



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

SİLİKON İMPLANT KONMUŞ SIÇANLARDA ASELÜLER DERMAL
MATRİKS KULLANIMININ KAPSÜL KONTRAKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet Can ŞAKI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



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

**SİLİKON İMPLANT KONMUŞ SIÇANLARDA ASELÜLER DERMAL
MATRİKS KULLANIMININ KAPSÜL KONTRAKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mehmet Can ŞAKI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Serhat ÖZBEK

Bursa-2014

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş.....	1
I. Dermisin Histolojik Yapısı	3
II. Kollajenin Genel Özellikleri	4
III. Elastinin Genel Özellikleri	6
IV. Ekstraselüler Matriks Genel Özellikleri.....	6
V. Aselüler Dermal Matriks İçeren Ürünler	6
VI. Kapsül Kontraksiyonu ve Meme Cerrahisinde ADM Kullanımı	8
VII. Belladerm®'in Genel Özellikleri	11
Gereç ve Yöntem.....	12
I. Deneyin Oluşturulması.....	12
I.A Denekler.....	12
I.B Deney Protokolü.....	12
I.C Preoperatif Hazırlık ve Anestezi.....	12
I.D Cerrahi İşlem.....	12
II. Deneysel Değerlendirme.....	14
III. Histolojik İnceleme Yöntemleri	15
IV. İstatistiksel Analiz.....	16
Bulgular.....	17
I. Makroskobik Bulgular.....	17
II. Histopatolojik ve İstatiksel Bulgular.....	18
II. A. İnflamasyon ve Hücresel Elemanların Yoğunluğu	19
II. B. Kollajen Oluşumu	20
Tartışma ve Sonuç.....	25
Kaynaklar	35
Teşekkür	38
Özgeçmiş	39

ÖZET

Estetik ve rekonstrüktif amaçlı meme cerrahisi, plastik cerrahi ameliyatları içerisinde önemli bir yer kaplamaktadır. Silikon meme implantlarının kullanılmaya başlandığı son elli yılda meme büyütme ve mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarının sayısında dramatik bir artış olmuştur. İmplant etrafında gözlenen kapsül kontraksiyonu bu hasta gruplarında ikincil ameliyatı gerektiren en sık komplikasyondur. Bu komplikasyonun önlenmesinde ve tedavisinde aselüler dermal matriks içeren ürünler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu nedenle, aselüler dermal matriks içeren yeni bir ürün olan Belladerm®'in etkinliğini deneysel olarak araştırdık. Belladerm®'in kapsül dokusu oluşumu üzerindeki etkilerini, yara iyileşme sürecinde görülen hücresel dinamikleri göz önünde bulundurarak, inceledik.

Deneysel çalışmamızda, sıçan pektoral kası kesilerek silikon implantların yerleşeceği subpektoral cepler oluşturuldu. Oniki deneğe sadece silikon implant; diğer onikisine ise Belladerm® ile sarılmış silikon implant yerleştirildi. Altı haftalık takipten sonra her iki deney grubunda implant etrafında oluşan kapsül dokusu histolojik incelemeye alındı. Histolojik incelemede Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikrom boyamaları yapılan parçalar tek bir uzman histolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede gruplar arasında, polimorfonükleer lökosit hücre yoğunluğu, mononükleer lökosit hücre yoğunluğu, neovaskülarizasyon, kollajen liflerin miktarı, fibrozis ve kronik inflamasyon gibi parametrelere bakıldı.

Sonuç olarak; Belladerm®'in rezorpsiyona uğramadığı ve dokuyla entegrasyona girdiği deneysel olarak kanıtlanmış oldu. Ancak geç dönem kapsül kontraksiyonu oluşumu üzerine etkisi hakkında bilgi edinilemedi.

Anahtar kelimeler: Kapsül kontraksiyonu, aselüler dermal matriks, Belladerm®, silikon implant, estetik ve rekonstrüktif meme cerrahisi.

SUMMARY

Effects of Acellular Dermal Matrix on Capsular Contracture Following Silicon Implant Placement in Rats

Cosmetic and reconstructive breast surgery occupies a central role in plastic surgery operations. The number of breast augmentations and postmastectomy breast reconstructions dramatically increased since silicone breast implants were introduced in the past fifty years. However capsular contraction around silicone implants remains a challenging complication which is the most common reason for revision surgeries in these patients. Application of acellular dermal matrices for prevention and treatment of capsular contracture is handled by many surgeons. Therefore, we used Belladerm[®] in our study which is newly introduced in the marketplace. We investigated the effects of Belladerm[®] on capsular contracture by defining the cellular dynamics of wound healing process.

In our study, subpectoral pockets were created by cutting pectoralis muscles of twenty-four rats. We placed only silicone implants in twelve rats and we placed silicone implants circumferentially wrapped with Belladerm[®] in another twelve rats. Capsule tissue samples around silicone implants were obtained for histologic evaluation after six weeks interval. Tissue samples were stained by H&E and Masson's Trichrome. In the histopathological evaluation, the following parameters were scored: the intensity of polymorfonuclear and mononuclear leucocytes, neovascularization, the thickness of collagen fibers around the implants and the rates of fibrosis and chronic inflammation.

In conclusion, we documented that Belladerm[®] integrates to the surrounding tissue and is not resorbed by host tissue cells. However, we did not expand our study in order to observe the effects of Belladerm[®] on late capsular contracture.

Key words: Capsular contraction, acellular dermal matrix, Belladerm[®], silicone implants, aesthetic and reconstructive breast surgery.

GİRİŞ

Estetik ve rekonstrüktif amaçlı meme cerrahisi, plastik cerrahi ameliyatları içerisinde önemli bir yer kaplamaktadır. Silikon meme implantlarının kullanılmaya başlandığı son elli yılda, meme büyütme ve mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarının sayılarında dramatik bir artış olmuştur. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde meme büyütme ameliyatı en çok uygulanan estetik uygulama olmuş; meme rekonstrüksiyonu ise tüm rekonstrüktif ameliyatlar içerisinde ilk beşe yerleşmiştir (1).

Kadın memesi, vücudun yalnızca bir parçası olarak değil üstlendiği fonksiyonel görevler açısından da değerlendirilmelidir. Yazılı tarihin başlangıcından itibaren meme annelik, kadınlık ve cinsellik sembolü olmuştur (2). Öyle ki, meme sosyoloji kitaplarına konu olmuş, hakkında bir çok araştırma yapılmıştır. Sosyolog Marylin Yalom'a göre meme tarihi; din adamlarının gözünde ilkel dinlerden tek tanrılı dinlere uzanan kutsal memenin, Democritos'tan günümüze erkeklerin gözünde erotik memenin, ilk kıtlıklardan sosyal yapılaşmanın getirdiği kültüre evcil memenin, Thelmessos'lu "Amazon Kadınları"ndan Fransız Devrimi'ne politik memenin, Freud ve Jung'dan günümüze bilinçaltımızın psikolojik memesinin, piyasa ekonomisinin "görünmez eli"nin üzerindeki örtüyü açmasından beri her türlü görsel tüccarların ticarileştirmiş memesinin, antik Mısır, Hipokrat ve Galen'den günümüze medikal memenin, nihayetinde kadınların toplumdaki üretici rolünü anımsamasıyla birlikte özgür memenin tarihi sayılabilir. Kadınların ise kendi memeleri hakkındaki düşünceleri, bebeklerinin, erkeklerin, toplumun, yöneticilerin, sanatçıların, iş adamlarının ve son yıllardan beri artan biçimde tıp bilim insanlarının telkinleri doğrultusunda gelişmiştir. Yaşamın anlamı ve kaynağı gibi değerler yüklenen meme, ironik olarak özellikle kadınlar için aynı zamanda yoksunluk ve ölümün kaynağı olmuştur (3).

Meme kanseri tanısı almış tüm kadınlarda, etnik kimlikten bağımsız

olarak, beden ve seksüel fonksiyon algılarında kaygılar oluşmaktadır (4). Bununla birlikte, mastektomi sonrası başarılı meme rekonstrüksiyonu yapılmış hastalarda seksüel fonksiyonlarda, beden algısında ve toplam yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir (5). Meme büyütme ameliyatı olmak isteyen kadınlar bu ameliyattan sonra yaşam kalitelerinde artış olacağını, profesyonel iş hayatlarında yükseleceklerini, özgüvenlerinde ve özbakımlarında artış olacağını, partnerleriyle daha iyi ilişkiler kuracaklarını ve kötü varsaydıkları beden algılarının düzeleceğini sanmaktadırlar (6). Bu sebeplerden dolayı, gerek meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarında gerek estetik amaçlı meme büyütme ameliyatlarında, hastanın bedence, ruhça ve sosyal yönden tam iyilik halini sağlamak amacıyla, komplikasyonların en az görüldüğü başarıyı elde etmek şarttır.

Günümüzde mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu için en sık kullanılan teknikler; doku genişletici-implant uygulamaları, lokal flepler ve serbest doku nakilleridir. Otolog meme rekonstrüksiyonu, birçok cerrah için altın standart olsa da, bu yöntemlerde mikrocerrahi gereksinimi ve lokal fleplerin her zaman yeterli hacim sağlayamaması nedeniyle implant kullanımı meme rekonstrüksiyonunda popülerliğini korumaktadır. Ancak implant kullanımının; kapsül kontraksiyonu, implantın cilt altında dokunmakla hissedilmesi, zaman içinde meme alt polünün incelmesine bağlı psödopitoz gibi komplikasyonları olmaktadır (7). Birincil meme büyütme ameliyatlarında kapsül kontraksiyonu oranı %9.8 ile %14.8 bulunmuştur (8, 9). Meme büyütme ameliyatı olan hastalarda implant ilişkili ikincil ameliyat ihtiyacı en sık kapsül kontraksiyonu nedeniyle olmaktadır. Meme rekonstrüksiyonu sonrası revizyon ihtiyacının ikinci en sık nedeni ise kapsül kontraksiyonudur (10).

Son yıllarda özellikle kapsül kontraksiyonu oluşumunu ve diğer implant ilişkili meme deformitelerini engellemek amacıyla aselüler dermal matriks (ADM) sıklıkla kullanılmaktadır. Gamboa ve Bobadilla (11), pektoralis major kasının implant üzerini yeterli örtemediği 13 olguda meme protezi etrafına insan aselüler dermal matriksi yerleştirmiştir. Bu çalışmada, hastaların %92'sinde başarılı meme rekonstrüksiyonu ve %73'ünde

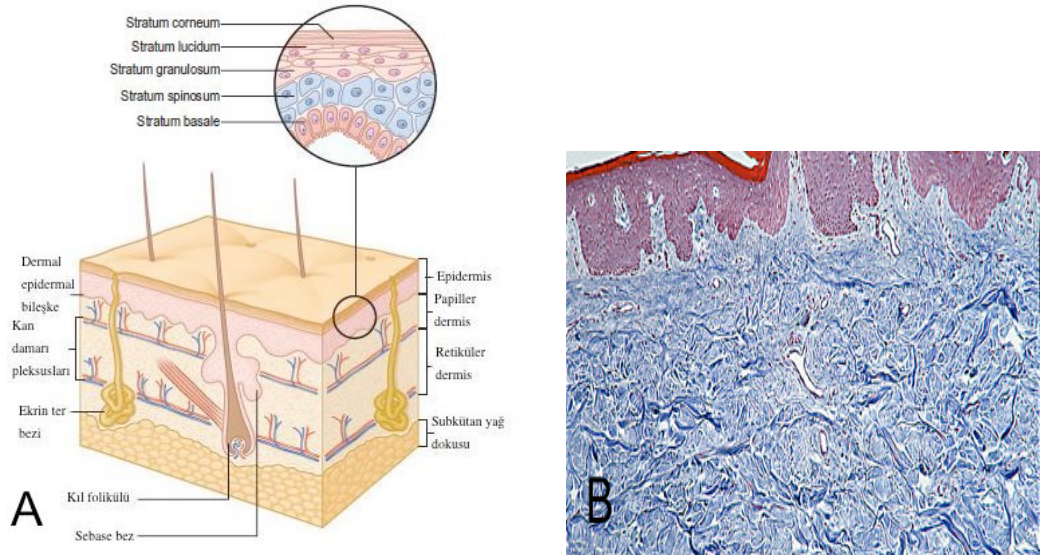
mükemmel estetik sonuç elde edilmiştir. Salzberg (12), insan aselüler dermal matriksi kullandığı 76 adet erken dönem, tek aşamalı, implant ile meme rekonstrüksiyonu olgusunda, 52 ay takip döneminde hiçbir kapsül kontraksiyonuna veya ciddi komplikasyona rastlamamıştır. Zienowicz ve Karacaoğlu (13), insan aselüler dermal matriksi kullanılan 30 erken dönem, implant kullanılan meme rekonstrüksiyonu olgusunda, 18 ay takip döneminde kapsül kontraksiyonu, dalgalanma deformitesi, meme protezinin göğüs kafesi üzerinde yer değiştirmesi sonucu her iki memenin birleşik görünümü (sinmasti) veya protezin inferiora yer değiştirmesine bağlı “bottoming-out” deformitesi gibi komplikasyonlara hiç rastlamamıştır. Breuing ve Colwell (14), meme protezine eşzamanlı insan aselüler dermal matriksi yerleştirilmiş 44 olguda, 6 aydan 3 yıla kadar takip süresince, kapsül kontraksiyonu oranını %0, protez ekspozisyon oranını %2.3 ve enfeksiyon oranını %4 olarak bildirmişlerdir. Bu veriler ışığında, meme protezi uygulanmış olan olgularda, aselüler dermal matriks kullanımının hangi mekanizmalarla komplikasyon görülme sıklığını azalttığı sıkça araştırılmaktadır. Bu çalışmada da aselüler dermal matriks kullanımının dokular üzerindeki histolojik etkileri araştırılarak klinik uygulamamızda görülen komplikasyonların ve istenmeyen sonuçların önüne geçilebilmesi amaçlanmaktadır.

