



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi
Anabilim Dalı

METİLEN MAVİSİ İLE BOYANMIŞ SİLİKON İMPLANTLARDA
KAPSÜL OLUŞUMU

DeneySEL Çalışma

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abbas Najimaldin Muhsun Al-BAYATI

ANKARA, 2020



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi
Anabilim Dalı

METİLEN MAVİSİ İLE BOYANMIŞ SİLİKON İMPLANTLARDA
KAPSÜL OLUŞUMU

DeneySEL Çalışma

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abbas Najimaldin Muhsun Al-BAYATI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nilgün M. ERTAŞ

ANKARA, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sırasında tecrübelerinden faydalandığım, bana farklı düşünmeyi öğreten, teorik ve pratik açıdan en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, akademik hayatta bulunduğum tüm süreçte ve bilimsel yazı yazmakta yardımını gördüğüm, profesyonel anlamda kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Nilgün M. Ertaş'a en samimi ve içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Doğru hasta yaklaşımı ve centilmenliği öğreten, benden destek ve güleryüzünü esirgemeyen, cerrahi nosyon kazandırarak yetişmemede büyük emeği olan, Plastik Cerrahi sanatını öğrendiğim sayın hocam Prof. Dr. Çağrı Ahmet Uysal'a,

Tezimin deneysel kısmında yardımlarını esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan çekinmeyen, uzmanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim değerli Dr. Öğr. Üyesi Dr. Burak Özkan'a,

Çalışmam süresince klinikte yokluğumu hissettirmeyen ve desteğini her zaman hissettiğim asistan arkadaşım Dr. Kadri Akıncı'ya, asistanlık sürecinin ilk yarısında birlikte dostluk ve dayanışma içinde çalıştığım sevgili kıdemlilerim Op. Dr. Atilla A. Eyüboğlu'na ve Op. Dr. Azer Zeynalov'a,

Tezimin histopatolojik incelemeler bölümüne özenli çalışmaları ile katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Dr. Alev Ok Atılğan'a,

Tezimin biyoistatistik değerlendirmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Ersin Öğüş ve Uzm. Tuğçe Şençelikel'e,

Sağladıkları güzel çalışma ortamı nedeniyle Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda çalışan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli Melike Koçyiğit hemşire hanım'a, sevgili Endercan Zeyrek hemşire hanım'a ve çok kıymetli bölüm sekreterimiz Emine Sincanoğlu'na,

Varlıklarıyla bana her zaman moral veren bu günlere gelmemi sağlayan, kendilerine hiçbir şükran ve teşekkürün yetmeyeceğini bildiğimi başta sevgili annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abbas Albayati

ÖZET

Günümüzde mastektomi sonrası meme onarımları en sık protez ile yapılmaktadır. Bu hastalarda eş zamanlı yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinde sıklıkla metilen mavisi (MM) kullanılmaktadır. MM'sinin inflamatuvar etkisinden dolayı meme implant etrafında oluşan kapsülün üzerinde olumsuz bir etki yapabilmektedir. Çalışma deneysel ortamda MM'nin implantların etrafında oluşan kapsül üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak için yapıldı.

Çalışmada 250-300 gram ağırlığında 32 adet Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Her grupta 8'er denek olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu. Tüm hayvanların sırt bölgelerinde Panniculus Carnosus (PC) kası altında 1x1 cm'lik cepler içerisine 1 adet 1 cm³ implant yerleştirildi. Birinci kontrol grubunda oluşturulan ceplerin içerisine herhangi bir madde enjekte edilmeden kapatıldı. İkinci kontrol grubunda oluşturulan ceplerin içerisinde 0,1 ml %0.9 izotonik sodyum klorür verildi. Üçüncü ve dördüncü deney grubunda oluşturulan ceplerin içerisine sırasıyla 0,1 ve 0,2 ml MM verildi. Operasyonun 60. gününde kapsül dokusu ve silikon implantlar ayrı ayrı çıkarıldı. Kapsül oluşumu hem makroskopik hem de mikroskopik olarak değerlendirildi. Histolojik incelemede inflamasyon, vaskülarizasyon ve fibrozis şiddetine ek olarak kapsül kalınlığı ölçüldü. Kapsül kalınlığı her bir hayvanda ölçülen implantların dorsal, ventral ve lateral kalınlıkların 5 farklı bölgesinden alınan değerlerin ortalaması olarak hesaplandı. İnflamasyon, vaskülarizasyon ve fibrozis şiddeti kesitler içerisinde kapladığı alana göre 0'dan 4'e kadar derecelendirildi.

Kapsül kalınlığı açısından Grup I-III, grup I-IV, grup II-III ve grup II-IV arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,004; p=0,024; p=0,001; p=0,009).

Gruplar arasında inflamasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,093). III. grubun %50'si orta derecede, %37,5'unda şiddetli derecede ve %12,5'unda hafif derecede inflamasyon görülmüştür. Benzer şekilde IV. grubun %62,5'unda orta derecede görünürken, %25'inde şiddetli derecede ve %12,5'unda hafif derecede inflamasyon gözlenmiştir. Grup I'de %57,1'inde hafif, %42,9'unda orta derece, grup II'de %71,4'unda hafif, %28,6'sında orta derecede inflamasyon gözlenmiştir. Bu gruplarda şiddetli derecede inflamasyon gözlenmemiştir.

Gruplar arasında vasküler proliferasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,014). Grup I ve grup II %85,7'inde 10'dan az, %14,3'ünde 10-20 arası damar kesiti gözlenmiştir. Bu gruplarda 20'dan fazla damar kesiti gözlenmemiştir.

Üçüncü grubun %62,5'u 10-20 arası damar kesiti, %25'inde 20'den fazla damar kesiti görülmüştür. Benzer şekilde dördüncü grubun %62,5'unun 10-20 arası damar kesiti görünürken, %12,5'unda 20'den fazla damar kesiti ve %25'inde 10'dan az damar kesiti gözlenmiştir.

Gruplar arasında fibrozis durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Grup III ve grup IV hayvanların %75'inde şiddetli derecede, %25'inde orta derecede fibrozis görülürken, hafif derecede fibrozis hiç gözlenmemiştir. Grup I'deki deneklerde %57,1 orta derecede, %42,9 hafif derecede, grup II'dekilerde %42,9'unda orta derece, %57,1'inde hafif derecede fibrozis gözlenmiştir. Bu gruplarda şiddetli derecede fibrozis gözlenmemiştir.

Bu çalışmada metilen mavisinin kapsül kontraktürü üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Metilen mavisinin implant cebi içerisine verilmesi kapsül kalınlığını, inflamasyon, vaskülarizasyon ve fibrozisi artırarak kapsül kontraktürü riskini artırmaktadır. Kapsül kontraksiyonu enjekte edilen metilen mavisinin dozundan etkilenmemektedir.

Anahtar kelimeler: metilen mavisi, kapsül kontraktürü, meme implantı, meme rekonstrüksiyonu.

ABSTRACT

Recently, most of immediate breast reconstruction following mastectomy is being carried out with use of silicon implants. In these patients, methylene blue is being used for the detection of sentinel lymph node. The inflammatory effect of methylene blue (MB) can exert a negative effect on the capsule formed around breast implants. This experimental study was performed to determine whether methylene blue can aggravate capsular contracture or not following breast reconstruction.

In this study, a total of 32 Sprague Dawley rat weighing between 250-300 grams were used. These rats were grouped equally into 4 groups. Custom made silicone implants in the size of 1 cm³ are placed under panniculus carnosus muscle on the back of animals. In the first control group, the incision was closed without performing any additional procedure. In the second control group, 0.1 ml of 0.9% normal saline was instilled into the pocket, before the incision was closed. In the third and fourth study groups, 0.1 and 0.2 ml of 1% MB was injected into the pocket, respectively. On postoperative day 60, silicon implants and capsular tissue were extracted. Capsule formation was evaluated both macroscopically and microscopically. Histologic evaluation included were, in addition to capsule thickness, inflammation, neovascularization and fibrosis gradients. Capsule thickness was measured as a mean of five different points on ventral, dorsal and lateral aspects of each implant in each group. The severity of inflammation, vascular proliferation and fibrosis were evaluated from 0 to 4 based on the gradient of each in a given slide.

Regarding capsule thickness, there was a statistically significant differences between groups I-III, I-IV, II-III and II-IV ($p=0,004$; $p=0,024$; $p=0,001$; $p=0,009$, respectively).

Although there was more of moderate and severe inflammation gradient in groups III and IV, there was no significant difference regarding inflammation severity between control and study groups.

In respect of vascular proliferation, there was an statistically significant difference in between control and study groups ($p=0,014$). Similarly, fibrosis gradients were higher in both groups III and IV ($p<0,001$).

There was visible increase in inflammatory cells, new vessel formation and fibrosis gradients beside increased capsule thickness in groups treated with MB.

In this study; we proved that injection of methylene blue around silicone implants is enhancing the formation of capsular contracture. In this case, the degree of contracture is independent on the dose given.

Key words: breast reconstruction, capsular contracture, methylene blue, silicone implants.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
İçindekiler Dizini.....	vi
Kısaltmalar.....	ix
Tablolar Dizini.....	xi
Şekiller Dizini.....	xii

1. Giriş ve amaç

2. Genel bilgiler

2.1 Meme kanseri

- 2.1.1 Genel bilgiler
- 2.1.2 Etiyoloji
- 2.1.3 Klinik belirtiler
- 2.1.4 Tanı yöntemleri
- 2.1.5 Tedavi

2.2 Meme protezi

- 2.2.1 Tarihçe
- 2.2.2 Şişirilebilir implantlar
- 2.2.3 İçleri doldurulan implantlar
- 2.2.4 Çift lümenli implantlar
- 2.2.5 İmplantların yüzeyi

2.3 Meme rekonstrüksiyonu

- 2.3.1 Genel bilgiler
- 2.3.2 İmplant ile meme rekonstrüksiyonu
- 2.3.3 Doku genişletici ile meme rekonstrüksiyonu
- 2.3.4 Otolog meme rekonstrüksiyonu

2.4 Metilen mavisi

- 2.4.1 Genel bilgiler
- 2.4.2 Terminoloji

- 2.4.3 Kimyasal ve fiziksel özellikler
- 2.4.4 Üretim
- 2.4.5 Tıbbi kullanım
- 2.4.6 İlaç dozu
- 2.4.7 Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım
- 2.4.8 Genel yan etkiler
- 2.5 Sentinel lenfadenektomi
- 2.6 Kapsül kontraktürü
 - 2.6.1 Genel bilgiler
 - 2.6.2 Patofizyoloji
 - 2.6.3 Klinik sınıflandırma
 - 2.6.4 Histolojik sınıflandırma
 - 2.6.5 Tanı ve görüntüleme
 - 2.6.6 Tedavi
 - 2.6.7 Sıçanda kapsül kontraktürü modeli
- 3. Gereç ve yöntem**
 - 3.1 Denekler
 - 3.2 Deney hayvanlarının gruplandırılması
 - 3.3 Deney hayvanların bakımı
 - 3.4 Deneyde kullanılan malzemeler
 - 3.5 Silikon blokların hazırlanması
 - 3.6 Cerrahi işlem
 - 3.7 Makroskopik değerlendirme
 - 3.8 Mikroskopik incelemeler
 - 3.9 İstatistiksel yöntem
- 4. Bulgular**
 - 4.1 Makroskopik bulgular
 - 4.2 Histolojik değerlendirme sonuçları
 - 4.2.1 Kapsül kalınlığı
 - 4.2.2 İnflamatuvar reaksiyon

4.2.3 Vasküler proliferasyon

4.2.4 Fibröz

5. Tartışma

6. Sonuç

7. Referanslar

KISALTMALAR

α-SMA	Alpha Smooth Muscle Antibody (düz kas antikoru)
ADM	Aselüler Dermal Matriks
Ark.	Arkadaşları
BRCA	BReast CAncer gene
C	Celsius
CD	Farklanma kümeleri (clusters of differentiation)
cm	Santimetre
D	Dorsal
DiEP	Derin İnferior Epigastrik Arter Perforatör Flebi
FDA	Food and Drug Administration
Gy	Gray
H&E	Hematoksilen ve eosin
HER2	Human Epidermal Growth Factor 2
ISB	Isosulfan blue
kg	Kilogram
KK	Kapsül Kontraktürü
L	Lateral
LD	Latissimus Dorsi Flebi
mg	Miligram
mL	Mililitre
MM	Metilen Mavisi
MR	Manyetik Rezonans Görüntülemesi
ng	Nanogram
p	P değeri
PC	Panniculus Carnosus
RT	Radyoterapi
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

t1/2	Yarılanma ömrü
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta
TRAM	Transverse Rectus Abdominis Muscle Flebi
US	Ultrason
V	Ventral
µm	Mikrometre

TABLÖLAR

- Tablo 1: Baker'in kapsül kontraktürünün klinik sınıflandırması
- Tablo 2. Wilflingseder'in kapsül kontraktürünün histolojik sınıflandırması
- Tablo 3. Deneysel çalışmanın zaman/yöntem özeti
- Tablo 4. Denejde kullanılan farmakolojik maddeler
- Tablo 5. Denejde kullanılan malzemeler
- Tablo 6. Grup I sıçanların kapsül kalınlıklarının ortalaması
- Tablo 7. Grup II sıçanların kapsül kalınlıklarının ortalaması
- Tablo 8. Grup III sıçanların kapsül kalınlıklarının ortalaması
- Tablo 9. Grup IV sıçanların kapsül kalınlıklarının ortalaması
- Tablo 10. Gruplarda dorsal ve ventral kapsül kalınlıklarının ortalaması
- Tablo 11. Gruplar arasında kapsül kalınlıklarının ortalaması
- Tablo 12. İnflamasyon şiddeti
- Tablo 13. Vasküler proliferasyon
- Tablo 14. Fibrozis şiddeti

ŞEKİLLER

Şekil 1: Metilen mavisinin formülü

Şekil 2: Kapsül kontraktürünü etkileyen faktörler

Şekil 3: A: Silikon blok. B: Küp şeklinde hazırlanan silikon parçası

Şekil 4: Cerrahi işlemin çizimi, insizyon yeri, diseksiyon sahası ve silikon cebi

Şekil 5: Sıçanda cerrahi teknik planlaması

Şekil 6: Pannikulus carnosus kas altı planı

Şekil 7: İmplantın yerleştirilmesi

Şekil 8: A: MM cep içi enjeksiyonu

B: MM ampülü

C: Enjeksiyon için kullanılan insulin enjektörü

Şekil 9: İmplantın yerleştirilmesi sonrası görünümü

Şekil 10: İmplantların çıkarılması

Şekil 11: İmplantın deri yapışıklığının lateral görüntüsü,

A: Grup II

B: Grup III

Şekil 12: MM enjekte edilen hayvan grubundaki boya 2. ayda implant yerleştirme tüneli boyunca devam etmektedir

Şekil 13: Silikon çıkarılması esnasında görülen çevre dokularda yapışıklık

A: Grup III

B: Grup II

Şekil 14: İmplantların üzerindeki kapsülün makroskopik görüntüsü

A: Grup I

B: Grup II

C: Grup III

D: Grup IV

Şekil 15: Grup I'deki ratta gözlenen kapsül yırtığı ve defekti

Şekil 16: Kapsül dokusunda MM içeren silikon partikülü (H&E boyama, x200 orijinal büyütme)

Şekil 17: Grupları arasındaki kapsül kalınlıkları (H&E boyama, x40 orijinal büyütme)

A: Grup I

B: Grup II

C: Grup III

D: Grup IV

Şekil 18: Gruplar arası kalınlıkların ortalaması

Şekil 19: A: Hafif derece inflamasyon

B: Orta derecede inflamasyon

C: Şiddetli derecede inflamasyon (H&E boyama, x40 orijinal büyütme)

Şekil 20: A: Hafif derece vasküler proliferasyon

B: Orta derecede vasküler proliferasyon

C: Şiddetli derecede vasküler proliferasyon (H&E boyama, x200 orijinal büyütme)

Şekil 21: A: Hafif derecede fibrozis

B: Orta derecede fibrozis

C: Şiddetli derecede fibrozis (Masson-Trikrom boyama, x40 orijinal büyütme)

Şekil 22: Meme rekonstrüksiyonu sonrası 3. ayda implant çıkarılmasında görülen implantın rengi ve meme flebinde gözlenen deri nekrozu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İmplant ile meme augmentasyonu veya meme rekonstrüksiyonu vakalarında, implantların kullanılmaya başlandığı son elli yılda dramatik bir artış gözlenmiştir. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde meme rekonstrüksiyonu en sık yapılan beş rekonstrüktif ameliyat arasında yer almıştır [1]. Meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda beden imaj algısı, seksüel fonksiyonlar ve hayat kalitesinde iyileşmeler gözlenmiştir [2]. Bu sebepten dolayı, hastanın tam iyilik halini sağlamak amacıyla, komplikasyonların en az görüldüğü ve sonuçların optimal olduğu başarıyı elde etmek şarttır.

Meme kanseri ve malign melanomda lenf haritalaması ve sentinel lenfadenektomi standart bir evreleme ve tedavi yöntemidir. Sentinel lenf nodu tanınmasında en sık radiokoloid ve isosulfan mavisi kullanılmıştır. Son zamanlarda metilen mavisi (MM) geçerli bir alternatif olarak ileri sürülmüştür. İsosulfan mavi boyasına eşdeğer başarı göstermesi ve daha ucuz olması MM'nin avantajları arasındadır.

Günümüzde mastektomi sonrası meme onarımları en sık protez ile yapılmaktadır. Bu hastalarda sentinel lenfadenektomi yapılırken MM enjeksiyonu kullanılmaktadır. MM'sinin inflamatuvar etkisinden dolayı meme implantı etrafında oluşan kapsülün üzerinde olumsuz bir etki yapabilmektedir. MM, özellikle derinin yüzeysel tabakalarına enjekte edildiğinde, deri nekrozu ve inflamasyon yaptığı dikkat çekmiştir [3]. Literatürde mastektomi sonrası 9. ayda MM'ne bağlı olduğunu düşünülen şiddetli kapsül kontraktürü vakası rapor edilmiştir [4]. Ancak literatürde MM ile kapsül oluşumu arasındaki ilişkiyi tartışan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. (2019 yılı Şubat ayında "meme" ve "implant" veya "silicon" ve "capsule" veya "capsular" ve "contracture" ve "methylene blue" anahtar kelimelerinin birlikte kullanılması ile, "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>" internet sitesinden PubMed veritabanını kullanarak tarama yapıldı).

Çalışmamızın amacı deneysel ortamda MM ile boyanan implantların etrafında oluşan kapsülün makroskopik ve histopatolojik olarak araştırılarak değişikliklerin ortaya konulmasıdır. Daha sonra metilen mavisinin olumsuz etkileri tespit edilir ise klinik uygulamaya yol göstermesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MEME KANSERİ

2.1.1 Genel bilgiler

Meme kanseri, genel tanımıyla meme dokusunun herhangi bir yerinde ve en sık duktoglandüler kompartmanda oluşan kanser türüdür. Yayınlanan istatistiksel verilere göre dünyada kadınlar arasında en yüksek kanser insidansı meme kanserine ait olup, toplam yıllık kanser tanılarının yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır [5]. Meme kanseri, cilt kanserinden sonra, kadınlarda malignite kanser ilişkili mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. 2012 yılında dünya çapında yaklaşık 1.7 milyon kadına meme kanseri teşhisi konmuş ve yaklaşık yarım milyon hasta bu hastalıktan dolayı ölmüştür [6]. Her 8-10 kadından biri yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski taşımaktadır. Erkeklerde kadın cinsiyete göre yaklaşık 1/100 oranında daha az görülmektedir [5].

2.1.2 Etiyoloji

Cinsiyet ve ilerleyen yaş meme kanseri riskini artıran riskler arasından en önemli ve belirleyici olanlarıdır. Meme kanserlerinin %99'u kadınlarda görülmektedir [7]. Vakaların %78'i 50 yaş ve üzeri kadınlarda görülmektedir. Meme dokusunun östrojen hormonuna maruz kalma süresindeki artış meme kanseri riskini artırmaktadır. Farklı epidemiyolojik çalışmalarda östrojen maruziyetini temsil eden erken menarş, laktasyon olmaması ve geç menapozun hastalık ile ilişkisi ortaya konulmuştur [8]. Ayrıca memede duktal veya lobüler yoğun hiperplazisi, papillom gelişimi veya sklerozan adenosis gibi benign neoplazm varlığı meme kanser insidansını artıran diğer bir risk faktörleridir [9].

Meme kanseri aile hikâyesi ilişkisine baktığımızda ailede meme kanseri olan kişilerin sayısı, bu kişilerin yakınlık derecesi ve bilateral kanser varlığı önemli olup not edilmesi gerekir [10].

Meme kanserinin birinci derecede akrabalarından birinde görülmesi kanser riskini 1.8 kat arttırmaktadır [11]. Meme kanserlerinin yüzde 10'u kalıtsal faktörlere bağlıdır. Bunların yüzde 85'i BRCA1 ve BRCA2 olarak bilinen (BReast CAncer) meme kanser genindeki mutasyonlarına, geri kalanı ise başka genlerdeki mutasyonlara bağlıdır [12].

2.1.3 Klinik belirtiler

Meme kanserli hastaların dörtte üçü ağrısız, sert ve hareketsiz bir meme kitlesi şikâyeti ile başvurmaktadır. Bu kitlelerin büyük bir kısmı memenin üst dış kadranında yerleşmektedir [13]. Hastaların yaklaşık %10'unda seröz veya serohemorajik meme başı akıntısı görülür [13]. Meme boyutunda veya şeklinde oluşan değişiklik ve meme başında asimetrik bir görüntüye yol açan meme başının kitleye doğru çekilmesi diğer belirtilerdir. Hastalığın ilerleyen klinik tablolarında, lenfatik kanalların tümör hücreleri tarafından tıkanması sonucu deri retraksiyonu ve portakal kabuğu görüntüsü ortaya çıkar. Ağrı, hassasiyet ve ciltte ülserasyon kanserin geç belirtileri arasında yer almaktadır. Bazı hastalar memede kitle olmaksızın koltukaltında bir kitle şikayeti ile başvurabilmektedir.

2.1.4 Tanı yöntemleri

Meme kanseri taraması için farklı protokoller bulunmaktadır. Genelde yirmili yaşlarda bireylerin kendi yapacakları meme muayeneleri ile başlanır. Taramada bir sonraki aşama meme kanseri taramasında altın standart olan mamografik görüntülemedir. Mamografi klinik olarak şüpheli vakalarda speküle opasite ve mikrokalsifikasyonları göstererek meme kanserinin erken tanısında kullanılan en önemli tarama yöntemidir. Amerikan Kanser Topluluğu mamografinin 40 yaşından itibaren yapılmasını önermektedir [14]. Ancak vakaların %10'unda malignite belirtileri mamografide gösterilememektedir [15].

