi madde (ketamin) ile sakrifiye edildi ve deney yapan sorumlu cerrah (ENG), deney hayvanları laboratuvarı teknisyenleri ve histo-embriyolog eşliğinde disseke edildi. Öncelikle insizyon çevresi cilt bölgesi, ardından cilt altı dokusu ve operasyon sahası klinisyen tarafından incelendi ve saptanan komplikasyonlar kayıt altına alındı. Doku iskelesi uygulanan deneklerde, iskelenin gözle görülebilir olup olmadığı kayıt altına alındı.

Aksiller diseksiyon bölgesinde hem seroma miktarı hem de yara yeri iyileşmesini değerlendirmek amacı ile yarada yapışıklık ve adezyon düzeyi, aynı klinisyen tarafından, semi kantitatif olarak dört kademedeki (0: yok, 1: az, 2: orta, 3: çok) değerlendirildi (Şekil 20).



Şekil 20. İki farklı deney grubuna ait iki farklı denneğin, biyoaktif materyal uygulama ve 1 haftalık takip sonrası, sakrifikasyonunun ve diseksiyonunun ardından çekilen klinik fotoğrafları. İlk denekte (solda) klinik adezyon “çok” ve seroma “yok” olarak, ikinci denekte (sağda) ise klinik adezyon “az” ve seroma “çok” olarak skorlandı.

3.5. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Deney sırasında alınan ve %10'luk formaldehit solüsyonu ile doldurulmuş non-steril kaplarda muhafaza edilen biyopsi preparatları Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelendi. Tüm örnekler aynı standart prosedüre tabi tutularak parafin bloklara gömüldü (Şekil 21) ve ardından bu bloklardan 5 µm'lik kesitler alındı. Hematoksilen eozin (H&E) boyası ile boyandı. H&E ile boyanan kesitler neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu, kolajen birikimi, ödem, konjesyon, nekroz ve mikroorganizma varlığı açısından ışık mikroskobu altında incelendi. Hücresel ve histopatolojik skorlama semi kantitatif olarak dört kademedede (0: yok, 1: az, 2: orta, 3: çok) değerlendirildi.



Şekil 21: Parafin blok örneği

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM® SPSS® yazılımı 64-bit versiyon 26.0.0.0 (IBM Şti, New York, ABD) kullanılarak yapıldı. Çalışmada değerlendirilmeye alınan verilerin tamamının kesikli veri olması ve sıralama ölçeğinde incelenmesi nedeni ile verilerin normal dağılımına uygunlukları değerlendirilmedi. Tanımlayıcı analizler, ortanca, frekans, yüzde ve minimum-maksimum aralık değerleri kullanılarak gerçekleştirildi. Kesikli ve nitel verilerin karşılaştırılması Ki-kare Testi ve Ki-kare varsayımının karşılanmadığı durumlarda Fischer'in Exact Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık "P" değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın Güç Analizi, "Kaynak Denklemi/Eşitliği" yöntemi kullanılarak ve azalan verim kanununa göre gerçekleştirildi ve bu yönteme göre her grupta 7 rat kullanıldı (78,79).

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Her ne kadar çalışmaya her grupta 7 adet rat olacak şekilde 42 adet rat ile başlansa da mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu esnasında 3 hayvanın (%7,14) kan kaybına bağlı ölmesi nedeni ile deney 39 hayvan ile tamamlandı. Ölen ratların birisi KH, birisi KH + SKF ve sonuncusu da SKF + Mxene grubuna aitti ve bu gruplarda altışar adet rat ile çalışmaya devam edildi.

4.2. KLİNİK İNCELEME

Sakrifikasyon ve diseksiyon esnasında 1 hayvanda (%2,38) cilt enfeksiyonu ve 2 hayvanda (%4,76) cilt altı ve operasyon sahasında enfektif bulgular izlendi (Şekil 22). Komplikasyon izlenen hayvanların tamamının izole KH verilen grupta olduğu gözlemlendi ($p=0,005$). Klinik olarak tespit edilen adezyon ve seroma varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (her biri için $p>0,05$ (Tablo 3) (Şekil 23).



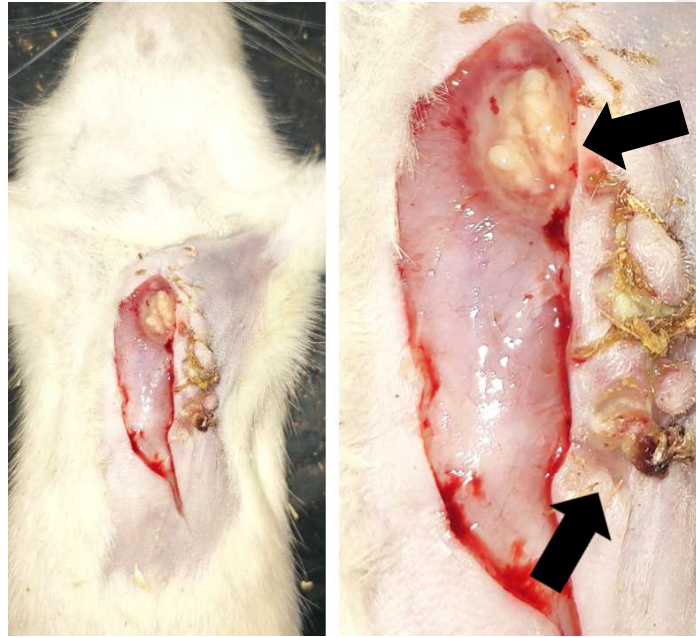
Şekil 22. İzole kök hücre grubundan bir deneğe ait makroskobik görüntü.

Çok miktarda seromanın enjektöre çekildiği görülmekte

Tablo 3: Çalışmada incelenen hayvanların klinik sonuçlarının karşılaştırılması

		Kontrol (N=7)	İzole KH (N=6)	KH ve SKF (N=6)	KH ve SKF ve Mxene (N=7)	SKF ve Mxene (N=6)	İzole SKF (N=7)	P
Klinik Adezyon	Yok	4 %57,1	1 %16,7	1 %16,7	1 %14,3	1 %16,7	1 %14,3	0,112
	Az	3 %42,9	2 %33,3	1 %16,7	1 %14,3	5 %83,3	4 %57,1	
	Orta	0	1 %16,7	2 %50	2 %28,6	0	2 %28,6	
	İyi	0	2 %33,3	1 %16,7	2 %42,9	0	0	
Klinik Seroma Varlığı	Yok	1 %14,3	0	1 %16,7	4 %57,1	1 %16,7	4 %57,1	0,247
	Az	4 %57,1	2 %33,3	3 %50	2 %28,6	1 %16,7	3 %42,9	
	Orta	1 %14,3	2 %33,3	2 %33,3	0	2 %33,3	0	
	Çok	1 %14,3	2 %33,3	0	1 %14,3	2 %33,3	0	
Komplikasyon	Yok	7 %100	3 %50	6 %100	7 %100	6 %100	7 %100	0,005
	Cilt Enfeksiyonu	0	1 %16,7	0	0	0	0	
	Derin Enfeksiyon	0	2 %33,3	0	0	0	0	

KH: Kök Hücre, SKF: kolajen iskele - skaffold, Mxene: Biyoaktif nano materyal, P: istatistiksel anlamlılık değeri. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Ki-kare ve Fischer'in Exact Testi kullanılarak istatistiksel anlamlılık incelenmiştir.



Şekil 23. İzole kök hücre grubundan bir deneğe ait makroskobik görüntü (solda) ve büyütülmüş görüntüsü (sağda).

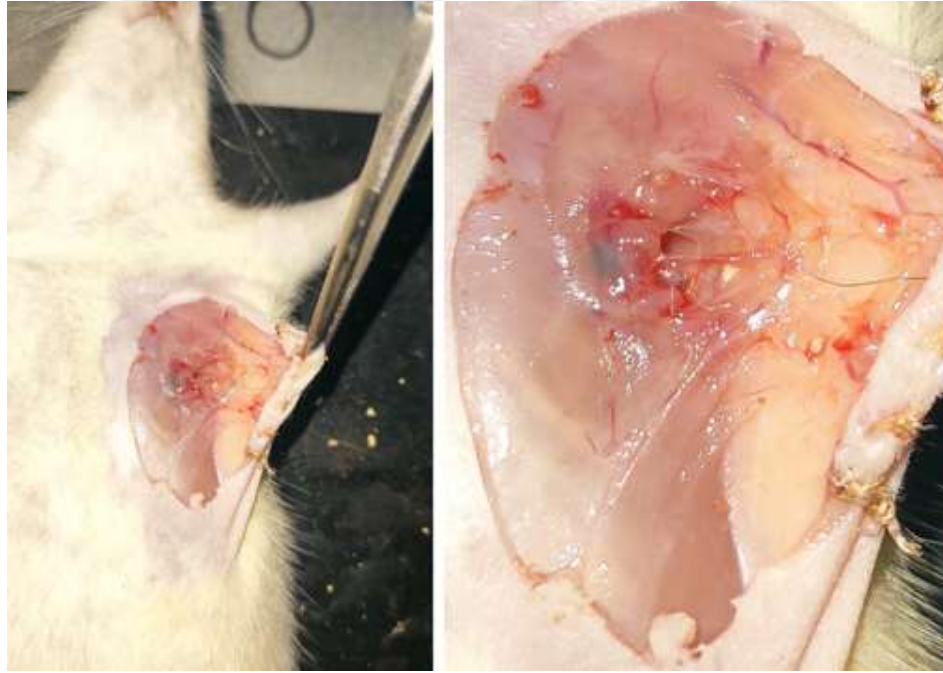
Cilt altı ve operasyon sahasına uzanan enfekte görünüm dikkat çekmekte

Kolajen doku iskelesi uygulanan gruplar (KH + SKF, KH + SKF + Mxene, SKF + Mxene ve izole SKF) arasında, diseksiyon esnasında iskelenin bütünlüğünün kaybolup kaybolmadığı ve gözlü görülür halde olup olmadığı değerlendirildiğinde, KH içeren gruplarda iskelenin gözle görülür olmadığı izlendi ($p<0,001$) (Tablo 4) (Şekil 24 ve 25).

