



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**DOKU GENİŞLETİCİLERDE FARKLI ŞİŞİRİLME
İNTERVALLERİNİN KAPSÜL KONTRAKTÜR OLUŞUMUNA
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

DR. BUKET DURSUN ÇOBAN

KOCAELİ-2021



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**DOKU GENİŞLETİCİLERDE FARKLI ŞİŞİRİLME
İNTERVALLERİNİN KAPSÜL KONTRAKTÜR OLUŞUMUNA
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

DR. BUKET DURSUN ÇOBAN

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ CAN İLKER DEMİR

ANABİLİM DALI BAŞKANI

PROF. DR. MURAT ŞAHİN ALAGÖZ

**Bu tez, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
2021/2509 proje numarası ile desteklenmiştir.**

KOCAELİ-2021

ÖZET

Doku Genişleticilerde Farklı Şişirilme İntervallerinin Kapsül Kontraktür Oluşumuna Etkisinin Araştırılması: Deneysel Çalışma

Giriş ve Amaç: Doku genişletme tekniği sağladığı renk uyumu , daha az donör alan morbiditesi ve azalmış skar avantajları ile doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda geniş kullanım alanı bulmaktadır. İşlemin iki aşamalı olması, iki ameliyat arasında belli bir süre geçmesi gerekliliği ve bu sürecin hastada ağrı, kötü görünüm gibi geçici morbiditeler oluşturması en önemli dezavantajlarıdır. Kapsül kalınlığının artması da; genişletme işlemi zorlaştırarak, defektin rekonstrüksiyonu için gerekli olan flep boyutuna ulaşma süresini arttırır ve ikinci ameliyatta defektin kapatılması için gerekli flep mobilitesini azaltır. Meme rekonstrüksiyonunda da doku genişletme sırasında kalınlaşan kapsül, ikinci seansta yerleştirilecek protezin üzerine baskı uygulayarak protezin belirginliğini azaltır ve istenen estetik sonuca ulaşamamasına neden olur. Bu nedenle kapsül kalınlığının artışının veya kapsül kontraktürü oluşumunun engellenmesi rekonstrüktif ve estetik açıdan başarılı sonuca ulaşmada önemlidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen toplam on beş adet Sprague-Dawley cinsi genç erişkin rat üç eşit gruba ayrıldı. Her grupta 25 cc eliptik doku genişleticiler yerleştirildikten sonra serum fizyolojik ile 5 cc şişirildi. Doku genişleticiler I. grupta her gün , II. grupta üç günde bir , III. grupta on günde bir şişirildi. Her grupta şişirme işlemine otuzuncu gün son verildi . Otuz birinci gün doku genişleticiler çıkarılarak genişletme işlemi sonrası elde edilen cilt fleplerinin alanı ölçüldü. Histopatolojik değerlendirme için iki alandan cilt ve kapsül dokusunu içeren biyopsiler alındı; kapsül kalınlığı, damar sayısı, PMNL ve lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, inflamasyon, fibroblast aktivitesi ve histiyosit yoğunluğu incelendi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Üç deney grubu arasında doku genişletme işlemi sonucunda elde edilen alanlar 1. grupta 81 cm², 2. ve 3. grupta 89,3 cm² olarak ölçüldü. Alınan biyopsi materyallerinde kapsül kalınlığı incelendiğinde; kapsül kalınlığının en fazla olduğu deney grubu 2. gruptu ve bu grupta ölçülen ortalama kapsül kalınlığı 1000 mikrometre (µm) idi. Kapsül kalınlığı 1. grupta 600 µm, 3. grupta ise 720 µm olarak ölçülmüştür. Kapsüldeki damar sayısı değerlendirildiğinde 1. grupta 70 adet, 2. grupta 90 adet, 3. grupta 95 adet damar saptanarak en fazla damar, grup 3’de görülmüştür. Kapsül biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde histiosit yoğunluğu dışında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı

sonucuna varılmıştır. Histiosit yoğunluğu incelendiğinde; 1. grupta en az, 3. grupta en fazla yoğunlukta histiosit görüldü ve bu gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı, $p=0,025$ bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda doku genişleticiyi sık aralıklarla ve az miktarda şişirmek kapsül kalınlığını azaltmış; fakat daha az cilt flebi elde edilmesine neden olmuştur. Şişirilme intervalinin ve hacminin fazla olduğu grupta kapsül kalınlığının ikinci gruba göre daha az ve elde edilen cilt flebinin benzer boyutta olduğu görülmüştür. Hem flep alanından kaybetmemek için hem de kapsül kalınlığının oluşturacağı dezavantajlardan kaçınmak için cilt flebi dolaşımını da gözönünde bulundurarak doku genişleticiyi fazla miktarda ve daha seyrek aralıklarla şişirmek mantıklı olabilir.

Fakat özellikle mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonunda geçirilen ameliyatın etkisi, radyoterapi-kemoterapi gibi tedavilerin uygulanması ve bu tedavi süreci nedeniyle iki ameliyat arası sürenin uzaması kapsül kalınlığı artışına neden olabildiği için bu tür hastalarda doku genişleticiyi sık aralıklarla, az miktarda şişirmek faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Doku genişletici, kapsül kontraktürü, meme rekonstrüksiyonu.

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Different Inflation Intervals in Tissue Expanders on Capsule Contracture Formation: An Experimental Study

Introduction: The tissue expansion technique is widely used in the reconstruction of tissue defects with the advantages of color matching, less donor site morbidity and reduced scarring. That the procedure is two-stage, that a certain period of time must pass between the two operations and that this process creates temporary morbidities such as pain and poor appearance in the patient are the most important disadvantages. Increasing the capsule thickness; by complicating the expansion process, it increases the time to reach the flap size required for the reconstruction of the defect and decreases the flap mobility required to close the defect in the second surgery. In breast reconstruction, the thickened capsule during tissue expansion exerts pressure on the prosthesis to be placed in the second session, reducing the prominence of prosthesis and causing the desired aesthetic result to not be achieved. For this reason, it is important to prevent the increase capsule thickness or the formation of capsule contracture in obtaining successful reconstructive and aesthetic results.

Materials and Methods: In this study, a total of fifteen young adult Sprague-Dawley rats that weigh between 250-350 g were divided into three equal groups. After placing 25 cc elliptical tissue expanders in each group, they were inflated with 5 cc saline. Tissue expanders are inflated everyday in the first group, every three days in the second group and every ten days in the third group. Inflation was stopped on the thirtieth day in each group. On the thirty-first day, tissue expanders were removed and the area of the skin flaps obtained after the expansion procedure was measured. Biopsies including skin and capsule tissue were obtained from two areas for histopathological evaluation; capsule thickness, number of vessels, PMNL and lymphocyte infiltration, fibrosis, inflammation, fibroblast activity and histiocyte density were examined. The results were compared statistically.

Results: The areas obtained as a result of the tissue expansion process between the three experimental groups were measured as 81 cm² in the first group and 89.3 cm² in the second and third groups. When the capsule thickness in biopsy materials is examined; the second group had the highest capsule thickness, measuring 1000 micrometers (µm). Capsule thickness was measured as 600 µm in the first group and 720 µm in the third group. When the number of vessels in the capsule was evaluated, 70 vessels in the first group, 90 vessels in the second group and 95 vessels in the third group were detected, and the highest number

of vessels was seen in third group. In the histopathological examination of capsule biopsies, it was concluded that there was no statistically significant difference between the three groups, except for histiocyte density. When histiocyte density is examined; the least concentration of histiocytes was observed in the first group and the highest in the third group, and there was a significant difference between these groups, $p=0.025$.

Conclusions: In our study, inflating the tissue expander frequently and with small volumes decreased the thickness of the capsule; but it resulted in fewer skin flaps. It was observed that the capsule thickness was less in the group that had high inflation range and volume than the second group, and the skin flap obtained was similar in size. In order not to lose the flap area and to avoid the disadvantages of capsule thickness, it maybe reasonable to inflate the tissue expanders less frequently and with more volumes, taking into account the skin flap circulation.

But especially in breast reconstruction after mastectomy; since the effect of the previous surgery, the application of treatments such as radiotherapy, chemotherapy and the prolongation of the interval between two operations due to this treatment process may cause an increase in capsule thickness, it may be beneficial to inflate the tissue expander in small amounts at frequent intervals in such patients.

Key Words: Tissue expander, capsular contracture, breast reconstruction.

TEŞEKKÜRLER

Hayatımda önemli bir aşamanın -uzmanlık eğitimimin- sonuna geldiğim bu dönemde, altı yıldır adeta evim gibi hissettiğim Kocaeli Üniversitesi Plastik Cerrahi Kliniği'nden ayrılma vakti geldi. 2015 yılında yeni mezun bir hekim olarak geldiğim bu klinikte sadece uzmanlık eğitimi değil; hayatım boyunca aklımdan çıkarmayacağım büyük tecrübeler de edindim. Beni donanımlı bir uzman hekim olarak yetiştirmek için emek harcayan tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

'Hekimlik mesleğini hastalar sayesinde öğrendiğimizi ve bunun bilinciyle hastaları tedavi etmemiz gerekliliğini' bize her zaman hatırlatan, bilgi birikimi ve etik kuralları ile bize hep örnek olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Murat Şahin ALAGÖZ'e çok teşekkür ederim. Değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Emrah Kağan YAŞAR'a bilgi birikimi ve tecrübelerini bizimle her zaman paylaştığı için, ameliyat sırasında karar vermekte zorlandığım her anda yanımda olduğu için teşekkür ederim. Asistanlığımın ilk yıllarından itibaren bir abi olarak hekimliği ve çalışkanlığı ile hep örnek aldığım tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Can İlker DEMİR'e tez hazırlama sürecinde verdiği destek ve iyi bir uzman olarak yetişmem için yaptığı tüm yardımlar için teşekkür ederim.

Kendisi ile çalışma imkanı bulduğum için çok şanslı olduğum, daima bilgi ve tecrübelerinden faydalanacağım sayın hocam Prof. Dr. Hakan AĞIR'a teşekkür ederim.

Klinikte birlikte omuz omuza çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma verdikleri destek ve zor anlarımızda gösterdikleri sabır için çok teşekkür ederim. Servis ve ameliyathane hemşirelerimize, personellerimize, poliklinik çalışanlarımıza çok teşekkür ederim.

Tez aşamasında verdikleri destekten dolayı Vet. Hekim Cüneyt ÖZER'e ve tüm DETAB çalışanlarına; çalışmanın histopatolojik değerlendirmesinde büyük katkısı ve emeği olan Kocaeli Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Dr. Öğr. Üyesi Büşra Yaprak BAYRAK'a, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Canan BAYDEMİR'e çok teşekkür ederim.

Deneyisel çalışmalarımı yapabilmem için, 2021/2509 no'lu proje kapsamında maddi destek sağlayan Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Son olarak, hayatımın her anında yanımda bulunan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, kendilerini bizi 'iyi bir insan' olarak yetiştirmeye adanmış, bugünlere gelmemde büyük payı olan canım anneme ve babama; benim her halime sabreden kardeşim Selin'e çok teşekkür ederim. Hayatıma girdiği günden itibaren desteğini uzakta da olsa hep hissettiren, uzmanlık eğitimim boyunca yaşadığım iyi ve kötü anları her paylaşışında beni büyük bir sabır ve anlayışla dinleyen en iyi arkadaşım, sevgili eşim Baturalp'e ve beni kendi evlatlarından hiçbir zaman ayırmayan ailesine çok teşekkür ederim...

Dr. Buket DURSUN ÇOBAN



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜRLER.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
RESİMLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar ve GRAFİKLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DOKU GENİŞLETME İŞLEMİ.....	3
2.2. TARİHÇE.....	3
2.3. DOKU GENİŞLETME TEKNİĞİ.....	5
2.3.1. Epidermise olan etkisi.....	8
2.3.2. Dermise olan etkisi.....	8
2.3.3. Subkutan yağ doku ve kasa etkisi.....	8
2.4. DOKU GENİŞLETİCİ ÇEŞİTLERİ.....	9
2.5. DOKU GENİŞLETİCİ KULLANIM ALANLARI.....	10
2.5.1 Meme bölgesi rekonstrüksiyonu.....	10
2.5.2. Saçlı deri rekonstrüksiyonu.....	11
2.5.3. Ekstremitte rekonstrüksiyonu.....	11
2.5.4. Baş ve boyun bölgesi rekonstrüksiyonu.....	12
2.6. KOMPLİKASYONLAR.....	13
2.6.1. Kapsül kontraktürü.....	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18

3.1.DENEY HAYVANLARI BAKIM-BARINMA KOŞULLARI.....	18
3.2. ANESTEZİ.....	20
3.3. DENEY GRUPLARI.....	20
3.4.DENEY PLANI.....	20
3.4.1. Kullanılan cerrahi araç- gereçler.....	21
3.4.2. Deney.....	22
3.4.3. Deneyin sonlandırılması: Doku genişleticilerin çıkarılması ve histopatolojik inceleme.....	28
3.4.4 İstatistiksel değerlendirme.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. YÜZEY ALANI HESAPLAMA.....	34
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER.....	54
Ek 1. Kocaeli Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu (KOÜ HADYEK) onayı.....	54

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AT-1: Anjiotensin-1

BIA-ALCL: Meme implantı ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca: Kalsiyum

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

C⁰: Santigrat derece

cc: Cubic Centimeter

cm: Santimetre

cm²: Santimetre kare

DAG: Diasetil gliserol

DETAB: Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi

DIEP: Derin inferior epigastrik arter perforatörü

DMSO: Dimetilsülfoksit

EGF: Epidermal büyüme faktörü

HADYEK: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

H&E: Hematoksilen-eozin

IL: Interlökin

IP3: Inositol trifosfat

JNK: c-Jun N-terminal kinaz

K: Potasyum

KOÜ: Kocaeli Üniversitesi

LT: Lökotrien

MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz

MEK: MAPK kinaz

MMP: Matriks metalloproteinaz

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

μm : Mikrometre

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PGE 2: Prostaglandin E2

PKA: Protein kinaz A

PKC: Protein kinaz C

PLC: Fosfolipaz C

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

SMA: Smooth muscle actin (Düz kas aktini)

Tc: Teknesyum

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü- β

TRAM: Transvers rektus abdominus kası

USG: Ultrasonografi

RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

- Resim 1:** Uzak doğuda kadınların çocukluktan itibaren boyunlarını uzatmak için taktıkları halkalar bir doku genişletme örneğidir.....4
- Resim 2:** Doku genişleticilerin çevre dokulara etkileri. Gerilme kaynaklı tepkilere, kutanöz hücre proliferasyonunu uyardığı bilinen PDGF gibi büyüme faktörleri aracılık eder. TGF- β gibi diğer büyüme faktörleri, hücre dışı matriks üretimini uyarabilir. Protein kinaz dahil olmak üzere hücre zarına bağlı moleküller, hücre içi sinyal kaskatlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar.....6
- Resim 3:** Mekanik basınç tarafından indüklenen sinyal iletim yollarının şeması. İletim yolları, çeşitli membran reseptörü veya membran iyon kanalları yoluyla iletilen çok sayıda gerilim kaynaklı sinyaller tarafından aktive edilir. Bu hücre içi kaskatlar tarafından aktive edilen terminal enzimler, bu sinyalleri çekirdeğe iletir7
- Resim 4:**Anjiotensin ve TGF- β 'nin kapsül dokusunun fibroblastlara etkisinin şematik gösterimi.....15
- Resim 5: a-b-c)** Total kapsüllektomi materyallerinin gösterilmesi; **d)** İleri evre kapsül kontraktürleri implantta deformasyona sebep olabilir (siyah ok).....17
- Resim 6:** Deneşlerimizi gerçekleştirdiğimiz KOÜ DETAB (a); Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış Marmara Bölgesi'nde ilk, Türkiye'de altıncı merkezdir. Fare, sıçan, kobay, tavşan üretimi ve çalışmaları yapılabilen deneşsel araştırma laboratuvarları, ameliyathaneleri (b), postoperatif bakım üniteleriyle dünyanın önde gelen deneşsel araştırma ve uygulama birimlerinden biridir.....19
- Resim 7:** Denekler, KOÜ DETAB postoperatif bakım ünitesinde ayrı kafeslerde barındırıldı ve günlük bakımları yapıldı..... 20
- Resim 8:** Operasyon sırasında kullanılan cerrahi malzemeler.....21
- Resim 9:** 25 cc hacminde, eliptik doku genişletici.....22
- Resim 10:** Ameliyatın şematik gösterimi **a)** Rat sırtında en üst noktası interskapular hat hizasında olacak şekilde 7x7 cm boyutunda alan işaretlendi ve bu alanın inferior sınırının 3 cm kaudalinden 3 cm uzunluğunda horizontal insziyon planlandı. İşaretlenen alanın her iki lateral ve kranial kenarında -her kenarda orta nokta olacak şekilde- zemine

adaptasyon sütürleri atıldı (yıldız) ; **b)** Planlanan insizyondan girilerek doku genişletici ve portu için uygun cep hazırlandı; **c)** Doku genişleticiler hazırlanan cebe yerleştirildi; **d)** İnsizyon primer suture edildi.....23

Resim 11: Doku genişletici yerleşim planı. **a)** Doku genişletici için sıçan sırtında en üst noktası interskapular hatta (yıldız) olacak şekilde 7x7 cm'lik alan işaretlendi. Bu alanın inferior sınırının 3 cm kaudalinde 3 cm uzunluğunda horizontal insizyon planlandı (mavi ok); **b)** Planlanan alanın her iki lateral ve kranial kenarının orta noktalarına zemin adaptason sütürleri atıldı (kırmızı ok).....24

Resim 12: **a)** Yerleştirilen doku genişleticinin lateralden görünümü; **b)** Doku genişletici kelebek iğne yardımıyla, portu (mavi ok) aracılığıyla peroperatif şişirildi.....25

Resim 13: **a)** I. grupta doku genişleticinin postoperatif 1. hafta görünümü (12 cc); **b)** I. grupta doku genişleticinin postoperatif 2. hafta görünümü (19 cc); **c)** I. grupta doku genişleticinin postoperatif 3. hafta görünümü (26 cc).....26

Resim 14: Doku genişleticinin 35 cc son hacme ulaşılmış görüntüsü, **a)** tepeden görünümü; **b)** lateralden görünümü27

Resim 15: Genişletme işlemi sonunda, genişletilen dokunun uzunluğu (**a**) ve genişliği (**b**) ölçülerek elde edilen flep yüzey alanı hesaplandı. Elde edilen alandan ilk alan çıkarılarak kazanılan alan bulundu.....29

Resim 16: **a)** Kapsül ve cilt biyopsisi için 4 cm²'lik alan planlandı; **b)** Doku genişleticiye zarar vermemek amacıyla biyopsiler alınmadan önce doku genişletici çıkarıldı; **c)** Alınan biyopsi materyalinde kapsül dokusunun gösterimi.....30

Resim 17: **a)** Doku genişletici etrafında oluşan kapsülün pensetler yardımıyla gösterimi; **b)** Kapsül üzerinde neovaskülarizasyon sonucu oluşan damarların gösterimi (mavi oklar).....31

Resim 18: Kapsül kalınlıklarının gösterimi. **a)** İnce kapsül; **b)** Orta derecede kalın kapsül; **c)** Kalın kapsül. (H&E , x 200 büyütme).....37

Resim 19: Kapsüldeki damar yoğunluğunun gösterimi. (Oklar damarları göstermektedir.) **a)** Az yoğunlukta damar oluşumu ; **b)** Orta yoğunlukta damar oluşumu; **c)** Fazla yoğunlukta damar oluşumu (H&E x400 büyütme).....38

Resim 20: Kapsülde saptanan fibrozisin gösterimi Kollajen birikimi ve maturasyonu arttıkça renk koyulaşmaktadır. Oklar kollajen birikimini göstermektedir. **a)** Hafif; immatür kollajen birikimini gösterir; **b)** Orta; genç kollajen birikimini gösterir; **c)** Ağır; matur kollajen birikimini gösterir. (Masson trichrome, a ve b x100 büyütme, c x200 büyütme).....40

Resim 21: Kapsülde histiositlerin gösterimi (oklar). Histiositler dokuda yabancı cisim reaksiyonundan sorumlu hücrelerdir. **a)** 1. grupta az yoğunlukta histiosit saptanmıştır; **b)** 2. grupta orta yoğunlukta histiosit saptanmıştır; **c)** 3. grupta fazla miktarda histiosit saptanmıştır. (CD 68, x400 büyütme).....41



TABLO VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Doku genişletme işlemi ile, genişletilen cilt flebinin uzunluğu ve genişliği ölçülerek elde edilen alan, kazanılan alan ve kazanılan alan yüzdesi hesaplandı, gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (* $p > 0,05$).....	35
Tablo 2: Histopatolojik değerlendirme ölçütleri ve puanlanması	36
Tablo 3: Grupların histopatolojik veriler açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması (* Histiosit yoğunluğu $p < 0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır.)	39
Grafik 1: Deney gruplarının genişletme işlemi sonrası flep yüzey alanlarının medyan değerlerinin karşılaştırılması (Genişletme işlemi sonunda, genişletilen dokunun uzunluğu ve genişliği ölçülerek elde edilen flep yüzey alanı hesaplandı. Elde edilen alandan ilk alan [49 cm^2] çıkarılıp kazanılan alan bulunarak yüzdesi hesaplandı.....	34
Grafik 2: Deney gruplarının kapsül kalınlığı ve yeni damar oluşumu açısından medyan değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Grafik 3: Histopatolojik verilerin istatistiksel değerlendirme sonuçları (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır)	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital ya da edinsel doku defektlerinin onarımı plastik ve rekonstrüktif cerrahinin en önemli konularındandır. Tüm bu defektlerin kapatılmasında rekonstrüksiyon merdiveni denilen, basitten karmaşığa doğru giden bir algoritma izlenmektedir. Bu basamaklar primer onarım, sekonder iyileşme, negatif basınçlı yara tedavisi, deri greftleri, lokal flep, dermal matriks uygulamaları, uzak flep, doku genişleticiler ve serbest flep şeklindedir.¹ Teknolojinin gelişmesi ve yeni tekniklerin bulunmasıyla birlikte rekonstrüksiyon merdiveninde bazı basamakların yerleri değişebilmekte, bazı basamaklar atlanabilmektedir. Bazı durumlarda merdivenin en üst basamağında yer alan serbest flep seçenekleri hasta için en iyi sonucu oluşturan ilk tercih olabilmektedir.²

Doku genişletme uygulamaları; defekt onarımı için gerekli komşu dokunun yüzey alanını arttırmaya yarayan bir işlem olup rekonstrüksiyon algoritması içerisinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu işlem tüm canlı dokuların üzerlerindeki mekanik strese dinamik bir şekilde tepki verdiği gözlemine dayanır.³ Yani uygulanan kuvvet vektörüne paralel olarak kollajen demetlerinin yeniden düzenlenmesiyle doku genişlemesi sağlanır. Gebelik süreci, bu uygulamanın fizyolojik bir örneğidir. Gebelik boyunca büyüyen fetüsün oluşturduğu stres nedeniyle abdominal deri ve subkutan dokular ekspande olur.