Meme ultrasonu, özellikle 35 yaşın altındaki kadınlarda, semptomatik tümörün boyutunu ölçmeye yardımcı olarak tanısal doğruluğu artırmaktadır. Radyasyon içermediğinden hamilelik ve laktasyon dönemlerinde tercih edilmektedir. Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi meme kanseri tanısı konulan hastalarda hastalığın boyutu ve satelit lezyonu araştırmak açısından operasyon planını belirlemekte kullanılmaktadır [16]. Doku incelemesi hastalığın tanısı için esastır. Doku ince iğne aspirasyonu veya kor biyopsisi (kalın iğne) ile elde edilmektedir. Kolay, hızlı, düşük maliyetli olması ve günümüzde en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen, ince iğne aspirasyon biyopsisi kor biyopsisine göre tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür [17]. Bu yöntemin ana dezavantajlarından biri bazı benign lezyonlarda kesin tanı elde edilememesi, malign lezyonlarda evreleme yapılamaması ve reseptör ve genlerin belirlenememesidir. Kor iğne biyopsisi yöntemi daha kalın bir iğneye yerleşmiş doku kesicisi ile yapılmaktadır. Fizik muayene, radyolojik inceleme ve kor biyopsi ile kesin tanı konulamadığında yeterli doku çıkarılması için insizyonel veya açık eksizyonel biyopsi yapılmalıdır.

2.1.5 Tedavi

Meme kanseri tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi ve kök hücre tedavisi gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. Hastalığın tedavisi kanserin evresi, hastanın yaşı, kişisel tercihi ve tümörün yerleşimi gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Meme kanseri tedavisinde cerrahi ilk planda yer almaktadır. Meme kanseri tanısı konulan hastaların %30'unda mastektomi ihtiyacı duyulmaktadır [18]. Cerrahi tedavi olarak meme koruyucu mastektomi, basit mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve radikal mastektomi yapılmaktadır.

Tümöral kitle ile çevre sağlam dokuların çıkarılmasına meme koruyucu cerrahi veya segmental rezeksiyon denir. Bu yöntemde memenin bütünlüğü korunmaktadır. Meme koruyucu cerrahi erken evre meme kanserinde, özellikle 2 cm'den küçük olan kitlelerde, tercih edilen standart tedavi yöntemidir.

Bu tedavi tekniği ile temiz cerrahi sınır sağlanmasının yanısıra tatmin edici kozmetik sonuçlar da elde edilmektedir. Ancak, lokal nüks oranını azalttığına dair uzun dönem takibi ile ilgili bir kaynak literatürde bulunmamaktadır [19-20].

Bunun yanı sıra, onkoplastik cerrahi esnasında glandular dokuların transpozisyonu postoperatif radyoterapinin doğru alanı hedef almasını etkilemektedir. Bu nedenle onkolojik hasta seçim kriterlerinin sıkı bir şekilde uygulanması gerekmektedir.

Meme başı-areola kompleksini koruyarak yapılan ciltaltı mastektomi subkutan mastektomi olarak adlandırılmaktadır. Tümör eksizyonu meme başı, areola ve meme derisinin bir kısmını içeriyorsa basit mastektomi olarak adlandırılır. Mastektomi açıkça tümörün hacmi, yeri, multifokal olup olmaması, inflamasyon içermesi ve hastanın seçimine göre tercih edilir. 70 yaşından küçük, sağlıklı, lokal olarak ilerlemiş meme kanseri olan hastaların çoğuna basit mastektomi ile eş zamanlı meme rekonstrüksiyonu önerilmesi gerekmektedir [21].

Modifiye radikal mastektomi basit mastektomiye ek olarak seviye 1 ve 2 aksiller disseksiyonu ile birlikte yapılan işlemdir. Türkiye’de yapılan en yaygın mastektomi operasyonudur [22]. Düşük morbiditesi ve rekonstrüksiyon için daha uygun olması nedeniyle, tüm meme dokusu ile birlikte pektoralis major ve minor kası ile birlikte aksiller disseksiyonu içeren radikal mastektominin yerini almıştır. Modifiye radikal mastektomi yapılan veya post-mastektomi radyoterapi alması planlanan hastalarda meme implantı ile birlikte pediküllü veya serbest flep ile meme rekonstrüksiyonu veya doku genişletici ile geçici meme onarımı planlanabilmektedir [23].

Meme kanserinde klinik tablo ve evrelemeyi etkileyen en önemli faktörün aksiller yayılım olduğu bugüne kadar birçok çalışmada ispatlanmıştır [24].

Geçmişte tüm meme kanserli hastalara uygulanan aksiller disseksiyondan kaynaklanan morbiditeyi azaltmak adına daha minimal invaziv teknikler gündeme getirilmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Koltuk altı evrelemesi için kullanılan yöntemler gelişmeye devam etmesine rağmen, sentinel lenf nodu biyopsisi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Aksiller lenf nodu disseksiyonu sentinel lenf nodunda mikrometastaz veya makrometastazı olan tüm hastalara önerilmektedir [25].

Radyoterapi (RT) mastektomi sonrası sıklıkla uygulanmaktadır. Radyoterapi primer tedavi olarak (adjuvan veya postoperatif), veya büyük tümör kitlelerini küçülterek neoadjuvan tedavi olarak uygulanabilmektedir. Mastektomi sonrası radyoterapi sahalarına göğüs duvarı, meme derisi ve mamaria interna lenf nodu bölgesi ve bölgesel lenf nodları dahil edilmektedir. Bu tedavinin lokal nüks oranlarını azalttığı ve hastaliksız ve genel sağkalıma olumlu katkısı pek çok çalışmada gösterilmiştir [26-27]. 2005 yılında yayınlanan adjuvan radyoterapi meta-analizinde, çalışmaya alınan lenf nodu metastazı olan 9933 kadında, adjuvan radyoterapi lokorejyonel nüksleri 15 yılda %29'dan %8'e indirmişti [28].

Postoperatif radyoterapide 5 hafta boyunca 25 seansta toplam 46-50 Gy doz verilmektedir. RT, etkinliğini en çok lokal nüks olasılığı olan T3 ve üzeri tümör, ve\veya N2 ve üzeri aksiller lenf nodu metastazı varlığında göstermektedir. RT'nin bilinen yan etkileri arasında kaşıntı, eritem, deskuamasyon, iskemik doku nekrozu, deride incelme ve hiperpigmentasyon yer almaktadır. Hastanın RT almış olması veya alacak olması mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu tedavisi planını etkileyen en önemli faktördür. Bu hasta grubunda görülen en önemli komplikasyon konulan implantın kapsül kontraktürüdür. Bu nedenle RT alacak hasta grubunda doku genişletici ile iki aşamalı rekonstrüksiyonu veya otolog doku transferi ile meme rekonstrüksiyonu yapılması önerilmektedir.

Kemoterapi mastektomi sonrası gelişebilecek mikrometastaz veya lokal nüksü engellemek için kullanılmaktadır. Deri iyileşmesi üzerinde görülebilen olumsuz yan etkileri, radyoterapi ile kıyaslandığında daha düşüktür. Neoadjuvan kemoterapi ileri evre meme kanserinde sağ kalımı uzattığı kanıtlanmış tedavi yöntemidir [29].

Hormonal tedavi (HT), östrojen etkisini bloke ederek veya hormon seviyesini azaltarak hormon reseptörü pozitif olan hastalarda kullanılan etkin bir tedavi yöntemidir. Hormonal tedavinin meme kanserli hastalarda yaşam süresi üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir [30].

HT endikasyonları:

1. meme kanseri için yüksek risk taşıyan hastalarda meme kanseri gelişme riskini azaltmak için,
2. herhangi bir tedavi öncesi büyük tümörlerin küçültülmesi için,
3. invaziv olmayan kanserlerde lokorejyonel riski azaltmak için,
4. metastatik hastalıklardır.

Hormonal tedavi kapsamında kullanılan ilaçlar; üretilen östrojen miktarını azaltan aromataz inhibitörleri, östrojen reseptörünü bloke eden seçici östrojen reseptör modülatörleri ve östrojen reseptör kısıcılarındır. Bu endokrin ilaçları farklı mekanizmalar aracılığı ile etki göstermektedir. Bu nedenle tek bir ilaç kullanmak yerine, sıklıkla kombine ilaçlar kullanılmaktadır [31].

Meme kanserinde biyolojik tedavi, Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) reseptörü pozitif olan meme tümörüne sahip olan kadınlarda uygulanan diğer bir tedavi metoddur. Lapatinib, gefitinib, erlotinib, pertuzumab ve trastuzumab bu amaç için en sık kullanılan ilaçlardır. Biyolojik tedavinin hastalıksız sağkalım üzerindeki olumlu etkisi literatürde farklı sonuçları ile tartışılmıştır [32-34].

2.2 MEME PROTEZİ

2.2.1 Tarihçe

İlk meme implantının 1958 yılında geliştirilmesi ile meme rekonstrüksiyonu ve meme augmentasyonunda yeni bir çağ açılmıştır. Meme augmentasyonunda ilk oluşturulan protez İvalon sponçlarındandır ve tatmin edici olmayan sonuçlar vermiştir [35]. 1961 yılında Uchida tarafından meme augmentasyonu amacı ile memeye sıvı silikon (polidimetilsiloksan) enjeksiyonu denenmiştir [36]. Bu teknik rekürren enfeksiyon, kronik inflamasyon, granülom ve nekroz gibi farklı komplikasyonlara neden olmuştur. Bu nedenle kullanılması yasaklanmıştır. 1963 yılında, silikon jel protezi Cronin ve Gerow tarafından geliştirilmiş, hem augmentasyon hem de rekonstrüktif mammoplastide başarı ile kullanılmıştır [35]. O tarihten bu yana hem silikon içeren implantlar hem de salin ile doldurulan implantlar birkaç modifikasyona uğramıştır.

Günümüzde kullanılan silikon implantlar içerdikleri malzemeye göre serum ile şişirilebilen, silikon jel veya serum ile içleri doldurulan ve çift lümenli olarak 3 gruba sınıflandırılmaktadır. Bunun yanısıra dış yüzey özelliklerine göre düz yüzeyli ve pürüklü yüzeyli olarak gruplandırılmaktadır.

2.2.2 Şişirilebilir implanlar

Salin ile şişirilebilir meme implanların kullanımı ilk 1965 yılında Arion tarafından rapor edilmiştir [36]. Sert polimerik silikon kılıfı içerisinde sodyum klörür çözeltisi bulunmaktadır. İmplant yerleştirilmesi için yapılan insizyonun küçük olması, silikon içermemesinden dolayı silikon sızıntısına bağlı kapsül kontraktürü oluşmaması bu implantların ana avantajlarındandır. Ancak sıvı kaybına bağlı implantın sekonder sönmesi ve memenin küremsi bir şekil alması ile doğal olmayan görünüm kazanması implantın dezavantajlarındandır.

2.2.3 İleri doldurulan implantlar

Birinci jenerasyon silikon içeren meme protezleri Dr. Frank Gerow ve Dr. Thomas Cronin'in yardımı ile Dow Corning firması tarafından geliştirilmiştir [37]. Birinci jenerasyon implantların kılıfı kalın yumuşak silikon elastomerlerden yapılmıştır. İçeriği ise orta derecede yapışkan silikon jel ile doldurulmuştur. Ancak kılıfın kalitesi ve içerdiği silikonun yapışkanlığının az olması nedeniyle yüksek kapsül kontraksiyon riski taşımıştır.

Yetmişli yıllarda kapsül kontraksiyonunu azaltmak amacı ile daha ince kılıflı ve daha az yapışkan silikon implantlar üretilmiştir. Ancak implantların bu özellikleri "bleeding" olarak da bilinen silikon jel sızıntısına yol açmıştır. Silikon içeren meme implantlarının 3. jenerasyonu seksenli yıllarda bleeding fenomenini azaltmak adına implantın kılıfının gücünü ve geçirgenliğini iyileştirerek geliştirilmiştir. Yeni implantların kılıfı bariyer bir tabaka oluşturan çok katmanlı silikon elastomerlerden oluşturulmuş ve yuvarlak şekildedir. 1986 yılında, Food and Drug Administration (FDA) olarak bilinen Amerika Birleşik Devletlerin gıda ve ilaç dairesinin sıkı kriterlerine uygun dördüncü nesil silikon implantlar geliştirilmiştir. Bu implantların ana özelliği kapsül kontraktürünü azaltmak için pürtüklü yüzeye sahip olmasıdır [38]. 1993 yılından bu yana, pürtüklü yüzeye ek olarak daha yapışkan bir silikon jel içermesi ile beşinci nesil silikon implantlar üretilmeye başlanmıştır [39].

2.2.4 Çift lümenli implantlar

Bu implantlar 1974 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Bu implantların iki farklı şekli mevcuttur:

- a) Salin dolu i lümen, jel dolu dış lümen
- b) Jel dolu i lümen, salin dolu dış lümen.

Her ikisinde jel hacmi sabit iken, salin ayarlanabilir hacimdedir. Bu kapsamda kullanılan en yaygın implant Becker doku genişleticisidir.

2.2.5 İmplantların yüzeyi

Günümüzde meme implanlarını yüzey yapısı düz yüzeyli (smooth), pürüklü yüzeyli (textured) ve poliüretan kaplı silikon olarak 3 farklı şekilde bulunmaktadır. Piyasada bulunan meme implantlarının firmaları kapsül kontraktürü insidansını azaltmak için çoğunlukla pürüklü yüzeyli implantlar üretmektedir. Bu gelişim ilk olarak poliüretan kullanımı ile başlamıştır. Poliüretan köpük katmanının kullanımı ilk defa 1969 yılında Ashley tarafından bildirilmiştir [40]. Ancak poliüretanın biodegradasyonu sonucu oluşan karsinogenik ürünlerden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır [41].

Seksenli yıllarda implantların üretimi poliüretan köpük kaplamasından pürüklü yüzeyli implantlara doğru yer değiştirmiştir. Yapılan birçok çalışmada pürüklü implantların düz yüzeyli implantlara göre daha az kapsül kontraktürüne neden olduğu gösterilmiştir [42-43].

2.3 MEME REKONSTRÜKSİYONU

2.3.1 Genel bilgiler

Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu günümüzde belirgin sayıda artmıştır [44]. Meme rekonstrüksiyonunun amacı kanser nedeni ile sekonder cinsel karakterini kaybetmiş bir kadının normal görüntüsünün geri kazanmasını sağlayarak, beden imajının korunması ve organ kaybına bağlı gelişen psikolojik sorunları çözmektir. Dolayısıyla hastaların özgüvenini artırmak ve sosyal yaşama uyum sağlamasına yardımcı olarak toplam yaşam kalitesini artırmaktır. Meme rekonstrüksiyonu zamanlama açısından erken ve geç zamanlı olarak iki farklı dönemde yapılabilmektedir. Mastektomi operasyonu sırasında yapıldığında “erken” veya “eşzamanlı”, mastektomiden haftalar veya aylar sonra yapıldığında ise “geç” rekonstrüksiyon olarak tanımlanmaktadır. Meme kanseri tanısı konan hastaların %8-10’unda eşzamanlı veya geç dönem meme rekonstrüksiyonu uygulanmaktadır [45].

Eşzamanlı meme rekonstrüksiyonunun en önemli avantajlarından biri hastanın mastektomi sonrası meme yokluğuna bağlı eksiklik duygusunu yaşamamasıdır. Eş zamanlı yapılmasından dolayı düşük maliyet, azalmış morbidite, meme cerrahı ve rekonstrüktif cerrahın ortak çalışması ile insizyonların konumunun ortak belirlenmesi ve mevcut meme fleplerinin korunması sonucunda daha iyi kozmetik sonuç elde edilmesi bu yaklaşımın diğer avantajlarından [21]. Eş zamanlı rekonstrüksiyonun dezavantajları arasında operasyon süresinin uzun olması ve rekonstrüksiyondan oluşabilecek yara iyileşmesi sorunları gibi komplikasyonların hastanın adjuvan tedavi almasını geciktirmesidir.

Geç rekonstrüksiyonun avantajları ise tedavide uygulanacak kemoterapi veya radyoterapi gibi adjuvan tedavilerin rekonstrüksiyon üzerindeki olumsuz etkilerinden kaçınılması ve hasta ile rekonstrüksiyon seçeneklerini detaylı tartışabilme olanağı sağlamasıdır. Ancak bu yöntem tercih edildiğinde ek bir operasyona ihtiyaç duyulduğundan artmış maliyet, rekonstrüksiyon için geniş doku gereksinimi, radyoterapiye maruz kalmış meme flebinin kalitesinin bozulması, dolayısıyla suboptimal estetik sonuçlar gibi dezavantajlar söz konusudur [47].

Rekonstrüksiyon yöntemi seçilirken hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, memenin büyüklüğü, kanserin tipi ve evresi, yapılacak mastektominin tipi, radyoterapi olasılığı ve hastanın tercihleri göz önüne alınmalıdır. Günümüzde mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu için en sık kullanılan yöntemler; implant veya doku genişletici ile yapılan alloplastik, ya da pediküllü veya serbest flep kullanarak yapılan otolog veya kombine rekonstrüksiyonlardır. En iyi rekonstrüksiyon yöntemi ise literatürde hala tartışma konusudur.

2.3.2 İmplant ile meme rekonstrüksiyonu

İlk meme implantının 1958 yılında geliştirilmesi ile meme rekonstrüksiyonu ve meme augmentasyonunda yeni uygulama alanlarına kapı açılmıştır. Günümüzde mastektomi sonrası meme onarımları en sık protez ile yapılmaktadır. Alloplastik materyal ile meme rekonstrüksiyonu, otolog rekonstrüksiyon ile kıyaslandığında teknik olarak daha basit olması, minimal invazif, operasyon süresinin kısa olması, donör alan morbiditesinin olmaması, daha hızlı iyileşme süreci ve oldukça tatmin edici bir meme şekli elde edilmesi bu yöntemin ana avantajlarıdır [47]. Nispeten küçük memeli, hiç pitozu olmayan ya da minimal pitozu olan hastalar ve simetriyi sağlamak için bilateral mastektomi yapılan hastalar için tercih edilen bir yöntemdir [48]. Bunun yanı sıra operasyon süresini kısaltmak için ileri yaşta ve genel durum bozukluğu olan hastalarda da tercih edilmektedir. Ancak implant ile meme rekonstrüksiyonu yapıldığında, özellikle hasta radyoterapi gibi adjuvan bir tedavi alacak ise, oluşabilecek implant ile ilişkili komplikasyonların olasılığı daha da artmaktadır. Kapsül kontraktürü başta olmak üzere yara açılması, implantın çıkarılmasına neden olabilecek implant enfeksiyonu veya eksozpozisyonu görülebilmektedir. Bu nedenle bu tür hastalarda implantın üzerini yeterli bir kas örtüsü ile kapatılması tavsiye edilir [49]. İmplant ile meme rekonstrüksiyonu sonrası revizyonun ikinci ana nedeni kapsül kontraktürüdür [50].

2.3.3 Doku genişletici ile meme rekonstrüksiyonu

Doku genişletici ile meme rekonstrüksiyonu iki aşamalı cerrahi bir teknik olup, 1980'li yıllarda doku genişleticinin kullanımı ile uygulanmaya başlanmıştır [51]. Bu genişleticinin 6-8 hafta boyunca şişirilerek oluşturulan yeni boşluğa kalıcı implant yerleştirilerek veya otolog doku transferi ile yapılan iki aşamalı onarımdır. Şişirme işlemi haftada bir veya iki kez serum fizyolojik 50-100 mL ile yapılır ve bu işlem hastanın ve dokuların toleransına göre ayarlanır. Mastektomi sonrası cildin yetersiz olduğu olgularda, doku defektinin büyük olmasına rağmen doku transferi ile onarım istemeyen, veya postoperatif radyoterapi planlanan hastalarda önerilmektedir.

En sık kullanılan doku genişleticiler ekspansiyon protezleri olan Becker doku genişletici protezleridir. Bunlar jel dolu dış lümen ile salin dolu iç lümen şeklinde tasarlanmış çift lümenli implantlardır. Doku genişleticilerin uzaktan portlu veya entegre portlu çeşitleri vardır. Bu yöntemin avantajları; hastanede yatış süresinin kısa olması, doku genişleticinin şişirildiği dönemde hem cerrah hem de hastaya alternatif yöntemleri düşünmek için zaman tanınması ve yapılan meme rekonstrüksiyonunun hastanın postoperatif adjuvan tedavileri ile çakışma olasılığını ortadan kaldırmasıdır [52]. Doku genişletici ile yapılan meme rekonstrüksiyonunda görülebilecek komplikasyonlar; doku genişleticinin sönmesi, yer değiştirmesi veya açığa çıkması ve göğüs duvar deformitesi olarak sayılabilir [53].

2.3.4 Otolog meme rekonstrüksiyonu

Hastanın kendi dokusu ile meme onarımı yapmak mümkündür. Otolog meme rekonstrüksiyonu deri kalitesi kötü olan, radyoterapi almış veya alacak hastalar ve karşı memesi sarkık veya büyük olan hastalarda tercih edilmelidir. Otolog rekonstrüksiyonda en sık kullanılan bölgesel flepler, pediküllü latissimus dorsi kası (LD) ve transvers rektus abdominus kası (TRAM) flebidir [54]. Latissimus dorsi kasının hacmi yetersiz kaldığı için genellikle meme protezi ile birlikte kullanılması gerekmektedir. Bu yöntem hem erken hem de geç dönem rekonstrüksiyonda güven ile kullanılabilir.

Transfer edilen dokunun hacim olarak yeterli olması, pitoz ve simetri açısından doğal görünüm elde edilmesi nedeni ile TRAM flebi orta ve büyük memeleri olan hastalarda tercih edilmektedir. Ancak yağ nekrozu, seroma, herni ve yara iyileşmesi sorunları gibi donör alan morbiditesi bu yöntemin ana dezavantajlarıdır. Mikrocerrahideki gelişmeler eşliğinde otolog meme rekonstrüksiyonunda serbest doku aktarımı yeni bir seçenek doğurmuştur. Bu alanda en sık kullanılan flepler, serbest TRAM flebi, latissimus dorsi kas-deri flebi, derin inferior epigastrik arter perforatör (DIEP) flebi ve Rubens flebidir. Bu ameliyatlarda ileri mikrocerrahi el becerisi, donör alan morbiditesi, uzun ameliyat süresi ve uzun hastane kalışı gerektirir.

2.4 METİLEN MAVİSİ

2.4.1 Genel bilgiler

Metilen Mavisi (MM) 1876 yılında tekstil endüstrisinde kullanılmak üzere Heinrich Caro tarafından aniline bazlı boya olarak üretilmiştir. 1891 yılında Robert Koch ve Paul Ehrlich gibi bilim insanları mikroskopik boyamada kullanımını gerçekleştirmişlerdir [55]. Doğada bulunmayan bu sentetik madde insanlara enjekte edilen ilk anilin-bazlı bileşik olup sıtma tedavisinde yararlı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca MM klinikte antiseptik olarak kullanılan ilk sentetik bileşiktir [56].