I. Dermisin Histolojik Yapısı

Dermis; üstte ince papiller tabaka, altta daha kalın olan retiküler tabakadan oluşur. Papiller tabaka, gelişigüzel yerleşim gösteren kollajen lifler, ince elastik lifler ve matriks içerir. Retiküler tabaka ise cilde paralel yerleşim gösteren yoğun kollajen lifler ve kaba bir biçimde organize olmuş elastik lifler içerir. Özellikle retiküler dermisin de etkilendiği yanık ve yaralanmalarda yara iyileşmesi bozulur ve skar oluşumu artar (Şekil-1).

Dermisin içerdiği başlıca hücreler: fibroblastlar, mast hücreleri ve histiositlerdir. Deri fizyolojisinin tüm basamaklarında ana rol oynayan hücre fibroblastlardır. Fibroblastlar, derinin elastin, kollajen ve ekstraselüler matriks gibi tüm yapısal bileşenlerini üretirler. Fibroblastlar, yara iyileşmesinde,

sadece üretim aşamasında değil diğer tüm karmaşık basamakları yönetmekte de görev alırlar. Ayrıca myofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonunu sağlarlar. Histiositler, monositlerden farklılaşan ve inflamasyon sürecinde lokal debrisı temizleyen hücrelerdir. Mast hücreleri ise başlıca IgE aktivasyonuna bağlı histamin salımından sorumludurlar (15). Kıl folikülleri, sebase bezler, apokrin ve ekrin ter bezleri de dermiste bulunur.

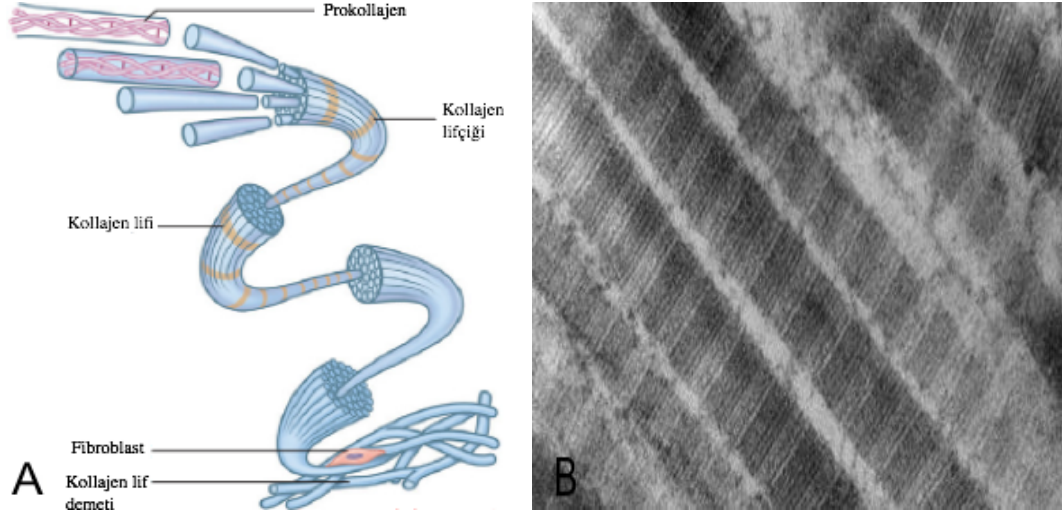


Şekil-1: A: Derinin kesitsel histolojik şeması. Deri anatomik olarak epidermis ve dermise ayrılır. Epidermis suya dirençli fiziksel bariyer olarak işlev görürken, dermis içerdiği kollajen liflerle dokuya gerekli mekanik gücü sağlar (15). **B:** Kollajen liflerin dermiste masson-trikrom boyasıyla ışık mikroskobu altında görüntüsü (Görüntü internet ortamından açık kaynaktan alınmıştır).

II. Kollajenin Genel Özellikleri

Kollajen vücutta en çok bulunan proteindir ve dermisin kuru ağırlığının %70'ini oluşturur. Dermisin yapısal gücünden sorumlu esas protein kollajendir. 1 mm çapında tek bir kollajen lifi 20 kg'a kadar bir yüke direnç gösterebilir (15). Dermal fibroblastlar tarafından, yapısal olarak birbiri etrafında üçlü sarmal oluşturacak şekilde yaklaşık olarak 1000 aminoasit

uzunluğunda zincirlerden oluşan prokollajen molekülleri, kollajen oluşturmak üzere öncü olarak üretilir (Şekil-2).



Şekil-2: A: Kollajenin genel yapısının şematik görünümü. Dermal fibroblastlar tarafından, yapısal olarak birbiri etrafında üçlü sarmal oluşturacak şekilde prokollajen molekülleri, kollajen oluşturmak üzere öncü olarak dermal fibroblastlar tarafından üretilirler (15). **B:** Kollajenin elektron mikroskobu ile elde edilen görüntüsü (Görüntü internet ortamından açık kaynaktan alınmıştır).

Prokollajen molekülleri daha sonra bir dizi biyokimyasal yoldan geçerek kollajene dönüşürler. Bu biyokimyasal yollardan, hidroksiprolin ve hidroksilizin aminoasit modifikasyonları kollajen sentezine özgü önemli bir basamaktır. Lifler arasında ve lifler içinde çapraz bağlar kurularak kollajenin yüksek direnç özelliği sağlanmış olur.

Günümüze kadar 8 farklı grup altında 28 çeşit kollajen alttipi tanımlanmış olsa da ekstrasellüler matriksin temel yapısal bileşenini oluşturan grup fibril oluşturan kollajen grubudur. Bu grup altında yer alan, fonksiyonel, yapısal ve organ dağılımına göre farklılık gösteren başlıca önemli kollajen alttipleri şunlardır;

Tip1 Kollajen: Deri, kemik, tendon ve kan damarlarının yapısal bileşenidir. Vücutta en çok bulunan kollajen alttipidir.

Tip 2 Kollajen: Kıkırdak dokusu, intervertebral disk ve gözün vitröz sıvısının yapısal bileşenidir.

Tip 3 Kollajen: Yapısal olarak retiküler lifler oluşturur. Karaciğer, kemik iliği, lenfatik sistem organ ve dokularının temel yapısal bileşenidir (16).

III. Elastinin Genel Özellikleri

Elastin yapısal olarak birçok dallanma gösteren dermisin kuru ağırlığının %2'sini oluşturan ve cildin elastik özelliğinden sorumlu proteindir. Elastik lifler normal uzunluğunun iki katına kadar geri dönüşümlü olarak gerilebilirler. Böylece cildin esneme ve gevşeme fonksiyonun yerine getirmiş olurlar (15).

IV. Ekstrasellüler Matriks Genel Özellikleri

Kollajen ve elastin dışındaki dermal alan ekstrasellüler dermal matriks (ECM) denen akışkan bir sıvı ile doludur. ECM'nin temel görevi, hücre göçü ve entegrasyonunu düzenlemek, dermal protein modifikasyonları ve kollajen sentezi için gerekli ortamı sağlamaktır. ECM glikozaminoglikanlar, hyaluronik asit, dermatan sülfat ve kondroitin sülfattan oluşur (15).

ECM ile ilgili yapılan son çalışmalarda ECM'in hücreleri destekleyici bir zemin oluşturması yanında yara iyileşmesinde düzenleyici aktif rol aldığı gösterilmiştir. Tavşan kulağında oluşturulmuş yaralar üzerinde yapılan bir çalışmada glikozaminoglikan hidrojel içerikli yapay matriks uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (15). Hyaluronik asidin immunojenik özelliğinin olmadığı keşfiyle birlikte hyaluronik asit içeren dolgular yumuşak doku augmentasyonu amaçlı klinik uygulamalarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır (17, 18). Tüm bu veriler ışığında yapay aselüler dermal matriks ürünleri geliştirilmiş; günümüzde plastik cerrahinin birçok alanında sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

V. Aselüler Dermal Matriks İçeren Ürünler

Aselüler dermal matriks içeren ticari ürünler 1990'lı yılların

ortasından itibaren piyasada bulunmaktadır. ADM içeren ürünlerin kullanım endikasyonları; yanık rekonstrüksiyonu, göz kapağı rekonstrüksiyonu, el cerrahisi, alt ekstremité defektlerinin rekonstrüksiyonu, burun rekonstrüksiyonu, estetik ve rekonstrüktif meme cerrahisi gibi çok geniş alana yayılmıştır (19).

Ticari olarak satılan ADM içeren ürünler; dokuların mekanik olarak ayrılması, hücrelerden ayrıştırma, enfektif ajanların uzaklaştırılması, dehidratasyon, soğutarak kurutma ve son olarak bazı ürünlerde sterilizasyon gibi değişik işlemlerden geçerek elde edilirler (20). Temel amaç hücrelerinden ve antijenik moleküllerinden ayrıştırılmış dermis elde etmektir. Değişik özelliklerine göre sınıflandırılmış üç farklı ADM içeren ticari ürün Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1: ADM içeren üç farklı ticari ürünün genel özellikleri (Ürünler hakkında bilgiler internet üzerinden açık kaynaklardan edinilmiştir.)

ADM İÇEREN ÜRÜNLER	KAYNAK	ENDİKASYONLAR	İÇERİK	ÖZELLİKLERİ
ALLODERM® (LifeCell Corporation)	kadavra insan derisi	meme cerrahisi, pelvik rekonstrüksiyon, baş-boyun rekonstrüksiyonu, abdominal herni onarımı	kollajen, hyaluronik asit, fibronektin, proteoglikanlar, vasküler kanallar	Radyasyona dayanıklı, literatürde en çok çalışma yapılan ürün, aseptik
BELLADERM® (Musculoskeletal Transplant Foundation)	canlı insan derisi	bası yaraları, meme rekonstrüksiyonu, diyabetik ayak ülseri, venöz bacak ülserleri ve yüz bölgesinde dolgu amaçlı	Tip 1 ve tip III kollajen, elastin, hyaluronan, vitronektin	hidrate edilmiştir, hastaya göre şekil verilebilecek esnekliktedir, kolay sütüre edilebilir, çapraz bağ içermez
MATRIDERM® (Skin and Health Care AG)	hayvan kaynaklı	tümör eksizyonu, travma ya da yanık sonrası oluşan tam kat cilt defektlerinin rekonstrüksiyonunda STSG ile beraber	tip I, III ve V sığır kollajeni ve elastin	çapraz bağ içermez, rehidratasyon zamanı gerektirir, daha ucuzdur

STSG: Split- thickness skin graft.

İdeal bir ADM ürünü; kollajen ve ECM içermelidir, alıcı doku tarafından yabancı madde olarak tanınmamalıdır, alıcı dokuda çok az inflamatuvar yanıt oluşturmalıdır, alıcı doku ile entegre olarak revaskülarizasyonu ve alıcı hücrelerin kollajen üretimini arttırmalıdır. ADM uygulamasından sonra alıcı dokularda üç farklı immunolojik reaksiyon gelişebilir (20).

1. Entegrasyon: Alıcı dokular tarafından ADM'e karşı immunolojik cevabın gelişmediği, revaskülarizasyon ve kollajen üretiminin arttığı, ideal ve olması istenen süreçtir.

2. Resorbsiyon: Alıcı doku ve ADM arasında şiddetli inflamatuvar yanıtın geliştiği ve uygulanan ADM ürününün tamamen yıkılması ve eliminasyonu ile sonuçlanan, ideal olmayan ve istenmeyen süreçtir.

3. Kapsül oluşumu: Alıcı dokular tarafından yabancı cisim reaksiyonun geliştiği ve ADM etrafında skar dokusu oluşumu ile karakterize süreçtir.

Bunlardan sonuncusu estetik ve rekonstrüktif meme cerrahisinde implant kullanımı sonrası görülen sık bir komplikasyondur.

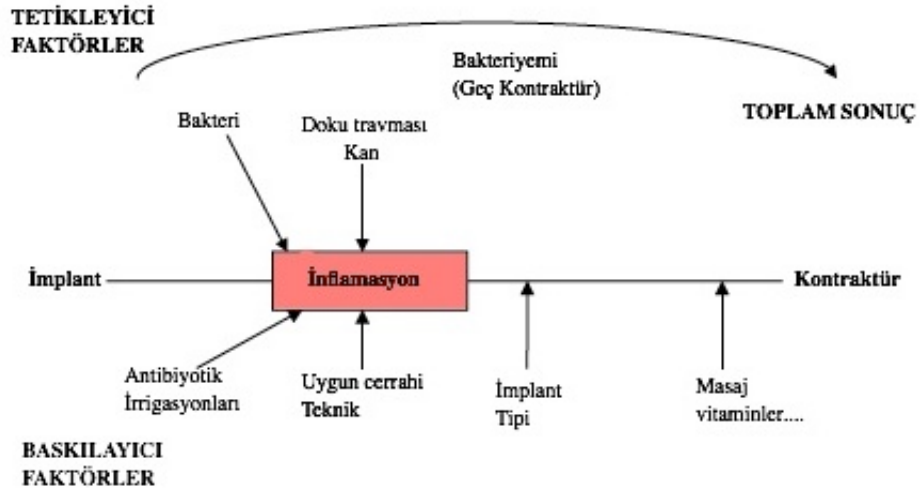
VI. Kapsül Kontraksiyonu ve Meme Cerrahisinde ADM Kullanımı

Kırk yılı aşkın süredir, kapsül kontraksiyonu, implanta dayalı estetik ve rekonstrüktif meme cerrahisinde görülen en sık komplikasyondur. Meme implantı uygulamasına bağlı görülen bu patolojik yanıt, aynı zamanda, implant uygulanmış hastalarda ikincil ameliyat gereksinimini ortaya çıkaran en sık sebeplerdendir (21).