Doku genişletme uygulamaları medikal amaçlı olarak ilk defa 1957 yılında Neuman tarafından kulak rekonstrüksiyonu için uygulanmıştır.⁴ Ardından 1976 yılında Radovan koldaki bir cilt defektini yine doku genişletici kullanarak rekonstrükte etmiş ve 1982'de doku genişletici ile meme rekonstrüksiyonu tanımlamasıyla doku genişletme uygulamasının gelişmesine büyük katkı sağlamıştır.⁵ Yapılan klinik ve histolojik çalışmalar sonucunda doku genişleticiler; yeni, güvenli ve etkili bir seçenek olarak plastik ve rekonstrüktif cerrahinin vazgeçilmez teknikleri arasına girmiştir.

Yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda doku genişletici kullanımının, fleple rekonstrüksiyona kıyasla donör alan morbiditesinin azlığı ve doku uyumunun daha iyi olması gibi avantajları vardır. Dezavantajları ise uzamış ekspansiyon süresi, ekspansiyon süreci sırasında hastada meydana gelen geçici morbiditelerin olması ,iki aşamalı bir işlem olması ve bu sürecin uzaması sonucu, doku genişletici etrafındaki kapsülün kalınlaşmasıyla elde edilen flep boyutunun ve hareketinin azalmasıdır.

Doku genişleticilerde şişirme işlemi ortalama 8-12 hafta sürer ve ne kadar şişirileceği defektin boyutuna göre hesaplanır. Genişletici klasik olarak defektin yanındaki sağlıklı doku altına yerleştirildiğinde, başarılı bir rekonstrüksiyon için geliştirilen nihai flep boyutu teorik olarak defekt boyutunun en az iki katı olmalıdır.⁶ Flebin yarısı defektin kapatılması, diğer yarısı donör alan için kullanılabilir. Alagöz ve ark.'nın⁷ yaptığı klinik çalışmada ise doku genişletici, defekt oluşacak alanın altına yerleştirilip şişirilmiştir. Burada elde edilen flebin boyutu için doku genişleticinin taban çapından çok yüksekliği önemlidir. Bu teknikle daha az flep gereksinimi, daha az ve düz skar ile daha büyük defektin kapatılabilmesi sağlanmıştır.

Doku genişletme işleminin sağladığı avantajlarla birlikte şişirme işlemi sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Kapsül kalınlığı artışı ve kapsül kontraktürü, özellikle meme rekonstrüksiyon cerrahisinden sonra sık görülen komplikasyonlardandır.⁸ Bu nedenle doku genişletme işleminin daha güvenli ve daha kısa sürede yapılabilmesi için birçok araştırma yapılmıştır. Literatürde özellikle doku genişletici ile meme rekonstrüksiyonu işleminde implant etrafındaki kapsül kalınlığını azaltmaya yönelik birçok çalışma mevcuttur. Botulinum toksini , lökotrien antagonisti, steroid gibi birçok farmakolojik ajanın kapsül kalınlığına olan etkileri araştırılmıştır.^{9,10,11}

Bu çalışmada; doku genişleticilerin farklı şişirilme intervallerinin kapsül kalınlığı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Doku genişleticiler ilk olarak planlanan alana yerleştirildikten genellikle bir-iki hafta sonra şişirmeye başlanır ve ortalama olarak haftada bir olacak şekilde seri şişirme işlemi gerçekleştirilir.³ Bu sırada şişirilen dokunun durumu, cilt flebinin dolaşımı, hastanın toleransı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik olarak genellikle şişirilme işlemi bu şekilde gerçekleştirilse de “doku genişleticinin şişirilme seansları arasındaki sürenin arttırılması ya da azaltılmasının kapsül kalınlığına etki edebileceği” hipotezi üzerinden farklı planlamalar ile çalışma şekillendirildi. Çalışmada sıçan sırtına doku genişletici yerleştirilerek üç grup üzerinde şişirilme sıklıklarını ve miktarlarını değiştirerek bu durumun kapsül üzerindeki etkileri incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DOKU GENİŞLETME İŞLEMİ

Doku genişletme; konjenital veya edinsel doku defektlerinin rekonstrüksiyonu için gerekli komşu dokunun yüzey alanını arttırmaya yarayan, erişkinlerde ve çocuklarda uygulanabilen mekanik bir işlemdir. Bu işlemle komşu dokunun genişletilmesi ile defektin daha komplike işlemlere gerek duyulmadan estetik bir şekilde kapatılması sağlanabilir.

2.2 TARİHÇE

Doku genişlemesi, tüm canlı dokuların üzerindeki mekanik strese dinamik bir şekilde tepki verdiği gözlemine dayanır.³ Gebelik süreci, doku genişletme uygulamasının fizyolojik bir örneğidir. Geleneksel olarak Afrika'da bazı kabilelerde alt dudağa takılan disk şeklindeki ahşap cisimler, uzak doğuda kadınların boyunlarını uzatmak için taktıkları halkalar da (Resim 1) doku genişletme yöntemine örnektir.¹²

Doku genişletme işlemi özellikle son 40 yıldır major bir rekonstrüktif seçenek haline gelmiştir. Özellikle meme rekonstrüksiyonu, yanık cerrahisi, baş ve boyun cerrahisi ve pediatrik plastik cerrahi alanlarında oldukça geniş kullanım alanına sahiptir.

Plastik ve rekonstrüktif cerrahi alanında yumuşak doku genişletilmesi üzerine bilinen ilk çalışma 1957 yılında Neumann tarafından, rezeke edilmiş bir kulağın rekonstrükte edilmesi amacıyla lateks bir balonun temporal bölgeye cilt altına yerleştirilip hava ile şişirilmesi şeklinde uygulanmıştır.⁴

Daha sonraki yıllarda Radovan koldaki bir cilt defektini doku genişletici kullanarak rekonstrükte etmiş ve 1982'de doku genişletici ile meme rekonstrüksiyonu tanımlamasıyla doku genişletme uygulamasının gelişmesine büyük katkı sağlamıştır.⁵ Radovan'ın ardından Argenta da doku genişleticilerin meme rekonstrüksiyonunda kullanımıyla ilgili çalışmalar yapmıştır.¹³

1982 yılında Austad, doku genişleticilerin yapısını değiştirerek, silikon balonun membranını geçirgen hale getirmiş ve osmotik kuvvetler yardımıyla çevresindeki dokulardan ekstrasellüler sıvıları emerek kendiliğinden şişen doku genişleticileri tanıtmıştır.¹⁴ Fakat bir süre sonra doku genişleticilerin kendiliğinden şişmesini sağlayan içeriğindeki hipertonic salin solüsyonunun, bazı vakalarda silikon balonun patlamasıyla,

doku arasında birikmesi ve nekroza sebep olması sonucu çekinilen bir uygulama olarak kalmıştır.

Wiese, 1993 yılında geliştirdiği bir doku genişletici ile silikon balonların içeriğini sıvı yerine hidrojel yapısındaki maddelerle değiştirmiş ve silikon maddesi yerine metilmetakrilat ve viniprolidon içeren daha katı bir yapıya sahip materyaller kullanmıştır.¹⁵ İçeriğindeki hidrojel sayesinde, materyal zarar görse bile içeriğindeki maddelerin doku sıvılarında çözünmemesi ve böylelikle dokulara zarar vermemesi sağlanabilmiştir.

Doku genişleticiler ilerleyen yıllarda, Berge ve ark.¹⁶ tarafından ön kolda bulunan skar dokusunun düzeltilmesinde, Ronert ve ark.¹⁷ tarafından postauriküler bölgede bulunan defektin kapatılmasında ve mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonunda ve Kobus¹⁸ tarafından yarık damak operasyonları gibi çeşitli operasyonlarda kullanım alanı bulmuştur.



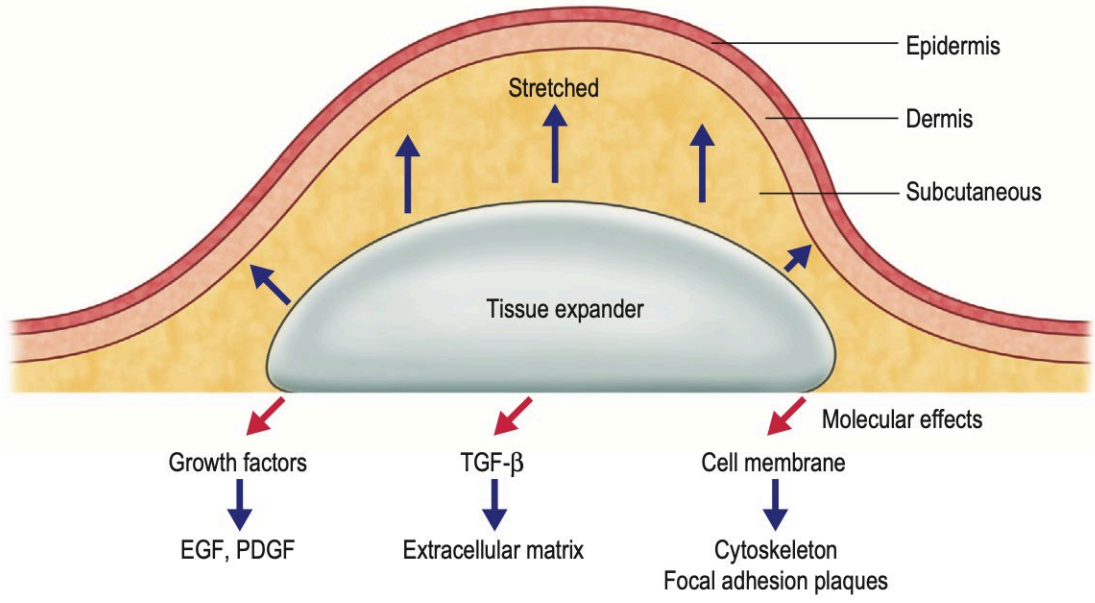
Resim 1: Uzak doğuda kadınların çocukluktan itibaren boyunlarını uzatmak için taktıkları halkalar bir doku genişletme örneğidir.¹²

2.3. DOKU GENİŞLETME TEKNİĞİ

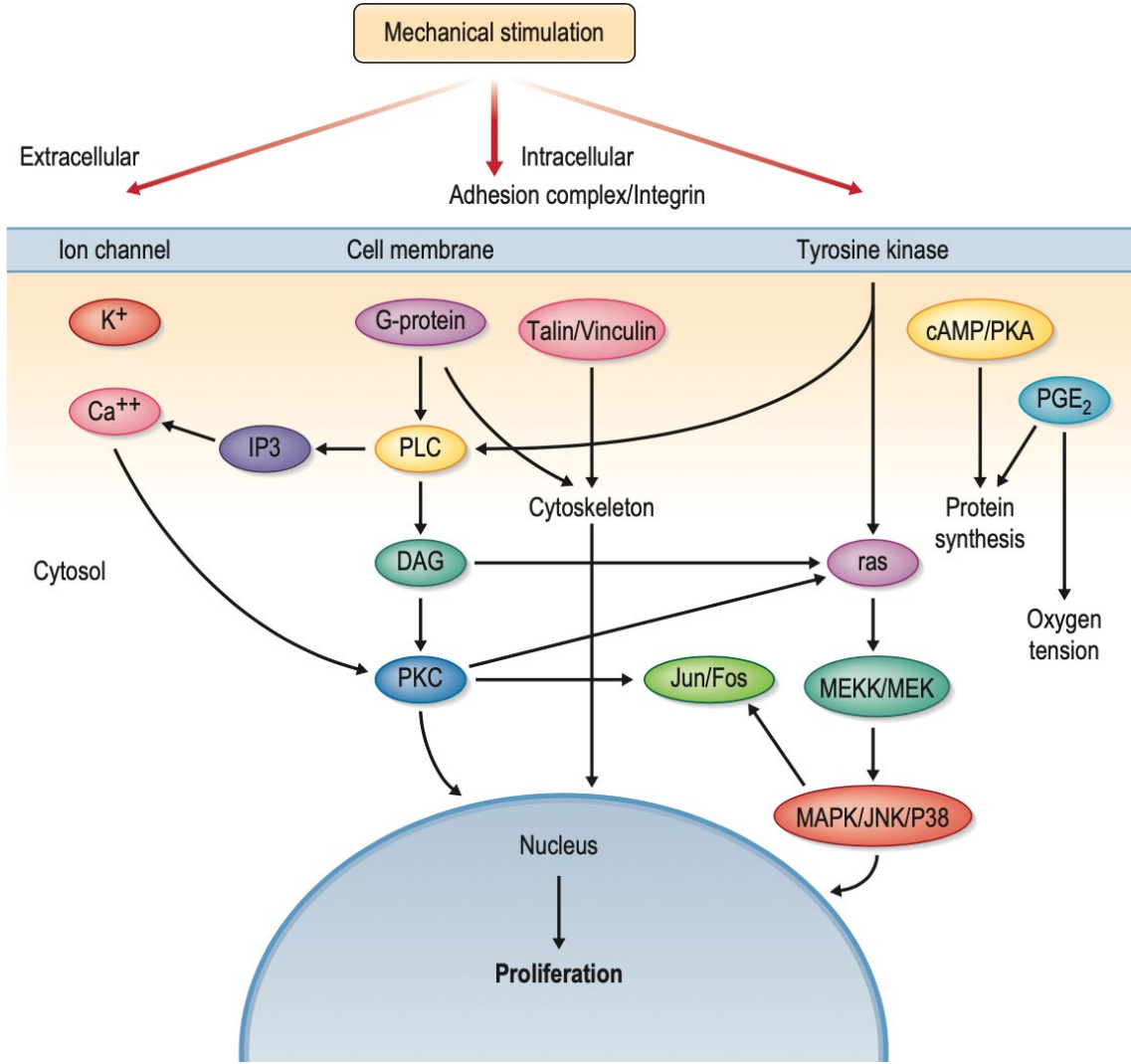
Edinsel ya da konjenital yumuşak doku defekti varlığında kullanılacak yeterli dokunun olmaması rekonstrüktif cerrahın sıklıkla karşılaştığı bir problemdir. Doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda temel amaç; defekt alanındaki dokuya benzer renk, yapı ve kalitede bir doku ile onarmak ve minimal donör alan morbiditesi bırakarak iyi bir estetik sonuç elde etmektir. Doku genişletme işlemi de bu açıdan birçok avantaja sahiptir. Deri rengi ve dokusunda mükemmele yakın uyum sağlarken, minimal donör alan morbiditesi ve iz oluşur. Aynı zamanda vücudun çeşitli bölümlerinde özelleşmiş duyu fonksiyonu veya deri ekleri özelliklerini koruyan flepler elde etmek için kullanılır. Örnek olarak; meme rekonstrüksiyonundaki duyu içeren deri flepleri, erkek tipi kellik tedavisinde dizayn edilen saç içeren flepler gösterilebilir.¹⁹ Uzamış ekspansiyon süresi, ekspansiyon sürecinde hastada ağrı, kötü görünüm gibi geçici morbiditeler oluşturması, birden çok işleme ihtiyaç duyulması, implant ve yerleşimi ile ilgili komplikasyonlar bu tekniğin dezavantajlarıdır.

Yerleştirilen doku genişleticinin şişirilmesiyle birlikte deri ve altındaki yumuşak dokuda mitotik aktivite ve vaskülaritenin artmasıyla seyreden metabolik bir yanıt oluşur. Cherry ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan çalışmasında, genişletilmiş deriye yapılan mikroanjiografide artmış vaskülarite gösterilmiştir.²⁰ Mikrosirkülasyondaki bu değişimler ve histolojik bulgular genişletme işleminin bir çeşit delay yani geciktirme prosedürü olduğunu destekler niteliktedir. Protezin etrafında oluşan kapsül de artmış vaskülarite gösterir.²¹ Bu vasküler olarak zengin kapsülün eksize edilmesi ekspande dokunun viabilitesini tehlikeye atabilir.

Cilde uzun süreli mekanik stres uygulandığında mekanik yayılma ve biyolojik yayılma şeklinde iki doğal süreç meydana gelir. Mekanik yayılma, uygulanan basınca cevap olarak oluşan hücresel düzeyde morfolojik değişikliklerden kaynaklanır, hücresel yayılma olarak da adlandırılabilir. Biyolojik yayılma, 'gap junction'ların ayrılması ve doku yüzey alanının artması sonucu oluşan hücre çoğalmasıdır. Dermisin incilmesiyle ve kollajen liflerin sıralanmasıyla epidermis kalınlaşır. Moleküler düzeyde de birçok sitokin ve büyüme faktörleri (EGF, PDGF) genişlemeye cevap vererek indüklenir²² (Resim 2 ve 3).



Resim 2: Doku genişleticilerin çevre dokulara etkileri. Gerilme kaynaklı tepkilere, kutanöz hücre proliferasyonunu uyardığı bilinen PDGF gibi büyüme faktörleri aracılık eder. TGF- β gibi diğer büyüme faktörleri, hücre dışı matriks üretimini uyarabilir. Protein kinaz dahil olmak üzere hücre zarına bağlı moleküller, hücre içi sinyal kaskatlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar.²²



Resim 3: Mekanik basınç tarafından indüklenen sinyal iletim yollarının şeması. İletim yolları, çeşitli membran reseptörü veya membran iyon kanalları yoluyla iletilen çok sayıda gerilim kaynaklı sinyaller tarafından aktive edilir. Bu hücre içi kaskatlar tarafından aktive edilen terminal enzimler, bu sinyalleri çekirdeğe iletir.²²

Doku genişleticilerin mekanik olarak yaptığı basınç etkisine cilt ve cilt altı dokunun farklı tabakaları, kas ve kemik farklı şekillerde cevap verir ve bu yanıt histolojik olarak anlamlı farklılıklar oluşturur.

2.3.1.Epidermise olan etkisi

Epidermis yapılan ekspansiyona en üretken şekilde tepki veren tabakadır. Histolojik çalışmalarda epidermis yüzey alanının artmasına rağmen sıklıkla kalınlığı artmış görülür.^{23,24} Normal derideki epidermin yüzeyel keratinize hücreleri sürekli olarak bazal tabakadan gelen hücrelerle yer değiştirirler. Bazal tabakanın mitotik aktivitesi doku ekspansiyonuna artmış cevabı gösterir. Kobaylarda yapılan çalışmada subkutan olarak yerleştirilen implantın şişirilmesiyle 24 saat içinde epidermis tabakasındaki mitotik aktivitenin 3 kat artışı gösterilmiştir.²⁵ Epidermal kalınlık doku genişletici çıkarıldıktan sonra ortalama olarak 4-6 hafta içinde eski kalınlığına geri döner. Fakat bazen bu kalınlık artışı aylarca azalmayabilir. Kıl folikülleri ve aksesuar deri yapıları kompresyona uğrar fakat dejenerasyon görülmemiştir. Hayvan çalışmaları; kıl sayısı ve yoğunluğunun genişlemeyle orantılı olarak artabileceğini göstermektedir.²⁶

2.3.2. Dermise olan etkisi

Doku genişletme işlemine dermis, epidermisten daha az toleranslıdır.²³ Dermal kalınlık genişleme sırasında tüm implant yüzeyi boyunca azalır. İncelme en çok ilk haftalarda belirgindir ve tüm genişleme dönemi boyunca devam eder. Dermisteki incelme genişletmenin tamamlanmasından 36 hafta sonrasına kadar devam eder.²⁷ Genişletilmiş dokuda, dermisin kollajen içeriğinde niceliksel bir artış görülür. Ama tip 1 ve tip 3 kollajen oranında önemli ölçüde değişiklik görülmez.

Histolojik değişiklikler daha sık ve kalıcı olarak retiküler dermiste görülür. Genişletme işlemi sırasında retiküler dermis belirgin olarak incelir; fakat papiller dermisin kalınlığında belirgin değişiklik gözlenmez. Ekspansiyon işlemi sırasında hem retiküler hemde papiller dermiste kollajen lifleri kalınlaşır, sıkılaşır ve deri yüzeyine paralel hale gelir. Elastik lifler dejenerasyona uğrar ve parçalı hale gelir. Fibroblastların, makrofajların, mast hücrelerinin sayısı ve dağılımı belirgin değişiklik göstermez.

2.3.3. Subkutan yağ doku ve kasa etkisi

Subkutan yağ ve kas dokusu doku genişletme işlemine en az toleranslı katmanlardır.^{23,24,28} Yağ doku %30- %50 kalıcı atrofiye gidebilir.²³

İskelet kasları da adipoz doku gibi kompresyon hasarına dayanıksızdır ve atrofiye giderler. Klinik olarak meme rekonstrüksiyonu için çok sık kullanılan pektoral kastan doku genişletme işlemi sonunda alınan biyopsilerde glikojen birikimiyle birlikte fokal kas

lifi dejenerasyonu ve hafif interstisyel fibrozis ve bazı sarkomerlerdeki miyofilamentlerde düzensizlik saptanmıştır.²⁹ Bu histolojik değişiklikler, kas hipoksisinin bir sonucu olabilecek önemli morfolojik değişikliklerdir. Bu değişimler hastada klinik olarak herhangi bir sekele, zayıflığa ve ağrıya sebep olmamıştır.²⁹

Genişletilmiş iskelet kası protez çıkarıldıktan bir süre sonra normal kas mimarisini, vaskülaritesini ve fonksiyonunu onarır, kas kütlesi normale döner.³⁰

2.4. DOKU GENİŞLETİCİ ÇEŞİTLERİ

Doku genişleticiler, silikon elastomerlerden oluşan bir rezervuar balon ve aralıklı salin enjeksiyonu ile şişirmeye olanak sağlayan bir şişirme ünitesinden oluşur. Hacim, şekil ve şişirme valvine göre değişiklik gösterirler. Şekillerine göre temel olarak dikdörtgen, yuvarlak, eliptik, kresentrik, anatomik ve defekte özel olmak üzere altı farklı şekilde üretilmektedir.