2.4.2 Terminoloji

Son araştırmalara göre, MM birkaç farklı hidrat şeklinde oluşmaktadır. Ticari MM, trihidrat değil, hidrat formunda satılmaktadır.

İsimlendirilmeler: Aizen metilen mavisi, bazal mavi, Calcozine mavi, kromosmon, metiltionin klorid, metiltioninium klorid, swiss mavisi, tetrametil mavisi, tetrametiltionin mavisi [57].

2.4.3 Kimyasal ve fiziksel özellikler

Tanıtım: Koyu yeşil renkli, kokusuz kristal tozdur. Havada istikrarlı, ancak su veya alkolda eriyerek koyu maviye dönüşür.

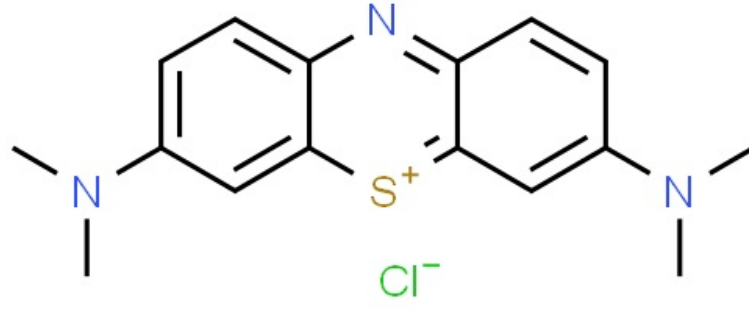
Erime noktası: 100-110 °C.

Yoğunluk: 1.0 g/mL suda 25 °C.

Çözünürlük: 43.6 g/L suda 25 °C.

Moleküler ağırlığı: 373,9 gr/mol.

Moleküler formülü: $C_{16}H_{18}C_1N_3S$ (Şekil 1).



Şekil 1: Metilen mavisinin formülü

2.4.4 Üretim

MM, sodyum tiosulfat varlığında, N,N-dimetil-fenilenediamin ile sodyum dikromat oksidasyonu ile üretildikten sonra %30 hidroklorik asit eklenerek metilen mavi hidroklorit elde edilir. Piyasada toz halinde veya çözelti olarak satılmaktadır.

2.4.5 Tıbbi kullanımı

MM bakteriolojide boyama aracı olarak, anti-hemoglobinemik, antidot, antiseptik, dezenfektan olarak terapötik ve tanısal olarak kullanılır. Klinik uygulamada sık kullanılan alanlardan biri ilaç toksisitesi, siyanür bileşiği veya çevresel zehirlere fazla maruziyet sonucu sekonder oluşan methemoglobineminin tedavisidir [58]. MM, guanil siklaz aktivasyonunun nitrik oksid ile engellenmesi sonucu anksiyolitik ve antidepresan özelliği sayesinde, bazı psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [59]. Son çalışmalarda MM'nin Alzheimer hastalığında olumlu bir etkisi olabileceği öne sürülmüştür [56]. MM düz kasların gevşemesi ve vazodilasyona neden olan siklik guanin monofosfat yolunu inhibe ederek vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Bu nedenle dirençli septik şok vakalarında kurtarıcı tedavi olarak kullanılmaktadır [60].

MM'nin en sık ve en önemli kullanımı ise meme kanseri ve malign melanomda lenf nodu haritalanması yapmak için lenf nodu boyamaktır. Teknik olarak kolay olan bu prosedürde, primer tümörü drene eden ilk lenf nodunu belirlemek için metilen mavisi tümör alanına enjekte edilir. Subdermal, intradermal ve peri-tümöral enjeksiyon yöntemleri yaygınlıkla kullanılmaktadır. Ancak mavi boyanın kullanımına bağlı lokal ve sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Etkili ve güvenilir olmasına karşın, MM kullanımının enfeksiyon, fibrozis, deri ve yağ nekrozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir [61-62].

2.4.6 İlaç dozu

Klinik uygulamada, MM ya 10 mg/mL (%1) konsantrasyonunda steril su içinde eritilmiş damar yolu enjeksiyonu olarak, ya da jelatin kapsül şeklinde oral olarak kullanılmaktadır. Akut methemoglobinemi için önerilen doz 1-2 x 1.3 mg/kg, 20 dakika içerisinde intravenöz uygulanmasıdır.

2.4.7 Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım

Metilen mavisi oral alımı takiben %74 oranında lökometilen mavisi şeklinde idrarla atılır. Küçük bir miktarı değişmeden idrarla, kalan kısmı da safra yoluyla atılır [63]. İntravenöz enjeksiyonu sonrası MM'nin kan konsantrasyonunun yarılanma ömrü 5.25 saat olarak gösterilmiştir. MM'nin farmakokinetiği meme kanserinde kullanılan lenf nodu haritalamasında araştırılmıştır. 1.25 mg/mL konsantrasyonunda 4 mL subareolar MM çözelti enjeksiyonu hızlı emilime neden olmuştur ve ortalama serum düzeyi 71.3 ng/mL hesaplanmıştır. Atılımı yavaş olup ($t_{1/2} = 11.1$ saat), ilk dozun %32'si 48 saat içinde atılmıştır [63-64]. Deride, idrar ve dışkıda oluşabilecek geçici renk değişikliği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Enjeksiyon yapılan alanda oluşabilecek renk değişikliği bazen aylarca kalabilmektedir [65].

2.4.8 Genel yan etkiler

İnsanlarda 500 mg civarında yüksek intravenöz MM dozunun mide bulantısı, karın ve göğüs ağrısı, siyanoz, methemoglobinemi, terleme, baş dönmesi, baş ağrısı ve konfüzyona neden olduğu bildirilmiştir [66]. Yüksek dozlarda, MM hemoglobin içindeki demiri ferröz durumundan ferrik durumuna okside ederek methemoglobin oluşturmaktadır [67]. Cilt ve ciltaltı enjeksiyonu durumunda oksit ve serbest radikaller salarak gelişen inflamasyona sekonder olumsuz deri reaksiyonuna neden olmaktadır. Deri nekrozu, deri soyulması, hipersensitivite, abse ve yağ nekrozu gibi yan etkileri de bildirilmiştir.

2.5 SENTİNEL LENFADENEKTOMİ

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tümör alanına mavi boya veya radyoaktif isotop enjeksiyonu sonrası primer tümörü drene eden ilk lenf nodun belirlenmesi operasyonudur. Sentinel Türkçede “bekçi” anlamına gelmektedir. Bu biyopsi erken meme kanseri ve malign melanom hastalarında bölgesel lenf nodu durumunun belirlenmesinde standart tanısal prosedür olarak yapılmaktadır. Meme kanserinde SLNB literatürde ilk kullanımı Krag ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılmıştır [68].

Bu yöntemde mavi boya veya radyoizotop lenfosentigrafi olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Lenfosintigrafi bölgesel olarak enjekte edilen radyonüklid maddelerin fizyolojik lenf akımı ile ilk lenf noduna taşınmasını gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Klinikte en sık kullanan ajan Tc-99m nanokolloiddir [69]. Bu teknikte mavi boya olarak en sık isosulfan mavisi boyası (ISB) ve metilen mavisi kullanılmaktadır. İsosulfan mavisi geleneksel olarak daha sık kullanılmış, ancak kullanımı ile ilgili bazıları ölümcül olmak üzere, anlamlı sayıda allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir [70]. MM'nin daha az alerji riski ve eşit etkinlik gösterdiği için isosulfan mavisiye geçerli bir alternatif olarak kabul edilmiştir [71].

Bu teknik ilk olarak 1994 yılında Guiliano ve ark. tarafından tanımlanmıştır [72]. Düşük maliyetli olmasına rağmen, mavi boya ile lenf nodu biyopsisi yüksek yanlış negatif sonuca sahiptir. Literatürde yapılan en geniş mavi boya ile sentinel lenf nodu biyopsisi çalışmasında %9.8 civarında bir yanlış negatiflik oranı bildirilmiştir [73].

MM'nin birkaç lokal ve sistemik komplikasyona neden olduğu tespit edilmiştir. Meme kanseri olan hastalarda metilen mavisi enjeksiyonuna bağlı olumsuz deri reaksiyonu ilk Stradling ve ark. tarafından bildirilmiştir. MM ile SLNB'si yapılan 24 hastadan 5'inde (%21) deri nekrozu geliştiği görülmüştür [61]. Bunun yanında deri soyulması, döküntü, ciltaltı yağ nekrozu ve abse oluşumu rapor edilmiştir [74].

Zakaria ve ark. MM kullanılan 398 hastayı içeren klinik çalışmada lokal enfeksiyon (%5), deri nekrozu (%1.25) ve derinin hipersensitivitesi (%0.5) gibi komplikasyonları rapor etmiştir [62]. Ayrıca, bu araştırmacılar kullandıkları MM'nin etkinliğini ve komplikasyonlarını göz önüne alarak ilacın dozunu azaltmışlardır. Sulandırılmış boya (1:7 oranında) kullanıldığında lokal inflamasyonun daha düşük bir oranda geliştiği, ancak deri nekrozu açısından herhangi anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Ek olarak, protez ile meme rekonstrüksiyonu vakası sonrası sentinel lenf nodunda kullanılan MM ile boyanmış silikon implantın çevresinde evre 4 kapsül kontraktürü bildirilmiştir [4].

MM'nin enjekte edildiği dokularda iskemik ülserasyon, fibrinoid nekroz, eosinofilik infiltrasyon ve fibrosis ile karakterize yabancı cisim reaksiyonu bulgularına rastlanmıştır [75]. Uzun süreli MM maruziyeti dolayısıyla uzamış inflamasyonun, kapsül kontraktörünün gelişimine neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bu düşünceden yola çıkarak, bu çalışmada MM'nin implant çevresinde oluşan kapsül üzerindeki etkisini araştırılması planlanmıştır.

2.6 KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ

2.6.1 Genel Bilgiler

Meme implantı yerleştirildiğinde vücut koruyucu bir zar oluşturarak tepki gösterir. Bu fizyolojik bir yanıttır. Bu doku reaksiyonu son dekatta insanlar ve hayvanlarda geniş kapsamlı çalışmalar ile incelenmiştir. Bazı hastalarda inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar tarafından proteze karşı abartılı bir yanıt geliştirmekte, bu durum kapsül kontraktürü adını almaktadır. Kapsül kontraktürü (KK) meme augmentasyon ve rekonstrüksiyonunda kullanılan meme protezi etrafında oluşan, meme sertliği, ağrı ve şekil bozukluğuna neden olan skar dokusu olarak tanımlanır. İmplantasyon sonrası en rahatsız edici ve en sık görülen komplikasyon olarak bilinmektedir. Bu durum hasta popülasyonunun ortalama %10'unu etkilemektedir [76].

2.6.2 Patofizyoloji

KK'nın kesin sebebi bilinmemekle beraber KK polimorfonükler lökosit, mast hücre, makrofaj ve miyofibroblast gibi hücrelerin katılımı ile gerçekleşen birkaç inflamatuvar olaya bağlı olduğu düşünölmektedir [77]. İmplantaya karşı lokal hücresel reaksiyonun KK'nın oluşumundan sorumlu olduğu öne sürölmüştür [78]. KK iki farklı teori ile açıklanabilir. Birincisi hipertrofik skar teorisi, ikincisi ise staphylococcus epidermidis veya diğer patojenler ile oluşan subklinik enfeksiyon teorisi.

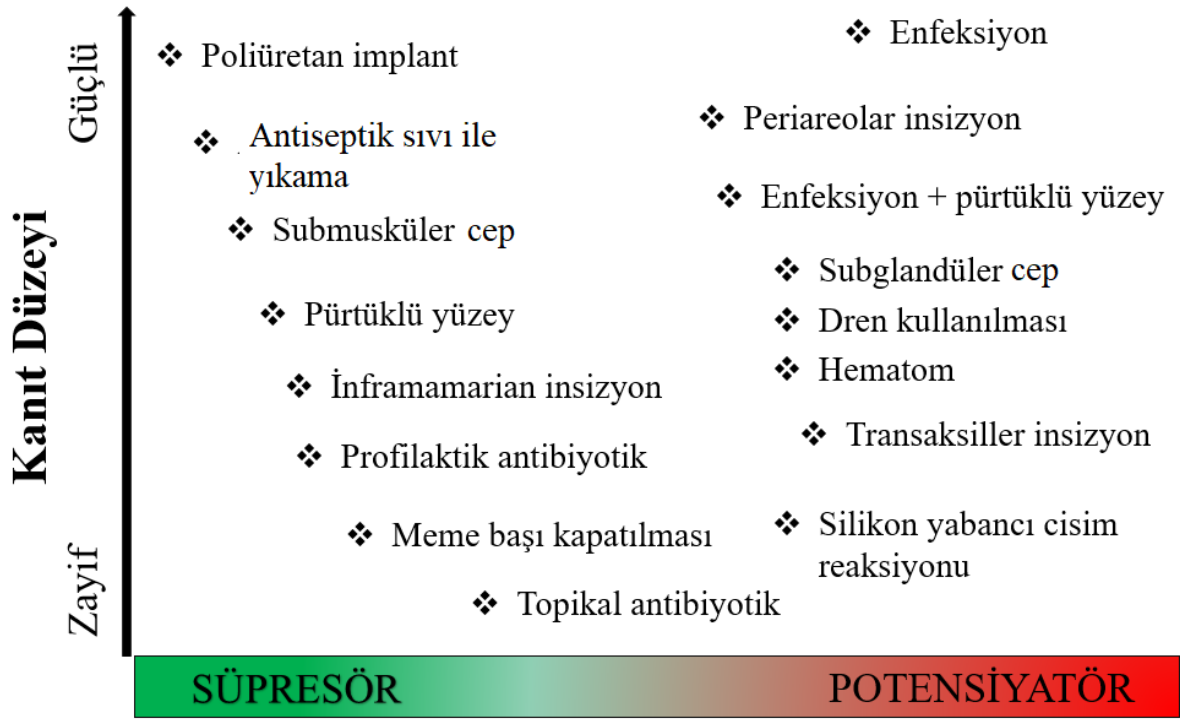
İnflamasyon dolayısıyla oluşan KK normal yara iyileşmesi süresince başlamaktadır. Polimorfonükler hücreler, mast hücreleri, makrofajlar ve miyofibroblastların katılımı vurgulanmıştır. Miyofibroblastlar aşırı kollajen ve ekstraselüler matriks üretimine neden olduğuna inanılmaktadır. Makrofajlar ise kollajen üretiminde önemli olan sitokinler, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve transforming growth faktör beta (TGF- β) salarak yara iyileşmesinin inflamatuvar ve skar formasyon aşamaları arasında anahtar aracı rolü oynamaktadır.

Mast hücrelerinin dermisteki kollajen demetleri ve hipertrofik skarlarda yüksek sayıda bulunmasından dolayı KK ile ilgili olabileceği düşünülmüştür [79].

Leukotrinler araşidonik asit türevi olup hücre aktivasyon ve reaksiyonuna neden olan uyarıcılara karşı 5-lipooksigenaz enzimi aracılığı ile üretilmektedir. Bu hücrelerin etkisi vasküler geçirgenliğini artırarak inflamasyon, düz kas hücre kontraksiyonu, nötrofilin artması ve lenfositlerin hücre içine girmesidir. Bu inflamasyonun astımda olduğu gibi, KK patogenezinin sorumluluğu öne sürülmüştür [80].

Adams KK'ünü birtakım hazırlayıcı ve süpresör etkileşimi açısından detaylı olarak incelemiştir (Şekil 2) [77]. Yapılan çalışmalarda bu komplikasyonun polimikrobial bir durum olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bakteriler silikon elastomerine yapışan septik biofilm tabakası oluşturmaktadır. Kapsül kontraktürü derecesi ile alakalı bakteri kültürleri bu biofilm tabakasının bu işlemden önemli bir rolü olduğunu göstermiştir [81-82]. Ayrıca bakteri kolonizasyonunun KK oluşumunu hızlandırdığı yönünde bildiriler de bulunmaktadır [83].

Barr ve ark. pürüklü yüzeyli implantlarda fibroblastların daha derin bir seviyede daha rastgele dizilimine neden olarak daha az KK'üne neden olduğunu ortaya koymuştur [84]. Buna ilaveten, KK oluşumunda katkıda bulunan doku travması, protez etrafında kan ve sıvı birikmesi gibi birkaç proinflamatuvar faktör de mevcuttur [77]. Kas altı yerleştirilen implantlarda kapsül kontraktürü oluşma oranının daha az olduğu düşünülmektedir [85]. Bunun nedeni kasın sürekli hareketli olmasına bağlı olarak proteze masaj etkisi yapması olduğu düşünülmüştür. Başka bir neden ise konulan implantların koagülaz negatif stafilokoklar gibi birçok bakteriden zengin olan meme dokusuna temas etmemesidir. Ayrıca antibiyotik irrigasyonu, doğru cerrahi teknik ve vitamin kullanımı gibi farklı faktörlerin de KK'ünün oluşumunu azalttığı gösterilmiştir [77].



Şekil 2: Kapsül kontraktürünü etkileyen faktörler [77]

2.6.3 Klinik Sınıflandırma

KK'ün şiddeti klinik muayene ile belirlenir. 1979 yılında belirlenen Baker sınıflandırması, standartlaştırılmış bir yöntemdir. Bu metod memenin görüntüsü, yapısı ve hassasiyetini inceleyen sadece fizik muayeneye dayanarak yapılan bir sınıflandırma sistemidir. Kontraktürün şiddeti memenin sertliğine göre Baker evre I'den evre IV'e kadar değişmektedir (Tablo 1). Ancak son çalışmalarda kullanılmakta olan Baker sınıflandırılmasını uygulayan cerraha göre subjektif bir yöntem olduğu, dolayısıyla ilerideki terapötik ve bilimsel çalışmalar için daha ileri klinik ve laboratuvar değerlendirilmesine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir [86].

Tablo 1: Baker'in kapsül kontraktürü sınıflandırması

Evre	Baker sınıflandırması
Evre I	Meme yumuşak ve şekli normaldir. Protez ele gelmez.
Evre II	Protez palpe edilebilmekte fakat karşıdan bakıldığında farkedilmemektedir.
Evre III	Meme daha serttir, protez görülmekte ve kolaylıkla palpe edilmektedir.
Evre IV	Protez belirgin, implant dislokasyonu, deformasyonu ve ağrı vardır.

2.6.4 Histolojik sınıflandırma

En sık kullanılan skorlama sistemi Wilflingseder ve ark. tarafından tanımlanmıştır [87]. Bu yöntem morfolojik durumu dikkate alarak KK'ünü 4 kategoriye ayırmaktadır (Tablo II). Lukas ve ark. 2007 yılında yaptıkları klinik çalışmada Baker'in klinik sınıflandırması ve Wilflingseder'in histolojik skoru arasında pozitif bir korelasyon olduğunu kanıtlamıştır [87].

Tablo 2: Wilflingseder'in kapsül kontraktürü sınıflandırması

Evre	Wilflingseder sınıflandırması
Evre I	İnce ve kontrakte olmayan kapsül
Evre II	Konstriktif fibrozis, dev hücre yokluğu
Evre III	Konstriktif fibrozis, dev hücre varlığı
Evre IV	İnflamatuvar hücreler, yabancı cisim granülomu, neovaskularizasyon, nöroma oluşumu.

2.6.5 Tam ve görüntüleme

Birçok klinik çalışma KK'ün şiddetini değerlendirmede görüntüleme tekniklerinin önemini tartışmıştır. Bu alanda mamografi, sonografi (US), bilgisayarlı tomografi, ve manyetik rezonans (MR) gibi farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır [88-89]. Bunların arasından US ve MR'ın en çok tercih edilen yöntemler olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bu yöntemlerin KK'ün rutin değerlendirilmesindeki rolü tartışılmaktadır. Bazı yazarlar düşük maliyet ve Baker skoru ile daha ilişkili olması nedeniyle US tetkikini KK'ün rutin değerlendirilmesinin kullanılması gerektiğini savunmaktadır [90]. MR görüntülemesinde implantın sağlamlığının değerlendirilmesinin yanı sıra kapsül kontraktürünün şiddeti de değerlendirilebilmektedir [91]. Durometer kapsül içi basıncını ölçerek meme sertliği ile ilgili fikir vererek objektif bir indeks olarak kullanılabilir. Mori ve ark. meme implantı ile meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalar üzerine yaptıkları klinik çalışmada durometer değerleri ile Baker sınıflandırması arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır [92].

Deneysel ve klinik çalışmalarda en sık kullanılan değerlendirme yöntemi histopatolojik incelemedir. Kapsül dokusundaki kapsül kalınlığı, inflamasyon ve fibrozis şiddeti, yeni damar oluşumu ve miyofibroblast aktivitesi gibi farklı parametreler incelenmektedir.

Miyofibroblast aktivitesi ve vaskülarizasyonu belirlemek için düz kas aktin antikoru (anti- α -SMA), transforming büyüme faktörü beta (TGF- β), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), ve anti-kollajen tip III antikoları ile gösterilmektedir [93]. Ayrıca kapsül damarlanmasının belirlenmesinde CD 34 kullanılabilir [94]. Birkaç çalışmada kapsül içi basınç ölçümü gibi subjektif yöntemler kullanılmıştır [95-96].

2.6.6 Tedavi ve önleme

KK'ün tedavisi cerrahi ve medikal olarak ikiye ayrılmaktadır. Cerrahi tedavi kapsülotomi, implant değiştirilmesi veya kapsülektomiyi içermektedir. Kapsülektomi ve implant değişimi %79 başarı oranı ile KK'ün standart tedavi yöntemi olmasına rağmen, rekürrens oranı %54 olarak bildirilmiştir [97].

Antibiyotik, steroid, E vitamini, leukotrin inhibitörleri ve kemoterapötik ajanların kullanımı cerrahi dışı tedavi yöntemlerinde yer almaktadır.

Antibiyotik kullanımı KK riskini azaltmakta bilinen ve yaygın kullanılan en etkin yöntemlerden biridir. İmplantın bulunduğu cebin povidion-iodin solüsyonu ile yıkanması Burkhardt ve ark. tarafından savunulmuştur [98]. Aynı kapsamda yapılan deneysel ve geniş spektrumlu klinik çalışmalarda bacitracin-gentamicin-cefalaksin içeren üçlü antibiyotik solüsyonu ile yıkamanın önemi vurgulanmıştır [99-100]. Kortikosteroid KK riskini azaltmakta kullanılan ilk ajanlardan biridir. Peri-implant triamcinolone enjeksiyonu ilk Paterson ve ark. tarafından 1970 yılında yapılmıştır [101]. Ancak meme parankim dokusunda incelleme ve meme pitozu gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı terkedilmiştir.