Tablo 4: Diseksiyon esnasında kolajen doku iskelesinin bütünlüğünün klinik analizi

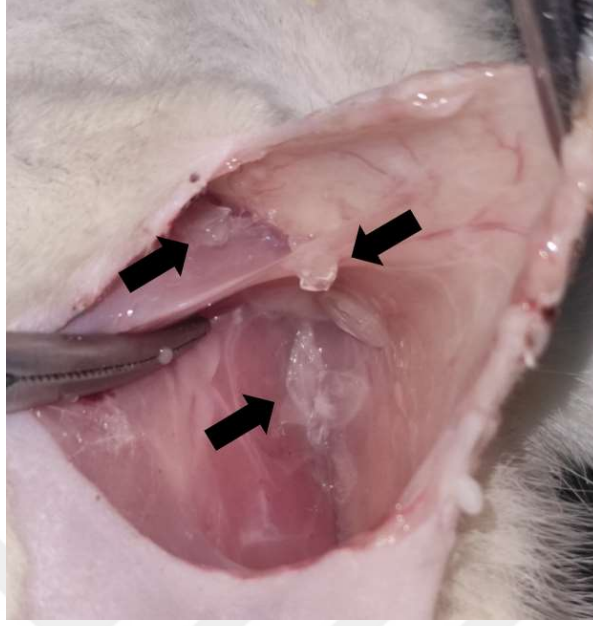
		KH ve SKF (N=6)	KH ve SKF ve Mxene (N=7)	SKF ve Mxene (N=6)	İzole SKF (N=7)	P
Kolajen İskelenin Doku Bütünlüğü	Gözle görünür değil	5 %83,3	5 %71,4	0	0	<0,001
	Gözle görünür	1 %16,7	2 %28,6	6 %100	7 %100	

KH: Kök Hücre, SKF: kolajen iskele - scaffold, Mxene: Biyoaktif nano materyal, P: istatistiksel anlamlılık değeri. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Fischer'in Exact Testi kullanılarak istatistiksel anlamlılık incelenmiştir.



Şekil 24: Kök hücre + Scaffold + Mxene grubundan bir deneğe ait makroskobik görüntü (solda) ve büyütülmüş görüntüsü (sağda).

Kolajen iskele çözünmüş ve gözle görülmemekte



Şekil 25: Skaffold + Mxene grubundan bir deneğe ait makroskobik görüntü.

Kolajen iskele yeterince çözünmemiş ve iskelenin doku bütünlüğü siyah oklar ile gösterilen noktalarda seçilebilmekte

4.3. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Grupların her bir deneği için histopatolojik olarak neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu, kolajen deposit birikimi, ödem ve konjesyon parametrelerine ait skorların median değerleri ve minimum-maksimum aralıkları Tablo 5'te belirtilmiştir.

Grupların histopatolojik incelemesi esnasında hiçbir spesmende nekroz ve mikroorganizma izlenmedi.

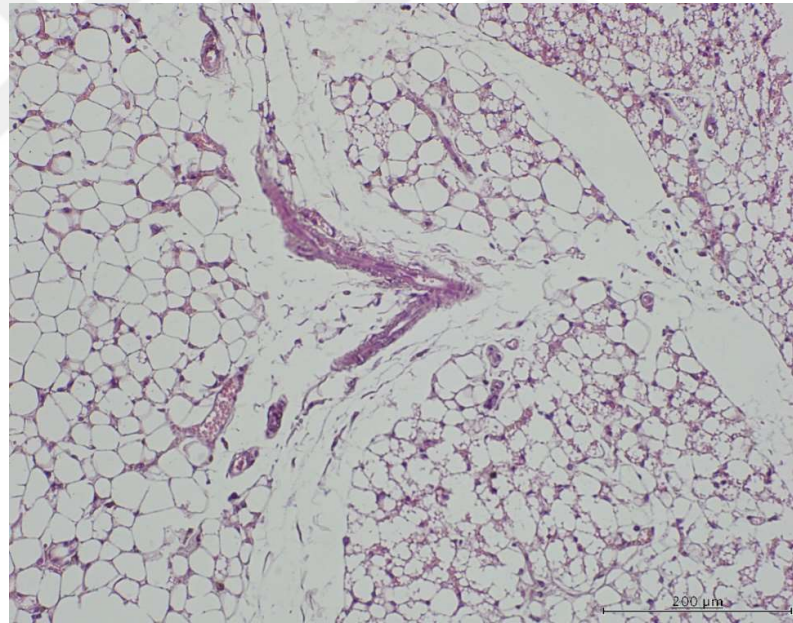
Her bir gruptan birer deneğe ait örnek patolojik inceleme kesitleri (x200 büyütmede histopatolojik görüntülemeler) Şekil 26 – 31'de görülmektedir.

Tablo 5: Grupların histopatolojik parametrelerine ait ortalama skor değerleri

		Neovask.	İnfiltr.	Fibro.	Kol.	Ödem	Konj.
Kontrol Grubu (N=7)	Denek 1	1 (0-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	0 (0-1)	0 (0-1)
	Denek 2	1 (0-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-1)
	Denek 3	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-1)
	Denek 4	2 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	0 (0-1)
	Denek 5	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-1)
	Denek 6	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-1)
	Denek 7	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-1)
İzole KH Grubu (N=6)	Denek 1	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-1)
	Denek 2	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-1)	0 (0-1)
	Denek 3	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	2 (1-2)	1 (0-2)	0 (0-1)
	Denek 4	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-1)
	Denek 5	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-1)
	Denek 6	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (0-1)
KH ve SKF Grubu (N=6)	Denek 1	1 (1-2)	2 (2-3)	1 (1-2)	2 (1-2)	0 (0-2)	1 (0-1)
	Denek 2	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-1)
	Denek 3	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (0-1)	1 (0-1)
	Denek 4	1 (1-2)	1 (1-3)	3 (1-3)	3 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-1)
	Denek 5	1 (1-2)	2 (1-2)	2 (2-3)	2 (2-3)	1 (0-1)	1 (0-1)
	Denek 6	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-1)
KH ve SKF ve Mxene Grubu (N=7)	Denek 1	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (0-1)	1 (0-1)
	Denek 2	3 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-1)
	Denek 3	2 (1-3)	2 (2-3)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-1)	0 (0-1)
	Denek 4	2 (1-3)	3 (2-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-1)
	Denek 5	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-1)
	Denek 6	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0 (0-1)
	Denek 7	2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-1)
SKF ve Mxene Grubu (N=6)	Denek 1	1 (1-2)	1 (1-1)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-1)
	Denek 2	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-1)	0 (0-1)
	Denek 3	1 (1-1)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-2)	0 (0-1)
	Denek 4	1 (1-2)	3 (2-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (0-1)
	Denek 5	1 (1-2)	2 (2-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-1)	0 (0-1)

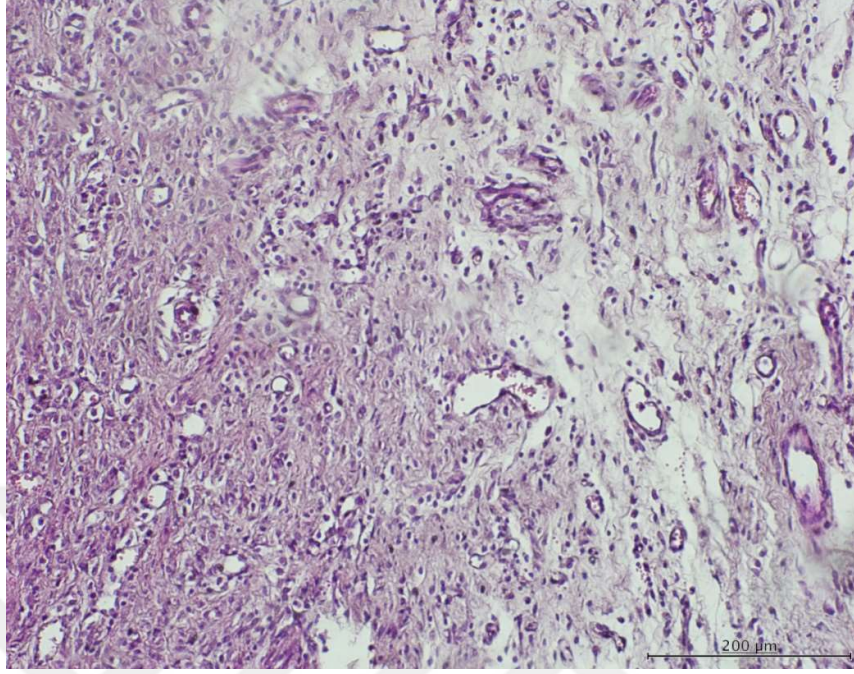
	Denek 6	3 (2-3)	1 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-2)	0 (0-1)	0 (0-1)
İzole SKF Grubu (N=7)	Denek 1	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-1)	0 (0-1)
	Denek 2	1 (1-2)	3 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-1)
	Denek 3	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	1 (0-2)	0 (0-1)
	Denek 4	2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (0-1)
	Denek 5	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0 (0-1)	1 (0-1)
	Denek 6	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	0 (0-1)
	Denek 7	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-1)

KH: Kök Hücre, SKF: kolajen iskele - scaffold, Mxene: Biyoaktif nano materyal, Neov: neovaskularizasyon, İnfil: inflamatuvar hücre infiltrasyonu, Fibro: fibroblast aktivasyonu, Kol: kolajen birikimi, Konj: konjesyon varlığı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortanca ve minimum-maksimum aralık değerleri kullanılmıştır.