Doku genişleticiler şişirilme şekillerine göre iki grupta toplanır³¹ :

1-Düzenli aralıklarla şişirilen doku genişleticiler: Günümüzde yaygın olarak kullanılan doku genişleticiler bu gruptadır. Uzak yerleşimli portluları ve entegre portluları mevcuttur. Uzak yerleşimli portun en büyük avantajı, enjeksiyon noktasını balondan uzakta tutması böylece genişleticiyi şişirirken balonun delinme riskini ortadan kaldırması ve deride bulunan bakterilerin enjeksiyon yoluyla doku genişletici ile temasının engellenmesidir. Buna karşın portun yerleştirilmesi için ikinci bir poş disseksiyonuna ihtiyaç duyulması, porta giden tüpün kendi etrafında dönmesiyle enjeksiyon yapılmasını zorlaştırması ve portun yer değiştirmesi gibi dezavantajları vardır. Entegre portlu doku genişleticilerin avantajı ise portu yerleştirmek için ekstra disseksiyona ihtiyaç duyulmamasıdır. En önemli dezavantajı ise şişirme işlemi sırasında delinme riskidir.

2-Osmotik doku genişleticiler: Doku altına konulduktan sonra dışarıdan bir etki olmadan osmotik basınç gradienti ile etrafındaki yumuşak dokudan kademeli olarak sıvı absorbe ederek hacmini artırır. Herhangi bir portu yoktur, aşamalı olarak dışarıdan şişirmeye ihtiyaç yoktur. Çoğunlukla oral mukozal işlemlerde, diş hekimliği işlemlerinde kullanılır.

Çoğu doku genişletici, geçici olarak yerleştirilir. Daha sonra ya meme rekonstrüksiyonunda olduğu gibi kalıcı bir protez ile değiştirilir ya da genişleyen lokal dokunun flep olarak kullanılması için tamamen çıkarılır.

2.5. DOKU GENİŞLETİCİLERİN KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Vücutta genişletilebilecek bir dokunun bulunduğu her alanda bu yöntemden yararlanılabilir. Geniş bir uygulama alanı olan doku genişletme tekniği meme, baş-boyun, gövde ve ekstremitelerinde; yanık sekellerinde, dev nevüslerin eksizyonu sonrası oluşan defektlerin kapatılmasında; serbest ve aksiyel fleplerin transfer öncesi donör alanlarının genişletilmesinde sıklıkla başarı ile kullanılmaktadır.

2.5.1 Meme bölgesi rekonstrüksiyonu

Meme bölgesi doku genişletme yönteminin en sık uygulandığı alanlardan biridir. Özellikle mastektomi sonrasında meme rekonstrüksiyonu, meme asimetri düzeltilmesi prosedürleri, Poland sendromu, yanık kontraktürüne bağlı memede oluşan deformitelerin düzeltilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu olog ve alloplastik (doku genişletici kullanarak ya da direkt kalıcı protez ile) olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir. Doku genişletici ile meme rekonstrüksiyonu tekniği; kolay uygulanabilir olması, göğüs duvarı ile ideal doku ve renk uyumu sağlaması, olog rekonstrüksiyona göre daha kısa ameliyat süresi gerektirmesi ve daha hızlı iyileşme periyodu ile gittikçe daha çok tercih edilen bir prosedür olmaktadır³. Son yıllarda entegre portlu doku genişleticiler daha çok kullanılmakla birlikte uzaktan portlu doku genişleticiler de güvenli bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir. İki aşamalı bir teknik olması, kapsül kalınlığı artışı sebebiyle ikinci ameliyatta kapsülotomi veya kapsülektomi gibi prosedürlere ihtiyaç duyulması, pektoralis majör kası altına yerleştirildiği için meme projeksiyonunda yetersizlik ise bu tekniğin dezavantajları arasında sayılabilir.³²

Doku genişletme yönteminden yola çıkarak estetik amaçlı meme büyütme ameliyatlarında da kalıcı doku genişleticiler kullanılmıştır.³³ Bu yöntemle, hastanın protezin boyutlarına bağlı memnuniyetsizliği durumunda, ikinci bir operasyon ve protez değişimi gereksinimi ortadan kalkar.

Doku genişletme işlemi diğer standart meme rekonstrüksiyon yöntemleriyle birlikte de kullanılabilir. Latissimus dorsi, TRAM (transvers rektus abdominus myokutanöz)

flebi ve DIEP (derin inferior epigastrik arter perforatörü) flebi gibi otolog meme rekonstrüksiyonunda sıklıkla kullanılan fleplerle birlikte memeye ek hacim sağlaması amacıyla flep altına doku genişleticiler yerleştirilebilir. Özellikle latissimus dorsi flebi donör alanına doku genişletici yerleştirilerek flep daha büyük bir proteze uyum sağlayacak şekilde genişletilebilir ve donör alanın primer kapatılabilmesi sağlanabilir.³⁴

2.5.2 Saçlı deri rekonstrüksiyonu

Doku genişletme yöntemi, özellikle saçlı deri geniş defektlerinin onarımında, donör alanda defekt ve yeni skarlar oluşturmadan, saç çizgisini koruyacak şekilde orijinal özellikteki dokuların taşınmasına imkan verir. Travma, yanık, tümör eksizyonu nedeniyle ortaya çıkan defektlerin onarımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Saçlı derinin genişletilmesi yeni foliküllerin oluşmasını sağlamaz, mevcut foliküllerin dağılımını değiştirir.

Erkek tipi alopesi tedavisinde de doku genişleticiler kullanılabilir.¹⁹ Bu teknikte en önemli husus öndeki saç çizgisinin oluşturulması ve verteksin kapatılmasıdır. Verteks için genellikle temporal ve oksipital bölgeye doku genişleticiler yerleştirilir ve alopetik alanın redüksiyonunun ardından ekspande edilen flepler ile rekonstrükte edilir.

Doku genişleticiler periost üzerindeki subgaleal alana yerleştirilmelidir. Flepler postauriküler, süperfisyal temporal, oksipital ve supraorbital arter gibi skalpi besleyen dominant arterlere göre planlanmalıdır.

2.5.3 Ekstremitte rekonstrüksiyonu

Doku genişleticilerin ekstremitelerde (özellikle alt ekstremitede) kullanımı daha yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir.³⁵ Ekstremitelerde doku genişletici suprafasyal plana yerleştirilmelidir. Ekstremitelerde segmental innervasyon paterni olmadığından duyu sinir veya damarlara yakın genişletme yapılırken dikkatli olunmalıdır. Nadiren geçici nöropraksi gelişebilir. Eğer nöropraksi gelişirse doku genişletici içindeki sıvı tamamen boşaltılır ve bir süre beklenip daha yavaş şişirilir.

Doku genişletici eklemleri katetmemeli ve eklem hareketlerine engel olmamalıdır. Eklem üzerine çevrilen fleplerde doku genişletici etrafında oluşan kapsül yüzeyi yapışmayan esnek bir yüzey sağlar. Tümör, travma, tatuaj, konjenital anomaliye bağlı lezyonlar bu yöntemle tedavi edilebilir.

Doku genişletici yerleştirilirken; eklemlerden, skarlardan veya radyoterapi görmüş ciltten uzak durulması gerekir. Literatürde doku genişleticilerin uzunlamasına konulması; tercihen birden fazla doku genişletici yerleştirilmesi, fasya üzerinden kör diseksiyondan uzak durarak, atravmatik radial insizyonun tercih edilmesi vurgulanmıştır.³⁶

Genişletme sırasında ekstremitelerde kaslarında ciddi anatomik distorsiyon oluşabilir; ekstremitenin motor güç ve fonksiyonunda bir değişiklik olmaz. Diz altındaki defektlerde lenfatik damarlar etkilenmişse komplikasyon oranı çok yüksektir. El ve ayak dorsalindeki defektler, uygulama süreci için çok uygun olmasına rağmen; el volar ve ayak plantar yüz uygulamaları çok ağrılıdır ve bu bölgeler genişlemeye dirençli olduklarından uygulama önerilmez.³⁶

2.5.4 Baş ve boyun bölgesi rekonstrüksiyonu

Doku genişletme yöntemi; baş ve boyun bölgesi defekt onarımında, defekt etrafında kullanılacak doku miktarının yetersiz olması ve lokal fleplerin donör alanında ciddi morbiditelerin gelişmesinin önlenmesi amacıyla sık olarak kullanılmaktadır.

Total burun rekonstrüksiyonunda renk ve kalınlık açısından en iyi donör alan alın bölgesidir. Alın bölgesine yerleştirilen doku genişletici sayesinde daha büyük bir flep planlanabilir ve donör alanı primer kapatılarak donör alan morbiditesi minimuma indirilebilir.

Mikrotia ve diğer konjenital kulak anomalilerinin tedavisinde de doku genişleticiler kullanılmaktadır.³⁷ Mikrotia olgularında, yeterli hacimde bir doku genişletici temporoparietal fasya korunarak retroauriküler bölgeye yerleştirilir. Genişletilmiş alan ile yumuşak doku örtüsünün sağlanmasının ardından kostal kartilajın şekillendirilmesiyle ya da alloplastik bir skafold ile rekonstrüksiyon gerçekleştirilir.

Doku genişleticiler, daha geniş tam kalınlıkta deri greftleri elde edebilmek için donör alana da uygulanabilir. Donör alanda genişletme hem elde edilen greft miktarını artırır hem de donör alanın primer kapanmasına imkan verir.

2.6. KOMPLİKASYONLAR

Doku genişletici uygulamalarında klinik deneyimin artması ve bu alandaki teknolojik gelişmeler komplikasyon oranlarının azalmasını sağlamıştır. Genişletme işlemi sırasında görülen komplikasyonlar major ve minor olarak iki gruba ayrılır. Major komplikasyonlar; enfeksiyon, cilt flebinde dolaşım bozukluğu, implantın açığa çıkmasıdır. Minor komplikasyonlar ise geçici ağrı ve bası hissi, seroma, cerrahi alanda köpek kulağı deformitesi gelişmesi ve genişlemiş hipertrofik skarlardır. En sık görülen komplikasyon enfeksiyondur ve en sık komplikasyon görülen bölge ise alt ekstremité olarak belirtilmiştir.³⁸ Sterilizasyona dikkat edilmesi, dikkatli hemostaz ve uzun süreli dren kullanımından kaçınılması enfeksiyon riskini azaltır. Geç dönemde görülen enfeksiyon ise çevre kontamine yaralardan ve doku genişleticinin şişirilmesi sırasında oluşan kontaminasyona bağlıdır.

Doku genişleticinin uygulandığı alana göre de farklı komplikasyonlar görülebilir. Alın bölgesine yerleştirilen doku genişleticiler; ön saç çizgisinde ve kaşlarda asimetriye neden olabilir. Skalpte kullanıldığında kemikte rezorbsiyona bağlı erozyon oluşturabilir.³⁹ Meme rekonstrüksiyonu için uygulanan doku genişleticiler kostalarda depresyona ve hatta fraktüre neden olabilir.⁴⁰

Geç dönemde görülebilecek diğer bir önemli komplikasyon doku genişletici etrafındaki kapsül dokusunun kalınlaşması ve kapsül kontraktürü oluşma riskidir. Kapsül dokusu kalınlaştıkça elde edilen flebin mobilitesi azalır ve defekt alanının kapatılması zorlaşır. Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda, kemoterapi ve özellikle radyoterapinin etkileri ile hem genişletilen flepte dolaşım bozukluğu ortaya çıkabilir⁴¹, hem de doku genişletici etrafındaki kapsül kalınlaşarak kalıcı protezin yerleştirileceği ortamın kalitesini azaltır, kapsül kontraktürü oluşma ihtimalini arttırır. Bu durum da nihai estetik sonucu olumsuz etkiler.⁴²

2.6.1 Kapsül Kontraktürü

Meme doku genişletici ve implant operasyonları sonrasında sıklıkla görülen klinik sorunlardan biri de kapsül kontraktürüdür ve literatüre bakıldığında % 2 - % 45 oranında değişen oranlarda görülmektedir.⁴³ Sık görülen bir problem olmasına rağmen genellikle nedeni tam olarak bilinmemektedir. İlk olarak memede endürasyon ile başlayan bu durum ileri evrelerde ağrı, sertlik ve memede distorsiyona sebep olabilmektedir.

Kapsül oluşumu, vücudun yabancı materyallere karşı oluşturduğu fibrotik yabancı cisim reaksiyonudur. Bütün cerrahi implantlar, kullanılan yabancı cisimler vücutta enkapsülasyon işlemine uğramaktadır.⁴⁴ Aşırı kapsül formasyonu ‘kapsül kontraktürü’ olarak adlandırılır. Kapsül kontraktüründe klinik problem kapsül etrafındaki fibrotik dokunun, yara iyileşmesindeki hipertrofik skar ve keloide benzer şekilde aşırı cevabıdır.⁴⁵ Meme implantları çevresindeki kapsül dokusundaki kollajen üzerine yapılan çalışmalarda Tip1, daha az olarak da tip 3 ve 5 kollajen saptanmıştır.⁴⁶ Bu kapsüllerdeki kollajen tiplerinin paternleri subkutan dokudaki skar dokusuyla benzerdir. Kapsül formasyonu histolojik olarak iki tabakadan oluşur:

Dış tabaka: Kapsül kalınlığından primer sorumlu olan tabakadır. Sıkı kollajen liflerinden zengin, myofibroblast ve damarlardan oluşan, kontraksiyona neden olduğu düşünülen katmandır. Hücresel içeriğe bakıldığında fibroblast, makrofaj, histiosit ve lenfositlerden oluşmaktadır⁴⁷.

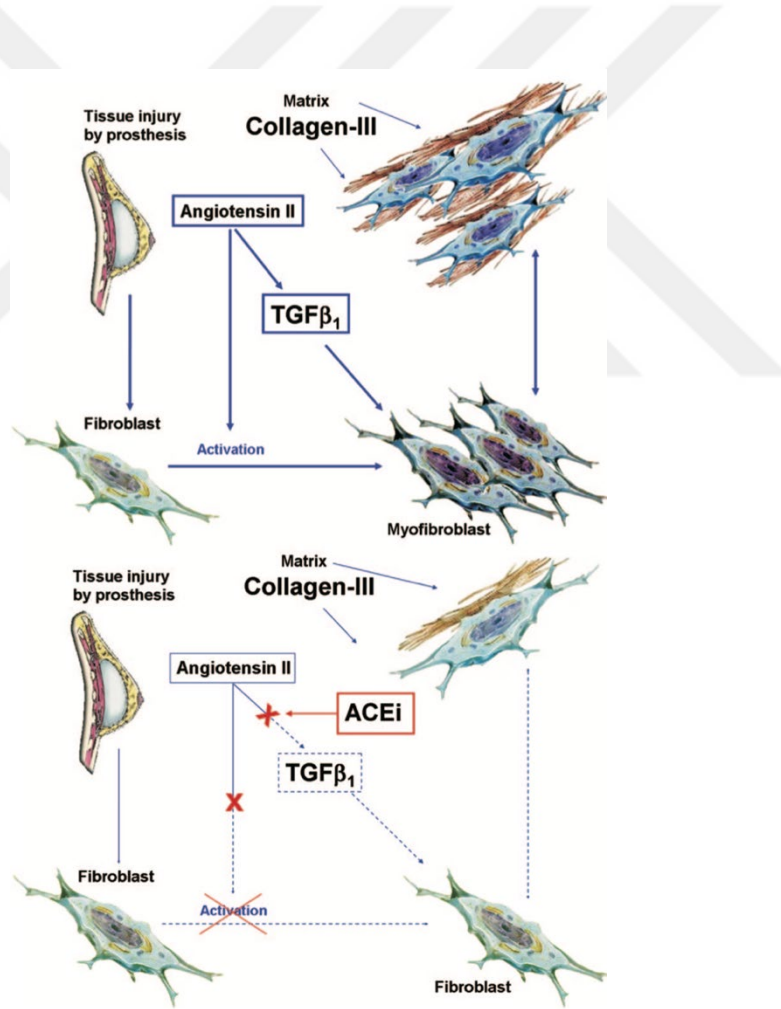
İç tabaka: Kapsülün iç tarafındaki kollajen lifler zayıf ve daha düzenlidir, ve hyalin dejenerasyon görülmektedir.⁴⁸

Kapsül kontraktürü oluşumunda mikrobiyolojik (enfeksiyöz) ve immünolojik (non-enfeksiyöz) teoriler ortaya konulmuştur. Mikrobiyolojik teori meme duktuslarında ‘staphylococcus epidermidis’ in izole edilmesi ile ortaya atılmıştır.⁴⁹ İmplant etrafında meydana gelen subklinik enfeksiyonlar ve kronik inflamasyon kapsül kontraktürüne yol açmaktadır.⁵⁰ Biyofilm tabakasının oluşmasında da kapsülde bulunan ‘staphylococcus epidermidis’ etkindir.⁵¹ Bu yüzden kapsül kontraktürü saptandığında enfeksiyöz etken açısından mutlaka değerlendirme yapılmalıdır. Biyofilm oluşumunu önlemek için implantın yerleştirileceği poşun yıkanması önerilir. Yıkama sırasında basitrasin, sefalosporinler, gentamisin gibi antibiyotikler ile povidin iyodür kullanılabilir. Yıkama için bazı solüsyonlar tanımlanmıştır. En sık kullanılan solüsyonlardan biri ‘Adams solüsyonu’dur.⁵² İçerisinde 50.000 ünite basitrasin, 1 gram sefazolin, 80 mg gentamisin, 500 ml serum fizyolojik vardır. Solüsyonun en az 5 dakika oluşturulan poş ile teması gerekir.⁵³

İmmünolojik teoriye göre ise kapsül etrafındaki kronik inflamatuvar süreç implant etrafında progresif bir fibrozise neden olmaktadır. Bu kronik inflamasyonun nedenleri; implantın yüzey yapısı (pürtüklü ya da düz yüzeyli olması), implantın içini dolduran maddeye ait özellikler, implant çevresinde oluşan hematoma, seroma ve implantın

yerleştirildiği anatomik bölge olarak sıralanabilir. Pürüklü yüzeyle implantların kollajen liflerin yerleşiminde düzensizliğe neden olarak kapsül kontraktürünü azalttığı savunulur.^{54,55} Bu hastalarda prokollajen tip 3, serum matriks metalloproteinaz (MMP), hyaluronik asit gibi sistemik inflamatuvar mediatörlerin arttığı saptanmıştır.⁵⁶

Kapsül kontraktüründeki fibroziste mast hüresinden salgılanan profibrotik maddelerin de rolü vardır. Bu profibrotik maddelere histamin, heparin, anjiotensin, lökotrienler, prostoglandin D2 mediatörleri ve TGF- β örnek verilebilir. Bu mekanizma üzerinden kapsül kontraktürünü azaltmak amacıyla anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve lökotrien antagonistlerinin kullanıldığı birçok deneysel çalışma yapılmıştır.^{10,57} (Resim 4).



Resim 4: Anjiotensin ve TGF-beta'nın kapsül dokusunda fibroblastlara etkisinin şematik gösterimi.⁵⁷

İmplantların yerleştirileceği plan ve yapılan insizyonlar da kapsül kontraktürünü etkilemektedir. Subglandüler yerleşimli implantlarda glandüler doku ile temasın olması flora bakterileri ile teması arttıracığı için kapsül kontraktürü ihtimalini arttıracığı savunulmaktadır. İnsizyonlar; inframammarian, periareolar ve transaksillar olabilir. Yapılan çalışmalar ışığında periareolar insizyon ve subglandüler yerleştirilen implant kapsül kontraktürü ihtimalini arttırmaktadır.⁵⁸

Kapsül kontraktürünün değerlendirilmesi genellikle klinik olarak yapılır. Çoğunlukla hasta ağrı, memede şekil bozukluğu ve asimetri veya protezin yerinin değişmesi şikayeti ile başvurmaktadır. İnceksiyon, palpasyon ve ağrı kriterleri ele alınarak geliştirilen 'Baker sınıflandırması' kullanılarak kontraktürün derecesi belirlenir.⁵⁹

Evre 1: Meme yumuşak ve şekli normaldir. İmplant ele gelmez.

Evre 2: Memenin palpasyonunda hafif düzeyde sertleşme vardır, şekli normaldir. İmplant karşıdan bakıldığında farkedilmemekte; fakat palpe edilebilmektedir.

Evre 3: İnceksiyonda memede hafif deformasyon mevcut, palpasyonda belirgin sertlik ele gelmektedir. İmplant karşıdan bakıldığında farkedilmekte ve kolayca palpe edilebilmektedir.

Evre 4: Meme anormal sertlikte, gergin, soğuk ve hassastır. İmplant belirgin olarak fark edilmektedir ve meme kontürleri belirgin olarak bozulmuştur.

Kapsül kontraktürü tanısı için radyolojik görüntüleme teknikleri olarak mamografi, USG, MRI, BT' den de yararlanılabilir.

