

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN SİLİKON MEME
PROTEZ ÇEVRESİNDE KAPSÜL OLUŞUMU ÜZERİNE
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA**

DR.SERHAT YARAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BİLSEV İNCE

KONYA – 2017

TEŞEKKÜR

Meram Tıp Fakóltesi Plastik Cerrahi Kliniğinin Türkiye’de marka değeri olmasını sağlayan AD Başkanı Prof.Dr. Nedim SAVACI hocama;

Tez aşamasında yapım ve yazım aşamasında desteğini esirgemeyen, bana karşı tüm kolaylığı sağlayan farklı bakış açısı ile bizlere yol açan Doç. Dr. Bilsev İNCE hocama,

Asistanlık süresince cerrahi ve cerrahi dışı alanda zaman geçirmekten keyif aldığım Doç. Dr.Mehmet DADACI hocama;

Meram Tıp kliniğinden uzmanlığını alıp gelecek nesillere öğretim görevlisi olan bizim iyi düşünmemizi sağlayan bu ailenin ablası olan Doç. Dr. Zeynep ALTUNTAŞ hocama;

Bizlere okumanın büyük bir ayrıcalık olduğunu gösteren Doç. Dr. A. Özlem GÜNDEŞLİOĞLU hocama teşekkür ederim.

Asistanlık başlangıcından itibaren eğitim sürecimde hepsinden ayrı ayrı deneyim kazandığım kıdemlilerim Dr. E.Çiğdem KARADAĞ, Dr. İrfan İNAN, Dr. Fatma BİLGEN, Dr. Lorenc JASHARLLARİ, Dr. Tuğba SODALI’ ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım bana karşı göstermiş oldukları sevgi ve saygıdan ötürü kendimi şanslı hissettiğim uzun yıllar muhabbetimin sürmesini istediğim asistan arkadaşlarım Dr. İlker UYAR ve Dr. Mehmet Emin Cem YILDIRIM ‘a teşekkürü borç bilirim.

Başasistanlık sürecimde kahrımı çeken Dr. Majid İSMAYILZADE ve Dr. Orkun UYANIK’a teşekkür ederim.

Asistanlık boyunca yanımda olan sevgili eşim Dr. Behiye KUŞOĞLU YARAR ve desteklerini esirgemeyen ailelerimize teşekkür ederim.

Dr. Serhat YARAR

2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	10
ABSTRACT.	11
1.GİRİŞ	12
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1 Silikon implantlara bağlı kapsül kontraktürü.....	13
2.1.1 Tanım, silikon yapısı	13
2.1.2 Tarihçe.	13
2.2 Silikon implantlar tipleri.....	14
2.2.1İçleri doldurulmuş implantlar.....	14
2.2.2 Şişirilebilir implantlar	15
2.2.3 .Çift lümenli implantlar	15
2.3 Silikon İmplantlarda Kapsül Formasyonu.....	16
2.4 Silikon implantlara bağlı kapsüller kontraktür nedenleri	17
2.5 Kapsül kontraktürünün derecesinin belirlenmesi.....	18
2.5.1 Subjektif yöntemler.....	19
2.5.2 Objektif yöntemler.....	19
2.6 HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ.....	19
2.6.1Tanım.....	19
2.6.2 Tarihçe	20
2.7 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları	21
2.7.1Fiziksel Temel	21
2.7.1.1Boyle Gaz Kanunu İdeal Gaz Kanunu	22
2.7.1.2 Charles ve Gay Lussac Gaz Kanunları.....	22
2.7.1.3 Henry Gaz Kanunu.....	22
2.7.1.4 Dalton Gaz Kanunu.....	23

2.7.2 Fizyolojik etkileri	23
2.7.2.1 Basıncın mekanik etkisi,....	23
2.7.2.2 Yüksek parsiyel oksijen basıncının etkileri.....	24
2.7.2.3 HBO' nun yara iyileşmesine etkisi	25
2.7.2.4 Antibakteriyel etki.....	27
- 2.7.2.5 Antitoksik etki,....	28
2.7.2.6 Kardiyovasküler etkiler.....	28
2.8 Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları,....	29
2.9 Hiperbarik oksijen tedavisi komplikasyonları, yan etkileri ve kontrendikasyonları,....	29
2.9.1 Kontrendikasyonlar.....	29
2.9.2 Komplikasyonlar ve yan etkiler.....	30
2.9.2.1 Barotravmalar.....	30
2.9.2.2 oksijen toksisitesi,....	31
3- AMAÇ,....	32
4- GEREÇ VE YÖNTEM,....	32
4.1 Çalışma grupları.....	33
4.2 Silikon implantın hazırlanması.....	34
3. Cerrahi protokol.....	34
4.4 Kullanılan cerrahi araç- gereç,....	35
4.5 Hbo tedavisi uygulanması,....	36
4.6 Deneyin sonlandırılması: implantların çıkarılması ve histopatolojik inceleme.....	36
5- İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME,....	39
6- BULGULAR.....	40
7- TARTIŞMA,....	48
8- SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	51
9- KAYNAKLAR,....	53