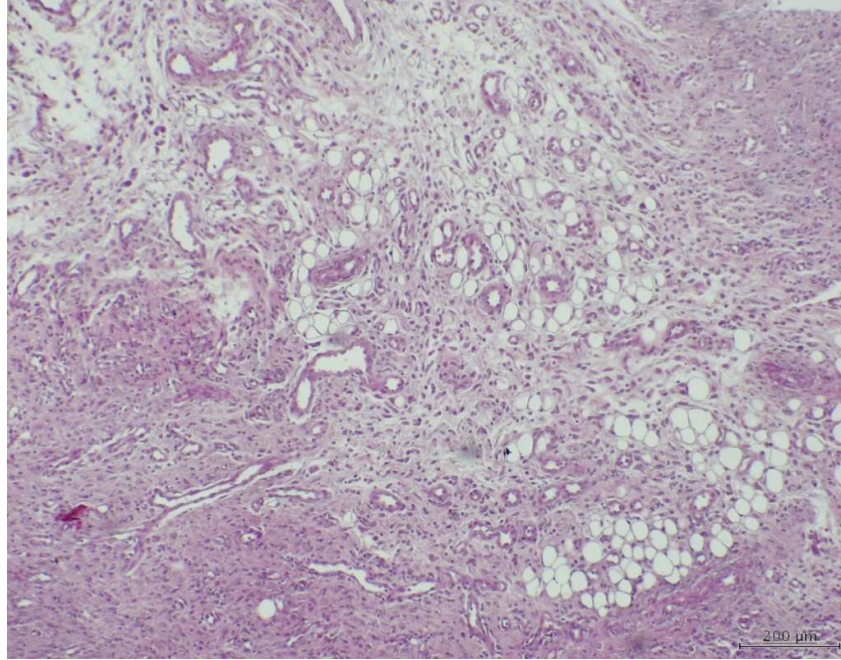


Şekil 26: Kontrol grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü.

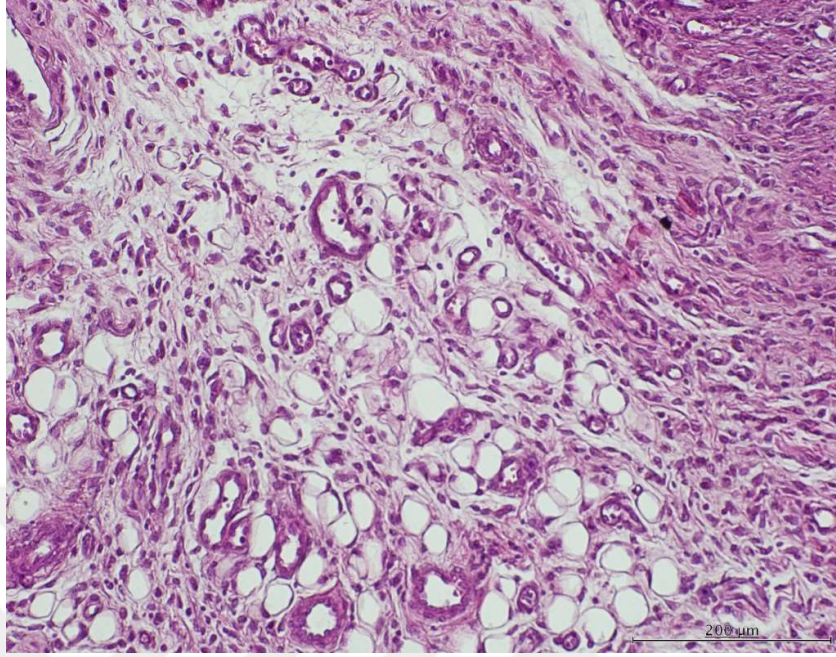
Az sayıda hücresel eleman ve kan damarı ile kendine gösteren zayıf iyileşme bulguları gözlenmekte



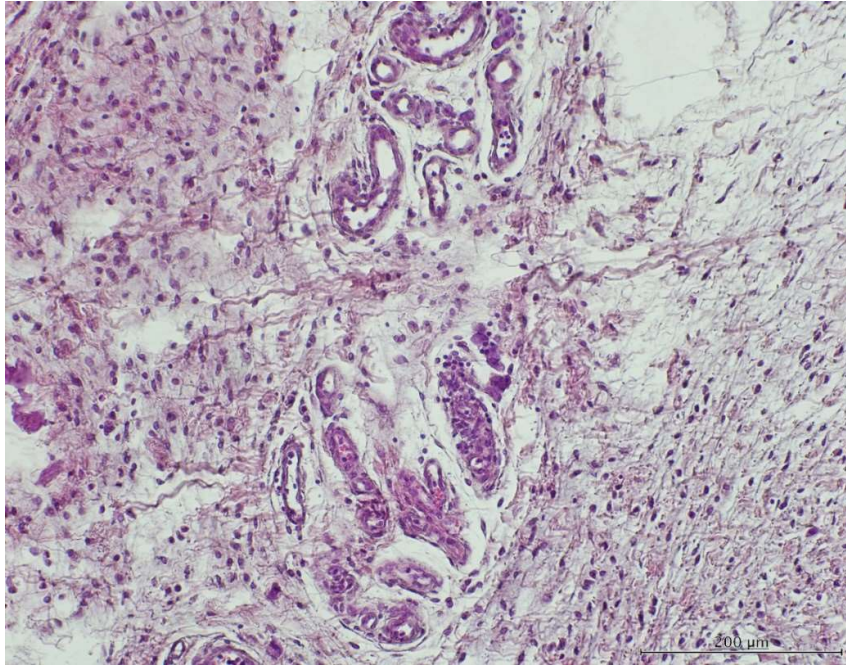
Şekil 27. İzole kök hücre grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış neovaskülarizasyon, fibroblast ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmekte



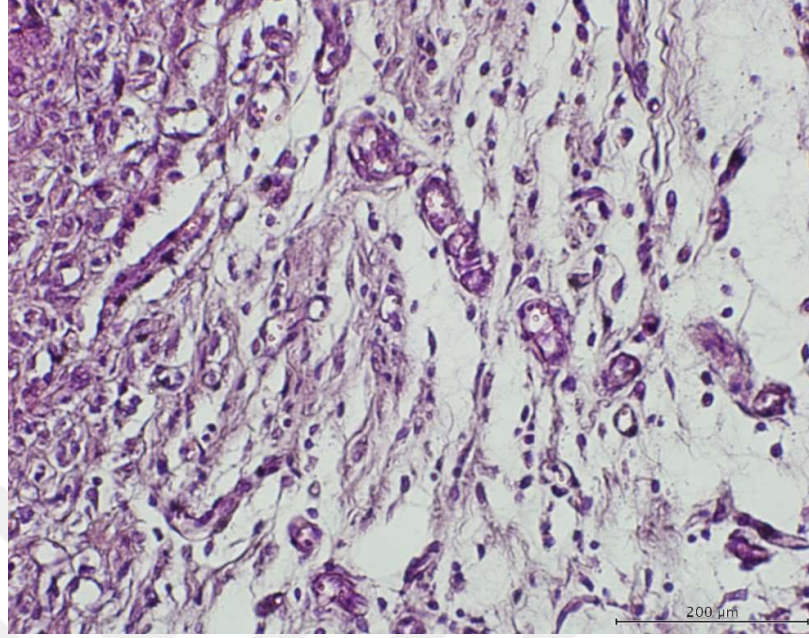
Şekil 28. Kök hücre ve skaffold grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış vaskülarizasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmekte



Şekil 29. Kök hücre + Skaffold + Mxene grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonu, neovaskülarizasyon ve fibroblast aktivitesi görülmekte



Şekil 30. Skaffold ve Mxene grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış proliferasyon, fibroblast, kolajen ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmekte



Şekil 31. Skaffold grubundan bir deneğe ait (x200 büyütmede) histopatolojik görüntü. Artmış fibroblast, kolajen ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmekte

Grupların neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu, kolajen deposit birikimi, ödem ve konjesyon parametrelerine ait ortanca değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında sadece kolajen deposit birikimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,03$). Diğer histopatolojik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0,05$) (Tablo 6).

Kolajen deposit birikiminin hangi gruplar arasında belirgin fark yarattığına yönelik yapılan post-hoc analizlerde; kontrol grubu ile izole KH, izole SKF ve KH + SKF grupları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırası ile; $p=0,021$; $p=0,021$ ve $p=0,005$) (Tablo 7).

Tablo 6: Çalışmada incelenen hayvanların histopatolojik skorlarının karşılaştırılması

		Kontrol (N=7)	İzole KH (N=6)	KH ve SKF (N=6)	KH ve SKF ve Mxene (N=7)	SKF ve Mxene (N=6)	İzole SKF (N=7)	P
Neo- vaskülarizasyon	Yok	0	0	0	0	0	0	0,092
	Az	5 %71,4	4 %66,7	5 %83,3	1 %14,3	5 %83,3	5 %71,4	
	Orta	2 %28,6	2 %33,3	1 %16,7	5 %71,4	0	2 %28,6	
	Çok	0	0	0	1 %14,3	1 %16,7	0	
İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu	Yok	0	0	0	0	0	0	0,844
	Az	5 %71,4	2 %33,3	3 %50	2 %28,6	2 %33,3	2 %28,6	
	Orta	2 %28,6	4 %66,7	3 %50	5 %71,4	3 %50	4 %57,1	
	Çok	0	0	0	1 %14,3	1 %16,7	1 %14,3	
Fibroblast Aktivasyonu	Yok	0	0	0	0	0	0	0,642
	Az	5 %71,4	2 %33,3	3 %50	3 %42,9	3 %50	2 %28,6	
	Orta	2 %28,6	4 %66,7	2 %33,3	4 %57,1	3 %50	5 %71,4	
	Çok	0	0	1 %16,7	0	0	0	
Kolajen Deposit Birikimi	Yok	0	0	0	0	0	0	0,029
	Az	7 %100	2 %33,3	1 %16,7	3 %42,9	4 %66,7	2 %28,6	
	Orta	0	4 %66,7	4 %66,7	4 %57,1	2 %33,3	5 %71,4	
	Çok	0	0	1 %16,7	0	0	0	
Ödem	Yok	1 %14,3	0	1 %16,7	0	3 %50	2 %28,6	0,248
	Az	6 %85,7	6 %100	5 %83,3	6 %85,7	3 %50	5 %71,4	
	Orta	0		0	1 %14,3	0	0	
	Çok	0	0	0	0	0	0	
Konjesyon	Yok	2 %28,6	3 %50	0	4 %57,1	5 %83,3	3 %42,9	0,084
	Az	5 %71,4	3 %50	6 %100	3 %42,9	1 %16,7	4 %57,1	
	Orta	0	0	0	0	0	0	
	Çok	0	0	0	0	0	0	

KH: Kök Hücre, SKF: kolajen iskele - skaffold, Mxene: Biyoaktif nano materyal, P: istatistiksel anlamlılık değeri. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Ki-kare ve Fischer'in Exact Testi kullanılarak istatistiksel anlamlılık incelenmiştir.