E vitamininin kapsül kontraktürünü azalttığını ilk Baker ve ark. tanımlamıştır [102]. Zafirlukast ve montelukast gibi lökotrin inhibitörleri KK'ün önlenmesi ve tedavisinde geçerli bir seçenek olabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur [77]. Shin Hyuk Kang ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada allerji, hipertrofik skar ve keloid tedavisinde kullanılan, tryptofan içeren tranilast ilacının KK'nü azaltmakta etkili olduğunu bildirmişlerdir [103]. Başka bir çalışmada ise Kim ve ark. Botulinium toksin-A'nın KK'nü azaltmakta ve önlemekte alternatif bir tedavi yöntemi olduğunu önermişlerdir [104].

2005 yılında Karaçal ve ark. kobaylarda yaptıkları çalışmada yüksek hiyaluronik asit içermesinden dolayı, insan amniyon sıvı ile işlenen deney grubunda oluşan kapsül kalınlığının kontrol grubuna göre daha az olduğunu göstermiştir [96]. Benlier ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları 6 aylık çalışmanın sonucuna dayanarak cerrahi esnasında implant cebinin verapamil ile irrigasyonunu önermiştir [105]. Kollajenaz, etkinliği kanıtlanan diğer bir tedavi yöntemidir. Yeşiloğlu ve ark. KK oluşumu sonrası kollajenaz ile tedavi edilen rat grubunda kapsül kalınlığında incelenme kaydetmiştir [106].

Antineoplastik olarak kullanılan Mitomycin-C en sık araştırılan ilaçlardan biri olup etkinliği hem deneysel hem de klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır [107-109].

Başka bir çalışmada Ajmal ve ark. kemoterapötik ilaçlara bağlı hemorajik sistitin tedavisinde kullanılan sodium 2-mercaptoethane sulfonate'ın (Mesna) kapsül oluşumunu azalttığını tavşan modelinde göstermişlerdir [110].

2.6.7 Sıçanda kapsül kontraktürü modeli

Kapsül kontraktürü oluşturma modelinde en sık kullanılan yöntem radyoterapidir [111]. Buna benzer bir şekilde literatürde kapsül oluşumunun bakterial hipotezine uygun olarak kontrollü enfeksiyon geliştirerek KK'ü araştırılmıştır [112-113]. Nadir olsa da, birkaç çalışmada fibrin yapıştırıcı kapsül oluşturucu ajan olarak kullanılmıştır [114].

Literatürde KK'ünü tanımlayan birçok çalışma mevcuttur. Domuz, köpek, tavşan, sıçan ve fare gibi farklı hayvanlar kullanılmıştır. Ancak insan dokusu ile histolojik benzerlik ve yakın bilimsel sonuçlar açısından ratların en uygun hayvan modeli olduğuna dair fikir birliği mevcuttur [115-122].

Bu konuda yapılan çalışmaların büyük bir kısmı KK'nn önlenmesini hedeflemiştir. Bu hususta farklı implant materyali (pürtüklü, yumuşak veya poliuretane kaplı) ve farklı cerrahi prosedürleri (subglandular veya submusküler) deneyerek farklı ilaçların etkisi araştırılmıştır [95, 123-128]. Çalışmaların bir kısmında silikon mini-implant kullanılmıştır [95, 128-130]. Diğer çalışmalarda ise silikon bloktan özel tasarlanan silikon implant daha uygun grlmştir [96, 106].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

DA19/10 proje numaralı deneysel çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 29/04/2019 tarih ve 19/10 sayılı izni ile uygun görülmesini takiben deneye başlandı. Araştırma Ağustos 2019-Kasım 2019 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmada metilen mavisi ile boyanmış silikon implantlarda kapsül oluşumu araştırıldı.

3.1 Denekler

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, sayısı biyoistatistik ön değerlendirilme ile tespit edilmiş ağırlıkları 250- 300 gr arası değişen, 32 adet sağlıklı dişi Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'na getirildi. Sıçanlar 1 hafta Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ünitesi laboratuvarın'da beslendikten sonra çalışmaya başlandı.

3.2 Deney hayvanlarının gruplandırılması

Cerrahi işlemler sırasında kullanılan 32 hayvan, her grupta 8 sıçan olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Gruplardaki tüm sıçanların sırtında oluşturulan cepler içerisine 1 adet 1x1x1 cm'lik silikon blok yerleştirildi. I. grup sıçanlara enjeksiyon yapılmadan insizyon hattı kapatıldı. II. gruptaki sıçanların sırtındaki cep içerisinde 0.1 mL izotonik sodyum klorür, III. gruptakilere 0.1 mL %1'lik MM, ve IV. gruptakilere 0.2 mL %1'lik piyasada hazır bulunan MM çözeltisi verildi (İDOL İlaç Dolum San. Tic. ve A.Ş., İstanbul) (Tablo 3).

Tablo 3: Deneysel çalışmanın zaman/yöntem özeti

Grup I. (Sham) (n=8)	İmplant yerleştirilmesi	60. günde sakrifikasyon + makroskopik ve mikroskopik değerlendirme
Grup II. (Kontrol) (n=8)	İmplant yerleştirilmesi + cep içi 0.1 ml %0.9 izotonik sodyum klorür enjeksiyonu	60. günde sakrifikasyon + makroskopik ve mikroskopik değerlendirme
Grup III. (Deney) (n=8)	İmplant yerleştirilmesi + cep içi 0.1 ml %1'lik MM enjeksiyonu	60. günde sakrifikasyon + makroskopik ve mikroskopik değerlendirme
Grup IV. (Deney) (n=8)	İmplant yerleştirilmesi + cep içi 0.2 ml %1'lik MM enjeksiyonu	60. günde sakrifikasyon + makroskopik ve mikroskopik değerlendirme

3.3 Deney hayvanlarının bakımı

Hayvanların bakımı her kafeste 1 hayvan olmak üzere polikarbonat kafesler içerisinde yapıldı. Tüm deney hayvanlarına, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık olacak şekilde standart oda koşulları sağlandı. Oda ısısı 20-22 °C arasında tutuldu. Sıçanlar %18 - %20 protein içeren pellet sıçan yemi ve musluk suyu ile beslendi. Hipotermi oluşmasını engellemek için sıçanlar ışık kaynağı altında ameliyat edildi ve uyanma esnasında da vücut ısıtması uygulamaya devam edildi. Tüm sıçanların kuyrukları gruplarını ve hangi hayvan olduğunu belirtecek şekilde numaralandı.

Tüm girişimsel işlemler sırasında sıçanlara 40 mg/kg ketamin (Ketalar®, Pfizer İnc.), 10 mg/kg ksilazin (Rompun®, Bayer İnc.) intraperitoneal uygulaması ile genel anestezi sağlandı. Tüm girişimsel işlemler sırasında %10 povidon-iodin ile lokal asepsi yapıldı. Tüm hayvanlara cerrahi sonrası dönemde cilt altı 0.02 mg/kg fentanil (Sufenta 5 mcg, Janssen Cilag inc.) ile analjezi verildi. Çalışma sonunda tüm sıçanlar, periton içine 150 mg/kg ketamine hidroklorür (Ketalar, Pfizer inc) enjekte edilerek sakrifiye edildi.

3.4 Deneyde kullanılan malzemeler

Kullanılan farmakolojik ajan, alet ve malzemeler, tablo 4 ve tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Deneyde kullanılan farmakolojik maddeler

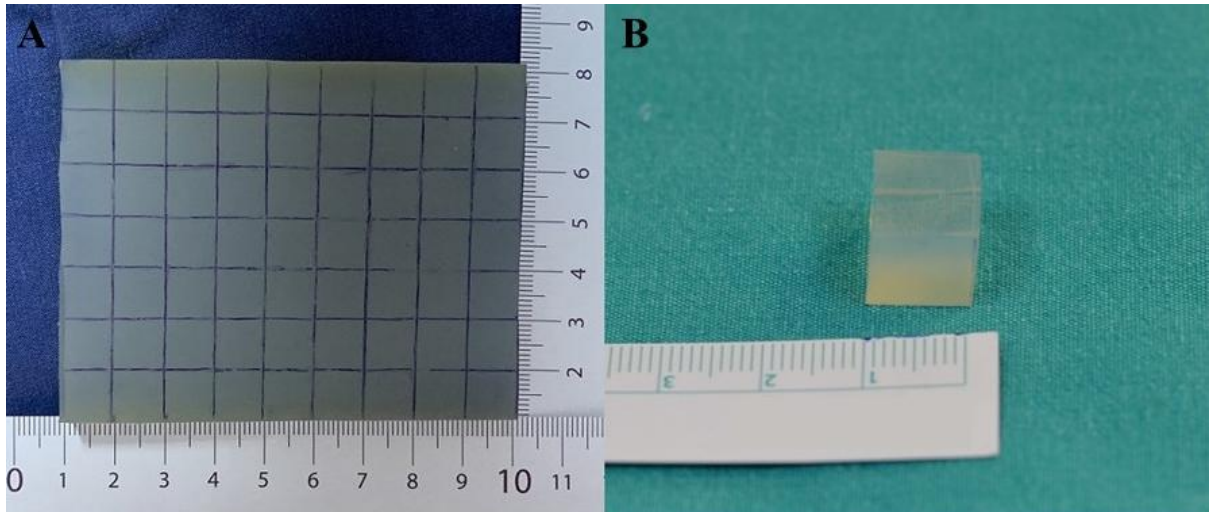
Kullanılan farmakolojik maddeler	Uygulama yolu	Uygulama dozu - Amacı
Ketamin hidroklorür	Periton içi	40mg/kg – Anestezi
Fentanil	Subkutan	0.02 mg/kg- Analjezik
Ksilazin hidroklorür	Periton içi	5 mg/kg- Anestezi
Povidon-iodür (%10)	Topikal	Antisepsi
Metilen Mavisi (%1)	Cep içerisi	0.1 ve 0.2 ml - Deney

Tablo 5: Deneyde kullanılan malzemeler

Kullanılan malzemeler	
Tartı Enjektör 2-5 ml İnsulin enjektörü (1 ml) Tıraş makinesi Cetvel Çizim kalemi Steril eldiven Steril örtüm seti Steril gazlı bez Beyaz tıbbi flaster 11 ve 15 numara bistüri Adson penset Doku makası Portegu	Silikon blok (1x1x1 cm) Işık mikroskobu İpek dikiş (4/0 keskin iğneli) Vicryl RAPİDE dikiş (4/0 keskin iğneli) Işık kaynağı D5000 Nikon fotoğraf makinesi

3.5 Silikon blokların hazırlanması

Bir adet 9x7 cm'lik silikon bloktan (Mentor® medikal) 32 adet 1x1x1 cm'lik uzunluk, genişlik ve yüksekliğinde küçük silikon bloklar hazırlandı (Şekil 3). Silikon blokların kenar bölgeleri bistüri yardımı ile yuvarlatıldı. Hazırlanan silikon blokların eşit hacimde olmasına özen gösterildi. Bloklar etilen oksit ile steril edildi. Sterilizasyonun kontrolü için *bacillus subtilis* biyolojik indikatörü kullanıldı. Her poşette birer adet blok olmak üzere ayrı poşetlere konuldu.



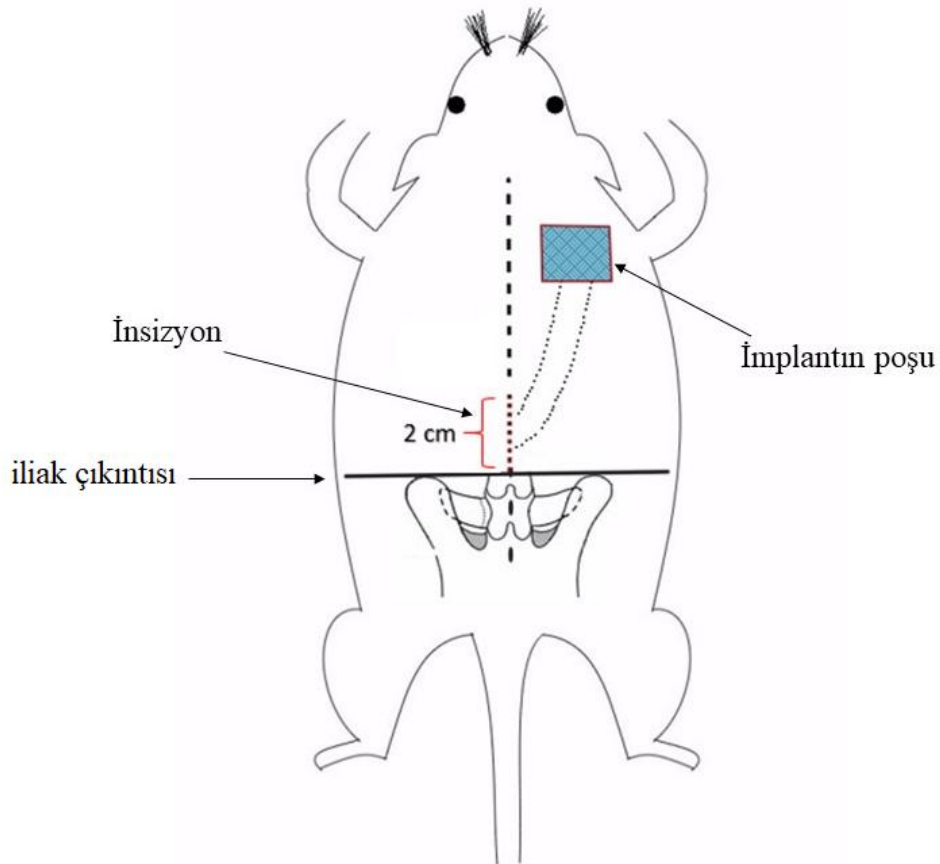
Şekil 3: A; Silikon blok. B: Küp şeklinde hazırlanan silikon parçası.

3.6 Cerrahi işlem

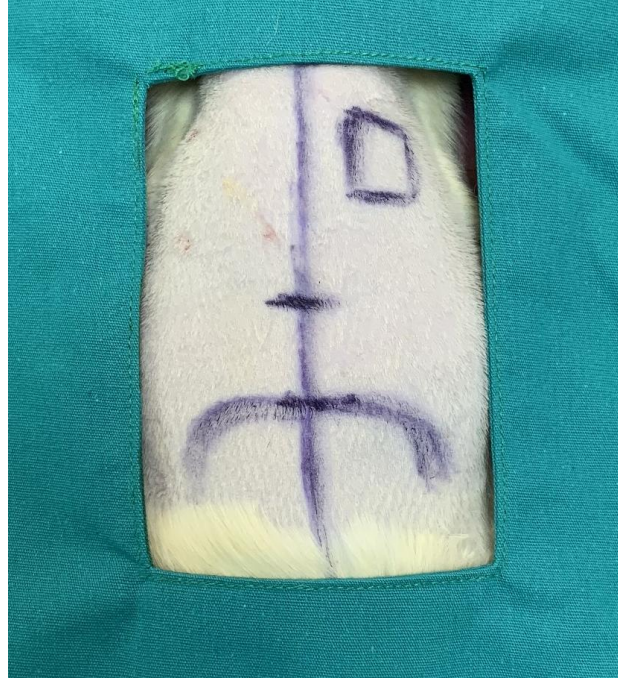
Genel anestezi sonrası tüm hayvanların sırt bölgeleri traş edildi. İşlem öncesi tüm hayvanlara 50mg %5 Enrofloksasin ihtiva eden antibakteriyel çözeltisi (Bayer Healthcare LLC, Almanya) intraperitoneal olarak verildi. Silikon bloklar tek bir cerrah tarafından pudrasız steril eldivenler kullanılarak yerleştirildi. Lokal asepsi sağlandıktan sonra tüm sıçanların sırt bölgelerinde cerrahi plana uygun çizim yapıldı (Şekil 4). Orta hat belirlendikten sonra inferiorda her iki iliak çıkıntı işaretlendi. Yapılacak insizyonun konumu orta hatta iliak çıkıntı seviyesinden itibaren yukarıda 2 cm olarak belirlendi. İmplant poşu ise sağ subskapular bölgede 1x1 cm'lik alan olarak belirlendi (Şekil 5). Cilt insizyonunu takiben pannikulus karnosus kası altında cep hazırlandı (Şekil 6).

İmplantların migrasyonunu önlemek adına gereksiz disseksiyondan kaçınmak için implantlar klemp yardımı ile tutularak insizyon girişinden planlanan cebe doğru ilerletildi (Şekil 7). Deney ve kontrol gruplarında hazırlanan her cep içerisine 1 adet silikon blok yerleştirildi. Grup I hayvanlarına herhangi bir işlem yapılmadan insizyonları kapatıldı. Grup II kontrol hayvanlarında oluşturulan cebe insulin enjektörü yardımı ile 0.1 ml %0.9 izotonik sodyum klorür verildi. Grup III deney hayvanların sırt bölgelerindeki her cep içerisine insulin enjektörü yardımı ile 0.1 mL olacak şekilde %1'lik MM verildi. Grup IV hayvanlarındakine ise 0.2 ml %1'lik MM enjekte edildi (Şekil 8).

Hazırlanan cepler içerisinde herhangi bir kanama odağı olmadığından emin olundu. Bu işlemler sonrası 4/0 Vicryl RAPİDE (Ethicon Inc. J&J, Livingston, United Kingdom) ile ciltaltı ve 4/0 ipek (Doğsan San.A.Ş., Trabzon, Türkiye) ile cilt insizyonu basit devamlı şekilde dikildi (Şekil 9). Sütürasyon işlemi ciltte dolaşım problemi yaratmayacak şekilde silikon blokların ekspoz olmasını engelleyecek sıkılıkta yapıldı. Cerrahi işlemler sonrası hayvanlar derlenme kafeslerine her kafeste 1 hayvan olacak şekilde alındı. Tüm deneklere cerrahi işlemler aynı gün içerisinde uygulandı.



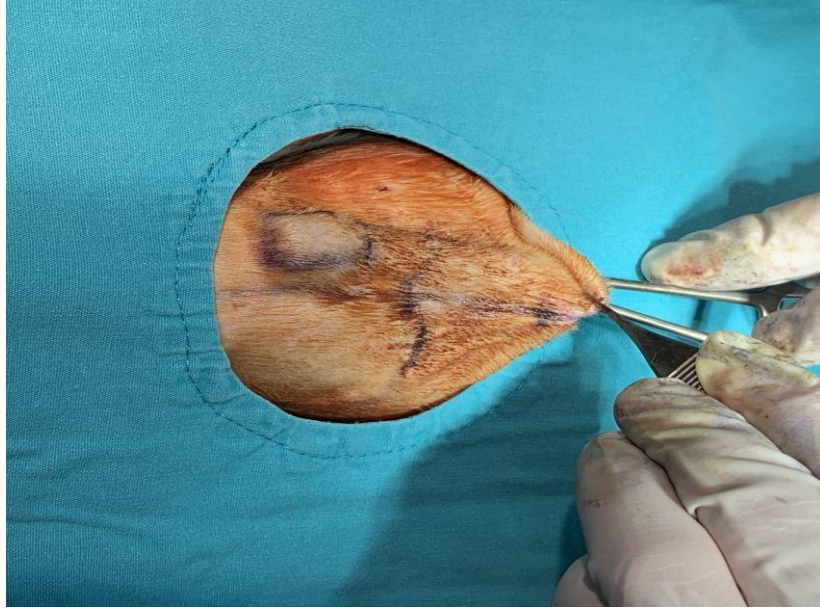
Şekil 4: Cerrahi işlemin çizimi, insizyon yeri, disseksiyon sahası ve silikon blok için hazırlanan cep.



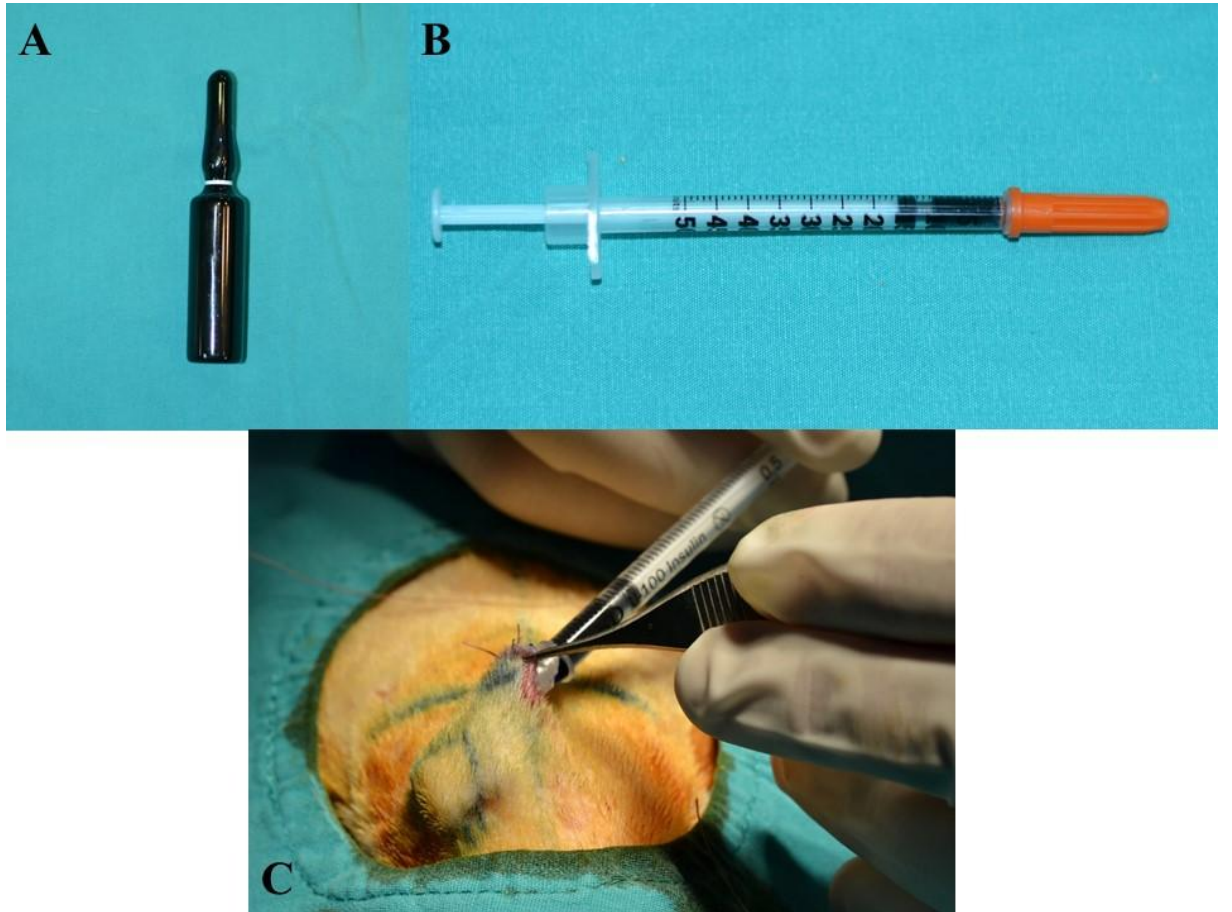
Şekil 5: Sığanda cerrahi teknik planlaması.