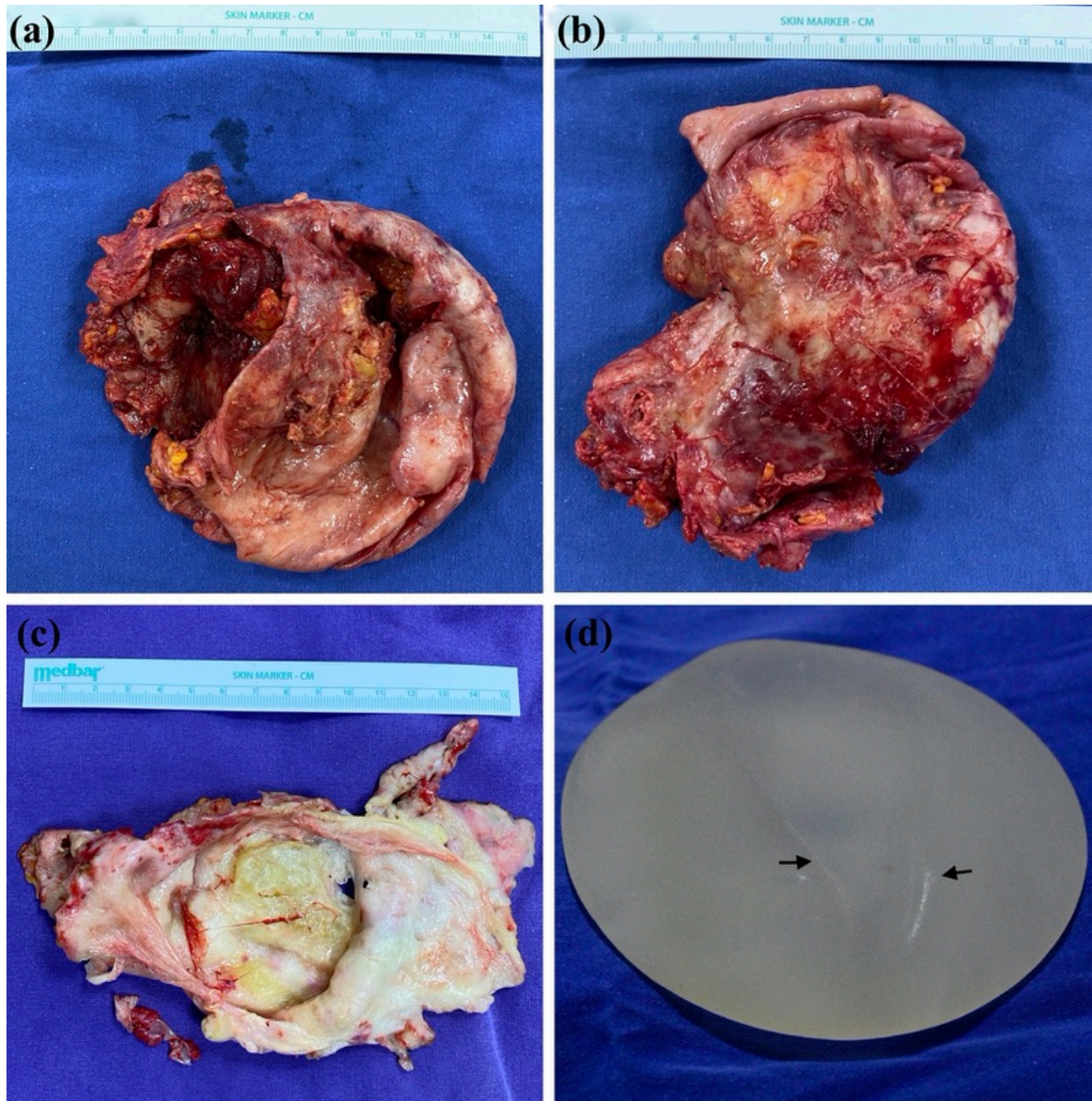
Kapsül kontraktürü tedavisi konservatif tedavi ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılmıştır. Konservatif tedavide masaj, steroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, E vitamini, eksternal ultrason, kemoterapötik ajanlar ve lökotrien antagonistleri yer alır.⁵⁸

Baker sınıflamasında, evre I ve II kontraktürler daha kabul edilebilirdir. Evre I-II' de invazif işleme gerek duyulmaz, konservatif tedavi yöntemleri önerilir. Baker evre III ve IV kontraktürlerin en etkili tedavisi cerrahidir. Anterior ya da total kapsülektomi, implantın çıkarılması ve yenisi ile değiştirilmesi uygulanan cerrahi tedavilerdendir.⁶⁰

Baker skoru yüksek, ileri evre kapsül kontraktürlerinde kapsülektomi materyalleri histolojik olarak incelendiğinde kollajen fibriller arası açının azaldığı, kapsül kalınlığının arttığı, fibroblast içeriğindeki kontraktil proteinlerin arttığı, makrofajların arttığı, sinoviyal

metaplazinin azaldığı görülmüştür⁶¹. Kapsül kontraktürlerinin %92'si protez vücuda yerleştirildikten sonraki ilk 12 ayda gerçekleşir. Kapsül kontraktürü; meme rekonstrüksiyonu amacıyla yerleştirilen implantlarda, meme augmentasyon amacı ile yerleştirilenlerden daha sık görülür. Bu durum bu hastaların preoperatif veya postoperatif dönemde kemoradyoterapi almaları ile açıklanmaktadır.⁶²

Kapsül kontraksiyonu ile değişen yüzey alanı/ hacim oranı sonucu implant mümkün olan en küçük yüzey alanını kaplamaya yani küresel şekil almaya zorlanır. Sonuçta asimetriler ve deformasyon gelişebilir (Resim 5).



Resim 5: a-b-c) Total kapsüllektomi materyallerinin gösterilmesi; **d)** İleri evre kapsül kontraktürleri implantta deformasyona sebep olabilir (siyah oklar).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KOÜ HADYEK) onayı ile (Proje No: 2021/01, tarih 28.01.2021), Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nde (KOÜ-DETAB) yapılmıştır (Resim 6). Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (Proje No: TTU-2021-2509) bütçe desteği alınmıştır.

3.1. DENEY HAYVANLARI VE BAKIM-BARINMA KOŞULLARI

Çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nde (KOÜ-DETAB) üretilen, ortalama yaşı 8 hafta olan, ağırlıkları 250-350 g arasında değişen toplam on beş adet Sprague-Dawley cinsi genç erişkin sıçan kullanıldı. Hayvanlar ışıkların sabah saat 08.00'da yakıldığı 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamın ve 22 ± 2 C⁰ sıcaklığın sağlandığı, nemi %60-70 oranında korunan uygun kafeslerde tek tek barındırıldı (Resim 7). Sıçanlara herhangi su kısıtlaması veya özel diyet yapılmadı, %18-20 protein içeren pellet sıçan yemi ve musluk suyuyla beslendi. Hayvanlar laboratuvar sorumlusu veteriner hekim tarafından günlük gözlemlendi. Deneklerin kafeslerine grup numaraları yazılarak karışmaları engellendi. Yapılan araştırmada prelinik hayvan çalışma ve araştırmaları ile ilgili kurallara uyuldu.⁶³



Resim 6: Deneysimizi gerçekleştirdiğimiz KOÜ DETAB (a); Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış Marmara Bölgesi'nde ilk, Türkiye'de altıncı merkezdir. Fare, sıçan, kobay, tavşan üretimi ve çalışmaları yapılabilen deneysel araştırma laboratuvarları, ameliyathaneleri (b), postoperatif bakım üniteleriyle dünyanın önde gelen deneysel araştırma ve uygulama birimlerinden biridir.



Resim 7: Denekler, KOÜ DETAB postoperatif bakım ünitesinde ayrı kafeslerde barındırıldı ve günlük bakımları yapıldı.

3.2. ANESTEZİ

Anestezi için sıçanlara intraperitoneal 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Ksilazin HCl uygulandı. Ek doz gerekliliği halinde 10 mg/kg Ketamin uygulanması planlandı.

3.3. DENEY GRUPLARI

Hayvanlar her grupta beş hayvan olacak şekilde rasgele üç gruba ayrıldı. Cerrahi sonrası otuz birinci günde tüm gruplarda doku genişleticiler çıkartılarak çevresinde gelişen kapsül dokusundan örnekler alınarak histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeye gönderildi.

3.4. DENEY PLANI

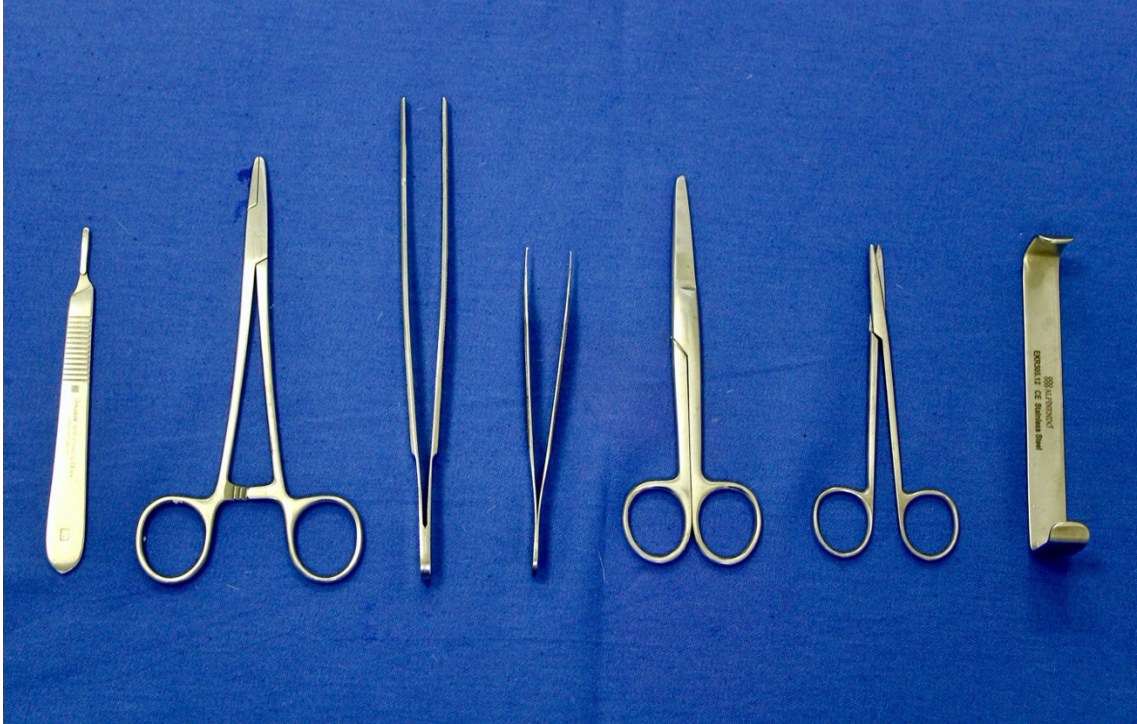
Deney çalışması boyunca bütün hayvanlarda cerrahi sırasında sterilizasyon kurallarına uyuldu. Tüm cerrahi aletler ve yerleştirilen doku genişleticiler steril olarak kullanıldı. Bütün gruplarda tüm işlemleri aynı cerrah gerçekleştirdi. Anestezi induksiyonu sonrası sıçanların

sırt bölgesi traşlandı ve povidon iyodür ile temizlendi. Sıçan prone pozisyonda yatırıldı ön ve arka ekstremiteler ekstansiyonda olacak şekilde deney masasına sabitlendi.

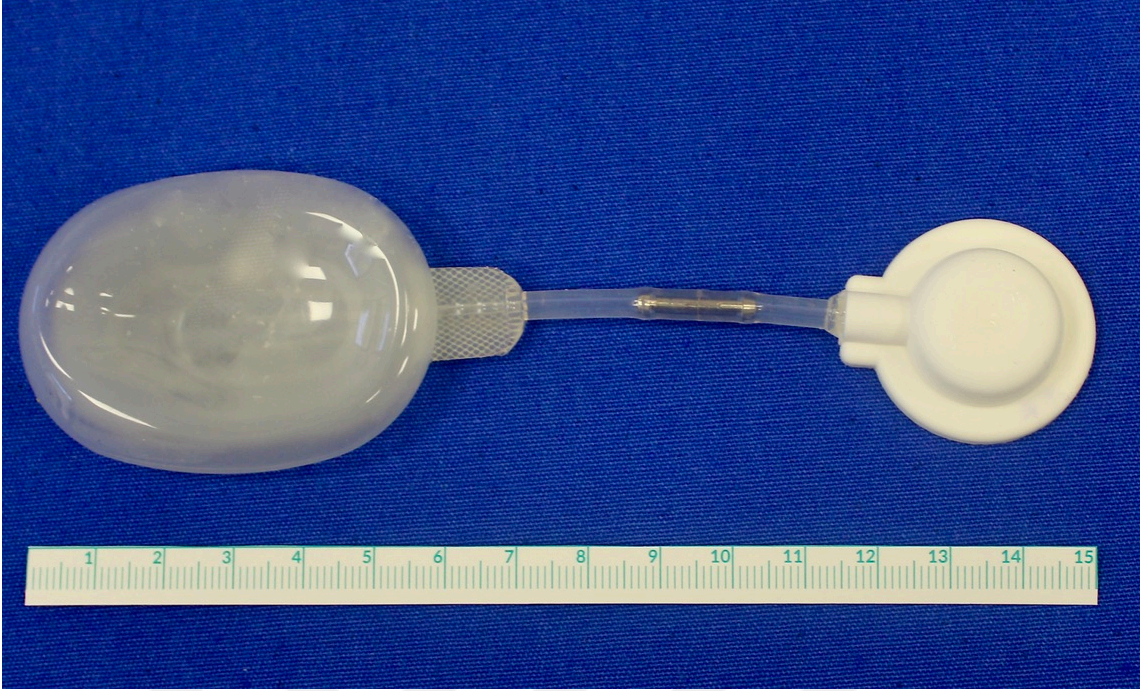
3.4.1 Kullanılan cerrahi araç- gereçler

Operasyonlar sırasında 15 numara bistürü ,portegü, disseksiyon makası, penset, , bistürü sapı, ekartör, cerrahi suture malzemesi olarak 4.0 ipek kullanılmıştır. Doku genişleticileri serum fizyolojik ile şişirmek için 21 numara kelebek iğne ve 10 cc enjektör kullanılmıştır. Cerrahi işlemden önce tüm cerrahi set elemanları sterilize edilmişlerdir (Resim 8).

Kullanılan doku genişleticiler 25 cc hacminde, eliptik, uzak portlu, silikon elastomerden yapılmış, steril haldedir (Resim 9).



Resim 8: Operasyon sırasında kullanılan cerrahi malzemeler



Resim 9: 25 cc hacminde, eliptik doku genişletici

3.4.2. Deney

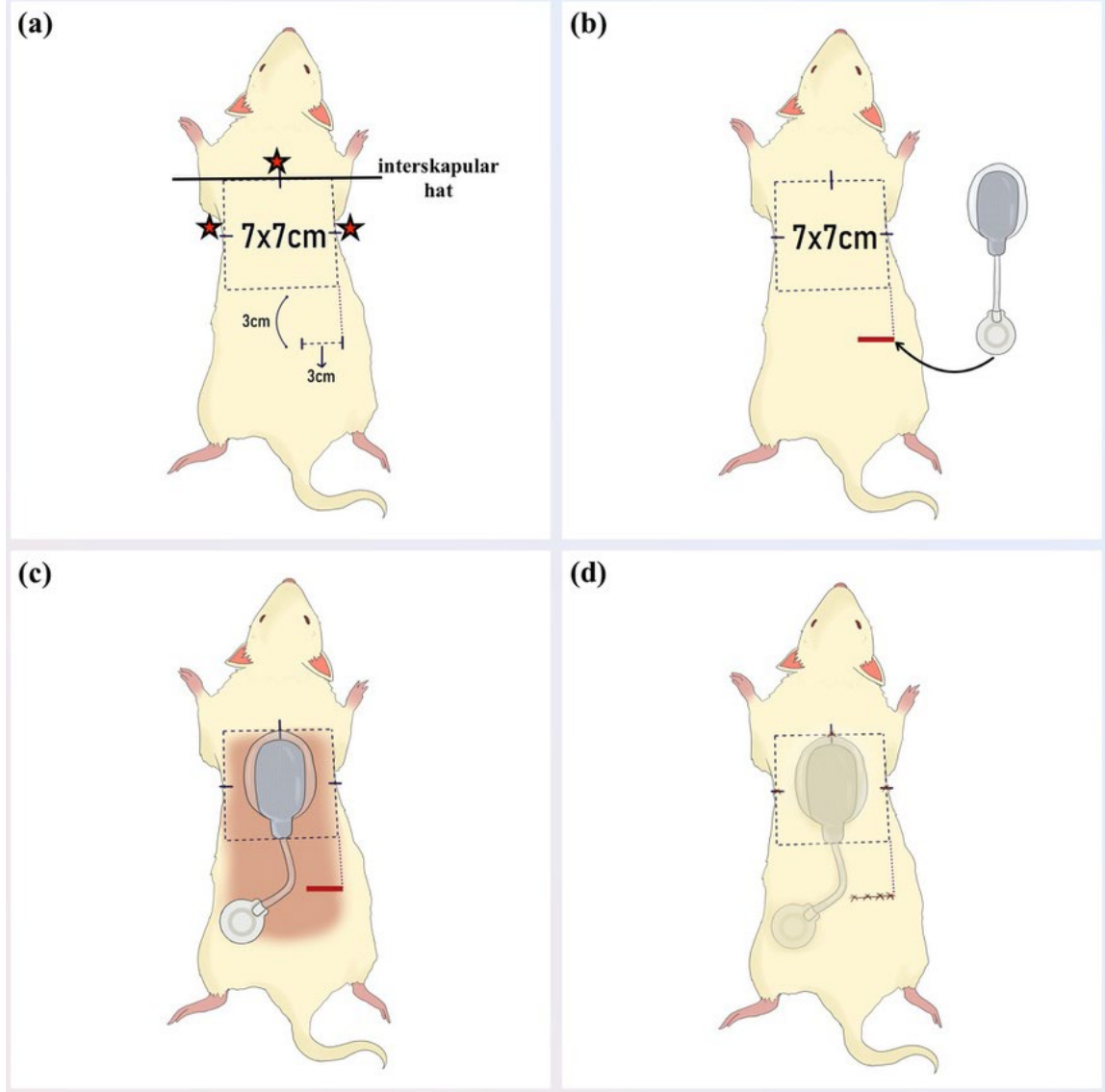
Sıçanlar her iki üst ve alt ekstremitesi 120° abduksiyonda olacak şekilde prone pozisyonda yatırılarak sabitlendi. Sırt bölgesinin traşı ve povidon iyot ile ameliyat bölgesinin hazırlanmasından sonra, bu pozisyonda en üst noktası interskapular hat üzerine gelecek şekilde 7x7 cm'lik alan işaretlendi (Resim 10). İşaretlenen alanın her iki lateral ve superior kenarına -her kenarda orta nokta olacak şekilde- zemine adaptasyon sütürleri atıldı (Resim 11). Sağ lumbar bölgede 3 cm'lik horizontal insizyon yapılarak cilt ve panniculus karneosusun altına ulaşıldı. Panniculus karneosusun altında yapılan künt disseksiyonla 7x7 cm'lik cilt adasının altı ve portun yerleştirileceği alan serbestleştirildi ve hemostaz sağlandı. 25 cc'lik doku genişletici ve portu povidon iyodür ile yıkanarak disseke edilen alana yerleştirildi. Sistemin çalıştığı ve kaçak olmadığı kontrol edildi. Horizontal insizyon 4/0 ipek ile onarıldı ve uygun pansuman yapılarak operasyona son verildi. (Resim 12a) Doku genişletici peroperatif 5 cc şişirildi (Resim 12b). Postoperatif dönemde de deneklerin insizyon hattına povidon iyot ve antibiyotikli pomad sürülerek açık pansumanları yapıldı. Üç grupta da aynı işlemler uygulandı.

Doku genişleticiler postoperatif birinci günden itibaren cilt yüzeyinden palpe edilen portu aracılığıyla;

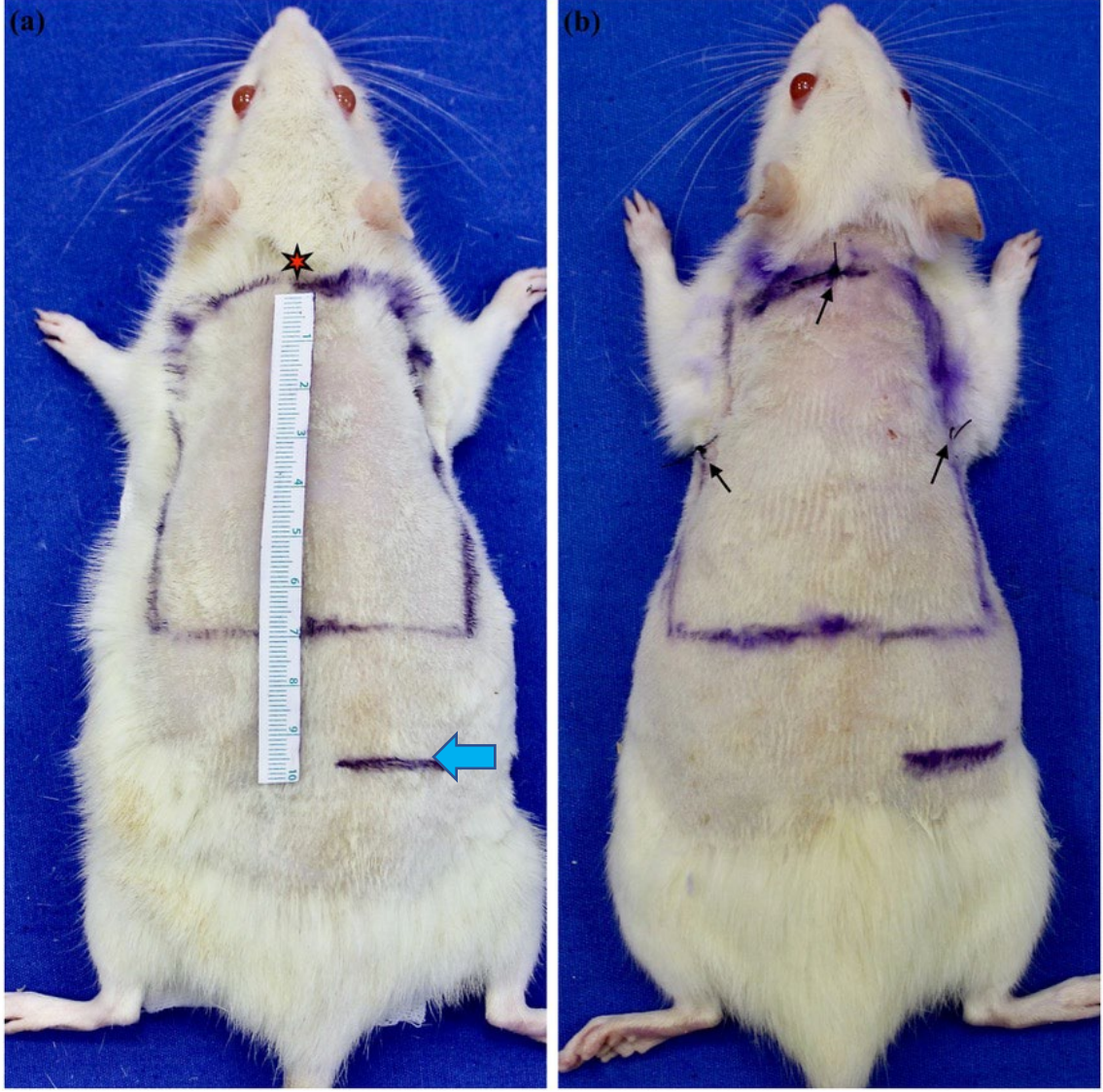
- I. grupta her şişirmede 1 cc olacak şekilde otuz kez (Resim 13),

- II. grupta üç günde bir, 3 cc olacak şekilde on kez,
- III. grupta ameliyat sonrası onuncu , yirminci ve otuzuncu gün 10 cc serum fizyolojik ile üç kez şişirildi.