Tablo 7: Kolajen deposit birikimine yönelik post-hoc analizler ve gruplar arası istatistiksel anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	İzole KH	KH ve SKF	KH ve SKF ve Mxene	SKF ve Mxene	İzole SKF
Kontrol	N/A	0,021	0,005	0,070	0,192	0,021
İzole KH	0,021	N/A	1,000	0,587	0,567	0,657
KH ve SKF	0,005	1,000	N/A	0,557	0,238	1,000
KH ve SKF ve Mxene	0,070	0,587	0,557	N/A	0,592	1,000
SKF ve Mxene	0,192	0,567	0,238	0,592	N/A	0,286
İzole SKF	0,021	0,657	1,000	1,000	0,286	N/A

KH: Kök Hücre, SKF: kolajen iskele - skaffold, Mxene: Biyoaktif nano materyal, P: istatistiksel anlamlılık değeri, N/A: uygulanabilir değil. Ki-kare ve Fischer'in Exact Testi kullanılarak istatistiksel anlamlılık incelenmiştir.

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, meme kanseri günümüzde en sık görülen kanserler arasında görülmektedir (1). Lezyonun tipine ve evresine göre değişmekle birlikte, meme kanserinin tedavisinde mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu önemli bir yer tutmaktadır (3). Seroma ve yara yeri problemleri, meme kanserinde tedavi sonrası korkulan komplikasyonlardandır (80). Literatürde, özellikle mastektomi sonrası yara yeri iyileşmesi ve seromanın önlenmesi ile ilgili alternatif tedavi yöntemleri ve biyoaktif maddeler ile ilgili kapsamlı araştırmalar mevcut olmakla birlikte, henüz etkinliği ispatlanmış ve kanıt düzeyi yüksek bir tedavi modalitesi ya da profilaksi yöntemi tanımlanmamıştır (8-13). Mezenkimal kök hücre terapisi, literatürde doku rejenerasyonu, yara yeri iyileşmesi ve kırık kaynaması gibi pek çok olumlu etki ile ilişkilendirilmektedir (81-85). Tip 1 kolajen destekli doku iskelesi (scaffold) ilişkili tedaviler, literatürde çoğunlukla kas-iskelet sistemi ile ilişkili patolojiler üzerindeki etkinlikleri açısından araştırılmış olmakla birlikte, yara iyileşmesi ve kornea rejenerasyonu üzerindeki etkileri de araştırılmıştır (86-88). Biyoaktif nano materyal (Mxene), literatürde biyoelektronik alanında süperkapasitörlerde kullanımı tanımlanmış olan, ancak damar iyileşmesi, doku rejenerasyonu ve immün modülasyon üzerine olumlu etkileri de gösterilmiş olan, klinik uygulamaları rölatif olarak yeni uygulanmakta olan bir biyo-materyaldir (89-91). Çalışmamızın amacı, hayvan deneyi modelinde, mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası, mezenkimal kök hücre, tip 1 kolajen destekli doku iskelesi ve biyoaktif nano materyalin izole ve kombine kullanımlarının yara iyileşmesi ve seromanın önlenmesi üzerindeki etkisinin klinik ve histopatolojik olarak incelenmesidir. Hipotezimiz, bu üç biyo-materyalin yara iyileşmesi ve seroma gelişimi üzerinde olumlu etkileri olacağı ve özellikle kombine uygulamanın yara iyileşmesi ve seroma gelişimi üzerinde klinik ve histopatolojik olarak anlamlı fark yaratacağıdır. Çalışmamızın literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla farkı ve esas gücü, klinik uygulaması rölatif olarak yeni olan biyoaktif nano materyal ve genellikle kas iskelet sistemi üzerine etkileri kapsamlı araştırılmış olan tip 1 kolajen destekli doku iskelesinin izole ve kombine uygulamalarının yara iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmasıdır. Çalışmamızın en önemli bulgusu, değerlendirilmeye alınan üç biyo-materyalin yara iyileşmesi ve seroma gelişmesi üzerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, klinik ve histopatolojik olarak, sadece kolajen deposit birikimi açısından anlamlı farkı olmasıdır ($p=0.029$). Ayrıca mezenkimal kök hücre uygulamasının komplikasyon oranlarını anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir ($p=0,005$).

Çalışmamızda, deney esnasında yerleştirilen biyo-materyallerin bazı deneklerde beklenen sürede çözünmediği tespit edilmiştir. Doku iskelesi yerleştirilen gruplarda (KH + SKF, KH + SKF + Mxene, SKF + Mxene ve izole SKF) sırası ile 1 (%16,7), 2 (%28,6), 6 (%100) ve 7 (%100) denekte yerleştirilen doku iskelesinin tam olarak çözünmediği tespit edilmiştir. Bunun sebepleri araştırıldığında, ilk vurgulanması gereken nokta, bekleme süresinin yeterli olup olmadığıdır. Ratların hızlı yaşam döngüsü düşünüldüğünde, bir haftalık bekleme süresinin yeterli olduğu varsayılmıştır. Ayrıca literatürde benzer çalışmalarda, ilk operasyon sonrası denekler 7-10 gün takip edilmiş ve ardından değerlendirilmiştir (8-10,12,13). Kocdor ve ark. ratlarda 5-Florourasilin mastektomi sonrası yara yeri iyileşmesine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, ilk operasyon sonrası denekleri 7 gün takip etmiş ve değerlendirmişlerdir (11). Biz de bu nedenle çalışmamızda 7 günlük bekleme süresini uygun bulduk. Öte yandan, çalışmamızda kullanılan hem tip 1 kolajen destekli doku iskelesi hem de biyoaktif nano materyal Mxene, göreceli olarak yara iyileşmesinde daha yeni kullanılan materyaller olup, ratların metabolizması ve biyo-materyallerin özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, takip süremiz yetersiz kalmış olabilir. Bir diğer dikkat çeken nokta ise, kök hücre emdirilmiş doku iskelesi olan gruplarda, doku iskelesinin çözünmesinde anlamlı olarak artış tespit edilmiş olmasıdır ($p<0,001$). Literatürde her ne kadar mezenkimal kök hücrenin klinik ve deneysel etkinlikleri ile çalışmalar mevcut olsa da (9), mezenkimal kök hücrenin doku iskelelerinin çözünme hızı ve etkinliği üzerindeki etkilerinin araştırıldığı ileri deneysel çalışmalar, farklı biyoaktif materyallerin birbirleri üzerine etkilerinin ortaya konulması için gereklidir. İleride yapılacak deneysel çalışmalarda, doku iskeleleri kullanıldığında, bekleme sürelerinin, özellikle de kök hücre içermeyen gruplarda, arttırılması ile daha optimal sonuçlar elde edilebilir.

Seroma, yara iyileşmesi problemleri, yara yeri enfeksiyonu ve cilt flep nekrozu gibi cerrahi komplikasyonlar, meme kanseri tedavisi sonrası sağkalım oranlarını olumsuz yönde etkilemektedir (5). Seroma, ölü doku boşluğunda biriken seröz sıvı koleksiyonu olup, literatürde meme/aksilla cerrahisi sonrası %3-85 oranlarında sıklık bildirilmektedir (4,6). Yara iyileşmesi problemlerinin önlenmesinde klinik olarak yakın yara yeri takibi kritik öneme sahip olup, yara iyileşmesini klinik bulguları artmış doku yapışıklığı (adezyon) ve azalmış seroma miktarıdır. Operasyon sonrası cilt ve derin doku enfeksiyonları, sadece mastektomi sonrası değil, bütün majör cerrahi girişimler sonrası korkulan ve önlenmesi hedeflenen klinik tablolardır (7). Çalışmamızda, klinik olarak bu üç parametre (adezyon, seroma ve komplikasyon) değerlendirilmeye alınmış ve klinik adezyon ve seroma varlığı açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırası ile $p=0,112$ ve $p=0,247$). Öte yandan

komplikasyon gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş ($p=0,005$) ve komplikasyon gelişen deneklerin tamamının izole KH grubundan olduğu görülmüştür. Bulgularımız, literatür ile farklılık göstermektedir. Çalışır *ve ark.* 2020 yılında 24 wistar albino rat ile yaptıkları deneylerinde plateletten zengin plazmanın (PZP) mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu sonrası yara iyileşmesi ve seroma varlığı üzerine olan etkilerini değerlendirmiş ve PZP'nin seroma varlığını önemli ölçüde azalttığını ve yaradaki adezyon derecesini ve ciddiyetini önemli ölçüde arttırdığını belirtmişlerdir (9). Ratlar üzerinde yapılan farklı deneysel çalışmalarda, fenitoin, bleomisin sülfat, 5-florourasil ve celecoxib gibi farklı kimyasal ajanların mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu sonrası yara adezyonu ve seroma varlığı üzerine etkileri araştırılmış ve anlamlı sonuçlar bildirilmiştir (8,10,11,13). Bakır *ve ark.* 2016 yılında domuz kolajen sünger ve adipoz-kökenli mezenkimal kök hücrenin ratlarda mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu sonrası etkinliğini araştırmış ve biyo-materyal uygulanan gruplarda yüksek adezyon skorları ve düşük seroma miktarı raporlamışlardır (12). Bu çalışmaların hiçbirinde komplikasyon bildirilmemiştir (8-13). Çalışmamızın, literatürde yayınlanan çalışmalardan farklı sonuçlar bildirmesinin nedenleri irdelendiğinde, ilk olarak kullanılan biyo-materyallerin farklılıkları dikkat çekmektedir. Mezenkimal kök hücrenin klinik uygulamaları ile ilgili çok sayıda çalışma literatürde yer alsa da kolajen tip 1 destekli doku iskelesinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen bildiğimiz kadarı ile sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Dahası, biyoaktif nano materyal Mxene'nin klinik uygulamalarını araştıran çalışma sayısı ise çok daha azdır. Yeni ve farklı biyo-materyallerin araştırılması ve birbirlerine olan avantaj ve dezavantajlarının belirlenmesi ile hedefe yönelik kapsamlı klinik analizlerin önü açılmaktadır. Bir diğer önemli nokta, doku iskelesi ve nano materyalin katı formlarda olması, öte yandan kök hücre lokal uygulamasının ise enjektörden sıvı olarak yapılmış olmasıdır. Bu durum, kök hücre uygulanan grupta seromanın neden azalmadığı ve komplikasyon oranlarının neden daha yüksek olduğunu açıklamada bize yardımcı olabilir. Vurgulanması gereken bir nokta da daha önce de belirtildiği gibi, deney sonrası bekleme süresi ile ilgili endişelerin mevcut olmasıdır. Her ne kadar literatürde örnekleri belirtildiği şekilde ve ratların yaşam döngüsü göz önünde bulundurularak belirlenmiş olsa da bir haftalık bekleme süresi sonrası doku iskelelerinin gözle görülebilir olması, bekleme süresinin uzaması ve iskelelerin tamamen çözünmesi sonrası klinik ve histopatolojik sonuçların daha farklı olabileceğini akıllara getirmektedir. Son olarak operasyonların, temizliğe dikkat edilerek ancak non-steril ortamda ve profilaktik antibiyotik uygulaması yapılmaksızın gerçekleştirilmiş olması, enfeksiyon oranlarımız üzerinde etkili olmuş olabilir.