Ürünleri dünyada yaygın olarak kullanılan iki önemli meme implantı üreticisi Mentor® ve Allergan® tarafından yapılan faz III klinik çalışmalarda, ABD'de yılda 45.000 kişi implanta bağlı kapsül kontraksiyonu sebebiyle yeniden ameliyat olmak zorunda kalmaktadırlar (22-24). Bu hastaların sadece estetik meme büyütme amacıyla başvuran hastalar olduğu düşünüldüğünde kapsül kontraksiyonunun kişiye yüklediği olumsuz psikolojik durum ve ekonomik maliyet daha iyi anlaşılmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda hem salin hem de silikon jel içeren meme implantlarında kapsül

kontraksiyonu oranının, estetik amaçlı implant konmuş hastalarda %15; rekonstrüktif amaçlı implant konmuş hastalarda %15-30 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

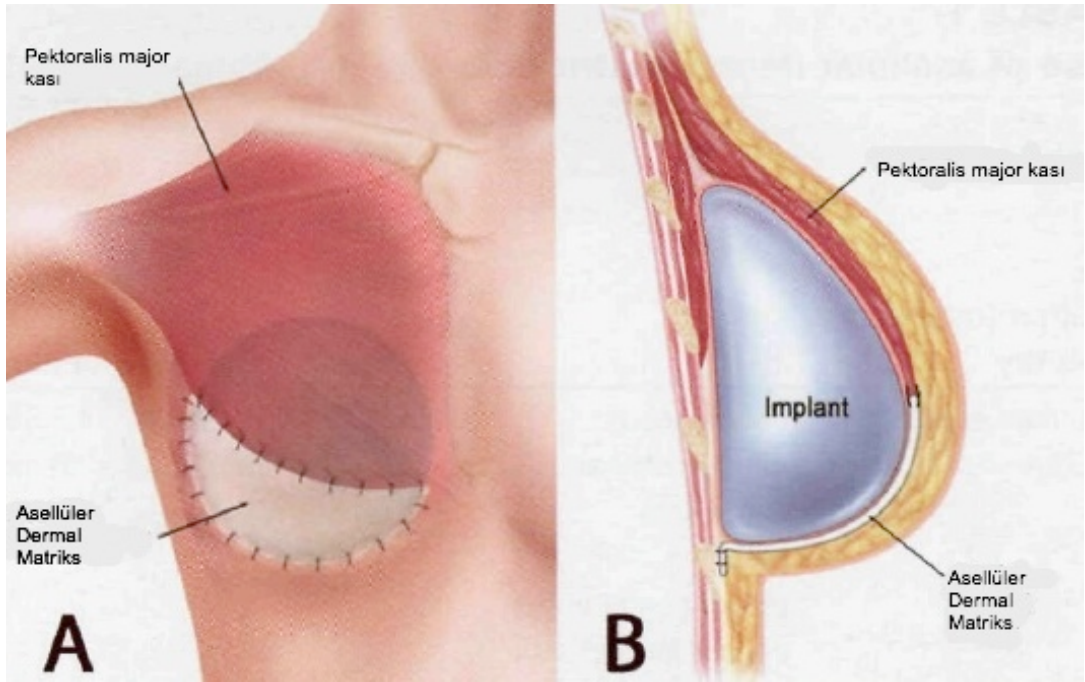
Kapsül kontraksiyonunun etiolojisinde bir çok faktör suçlanmıştır (Şekil-3). Bütün etiolojik faktörler, kapsül kontraksiyonuna hücresel düzeyde inflamasyon yoluyla sebep olmaktadır. İnflamasyonu tetikleyen faktörler ile baskılayan faktörlerin arasındaki dengenin bozulmasının toplam net etkisi kapsül kontraksiyonudur. İnflamasyonu tetikleyen faktörler baskın oldukça implant etrafında fibroblast büyümesi ve kollajen depolanması gerçekleşir; bu süreç nihayetinde kapsül kontraksiyonu ile sonuçlanır (21).



Şekil-3: Kapsül kontraksiyonuna neden olan faktörler hücresel düzeyde inflamasyonu tetikler. İnflamasyonu tetikleyen faktörler ile baskılayan faktörlerin arasındaki dengenin bozulmasının toplam net etkisi kapsül kontraksiyonudur (21).

Kapsül kontraksiyonunu engellemek amacıyla, antimikrobiyal irrigasyon solüsyonları geliştirilmiş; implant üreticileri implantın yüzey dokusu ile ilgili çalışmalar yapmış, cerrahlar ise insizyon teknikleri ve implantın yerleşim yeriyle ilgili çalışmalar yapmıştır. Günümüzde ADM içeren ürünler, kapsül kontraksiyonunu engellemek veya tedavi etmek amacıyla, estetik ve rekonstrüktif meme cerrahisinde birincil ya da ikincil ameliyatlar esnasında kullanılmaktadır (20). ADM içeren ürünlerin meme cerrahisinde kullanılması,

Duncan (25) tarafından 2001 yılında yayınlanan 34 olguluk çalışma ile başlamıştır. Bu çalışmada, Alloderm[®], silikon implant uygulanmış hastalarda ameliyat sonrası görülen dalgalanma deformitesinin düzeltilmesinde kullanılmıştır. 2003 yılında Baxter (26) yayınladığı vaka serisinde; ADM içeren ürünleri sinmasti düzeltilmesi, yumuşak doku augmentasyonu ve kapsül kontraksiyonu oluşmuş vakaların tedavisi amacıyla kullanmıştır. Estetik meme cerrahisi revizyon ameliyatlarında ADM kullanımının başlanmasından kısa bir süre sonra elde edilen başarılar dikkat çekmiş ve rekonstrüktif meme cerrahisinde bu ürünler kullanılmaya başlanmıştır. Temel cerrahi prensip olarak ADM içeren ürünler deformitelerin önlenmesinde veya tedavisinde implant üzerini örtüm amaçlı kullanılmaktadır. Böylece implant ile alıcı doku etkileşimi en aza indirilerek inflamasyon yolağının tetiklenmesi önlenmiş olur (Şekil-4).



Şekil-4: A: İmplantın ADM ile örtülmesi önden görünüm **B:** İmplantın ADM ile örtümü yandan görünüm (20).

VII. Belladerm®'in Genel Özellikleri

Belladerm®, 2009 yılında, Musculoskeletal Transplant Foundation (MTF) tarafından piyasaya sürülmüştür. Canlı donörler tarafından doku bankalarına bağışlanan dokulardan elde edilir. Çoğu zaman aşırı kilo kaybı sonrası görülen vücuttaki sarkmaların cerrahi tedavisinde çıkarılan fazla cildin doku bankasına bağışlanması ile elde edilmektedir. Belladerm®, %70 etanol solüsyonu içinde kullanıma hazır prehidrate edilmiş şekilde bulunmaktadır. Buzdolabında saklanmasına gerek yoktur ve 24 aya kadar raf ömrü vardır. Yüksek maliyetli olması dezavantaj olarak sayılabilir. İçeriğinde tip I ve tip III kollajen, elastin, hyaluronan ve vitronektin bulunur. Hyaluronan ve vitronektin, canlı dokuda ECM'in bileşenleridir ve hücre göçü, çoğalması ve farklılaşmasında görev alırlar. Hyaluronan ayrıca doku osmotik dengesinden de sorumludur (27). Belladerm®'in biyomekanik özellikleri arasında esnek olması, gerilmeye karşı dirençli olması ve dokuya kolay sütüre edilebilmesi sayılabilir. Belladerm® moleküler olarak çapraz bağ içermez. Sandor ve ark. (28), çapraz bağ içeren ürünlerde kapsül oluşumunun daha çok gözlemlendiğini bildirmiştir.

Son zamanlarda estetik ve rekonstrüktif meme cerrahisinde ADM kullanımı oldukça popülerdir. Farklı firmalar tarafından içeriği ve hazırlanış biçimi açısından çeşitlilik gösteren bir çok ADM içeren ürün piyasaya sürülmüştür. Çalışmamızda diğer ADM içeren ürünlere göre daha yeni bir ürün olan Belladerm®'in silikon implant ile birlikte kullanımının etkileri araştırılmıştır. Böylelikle implanta karşı oluşan inflamasyon cevabının azalması, buna bağlı olarak kapsül oluşumunun engellenmesi hedeflenmiştir

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Deneyin Oluşturulması

I.A Denekler

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen ve ağırlıkları 250-300 gr arasında olan 24 adet 3 aylık dişi Sprague-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Denekler; 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, % 55 (+/-5) nem'de, 21 (+/-3C) derece ısıda, standart sıçan yemi ile beslenerek takip edildi. Hayvanlar ameliyat sonrası süreçte *ad libitum* bakıldı.

I.B Deney Protokolü

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 04.06.2013 tarihli, 2013 - 11/03 no'lu kararı uyarınca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi. Deney, benzer bir çalışmada sıçanlara yerleştirilecek olan silikon implantların yüzeylerinin ADM ile sarılması modeline göre hazırlandı (29). Deneklerden 12 tanesine sadece silikon implant konularak kontrol grubu, 12 tanesine ise etrafına Belladerm® sarılı silikon implant konularak deney grubu oluşturuldu.

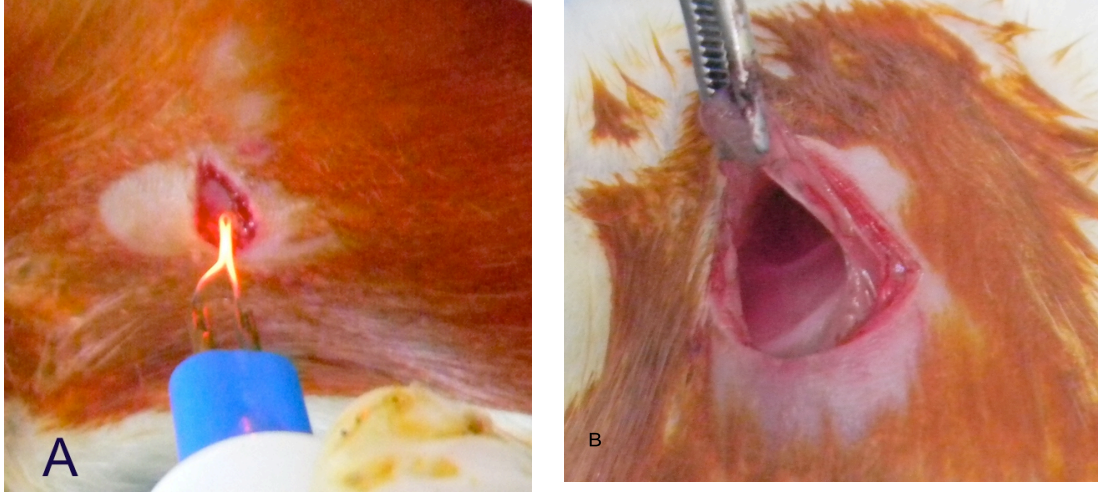
I.C Preoperatif Hazırlık ve Anestezi

Tüm deneklerde anestezi için Isoflurane (Forane™, Abbott) uygun yüz maskesiyle düşük taze gaz akımlı anestezi yöntemiyle inhaler olarak uygulandı. Anesteziyi takiben deneğin pektoral bölgesinde kıllar temizlendi. Cerrahi alan Povidone-Iodine ile yıkandıktan sonra steril örtüm gerçekleştirildi.

I.D Cerrahi İşlem

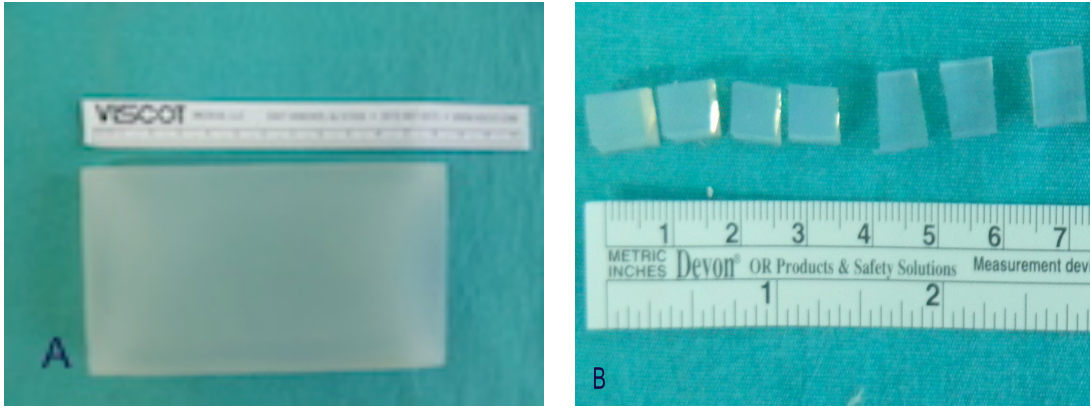
Sıçan pektoral bölgesine 15 numaralı bistüri yardımıyla yaklaşık 1 cm'lik insizyon yapılarak pektoral kas bulundu. Pektoral kas, yüksek ısılı ince uçlu el koteri yardımıyla inferior kısmından ayrılarak, subpektoral alana ulaşıldı. Subpektoral alanda yumuşak bağ dokusu künt diseke edilerek

implantın yerleştirileceği cep oluşturuldu (Şekil-5).



Şekil-5: A: İnsizyon sonrası pektoral kasın bulunarak el koteri ile ayrılması, **B:** Subpektoral alanın künt diseksiyon sonrası implantın yerleşeceği cep görülüyor.

Her iki denek grubunda da silikon bloktan (Silimed™, Brezilya) küp şeklinde, ceplerin alabileceği boyutlarda hazırlanmış steril silikon implant kullanıldı (Şekil-6).



Şekil-6: A: Silikon blok (Slimed™, Brezilya), **B:** Ceplere sığabilecek boyutlarda kesilerek hazırlanan silikon parçaları görülüyor.

Kontrol grubunda bulunan on iki deneğin hazırlanmış olan subpektoral cebine sadece silikon implant yerleştirdi. Daha sonra pektoral kas Vicryl™ (Ethicon Inc., Somerville, N.J.) ile dikilerek silikon implant

subpektoral cepte sabitlenmiş oldu (Şekil-7). Deney grubunda bulunan on iki deneğin hazırlanmış olan subpektoral cebine Belladerm® ile sarılmış silikon implant yerleştirildi. Belladerm® küçük parçalara bölünerek implantın etrafını saracak şekilde 6/0 Vicryl Rapide™ (Ethicon Inc., Somerville, N.J.) ile birbirine sütüre edildi (Şekil-8). Daha sonra pektoral kas kontrol grubundaki gibi kapatıldı. Her sıçana sadece bir implant uygulandı. Her iki grupta da cilt insizyonları 4/0 polipropilen (Prolene, Ethicon Inc., Somerville, N.J.) ile kapatıldı. Postoperatif dönemde ilk 2 gün Povidone-Iodine ile yara bakımı yapıldı.