Şekil 6: Pannikulus carnosus kas altı planı.



Şekil 7: Silikon bloğun yerleştirilmesi



Şekil 8: A: MM ampülü
B: İnsülin enjektörü
C: MM cep içi enjeksiyonu



Şekil 9: Silikon bloğun yerleştirilmesi sonrası görünümü

3.7 Makroskopik değerlendirme

Cerrahi işlemler sonrası hayvanlar günlük olarak yara iyileşmesi problemleri, kilo kaybı, enfeksiyon bulguları açısından takip edildi. Altmışıncı günde tüm hayvanlara genel anestezi uygulandı. Sırt bölgeleri traş edildikten sonra deri, deri altı yağ dokusu, panniculus carnosus, kapsül dokusu ve silikon blok tek parça halinde çıkarıldı (Şekil 10). Çıkarılan dokular fotoğraflandı ve kapsül görüntüsü, damarlanma ve çevre dokularla olan yapışıklık açısından makroskopik olarak incelendi. Bu işlem sonrası hayvanlar 150 mg/kg ketamin hidroklorür verilerek sakrifiye edildi.



Şekil 10: Silikon bloğun çıkarılması

3.6 Mikroskopik incelemeler

Dokular her biri ayrı kapta %10'luk tamponlanmış formaldehit ile 24 saat fikse edildi. Daha sonra deri-deri altı, silikon ve çevresini içerecek şekilde dik kesitler alınarak örneklendi. Doku takip işlemlerinden sonra örnekler uygun oryantasyon sağlanarak parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 4-6 µm kesitler alındıktan sonra Harris'in Hematoksilen ve Eozin'i, Masson'un Trikrom tekniği ile boyandılar ve Dibutilftalat Polistiren Xylene (DPX) ile kapatıldılar. Kesitler ışık mikroskobu altında incelendi (Olympus BX51, Tokyo, Japan). Kapsül dokusu ve silikon blok üzerindeki deri dokuları içerdikleri inflamasyonun şiddeti, neovaskülarizasyon, kollajen lif yoğunluğu ve fibrozis açısından incelendi. Kapsül kalınlığı ışık mikroskobuna bağlı görüntüleme programı kullanılarak ölçüldü (Olympus, U-TV1XC, Tokyo, Japan).

İnflamasyonun şiddeti bu hücrelerin kesitler içerisinde kapladığı alana göre 0'dan 4'e kadar derecelendirildi.

0: hiç inflamasyon yok

1: hafif derecede inflamasyon (kapsül çevresi alanın %25'den az)

2: orta derecede inflamasyon (%25-50 arası)

3: şiddetli derecede inflamasyon (%50'den fazla)

Vasküler proliferasyon bir x200 büyütme alanında bulunan küçük damar kesiti sayısı olarak değerlendirildi ve 0-4 arasında derecelendirildi.

0: hiç yok

1: 10'dan az damar kesiti var

2: 10-20 arası damar kesiti var

3: 20'den fazla damar kesiti var

Masson-Trichrom boyası kullanarak kollajen yoğunluğuna gore fibrozis derecelendirildi. İstatistiksel analiz için benzer çalışmalarda kullanılan histolojik skorumlama sistemi kullanıldı.

0: hiç fibrozis yok

1: hafif derecede fibrozis (kapsülün %25'den azı)

2: orta derecede fibrozis (%25-50 arası)

3: şiddetli derecede fibrozis (%50'den fazla)

Tüm biyopsilerin histopatolojik incelemeleri Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı patolog tarafından yapıldı.

3.7 İstatistiksel Yöntem

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayısal ölçümler için parametrik test varsayımlarını sağlamadığından medyan (minimum-maksimum), kategorik veriler için frekans (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. Sayısal lmler açısından cihazlar arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis Test ile analiz edilmiştir. Hangi gruplar arasında farklılık olduğu çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn-Bonferroni testi ile değerlendirilmiştir. Aynı rat üzerinde alınmış dorsal kalınlık ile ventral kalınlık arasında anlamlı farklılık olup olmadığı parametrik olmayan testlerden Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Fisher-Freeman-Halton Exact test ile analiz edilmiştir. Analizlerde I. tip hata olasılığı 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizlerin tamamı IBM SPSS V25 kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Anestezi uygulaması ve cerrahi girişimler süreci boyunca II. kontrol grubunda deneyin 2. gününde 1 hayvan kaybı gözlemlendi ve çalışmadan çıkarıldı. Grup I'deki bir hayvanda implant çıkarılması esnasında kapsül yırtığı gözlemlendi. Değerlendirme parametrelerine uygun olmadığından çalışmadan çıkarıldı. Çalışma boyunca kontrol grubundaki sıçanlarda 50 \pm 10 gr, deney grubunda 45 \pm 5 gr kilo kaybı gözlemlendi.

4.1 Makroskopik bulgular

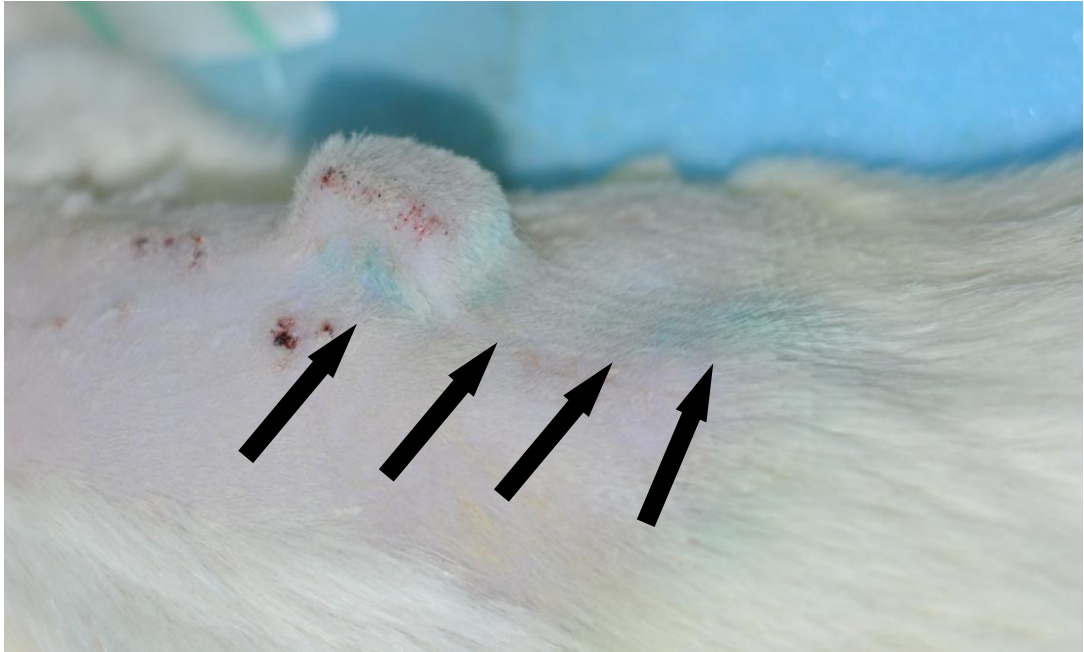
Hiçbir hayvanda fonksiyonel kayıp gelişmedi. Grup IV'te 1 hayvanda insizyon hattında nekroz gelişti, ancak implant ekspozisyonu yaşanmadı. Hiçbir hayvanda enfeksiyon gözlemlenmedi. Tüm denekler 1. ayda makroskopik olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda konulan implantların mobil olduğu ve pozisyon değiştirdiği gözlemlendi. İnsizyon hatları iyileşmiş durumdaydı ve dikiş izleri belirgin değildi.

İkinci ayın sonunda implantların bulunduğu pozisyonda fiksasyon olduğu gözlemlendi. MM enjekte edilen III. ve IV. gruplarda implantın üzeri ve çevresindeki derinin implantın kubik şeklini alacak kadar yapışık olduğu dikkat çekti (Şekil 11). Aynı gruplarda boyanın verildiği submusküler tünel boyunca devam eden renk değişikliği gözlemlendi (Şekil 12). İmplant çıkarılması esnasında MM verilen grup III ve grup IV hayvanlarında implant etrafında oluşan kapsül dokusunun alttaki kaburga ve kas tabakasına yapışık olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise konulmuş implantların dokuyla daha iyi entegre olduğu ve dokular arası daha az yapışıklık geliştiği görüldü (Şekil 13). Çıkarılan implantlar üzerindeki vaskülarizasyon açısından makroskopik olarak değerlendirme yapıldı. İncelemede grup III ve grup IV ratlardaki implantların üzerinde yoğun vasküler ağ içeren gergin kapsül dokusu gözlemlendi (Şekil 14).

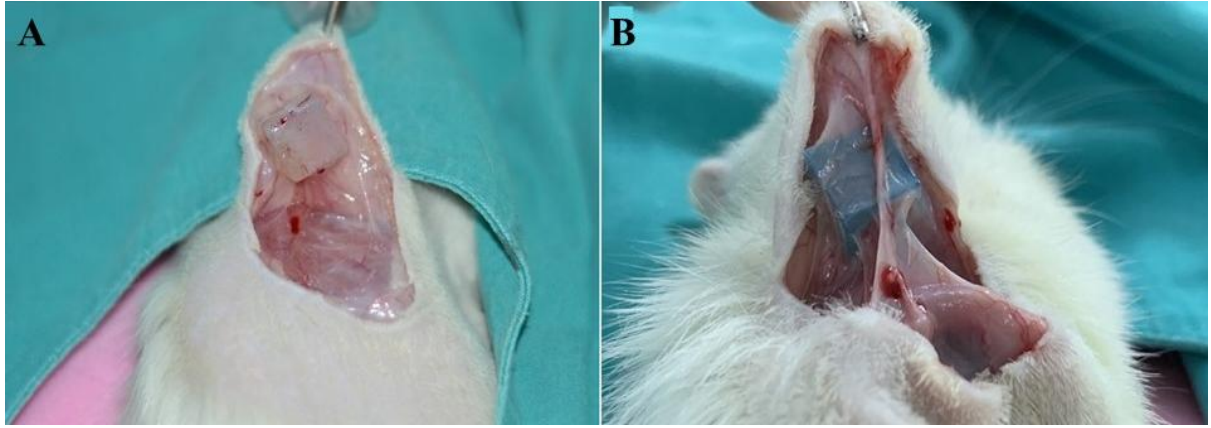
Sadece implant yerleştirilen 1. gruptaki bir hayvanda kapsül defekti dikkat çekmiştir (Şekil 15).



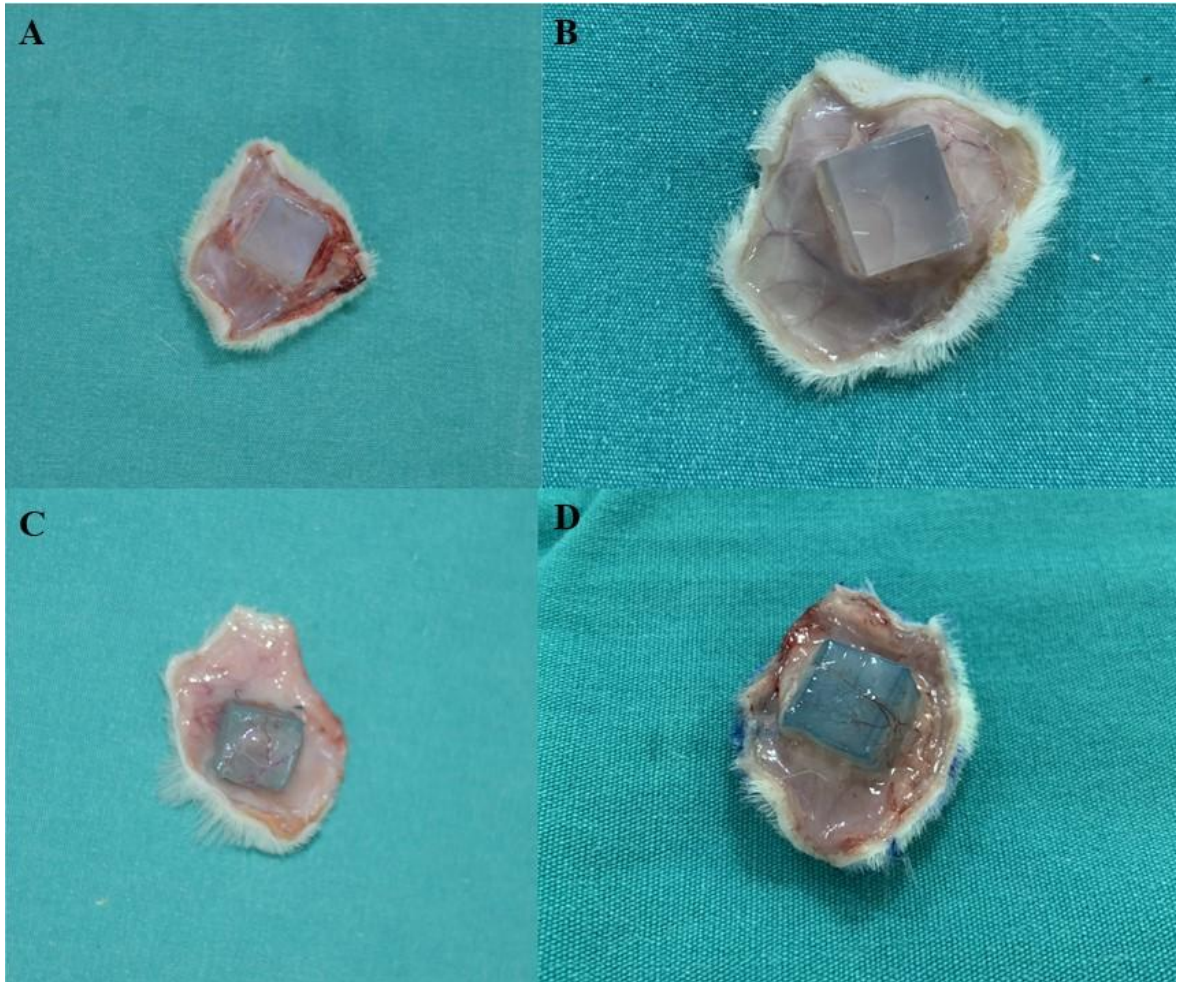
Şekil 11: İmplantın deriye yapışıklığının lateral görüntüsü
A: grup II
B: grup III



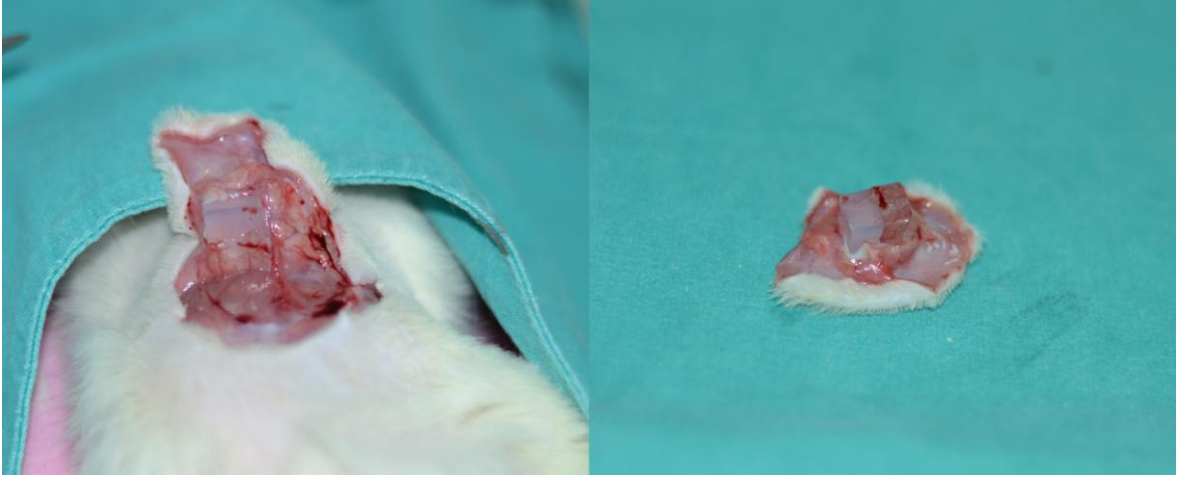
Şekil 12: MM enjekte edilen III. hayvan grubundaki boyanın 2. ayda implant yerleştirmek için kullanılan disseksiyon tüneli boyunca devam etmesinin görüntüsü



Şekil 13: Silikon çıkarılması esnasında görülen çevre dokularda olan yapışıklık,
A: grup II
B: grup III



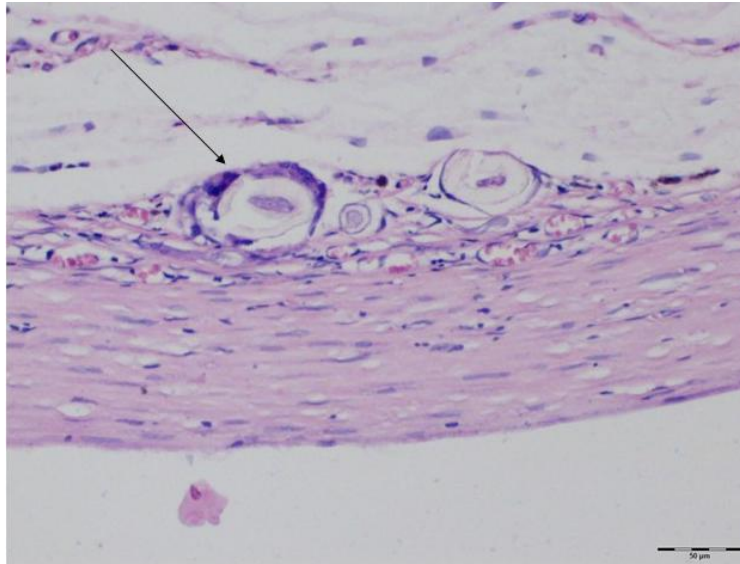
Şekil 14: İmplantların üzerindeki kapsülün makroskopik görüntüsü
A: Grup I
B: Grup II
C: Grup III
D: Grup IV



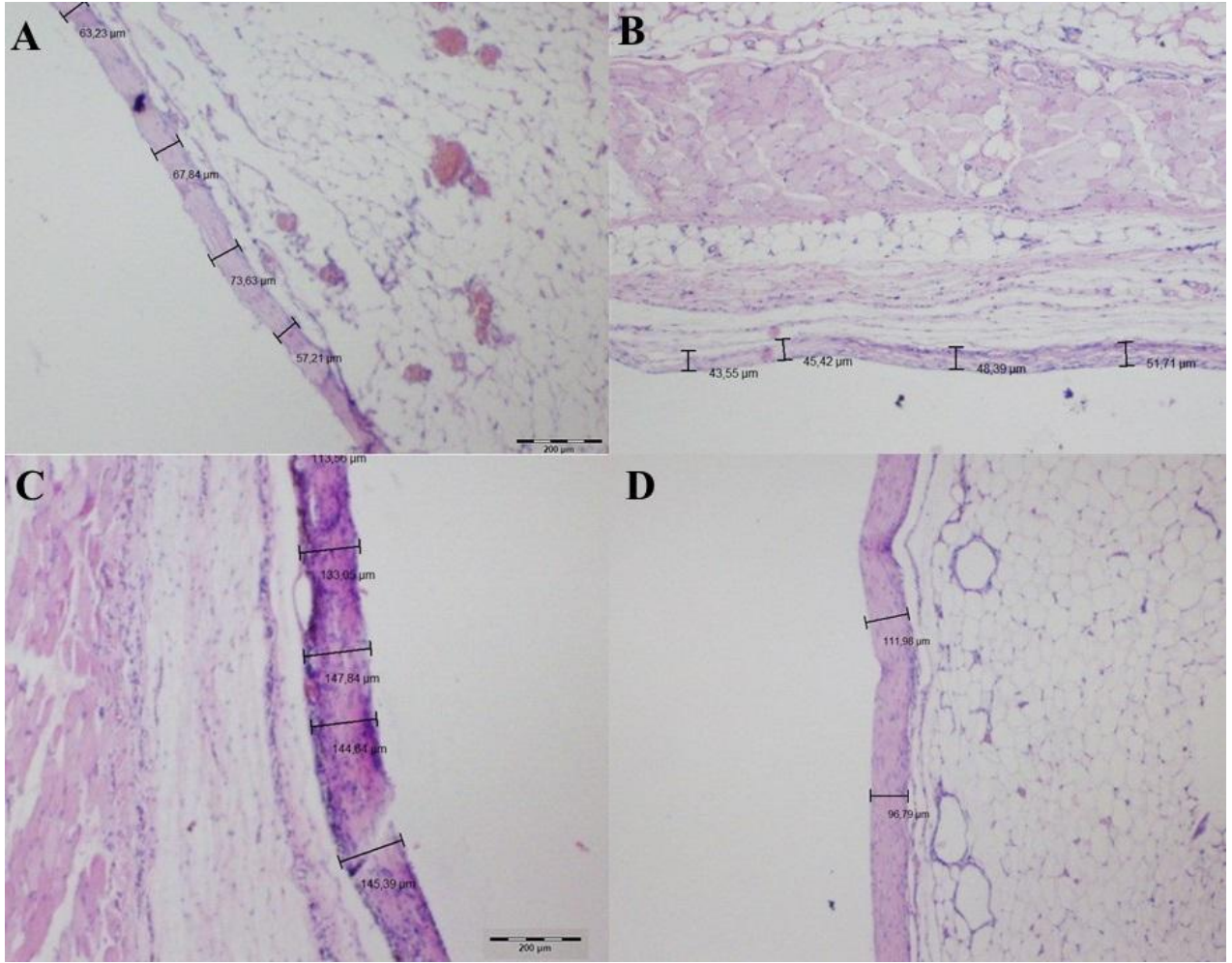
Şekil 15: Grup I'deki bir denekte gözlenen kapsül yırtığı ve defekti

4.2 Histolojik değerlendirme sonuçları

Hematoksilen-eozin boyalı kesitler tek patolog tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi. Kesitlerde silikon çevresi dokularda oluşan kapsül kalınlığı, vasküler proliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis açısından değerlendirildi. Bu parametreleri değerlendirilirken grup III ve grup IV ratlardaki kapsül dokusunda MM ile boyanmış silikon partikülleri dikkat çekti (Şekil 16).