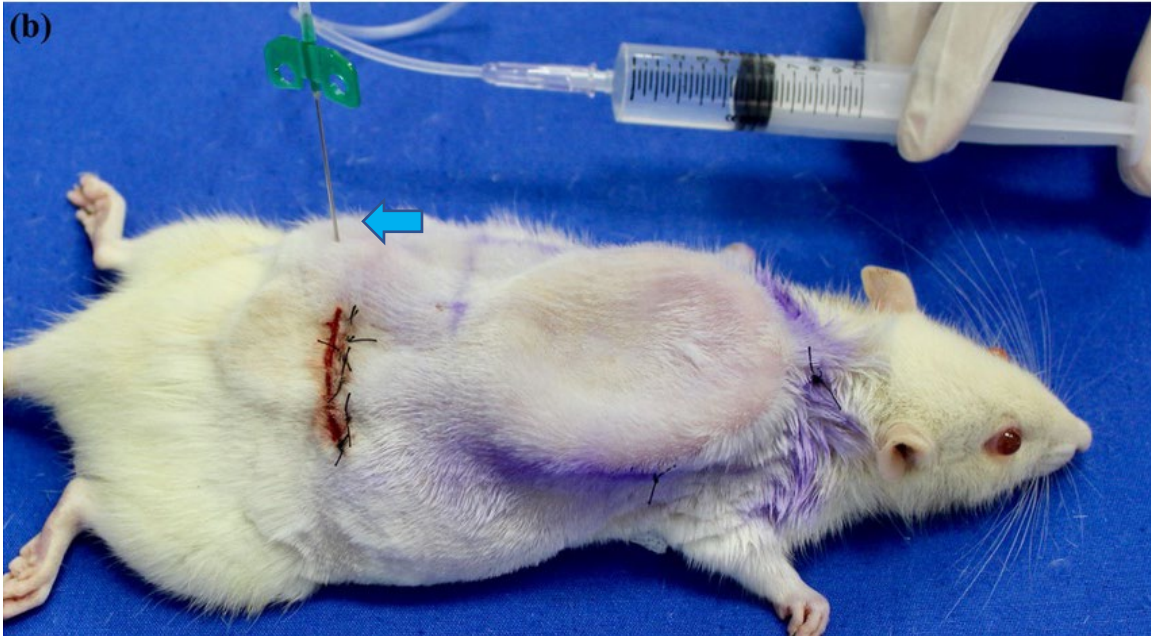
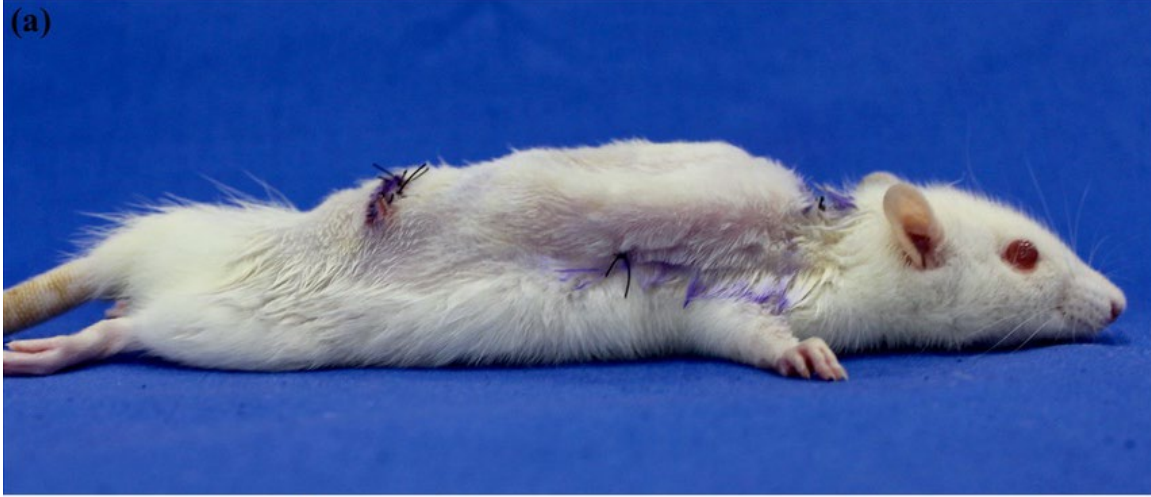
Tüm gruplarda otuzuncu gün şişirme işlemine son verildi. Hedeflenen son hacim olan 35 cc'ye ulaşıldı (Resim 14).



Resim 10: Ameliyatın şematik gösterimi **a)** Rat sırtında en üst noktası interskapular hat hizasında olacak şekilde 7x7 cm boyutunda alan işaretlendi ve bu alanın inferior sınırının 3 cm kaudalinden 3 cm uzunluğunda horizontal insizyon planlandı. İşaretlenen alanın her iki lateral ve kranial kenarında -her kenarda orta nokta olacak şekilde- zemine adaptasyon sütürleri atıldı (yıldız) ; **b)** Planlanan insizyondan girilerek doku genişletici ve portu için uygun cep hazırlandı; **c)** Doku genişleticiler hazırlanan cebe yerleştirildi; **d)** İnsizyon primer sütüre edildi.



Resim 11: Doku genişletici yerleşim planı. **a)** Doku genişletici için sıçan sırtında en üst noktası interskapular hatta olacak şekilde 7x7 cm'lik alan işaretlendi. (yıldız: interskapular hattı göstermektedir.) Bu alanın 3 cm kaudalinde 3 cm uzunluğunda horizontal insizyon planlandı (mavi ok); **b)** Planlanan alanın her iki lateral ve kranial kenarının orta noktalarına zemin adaptason sutureleri atıldı (siyah ok).



Resim 12: a) Yerleştirilen doku genişleticinin lateralden görünümü; b) Doku genişletici kelebek iğne yardımıyla, portu (mavi ok) aracılığıyla peroperatif şişirildi.



Resim 13: a) I. grupta doku genişleticinin postoperatif 1. hafta görünümü (12 cc); b) I. grupta doku genişleticinin postoperatif 2. hafta görünümü (19 cc); c) I. grupta doku genişleticinin postoperatif 3. hafta görünümü (26 cc).



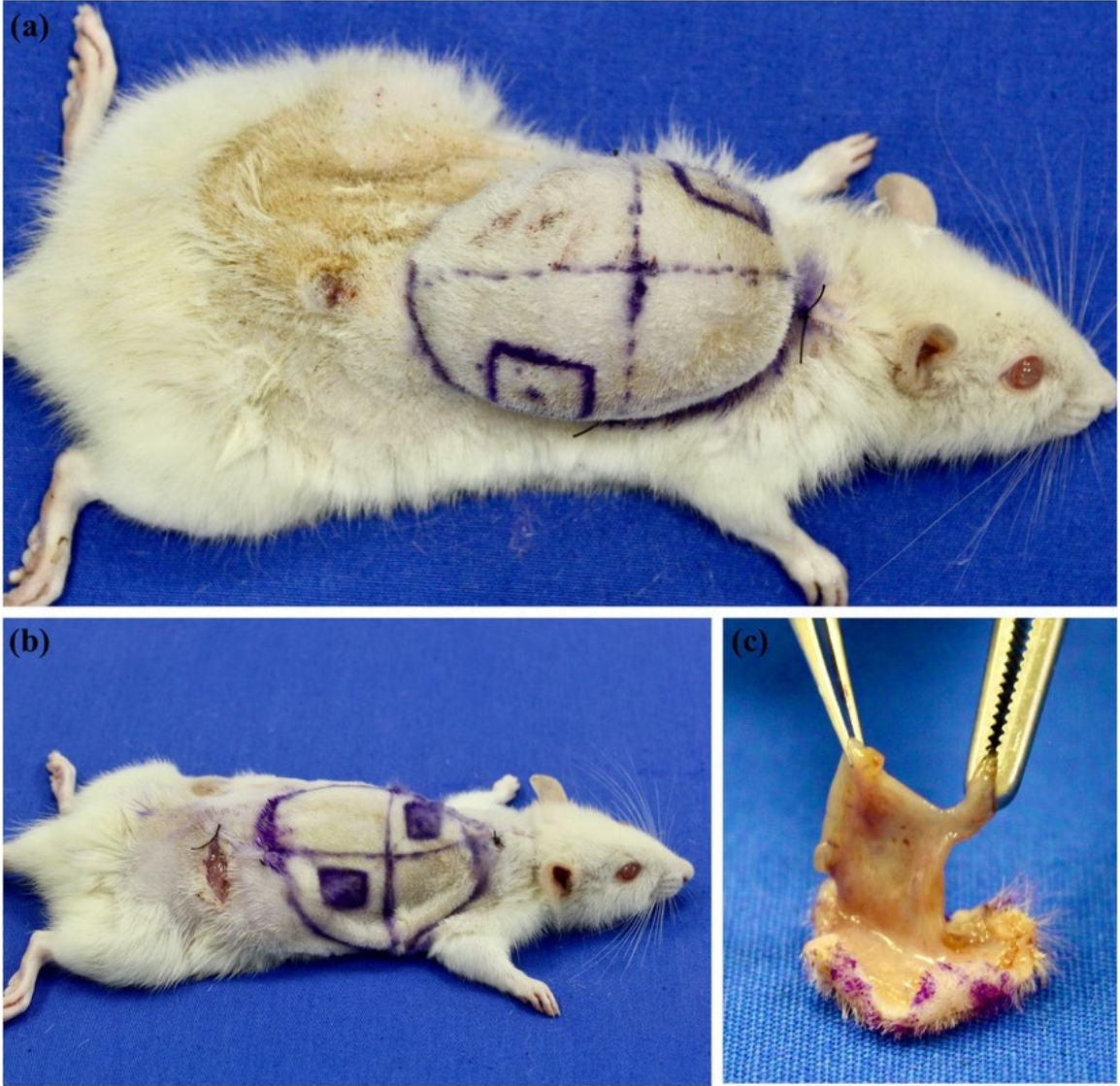
Resim 14: Doku genişleticinin 35 cc son hacme ulaşılmış görüntüsü, **a)** tepeden görünümü; **b)** lateralden görünümü.

3.4.3. Deneyin sonlandırılması: Doku genişleticilerin çıkarılması ve histopatolojik inceleme

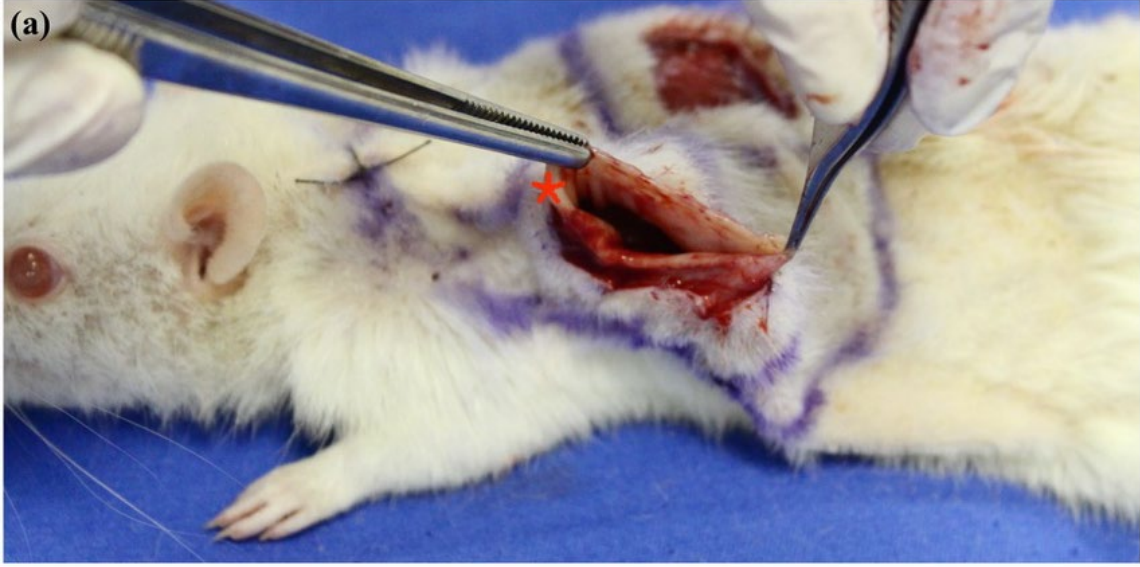
Bütün gruplarda hedeflenen maksimum doku genişletici hacmine (35 cc) postoperatif otuzuncu günde ulaşıldı (Resim 14), bir gün sonra aynı steril cerrahi koşullar sağlanarak tekrar operasyon planlandı. Tüm hayvanlara intraperitoneal 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Ksilazin ile anestezi uygulandı. Öncelikle rat sırtında ameliyat öncesi işaretlenen yüzey alanı tekrar ölçüldü (Resim 15a ve 15b) ve her hayvanda kazanılan alan hesaplandı. Genişletilen dokudan histopatolojik inceleme yapılması için biyopsiler planlandı. Genişletilen cilt adası dört eşit parçaya bölündü; sol üst ve sağ alt kadrandan 4 cm² (2x2 cm) boyutunda biyopsi alınacak alanlar işaretlendi (Resim 16a). Doku genişletici içerisindeki serum fizyolojik, cilt yüzeyinden palpe edilen port aracılığıyla geri alınarak tamamen boşaltıldı ve aynı horizontal insizyon kullanılarak kapsüle ve doku genişleticiye zarar vermeden doku genişletici dışarı alındı (Resim 16b). Ardından biyopsi için işaretlenen alanlardan cilt ve altındaki kapsülü içerecek şekilde tam kat biyopsiler alındı (Resim 16c). Makroskopik olarak yapılan değerlendirme (Resim 17) ve fotoğraflama sonrası dokuların hepsi %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildi ve histopatolojik inceleme amacıyla patolojiye gönderildi.



Resim 15: Genişletme işlemi sonunda, genişletilen dokunun uzunluğu **(a)** ve genişliği **(b)** ölçölerek elde edilen alan hesaplandı. Elde edilen alandan ilk alan çıkarılarak kazanılan alan bulundu.



Resim 16: a) Kapsül ve cilt biyopsisi için sol üst ve sağ alt kadrardan 4 cm²'lik alan planlandı; b) Doku genişleticiye zarar vermemek amacıyla biyopsiler alınmadan önce doku genişletici çıkarıldı; c) Alınan biyopsi materyalinde kapsül dokusunun gösterimi.



Resim 17: a) Doku genişletici etrafında oluşan kapsülün pensetler yardımıyla gösterimi (yıldız); b) Neovaskülarizasyon sonucunda kapsül üzerinde oluşan yeni damarların görünümü (oklar).

Histopatolojik inceleme KOÜ Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Değerlendirme, her bir parametre için mevcut olan derecelendirme ölçeklerine göre yapıldı.⁶⁴ 5 farklı noktadan alınan doku örnekleri %10 formaldehit ile sabitlendi. Rutin doku işleme yöntemlerinden sonra dokular parafine gömüldü. **Hematoksilen-eozin (H&E)** boyama ve histokimyasal incelemeler için 4 µm kalınlığında kesitler alındı.

H&E boyama ile kapsül dokusu, yoğun düzenli bağ dokusu, gevşek bağ dokusu içeriği, granülasyon dokusu, nötrofil, lenfosit olmak üzere inflamatuvar hücre infiltrasyonu,

fibroblast sayıları, neovaskülarizasyon değerlendirildi. Kapsül dokusunda bu histolojik bulguların kapladığı alan açısından 1'den 3'e kadar derecelendirildi (yok:0, hafif:1, orta:2, ağır:3).

Kapsül kalınlığı 4 farklı bölgede mikrometre cinsinden ölçüldü. İnflamatuvar hücre tiplerinin yüzdeleri ayrı ayrı hesaplandı. Makrofaj ve doku hücreleri (histiosit) **CD 68** ile belirlendi ve sayıları kaydedildi. Damar sayımı için **SMA** kullanıldı ve en büyük büyütme alanındaki 5 farklı bölgeden damar sayımı yapıldı ve ortalamaları alındı.

Masson trichrome histokimyasal boyama aşağıdaki prosedür uygulanarak yapıldı:

- 1.) Kesit alındıktan sonra Mordant in Bouin çözeltisinde, 60°C'de 1 saat, mikrodalgada 1 dakika tutuldu. 15 dakika beklendi.
- 2.) Pikrik asidi çıkarmak için akan musluk suyunda 5 dakika yıkandı.
- 3.) Weigert hematoksilen ile 10 dakika muamele edildi.
- 4.) 5 dakika akan musluk suyunda ve damıtılmış suda durulandı.
- 5.) Biebrich kırmızısında 5 dakika bekletildi.
- 6.) Damıtılmış suda durulandı.
- 7.) Fosfotungstik/fosfomolibdik asit 10 dakika bekletildi, solüsyondan alındı.
- 8.) 5 dakika boyunca doğrudan Anilin mavisine aktarıldı.
- 9.) Damıtılmış suda durulandı.
- 10.) 1 dakika boyunca %1 asetik asit solüsyona konuldu, distile suda durulandı.
- 11.) Kurutulup temizlendi ve lamel kapatıldı.

CD68 ve **SMA** immunohistokimyasal boyamalar aşağıdaki prosedür uygulanarak yapıldı:

- 1.) Hazırlanan parafin bloklardan 4 mikrometre kesitler polilizinli lamlara alındı ve bu kesitler bir gece 56 derecede etüvde bekletildi. Deparafinize edildi.
- 2.) Kesitler dört ksilol solüsyonundan (toplam 30 dk olmak üzere) geçirildi.
- 3.) Her birinde beşer dakika bekletilerek sırasıyla %100, %95, %90'luk alkolden geçirilerek dokular hidrate edildi.
- 4.) Distile suda 5 dakika bekletildi.

- 5.) CD68 ve SMA boyanacak kesitler sitrat buffer solüsyonunda (pH 6) 4 dakika düdüklü tencerede kaynatıldı.
- 6.) Kesitler 20 dakika soğumaya bırakıldı. Sonra distile su ile yıkandı. %8,6'lık H₂O₂ solüsyonunda 15 dakika bekletildi.
- 7.) Distile su ile yıkandı. 3 kez tris buffer solüsyonu ile yıkandı.
- 8.) Kesitler 10 dakika süre ile non-immun protein bloklama serumunda bekletildi.
- 9.) Primer antikolar olan;
SMA (klon: SP171, monoclonal, katalog no: SAB5500002),
CD68 (klon: CL1338, monoclonal, katolog kodu: AMAB90873) için solüsyonlarda 1 gece oda sıcaklığında bekletildi. Sekonder antikor biotinlenmiş Ig G, streptavidin peroksidaz solüsyonunda 15 dk bekletildi.
- 10.) Kesitler 3 kez tris buffer solüsyonuyla yıkandı.
- 11.) Renk verecek görüntüyü sağlamak amacıyla AEC (3-amino-9-ethylcarbazole; Lab-Vision, Neomarkers, USA) ile 10 dakika süre ile inkübasyon yapıldı.
- 12.) 5 dakika distile su ile yıkandı.
- 13.) Mayer hematoksilen ile 3 dk zıt boyama yapıldı.
- 14.) Musluk suyu ile yıkanıp distile suda 2 dk bekletildi.
- 15.) Ksilolde şeffaflaştırıldı.
- 16.) Doku kesitleri entellan kullanılarak kapatıldı.

Tüm deneklere Helsinki Bildirgesi Kurallarına göre davranıldı. Çalışma sonunda denekler intraperitoneal yüksek doz anestezik madde verilerek sakrifiye edildi.