Şekil-7: A: Kontrol grubunda silikon implantın prepektoral alana yerleştirilmesi
B: İmplant yerleştirdikten sonra kas Vicryl™ ile kapatılıyor.

II. Deneysel Değerlendirme

Cerrahi tamamlandıktan sonra denekler postoperatif 6 hafta takip edildiler. Deneklerde yara ayrışması ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar gözlenmedi. Hiçbir denekte cerrahi uygulandıktan sonra fonksiyonel kayıp gelişmedi. Tüm denekler normal fizyolojik yaşamlarını devam ettirdiler. Sıçanların tümü cerrahi sonrası 6. haftada sakrifiye edildi. Çıkarılan tüm silikon parçaların etrafında oluşan kapsül dokusu ayrılarak herbiri fotoğraflandı ve makroskopik olarak incelendi. Kapsül dokuları her biri ayrı kaptaki %10 formol içerisinde histopatolojik incelemeye gönderildi.



Şekil-8. A: 2x4 cm boyutlarında steril Belladerm® **B:** Belladerm®'in implantın etrafını sarmak için gereken boyutlarda kesilmiş hali **C:** Belladerm®'in implantın etrafını saracak şekilde birbirine sütüre edilmiş hali **D:** Belladerm® ile sarılmış silikon implantın hazırlanan cebe yerleştirilmesi.

III. Histolojik İnceleme Yöntemleri

Tüm gruplardan alınan doku örnekleri %10'luk nötral formalin çözeltisinde 48 saat fikse edildi. Fiksasyon tamamlandıktan sonra 2 günlük manuel doku takip süreci uygulandı ve sonra parafin bloklar döküldü. Parafin bloklardan kızaklı mikrotomda 5µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler lamlara alınıp kurutulduktan sonra Harris'in Hematoksilen ve Eozin'i, Masson'un Trikrom tekniği ile boyandılar ve DPX ile kapatıldılar. Tüm preparatlar Leica™ mikroskopta aynı histolog tarafından değerlendirildikten sonra görüntüleri mikroskoba takılı kamera ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Hematoksilen-Eozin boyaması ile kesitler dahilinde silikon implant etrafında oluşan polimorfonükleosit hücre yoğunluğu, mononükleer iltihabi hücre

yoğunluğu ve neovaskülarizyon gibi genel bulgular incelendi. Kollajen liflerin miktarı, fibrozis ve kronik inflamasyon gibi bulguları değerlendirmek için Masson-Trikrom boyaması kullanıldı.

Histokimyasal boyama sistemleri ile doku yanıtı incelenirken bakılan parametrenin kesitler dahilinde kapladığı alana göre derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Silikon implant etrafındaki kollajen dokusu kalınlığı 0-50 mikrometre ise 1(+), 50-100 mikrometre ise 2(++), 100-150 mikrometre ise 3(+++), 150-200 mikrometre ise 4(++++) olarak puanlandı. İnflamasyon, polimorfonükleer hücreli lenfosit ve monosit sayımı değerlendirilmesinde hücre sayıları bakılan alanın %0-15'ini kaplıyorsa 0, %15-30'unu kaplıyorsa 1(+), %30-45'ini kaplıyorsa 2(++), %45-60'ını kaplıyorsa 3(+++) olarak puanlandı.

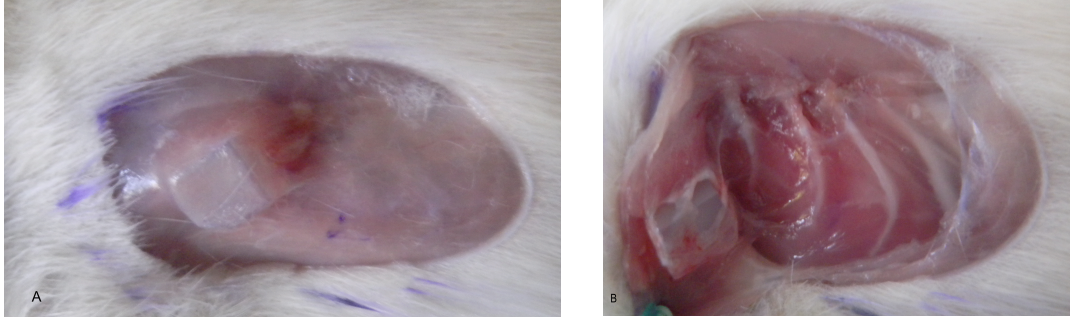
IV. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde, her iki histokimyasal boyama sonucu elde edilen histolojik veriler kullanılmıştır. Çalışmanın analiz kısmında betimleyici istatistikler olarak "n" ve yüzde değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 21 programında yapılmıştır. İstatistiksel olarak " $p < 0.05$ " anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

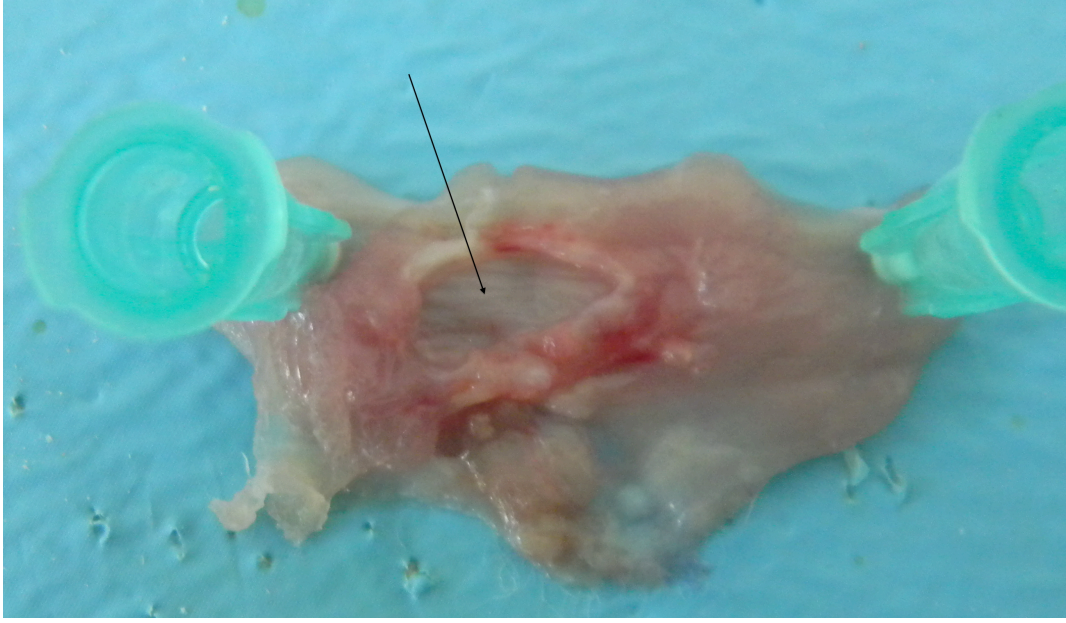
I. Makroskopik Bulgular

Makroskopik olarak sıçanların silikon implant konmuş olan subpektoral ceplerinde herhangi bir komplikasyon gelişmeden iyileştiği gözlemlendi. Deneklerin silikon implant konmuş bölgelerinin üzerindeki cilt tamamen eksize edilerek pektoral kasa ulaşıldı. Pektoral kas ayrılarak subpektoral cebe ulaşıldı. Silikon implantlar subpektoral ceplerden, çevre dokulardan dikkatlice ayrılarak, çıkarıldı (Şekil-9).

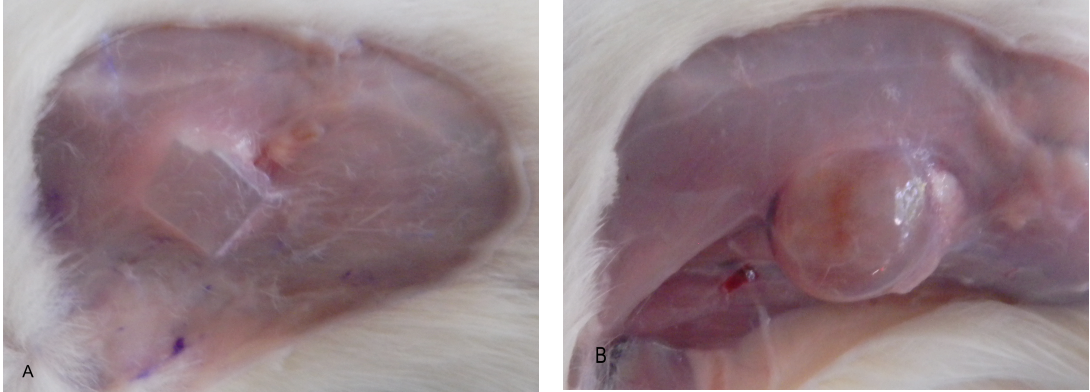


Şekil-9: A: Deneklerin implant üzerindeki cilt tamamen eksize edildi. **B:** Pektoral kas tamamen ayrılarak hazırlanmış olan cebe ulaşıldı.

Deneklerin tamamında konulmuş olan silikon implant üzerinde kapsül dokusu oluştuğu gözlemlendi (Şekil-10). Ancak sadece silikon implant konmuş kontrol grubu ile Belladerm® sarılmış silikon implant konmuş deney grubu karşılaştırıldığında makroskopik olarak kapsül kalınlıkları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Kontrol grubunda implantların pektoral kasa bası yaparak kası incelttiği gözlemlendi. Deney grubunda ise konulmuş implantların dokuyla daha iyi entegre olduğu görüldü (Şekil-11).



Şekil-10: Tüm deneklerde silikon implant etrafında kapsül oluşumu gözlemlendi. Ok ile gösterilen bölge implantın temas ettiği esas kapsül oluşumunun gözlemlendiği bölgeyi işaret etmektedir.



Şekil-11: **A:** Kontrol grubunda silikonun bası yaparak kası incelttiği gözleniyor. **B:** Deney grubunda Belladerm® ile sarılmış implantların dokuyla daha iyi entegrasyonu gözleniyor.

II. Histopatolojik ve İstatiksel Bulgular

Histolojik inceleme aynı patolog tarafından çeşitli büyütme oranlarında ışık mikroskopu ile yapıldı. Bütün örnekler tek tek silikon etrafında kollajen oluşumu ve kalınlığı, hücresel elemanların yoğunluğu ve inflamasyon açısından değerlendirildi. Histopatolojik sonuçlar Tablo-2 ve Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Kontrol grubunda silikon implant etrafında görülen hücresel elemanların yoğunluğu, inflamasyon ve kollajen kalınlığı kesitler dahilinde kapladığı alan göre derecelendirilmiştir.

KONTROL GRUBU	PMN	MONOSİT	İNFLM	KOLLAJEN OLUŞUMU	KALINLIK (mikrometre)
1.Sıçan	0	0	0	1	15
2.Sıçan	0	0	0	1	10-25
3.Sıçan	0	0	0	1	15-20
4.Sıçan	0	0	0	1	7-22
5.Sıçan	0	0	0	1	2-10
6.Sıçan	0	1	0	1	10-15
7.Sıçan	0	0	0	1	5-7
8.Sıçan	0	0	0	1	3-10
9.Sıçan	0	0	0	1	3-12
10.Sıçan	0	0	0	1	5-10
11.Sıçan	0	0	0	1	15-20
12.Sıçan	0	0	0	1	7-10

PMN: Polimorf çekirdekli lenfosit, **İNFLM:** İnflamasyon.

Tablo 3: Deney grubunda silikon implant etrafında görülen hücresel elemanların yoğunluğu, inflamasyon ve kollajen kalınlığı kesitler dahilinde kapladığı alan göre derecelendirilmiştir.

DENEY GRUBU	PMN	MONOSİT	İNFLM	KOLLAJEN OLUŞUMU	KALINLIK (mikrometre)
1. Sıçan	3	3	3	1	15-40
2. Sıçan	0	0	1	1	3-10
3. Sıçan	0	0	0	1	5-11
4. Sıçan	0	0	1	4	15-160
5. Sıçan	0	0	0	4	5-210
6. Sıçan	0	0	0	3	3-100
7. Sıçan	1	2	1	4	5-165
8. Sıçan	0	1	1	1	7-10
9. Sıçan	1	3	2	3	30-120
10. Sıçan	3	3	2	2	30-60
11. Sıçan	0	2	2	3	10-145
12. Sıçan	0	3	1	1	13-30

PMN: Polimorf çekirdekli lenfosit, **İNFLM:** İnflamasyon.

II. A. İnflamasyon ve Hücresel Elemanların Yoğunluğu

Kontrol grubu ve deney grubu karşılaştırıldığında, polimorfonükleer hücreli lenfosit (PMNL) yoğunluğu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,93$). Her iki grup arasında monosit yoğunluğu

karşılaştırıldığında deney grubunda kontrol grubuna göre daha fazla monosit infiltrasyonu gözlenmiştir ($p=0.26$). Her iki grup arasında inflamasyon yoğunluğu açısından karşılaştırma yapıldığında deney grubunda daha fazla inflamasyon yoğunluğu saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo-4).

Tablo-4: Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan monosit infiltrasyonu ve inflamasyon yoğunluğu sayısal ve yüzde olarak karşılaştırılmıştır.