Şekil 16: Kapsül dokusunda MM içeren silikon partikülü (H&E boyama, x200 orijinal büyütme)



Şekil 17: Grupları arasındaki kapsül kalınlıkları (H&E boyama, x40 orijinal büyütme)

- A: Grup I
- B: Grup II
- C: Grup III
- D: Grup IV

4.2.1 Kapsül Kalınlığı

Kapsül kalınlığı ratın derisi ile temasta olan Dorsal (D), alttaki kas tabakası ile temasta olan Ventral (V), implantın her iki yan tarafında olan Lateral (L) olarak hesaplandı. Her bir hayvanda ölçülen D, V ve L kalınlıkları kesitin 5 farklı bölgesinden alınan değerlerin ortalaması olarak hesaplanmıştır. Kapsül kalınlıkları tablo 6, 7, 8 ve 9’da sunulmuştur.

Tablo 6: Grup I sıçanların kapsül kalınlıklarının ortalaması

Denek numaraları	DORSAL (µm)	VENTRAL (µm)	LATERAL (µm)
Grup I – 1	59,10	33,5	63,78
Grup I – 2	56,60	56,25	65,86
Grup I – 3	25,52	48,15	62,24
Grup I – 4	67,43	47,83	43,62
Grup I – 5	51,75	36,24	21,58
Grup I - 6	56,65	69,42	58,30
Grup I - 7	70,23	67,39	65,93
Grup I – 8	-	-	-
Ortalama	55,32	51.19	54.47

Tablo 7: Grup II sıçanların kapsül kalınlıklarının ortalaması

Denek numaraları	DORSAL (µm)	VENTRAL (µm)	LATERAL (µm)
Grup II – 1	44,82	45,15	51,84
Grup II – 2	63,17	72,39	62,10
Grup II – 3	51,93	35,82	56,84
Grup II – 4	62,76	67,49	69,29
Grup II – 5	47,81	53,83	43,11
Grup II – 6	57,22	45,13	41,12
Grup II – 7	32,55	33,70	36,54
Grup II – 8	X	X	X
Ortalama	51,46	50,50	51,54

Tablo 8: Grup III sıçanların kapsül kalınlıklarının ortalaması

Denek numaraları	DORSAL (μm)	VENTRAL (μm)	LATERAL (μm)
Grup III – 1	115,20	83,12	133,24
Grup III – 2	96,91	65,37	56,24
Grup III – 3	92,64	119,21	115,91
Grup III – 4	114,08	83,75	111,98
Grup III – 5	144,9	155,98	87,95
Grup III – 6	77,06	37,92	95,56
Grup III – 7	86,39	65,43	137,25
Grup III – 8	147,09	85,98	102,00
Ortalama	109,28	87,09	105,03

Tablo 9: Grup IV sıçanların kapsül kalınlıklarının ortalaması

Denek numaraları	DORSAL (μm)	VENTRAL (μm)	LATERAL (μm)
Grup IV – 1	83,22	69,33	72,99
Grup IV – 2	78,59	90,94	66,25
Grup IV – 3	75,51	56,22	86,05
Grup IV – 4	95,84	71,11	110,75
Grup IV – 5	43,61	179,34	261,60
Grup IV – 6	116,45	55,08	40,80
Grup IV – 7	182,64	90,43	39,29
Grup IV – 8	95,45	90,22	88,80
Ortalama	96,41	87,83	95,81

Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde dorsal kalınlık ve ventral kalınlık arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p_{\text{grup-I}}=0,398$; $p_{\text{grup-II}}=0,866$; $p_{\text{grup-III}}=0,051$; $p_{\text{grup-IV}}=0,263$) (Tablo 10).

Tablo 10: Gruplarda dorsal ve ventral kapsül kalınlıklarının ortalaması

	Dorsal kalınlık (μm)	Ventral kalınlık (μm)	p
Grup I	56,65 (25,5-70,2)	48,15 (33,5-69,4)	0,398 ^a
Grup II	51,9 (32,5-63,1)	45,1 (33,7 – 72,4)	0,866 ^a
Grup III	105,5 (77,1 – 147,1)	83,43 (37,9-155,98)	0,051 ^a
Grup IV	89,33 (43,6 – 182,6)	80,6 (55,1 – 179,34)	0,263 ^a

^a : Wilcoxon testi: Medyan (Minimum – Maksimum)

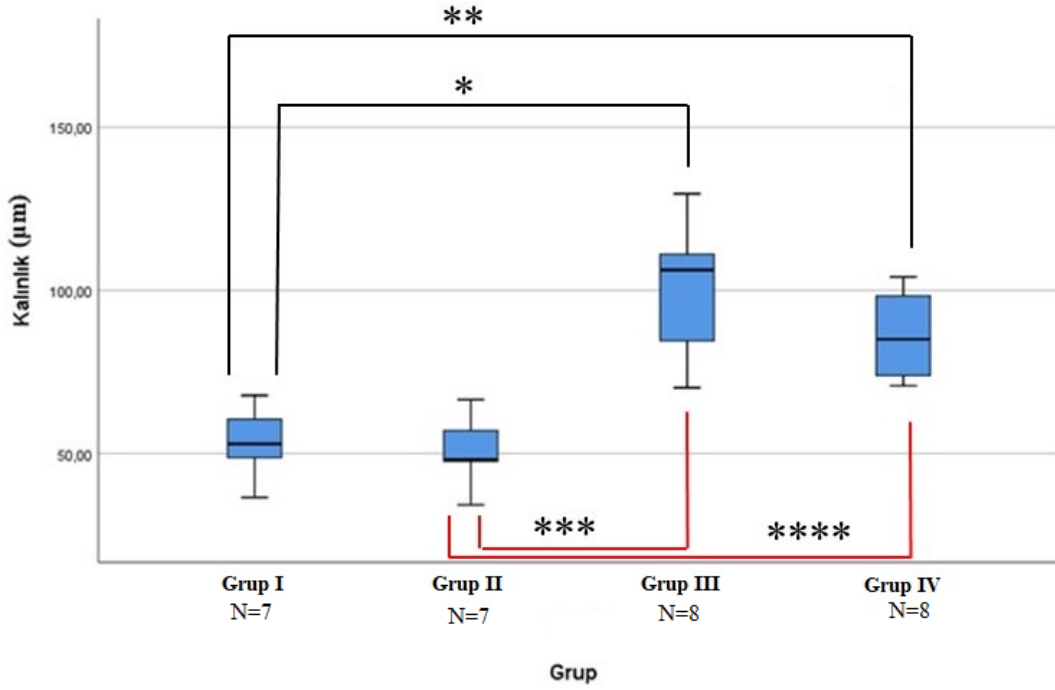
Gruplar arasında kalınlık ($D+V+L/3$) açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Grup I-III, grup I-IV, grup II-III ve grup II-IV arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,024$; $p=0,001$; $p=0,009$) (Tablo 11) (Şekil 17).

Tablo 11: Gruplar arasında kapsül kalınlıklarının ortalaması

	Grup I⁽¹⁾ n=7	Grup II⁽²⁾ n=7	Grup III⁽³⁾ n=8	Grup IV⁽⁴⁾ n=8	p
Kalınlık (μm)	52,96 (36,52 - 67,85) ^{(3),(4)}	48,19 (34,26 – 66,51) ^{(3),(4)}	106,26 (70,18 – 129,61) ^{(1),(2)}	85,04 (70,78 – 161,52) ^{(2),(4)}	<0,001^a

^a : Kruskal-Wallis Testi; Medyan (Minimum-Maksimum)

() : Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma test sonucuna göre gruplar arasındaki farklılıklar numaralandırılarak belirtilmiştir



Şekil 18 : Gruplar arası kalınlıkların ortalaması

- * Grup I ile Grup II arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004)
- ** Grup I ile Grup IV arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,024)
- *** Grup II ile Grup III arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)
- **** Grup II ile Grup IV arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,009)

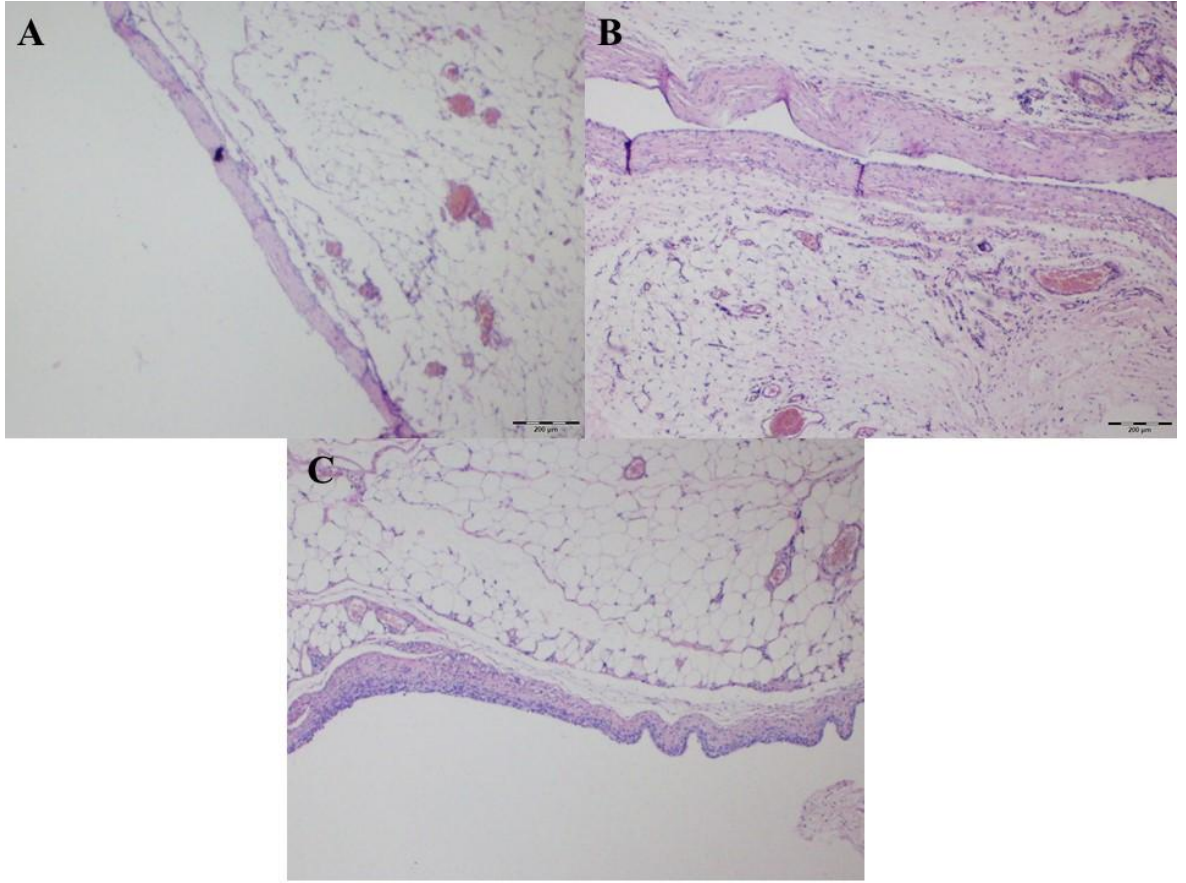
4.2.2 İnflamatuvar reaksiyon

Silikon bloğu çevreleyen kapsül dokusunda değişken sayıda polimorfonükleer lenfosit ve monosit hücreleri gözlemlendi. İnflamasyon şiddeti random olarak seçilmiş 10 yüksek büyütme alanında incelenmiştir.

Tablo 12: İnflamasyon şiddeti

İnflamasyon	Grup				Toplam	P
	I	II	III	IV		
Hafif Derecede	4 (%57,1)	5 (%71,4)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	11 (%36,7)	0,093 ^a
Orta Derecede	3 (%42,9)	2 (%28,6)	4 (%50,0)	5 (%62,5)	14 (%46,7)	
Şiddetli Derecede	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%37,5)	2 (%25,0)	5 (%16,7)	
Toplam	7 (%100)	7 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	30 (%100)	

a: Fisher-Freeman-Halton Exact Test



Şekil 19: A: Hafif derece inflamasyon
B: Orta derecede inflamasyon
C: Şiddetli derecede inflamasyon (H&E boyama, x40 orijinal büyütme)

Gruplar arasında inflamasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,093$). III. grubun %50'si orta derecede, %37,5'unda şiddetli derecede ve %12,5'unda hafif derecede inflamasyon görülmüştür. Benzer şekilde IV. grubun %62,5'unda orta derecede görünürken, %25'inde şiddetli derecede ve %12,5'unda hafif derecede inflamasyon gözlenmiştir (Tablo 12). Grup I'de %57,1'inde hafif, %42,9'unda orta derece; grup II'de %71,4'unda hafif, %28,6'sında orta derecede inflamasyon gözlenmiştir. Bu gruplarda şiddetli derecede inflamasyon gözlenmemiştir.

4.2.3 Vasküler proliferasyon

Vasküler proliferasyon bir x200 büyütme alanında küçük damar kesiti sayısı değerlendirildi ve 0-4 arasında derecelendirildi.

0: hiç yok

1: 10'dan az damar kesiti var

2: 10-20 arası damar kesiti var

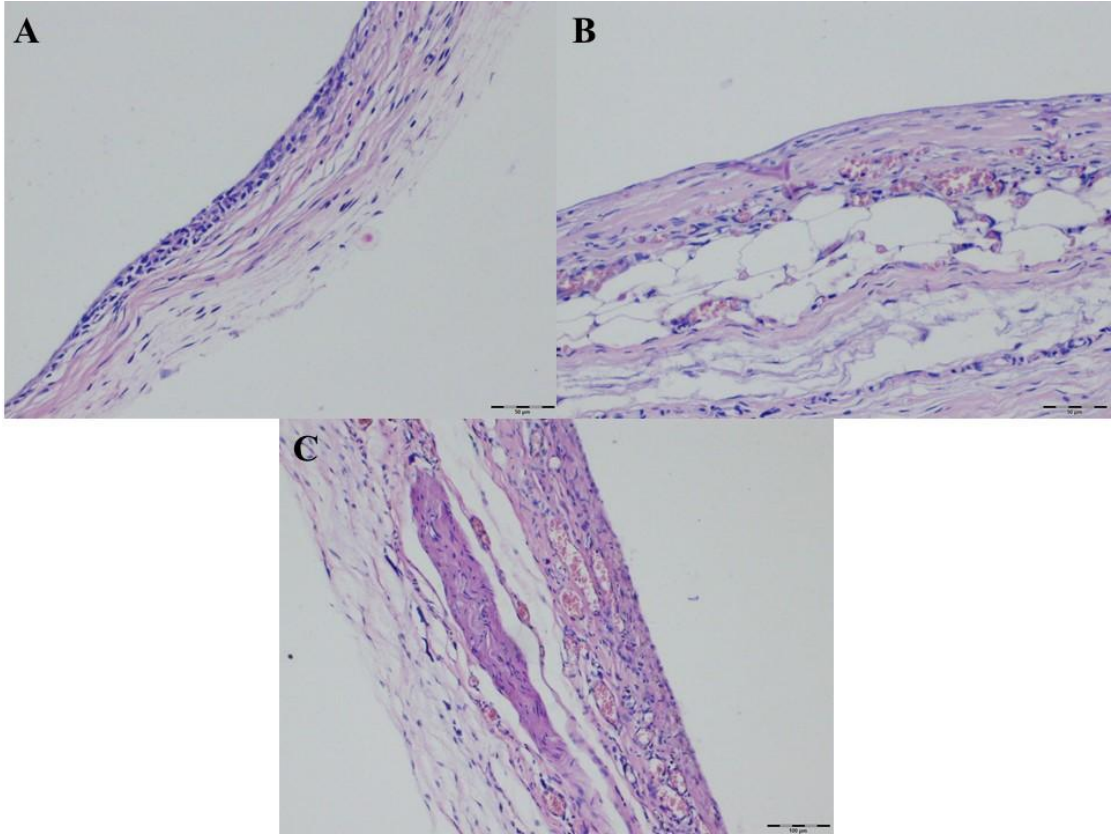
3: 20'den fazla damar kesiti var

Tablo 13: Vasküler proliferasyon

Vasküler Proliferasyon	Grup				Toplam	p
	I	II	III	IV		
10'dan az	6 (%85,7)	6 (%85,7)	1 (%12,5)	2 (%25,0)	15 (%50,0)	0,014 ^a
10-20 arası	1 (%14,3)	1 (%14,3)	5 (%62,5)	5 (%62,5)	12 (%40,0)	
20'den fazla	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%25,0)	1 (%12,5)	3 (%10,0)	
Toplam	7 (%100)	7 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	30 (%100)	

a: Fisher-Freeman-Halton Exact Test

Gruplar arasında vasküler proliferasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,014). Grup I ve grup II %85,7'inde 10'dan az, %14,3'ünde 10-20 arası damar kesiti gözlenmiştir. Bu gruplarda 20'den fazla damar kesiti gözlenmemiştir. Üçüncü grubun %62,5'u 10-20 arası damar kesiti, %25'inde 20'den fazla damar kesiti görülmüştür. Benzer şekilde dördüncü grubun %62,5'unun 10-20 arası damar kesiti görünürken, %12,5'unda 20'den fazla damar kesiti ve %25'inde 10'dan az damar kesiti gözlenmiştir.



Şekil 20: A: Hafif derece vasküler proliferasyon
B: Orta derecede vasküler proliferasyon
C: Şiddetli derecede vasküler proliferasyon (H&E boyama, x200 orijinal büyütme)

4.2.4 Fibrozis

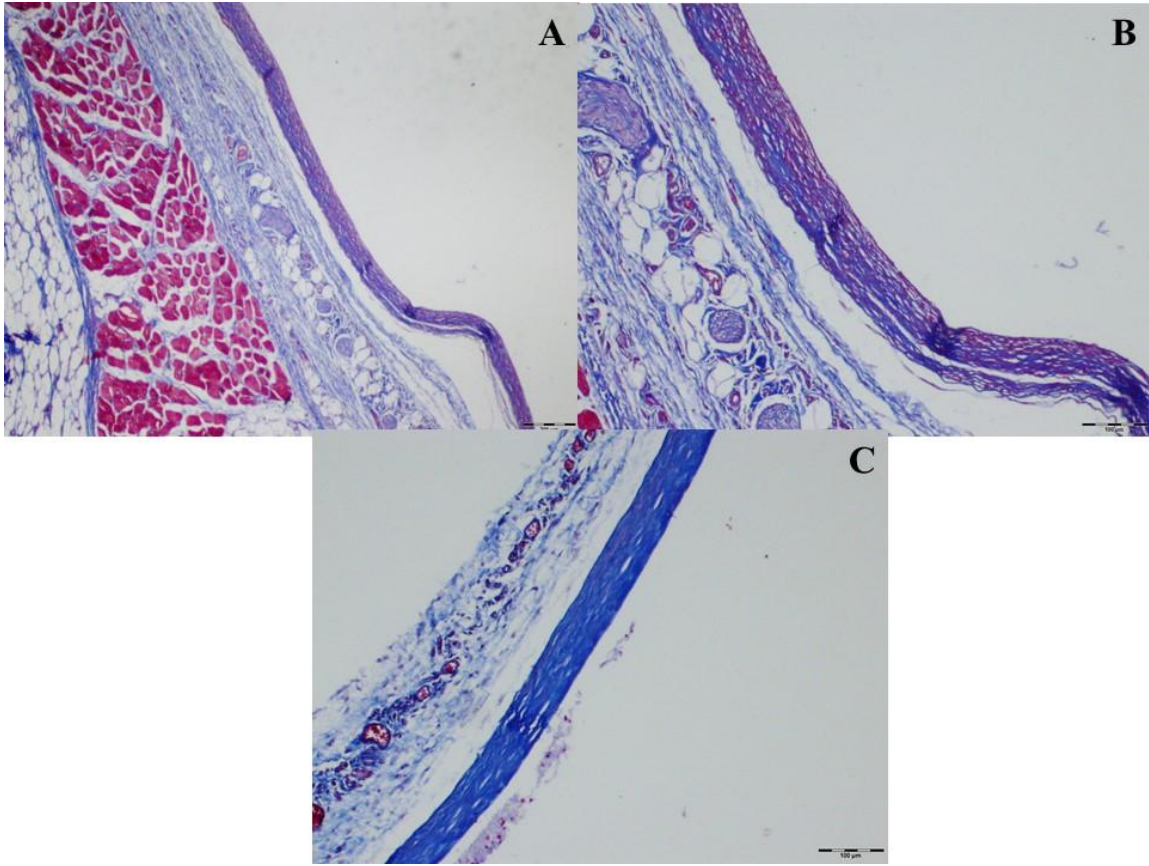
Masson-Trichrom boyası kullanarak kollajen yoğunluğuna göre fibrozis derecelendirildi. İstatiksel analiz için benzer çalışmalarda kullanılan histolojik skorum sistemi kullanıldı.

- 0: Hiç fibrozis yok
- 1: Hafif derecede fibrozis (kapsülün %25'den az)
- 2: Orta derecede fibrozis (%25-50 arası)
- 3: Şiddetli derecede fibrozis (%50'den fazla)

Tablo 14: Fibrozis şiddeti

Fibrozis	Grup				Toplam	p
	I	II	III	IV		
Hafif Derecede	3 (%42,9)	4 (%57,1)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	7 (%23,3)	<0,001 ^a
Orta Derecede	4 (%57,1)	3 (%42,9)	2 (%25,0)	2 (%25,0)	11 (%36,7)	
Şiddetli Derecede	0 (%0,0)	0 (%0,0)	6 (%75,0)	6 (%75,0)	12 (%40,0)	
Toplam	7 (%100)	7 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	30 (%100)	

a: Fisher-Freeman-Halton Exact Test



Şekil 21: A: Hafif derecede fibrozis

B: Orta derecede fibrozis

C: Şiddetli derecede fibrozis (Masson-Trikrom boyama, x40 orijinal büyütme)

Gruplar arasında fibrozis durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Grup III ve grup IV hayvanların %75'inde şiddetli derecede, %25'inde orta derecede fibrozis görülürken, hafif derecede fibrozis hiç gözlenmemiştir (Tablo 14). Grup I'deki deneklerde %57,1 orta derecede, %42,9 hafif derecede, grup II'dekilerde %42,9'unda orta derece, %57,1'inde hafif derecede fibrozis gözlenmiştir. Bu gruplarda şiddetli derecede fibrozis gözlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu ameliyatları, plastik cerrahi ameliyatlarının önemli bir kısmını oluşturur. Silikon implant ile meme rekonstrüksiyonu gittikçe artan sıklıkla uygulanan bir rekonstrüktif operasyondur. Cilt veya nipple koruyucu mastektomi vakalarında implant ile meme rekonstrüksiyonu uygulanmaktadır.