Yara iyileşmesi; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon basamaklarından oluşan ve neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu, kolajen deposit birikimi, ödem ve konjesyonu içeren kompleks bir süreçtir. Yara iyileşmesinin hemostaz, inflamasyon ve anjiyogenez gibi anahtar basamakları, ekstraselüler matriks, kolajen ve diğer yumuşak doku içeriklerine cevaben değişiklik gösterebilir (92-100). Ayrıca mezenkimal kök hücrelerin en önemli özelliklerinden biri immün modülatör olmaları ve buna bağlı olarak yara iyileşme bölgesindeki inflamatuvar hücre sayısını ve bölgeye inflamatuvar hücre göçünü azaltmalarıdır (101-103). Yapılan çalışmalar, mezenkimal kök hücrelerin makrofajlar tarafından üretilen pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi inhibe ettiğini ve anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığını göstermişlerdir (103). Çalışmamızda, kollajen deposit birikimi dışında, hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu ve neovaskülarizasyon gibi yara iyileşmesinin diğer anahtar basamaklarında, gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bunun en önemli nedeninin, KH içeren gruplarda, mezenkimal kök hücrelerin immün modülatör etkisi olduğunu düşünüyoruz. İmmün modülatör etkinin daha iyi anlaşılması ve yönetilmesi ile, yara iyileşmesinde mezenkimal kök hücre kullanımında optimal sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızda, KH içermeyen gruplar (izole SKF, Mxene + SKF) ile kontrol grubu arasında da yara iyileşmesinin histopatolojik bulguları açısından, yine kollajen deposit birikimi dışında, anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bunun sebebi irdelendiğinde, daha öncede belirtildiği gibi, çalışmamızda deney sonrası bekleme süresi ile ilgili endişeler mevcuttur. Kök hücre içermeyen gruplarda, katı preparatların tam olarak çözünmemiş olması, sonuçları etkilemiş olabilir.

İlk yaralanma esnasında vücuttaki kolajen; platelet aktivasyonu, agregasyonu ve sonucunda fibrin pıhtı oluşumunda rol oynamaktadır. İnflamasyon evresinde, proinflamatuvar sitokinlerin etkilediği fibroblastlar, kolajen birikimine katkıda bulunur. Artan kolajen birikimi ve eşlik eden kolajen yıkımı, büyüme faktörlerinin salınmasına, anjiyogenez ve re-epitelizasyona katkıda bulunur. Son olarak remodelizasyon evresinde ekstraselüler matriks metalloproteinaz enzimleri oluşan dokunun tensil kuvvetini belirlemede kritik önem taşır. Sonuç olarak, yara iyileşmesinde kolajen depositlerin, oluşan dokunun mekanik gücünü belirlemede önemli bir rolü olduğu ve hücresel bağlantı, proliferasyon ve diferansiyasyonda önemli rol oynadığı unutulmamalıdır (92,104-106). Ayrıca kolajen, ekstraselüler matrikse olan etki ve katkıları ile cilt esnekliği üzerinde de etkilidir (92,105,107). Çalışmamızda, her ne kadar yara iyileşmesinin diğer histopatolojik parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiş olsa da (her biri için $p>0,05$), kolajen deposit birikimi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit

edilmiştir ($p=0,029$). Kolajen deposit birikimindeki anlamlı farkın hangi gruplardan kaynaklandığına yönelik gerçekleştirilen post-hoc analizlerde, izole KH, KH + SKF ve izole SKF gruplarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı ilişki tespit edilirken (sırası ile $p=0,021$; $p=0,005$ ve $p=0,021$) Mxene içeren gruplarda (KH + SKF + Mxene ve SKF + Mxene) kontrol grubuna kıyasla anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırası ile $p=0,07$ ve $p=0,192$). Sonuç olarak, kullandığımız biyo-materyaller, seroma oluşumunu azaltmamasına veya yara iyileşmesinin neovaskülarizasyon, infiltrasyon ya da fibroblast aktivasyonu gibi kritik noktalarına anlamlı fark yaratacak ölçüde etkili olmamasına rağmen, gerçekleşen yara iyileşmesinin mekanik gücüne ve cildin elastikliğine doğrudan katkısı olan kolajen deposit birikiminde önemli ve anlamlı fark yaratmaktadır. Buradan hareketle, kemik iliğinden derive edilmiş mezenkimal kök hücre ve kolajen tip 1 destekli doku iskelesinin, adezyon kuvveti daha yüksek ve mekanik gücü daha fazla olan bir iyileşme dokusu ile esnekliği daha yüksek olan bir cilt elde edilmesinde etkili olduğu söylenebilir. Deneyimizde elde ettiğimiz bu sonucun kliniğe yansımaları, özellikle multipl komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda, fragil cilt ve yumuşak doku örtüsünün, operasyon sonrası daha güçlü şekilde iyileşmesi hedeflendiğinde, bu biyo-materyallerin kullanılması faydalı olabilir şeklinde yorumlanabilir. Öte yandan ne yazık ki çalışmamızda yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde klinik adezyon yalnızca semi kantitatif olarak değerlendirilmiş, herhangi bir adezyon gücü veya skorlaması kullanılmamıştır. Literatürde örnekleri de bulunan (9,12) adezyon kuvvet ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar ile, biyo-materyallerin kuvvetli yara iyileşmesi üzerine etkileri daha net bir şekilde ortaya konulabilir. Dahası, yapılan ileri deneysel ve klinik çalışmalar ile yara iyileşmesinin yalnızca kuvvetinin değil, neovaskülarizasyon ve infiltrasyon gibi tüm basamaklarının olumlu yönde etkilendiği biyo-materyal kombinasyonlarının tespit edilmesi ile, ileride mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu sonrası seroma ve yara yeri ilişkili problemlerin önüne geçilebilir. Bir diğer önemli nokta, biyoaktif nano materyal Mxene içeren çalışma gruplarında, post-hoc analizlerde, kolajen deposit birikimi açısından kontrol grubu ile anlamlı fark tespit edilmemiş olmasıdır. Daha önce de belirtildiği gibi, biyoaktif nano materyal Mxene'in klinik kullanımını rölatif olarak yenidir. Mxene'in izole ve diğer biyo-materyaller ile kombine etkilerinin ortaya konması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. İlk ve en önemli kısıtlılığımız çalışmanın gücü ve hayvan sayısı ile ilişkilidir. Her ne kadar çalışma gruplarının denek sayıları literatürde tanımlanmış ve kabul görmüş bir metot olan “Kaynak Denklemi/Eşitliği” metodu (66,67) ile belirlenmiş olsa da genel kabul görmüş ve daha yüksek etkinliği olduğu bildirilen “Güç Analizi” yöntemi ile örnek sayısının belirlenmesi, çalışmanın denek sayısını ve gücünü arttıracaktır.

Ancak denek sayısının çok yüksek olmasının hem etik endişeler hem de maliyet problemlerine sebep olması nedeni ile çalışmamızda “Güç Analizi” yöntemi tercih edilmemiştir. Bir diğer kısıtlılığımız, yukarıda da belirtildiği gibi, işlem sonrası takip süresinin kısa olmasıdır. Her ne kadar bir haftalık takip süresi, deney hayvanları laboratuvarı ve literatürde mevcut çalışmalara dayanarak belirlenmiş olsa da takip sonrası mezenkimal kök hücre içermeyen gruplarda doku iskelesinin tam olarak çözünmemiş olması istenmeyen bir durumdur. İleride yapılacak olan çalışmalarda bu bulgu göz önünde bulundurularak, bekleme süresinin arttırılması ile daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Üçüncü olarak, çalışmamızın kurgusu ve dizaynı gereği objektif ölçümlerin yapılamaması ve değerlendirilen neredeyse tüm parametrelerin subjektif semi kantitatif analizlere dayanması önemli bir kısıtlılıktır. Çalışmamızda tüm semi kantitatif ölçümlerin aynı araştırmacı tarafından yapılması ile (klinik ölçümler aynı klinisyen tarafından ve histopatolojik ölçümler aynı histo-embriyolog tarafından) bu kısıtlılığın önüne geçmeyi hedefledik. Ayrıca yara iyileşmesinin klinik ve histopatolojik özelliklerinin ve seroma gelişiminin araştırıldığı çalışmamızda, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmemesi de önemli bir kısıtlılık olarak sayılabilir. Bu parametreleri araştırmamamızın sebebi, çalışmamızda, yara iyileşmesinin altında yatan sistemik ve metabolik sürecin araştırılmasından ziyade, uygulanan biyo-materyallerin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin lokal ve mekanik olarak belirlenmesinin amaçlanmış olmasıdır. Son olarak, çalışmamızda uygulanan mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonunda meme dokusunun tam olarak alınıp alınmadığına veya aksiller lenf nodlarının tamamının çıkarılıp çıkarılmadığına yönelik herhangi bir perioperatif analiz ya da radyolojik tetkik kullanılmaması bir kısıtlılık olarak görülebilir. Öte yandan çalışmamızda tüm cerrahi girişimlerin klinik olarak tecrübeli olan aynı cerrah tarafından yapılmış olması ile bu kısıtlılığın önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

6. SONUÇLAR

Meme kanseri hastalarında tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde en önemli etkenlerden birisi yara iyileşmesi ilişkili problemler, seroma ve diğer olası komplikasyonların önüne geçilmesidir. Bu amaçla alternatif tedaviler dikkatle irdelenmeli, biyo-materyallerin izole ve kombine tedavilerdeki etkinlikleri araştırılmalıdır. Bilim ve teknolojinin ilerlemesi ile her geçen gün yeni biyo-materyaller tanımlanmakta olup, bu materyallerin birbirleri ile olan etkileşimlerinin net olarak anlaşılması ve olası etki ve yan etkilerin anlaşılması ile klinik çalışmaların önü açılabilir.