Monosit	Kontrol grubu	Deney grubu	Toplam
%0-15	11(%68.8)	5(%31.3)	16
%15-30	1(%50)	1(%50)	2
%30-45	0(%0)	2(%100)	2
%45-60	0(%0)	4(%100)	4

İnflamasyon	Kontrol Grubu	Deney Grubu	Toplam
%0-15	12(%80)	3(%20)	15
%15-30	0(%0)	5(%100)	5
%30-45	0(%0)	3(%100)	3
%45-60	0(%0)	1(%100)	1

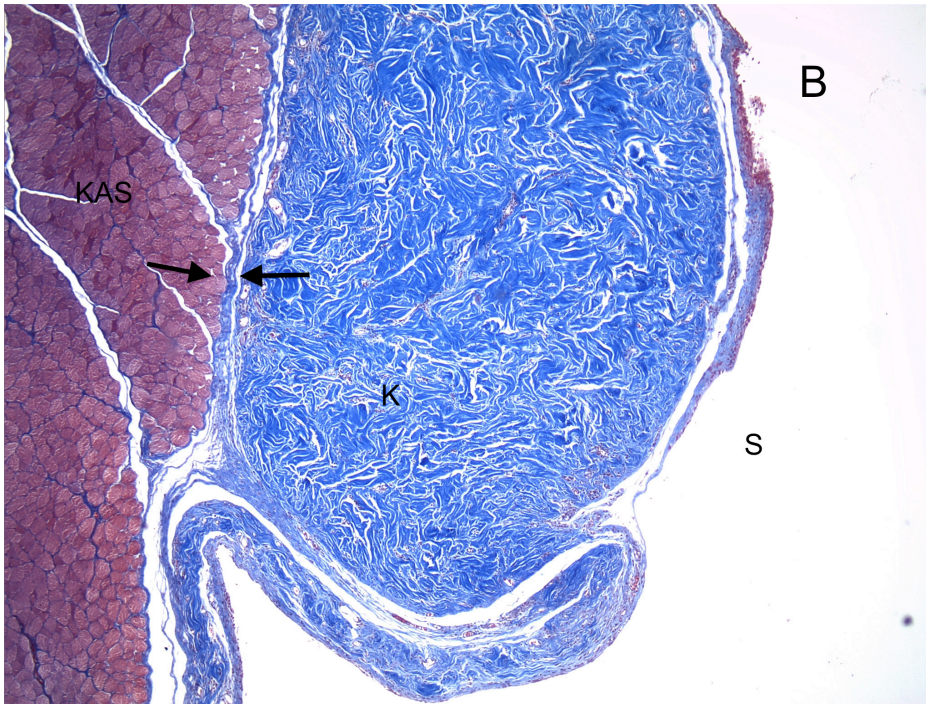
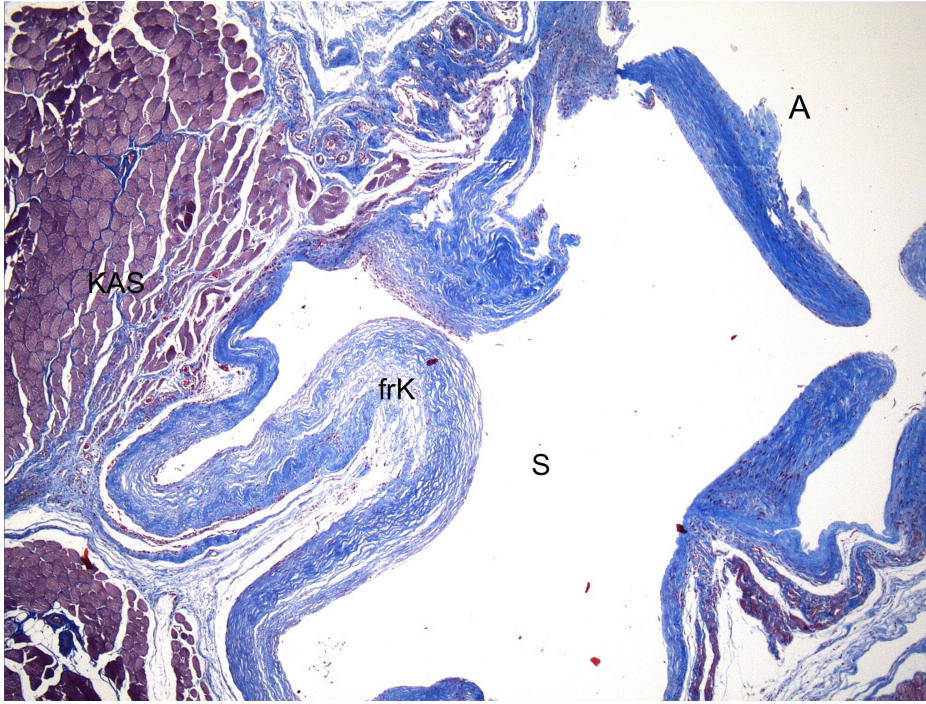
II. B. Kollajen Oluşumu

Kontrol grubu ve deney grubu karşılaştırıldığında, histolojik incelemede, deney grubunda silikon konmuş kavite etrafında daha kalın kollajen dokusu izlenmiştir ($p=0,005$) (Tablo-5).

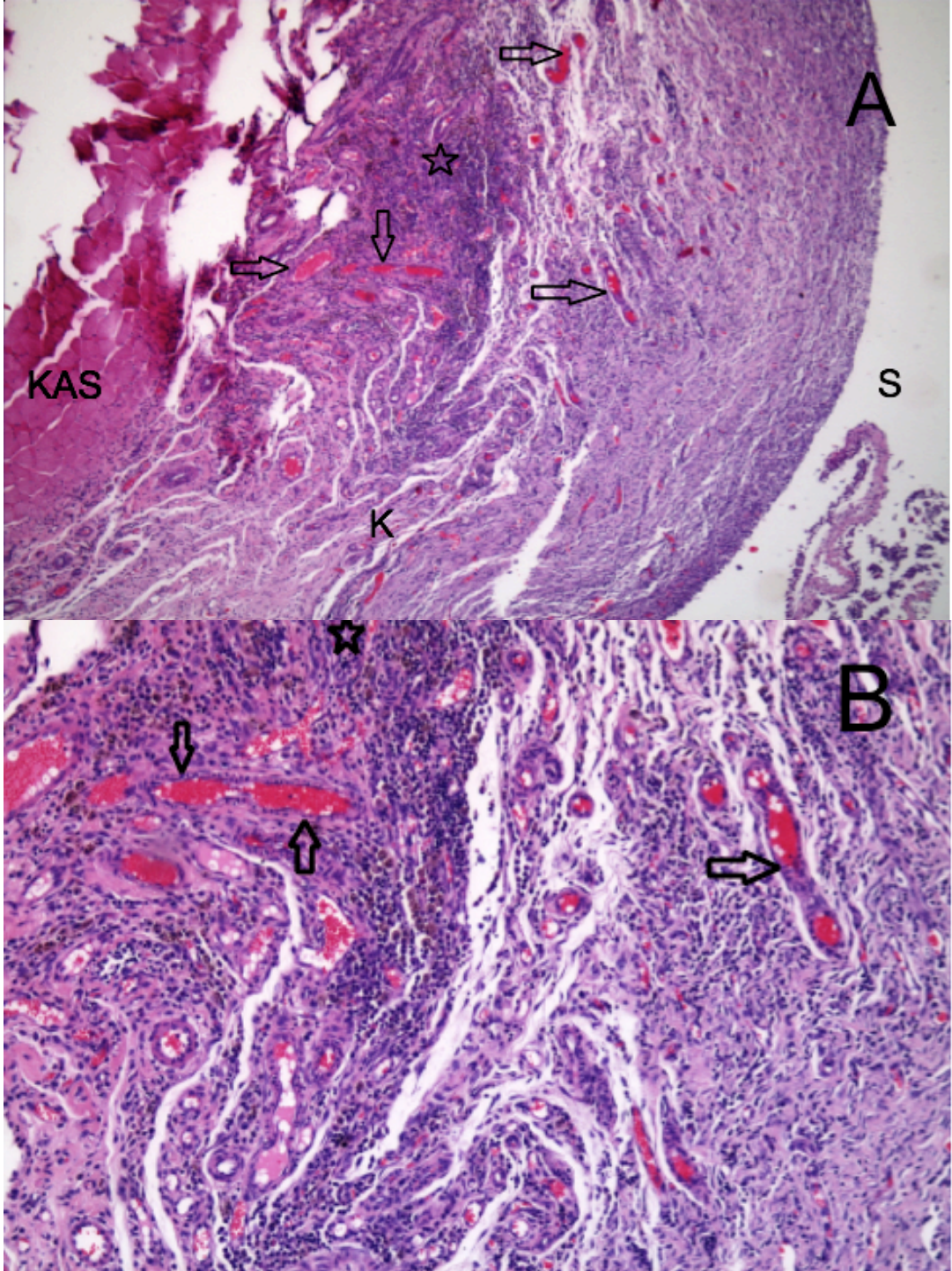
Tablo-5: Deney grubunda kontrol grubuna göre silikon konan kavite etrafında daha kalın kollajen dokusu gözlenmiştir.

Kollajen kalınlığı	Kontrol grubu	Deney grubu	Toplam
0-50 mikrometre	12(%70,6)	5(%29,4)	17
50-100 mikrometre	0(%0)	1(%100)	1
100-150 mikrometre	0(%0)	3(%100)	3
150-200 mikrometre	0(%0)	3(%100)	3

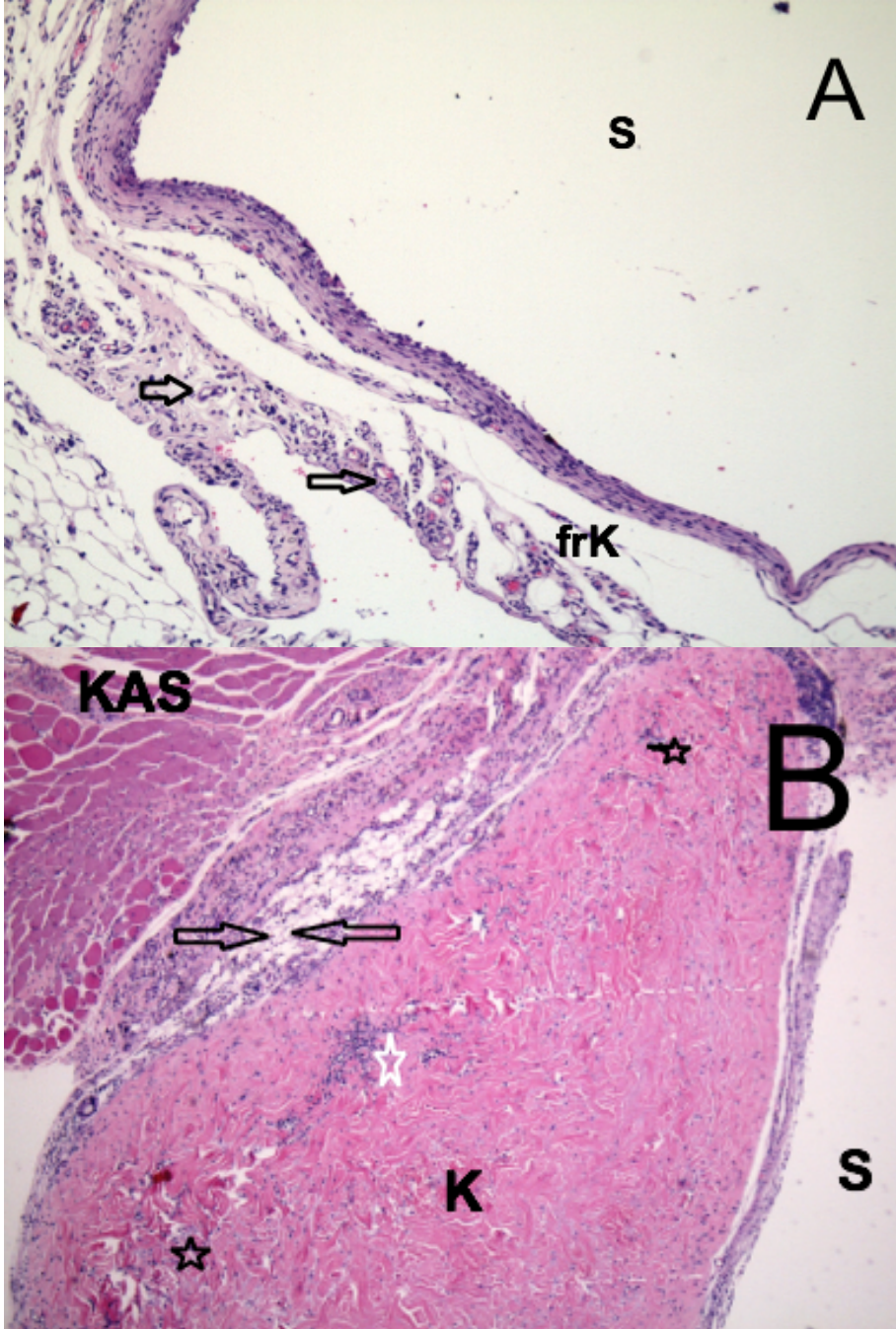
Her iki grupta silikon kavite etrafında ışık mikroskopuyla incelenen dokuların histolojik görüntüleri Şekil-12,13 ve 14'te verilmiştir.



Şekil-12: Masson-Trikrom boyasıyla x40 büyütmede elde edilen görüntüler. **A:** Kontrol grubunda silikon konmuş kavite tarafını çevrelemiş olan fibröz kapsül gözleniyor. **B:** Deney grubunda silikon konmuş kavite etrafında Belladerm®'e ait kalın kollajen dokusu gözleniyor. Belladerm® ile kas arasında ince kapsül oluşumu gözleniyor (çift ok). **S:** Silikon konmuş kavite, **frK:** fibröz kapsül, **K:** Kollajen dokusu.