Bu ameliyatlar sonrasında meydana gelebilecek kapsül kontraktürü ve implant ekspozisyonu gibi komplikasyonlar önemli oranda morbiditeye neden olabilmektedir. KK genellikle protezin meme rekonstrüksiyonu amacı ile yerleştirildiğinde ortaya çıkmaktadır [131]. Bu hasta grubunda görünen KK, genellikle hastanın ameliyat öncesi veya ameliyattan sonra alınan adjuvant RT'ye bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna ek olarak implantın yüzeyi, içeriği, bakteriyel kolonizasyon, cerrahi teknik ve yerleştirildiği cerrahi plan gibi bir çok sebebe bağlı olarak gelişebilmektedir.

Literatürde yapılan çalışmalarda farklı farmakolojik ajanlar kullanılarak kontraktürü önlemek hedeflenmiştir. Bu deneysel ve klinik çalışmalardan farklı olarak, bu alanda sıklıkla kullanılan MM boyasının, bu hasta grubunda görünen KK ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Literatür taramasında MM'nin kapsül dokusu üzerindeki etkisini araştıran herhangi bir makaleye rastlanmamıştır (2019 yılı Şubat ayında “meme” ve “implant” veya “silicon” ve “capsule” veya “capsular” ve “contracture” ve “methylene blue” anahtar kelimelerinin birlikte kullanılması ile, “<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>” internet sitesinden PubMed veritabanını kullanarak tarama yapıldı).

Metilen Mavisi methemoglobinemi tedavisinde kullanılan bir fenotiyazin ilişkili heterosiklik aromatik moleküldür. Sepsis, anafilaksi veya kardiyopulmoner bypassta gelişen dirençli vasoplejik şok tedavisinde kullanılmıştır. Terapötik kullanımının yanısıra tanısal değeri mevcuttur. Günümüzde mastektomi yapılan vakalarda sentinel lenf nodunun belirlenmesinde sıklıkla MM kullanılmaktadır. Yüksek başarı oranı bildirilmiştir [132]. Ancak enjeksiyon yerinde oluşan deri reaksiyonu bu yöntemin dezavantajıdır.

MM'nin toksik etkisi aldehit formasyonu ve oksidasyon ürünlerinin azalmasına bağlıdır. Dolayısıyla makrofaj aktivasyonu ve şiddetli inflamasyon yanıtına neden olmaktadır [133]. MM'nin enjekte edildiği dokularda iskemik ülserasyon, fibrinoid nekroz, eosinofilik infiltrasyon ve fibrozis ile karakterize yabancı cisim reaksiyonunun bulgularına rastlanmıştır [75].

Stradling ve ark. 24 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada vakaların %21'inde intradermal MM enjeksiyonu alanında eritem, deri nekrozu ve ülserasyon geliştiğini göstermiştir [61]. Lee JH ve ark. yayınladıkları çalışmada MM ile sentinel lenf nodu işaretlemesi yapılan, meme implantı ile eş zamanlı rekonstrüksiyon uygulanan 35 hastadan 6'sında MM'e bağlı deri komplikasyonları gözlenmiştir [134].

Literatürde mastektomi sonrası 9. ayda MM'ne bağlı olduğu düşünülen ve revizyon ameliyatı gerektiren şiddetli kapsül kontraktürü vakası rapor edilmiştir [4]. Bu alandan bağımsız olarak, laparoskopik kolon cerrahisinde tatuaj marker olarak kullanılan MM, kolon mukozasında ülserasyon ve nekroza neden olduğu rapor edilmiştir [75].

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı daha az sistemik yan etki görülmesi, ucuz olması ve kolay bulunması nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisinde boya olarak metilen mavisini kullanmayı tercih etmektedir. Klinik uygulamamızda SLNB eşliğinde mastektomi yapılan vakalarda meme derisi flebinde intraoperatif MM ile boyanmış alanlarda postoperatif dönemde deri nekrozu geliştiği dikkat çekti. Bu hasta grubunda konulan implantların ciltaltı enjekte edilen MM ile boyanması kaçınılmazdır. Dokulardan emilen MM silikon implant ile temas haline geldiğinde aylarca kalabilmektedir. Deri nekrozu nedeniyle implant çıkarılması yapılan hastalarda operasyon sonrası 3. ayda bile implantların boyanın mavi rengini tuttuğu klinikte gözlenmiştir (şekil 22).



Şekil 22: Meme rekonstrüksiyonu sonrası 3. ayda implant çıkarılmasında görülen implantın mavi rengi ve meme flebinde gözlenen deri nekrozu

Tez çalışmamıza başlamadan önce, MM'nin kullanımının silikon implant ile meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda kapsül kontraksiyonu üzerinde olumsuz etkilerini klinikte gözlemledik. Bu klinik tecrübelerine dayanarak oluşturduğumuz deney grubunda, MM'nin kapsül kontraksiyonunu artırabileceğini düşünüldü.

Hayvanlar her kafeste 1 sıçan olacak şekilde ayrı ayrı kafeslerde tutuldu. Her gruptaki deneklerin kuyruklarına denek numarası verilerek denekler işaretlendi. İmplant çevresinde bakteri biofilm oluşumunu engelleyerek KK'ünü tetikleyebilecek enfeksiyonu önlemek için klinik pratikte rutin olarak uygulandığı gibi tüm deneklere profilaktik antibiyotik verildi [135].

Çalışmada deneysel kapsül kontraktürü oluşturulabilecek en uygun denek modeli araştırıldı. Literatürde domuz, köpek, tavşan, sıçan ve fare kullanılmıştır. Ancak insan dokusuna benzerliği ve üretimi kolay olması nedeniyle kapsül kontraktürü deneysel çalışmalarında ratlar tercih edilmektedir [95, 128-130].

Ayrıca sıçanlarda kapsül kontraktürü modelinin ilgili çalışmalarda iyi tarif edilmiş olması denek olarak sıçan kullanmamızda etkili oldu. Kolay üretilebilmeleri ve deney öncesi ve sonrası dönemde bakımlarının kolay olması nedeniyle Sprague-Dawley cinsi sıçanlar tercih edildi.

Denek sayıları ve çalışma süresi belirlenirken literatürde daha önce yapılan KK çalışmaları örnek alındı [95, 128-130]. Anestezi ile cerrahinin etkisi de göz önüne alınarak istatistiksel power analiz sonucunda her grup en az 8 denekten oluşturuldu. Herhangi bir çalışmada istatistiksel anlamlılık elde etmek için gereken denek sayısı en az 6 adettir [136]. Çalışmada gruplardan makroskopik ve histopatolojik araştırma için bakılan örnek sayısı yeterli miktardadır.

Literatürde 15-30 gün kadar kısa takip süresi olan çalışmaların yanı sıra, bazı yazarlar 90 güne kadar takip süresinin daha doğru olduğunu ileri sürmüştür [95, 127, 129]. Literatürde birçok çalışmada kapsül kontraktürünü gösterebilmek ve insandakine benzer klinik ve histolojik belirtileri elde etmek için 60 gün yeterli bir süre olarak tanımlanmıştır [128, 130, 137].

Protez etrafında kapsül oluşumu 4-6. haftalarda belirgin hale gelmektedir. Dokuz ve on ikinci aylarda ise kapsül stabil bir yapı kazanmaktadır. Kapsül kontraktürlerinin % 92'si protez vücuda yerleştirildikten sonraki ilk 12 ayda gerçekleşir. Ayrıca ratların yaşam döngüsü 2-3 yıl arasında olduğu, cerrahi sonrası iyileşme süreci diğer memelilere göre daha hızlı olduğu ve ratlar için 1 ayın insan yaşamında yaklaşık 1,1 yıla denk geldiği kabul edilmektedir [138]. Bu gerçekleri göz önünde bulundurarak ve literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızdaki kapsül oluşması için beklenen süre 60 gün olarak belirlendi [128]. Başka bir ifadeyle, belirlediğimiz bu süre ile insanda meme rekonstrüksiyonu sonrası yaklaşık 2 yıllık dönemde metilen mavisi uygulaması sonrası KK sorgulanması amaçlandı.

KK oluşturma modeli ile ilgili literatürde tarif edilmiş birçok yöntem mevcuttur. Olbrich ve ark. halofuginonun kapsül kontraktürü üzerindeki etkisini araştırmak için polikarbonat silastik disk kullanmışlardır [139]. Adams ve ark. tavşan modelinde kapsül kalınlığı ile kapsül kontraktürünün şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak için salin implantlar ile birlikte fibrin yapıştırıcı kullanmışlardır [114].

Birkaç çalışmada düz, pürtüklü ve poliüretan ile kaplı silikon mini-implant kullanılmıştır [95, 128-130]. Farklı bir çalışmada aselüler dermal matriksin (ADM) KK engellemesindeki rolünü araştırmak için testiküler implant kullanılmıştır [140]. Çalışmamızda maliyet düşürölmesi ve kolay bulunması nedeni ile literatürde yayınlanan çalışmalara benzer bir şekilde silikon bloktan hazırlanmış silikon implantlar kullanıldı [96, 106].

Literatürde yayınlanan birkaç çalışmada KK modelinde kullanılan deneklerin sırt bölgesinin her iki tarafında iki farklı cep kullanarak aynı hayvanda kontrol ve deney grubu olmak üzere iki farklı implant kullanılmıştır [140]. Projemizin pilot çalışmasında aynı yöntem kullanıldı. Ancak MM'nin çevre dokulardaki yayılımı yaygın olduğundan orta hattın karşı tarafına geçişi söz konusu oldu. Bu nedenle her denekte tek bir implant yerleştirilmesine karar verildi.

Çalışmamızda kullandığımız MM'sinin dozu 0.1 ve 0.2 ml olarak planlandı. Kullanılan silikon blokun hacmi ile uyumlu olduğunu ve bloğu çevrelemek için yeterli bir miktar olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda MM dışında herhangi bir kapsül oluşturucu ajan kullanılmadı.

İmplant yerleştirilmesi esnasında tüm deney grubundaki hayvanlara MM verilmiştir. Bu sayede mastektomi ile eş zamanlı meme rekonstrüksiyonu esnasında sentinel lenf nodu haritalanması için MM verilmesi senaryosu deneysel ortamda taklit edilmeye çalışıldı. SLNB esnasında MM intradermal enjeksiyonunu simule etmek için intradermal enjeksiyon yapmamız gerektirir. Ancak iki farklı çalışmada MM intradermal enjeksiyonu ciltaltı yağ ve deri nekrozu ve insizyon hattında yara ayrışmasına yol açtığı belirtilmiştir [61, 62].

Bu nedenle intradermal veya subdermal enjeksiyonuna bağlı yara iyileşmesindeki gecikme ve diğer sorunlardan kurtulmak için intradermal enjeksiyon yerine intrakaviter enjeksiyon yaptık. Buna rağmen, 1 hayvanda insizyon hattında nekroz gözlendi. Hiç bir hayvanda silikon ekspozisyonu meydana gelmedi.

İmplant ile yapılan meme rekonstrüksiyonunda yerleştiren implant genellikle submusküler plana yerleştirilmektedir. Bu klinik protokolu simüle etmek için implantın üzerini latissimus dorsi veya pektoralis kası ile kapatmamız gerekirdi. Ancak bu bizim çalışmamızda mümkün olmadı. Silikon bloklar panniculus carnosus (PC) kası altına yerleştirildi. PC bazı memelilerin sırt bölgesinde bulunan ve sırt derisine yapışan ince bir kas tabakasıdır. Bundan dolayı oluşturduğumuz modeldeki implantlar submusküler plandan ziyade, KK gelişimini hızlandıran “subkutan” plana yerleştirildi.

KK çalışmaları primer olarak kapsül dokusunu araştırmaktadır. Ancak KK klinik olarak implant etrafında kalınlaşmış bir kollajen tabakasından öte sonuçlanmaktadır. Bu nedenle implantı çevreleyen deri, deri altı yağ dokusu ve kapsül dokusu incelenmelidir. Çıkarma öncesi hayvanların sırt derisi makroskopik olarak incelendi. Makroskopik sonuçları değerlendirdiğimizde kontrol grubunda daha iyi yara iyileşmesi gözlendi. MM verilen III ve IV gruptaki hayvanlarda implantı üzerindeki derinin implantın küp şeklini alacak kadar yapışık olduğunu gözlemledik.

İmplant konulması sonrası literatürde yüksek migrasyon oranları bildirilmektedir. Çalışmamızın 1. ay sonunda makroskopik değerlendirmede orta hatta doğru implant migrasyonu gözlenmiştir. Ancak 2. ayın sonunda bu implantlar bulunduğu konumda yapışık durumdaydı. Bu durum kapsülün sertleşmesi ve kalınlaşması ile açıklanabilir. Deney grubunda çevre dokularla yapışık bir kapsül dokusunun oluştuğu gözlendi. Kapsül dokusunda makroskopik olarak deney gruplarında belirgin ölçüde vaskülarizasyon gözlendi. Sadece implant yerleştirilen 1. gruptaki bir hayvanda kapsül defekti dikkat çekmiştir. Konulan implantın sivri kenarlarına bağlı olarak oluşan kapsülün ince kalmasına bağlı olabildiği düşünöldü.

Literatürde KK hayvan modelinde kapsül dokusunu histolojik olarak değerlendirmek için kapsül kalınlığı, inflamasyon, vasküler proliferasyon ve fibrozis şiddeti incelenmiştir. Buna ek olarak bazı çalışmalarda immünohistokimyasal testler yapılmıştır (Örn. Anti-VEGF, anti- α -SMA, anti-TGF- β gibi). Diğer çalışmalara göre yaygın olmasa da, birkaç çalışmada silikon içi basınç ölçümüne göre KK değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışmada makroskopik detaylara ek olarak kapsül kalınlığı, inflamasyon, vaskülarizasyon ve fibrozis gradienti değerlendirildi.

Inflamasyon 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. Kemirgenlerde yapılan deneysel çalışmalarda implanta karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemi tartışılmıştır. İmplant etrafında oluşan granülasyon dokusu konulan yabancı cisimin özellikleri ile dokunun gösterdiği reaksiyon arasındaki etkileşim olarak ortaya çıkmaktadır. İmplantın şekli, fiziksel durumu, implant yüzeyi ve kimyasal özellikleri vücudun geliştirdiği hücresel reaksiyonun tipi ve yoğunluğunu etkileyen önemli faktörlerdir. MM'nin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkisi literatürde yayınlanmıştır. MM'nin enjekte edildiği dokularda iskemik ülserasyon, fibrinoid nekroz, eosinofilik infiltrasyon ve fibrozis ile karakterize yabancı cisim reaksiyonunun bulgularına rastlanmıştır [75]. Çalışmamızda deney grubunda kontrol grubuna kıyasla daha şiddetli inflamasyon görüldü. Bu sonuç MM'nin inflamatuvar hücreleri tetiklediğini ve kapsül kalınlığındaki artışa neden olduğunu göstermektedir. Ancak gruplar arasında inflamasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,093$). Uzun süreli MM maruziyeti dolayısıyla uzamış inflamasyon, KK'ün patogenizinde katkı sağladığını görmekteyiz.

M. Schmitz ve ark. asellüler dermal matris ve implantı araştırdıkları çalışmada fibrözisten sorumlu olan miyofibroblast sayısının 12. haftadan sonra azaldığını, dolayısıyla oluşan kapsülün kalınlığının da azaldığını rapor etmiştir. Ancak bizim çalışmamızda inflamasyonu tetiklediğini düşündüğümüz MM, 2. aydan sonra dahi silikon implantların üzerinde, kapsül dokusu içerisinde ve çevre dokularda varlığını sürdürdüğünü gözlemledik. Bu nedenle MM'nin yeterince emilmemesi ve dokularda kalması uzamış inflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olarak bu iyileşmenin sürecini normal skar dokusu aşaması yerine hipertrofik skar aşamasına taşıdığını düşünmekteyiz.

Ayrıca, MM enjeksiyonu yapılan deney gruplarında (grup III ve IV) kapsül dokusunda implant yüzeyine yakın olan kısmında silikon partikülleri içeren kistik boşluklar gözlemlendi. Bu olay silikon sızıntısı yada “bleeding” olarak bilinmektedir ve literatürde rapor edilmiştir [141]. Kapsül oluşumunun geç dönemindeki kalınlaşma ve kontrakte olması silikon partiküllerin kapsül dokusundaki depolanmasına bağlanmıştır [142]. Çalışmamızda bu partiküller hematoksiline boyası almadığı ancak metilen mavisi ile boyandığı dikkat çekti. Silikonun tetiklediği inflamasyona ek olarak boşluklar içerisinde kalan metilen mavisi boyasının da bu reaksiyona, dolayısı ile kapsül kontraktürüne, katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

İmplantla karşı oluşan inflamatuvar yanıt tek tip değildir. Bu odaklı farklılıklar hücre sayısı ve tipi, kollajen dizilimi ve kapsül kalınlığındaki değişikliklere neden olmaktadır. Siggelkow ve ark. implant kapsülü üzerine yaptıkları klinik çalışmada kapsülün en kalın olduğu alanda 3 farklı ölçümün ortalamasını alarak kapsül kalınlığı ölçmüşlerdi. Aynı çalışmada meme implantlarında oluşan kapsül, posterior (çalışmamızda ventral) yüzeyde anterior (çalışmamızda dorsal) yüzeye göre, daha kalın olduğunu göstermişlerdir. Bu farkın nedeni pratikte kullanılan implantların düz olan arka yüzeyi ile konkav olan ön yüzeyi arasındaki kasılma kuvvetlerinin eşit olmamasıdır. Çalışmamızda kullandığımız implant farklı olarak küp şeklindeydi. Kapsül kalınlığını gruplar arası karşılaştırmak için kapsül kalınlığına bakılmaksızın her bir hayvanda dorsal, ventral ve lateral duvarlardan ölçülen 5 farklı kesitin ortalama değeri hesaplandı. Bu şekilde daha eşit bir sonuç elde edilmesi planlandı. Aynı gruptaki implantların dorsal ve ventral kapsül kalınlıkları karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p_{\text{grup-I}}=0,398$; $p_{\text{grup-II}}=0,866$; $p_{\text{Grup-III}}=0,051$; $p_{\text{grup-IV}}=0,263$). Ancak gruplar arasında kalınlık açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Literatürde yayınlanan deneysel ve klinik çalışmalarda kapsül kalınlığı ile kontraktür arasında anlamlı bir korelasyon söz konusu olmuştur [143].

Zakaria ve ark. kullandıkları MM'nin etkinliğini ve komplikasyonlarını göz önüne alarak ilacın dozunu azaltmışlardı. Sulandırılmış boya (1:7) kullanıldığında lokal inflamasyonun daha düşük bir oranda geliştiği, ancak deri nekrozu açısından herhangi anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdi.

Brahma ve ark. sentinel lenf nodu biyopsisinde MM'nin uygulama dozunu araştırmışlardı [144]. 5 ml MM enjeksiyonu yapılan alanda deri nekrozu geliştiğini, ancak MM'nin dozunun 2 ml'ye dūřürüldüđünde bu komplikasyonun gözlenmediğini belirtmiştir. Çalışmamızda MM'nin dozu artırılması kapsül kontraksiyonu üzerindeki olumsuz etkisinin artırıp artırmayacağını araştırmak için IV gruptaki hayvanlara 0.2 ml MM verildi. Her iki grupta (grup III ve grup IV) kapsül kalınlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). İnflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon açısından da her iki grupta benzer sonuçlar elde edilmiştir. Edindiđimiz sonuçlara dayanarak MM'nin dozu kapsül kontraktürünü etkilememektedir.

Kapsül kontraktürünün oluşma mekanizması konulan implanta karşı lokal hücreyel reaksiyon olarak başladığı literatürde yaygın olarak tartışılmıştır [97]. Kapsül kontraksiyonunun oluşum sürecinde implant çevresinde oluşan ilerleyici fibrozise yol açan kronik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. Bazı yazarlar akut ve kronik inflamasyon ile ilerleyici kollajen oluşumu arasında doğru bir oran olduğunu tespit etmişlerdir [78].

Kollajen depolanması zaman içerisinde kapsül kontraktürünün erken evresinde fibrosit aktivasyonu için uyarıcı bir rol oynamaktadır [145]. Oluşan fibrozis zaman içerisinde semptomatik kontraktüre neden olmaktadır. Ayrıca kollajen üretiminden sorumlu olan fibroblastlar kapsül oluşumu ile bağlantılı bulunmuştur. Brazin ve ark. yaptıkları klinik çalışmada kapsül dokusundaki fibroblastların sayısı, Baker sınıflandırılması ile orantılı olduğunu bulmuştur [146]. Kapsül dokusunun histolojik değerlendirilmesinde dokunun çoğu kısmı eşit dağılım gösteren kollajen lifleri ve avasküler skar dokusundan oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu kollajen liflerin oryantasyon ve organizasyonu kapsülün şiddeti ile orantılı olarak artmaktadır [78].

Çalışmamızda kollajen liflerinde meydana gelen değişiklikleri, dolayısıyla fibrozis derecesini, değerlendirmek üzere histopatolojik kesitler Masson-Trikrom boyası ile boyandı. Yoğun kollajen dağılımı gözlendi. Gruplar arasında fibrozis durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda grup III'teki 0.1 ml MM, kontrol grubuna göre anlamlı fibrozise yol açmıştır.

Literatürde MM'nin yapışıklık ve fibrozisi artırdığına dair yayınlanan çalışmalar mevcuttur. Mahdy ve ark. MM'nin karın içi yapışıklık üzerindeki etkisini araştırmışlardır. MM %5'lik ve %9'luk bir konsantrasyonda karın içine verildiğinde intraabdominal cerrahi sonrası oluşan fibrozis ve yapışıklığı belirgin ölçüde artırmıştır [147]. Prien ve ark. ratlarda %9'luk MM intraperitoneal enjeksiyonu takiben adezyon geliştiğini bildirmiştir [148]. Bu çalışmanın sonucu makrofaj aktivasyonuna bağlı gelişen inflamatuvar reaksiyona bağlı olduğu düşünülmüştür.

Vasküler yoğunluk kapsül oluşumunu etkilemektedir. Vaskülarizasyondaki artış fibroze yol açarak kapsül kalınlığını ve kontraksiyonunu arttırmaktadır. Neovaskülarizasyon Wilflingseder'in geliştirdiği KK'nün histolojik sınıflandırmasında evre IV olarak tanımlanmıştır. Mendes ve ark. yaptıkları çalışmada eksternal ultrasona sekonder oluşan kalın kapsül dokusunda daha fazla damar sayısı bildirmiştir [149]. Benzer şekilde Kim ve ark. Botulinum toxin-A'nin KK üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada kontrol grubu ile deney grubu arasında damarlanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur [104]. Çalışmamızda, vasküler proliferasyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar ortaya çıktı. Grup III ve grup IV'deki hayvanlarda oluşan kapsülün kalın olması inflamasyon, kollajen düzeyi ve fibrozisten bağımsız olarak artmış vaskülarizasyona sekonder olarak da açıklanabilmektedir. Bu noktada ileri damar sayımı için CD31, CD34, CD133 veya CD105 gibi antijen markerleri kullanılabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

1. Kollajen düzeyi tayini ve moleküler parametrelerinin ölçümünün yapılmaması.
2. Kadınlardaki 15 yıllık bir süreyi simüle etmek için sıçanda 9 aylık takip süresi gerekmektedir [137]. Bu nedenle çalışmamızın sonucu uzun vadedeki kapsül kontraktürüne dair bir bilgi verememesi olduğunu düşünüyoruz.
3. Damar sayımı için immünokimyasal parametrelerine bakılmaması.