3.4.4. İstatistiksel Değerlendirme

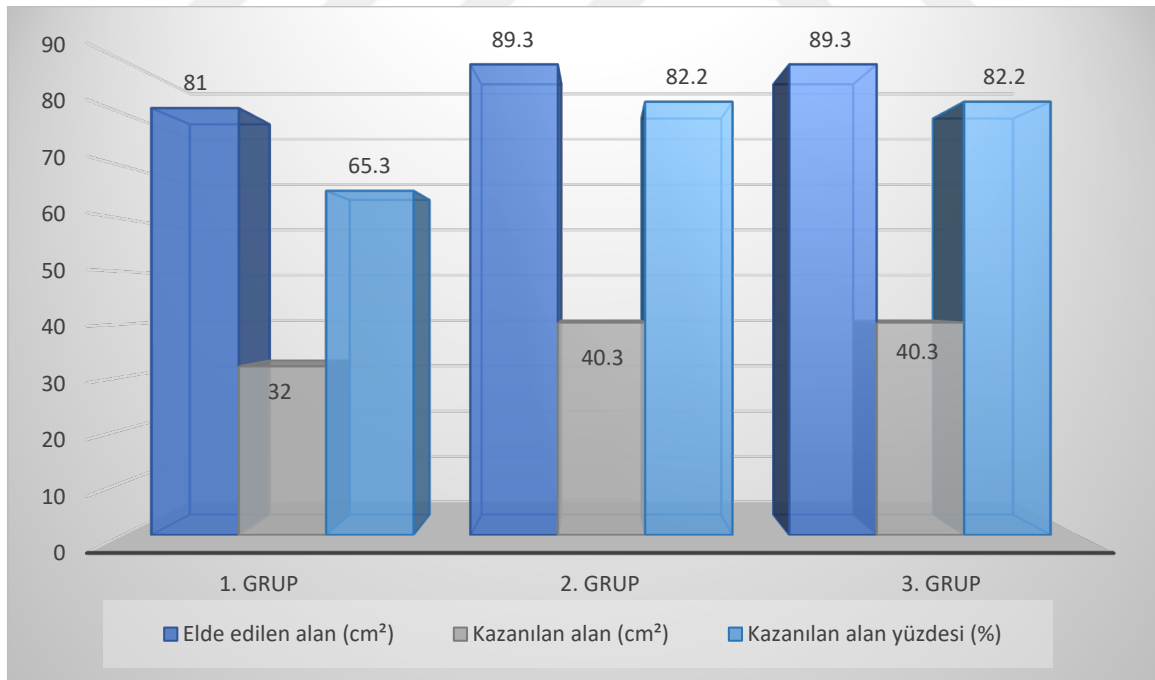
İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

4. 1. YÜZEY ALANI HESAPLAMA

Doku genişleticiler her grupta 7x7 cm'lik (49 cm²) alana yerleştirilmiş ve bu alan sütürlerle sabitlenmişti (Resim 11). Genişletme işlemi sonundaki alan, tüm gruplarda yine bu sütürlerle belirlenmiş noktalar arasındaki uzunluklar ölçülerek 'Alan = Genişlik x Uzunluk' formülünden hesaplandı (Resim 15). Son alandan 49 cm² çıkarılarak kazanılan alan bulundu ve kazanılan alan yüzdesi hesaplandı.

Üç deney grubu arasında doku genişletme işlemi ile cilt flebinde elde edilen yüzey alanı ve alan kazancı değerlendirildiğinde; I. grupta elde edilen alan 81 cm², kazanılan alan 32 cm²; II grupta 89,3 cm² ve 40,3 cm²; III. grupta 89,3 cm² ve 40,3 cm² olarak bulundu. Kazanılan alan yüzdesi; I . grupta %65,3, II. grupta % 82,2, III. grupta %82,2 olarak hesaplandı. Tüm bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı, $p > 0,05$ bulundu (Grafik 1, tablo 1).



Grafik 1: Deney gruplarının genişletme işlemi sonrası flep yüzey alanlarının medyan değerlerinin karşılaştırılması (Genişletme işlemi sonunda, genişletilen dokunun uzunluğu ve genişliği ölçülerek elde edilen alan hesaplandı. Elde edilen alandan ilk alan [49 cm²] çıkarılıp kazanılan alan bulunarak yüzdesi hesaplandı.)

		Uzunluk (cm)	Genişlik (cm)	Elde edilen alan (cm ²)	Kazanılan alan (cm ²)	Kazanılan alan yüzdesi (%)
I. Grup	Medyan	9	9	81	32	65,30
	Mean	8,9	9,14	81,6	32,6	66,5
	Persentil (25-75)	8,35-9,40	8,75-9,60	73,10-90,40	24,10-41,40	49,15-84,45
II. Grup	Medyan	9,4	9,5	89,3	40,3	82,2
	Mean	9,32	9,68	90,4480	41,4480	84,54
	Persentil (25-75)	8,85-9,75	9,05-10,40	80,095-101,375	31,095-52-375	63,40-106,85
III. Grup	Medyan	9,5	9,5	89,3	40,3	82,2
	Mean	9,56	9,48	90,73	41,73	85,132
	Persentil (25-75)	9,40-9,75	8,70-10,25	82,175-100,000	33,175-51,000	67,695-104,035
	*p	0,191	0,440	0,331	0,331	0,331

Tablo 1: Doku genişletme işlemi ile, genişletilen cilt flebinin uzunluğu ve genişliği ölçülerek elde edilen alan, kazanılan alan ve kazanılan alan yüzdesi hesaplandı, gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (* $p > 0,05$).

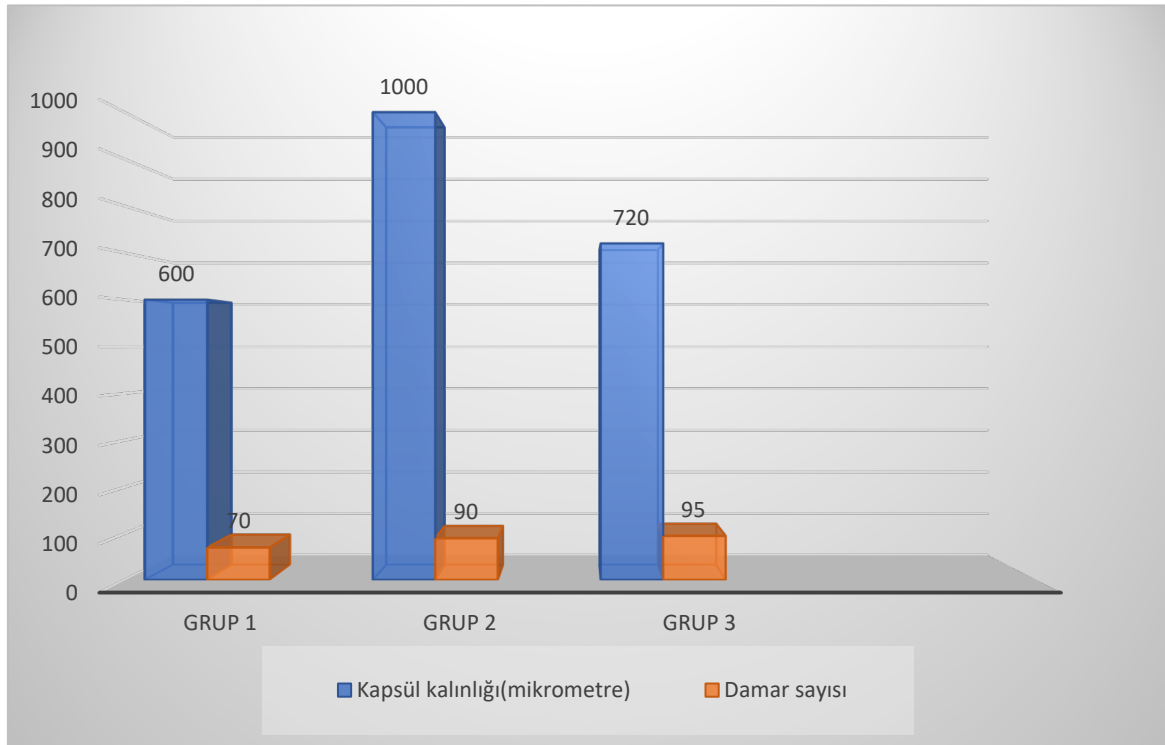
4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Deney gruplarında her rattan alınan 2x2 cm boyutunda cilt ve kapsül dokusunu içeren biyopsi materyalleri histopatolojik olarak değerlendirildi. Kapsül kalınlığı, PMNL ve lenfosit yoğunluğu, inflamasyon bulguları, fibrozis, artmış fibroblast aktivitesi, histiyosit yoğunluğu ve neovaskülarizasyon incelendi. Subjektif olarak 0-3 (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:ağır) arasında puanlandırıldı (Tablo 2).

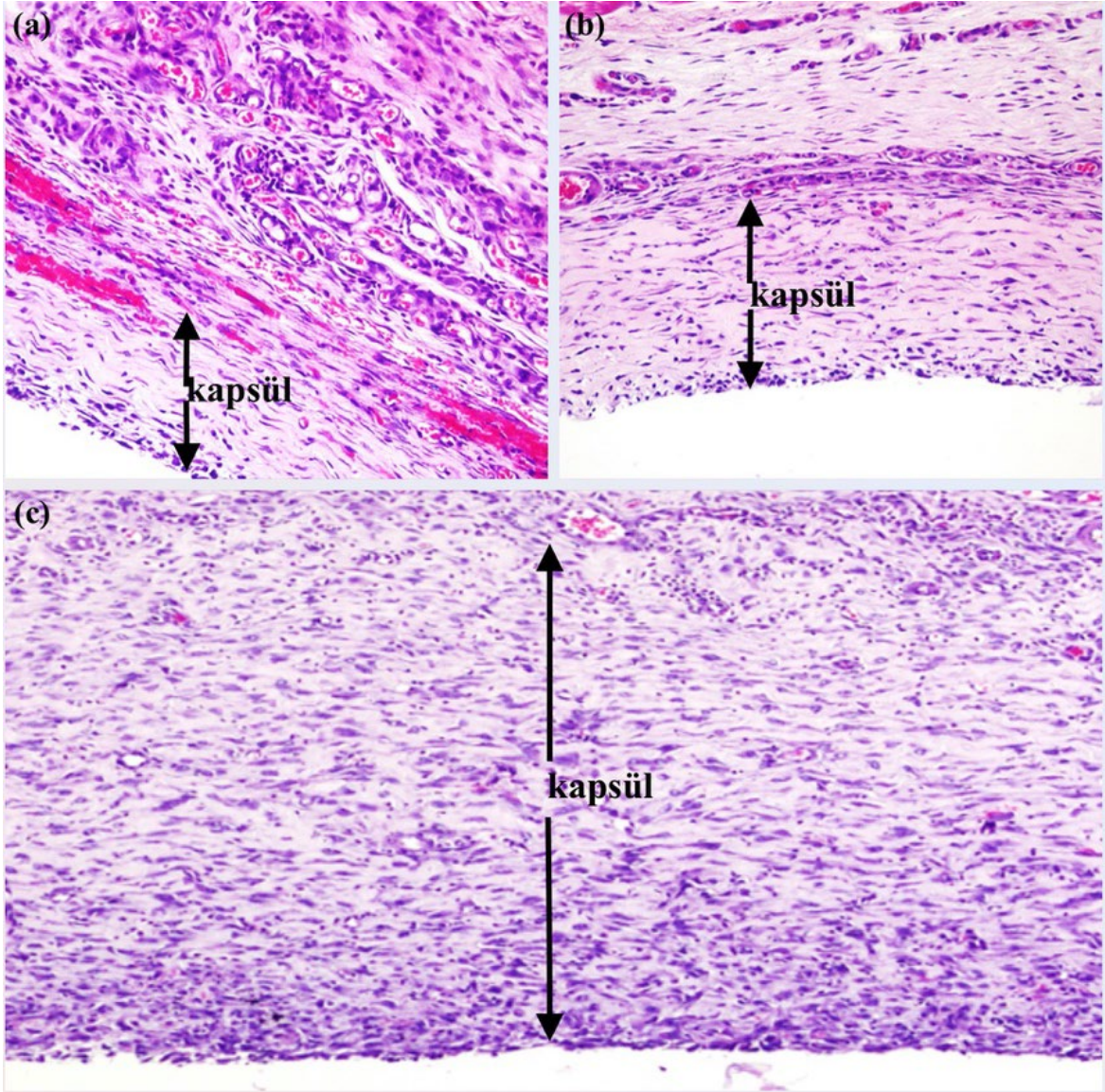
	Yok	Hafif	Orta	Ağır
İnflamasyon	0	1	2	3
Fibroblast yoğunluğu	0	1	2	3
Lenfosit yoğunluğu	0	1	2	3
PMNL yoğunluğu	0	1	2	3
Histiyosit yoğunluğu	0	1	2	3
Fibrozis	0	1	2	3
Kapsül kalınlığı (µm) :				
Damar sayısı:				

Tablo 2: Histopatolojik değerlendirme ölçütleri ve puanlaması

Alınan biyopsi materyallerinde kapsül kalınlığı incelendiğinde (Resim 18) ;kapsül kalınlığı medyan değerinin en fazla olduğu deney grubu 2. gruptu ve 1000 mikrometre (µm) olarak ölçülmüştü. Kapsül kalınlığı 1. grupta 600 µm , 3. grupta ise 720 µm idi. Bu değerler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde $p>0,05$ olarak bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır (Grafik 2).

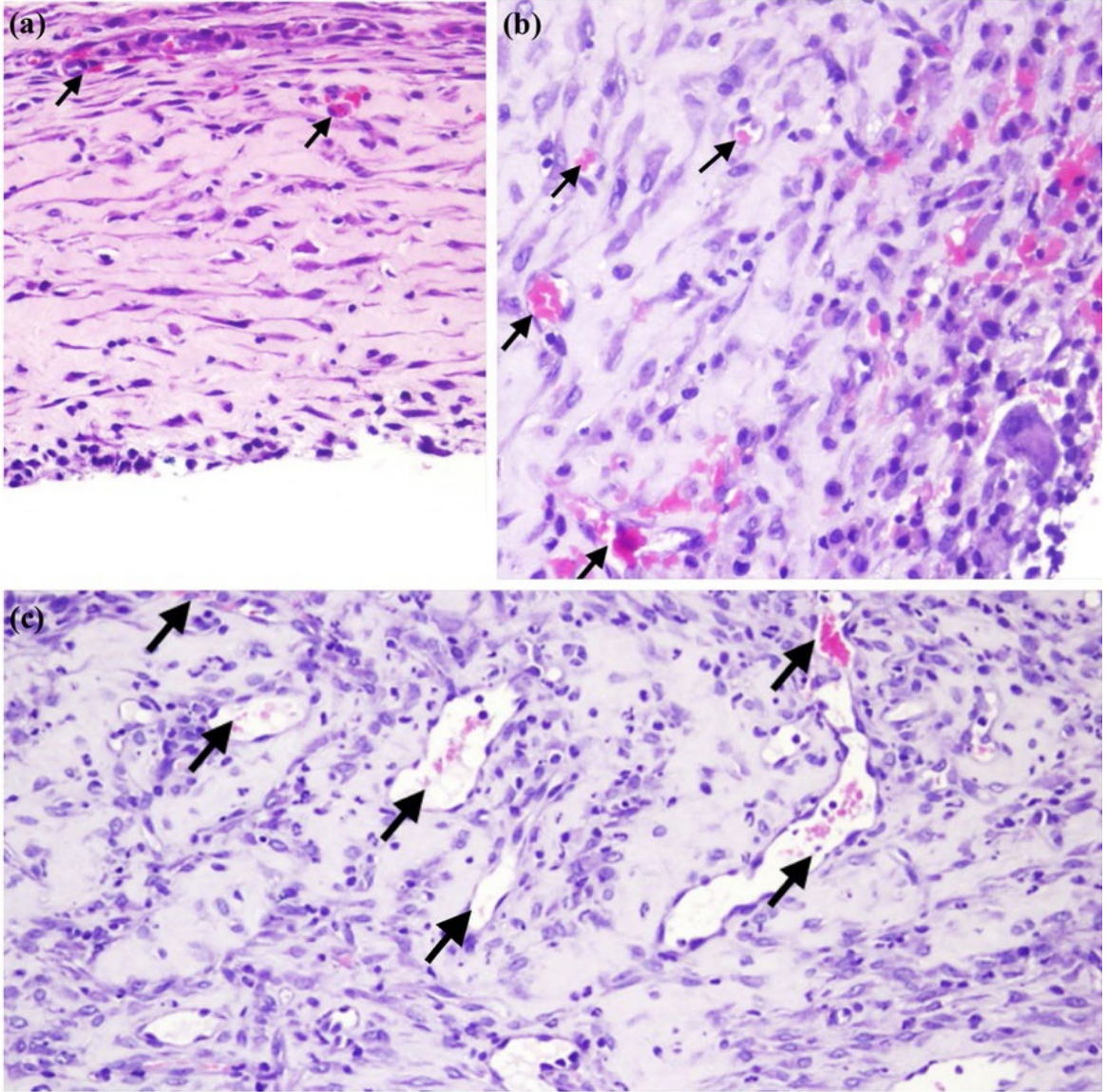


Grafik 2: Deney gruplarının kapsül kalınlığı ve yeni damar oluşumu açısından medyan değerlerinin karşılaştırılması.



Resim 18: Kapsül kalınlıklarının gösterimi. **a)** ince kapsül; **b)** orta derecede kalın kapsül; **c)** kalın kapsül. (H&E , x 200 büyütme)

Kapsüldeki damar sayısı, mikroskop altında en büyük büyütme alanındaki 5 farklı bölgeden damar sayımı yapılarak saptanmıştır (Resim 19). Grupların medyan değerlerine bakıldığında 1. grupta 70 adet, 2. grupta 90 adet, 3. grupta 95 adet damar saptanarak en fazla damar, grup 3'de görülmüştür. Bu değerler istatistiksel olarak incelendiğinde üç grup arasında anlamlı fark saptanmamış, $p > 0,05$ bulunmuştur (Grafik 2).

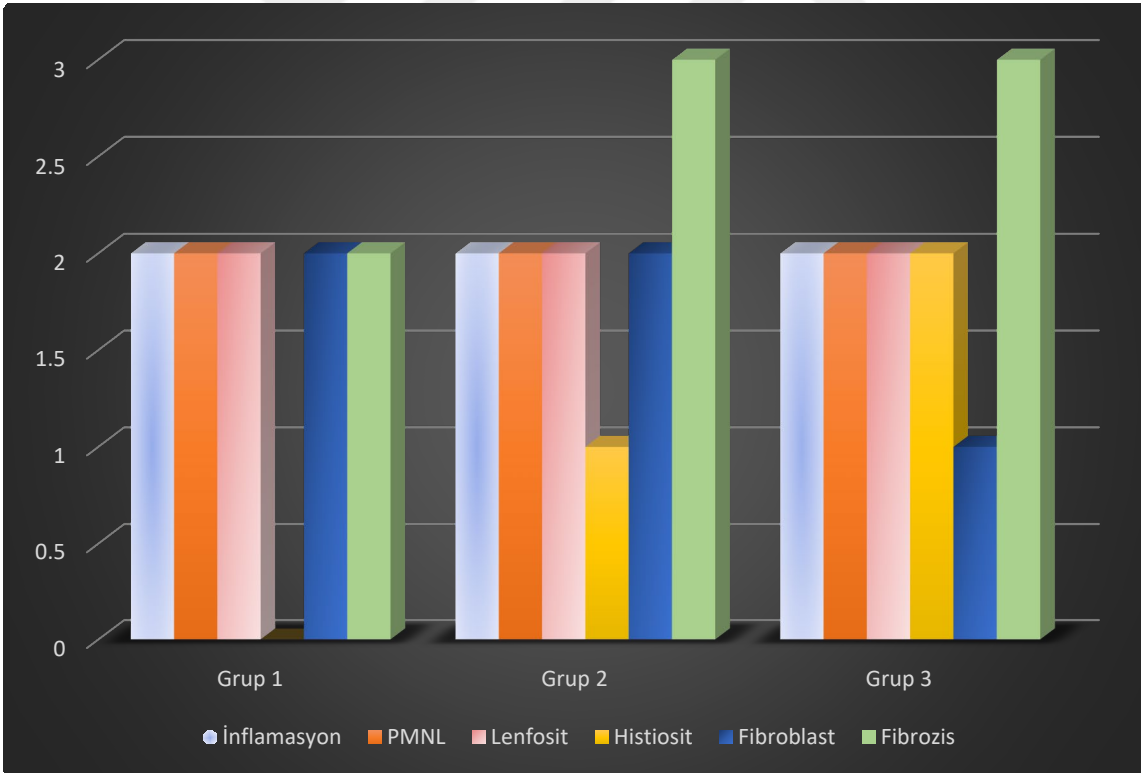


Resim 19: Kapsüldeki damar yoğunluğunun gösterimi. (Oklar damarları göstermektedir.) **a)** Az yoğunlukta damar oluşumu ; **b)** Orta yoğunlukta damar oluşumu; **c)** Fazla yoğunlukta damar oluşumu (H&E x400 büyütme)

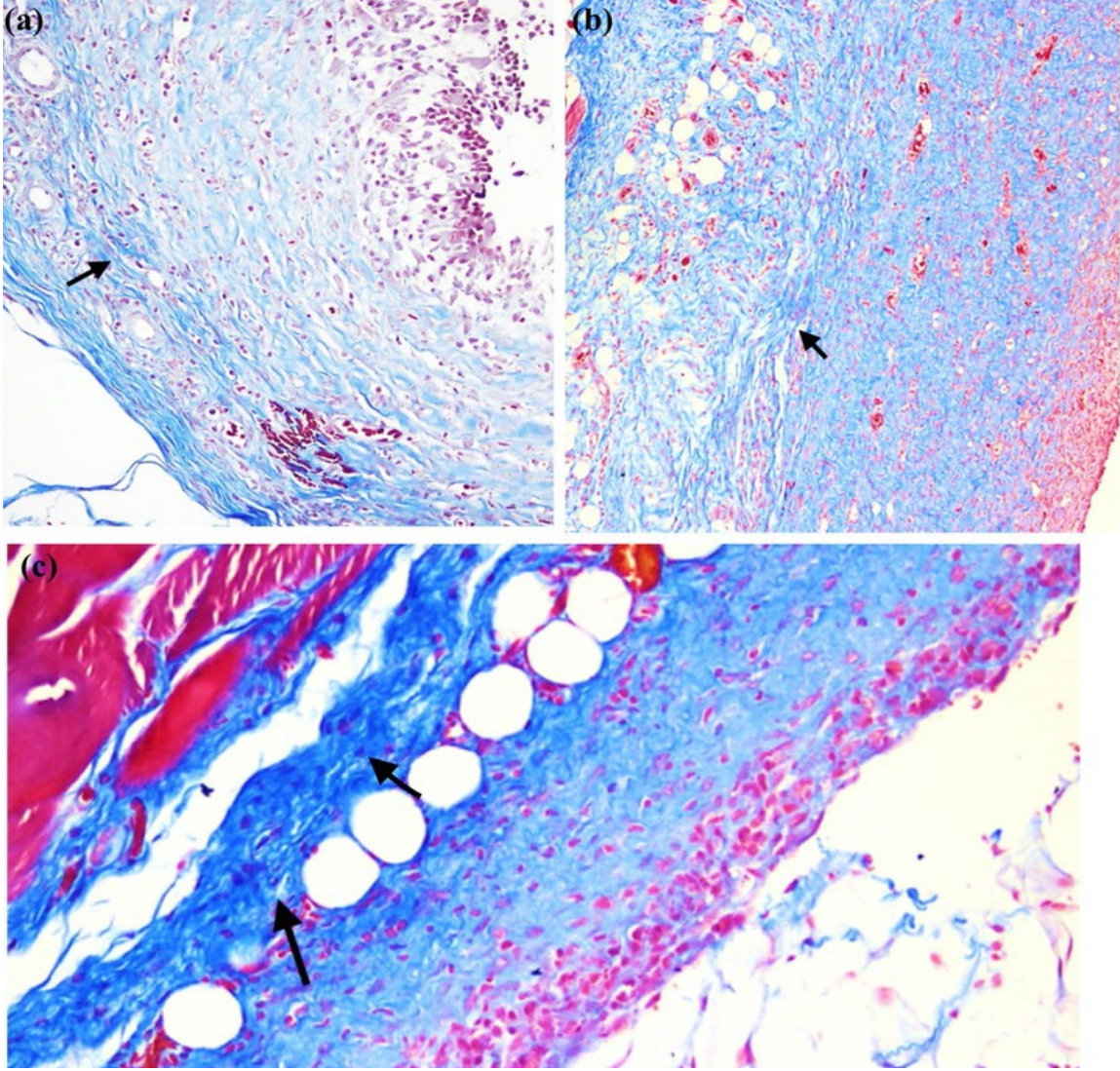
Kapsül biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde PMNL yoğunluğu, fibrozis (Resim 20), inflamasyon bulguları, artmış fibroblast aktivitesi, lenfosit yoğunluğu belirlenen puanlamaya göre (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:ağır) değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna varıldı. Fakat histiosit yoğunluğu incelendiğinde (Resim 21); 1. grupta en az, 3. grupta en fazla yoğunlukta histiosit görüldü ve bu gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı ve $p=0,025$ bulundu (Tablo 3, grafik 3).