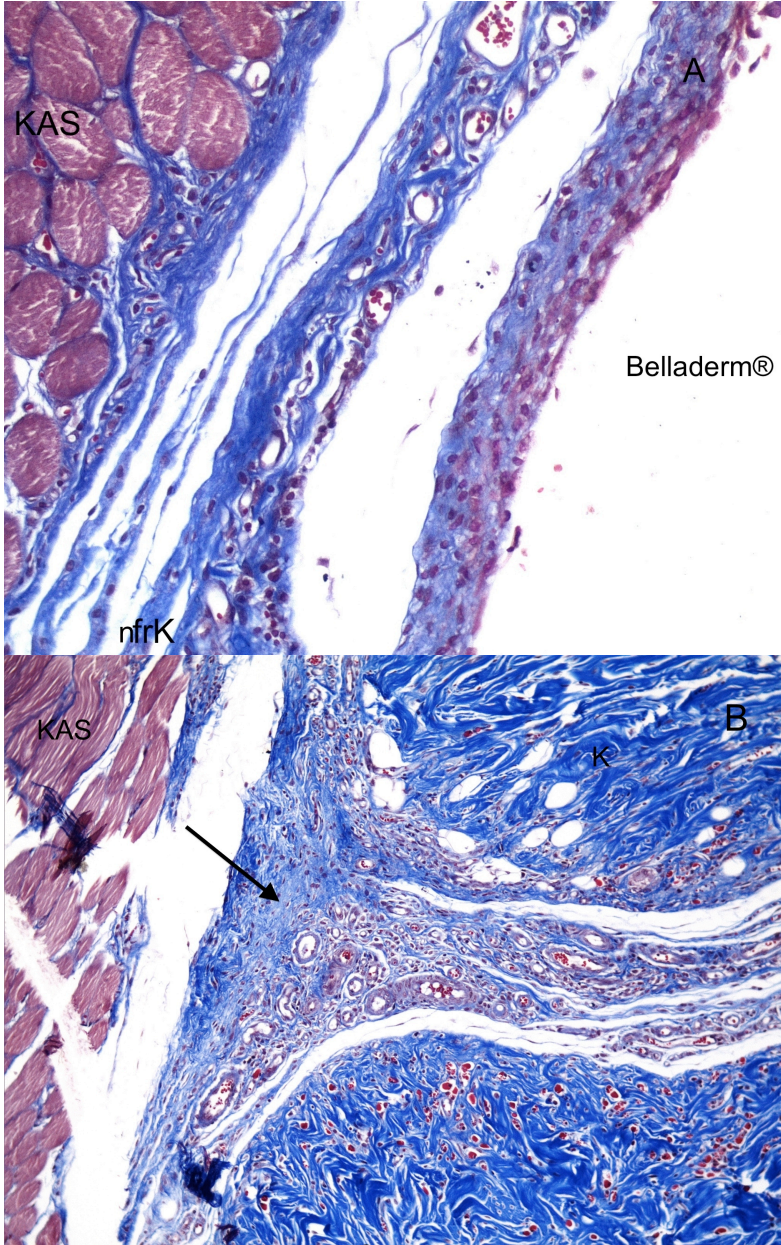


Şekil-13: A: Silikon konmuş kavite etrafında Belladerm®'e ait kollajen dokusu gözlenmekte. (Hematoksilen-Eozin boyaması x40 büyütme) **B:** Belladerm® içerisinde yeni damar oluşumu ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözleniyor. (Hematoksilen-Eozin boyaması x100 büyütme). Ok ile gösterilen alanlar Belladerm® içerisinde yeni damar oluşumlarını işaret etmektedir. Yıldız ile gösterilen alanda Belladerm® içerisinde başlamış olan orta-yoğun şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu gözleniyor. **S:** Silikon konmuş kavite, **K:** Kollajen dokusu.



Şekil-14: **A:** Kontrol grubunda silikon konmuş kavite etrafında kapsül oluşumu, hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu ve minimal yeni damar oluşumu gözlenmektedir. Ok ile gösterilen alanlar yeni damar oluşumlarını işaret etmektedir. (Hematoksilen-Eozin boyaması x100 büyütme). **S:** Slikon konmuş kavite, **frK:** fibröz kapsül. **B:** Deney grubunda silikon konmuş kavite etrafında Belladerm®'e ait kollajen dokusu izleniyor (**K**). Belladerm® içerisinde orta-yoğun şiddette odaksal mononükleer hücre infiltrasyonu gözleniyor (yıldız ile işaretli alanlar). Çift okla gösterilen bölgede Belladerm® etrafındaki kapsül oluşumu gözleniyor. (Hematoksilen-Eozin boyaması x25 büyütme) **S:** Slikon konmuş kavite, **K:** Kollajen dokusu.

Deney grubunda tüm deneklerde Belladerm®'in rezorbsiyona uğramadığı histolojik incelemeyle gösterilmiştir. Deney grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; Belladerm® etrafında oluşan kapsül dokusunun daha ince ve non-fibrotik olduğu görülmüştür. Oluşan bu kapsül dokusunda monosit hücre ağırlıklı minimal inflamasyon gözlenmiştir (Şekil-15).



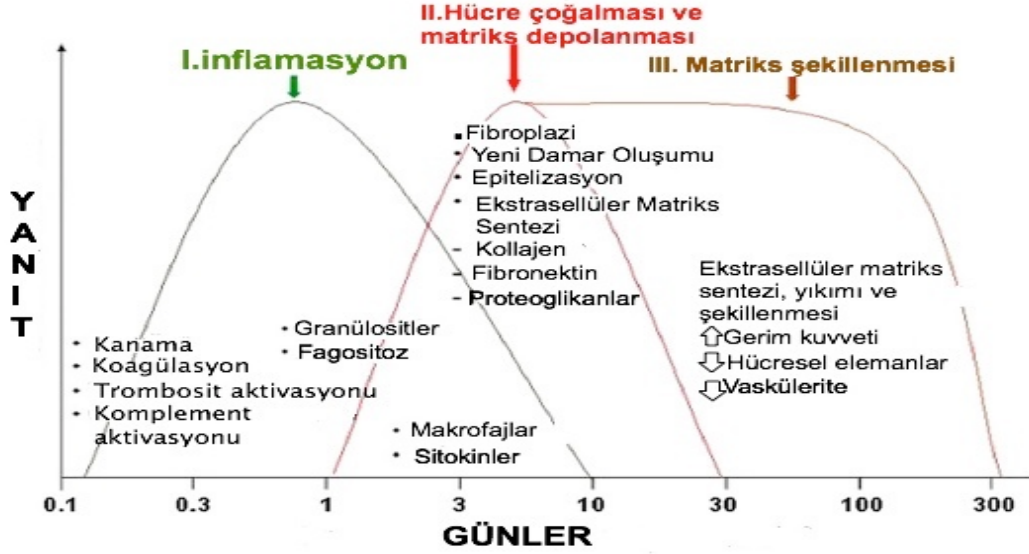
Şekil-15: **A:** Belladerm® çevresinde ince, non-fibrotik kapsül gözleniyor. Minimal mononükleer hücre infiltrasyonu mevcut. (Masson-Trikrom boyaması x200 büyütme). **nfrK:** non-fibrotik kapsül. **B:** Belladerm® etrafında oluşan kapsül dokusu içerisinde yeni damar oluşumu ve minimal mononükleer hücre proliferasyonu gözleniyor (ok ile gösterilen alan). (Masson-Trikrom boyaması x100 büyütme). **K:** Belladerm®'e ait kollajen dokusu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme cerrahisinde implant kullanımı ile ilgili gelişmelere rağmen, kapsül kontraksiyonu, rekonstrüktif ve estetik amaçlı implant uygulamalarında hala başa çıkılması zor bir komplikasyon olarak ilk sırada yer almaktadır. Bu komplikasyonu tedavi amaçlı birçok cerrahi yöntem gelişmesine rağmen son zamanlarda ADM içeren ürünlerin, kapsül kontraksiyonuna sebep olan patolojik olayları engelleyerek bu komplikasyonu azaltıcı ya da engelleyici rolü gündeme gelmiştir (30). Günümüzde ADM içeren ürünler; mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu, birincil veya ikincil meme büyütme ve meme küçültme ameliyatlarında kullanılmaktadır. ADM içeren ürünler, mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu amacıyla implantın yerleşeceği cebi oluşturmak için anında veya doku genişleticinin yerleşeceği cebin inferolateral kısmını oluşturmak için iki aşamalı rekonstrüksiyonda kullanılabilir. Estetik amaçlı meme büyütme sonrası görülen implant malpozisyonu, kontur düzensizliği gibi spesifik deformitelerin düzeltilmesinde de ADM içeren ürünler kullanılmaktadır (31).

Kapsül kontraksiyonunun patolojik oluşum sürecinde implant çevresinde oluşan aşırı fibrozis sorumlu tutulmaktadır. Silikon meme implantı çevresinde oluşan kapsül dokusunun histolojik incelemesinde; makrofajların ve inflamatuvar hücrelerin varlığına, sinovyal metaplaziye ve granüloma oluşumuna değinilmiştir. Bu çalışmalarda implant etrafında avasküler skar dokusu ve kollajen dokusu oluşumu gösterilmiştir (32, 33). Meme implantı etrafında kapsül oluşumunu engellemek için son zamanlarda yapılan araştırmalar yara iyileşmesi ve fibrozis süreçlerinin hücresel mekanizmaları üzerine yoğunlaşmıştır (30). Alıcı tarafından implanta karşı oluşturulan immunojenik cevabın hücresel düzeyde evrelerini değerlendirmek için plastik cerrahinin üzerinde en çok çalışılmış temel konusu olan yara iyileşmesi sürecini ana model olarak almak gerekir. Yara iyileşmesi süreci birbiri içine geçmiş dört evreden oluşur. Bu evrelerden herhangi birinde oluşacak

aksaklık sonuç olarak anormal yara iyileşmesine, kronik yaralara ve skar oluşumuna neden olur (34) (Şekil-16).



Şekil-16: Yara iyileşmesi birbiri içine geçmiş dört evreden oluşur. Bu evrelerden herhangi biri aksarsa yara iyileşmesi gecikir ve skar oluşur (34).

I. Hemostaz Evresi

Hemostaz evresi yaralanmadan saniyeler sonra başlayan ilk evredir. Bu evrede trombosit birikimi tetiklenir. Trombositler bir dizi yolakla birçok sitokin, hormon ve vazoaktif maddeler salarak yara iyileşmesinin diğer evrelerini başlatmış olurlar. Dakikalar içinde yaraya ağırlıklı olarak nötrofil ve makrofaj göçü gerçekleşir ve inflamasyon evresine geçiş olur.

II. İnflamasyon Evresi

İnflamasyon evresinde polimorf çekirdekli nötrofiller ilk 24 saatte baskın hücre tipidir. Daha sonra yaraya monosit göçü başlar. Yaralanmadan 48 saat sonra monosit-makrofaj hakimiyeti görülür. Monositlerin yara iyileşme sürecinin anahtar hücresi olduğu ve iyileşme sürecinin birçok basamağını düzenledikleri düşünülmektedir. Monosit fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalarda; bu hücrelerin epitelizasyon, granülasyon dokusu ve yeni damar

oluşumu, sitokin üretimi ve yara kontraksiyonunda anahtar rol aldıkları gösterilmiştir (35). İnflamasyon evresi yara iyileşme sürecinin olmazsa olmaz basamağıdır. Yaradaki yüksek bakteriyel yük, tekrarlayan travma ve kalıcı yabancı cisimler bu basamağı uzatarak kronik yara ve skar oluşumuna neden olurlar.

III. Proliferasyon Evresi

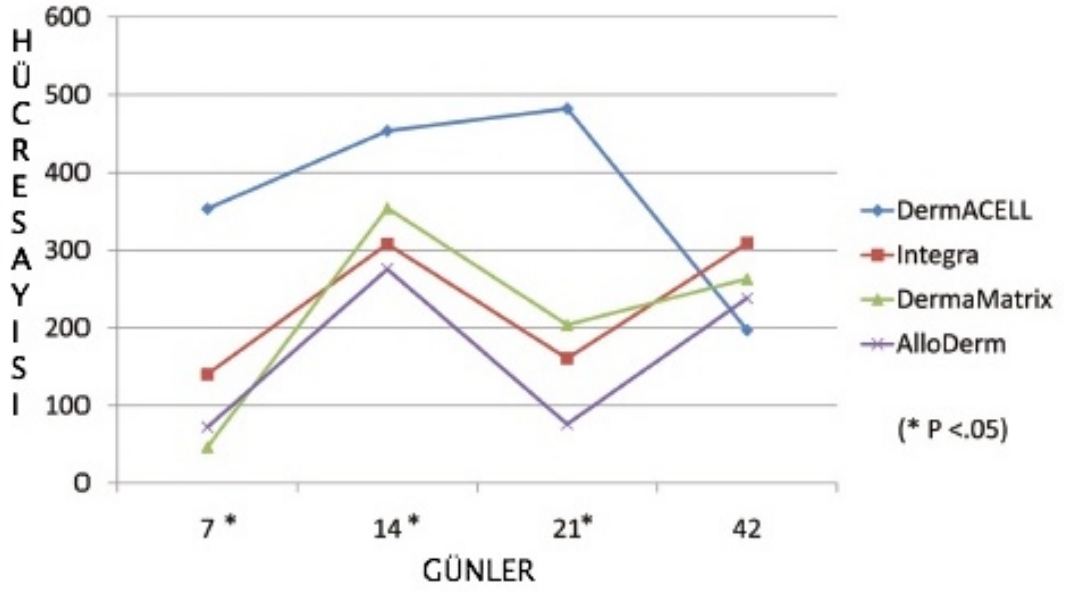
Proliferasyon evresi yeni damar oluşumu ve ekstrasellüler matriks üretimini içerir. Bu evrede yaraya fibroblast göçü olur ve kollajen sentezi başlar. Fibroblastlar aynı zamanda myofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonunu başlatırlar.