MM'nin tam olarak hangi mekanizmayla ve hangi hücre düzeyinde kapsül kontraktürü yaptığını belirtmek için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ek olarak MM'nin implantın sağlamlığı üzerindeki etkisi de araştırılmalıdır.

6. SONUÇ

Günümüzde alloplastik meme rekonstrüksiyonunda standart bir yöntem olan implant ile meme rekonstrüksiyonu sağlıklı bireylerde dahi kapsül kontraktürü, implant ekspozisyonu ve yetersiz estetik görünüm ile komplike olabilmektedir.

Çalışmamızda mastektomi ve MM ile SLNB yapılan hastalarda eş zamanlı implant ile meme rekonstrüksiyonu uygulandığında ortaya çıkabilecek KK oluşumu tartışıldı. Deneysel ortamda bir silikon bloğun rat sırtına konulması için hazırlanan cep içerisine eş zamanlı MM enjeksiyonu yapılmasının kapsül kontraktürü gelişimini tetiklediği gösterildi. Kapsül dokusunda inflamasyon, vasküler proliferasyon ve fibrozisi artırmasının yanı sıra kapsül kalınlığını da arttırdığı gösterildi. Beklenenin aksine, MM dozunun artması KK'nü etkilemediğini gösterdik.

Literatürde kapsül kontraktürünü önleme ve azaltmaya yönelik birçok çalışma mevcuttur. Ancak çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, MM'nin kapsül dokusu üzerindeki etkisini araştıran ilk deneysel çalışmadır.

Klinik pratikte MM ile sentinel lenf adenektomi ile birlikte mastektomi ve eşzamanlı implant ile meme rekonstrüksiyonu yapılacak hastalarda MM'e alternatif olarak, isosulfan blue veya Tc99 gibi, literatürde mevcut olan diğer tanısal seçeneklerin kullanımı kapsül kontraktürü riskini azaltacağını düşünmekteyiz.

7. 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. Medina FH, Garcia-Alvarez MN, Rojas GP, Trabanino C, Drucker-Zertuche M, Arcila D. Body image perception and quality of life in patients who underwent breast surgery. *Am Surg* 2010; 76: 1000–5.
3. M Salhab, W Al sarakbi, K Mokbel. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005; 2: 26.
4. Singh-Ranger G, Mokbel K. Capsular contraction following immediate reconstructive surgery for breast cancer – An association with methylene blue dye. *Int Semin Surg Oncol* 2004 May 11; 1(1): 3.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
7. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. *J Breast Health* 2011; 7: 48-51.
8. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128(5): 962-79.
9. Hartmann LC, Degen AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical Hyperplasia of the Breast—Risk Assessment and Management Options. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 78-89.
10. Gail MH et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(24): 1879-86.
11. Karayurt Ö, Zorukoş SN. Meme kanseri riski yüksek olan kadınların yaşadıkları duygular ve bilgi-destek gereksinimlerin karşılanması. *J Breast Health* 2008; 4: 56-60.

12. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117-30.
13. Lois F. O'Grady, Karen K. Lindfors, Lydia Pleotis Howell, Mary B. Rippon. *A Practical Approach to Breast Disease*. Little Brown & Co; 1st edition (December 1, 1995).
14. Oeffinger KC et Al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society. *Jama* 2015; 314 (15): 1599-1614.
15. Smith LF. Palpable cancer of the breast and negative mammography: the ongoing dilemma. *J Surg Oncol* 2007; 96: 451–52.
16. DeMartini W, Lehman C, Partridge S. Breast MRI for cancer detection and characterization: a review of evidence-based clinical applications. *Acad Radiol* 2008; 15: 408–16.
17. Britton PD, McCann J. Needle biopsy in the NHS Breast Screening Programme: how much and how accurate? *Breast* 1999; 8: 5–11.
18. Nano MT, Gill PG, Kollias J, et al. Qualitative assessment of breast reconstruction in a specialist breast unit. *ANZ J Surg* 2005; 75: 445-53.
19. Glyn Jones. *Bostwick's Plastic and Reconstructive Breast Surgery, Third Edition*. St. Louis, Mo.: Quality Medical Pub., 2010, 1453-1482.
20. Rivadeniera DE, Simmons RM, Fish SK, et al. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a critical analysis of local recurrence. *Cancer J* 2000; 6: 331–35.
21. Panchal H, Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017; 140: 7S-13S.
22. Eser S, Olcayto E, Karakılınç H, Karaoğlanoğlu O, Yakut C et al. 2004-2006 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı. Kanserle Savaş Daire Başkanlığı, 2006.
23. Peter G, Cordeiro MD. Breast reconstruction after surgery for breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1590-1599.
24. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.

25. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. The American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703–20.
26. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Eng J Med* 1997; 337: 949-55.
27. Ragaz J, Jackson SM, Le N et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Eng J Med* 1997; 337: 956-62.
28. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
29. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778–85.
30. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 48–57
31. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188–194.
32. Wood ER, Truesdale AT, McDonald OB et al. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off -rate and receptor activity in tumour cells. *Cancer Res* 2004; 64: 6652–59.
33. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–43.
34. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER2 targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64: 2343–46.
35. Caffee HH. Augmentation mammoplasty. In: Georgiade G, Riefkolh R, Levin LS *Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997, s. 730-736.
36. Maxwell GP, Gabriel A. The Evolution of Breast Implants. *Clin Plast Surg* 2015; 42(4): 399-404.

37. Cronin TD, Brauer RO. Augmentation mammoplasty. *Surg Clin North Am* 1971; 51(2): 441–52.
38. Ashley, F.L., Further studies on the natural-Y breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 1972; 49(4): 414-9.
39. Ramachandran, K. Breast augmentation. *Indian J Plast Surg.* 2008; 41(Suppl): S41-7.
40. Ashley, F.L. A new type of breast prosthesis. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1970; 45(5): 421-4.
41. Hester TR, Ford NF, Gale J. Measurement of 2,4-touenediamine in urine and serum samples from women with Mème or replicon breast implants. *Plast Reconst Surg* 1997; 100: 1291-1298.
42. Hakelius, L. and L. Ohlsen. Tendency to capsular contracture around smooth and textured gel-filled silicone mammary implants: a five-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(6): 1566-9.
43. Pollock, H. Breast capsular contracture: a retrospective study of textured versus smooth silicone implants. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 91(3): 404-7.
44. Steven J. Kronowitz. Delayed-immediate breast reconstruction: Technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(2): 463-74.
45. Reaby LL. Reasons why women who have mastectomy decide to have or not to have breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1810-8.
46. Yoon AP, Qi J, Brown DL et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. *Breast.* 2018; 37: 72-79.
47. Becker H. One-stage Immediate Breast Reconstruction with Adjustable Implants. Scott L Spear. *Surgery of the Breast.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, s. 438-450.
48. Nahabedian MY. Breast reconstruction: a review and rationale for patient selection. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 55-62.
49. Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 832-839.
50. Namnoum JD, Mayer HR. The role of acellular dermal matrix in the treatment of capsular contracture. *Clin Plastic Surg* 2012; 39: 127-36.

51. 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: 37-41.
52. Spear SL, Behm J. Immediate Two-stage Breast Reconstruction Using a Tissue Expander and Implant. *Surgery of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, s. 463-483.
53. Beasley ME. Delayed Two-stage Expander/Implant Reconstruction. Scott L Spear. *Surgery of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, s. 489-503.
54. Tonseth KA, Hokland BM, Tindholdt TT, Abyholm FE, Stavem K. Quality of life, patient satisfaction and cosmetic outcome after breast reconstruction using DIEP flap or expandable breast implant. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 1188-1194.
55. Berneth H. Azine Dyes. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008, 475–514.
56. Oz M, Lorke DE, Hasan M, Petroianu GA. Cellular and molecular actions of Methylene Blue in the nervous system. *Med Res Rev* 2011; 31: 93–117.
57. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of methylene blue trihydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2008; 540 :1–224.
58. Sills MR, Zinkham WH. Methylene blue-induced Heinz body hemolytic anemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 306–310.
59. Eroğlu L, Çağlayan B. Anxiolytic and antidepressant properties of methylene blue in animal models. *Pharmacol Res* 1997; 36: 381–385.
60. Dumbarton TC, Gorman SK, Minor S, Loubani O, White F, Green R. Local cutaneous necrosis secondary to a prolonged peripheral infusion of methylene blue in vasodilatory shock. *Ann Pharmacother* 2012; 46(3): e6.
61. Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002; 184: 350-2.
62. Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Safety and technical success of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 228-33.
63. Disanto AR, Wagner JG. Pharmacokinetics of highly ionized drugs II. methylene blue absorption, metabolism and excretion in man and dog after oral administration. *J Pharmaceutical Sciences* 1992; 11: 1086-90.

64. Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterburg BH. Pharmacokinetics and organ distribution of IV and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 247-50.
65. Cody HS, Borgen PI, State-of-the-art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer. Study design, patient selection, technique and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Surg Oncol* 1999; 8: 85-91.
66. Clifton J 2nd, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* 2003; 10: 289–291.
67. Bradberry SM, Aw T-C, Williams NR, Vale JA. Occupational methaemoglobinaemia. *Occup Environ Med* 2001; 58: 611–615.
68. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339.
69. Dragotakes SC, Callahan RJ, Seregini E et al. A pilot study on tumour seeking lymphoscintigraphy with sestamibi in breast cancer patients (abs). *European J Nucl Med* 2000; 27: 1134.
70. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy – a common event. *Surgery* 2001; 130(3): 439-42.
71. Eldrageely K, Vargas MP, Khalkhali I et al. Sentinel lymph node mapping of breast cancer: a case-control study of methylene blue tracer compared to isosulfan blue. *Am Surg* 2004; 70(10): 872-5.
72. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
73. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 881–88.
74. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997; 349: 1668-1669.
75. Lane KL, Vallera R, Washington K, Gottfried MR: Endoscopic tattoo agents in the colon. Tissue responses and clinical implications. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10): 1266-70.
76. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Breast implants. Available at: <http://www.fda.gov/cdrg/breastimplants>. Erişim tarihi 14. 08.2019.

77. Adams WP. Capsular Contracture: What is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *Clin Plast Surg* 2009; 36: 119-126, vii.
78. Siggelkow, E., Faridi, A. Spiritus, K, et al. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials* 2003; 24: 1011.
79. Scuderi N, Mazzocchi M, Fioramonti P, Bistoni G. The effects of zafirlukast on capsular contracture: Preliminary report. *Aesthetic Plast Surg* 2006; 30: 513-520.
80. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N. Antileukotriene drugs: Clinical application, effectiveness and safety. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1966-1977.
81. Young VD. Guidelines and indication for breast implant capsulectomy. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 884-889.
82. Rieger UM, Mesina J, Kabermatten DF et al. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. *Br J Surg* 2013; 100: 768-744.
83. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126 :835-42.
84. Barr S, Hill E, Bayat A. Patterning of novel breast implant surfaces by enhancing silicone biocompatibility, using biomimetic topographies. *Eplasty* 2010; 10: e31.
85. Henriksen TF, Fryzek JP, Holmich LR et al. Surgical intervention and capsular contracture after breast augmentation: a prospective study of risk factors. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 343-51.
86. Rotatori DS, Hathway CL, Steinbach BG, et al. Noninvasive assessment of implant capsules. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 703.
87. Lukas Prantl, Stephan Schreml, Stefan Fichtner-Feigl et al. Clinical and Morphological Conditions in Capsular Contracture Formed around Silicone Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(1): 275-84.
88. Leibman AJ. Imaging of complications of augmentation mammoplasty. *Plast Surg.* 1994; 93: 336.
89. Nachbar JM, Orrison WW. Validation of quantification of breast implant capsule surface area and volume using magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg* 1991; 27: 321.

90. Alon Zahavi, Miri Levi Sklair, Dean D. Ad-El. Capsular Contracture of the breast working towards a better classification using clinical and radiologic assessment. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 248-251.
91. Neelam Tyagi et al. Morphologic Features of Magnetic Resonance Imaging as a Surrogate of Capsular Contracture in Breast Cancer Patients With Implant-based Reconstructions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(2): 411–419.
92. Hiroki Mori, Noriko Uemura, Haruka Koga, Mutsumi Okazaki. Objective assessment of reconstructed breast hardness using a durometer. *Breast Cancer* 2018; 25: 81–85.
93. Kun Hwang, Hyung Bo Sim, Fan Huan, Dae Joong Kim. Myofibroblasts and Capsular Tissue Tension in Breast Capsular Contracture. *Aesth Plast Surg* 2010; 34: 716–721.
94. ChangQ, Lu. A novel strategy for creating a large amount of engineered fat tissue with an axial vascular pedicle and a prefabricated scaffold. *Med Hypotheses* 2012; 79(2): 267-70.
95. Bastos EM et al. Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. *Acta Cir Bras* 2012; 27: 1-6.
96. M D NK, Cobanoğlu U, Ambarcioğlu O, Topal U, Kutlu N. Effect of Amniotic Fluid on Peri-implant Capsular Formation. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29(3): 174-80.
97. Embrey M, Adams EE, Cunningham B, Peters W, Young VL, Carlo GL. A review of the literature on the etiology of capsular contracture and a pilot study to determine the outcome of capsular contracture interventions. *Aesthet Surg J* 2010; 30: 404-408.
98. Burkhardt BR, Eades, E. The effect of Biocell texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96(6): 1317-25.
99. Adams WP Jr, Conner WC, Barton FE Jr, Rohrich RJ. Optimizing breast pocket irrigation: An in vitro study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(1): 334-8.
100. 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: 30-6.
101. Peterson HD, Burt GB. The role of steroids in prevention of circumferential capsular scarring in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1974; 54: 28-30.

102. Baker JR, James L. The effectiveness of alpha-tocopherol (vitamin E) in reducing the incidence of spherical contracture around breast implants. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1981; 68(5): 696-698.
103. Kang SH, Jang SY, Ryou JH et al. Preventive Effect of Synthetic Tryptophan Metabolite on Silicone Breast Implant–Induced Capsule Formation. *Ann Plast Surg* 2018; 80: 565–571.
104. Kim YS, Hong JW, Yoon JH, Hwang YS, Roh TS, Rah DK. Botulinum Toxin A Affects Early Capsule Formation Around Silicone Implants in a Rat Model. *Ann Plast Surg* 2015; 74: 488-495.
105. Erol Benlier, Yasin Unal, Ufuk Usta, Husamettin Top, Ahmet C. Aygit. Effect of Verapamil on Reduction of Peri-implant Capsular Thickness. *Aesth Plast Surg* 2009; 33: 570–575.
106. Yeşiloğlu N, Temiz G, Sarıcı M et al. Effects of Different Concentrations of Injectable Collagenase Enzyme on Capsular Tissue around Silicone Implants: A Preliminary Experimental Study for the Development of a New Treatment Strategy. *Aesth Plast Surg* 2016; 40: 164–173.
107. Frangou, Joanna; Kanellaki, Maria. The effect of local application of mitomycin-C on the development of capsule around silicone implants in the breast: An experimental study in mice. *Aesthetic Plastic Surgery* 2001; 25(2): 118-128.
108. Lew DH, Yoon JH, Hong JW, Tark KC. Efficacy of antiadhesion barrier solution on periimplant capsule formation in a white rat model. *Annals of Plastic Surgery* 2010; 65(2): 254-258.
109. Maurizio Bruno Nava, Nicola Rocco, Giuseppe Catanuto et al. Role of Mitomycin C in Preventing Capsular Contracture in Implant-Based Reconstructive Breast Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Reconstr. Surg.* 2017; 139: 819.
110. Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB. The effectiveness of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) in reducing capsular formation around implants in a rabbit model. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2003; 112(5): 1455-1461.
111. Evan B. Katznel, Peter F. Koltz, Ryan Tierney et al. Novel Animal Model for Studying Silicone Gel–Related Capsular Contracture. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(5): 1483-91.

112. Katherine E. Miller, Bernardo Hontarilla, Alvaro Cabella, Diege Marre, Leticia Armendari, Jose Leiva. The effect of late infection and antibiotic treatment on capsular contracture in silicone breast implant: A rat model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69(1): 70-6.
113. Marques M, Brown SA, Cordeiro ND et al. Effects of coagulase-negative staphylococci and fibrin on breast capsule formation in a rabbit model. *Aesthet Surg J* 2011; 31(4): 420-8.
114. William P. Adams, Jr, M. Scott Haydon, Joseph Ranieri, Jr et al. A Rabbit Model for Capsular Contracture: Deveelopment and Clinical Implication. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 1214.
115. Fargell D, Berggren A, Tarpila E. Capsular contracture around saline-filled fine textured and smooth mammary implants: a prospective 7.5-year follow up. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 2108-2112.
116. Chen NT, Butler PE, Hooper DC, May JW, Jr. Bacterial growth in saline implants: in vitro and in vivo studies. *Ann Plast Surg* 1996; 36: 337-341.
117. Darouiche RO, Meade R, Mansouri MD, Netscher DT. In vivo efficacy of antimicrobe- impregnated saline-filled silicone implants. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1352-1357.
118. Tang L, Jennings TA, Eaton JW. Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials. *Proceedings of the PNAS* 1998; 95: 8841-8846.
119. Marques M, Brown S, Correia-Sá I et al. The impact of triamcinolone acetone in early breast capsule formation in a rabbit model. *Aesth Plast Surg* 2012; 36: 986-994.
120. Minami E, Koh IH, Ferreira JC et al. The composition and behavior of capsules around smooth and textured breast implants in pigs. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 874-884.
121. Park SO, Han J, Minn KW, Jin US. Prevention of capsular contracture with Guardix-SG (R) after silicone implant insertion. *Aesth Plast Surg* 2013; 37: 543-548.
122. Moyer HR, Ghazi BH, Losken A. The effect of silicone gel bleed on capsular contracture: a generational study. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130: 793-800.
123. Chang L, Caldwell E, Reading G, Wray RC Jr. A comparison of conventional and low-bleed implants in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 79-82.

124. Ersek RA. Rate and incidence of capsular contracture: a comparison of smooth and textured silicone doublelumen breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 879-884.
125. Asplund O, Gylbert L, Jurell G, Ward C. Textured or smooth implants for submuscular breast augmentation: a controlled study. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 1200-1206.
126. Thuesen B, Siim E, Christensen L, Schroder M. Capsular contracture after breast reconstruction with the tissue expansion technique. A comparison of smooth and textured silicone breast prostheses. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995; 29: 9-13.
127. Zimman OA, Toblli J, Stella I, Ferder M, Ferder L, Inserra F. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 2025-2033.
128. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, Rincon AR, Armendariz-Borunda J. 2008. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesth Plast Surg* 2008; 32: 32-40.
129. Cárdenas-Camarena L, Paillet JC, Briseño R. Electrostimulation: uses and applications for periprosthetic capsular contracture: experimental model. *Aesth Plast Surg* 2005; 29: 410-414.
130. Bergmann et al. The effect of a bacterial contamination on the formation of capsular contracture with polyurethane breast implants in comparison with textured silicone implants: an animal study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; 67(10): 1364-70.
131. Taylor CW, Horgan K, Dodwell D. Oncological aspects of breast reconstruction. *Breast* 2005; 14(2): 118-130.
132. Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 242-7.
133. Bézu C, Coutant C, Salengro A, Daraï E, Rouzier R, Uzan S. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol* 2011; 20: e55-9.

134. Ji Hwan Lee, Choong Hyun Chang, Chan Heun Park, June-Kyu Kim. Methylene Blue Dye-Induced Skin Necrosis in Immediate Breast Reconstruction: Evaluation and Management. *Arch Plast Surg* 2014; 41: 258-263.
135. Khan UD. Breast augmentation, antibiotic prophylaxis, and infection: comparative analysis of 1,628 primary augmentation mammoplasties assessing the role and efficacy of antibiotics prophylaxis duration. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34(1): 42-7.
136. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J* 2005; 46: 320.
137. Vieira VJ, d'Acampora AJ, Marcos AB et al. Vascular endothelial growth factor overexpression positively modulates the characteristics of periprosthetic tissue of polyurethane-coated silicone breast implant in rats. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 1899-1910.
138. Hallock GG, Rice BS. Fate of the TRAM flap after abdominoplasty in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1828–1835.
139. Olbrich KC, Meade R, Bruno W, Heller L, Klitzman B, Levin LS. Halofuginone inhibits collagen deposition in fibrous capsules around implants. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 293–296.
140. Marweh Schmitz, Martin Bertram, Ulrich Kneser, Andrea K. Keller, Raymund E. Horch. 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(10): 1382-9.
141. Copeland M, Choi M, Bleiweiss IJ. Silicone breakdown and capsular synovial metaplasia in textured-wall saline breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94(5): 628–33.
142. Carlos Augusto Carpaneda. Inflammatory Reaction and Capsular Contracture Around Smooth Silicone Implants. *Aesth Plast Surg* 1997; 21: 110–114.
143. Bui JM, Perry T, Ren CD, Nofrey B, Teitelbaum S, Van Epps DE. Histological Characterization of Human Breast Implant Capsules. *Aesth Plast Surg* 2015; 39: 306–315.
144. Bayu Brahma, Rizky Ifandriani Putri, Ramadhan Karsono et al. The predictive value of methylene blue dye as a single technique in breast cancer sentinel node biopsy: a study from Dharmais Cancer Hospital. *World J Surg Oncol* 2017; 15(1): 4.

145. Kamel M, Protzner K, Fornasier V, Peters W, Smith D, Ibanez D. The peri-implant breast capsule: an immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *J Biomed Mater Res* 2001; 58(1): 88–96.
146. Brazin J, Malliaris S, Groh B et al. Mast cells in the periprosthetic breast capsule. *Aesthetic Plast Surg* 2014; 38: 592-601.
147. Tarek Mahdy, Gamal Mohamed, Adel Elhawary. Effect of methylene blue on intra-abdominal adhesion formation in rats. *Int J Surg* 2008; 6(6): 452-5.
148. Prien SD, Dunn C, Messer RH. Adhesion-promoting properties of dyes routinely used during fertility surgeries. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 136–40.
149. Mendes FH, Viterbo F, DeLucca L. The influence of external ultrasound on the histologic architecture of the organic capsule around smooth silicone implants: experimental study in rats. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32: 442-450.