	Kapsül kalınlığı (µm)	İnflamasyon	PMNL	Lenfosit	Histiyosit	Fibroblast	Fibrozis	Damar sayısı
1. Grup	600,00	2,00	2,00	2,00	,00	2,00	2,00	70
2. Grup	1000,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	3,00	90
3. Grup	720,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	3,00	95
p	0,681	0,502	0,360	0,727	0,025*	0,392	0,459	0,505

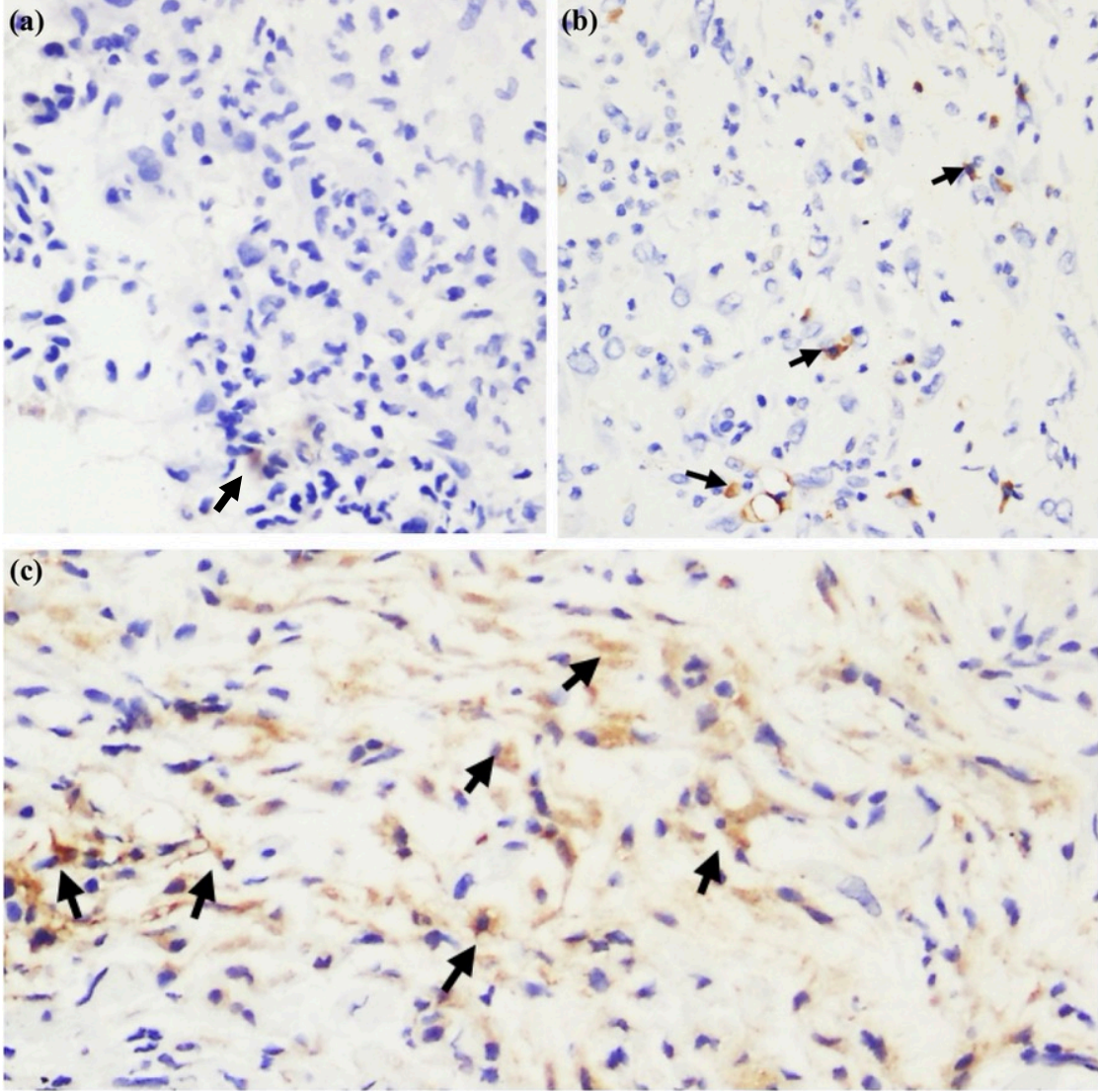
Tablo 3: Grupların histopatolojik veriler açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması (*Histiosit yoğunluğu $p < 0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır.)



Grafik 3: Histopatolojik verilerin istatistiksel değerlendirme sonuçları (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır).



Resim 20: Kapsülde saptanan fibrozisin gösterimi Kollajen birikimi ve maturasyonu arttıkça renk koyulaşmaktadır. Oklar kollajen birikimini göstermektedir. **a)** Hafif; immatür kollajen birikimini gösterir; **b)** Orta; genç kollajen birikimini gösterir; **c)** Ağır; matur kollajen birikimini gösterir. (Masson trichrome, a ve b x100 büyütme, c x200 büyütme)



Resim 21: Kapsülde histiositlerin gösterimi (oklar). Histiositler dokuda yabancı cisim reaksiyonundan sorumlu hücrelerdir. a) 1. grupta az yoğunlukta histiosit saptanmıştır; b) 2. grupta orta yoğunlukta histiosit saptanmıştır; c) 3. grupta fazla miktarda histiosit saptanmıştır. (CD 68, x400 büyütme)

5. TARTIŞMA

Doku genişletme tekniği; Neumann'ın 1957 yılında yaptığı ilk çalışma önderliğinde yıllardır önemli bir rekonstrüktif seçenek olarak kullanılmaktadır.⁴ Sağladığı renk uyumu, daha az donör alan morbiditesi ve daha az skar avantajları ile özellikle meme rekonstrüksiyonunda, yanık ve pediatrik cerrahide edinsel ve konjenital defektlerin rekonstrüksiyonunda oldukça geniş kullanım alanı bulunmaktadır. İşlemin iki aşamalı olması ve genişletme sürecinde hastada geçici morbiditeler oluşturması en önemli dezavantajlarıdır. Doku genişletme işleminin nihai başarısını etkileyen en önemli faktör doku genişletici etrafındaki kapsülün kalınlığının artmasıdır. Kapsül kalınlığının artması sadece doku genişletme işlemi zorlaştırmaz, genişletme sonrası sağlanan fleplerin boyutunu ve hareketini de azaltarak istenen rekonstrüktif ve estetik sonuca ulaşmayı zorlaştırır.⁶⁵ Kapsül kalınlığı artışı özellikle meme rekonstrüksiyonunda kalıcı protezin yerleştirilmesi esnasında yeterli poşun oluşturulamamasına, istenen protezin yerleştirilememesi nedeniyle meme projeksiyonunun yetersiz olmasına, ileri dönemde implant etrafında kontraktür oluşturmasına, kontraktür sebebiyle revizyon cerrahilerinin yapılmasına neden olabilir.

Kapsül oluşumu, vücudun yabancı materyallere karşı oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonudur. Kapsül dokusunun kalınlığının artması ve fibrotik hale gelmesiyle kapsül kontraktürü meydana gelebilir. Bu durumdan birçok faktör sorumlu tutulmasına rağmen kesin bir neden ortaya koyulamamıştır.⁵⁷ İmplant yüzey yapısı kapsül kontraktürü oluşumunu etkiler. Pürtüklü yüzeyli implantların kapsül kontraktürü oluşturma ihtimali, düzgün yüzeyli implantlara göre daha azdır.⁵⁵ Fakat son yıllarda pürtüklü implantlarda, implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma (BIA-ALCL) gelişme ihtimalinin düzgün yüzeyli implantlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır.⁶⁶ Pürtüklü implantalarda lenfoma riskinin ortaya çıkmasıyla birlikte düzgün yüzeyli implantlar daha çok kullanılmaya başlamıştır. Bunun sonucunda da kapsül kontraktürünün önlenmesine yönelik çalışmalara verilen önem artmış ve doku genişletme işleminin daha güvenli şekilde, daha kısa zaman zarfında yapılabilmesine yönelik birçok çalışma yapılmış, lokal ya da sistemik şekilde uygulanabilen birçok farmakolojik ajan denenmiştir.^{9,67,57,65, 68,69,70,71}

Klinik olarak birçok alanda kullanılan botulinum toksini; kapsül kontraktürünü önlemek, kapsül kalınlığını azaltmak amacıyla da birçok deneysel çalışmada kullanılmıştır. İrkören ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada tavşan sırtında latissimus dorsi kası altına implantlar

yerleştirilerek deney grubunda kasa 2,5 IU botulinum toksini uygulanmıştır. Kontrol grubunda ise yalnız salin uygulanarak üç ay sonra iki grup kapsül kalınlığı açıdan değerlendirilmiştir.⁷² Botox uygulanan deney grubunda kapsül daha ince saptanmıştır. Bu deneysel çalışmada kapsül kalınlığının azaldığı görülmekle birlikte; botulinum toksinin belli bir maddi yükünün olması, insanda bu etkiyi oluşturacak dozun ayarlanmasının zor olması ve ne kadar sürede istenen etkiyi oluşturacağını net olarak bilinmemesi sebebiyle klinik kullanımı sınırlı kalmaktadır.

Kapsül kontraktüründen en çok myofibroblastlar (kontraktıl fibroblastlar) sorumlu tutulmaktadır.⁷³ Bu nedenle antikontraktıl ilaçların kapsül kalınlığına olan etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.^{46,68,74} Bir katater yardımıyla doku genişletici ile aynı poşa uygulanabildiği gibi topikal olarak genişletilmesi planlanan cilt üzerine uygulanmasının da kapsül kontraktürü üzerine etkileri araştırılmıştır. Tang ve ark.'ın⁷⁴ yaptığı çalışmada; minipig sırtına doku genişleticiler yerleştirilerek bir grupta cilt üzerine topikal olarak günde iki kere papaverin krem uygulanmıştır. Diğer grupta bir katater sistemi aracılığıyla doku genişleticinin bulunduğu alana papaverin verilmiştir. Topikal papaverin uygulanan grupta diğer gruba göre genişletilen alanın daha fazla arttığı gözlemlenmiş ve alınan kapsül biopsilerinde kollajen ve fibroblast diziliminin daha düzenli olduğu görülmüştür. Fakat şişirme süreci boyunca günde iki kere topikal olarak ilaç uygulamak gerektiği ve kantitatif bir emilim dozu olmadığı için klinik olarak uygulanması zordur.

Hematom, seroma gibi komplikasyonlar da kapsül kalınlığını arttırıp kontraktüre sebep olabilir.⁷⁵ Bu durum özellikle augmentasyon mammoplasti hastalarında bir memede kapsül kontraktürü oluşurken diğerinde gelişmemesinin nedeni olabilir.⁷⁶ Bunu önlemek amacıyla operasyon sırasında uygun kanama kontrolü yapılması ,dren kullanımı önerilir. Hyaluronidaz enziminin vücutta hemorajik tabakayı, hematomu reabsorbe ettiği bilinmektedir. Cachay-Velasquez ve Ale⁷⁶ 'nin yaptığı klinik çalışmada meme augmentasyonu yaptığı 66 hastada kas altına implant yerleştirmeden önce oluşturduğu poşa 10 ml izotonik soluyonla dilüe edilmiş 500 IU hyluronidaz uygulamıştır. Sadece bir hastada hematom görülmüştür. 5 yıllık klinik takibinde kapsül kontraktürü insidansının çok az olduğunu belirtmiştir. Tavşanlarda yapılan bir deneysel çalışmada da hyalunorinidaz uygulanması ile kapsül kalınlığının ve myofibroblast sayısının uygulanmamış gruba göre azaldığı saptanmıştır.⁷⁷ Hyaluronidaz kullanımı her hastada mümkün olmayacağından rutin klinik kullanıma geçmemiştir.

Erken evre meme kanseri hastalarında; mastektomi operasyonu sırasında aksiller sentinel lenf nodu biyopsisi amacıyla metilen mavisi yaygın olarak kullanılır.⁷⁸ Bu sık kullanımı araştırmacıları metilen mavisinin implant etrafındaki kapsül dokusuna etkisine yönelik deneysel çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir. A. Albayati ve ark.⁷⁹ yaptıkları deneysel çalışmada; rat sırtına 1x1 cm'lik silikon bloklar yerleştirmiş ve deney gruplarına 0.1 ml ve 0.2 ml metilen mavisi subdermal enjekte etmişlerdir. Herhangi bir enjeksiyon yapılmayan kontrol grubu ve serum fizyolojik enjekte edilen sham grubu ile deney grupları karşılaştırılmıştır. Metilen mavisi verilen gruplarda kapsül kalınlığının , fibrozisin ve vasküler proliferasyonun arttığı saptanmıştır. Metilen mavisinin yerine isosulfan blue , teknesyum 99m (Tc 99m) gibi başka maddeler de önerilmektedir. Fakat gerek metilen mavisinin maliyetinin uygun olması, gerekse kolay uygulanabilir olması sebebiyle birçok klinikte kullanılmaya devam edilmektedir.⁸⁰ Metilen mavisi kullanımının devam etmesi, kapsül kontraktürünü azaltabilmek için başka yöntemler kullanılması gerekliliğini düşündürmektedir. Bu işlemlerden biri; 'doku genişleticinin birim zamanda cilt ve cilt altı dokuda yaptığı gerilim ve hacim değerleri üzerinde değişiklik yaparak kapsül dokusunda ortaya çıkardığı fibrozisin azaltılması' olabilir. Bu sayede kapsül kontraktürünü önlemek için uygulanan farmakolojik ajanların yan etki oluşturma ihtimallerinin ve kapsül dokusuna etki eden terapotik dozu ayarlamının zorluklarının da üstesinden gelinir.

Doku genişletme işleminin hızını ve güvenilirliğini artırmak, kapsül kontraktürü gelişimini önlemek veya kapsül kalınlığını azaltmak için yapılan birçok deneysel ve klinik çalışma vardır. Doku genişleticiler ve diğer implantların etrafındaki kapsül dokusunun içinde kontraktil fibroblastlar (myofibroblast) bulunduğundan bu çalışmaların çoğu bu hücrelerin üzerine yoğunlaşmıştır.⁷³ Kontraktil fibroblastlar ,mekanik gerilime cevap olarak bağ dokuda ortaya çıkarlar ve uygulanan basınca, kuvvete karşı koyma eğilimindedirler. Biz de bu perspektiften yaklaşp şişirme sıklıklarını değişken olarak kullanarak genişletilecek olan dokuya belli bir zaman periyodunda (otuz gün boyunca) yapılan hacim ve gerilimi değiştirip hücrelerin bu değişkenlere verdiği cevabı, genişletme işlemi sonrası elde edilen flep yüzey alanını ve oluşan kapsül dokusunu incelemeyi amaçladık.

Yaptığımız deneysel çalışmada; doku genişletici şişirme intervallerinin kapsül dokusu üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla rat sırtına doku genişleticiler yerleştirildi. Ratlar her grupta beş hayvan olmak üzere üç gruba ayrıldı. Birinci grupta otuz, ikinci grupta on ve üçüncü grupta üç şişirme uygulandı ve deney toplamda 35 cc son hacme ulaşılan otuzuncu gün sonlandırıldı. Otuz birinci gün biyopsiler alınarak kapsül dokusu kalınlığı, inflamasyon,

PMNL ve lenfosit yoğunluğu, fibroblast aktivitesi, histiosit yoğunluğu, fibrozis ve yeni damar oluşumu değerlendirildi. Ayrıca gruplar arasında doku genişletme işlemi ile elde edilen flep yüzey alanları karşılaştırıldı. Kapsül kalınlıklarına ve fibroze bakıldığında diğer gruplara göre 1. grupta fibrozis ve kapsül kalınlığı daha az bulunmuş; fakat inflamatuvar belirteçlerle (inflamasyon, PMNL ve lenfosit) birlikte değerlendirildiğinde histiosit dışında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Yara iyileşmesi patofizyolojisinde üçüncü günden itibaren ortamdaki dominant hücreler fibroblastlar olur ve bu süreç ikinci haftaya kadar sürer. Fibroblastlar tip 1 kollajen sentezlerler. İkinci haftanın sonunda artan kollajen miktarının etkisiyle bu yolağı inhibe eden sitokinler aktive olur ve fibroblast proliferasyonu azalır.⁸¹ Benzer şekilde kapsül dokusunda kollajen maturasyonunun artışı ile birlikte ortamdaki fibroblast sayısı azalıp yerini fibrositlere bırakırken kapsül dokusundaki fibrozis artarak kapsül kalınlaşır.⁸² Çalışmamızda fibrozisin fazla görüldüğü 3. grupta fibroblastların az görülmesini bu duruma bağlayabiliriz. Ayrıca fibroblast yoğunluğu 1. ve 2. grupta benzer iken; fibrozis 2. grupta 1. gruba göre daha fazlaydı. Bu durum da fibrozisin fibroblast dışı faktörlerden de etkilendiği sonucunu çıkarabiliriz. Yara iyileşmesi ve fibrozis kaskatında fibroblast dışında da histiosit, perisit, epitelyal ve endotel hücreleri gibi birçok hücre; TGF-beta, PDGF, IL-1, IL-6 gibi sitokin ve kemokinler birbirini aktive ya da inhibe ederek etkinlik gösterir.^{81,83} Son yıllarda çeşitli fibrotik hastalıklarda hematopoetik hücrelerin ve kısmen epitel ve endotel hücrelerinin kollajen üretimine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir.⁸⁴ Bu yüzden kapsül oluşumundan sorumlu ana hücre fibroblast olsa da kapsülün fibrozis ile kalınlaşması durumunda birçok hücre mekanizma devreye girmektedir.

Vücuda yerleştirilen her türlü implant, yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak ya vücuttan atılmaya çalışılır ya da etrafı kapsül dokusu ile çevrilerek vücuda zarar vermeyecek hale getirilir. Yabancı cisim reaksiyonundan sorumlu hücreler monosit- makrofaj sisteminin bağ dokudaki varyantı olan histiositlerdir.⁸⁵ Çalışmamızda kapsül kalınlığı ve fibrozisin en az görüldüğü 1. grupta histiosit yoğunluğu da benzer şekilde en az saptandı. İkinci ve üçüncü gruplarda saptanan fibrozis benzer iken 3. grupta histiosit yoğunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür. Bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı çıkması fibrozis mekanizmasında histiositin de rolü olduğunu göstermektedir. Histiositlerin büyüme faktörleri ve fibroblastları uyarıcı sitokinleri ürettiği bilinmektedir. Histiositler kapsül kontraktürü gelişiminin erken evrelerinde fibroblast aktivasyonu için bir uyarı oluştururlar. Zamanla kapsülde kollajen birikimi baskın hale gelir ve bu durum fibrozisle birlikte belirgin

skarlaşmaya ve semptomatik kontraktüre doğru ilerler .^{48,86} Bu nedenle kapsül çalışmalarında histiositi arttıran basamakların önlenmesine yönelik araştırmalara da yönelmek gerekebilir.

Değerlendirme sonuçlarına bakıldığında; kapsül kalınlığı, fibrozis, neovaskülarizasyon ve histiositin en az görüldüğü grup; 1. gruptu. Yani doku genişleticiyi sık aralıklarla az volümle şişirmek kapsül kalınlığını azaltabilir. Fakat genişletme işlemi sonucunda elde edilen flep yüzey alanları değerlendirildiğinde -gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmasa da- 1. grupta 81 cm² ile en az alan elde edilirken, 2. ve 3. grupta 89,3 cm² alan elde edilmiştir. Bu sonuçlar bize doku genişleticiyi sık aralıklarla şişirmenin daha ince kapsül dokusu oluşumuna ve daha az cilt flebi elde edilmesine neden olabileceğini göstermektedir. Klinik kullanımına bakıldığında hastaları şişirme işlemi için sık aralıklarla hastaneye çağırmak hasta için hem sosyal açıdan hem de maddi açıdan zor olabilir. Bunun için hem kapsül kalınlığının az, hem de cilt flebi kazanımının fazla olduğu 3. grupta uygulanan şişirme intervalinin uygun hastalarda kullanımı önerilir. Bu teknikle doku genişleticiyi üzerindeki cilt flebi dolaşımının ve hastanın ağrı eşliğinin izin verdiği ölçüde fazla miktarda ve az sayıda şişirerek hem daha fazla cilt flebi elde edilebilir hem de hasta konforu bozulmamış olur. Fakat mastektomi sonrası doku genişletici ile meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda olduğu gibi radyoterapi ve kemoterapinin etkisiyle kapsül kalınlığı artışı olacağı öngörülen ya da fibrozise yatkın olan hastalarda cilt flebi kazanımından bir miktar feragat ederek doku genişleticiyi sık aralıklarla az miktarda şişirmek daha faydalı olabilir.