IV. Anjiogenez-Maturasyon-Yeniden Şekillenme Evresi

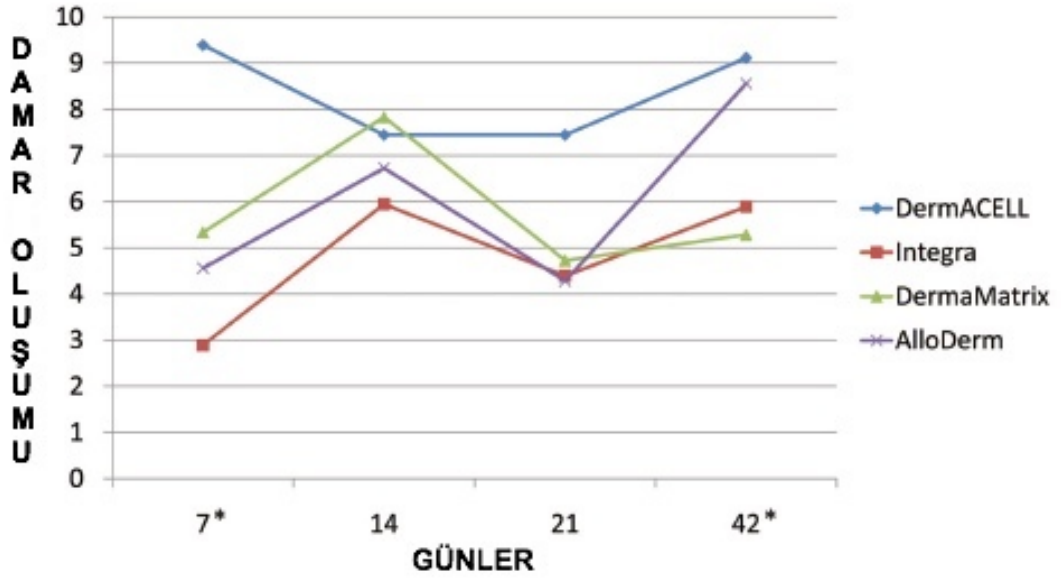
Yeni damar oluşumu ile birlikte yara iyileşme süreci maturasyon evresine girmiş olur. Maturasyon evresi ile birlikte yara özgün doku haline girmeye başlar. ECM ve immatur Tip 3 kollajen yıkılarak yara şekillenmesi devam eder. Bu evrede matür Tip 1 kollajen oluşumu görülür. Yaranın gerim kuvveti artar. Oluşmuş olan yeni damarların bir kısmı kaybolur. Bu evre gerekli olanın üretimi ve gereksiz olanın yıkımı arasındaki denge ile devam eder. Yara iyileşme sürecinin en uzun evresidir ve günler hatta aylar boyunca sürer. Bu evrede gereksiz olan kollajen yıkılmaya başlamayıp üretilmeye devam ederse aşırı fibrozis sonucu hipertrofik skar ve keloid oluşur.

Yara iyileşme sürecinin hücresel evreleri incelendikten sonra ADM içeren ürünlerin alıcı doku üzerindeki etkileri ve evreleri araştırmacılar tarafından daha iyi incelenebilir. Literatürde ADM içeren ürünlerin dokuyla girdiği histolojik etkileşimler üzerinde yapılan çalışmaların sayısında son zamanlarda artış olmuştur. Uzunismail ve ark. (36) tarafından 2008 yılında yapılan tavşan modelinin kullanıldığı çalışmada, Alloderm® ile sarılmış sliikon implantların etrafında oluşan kapsül dokusunun 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha az myofibroblast içerdiği ve kalınlığının daha ince

olduğu gösterilmiştir. Orenstein ve ark.(37), in vitro insan monosit aktivasyonu üzerine yaptıkları çalışmada, Alloderm®'in monositler ve makrofajlar tarafından salınan inflamatuvar medyatörleri anlamlı bir biçimde inhibe ettiğini göstermiştir. Bu alışma ADM'in interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve damar endoteli büyüme faktörü salınımını anlamlı biçimde azalttığını belirtmektedir. Stump ve ark.(30), primat modelinde Alloderm® sarılı implant ve Alloderm® sarılı olmayan implant etrafında oluşan kapsül dokusunu histolojik olarak incelemiştir. Bu çalışmada, 10. haftada Hematoksilen-Eozin boyaması ile elde edilen mikroskopik görüntülerde Alloderm® sarılı implant grubunda herhangi bir kapsül oluşumuna rastlanılmamıştır. Bu çalışmada ayrıca immunohistokimyasal boyama da yapılmış ve myofibroblastların Alloderm® sarılı implant etrafında daha az gözlendiği belirtilmiştir. Literatürde ADM içeren ürünlerin kapsül oluşumunu engellediğini kanıtlayan bu tür yayınlar bulunmakla birlikte bu ürünlerin alıcı dokuyla entegrasyonu veya bu ürünlerde meydana gelen yeni damar oluşumu ve hücre göçünü kesin zamanlamasıyla gösteren çalışma azdır. Capito ve ark. (38) tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ADM içeren farklı ürünler kullanılarak, yara iyileşme sürecine benzer şekilde, farklı zamanlarda meydana gelen histolojik değişimler gösterilmiştir. Deneklerden birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı haftada biyopsiler alınarak histolojik inceleme yapılmıştır. Bu çalışmada histolojik incelemede hücresel yoğunlukta, bir ürün dışında tüm ürünlerde bimodal dağılım olduğu gösterilmiştir. Biyopsiler, birinci haftada hücre yoğunluğunda artış gösterirken daha sonra azalma gözlenmiş ardından tekrar artış olmuştur (şekil-17). Yeni damar oluşumunda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (şekil-18). Sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışmada altı haftalık sürenin klinik olarak insan ömründe kısa bir süreyi temsil ettiği ve ancak ameliyat sonrası ilk birkaç günü kapsayabileceği belirtilmiştir. Dolayısıyla gözlenmiş olan hücresel yoğunlukta artışın kapsül kontraksiyonu üzerindeki etkisi tahmin edilememekle birlikte, ameliyatın ilk birkaç gününde ADM içeren ürünle alıcı doku arasındaki entegrasyonu sağlayarak enfeksiyon insidansını azaltabileceği düşünülmüştür.



Şekil-17: DermaCell dışında hücre yoğunluğunda artış daha sonra azalma ardından yeniden artış gözleniyor (38).



Şekil-18: Yeni damar oluşumu da hücre yoğunluğundakine benzer şekilde bimodal dağılım göstermektedir (38).

Garcia ve Scott (39) tarafından on sekiz dişi Yorkshire domuz modelinde yapılan çalışmada dördüncü, sekizinci ve on ikinci haftada histolojik örnekler alınmış ve yeni damar oluşumu için radyolojik değerlendirme yapılmıştır. Radyolojik değerlendirmede yeni damar

oluşumunun dördüncü haftada görüldüğü sekizinci ve on ikinci haftada artarak devam ettiği belirtilmiştir. Histolojik değerlendirme ile de aynı bulgular elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan iki farklı ADM içeren üründe histolojik değerlendirme ile dördüncü haftada gözlenen hücresel yoğunluğun sekizinci hafta arttığı on ikinci haftada azaldığı veya aynı kaldığı belirtilmiştir. Ayrıca mikroskopik inceleme ile on ikinci haftada ADM içinde yara iyileşme sürecine benzer şekilde yeniden şekillenme evresinin görüldüğü belirtilmiştir. Wang ve ark. (40) tarafından sıçan modelinde yapılan çalışmada Alloderm®'in alıcı doku hücreleri tarafından invazyonu ve sonuç olarak alıcı canlıya özgü dokuya dönüşümü farklı zaman aralıklarında gösterilmek istenmiştir. Bu çalışmada biyosiler histolojik inceleme için üçüncü, yedinci ve on dördüncü günde alınmıştır. Mikroskopik inceleme ile üçüncü günde Alloderm® etrafında görülen hücre yoğunluğunun yedinci günde Alloderm® içerisine yayıldığı, on dördüncü günde Alloderm® içerisinde yaygın olarak bulunduğu gözlenmiştir. Üçüncü gündeki hücre yoğunluğu yedinci günde üç katına, on dördüncü günde sekiz katına çıkmıştır. Çalışmada ayrıca myofibroblast sayısında, yeni damar ve yeni lenf kanalı oluşumunda zamanla artış olduğu belirtilmiştir. Çalışmada üçüncü günde gözlenen değişikliklerin yara iyileşme sürecindeki inflamasyon evresine benzer olduğundan; yedinci ve on dördüncü günde ise proliferasyon evresine benzer olduğundan bahsedilmektedir. Agrawal ve ark. (41) tarafından sıçan modelinde dört farklı ADM ürünü kullanılarak yapılan çalışmada birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı hafta biyopsi örnekleri alınmıştır. Biyopsi örneklerinde birinci haftada gözlenen hücre yoğunluğunun ikinci hafta da artarak devam ettiği; üçüncü haftada ise makrofaj hakimiyetinin lenfosit hakimiyetine döndüğü gösterilmiştir. Altıncı haftada ise incelenen dokunun yara iyileşmesinin yeniden iyileşme evresine benzer özellikler kazandığına dikkat çekilmiştir.

Tez çalışmamızda; silikon implant etrafına Belladerm® sararak kapsül oluşumu üzerindeki etkilerini araştırdık. Yukarıda da belirtildiği gibi ADM içeren birçok farklı ürün olmasına rağmen; Belladerm®'in diğerlerine göre daha yeni bir ürün olması ve Belladerm® üzerinde az sayıda deneysel araştırma olması nedeniyle deneylerimizde kullanmayı tercih ettik.

Hazırlanmış olan subpektoral cebe sadece uygun kesilmiş silikon implantın konulduğu kontrol grubu ile implant etrafına Belladerm® sarılmış modeli olan deney grubunu karşılaştırdık.

Sıçanların yaşam döngüsü 2-3 yıl arasındadır ve cerrahi sonrası iyileşme süreci diğer memelilere göre daha hızlıdır. Sıçanların; daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi kullanılan ADM ürününün histopatolojik etkilerini araştırmak için 6. haftada sakrifiye edilmesi tercih edilmiştir (38,41).

Histopatolojik değerlendirmede iki tip histokimyasal boyama kullanıldı. Bunlar sırasıyla; Hemotoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom'dur. Hematoksilen-Eozin boyaması ile kesitler dahilinde silikon implant etrafında oluşan polimorfonükleosit hücre yoğunluğu, mononükleer lökosit hücre yoğunluğu ve neovaskülarizasyon gibi genel bulgular incelendi. Kollajen liflerin miktarı, fibrozis ve kronik inflamasyon gibi bulguları değerlendirmek için Masson-Trikrom boyaması yapıldı. İstatiksel analiz için benzer çalışmalarda kullanılan histolojik skorlama sistemi kullanıldı. Örneğin; silikon implant etrafındaki kollajen dokusu kalınlığı 0-50 mikrometre ise 1(+), 50-100 mikrometre ise 2(++), 100-150 mikrometre ise 3(+++), 150-200 mikrometre ise 4(++++) olarak puanlandı. İnflamasyon, polimorfonükleer hücreli lenfosit ve monosit sayımı değerlendirilmesinde hücre sayıları bakılan alanın %0-15'ini kaplıyorsa 0, %15-30'unu kaplıyorsa 1(+), %30-45'ini kaplıyorsa 2(++), %45-60'ını kaplıyorsa 3(+++) olarak puanlandı. Kontrol grubu ve deney grubu karşılaştırıldığında, PMN hücreli lenfosit yoğunluğu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,93$). Her iki grup arasında monosit yoğunluğu karşılaştırıldığında deney grubunda kontrol grubuna göre daha fazla monosit infiltrasyonu gözlenmiştir ($p=0,26$). Her iki grup arasında inflamasyon yoğunluğu açısından karşılaştırma yapıldığında deney grubunda daha fazla inflamasyon yoğunluğu saptanmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubu ve deney grubu karşılaştırıldığında, histolojik incelemede, deney grubunda silikon konmuş kavite etrafında daha kalın kollajen dokusu izlenmiştir ($p=0,005$). Deney grubunda tüm deneklerde Belladerm®'in rezorbsiyona uğramadığı histolojik incelemeyle gösterilmiştir. Deney grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; Belladerm® etrafında oluşan kapsül dokusunun

daha ince ve non-fibrotik olduğu görülmüştür. Oluşan bu kapsül dokusunda monosit hücre ağırlıklı minimal inflamasyon gözlenmiştir.

Tez çalışmamıza başlamadan önce, ADM kullanımının silikon implant konulmuş hastalarda kapsül kontraksiyonu üzerine olumlu etkilerini gördüğümüz klinik tecrübelerimize dayanarak oluşturduğumuz deney grubunda, Belladerm®'in kapsül kontraksiyonunu engelleyeceğini varsaydık. Ancak histolojik inceleme ile deney grubunda kronik inflamasyon hücrelerinin yoğunluğu, daha kalın kollajen dokusu ve yeni damar oluşumu gözlenince kapsül kontraksiyonunun patogenezi üzerine yoğunlaştık. Çalışmamızda deney grubunda tüm deneklerde daha kalın kollajen dokusu gözlenmesini implant etrafına sarılmış olan Belladerm®'in rezorbsiyona uğramadığını kanıtlayan bir veri olarak görüyoruz. İnflamasyon hücrelerinin yoğunluğunu ve yeni damar oluşumlarını ise Belladerm®'in dokuyla hızlı entegrasyona girdiğini ve çevre dokulara vasküler yatak oluşturduğunu kanıtlayan bir veri olarak görüyoruz. Çalışmamızda gösterdiğimiz entegrasyon ve yeni damar oluşum süreci, kapsül kontraksiyonu patogenezinde gözlenen en önemli ve faydalı süreçtir. Bu sürecin varlığının, meme cerrahisi pratiğinde, kullanılan implant etrafında daha az kapsüller kontraksiyon oluşturacağına inanılmaktadır (44). Histolojik inceleme ile elde ettiğimiz verilerin daha önce hayvan modeli üzerinde çalışılmış olan araştırmalarda elde edilen verilerle benzer olduğunu gördük (38-43). Elde ettiğimiz veriler literatürdeki diğer çalışmalarda elde edilen verilerle birleştirildiğinde kapsül kontraksiyonu patogenezinin yara iyileşme sürecinde görülen dinamik değişikliklerle benzer olduğunu gördük ve kapsül kontraksiyonu patogenezinin yorumlamak için yara iyileşmesini ana model olarak kullandık.