Kemik iliğinden derive edilmiş mezenkimal kök hücre, kolajen tip 1 destekli doku iskelesi ve biyoaktif nano materyal Mxene uygulamaları, ratlarda mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu sonrası yara iyileşmesi ve seroma gelişmesi üzerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, klinik ve histopatolojik olarak, sadece kolajen deposit birikimi açısından anlamlı fark ortaya çıkarmaktadır. Değerlendirmeye alınan diğer tüm parametreler açısından (klinik olarak adezyon ve seroma varlığı, histopatolojik olarak ise neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu, ödem ve konjesyon) gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hipotezimizin aksine; bu üç biyo-materyalin izole ve kombine kullanımlarının, yara iyileşmesi üzerinde belirgin etkisi bulunamamıştır.

Kemik iliğinden derive edilmiş mezenkimal kök hücre uygulaması, deneklerde komplikasyon oranlarını anlamlı olarak arttırmaktadır.

Kolajen tip 1 destekli doku iskelesinin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini bildiren sınırlı sayıda çalışma literatürde mevcut olmakla birlikte, çalışmamızda bu etki net olarak ortaya konulamamıştır.

Klinik uygulamalarda nispeten yeni kullanılmaya başlanan biyoaktif nano materyal Mxene'in yara iyileşmesi üzerindeki etkileri ile ilgili ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemik iliğinden derive edilmiş mezenkimal kök hücre ve kolajen tip 1 destekli doku iskelesinin, kuvvetli bir yara iyileşmesi sağladığı, çalışmamızda histopatolojik düzeyde gösterilmiştir. Şöyle ki; iyileşme dokusunun kuvveti ile doğrudan ilişkili olan kolajen deposit birikimi ile hem kök hücre hem de iskele tedavileri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Öte

yandan, bu bulguyu destekleyecek adezyon kuvvet ölçümü yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kolajen tip 1 destekli doku iskelesi ve biyoaktif nano materyal Mxene, ratların hızlı yaşam döngüsüne rağmen, literatürde önerilen sürelerde yeterince çözünmemektedir ve bu durum muhtemelen etkilerini azaltıyor olabilir. Öte yandan, doku iskelelerinin kemik iliğinden derive mezenkimal kök hücre emdirilmesini takiben yerleştirilmesi ile hızlı çözünme elde edilmektedir. Kemik iliğinden derive mezenkimal kök hücre, doku iskelelerinin vücutta çözünme hızları üzerinde olumlu yönde etkilidir.

Sonuç olarak, kemik iliğinden derive edilmiş mezenkimal kök hücre, kolajen tip 1 destekli doku iskelesi ve biyoaktif nano materyal Mxene'in izole ve kombine uygulamaları, ratlarda mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu sonrası yara iyileşmesi ve seroma oluşumu üzerinde beklenen etkiyi yaratamamıştır. Konu ile ilgili ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cancer [Internet]. Ulaşım adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=The%20most%20common%20cancers%20are,and%20rectum%20and%20prostate%20cancers>. Ulaşım tarihi: 26 Ocak 2023.
2. Brunicki FC. Schwartz's Principles of Surgery Volume-I. 11th Edition. USA: McGraw Hill Education, 2019.
3. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Apr;18(4):452-478. doi: 10.6004/jnccn.2020.0016.
4. Boostrom SY, Throckmorton AD, Boughey JC, Holifield AC, Zakaria S, Hoskin TL, et al. Incidence of clinically significant seroma after breast and axillary surgery. J Am Coll Surg. 2009 Jan;208(1):148-150. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.029.
5. Kwong A, Sabel MD. Mastectomy [Internet]. Ulaşım adresi: <https://www.uptodate.com/contents/mastectomy>. Ulaşım tarihi: 26 Ocak 2023.
6. Grobmyer SR, Bland KI. Wound Care and Complications of Mastectomy. In: Bland KI, Copeland EM, Gradishar WJ, eds. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease. USA: Elsevier, 2018. pp. 492-498.
7. Fuglestad MA, Tracey EL, Leinicke JA. Evidence-based Prevention of Surgical Site Infection. Surg Clin North Am. 2021 Dec;101(6):951-966. doi: 10.1016/j.suc.2021.05.027.
8. Eser M, Tural F, Kement M, Goktas S, Kaptanoglu L, Gökceimam M, et al. Effects of local phenytoin on seroma formation after mastectomy and axillary lymph node dissection: an experimental study on mice. BMC Surg. 2012 Dec 19;12:25. doi: 10.1186/1471-2482-12-25.
9. Calisir A, Ece I, Yormaz S, Colak B, Kirazli H, Sahin M. The Effects of Platelet-Rich Plasma to Decrease the Risk of Seroma Formation After Mastectomy and Axillary Dissection. J Surg Res. 2020 Dec;256:156-162. doi: 10.1016/j.jss.2020.06.037.
10. Eser M, Gökçeimam M, Eyvaz K, Tural F, Geçer MÖ, Göktaş S, et al. Effect of local bleomycin sulfate application on seroma formation in a rat mastectomy and axillary lymph node dissection model. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 15;723:375-80. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.067.
11. Kocdor MA, Kilic Yildiz D, Kocdor H, Canda T, Yilmaz O, Oktay G, et al. Effects of locally applied 5-fluorouracil on the prevention of postmastectomy seromas in a rat model. Eur Surg Res. 2008;40(3):256-62. doi: 10.1159/000112732.
12. Bakır H, Uysal E, Kurt AH, Kirdak T. Analysis of the Effect of Locally Applied Bovine Collagen Sponge and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells on Seroma Development in Rats Undergone Mastectomy and Axillary Dissection. J Invest Surg. 2017 Aug;30(4):252-259. doi: 10.1080/08941939.2016.1236856.
13. Besler E, Harmancıoğlu Ö. Examination of the Effects of Celecoxib on Postmastectomy Seroma and Wound Healing. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2018 Sep 28;52(3):212-219. doi: 10.14744/SEMB.2018.66933.
14. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus, University of Chicago Press, 1930;405.
15. Le Dran F. Mémoire avec une précis de plusieurs observations sur le. Mem Acad Roy Chir Paris. 1757;3:1.

16. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. R Med Chir Soc. 1867;1:244.
17. Halsted WS I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg. 1894;20:497-555.
18. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the Breast. II-Criteria of Operability. Ann Surg. 1943;118:1032-1051.
19. Bland KI, Romrell LJ. Congenital and acquired disturbances of breast development and growth. In: Bland KI, Copeland EMI, eds. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Philadelphia: WB Saunders; 1998:214.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 [Internet]. Ulaşım adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf. Ulaşım tarihi: 26 Ocak 2023.
21. Dogan N, Toğrak D. Female Breast Cancer Mortality Rates in Turkey. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2014;15:7569-7573 doi: 10.7314/apjcp.2014.15.18.7569.
22. Özmen V. Breast Cancer in the world and in Turkey, Meme Sağlığı Dergisi. 2008;4:7-12.
23. Setiawan VW. Epidemiology and risk factors: an update. In: Bonadonna G, editor. Textbook of Breast Cancer. London: Taylor&Francis; 2006. pp. 12-24.
24. Zeleniuch-Jacquotte, A Epidemiology of Breast Cancer Roses DF. In: Breast Cancer Roses. Philadelphia: Elsevier; 2005. pp. 9-11.
25. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. Eur J Breast Health 2019; 15(3):141-146.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi, 2020. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 2020.
27. Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. Breast Cancer Res. Review. 2007;9(5):213
28. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet. 1991 Feb;48(2):232-242.
29. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer, C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989 Dec 20;81(24):1879-1886
30. CostantinoJP,Gail,MH,PeeD,AndersonS,RedmondCK.,BenichouJ,etal.Validationstudiesformodelsprojecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 1999 Sep 15;91(18):1541-1548.
31. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. Breast Cancer Res Treat. 2017 Jul;164(2):263-284.
32. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Major surgical postoperative complications and survival in breast cancer: Swedish population-based register study in 57 152 women. Br J Surg. 2022 Sep 9;109(10):977-983. doi: 10.1093/bjs/znac275.
33. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2003 Nov;29(9):711-717. doi: 10.1016/s0748-7983(03)00096-9.

34. Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Apr;90(3):263-271. doi: 10.1007/s10549-004-4727-9.
35. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. *Surg Clin North Am.* 2007 Apr;87(2):431-451, x. doi: 10.1016/j.suc.2007.01.005.
36. Carlson GW, Bostwick J 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg.* 1997 May;225(5):570-575; discussion 575-8. doi: 10.1097/00000658-199705000-00013.
37. Rao R, Saint-Cyr M, Ma AM, Bowling M, Hatef DA, Andrews V, et al. Prediction of post-operative necrosis after mastectomy: a pilot study utilizing optical diffusion imaging spectroscopy. *World J Surg Oncol.* 2009 Nov 25;7:91. doi: 10.1186/1477-7819-7-91.
38. Akça T, Karadeniz Çakmak G, Emre AU. Genel Cerrahi. Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2020.
39. Full Self-Publishing Platform. Kök Hücre Nedir? [Internet]. Ulaşım adresi: <https://fullsepp.com/es/publications/572/kok-hucre-nedir/2/a>. Ulaşım tarihi: 26 Ocak 2023.
40. Sağsöz H, Ketani MA. Kök Hücreler. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2008;1(2):29-33.
41. Thore CB, Sudheer S, Janke D, Jagodzinska J, Jung M, Adjaye J. The Origins of Human Embryonic Stem Cells: A Biological Conundrum. *Cells Tissues Organs.* 2008;188:9–22.
42. Kansu E. Kök Hücre Biyolojisi ve Plastisitesinde Güncel Kavramlar. *Hacettepe Tıp Derg.* 2005; 36:191-197.
43. Kansu E. Stem hücre plastisitesi. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi. 18-22 Mayıs 2004.
44. Friedenstien A, Gorskaja J, Kulagina N. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol.* 1976; 4:267-274.
45. Cebeci E, Yanık T, Çetindağ E, Yanar K, Korkmaz G, Korgun ET. Mezenkimal Kök Hücreler ve İmmünomodülasyon Fonksiyonları. *Akdeniz Tıp Dergisi.* 2020;6(3):324-333.
46. Rastegar F, Shenaq D, Huang J, Zhang W, Zhang BQ, He BC, et al. Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J Stem Cells.* 2010 Aug 26;2(4):67-80. doi: 10.4252/wjsc.v2.i4.67.
47. Matur İ, Solmaz S. Kök Hücre Üretiminde Güncel Yaklaşımlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2011;20(3):168-186.
48. Akgün I. Mezenkimal Kök Hücre. 2016;1(1): 29-32.
49. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells.* 2006 May;24(5):1294-1301. doi: 10.1634/stemcells.2005-0342.
50. George B. Regulations and guidelines governing stem cell based products: Clinical considerations. *Perspect Clin Res.* 2011 Jul;2(3):94-99. doi: 10.4103/2229-3485.83228.
51. Morigi M, Imberti B, Zoja C, Corna D, Tomasoni S, Abbate M, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jul;15(7):1794-1804. doi: 10.1097/01.asn.0000128974.07460.34.
52. Lange C, Tögel F, Ittrich H, Clayton F, Nolte-Ernsting C, Zander AR, et al. Administered mesenchymal stem cells enhance recovery from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1613-1617. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00573.x.

53. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004 Jul 1;94(1):92-95. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.034.
54. Martino G, Franklin RJ, Baron Van Evercooren A, Kerr DA; Stem Cells in Multiple Sclerosis (STEMS) Consensus Group. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Nat Rev Neurol*. 2010 May;6(5):247-255. doi: 10.1038/nrneurol.2010.35.
55. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):209-218. doi: 10.1172/JCI24282.
56. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*. 2008 May 10;371(9624):1579-1586. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60690-X.
57. Park HC, Shim YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng*. 2005 May-Jun;11(5-6):913-922. doi: 10.1089/ten.2005.11.913.
58. Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol*. 2003 Jul;21(7):763-770. doi: 10.1038/nbt841.
59. Stelzner M, Chen DC. To make a new intestinal mucosa. *Rejuvenation Res*. 2006 Spring;9(1):20-25. doi: 10.1089/rej.2006.9.20.
60. Weiss RA, Weiss MA, Beasley KL, Munavalli G. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. *Dermatol Surg*. 2007 Mar;33(3):263-268. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33060.x.
61. Adas G, Arikan S, Karatepe O, Kemik O, Ayhan S, Karaoz E, et al. Mesenchymal stem cells improve the healing of ischemic colonic anastomoses (experimental study). *Langenbecks Arch Surg*. 2011 Jan;396(1):115-126. doi: 10.1007/s00423-010-0717-z.
62. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993 May 14;260(5110):920-926. doi: 10.1126/science.8493529.
63. Lannutti J, Reneker D, Ma T, Tomasko D, Farson D. Electrospinning for tissue engineering scaffolds. *Materials Science and Engineering: C*. 2007;27(3):504-509. doi: 10.1016/j.msec.2006.05.019.
64. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:929-958. doi: 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833.
65. Drexler KE. Nanotechnology: From Feynman to Funding. *Bulletin of Science, Technology & Society*. 2004;24(1):21-27. doi:10.1177/0270467604263113.
66. Syed S, Zubair A, Frieri M. Immune response to nanomaterials: implications for medicine and literature review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Feb;13(1):50-57. doi: 10.1007/s11882-012-0302-3.
67. Thrall JH. Nanotechnology and medicine. *Radiology*. 2004 Feb;230(2):315-318. doi: 10.1148/radiol.2302031698.
68. Singh N, Manshian B, Jenkins GJ, Griffiths SM, Williams PM, Maffei TG, et al. NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials*. 2009 Aug;30(23-24):3891-3914. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.04.009.

69. Fambri L. Book Review: Biomaterials. An Introduction, Second Edition Edited by J. B. Park and R. S. Lakes Plenum Press, New York, 1992 ISBN 0-306-43992-1, 394 pp. Journal of Bioactive and Compatible Polymers. 1993;8(3):289-290. doi:10.1177/088391159300800307.
70. França R, Zhang XF, Veres T, Yahia L, Sacher E. Core-shell nanoparticles as prodrugs: possible cytotoxicological and biomedical impacts of batch-to-batch inconsistencies. J Colloid Interface Sci. 2013 Jan 1;389(1):292-297. doi: 10.1016/j.jcis.2012.08.065.
71. Bondarenko O, Juganson K, Ivask A, Kasemets K, Mortimer M, Kahru A. Toxicity of Ag, CuO and ZnO nanoparticles to selected environmentally relevant test organisms and mammalian cells in vitro: a critical review. Arch Toxicol. 2013 Jul;87(7):1181-200. doi: 10.1007/s00204-013-1079-4.
72. Pedrosa P, Vinhas R, Fernandes A, Baptista PV. Gold Nanotheranostics: Proof-of-Concept or Clinical Tool? Nanomaterials (Basel). 2015 Nov 3;5(4):1853-1879. doi: 10.3390/nano5041853.
73. McLaughlin S, Podrebarac J, Ruel M, Suuronen EJ, McNeill B, Alarcon EI. Nano-Engineered Biomaterials for Tissue Regeneration: What Has Been Achieved So Far? Frontiers in Materials. 2016;3. doi: 10.3389/fmats.2016.00027.
74. Harada RN, Pressler VM, Mc Namara J.J. Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. Surgery, Gynecol and Obst 1992;175:450-453.
75. İde T. Deney Hayvanlarını Besleme. Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Laboratuvarı Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu Ders Notları, 2022.
76. İde T. Hayvan Deneylerinin Standartlaştırılması. Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Laboratuvarı Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu Ders Notları, 2022.
77. Kaygusuz G. Cerrahi Örnekler, Patoloji Materyalleri Güvenliği. 4. Sterilizasyon-Ameliyathane-Dezenfeksiyon Sempozyumu, 2018.
78. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? J Pharmacol Pharmacother. 2013 Oct;4(4):303-306. doi: 10.4103/0976-500X.119726.
79. Erat S. Örnek Sayısı Belirleme. Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Laboratuvarı Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu Ders Notları, 2022.
80. Al-Hilli Z, Wilkerson A. Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. Surg Clin North Am. 2021 Oct;101(5):845-863. doi: 10.1016/j.suc.2021.06.014.
81. Pajarinen J, Lin T, Gibon E, Kohno Y, Maruyama M, Nathan K, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. Biomaterials. 2019 Mar;196:80-89. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025.
82. Mazini L, Rochette L, Admou B, Amal S, Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. Int J Mol Sci. 2020 Feb 14;21(4):1306. doi: 10.3390/ijms21041306.
83. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song AG. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. Cells. 2019 Jul 28;8(8):784. doi: 10.3390/cells8080784.
84. Ha DH, Kim HK, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. Cells. 2020 May 7;9(5):1157. doi: 10.3390/cells9051157.

85. Aamar E, Avigad Laron E, Asaad W, Harshuk-Shabso S, Enshell-Seijffers D. Hair-Follicle Mesenchymal Stem Cell Activity during Homeostasis and Wound Healing. *J Invest Dermatol.* 2021 Dec;141(12):2797-2807.e6. doi: 10.1016/j.jid.2021.05.023.
86. Rico-Llanos GA, Borrego-González S, Moncayo-Donoso M, Becerra J, Visser R. Collagen Type I Biomaterials as Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Polymers (Basel).* 2021 Feb 17;13(4):599. doi: 10.3390/polym13040599.
87. Hernández-Rangel A, Martín-Martínez ES. Collagen based electrospun materials for skin wounds treatment. *J Biomed Mater Res A.* 2021 Sep;109(9):1751-1764. doi: 10.1002/jbm.a.37154.
88. Matthyssen S, Van den Bogerd B, Dhuhghaill SN, Koppen C, Zakaria N. Corneal regeneration: A review of stromal replacements. *Acta Biomater.* 2018 Mar 15;69:31-41. doi: 10.1016/j.actbio.2018.01.023.
89. Rafieerad A, Yan W, Alagassamy KN, Srivastava A, Sareen N, Arora RC, et al. Fabrication of Smart Tantalum Carbide MXene Quantum Dots with Intrinsic Immunomodulatory Properties for Treatment of Allograft Vasculopathy. *Advanced Functional Materials.* 2021;31(46): 2106786. doi: 10.1002/adfm.202106786.
90. Rafieerad A, Yan W, Sequiera GL, Sareen N, Abu-El-Rub E, Moudgil M, et al. Application of Ti3C2 MXene Quantum Dots for Immunomodulation and Regenerative Medicine. *Advanced Functional Materials.* 2019;8(16):1900569. doi:10.1002/adhm.201900569.
91. Rafieerad A, Amiri A, Sequiera GL, Yan W, Chen Y, Polycarpou AA, et al. Development of Fluorine-Free Tantalum Carbide MXene Hybrid Structure as a Biocompatible Material for Supercapacitor Electrodes. *Adv Funct Mater.* 2021 Jul 23;31(30):2100015. doi: 10.1002/adfm.202100015.
92. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in Wound Healing. *Bioengineering (Basel).* 2021 May 11;8(5):63. doi: 10.3390/bioengineering8050063.
93. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev.* 2019;99:665–706. doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
94. El Masry MS, Chaffee S, Das Ghatak P, Mathew-Steiner SS, Das A, Higuera-Castro N, et al. Stabilized collagen matrix dressing improves wound macrophage function and epithelialization. *FASEB J.* 2019;33:2144–2155. doi: 10.1096/fj.201800352R.
95. Das A, Abas M, Biswas N, Banerjee P, Ghosh N, Rawat A, et al. A Modified Collagen Dressing Induces Transition of Inflammatory to Reparative Phenotype of Wound Macrophages. *Sci Rep.* 2019;9:14293. doi: 10.1038/s41598-019-49435-z.
96. Das A, Datta S, Roche E, Chaffee S, Jose E, Shi L, et al. Novel mechanisms of Collagenase Santyl Ointment (CSO) in wound macrophage polarization and resolution of wound inflammation. *Sci Rep.* 2018;8:1696. doi: 10.1038/s41598-018-19879-w.
97. Elgharably H, Roy S, Khanna S, Abas M, Dasghatak P, Das A, et al. A modified collagen gel enhances healing outcome in a preclinical swine model of excisional wounds. *Wound Repair Regen.* 2013;21:473–481. doi: 10.1111/wrr.12039.
98. Marchand M, Monnot C, Muller L, Germain S. Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;89:147–156. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.08.007.
99. Kisling A, Lust RM, Katwa LC. What is the role of peptide fragments of collagen I and IV in health and disease? *Life Sci.* 2019;228:30–34. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.042.