İnsan cilt anatomisi ile sıçan sırt anatomisi arasında belirgin farklar mevcuttur. Sıçan metabolizması, yara iyileşmesi insana göre çok daha hızlıdır ve sıçan cildi insana göre çok esnek bir yapıya sahiptir.⁸⁷ Sıçan modeli; doku genişletme işlemi için mükemmel bir model olmasa da yara iyileşmesinin hızlı olması sebebiyle doku genişletici etrafında kısa sürede kapsül oluşmasına olanak sağlar. Bu model ileride domuz ve insan üzerinde yapılacak çalışmalar için temel oluşturabilir.

6. SONUÇ

Şişirme intervallerini değiştirerek doku genişletici etrafındaki kapsül dokusunu incelediğimiz bu çalışmada; sık aralıklarla ve her seansta az hacimde şişirildiğinde kapsül dokusunun daha ince, fibrozisin ve yabancı cisim reaksiyonunun (histiosit yoğunluğuna bakılarak), elde edilen cilt flebi alanının daha az olduğu görüldü. Ama sonuçlar histiosit yoğunluğu dışında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şişirme intervalinin ve miktarının fazla olduğu grupta kapsül kalınlığının diğer gruba göre daha az ve elde edilen cilt flebinin daha fazla olduğu görüldü. Hem flep alanından kaybetmemek için hem de kapsül kalınlığının oluşturacağı dezavantajlardan kaçınmak için cilt flebi dolaşımını da gözönünde bulundurarak doku genişleticinin fazla miktarda ve daha seyrek aralıklarla şişirilmesi daha mantıklı olabilir.

Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda olduğu gibi radyoterapi ve kemoterapinin etkisiyle kapsül kalınlığı artışı olacağı öngörülen ya da fibrozise yatkın olan hastalarda doku genişleticiyi sık aralıklarla az miktarda şişirmek daha faydalı olabilir.

Çalışmamızda histiosit ve fibrozis ilişkisi ile ilgili gruplar arasında anlamlı fark olması; kapsül dokusunda histiosite bağlı fibrozis mekanizmasına yönelik daha çok çalışma yapılması için yol gösterici olabilir.

Sıçan anatomisinin ve yara iyileşme hızının insandan farklı olması sebebiyle insan vücuduna fizyolojik ve histolojik olarak daha çok benzeyen, daha yüksek filogenetik sınıfta yer alan hayvanlarda yapılacak deneysel çalışmalara ya da klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mathes SJ, L HS. Mathes Plastic Surgery volume 1 General Principles. In: Mathes S.J., ed. 2nd ed. ; 2006:365-481.
2. Gottlieb, Lawrence J. M.D.; Krieger, Lloyd M. M.B.A. MSIVAIP and RSJ 1994-V 93-I 7-p 1503. From the Reconstructive Ladder to the Reconstructive Elevator.
3. Argenta, Louis C. MMW. Mathes Plastic Surgery volume 1 General Principles. In: Mathes SJ, ed. *Mathes Plastic Surgery Volume 1 General Principles*. 2nd ed. ; 2006:539-567.
4. Neumann CG. The expansion of an area of skin by progressive distention of a subcutaneous balloon: Use of the method for securing skin for subtotal reconstruction of the ear. *Plast Reconstr Surg*. 1957;19(2):124-130. doi:10.1097/00006534-195702000-00004
5. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(2):195-206. doi:10.1097/00006534-198202000-00001
6. JH van R, J M, K van D, GJ S, JM B. Surface-area increase in tissue expansion. *Plast Reconstr Surg*. 1988;82(5):833-839. doi:10.1097/00006534-198811000-00016
7. Alagöz MS, Öksüz S, Keskin M, et al. Avoiding extended scar in skin expansion: Alagoz technique. *J Craniofac Surg*. 2015;26(4):e291-e292. doi:10.1097/SCS.0000000000001591
8. Collis N, Sharpe DT. Breast reconstruction by tissue expansion. A retrospective technical review of 197 two-stage delayed reconstructions following mastectomy for malignant breast disease in 189 patients. *Br J Plast Surg*. 2000;53:3242.
9. Xiao Z. Effect of botulinum toxin type a on the capsule around a subpectoral implant for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(5):782-783. doi:10.1007/s00266-009-9319-y
10. Reid RR, Greve SD, Casas LA. The effect of Zafirlukast (Accolate) on early capsular contracture in the primary augmentation patient: A pilot study. *Aesthetic Surg J*. 2005;25(1):26-30. doi:10.1016/j.asj.2004.12.003
11. Moreira M, Djalma ;, Fagundes J, et al. The effect of liposome-delivered prednisolone on collagen density, myofibroblasts, and fibrous capsule thickness around silicone breast implants in rats. doi:10.1111/j.1524-475X.2010.00601.x
12. File:Kayan woman with neck rings.jpg - Wikimedia Commons. Accessed September 7, 2021. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kayan_woman_with_neck_rings.jpg
13. Argenta LC. Reconstruction of the breast by tissue expansion. *Clin Plast Surg*. 1984;11(2):257-264. doi:10.1097/00006534-198508000-00058
14. Austad ED, Rose GL. A self-inflating tissue expander. *Plast Reconstr Surg*. 1982;70(5):588-593. doi:10.1097/00006534-198211000-00011
15. Wiese KG. Osmotically induced tissue expansion with hydrogels: a new dimension in tissue expansion? A preliminary report. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 1993;21(7):309-313. doi:10.1016/S1010-5182(05)80353-1
16. Bergé SJ, Wiese KG, Von Lindern JJ, Niederhagen B, Appel T, Reich RH. Tissue expansion using osmotically active hydrogel systems for direct closure of the donor defect of the radial forearm flap. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(1):1-5. doi:10.1097/00006534-200107000-00001
17. Ronert MA, Hofheinz H, Olbrisch RR. The beginning of a new era: Self-filling tissue expander for defect coverage

- in a 3-year-old boy with a retroauricular nevus. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(1):189-191. doi:10.1097/01.PRS.0000066173.98777.2F
18. Kobus KF. Cleft palate repair with the use of osmotic expanders: a preliminary report. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2007;60(4):414-421. doi:10.1016/j.bjps.2006.01.053
 19. Adson MH, Anderson RD, Argenta LC. Scalp expansion in the treatment of male pattern baldness. *Plast Reconstr Surg.* 1987;79(6):906-914. doi:10.1097/00006534-198706000-00009
 20. Cherry GW, Austad E, Pasyk K, McClatchey K, Rohrich RJ. Increased survival and vascularity of random-pattern skin flaps elevated in controlled, expanded skin. *Plast Reconstr Surg.* 1983;72(5):680-685. doi:10.1097/00006534-198311000-00018
 21. Manders EK, Schenden MJ, Furrey JA, Hetzler PT, Davis TS, Graham WP. Soft-tissue expansion: Concepts and complications. *Plast Reconstr Surg.* 1984;74(4):493-507. doi:10.1097/00006534-198410000-00007
 22. Takei T, Mills I, Arai K, Sumpio BE. Molecular basis for tissue expansion: Clinical implications for the surgeon. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(1):247-258. doi:10.1097/00006534-199807000-00044
 23. Pasyk KA, Argenta LC, Hassett C. Quantitative analysis of the thickness of human skin and subcutaneous tissue following controlled expansion with a silicone implant. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81(4):516-523. doi:10.1097/00006534-198804000-00006
 24. van Rappard JHA, Jerusalem C, Sonneveld GJ, Borghouts JM. Histologic Changes in Soft Tissues Due to Tissue Expansion (in Animal Studies and Humans). *Facial Plast Surg.* 1988;5(04):280-286. doi:10.1055/s-2008-1064764
 25. Austad ED, Thomas SB, Pasyk K. Tissue expansion: Dividend or loan? *Plast Reconstr Surg.* 1986;78(1):63-67. doi:10.1097/00006534-198607000-00009
 26. Simon PJ, Anderson LS, Manstein ME. Increased hair growth and density following controlled expansion of guinea pig skin and soft tissue. *Ann Plast Surg.* 1987;19(6):519-523. doi:10.1097/00006534-198712000-00008
 27. Johnson PE, Kernahan DA, Bauer BS. Dermal and epidermal response to soft-tissue expansion in the pig. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81(3):390-395. doi:10.1097/00006534-198803000-00013
 28. Mustoe TA, Barteil TH, Garner WL. Physical, biomechanical, histologic, and biochemical effects of rapid versus conventional tissue expansion. *Plast Reconstr Surg.* 1989;83(4):687-691. doi:10.1097/00006534-198904000-00015
 29. Gur E, Hanna W, Andrighetti L, Semple JL. Light and Electron Microscopic Evaluation of the Pectoralis Major Muscle following Tissue Expansion for Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(4):1046-1051. doi:10.1097/00006534-199809040-00019
 30. Kim KHA, Hong C, Futrell JW. Histomorphologic changes in expanded skeletal muscle in rats. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(4):710-716. doi:10.1097/00006534-199309001-00022
 31. Kevin C. Chung. *Grabb and Smith Plastic Surgery.* Vol 8.; 2020.
 32. Mioton LM, Jordan SW, Kim JY. A Prospective Analysis of Dynamic Loss of Breast Projection in Tissue Expander-Implant Reconstruction. *Arch Plast Surg.* 2015;42(3):309. doi:10.5999/APS.2015.42.3.309
 33. Becker H, Kelman Cohen I, Schefflan M. Breast Reconstruction after Modified Radical Mastectomy. *South Med J.* 1982;75(11):1336-1338. doi:10.1097/00007611-198211000-00007
 34. Thornton JW, Marks MW, Izenberg PH, Argenta LC. Expanded myocutaneous flaps: Their clinical use. *Clin Plast*

- Surg.* 1987;14(3):529-534. doi:10.1016/s0094-1298(20)31521-2
35. Pandya AN, Vadodaria S, Coleman DJ. Tissue expansion in the limbs: A comparative analysis of limb and non-limb sites. *Br J Plast Surg.* 2002;55(4):302-306. doi:10.1054/bjps.2002.3843
 36. Casanova D, Bali D, Bardot J, Legre R, Magalon G. Tissue expansion of the lower limb: Complications in a cohort of 103 cases. *Br J Plast Surg.* 2001;54(4):310-316. doi:10.1054/bjps.2001.3588
 37. Hata Y, Hosokawa K, Yano K, Matsuka K, Ito O. Correction of congenital microtia using the tissue expander. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84(5):741-751. doi:10.1097/00006534-198911000-00004
 38. Huang X, Qu X, Li Q. Risk factors for complications of tissue expansion: A 20-year systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(3):787-797. doi:10.1097/PRS.0b013e3182221372
 39. Argenta LC, Watanabe MJ, Grabb WC. The use of tissue expansion in head and neck reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1983;11(1):31-37. doi:10.1097/00000637-198307000-00005
 40. McKinney P, Edelson R, Terrasse A, Zukowski M. Chest-wall deformity following soft-tissue expansion for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1987;80(3):442-444. doi:10.1097/00006534-198709000-00019
 41. Öksüz S, Alagöz MŞ, Karagöz H, et al. Comparison of Treatments with Local Mesenchymal Stem Cells and Mesenchymal Stem Cells with Increased Vascular Endothelial Growth Factor Expression on Irradiation Injury of Expanded Skin. *Ann Plast Surg.* 2015;75(2):219-230. doi:10.1097/SAP.0000000000000574
 42. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: Outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(3):877-881. doi:10.1097/01.PRS.0000105689.84930.E5
 43. Derby BM, Codner MA. Textured silicone breast implant use in primary augmentation: Core data update and review. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(1):113-124. doi:10.1097/PRS.0000000000000832
 44. Ersek RA. Rate and incidence of capsular contracture: A comparison of smooth and textured silicone double-lumen breast prostheses. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(5):879-884. doi:10.1097/00006534-199105000-00012
 45. Hwang K, Hyung •, Sim B, Huan F, Dae •, Kim J. Myofibroblasts and Capsular Tissue Tension in Breast Capsular Contracture. doi:10.1007/s00266-010-9532-8
 46. Lee P, Squier CA, Bardach J. Enhancement of tissue expansion by anticontractile agents. *Plast Reconstr Surg.* 1985;76(4):604-610. doi:10.1097/00006534-198510000-00023
 47. Ginsbach G, Busch LC, Kühnel W. The nature of the collagenous capsules around breast implants: Light and electron microscopic investigations. *Plast Reconstr Surg.* 1979;64(4):456-464.
 48. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials.* 2003;24(6):1101-1109. doi:10.1016/S0142-9612(02)00429-5
 49. Barton F. *Augmentation Mammoplasty: Selected Reading in Plastic Surgery 1994; 7: 9-10.*
 50. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(3):835-842. doi:10.1097/PRS.0b013e3181e3b456
 51. Manav S, Ayhan MS, Deniz E, et al. Capsular contracture around silicone miniimplants following bacterial contamination: an in vivo comparative experimental study between textured and polyurethane implants. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2020;73(9):1747-1757. doi:10.1016/j.bjps.2020.02.049

52. Adams WP, Chad Conner WH, Barton FE, Rohrich RJ. *Cosmetic Optimizing Breast Pocket Irrigation: An in Vitro Study and Clinical Implications.*
53. Adams WP, Rios JL, Smith SJ. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: Six-year prospective clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(1):30-36. doi:10.1097/01.prs.0000185671.51993.7e
54. Ersek RA, Salisbury A V. Textured surface, nonsilicone gel breast implants: Four years' clinical outcome. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(7):1729-1739. doi:10.1097/00006534-199712000-00014
55. Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(5):1224-1236. doi:10.1097/01.PRS.0000237013.50283.D2
56. Ulrich D, Ulrich F, Pallua N, Eisenmann-Klein M. Effect of tissue inhibitors of metalloproteinases and matrix metalloproteinases on capsular formation around smooth and textured silicone gel implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(4):555-562. doi:10.1007/s00266-009-9335-y
57. Zimman O, Toblli J, Stella I, ... MF-P and, 2007 U. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. *journals.lww.com.*
58. Adams WP. Capsular Contracture: What is It? What Causes It? How Can It Be Prevented and Managed? *Clin Plast Surg.* 2009;36(1):119-126. doi:10.1016/j.cps.2008.08.007
59. Baker JL. Augmentation Mammoplasty: A Comparative Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103(6):1763-1765. doi:10.1097/00006534-199905060-00035
60. Recurrence of Subglandular Breast Implant Capsular Contractu... : Plastic and Reconstructive Surgery. Accessed July 6, 2021. <https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2000/09040/Capsulectomy.6.aspx>
61. Bui JM, Perry T, Ren CD, Nofrey B, Teitelbaum S, Van Epps DE. Histological Characterization of Human Breast Implant Capsules. doi:10.1007/s00266-014-0439-7
62. Taylor CW, Horgan K, Dodwell D. Oncological aspects of breast reconstruction. *Breast.* 2005;14(2):118-130. doi:10.1016/j.breast.2004.08.006
63. de Vries RBM, Hooijmans CR, Langendam MW, et al. A protocol format for the preparation, registration and publication of systematic reviews of animal intervention studies. *Evidence-based Preclin Med.* 2015;2(1):e00007. doi:10.1002/ebm2.7
64. Klopfleisch R. *Multiparametric and Semiquantitative Scoring Systems for the Evaluation of Mouse Model Histopathology - a Systematic Review.* Vol 9.; 2013. doi:10.1186/1746-6148-9-123
65. Copcu E, Sivrioglu N, Sisman N, Aktas A, Oztan Y. Enhancement of Tissue Expansion by Calcium Channel Blocker: A preliminary study. *World J Surg Oncol 2003 11.* 2003;1(1):1-9. doi:10.1186/1477-7819-1-19
66. Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Rodríguez-Olivares E, et al. Breast Implant and Anaplastic Large Cell Lymphoma Meta-Analysis. *J Investig Surg.* 2017;30(1):56-65. doi:10.1080/08941939.2016.1215576
67. Moreira M, Fagundes DJ, Simões M de J, Taha MO, Perez LMN, Bazotte RB. The effect of liposome-delivered prednisolone on collagen density, myofibroblasts, and fibrous capsule thickness around silicone breast implants in rats. *Wound Repair Regen.* 2010;18(4):417-425. doi:10.1111/J.1524-475X.2010.00601.X
68. Joseph J, Squier C, Bardach J. The effects of theophylline and papaverine in enhancing skin expansion in guinea pigs. *Eur J Plast Surg.* 1988;11(2):60-64. doi:10.1007/BF00299211

69. Raposio E, Santi PL. Topical application of DMSO as an adjunct to tissue expansion for breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 1999;52(3):194-197. doi:10.1054/BJPS.1998.3096
70. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, et al. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: Association of TGF- β polymorphisms. *Ann Plast Surg*. 2013;70(1):16-22. doi:10.1097/SAP.0B013E31822284F4
71. Spano A, Palmieri B, Palmizi Taidelli T, Nava MB. Reduction of Capsular Thickness around Silicone Breast Implants by Zafirlukast in Rats. *Eur Surg Res*. 2008;41:8-14. doi:10.1159/000121501
72. Irkoren S, Ozkan HS, Ceylan E, Sivrioglu N, Tataroglu C, Durum Y. The Effect of Botox on the Implant Stabilization and Capsular Formation: An Experimental Study. *Ann Plast Surg*. 2015;75(1):91-97. doi:10.1097/SAP.0000000000000005
73. Coleman D, Sharpe D, Naylor I, ... CC-B journal of plastic, 1993 undefined. The role of the contractile fibroblast in the capsules around tissue expanders and implants. *Elsevier*. Accessed July 28, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000712269390104J>
74. Tang Y, Luan J, surgery XZ-P and reconstructive, 2004 undefined. Accelerating tissue expansion by application of topical papaverine cream. *journals.lww.com*. Accessed July 27, 2021. https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2004/10000/Accelerating_Tissue_Expansion_by_Application_of_papaverine_cream.21.aspx
75. Williams C, ASTON S, Reconstructive TR-P and, 1975 U. The effect of hematoma on the thickness of pseudosheaths around silicone implants. *journals.lww.com*.
76. Lateral Approach in Mammary Implants: *Annals of Plastic Surgery*. Accessed July 28, 2021. https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/1990/10000/Lateral_Approach_in_Mammary_Implants.3.aspx
77. Spyropoulou G-A, Papalois A, Batistatou A, Doukas M. Can the Use of Hyaluronidase Reduce Capsule Formation? doi:10.1007/s00266-011-9687-y
78. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609. doi:10.1093/JNCI/DJJ158
79. A A, B O, AO A, T S, CA U, NM E. Does methylene blue increases capsular contracture in immediate breast reconstruction with silicone implant? An experimental study. *J Plast Surg Hand Surg*. 2021;55(1):56-65. doi:10.1080/2000656X.2020.1828901
80. Özdemir A, Mayir B, Demirbakan K, Oygür N. Efficacy of Methylene Blue in Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer. *J Breast Heal*. 2014;10(2):88. doi:10.5152/TJBH.2014.1914
81. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 SUPPL.). doi:10.1097/01.PRS.0000225430.42531.C2
82. Pilling D, Vakil V, Cox N, Gomer RH. TNF- α -stimulated fibroblasts secrete lumican to promote fibrocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(38):11929. doi:10.1073/PNAS.1507387112
83. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med*. 2019;65:2-15. doi:10.1016/J.MAM.2018.06.003
84. Mack M. Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol*. 2018;68-69:106-121. doi:10.1016/J.MATBIO.2017.11.010

85. Sheikh Z, Brooks PJ, Barzilay O, Fine N, Glogauer M, Stampfl J. Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. *Materials (Basel)*. 2015;8:5671-5701. doi:10.3390/ma8095269
86. The peri-implant breast capsule: An immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery - Kamel - 2001 - Journal of Biomedical Materials Research - Wiley Online Library.
87. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: A review. *Wound Repair Regen*. 2004;12(6):591-599. doi:10.1111/J.1067-1927.2004.12601.X



EKLER

Ek 1. Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KOÜ HADYЕК) onayı



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



PROJE NO: 2021/01	ARAŞTIRMANIN ADI	Doku Genişletici Uygulamalarında Farklı Şişirilme İntervallerinin Kapsül Kontraktür Oluşumuna Etkisinin Araştırılması
	BASVURU BİLGİLERİ	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI KURUMU	Dr.Öğr.Üyesi Can İlker DEMİR/ Kou Tıp Fak. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Arş.Gör.Dr.Buket DURSUN ÇOBAN, Dr.Öğr.Üyesi Büşra Yaprak BAYRAK, Arş.Gör.Dr.İsmail TEKFİLİZ

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	X
------------------------------	-------------------------------	---

KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda başvuru bilgileri bulunan araştırma projesi Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine dayanarak gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler açısından incelenmiş olup, araştırmanın yürütülmesinin etik açıdan uygun olduğu kararına varılmıştır.	
	KARAR NO: KOÜ HADYЕК 1/1-2021	KARAR TARİHİ: 28.01.2021

ETİK KURUL ÜYELERİ			
UNVANI/ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ Başkan	Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Tıp Fakültesi Nöroloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Mine ŞEHİRALTI Başkan Vekili	KOU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Uzm. Vet. Hekim Cüneyt ÖZER Raportör	KOU Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Tijen UTKAN Üye	KOU Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Dr.Öğr. Üyesi Ayşe KOÇAK BÜYÜKDERE Üye	KOU Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Dr.Öğr. Üyesi Fevzi UÇKAN Üye	KOU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Zafer CANTÜRK Üye	KOU Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ Üye	KOU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	KOU Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç Dr. Gürler AKPINAR Üye	KOU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Av. Hakkı Çağdaş ERTURAN Üye	Kocaeli Barosu (STK) Üyesi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Asiye ASLAN Üye	Emekli Öğretmen	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	