Kapsül kontraksiyonu klinik uygulamalarda iki farklı zamanda karşımıza çıkar. Bunlardan birincisi, kötü cerrahi teknik ve uygunsuz steril koşullara bağlı görülen erken dönem komplikasyon; ikincisi ise implanta karşı oluşan kronik inflamasyona bağlı görülen geç dönem komplikasyondur (10). Kapsül kontraksiyonu klinik pratiğimizde gelişen cerrahi teknikler ve antibiyotik solüsyonları ile implantın yerleşeceği cebin yıkanması gibi yöntemlerle günümüzde erken dönem komplikasyon olarak pek karşımıza

çıkılmaz. Ancak kapsül kontraksiyonu hala geç dönem komplikasyon olarak klinik pratiğimizde karşılaştığımız bir komplikasyondur. Hastalar bu komplikasyonun sonucu ilk ameliyattan yıllar sonra implantın değiştirilmesi veya çıkarılması için başvurmaktadır. Tez çalışmamızda elde edilen veriler Belladerm®'in geç dönem kapsül kontraksiyon üzerine etkisi hakkında bilgi vermemektedir. Biyomateryaller dokuyla entegre olduktan sonra yeniden şekillenme evresine girerler. Bu evrede; alıcı doku tarafından inflamatuvar hücreler yıkılarak skar oluşumu gerçekleşir ya da yıkım yetersiz kalarak devamlı inflamasyon hali gelişip çevrede kapsül oluşumu gerçekleşir (44). Tez çalışmamızda deneklerden altıncı haftada histolojik inceleme alınarak Belladerm®'in nihai kapsül oluşumuna etkisi gösterilememiştir. Tez çalışmamız altı haftalık bir sürenin kapsül oluşumu için kısa bir süre olduğunu ve Belladerm®'in nihai kapsül oluşturup oluşturmayacağını kanıtlamak için daha uzun süreli bir deneyin yapılması gerektiğini bize göstermiştir.

Tez çalışmamızda yukarıdaki verileri elde ettikten sonra ADM kullanımının kapsül oluşumu üzerine etkileri hakkında yara iyileşme süreci ana model alınarak bazı varsayımlarda bulunmak gerekebilir. Hipertrofik skar ve keloid oluşumu gibi anormal yara iyileşmesi patolojilerinde inflamatuvar evreden proliferasyon evresine geçişte makrofajlardan fazlaca sitokin salındığı bilinmektedir. Ayrıca bu fazla salınımın hipertrofik skar ve keloid oluşumunda anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir. Yeniden şekillenme evresinde de özellikle Tip1/Tip 3 kollajen oranının artmış olması ve ECM bileşenlerinin kaotik regülasyonu dikkati çekmektedir (45). Başka bir çalışmada ise ADM kullanılan sıçanlarda kapsül dokusunun farklı fenotipte makrofaj içerdiği gösterilmiştir (41). Tez çalışmamızda immunohistokimyasal boyama kullanılmadığı için yeniden şekillenme evresinde sürecin kapsül oluşumuna mı ya da tam tersi normal skar oluşumuna mı yol açacağı hakkında kesin bilgi edinilememiştir. Ancak patolojik yara iyileşmesi model alınarak, kapsül kontraksiyonu etiyolojisinde sadece implant ve ADM içeren ürünlerin özellikleri değil aynı zamanda implant ile doku arasında mekanik

etkileşimin, kişinin genetik, metabolik, dolaşımsal, immunolojik özelliklerinin ve çevresel faktörlerin de rol aldığını varsayabiliriz.

Tez çalışmamızın avantajları arasında Belladerm®'in ADM içeren diğer ürünlere göre daha yeni bir ürün olması ve üzerinde fazla araştırma yapılmamış olması sayılabilir. Çalışmamızın başlıca dezavantajları ise histolojik inceleme için seçilen sürenin geç dönem komplikasyon olan kapsül kontraksiyonu için yeterli bilgiyi sağlayamaması ve histolojik örneklerde immunohistokimyasal boyama kullanılmaması olarak özetlenebilir.

Amerikan Plastik Cerrahi Derneği'nin verilerine göre ABD'de 2011 yılında yüz binin üzerinde meme rekonstrüksiyonu ameliyatı yapılmış ve bunların yüzde yetmişbeşinden fazlasında doku genişletici implant kullanılmıştır (39). Son on yılda klinik uygulamalarımızda kadavradan veya Belladerm® gibi canlı insan donörlerinden elde edilen allogreftlerin kullanımı dramatik olarak artmıştır. ABD'de her yıl bir milyonun üzerinde allogreft kullanıldığı tahmin edilmektedir (39). Tez çalışmamızda Belladerm® ile sarılı implant etrafındaki kapsül dokusu histolojik olarak incelenerek klinik uygulamalarımıza katkıda bulunmak ve kapsül kontraksiyonu patogenezi ile yara iyileşme süreçlerini eşleştirerek gelecekte yapılacak çalışmalara model oluşturmak istedik. Sonuç olarak; tez çalışmamızda Belladerm®'in rezorbsiyona uğramadığı ve dokuyla entegrasyona girdiği deneysel olarak kanıtlanmış oldu. Ancak geç dönem kapsül kontraksiyonu oluşumu üzerine etkisi hakkında bilgi edinemedik. Geç dönem kapsül kontraksiyonu oluşumunun kesin patogenezi için daha ileri, histokimyasal boyamaların kullanıldığı ve uzun süreli takip gerektiren deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Baxter RA. Acellular dermal matrices in breast implant surgery: Defining the problem and proof of concept. *Clin Plastic Surg* 2012; 39: 103-12.
2. Lebovic GS. Oncoplastic surgery: Blending science and art. In: Urban C, Rietjens M (eds). *Oncoplastic and reconstructive breast surgery*. Springer; 2013. 3-11
3. Biçer A. Mastektomi Sonrası Meme Onarımlarının Değerlendirilmesinde Kullanılabilecek Parametreler (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2010.
4. Manganiello A, Hoga LA, Reberte LM, et al. Sexuality and quality of life of breast cancer patients post mastectomy. *Eur J Oncol Nurs* 2011;15:167–72.
5. Medina FH, Garcia-Alvarez MN, Rojas GP, et al. Body image perception and quality of life in patients who underwent breast surgery. *Am Surg* 2010;76:1000–5.
6. Rzepa T, Grzesiak W, Zaborski D, et al. Physical attractiveness and self- assessment before and after breast augmentation. *Ann Plast Surg* 2014;72:618-24.
7. Jones G. The use of acellular dermal matrices in implant- based breast reconstruction. In: Urban C, Rietjens M (eds). *Oncoplastic and reconstructive breast surgery*. Springer; 2013. 227-34.
8. Spear SL, Murphy DK, Slicton A, Walker PS. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:8S–16S.
9. Cunningham B, McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33:440–4.
10. Namnoum JD, Mayer HR. The role of acellular dermal matrix in the treatment of capsular contracture. *Clin Plastic Surg* 2012;39: 127-36.
11. Gamboa-Bobadilla GM. Implant breast reconstruction using acellular dermal matrix. *Ann Plast Surg* 2006;56:22–5.
12. Salzberg CA. Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm). *Ann Plast Surg* 2006;57:1–5.
13. Zienowicz RJ, Karacaoglu E. Implant-based breast reconstruction with allograft. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:373–81.
14. Breuing KH, Colwell AS. Inferolateral AlloDerm hammock for implant coverage in breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2007;59:250–55.
15. Robert CF, Thomas AM. Structure and function of the skin. In: Guyuron B, Eriksson E, Persing JA (eds). *Plastic surgery: Indications and practice*. W.B. Saunders Company; 2008. 105-12.
16. Hart SE. A primer of collagen biology: Synthesis, degradation, subtypes and role in Dupuytren's Disease. In: Eaton C (ed). *Dupuytren's Disease and related hyperproliferative disorders*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 131-42.

17. Berger CL, Vasquez JG, Shofner J, et al. Langerhans cells: Mediators of immunity and tolerance. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38:1632–6.
18. Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. *Dermatol Clin* 2006; 24:291–6.
19. Ibrahim AM, Ayeni OA, Hughes KB, et al. Acellular dermal matrices in breast surgery: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2013;70:732-38.
20. Macadam SA, Lennox PA. Acellular dermal matrices; Use in reconstructive and aesthetic breast surgery. *Can J Plast Surg* 2012;20 75-89.
21. Adams WP Jr. Capsular contracture: What is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *Clin Plast Surg* 2009;36:119-26.
22. U.S. Food and Drug Administration. Summary of safety and effectiveness data: [http:// www.fda.gov/cdrh/pdf3/p0.30053b.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/p0.30053b.pdf). and [http:// fda.gov/cdrh/pdf2/p020056b.pdf](http://fda.gov/cdrh/pdf2/p020056b.pdf). (erişim tarihi: Ekim, 2007).
23. Spear SL, Murphy DK, Slicton A, et al. For the Inamed silicone breast implant US Study Group. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:8S.
24. Cunningham B. The Mentor core study on silicone MemoryGel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:19S.
25. Duncan DI. Correction of implant rippling using allograft dermis. *Aesthetic Surg J* 2001;21:81-4.
26. Baxter RA. Intracapsular allogenic dermal grafts for breast implant-related problems. *Plast Reconstr Surg* 2003;112;1692-6.
27. Rosso F, Giardano A, Barbarisi M, et al. From Cell-ECM interactions to tissue engineering. *J Cell Physiol* 2004;199:174-80.
28. Sandor M, Xu H, Connor J, et al. Host response to implanted porcine derived biologic materials in a primate model of abdominal wall repair. *Tissue Eng* 2008;14;2021-31.
29. Schmitz M, Bertram M, Kneser U, et al. Experimental total wrapping of breast implants with acellular dermal matrix: A preventive tool against capsular contracture in breast surgery? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66: 1382-9.
30. Basu CB, Jeffers L. The role of acellular dermal matrices in capsular contracture: a review of the evidence. *Plast Reconstr Surg* 2012;130: 118S-24S.
31. Ayeni OA, Ibrahim AM, Lin SJ, Slavin SA. Acellular dermal matrices in breast surgery: tips and pearls. *Clin Plast Surg* 2012;39:177-86.
32. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, et al. Histologic analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials* 2003;24:1101–9.
33. Wyatt LE, Sinow J, Wollman JS, et al. The influence of time on human breast capsule histology: Smooth and textured silicone-surfaced implants. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1922–31.
34. Gantwerker EA, Horn DB. Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2011;19: 441-53.
35. Rodero MP, Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;25:643–53.
36. Uzunismail A, Duman A, Perk C, et al. The effects of acellular dermal

- allografts (AlloDerm) interface on silicone related capsule formation: Experimental study. *Eur J Plast Surg* 2008;31:179–85.
37. Orenstein SB, Qiao Y, Kaur M, et al. Human monocyte activation by biologic and biodegradable meshes in vitro. *Surg Endosc* 2010; 24:805–11.
 38. Capito AE, Tholpady SS, Agrawal H, et al. Evaluation of host tissue integration, revascularization and cellular infiltration within various dermal substrates. *Ann Plast Surg* 2012; 68: 495-500.
 39. Garcia O Jr, Scott JR. Analysis of acellular dermal matrix integration and revascularization following tissue expander breast reconstruction in a clinically relevant large-animal Model. *Plast Reconstr Surg* 2013;131: 741-51.
 40. Wong AK, Schonmeyr B, Singh P, et al. Histologic analysis of angiogenesis and lymphangiogenesis in acellular human dermis. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:1144-52.
 41. Agrawal H, Tholpady SS, Capito E, et al. Macrophage phenotypes correspond with remodeling outcomes of various acellular dermal matrices. *J Regen Med* 2012; 1: 51-9.
 42. Lamme EN, van Leeuwen RT, Mekkes JR, et al. Allogenic fibroblasts in dermal substitutes induce inflammation and scar formation. *Wound Repair Regen* 2002;10:152-60.
 43. Lamme EN, van Leeuwen RT, Bransma K, et al. Higher numbers of autologous fibroblasts in an artificial dermal substitute improve tissue regeneration and modulate scar tissue formation. *J Pathol* 2000;190: 595-603.
 44. Maxwell GP, Gabriel A. Current concepts in revisionary breast surgery. In: Nelligan PC, Grotting JC (eds). *Plastic surgery: breast*. Elsevier-Saunders; 2013.67-80.
 45. Huang C, Murphy GF, Akaishi S, Ogawa R. Keloids and hypertrophic scars: Update and future directions. *Plas Reconstr Surg Glob Open* 2013;1:e25.

TEŞEKKÜR

Uzun ve meşakkatli eğitimim boyunca, birikimlerini bizden esirgemeyen; hoşgörüsü ve düşünce tarzıyla bizlerin önünü açan, bilimsel düşünmeyi öğrenmemde en büyük paya sahip, tez danışmanım ve Sevgili Hocam Sayın Prof.Dr. Serhat Özbek'e,

Eğitimimiz boyunca mesleki bilgi birikimlerini titizlikle bizle paylaşan, sabırla üzerimize eğilen ve ihtiyacımız olduğu her anda yanımızda olan başta Sayın Prof. Dr Ramazan Kahveci, Sayın Prof. Dr. Güzin Yeşim Özgenel ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Selçuk Akın olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve çalışanlarına,

Tez çalışmamla bizzat ilgilenerek, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Sevgili Hocam Doç. Dr. Şaduman Balaban Adım'a ve tez yapım aşamasında beraber çalıştığım başta Vet. Dr. Faruk Küçükyıldız'a ve Deney Hayvanları Beslenme ve Yetiştirme Merkezi çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, tüm hemşire ve tüm yardımcı personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde, büyük emekleri olan aileme ve aramızdan çok erken yaşında ayrılan, anısını hiçbir zaman unutmadığım merhum büyükbabam Mehmet Aydın Erbey'e sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Mehmet Can Şakı
Bursa-2014

ÖZGEÇMİŞ

10.04.1983 tarihinde Gaziantep'te doğdum. İlköğretimimi Gaziantep Kolej Vakfı İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Ortaokul eğitimimi Gaziantep Anadolu Lisesi'nde, lise eğitimimi ise Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime eğitim dili İngilizce olacak şekilde başladım. 2005 yılında bir aylığına Fransa'da kadın hastalıkları ve doğum kliniği rotasyonu yaptım. 2007 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2007-2008 yılları arasında Ağrı Patnos Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetimin bir kısmını tamamladım. 2008 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Bekârım ve ileri düzeyde İngilizce bilmekteyim.