100. Twardowski T, Fertala A, Orgel JP, San Antonio JD. Type I collagen and collagen mimetics as angiogenesis promoting superpolymers. *Curr Pharm Des.* 2007;13:3608–3621. doi: 10.2174/138161207782794176.
101. Kaya MM ve Tutun, H. Kök hücre üretimi, izolasyonu ve tedavide kullanımı . *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni.* 2021; 12(2):55-78. doi: 10.38137/vftd.969798.
102. Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells.* 2019 Jul;37(7):855-864. doi: 10.1002/stem.3016.
103. Semedo P, Burgos-Silva M, Donizetti-Oliveira C, Camara NOS. How do mesenchymal stem cells repair? In: Gholamrezanezhad A, editor. *Stem Cells in Clinic and Research.* USA: Intechopen; 2011.
104. Sorushanova A, Delgado LM, Wu Z, Shologu N, Kshirsagar A, Raghunath R, et al. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Adv. Mater.* 2019;31:1801651. doi: 10.1002/adma.201801651.
105. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010;89:219–229. doi: 10.1177/002203450.
106. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453:314–321. doi: 10.1038/nature07039.
107. Profyris C, Tziotziou C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;66:1–10. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.055.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

	T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi “Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”
Toplantı No: 0073	11.11.2022
PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Ratlarda mastektomi ve Aksiller Lenf Nodu Disseksiyon modelinde lokal olarak kollajen tip-1 destekli doku iskelesi ile uygulanan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre (BM-MSC) ve Nanomateryal (Mxene) kullanımının seroma oluşumu ve yara iyileşmesi üzerine etkisi.	
SORUMLU ARAŞTIRMACI : Prof.Dr.Yunus Nadi Yüksek. <u>Tıpta Uzmanlık Tezi</u> Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği (Ast.Dr.Elif Nur Gencer Prof.Dr.Yunus Nadi Yüksek,Doç.Dr.Sadettin Er, Doç.Dr.Açelya Yılmaz Aktuna, Dr.Bahar Kartal)	
ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):	
KARAR: 714.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı’nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.	

EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

 T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--174782
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 13.10.2022 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 85 (seksen beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek-Kurul Kararı

Dağıtım:
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ - ANKARA ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRLİĞİ
1710-3032 16.09 - E-73100690-000-17130
001 70143998

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSE56PLTY0* Pin Kodu : 82082
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>
Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



83	Dr.Elif Nur GENCER	Ankara SUAM	Şehir	Ratlarda Mastekomi ve Aksiller Lenf Nodu Disseksiyon Modelinde Lokal Olarak Kollajen Tip 1 Destekli Doku Iskelesi ile Uygulanan Kemik İliği Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre (BM-MSK) ve Nanomateriyal (Mxeme) Kullanımının Seroma Oluşumu ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi	Kabul edildi.
----	--------------------	----------------	-------	---	---------------

EK 3. DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI EĞİTİMİ



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- Adı-Soyadı : Elif Nur (Koçmar) Gencer
- Doğum yeri ve tarihi :
- Uyruğu : TC
- Medeni durumu : Evli, 2 çocuklu
- İletişim adresi :
- Telefon :
- E-mail :
- Yabancı dili : İngilizce, Almanca

II- Eğitimi

- Özel Alman Lisesi
- İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
- SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

III- Ünvanları

- Pratisyen Doktor, Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

- Mudanya Devlet Hastanesi
- SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Cerrahi Derneği
- Türk Kolorektal Cerrahi Derneği

- Türk Hepato Pankreato Bilier Cerrahi Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

• Ulusal ve Uluslararası Yayınları

- Akın T, Er S, Berkem H, Çetinkaya E, Gencer EN, Güneş G, Aşlar AK, Yüksel BC. Is laparoscopic ventral rectopexy a good treatment option for rectal prolapse? Anatolian Current Medical Journal 2022; 4(1): 108-112. Doi: 10.38053/acmj.1034966.

• Ulusal ve Uluslararası Kongrelerde Sözlü Bildirileri

- Gencer EN, Zengin K, Taşkın M, Taşkın HE. Bariatric Surgery on Morbidly Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and the Antidiabetic Effects of Bariatric Surgery: A Retrospective Study. The 22nd European Students' Conference "Perspectives and Challenges in Regenerative Medicine", Berlin, Almanya, 2011.
- Gencer EN, Er S, Özden S, Birben B, Yüksel BC. Laparoskopik Ventral Rektopeksi Yapılan Hastalarda Postoperatif Yaşam Kalitesindeki Değişiklikler. XVII. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi, Antalya, Türkiye, 2019.
- Gencer B, Doğan Ö, Çulcu A, Ülgen NK, Çamoğlu C, Arslan MM, Mert O, Yiğit A, Yeni TB, Hanege F, Gencer EN, Biçimoğlu A. Ortopedi Hastalarının İnternet ve Sosyal Medya Tercihleri ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. 31. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 2022.

• Ulusal ve Uluslararası Yayınevlerinde Basılmış Kitap Bölümleri

- Gencer EN. Travma Hastasında Sıvı-Elektrolit Dengesi. Özdemir G, Bingöl O, Gürhan U, Kahve Y, Yaşar NE, editörler. Ortopedi Travma Asistan El Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2021. p.41-47. ISBN: 978-625-7354-82-0
- Gencer EN. Travma Hastasına Yaklaşım ve Politravma. Doğan Ö, Gencer B, editörler. Ortopedik Aciller Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2022.p.1-12. ISBN: 978-625-6965-32-4

VII- Katıldığı Kurs, Kongre ve Eğitim Seminerleri

- İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2. Uluslararası Tıp Öğrencileri Araştırma Kongresi, İstanbul, 2009
- 3. SCORE Klinik Araştırma Öncesi Eğitimi, Edirne, 2010
- İmmünoloji ve Doku Uyumluluğu Araştırma Değişim Programı, Yunanistan, 2010

- UBİAT 11. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, Bursa, 2010
- GATF 11. Ulusal Genel Tıp Öğrenci Kongresi, Ankara, 2010
- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 22. Uluslararası Tıp Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, 2010
- Uluslararası Tıp Öğrencileri Kongresi Novi Sad, Sırbistan, 2011
- 22. Avrupa Öğrenci Kongresi, Almanya, 2011
- İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 3. Uluslararası Tıp Öğrencileri Araştırma Kongresi, İstanbul, 2011
- 25. Kış Üniversite Olimpiyatları Gönüllü Sağlık Çalışanı, Erzurum, 2011
- 11. Avrupa Gençlik Olimpik Oyunları Gönüllü Sağlık Çalışanı, Trabzon, 2011
- SUPRA Uluslararası Öğrenci Araştırmaları Kongresi, İngiltere, 2012
- Temel Cerrahi Eğitimi, Ankara, 2015
- Cerrahide Zor Yara Yönetimi ve uygulamalı Güncel Yaklaşımlar Kursu, Ankara, 2016
- Vasküler Cerrahi Kursu, Ankara, 2017
- 19. Selim Anorektal Hastalıklar Kursu, Ankara, 2017
- Kolorektal Cerrahi Kadavra Kursu, Ankara, 2017
- 21. Laparoskopik Kolorektal Cerrahi Kursu, Ankara, 2018
- XVII. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi, Antalya, 2019
- Masterclass-3 Sempozyumu: Kolorektal Tümörler, İstanbul, 2020
- 37. Ulusal Gastroenteroloji Haftası ve 8. Gastroenteroloji Cerrahisi Kongresi, Sanal Kongre, 2020
- 1. Ulusal Cerrahi E-Kongresi, Sanal Kongre, 2020
- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitimi (A Kategorisi), Ankara, 2021
- 2nd TUGS Asya Sempozyumu, Gastrik Kanser Cerrahisi, Uzaktan Eğitim, 2021
- RCS: İnsan Faktörü – Hiyerarşinin Kırılması, Uzaktan Eğitim, 2021
- RCS: Yeni Müfredat Güncellemesi – Cerrahi Çıraklar, Uzaktan Eğitim, 2021
- Tiroid ve Paratiroidin Robotik Cerrahisindeki Yenilikler, Uzaktan Eğitim, 2021
- Herni Masterclass Uzaktan Eğitim Serisi, Kasık Fıtığı: “Opere Etmeli mi Etmemeli mi?” Uzaktan Eğitim, 2021
- Laparoskopik Kolorektal Cerrahi Kursu, Ankara, 2022
- 22. Ulusal Cerrahi Kongresi, Antalya, 2022