TABLÖLAR

Tablo 1 : Farkly Hiperbarik Şartlarda çözünen Oksijen'e (PO2) ait ideal değerler

Tablo 2 : Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü arasındaki ilişki

Tablo 3 : Hayvan çalışması gruplarının gösterilmesi

Tablo 4 : Hücresel yapıların gösterilmesi



ŞEKİLLER

Şekil 1 : Deney hayvanlarının ortam koşulları ve gruplar şeklinde takibi

Şekil 2 : Sırt kısmının traşlanması

Şekil 3 : Transvers kesiden sırt kası altında poş açılması

Şekil 4 : Kas altına silikonun yerleştirilmesi

Şekil 5 : Cildin kapatılması

Şekil 6 : Operasyon esnasında kullanılan malzemeler

Şekil 7 : Hiperbarik oksijen tedavi tankı

Şekil 8 : Kafeslerin hbo tankına yerleştirilmesi

Şekil 9 : Sırtın traşlanması

Şekil 10 : Cilt ile birlikte silikon implantın çıkarılması

Şekil 11 : Silikon implantın çıkarılmış hali

Şekil 12 : Cilt ve silikon implant

Şekil 13 : Örneklerin histopatolojiye gönderilmesi

Şekil 14 : Genel görünüm, kapsül yapısının silikon etrafında görülmesi (4x, hematoxilen eosin)

Şekil 15 : Genel görünüm HBOT verilen grupta kapsül yapısının histopatolojik görünümü (4x, hematoxilen eosin)

Şekil 16 : Grup 1; kontrol kasüstü kapsül yapısının histopatolojik görünümü;
200 mikrometre (20x, hematoxilen eosin)

Şekil 17 : Grup 2: kontrol kasaltı kapsül yapısının değerlendirilmesi, kapsül kalınlığı 175 mikrometre (20x hematoxilen eosin)

Şekil 18 : Grup 3; deney grubu kasüstü kapsül yapısının histopatolojik görünümü;
(20x, hematoxilen eosin)

Şekil 19 : Grup 4; deney grubu kasaltı kapsül yapısının histolojik görünümü (20x hematoxilen eosin)

Şekil 20 : Masson tricrom boyama ile kapsül yapısının gösterilmesi

Şekil 21 : LCA boyama ile tüm inflamatuvar hücrelerin değerlendirilmesi

Şekil 22 : kapsül kalınlıklarının karşılaştırılması

Şekil 23 : Fibroblast sayısının gösterilmesi

Şekil 24 : Anjiogenezis karşılaştırılması

Şekil 25 : Lenfosit oranlarının gösterilmesi

Şekil 26 : Makrofaj oranlarının gösterilmesi

Şekil 27 : Nötrofil oranlarının gösterilmesi

SİMGELER VE KISALTMALAR

HBO : Hiperbarik Oksijen

HBOT : Hiperbarik Oksijen Tedavisi

ATA : Atmosfer Absolute

ECHM : (European Committee for Hyperbaric Medicine) :Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi

µm : Mikrometre

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TGF-β1 : Transforme edici büyüme faktörü- beta1

NO : Nitrit oksit

SOD : Süperoksid dismutaz

İM : İntramuskuler

PHEMA : Poly-2-hidroksietil metakrilat

BTXA : Botilinum Toksin A

Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Silikon Meme Protez Çevresinde Kapsül Oluşumu Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi : Deneysel Çalışma

ÖZET

GİRİŞ : Meme operasyonlarında sık olarak silikon meme protezleri kullanılmaktadır. Silikon meme protezlerinde ağrı, sertleşme, memede asimetriye yol açarak ikinci bir operasyona en sık yol açan komplikasyonlardan biri kapsül oluşumudur. Kapsül kontraktürü implant çevresindeki kollajenin yeniden organize edilmesi esnasında oluşur. Yara yüzeyinde kollajen birikimi oksijen basıncı ile ilişkilidir. Literatür tarandığında kapsül oluşumunu azaltmak amacıyla HBO tedavisine rastlanmamıştır.

AMAÇ : HBO tedavisinin yara iyileşmesindeki olumlu etkilerinden yararlanılarak silikon etrafında oluşacak kapsül kalınlığının azaltılması ve böylelikle kapsülün olası olumsuz etkilerinin azaltılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM : Toplam 60 rat 15'erli olmak üzere 4 gruba ayrılarak çalışmaya başlandı. Pürtüklü yüzeye sahip silikon meme implantı tüm ratların sırt bölgesine kas üstü ve kas altı plana yerleştirildi. Grup 3 ve 4'e postoperatif 1. günden başlanarak 15 gün boyunca günde 1 seans Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) verildi. Postoperatif 60. günde tüm gruplarda silikon çevresinde gelişen kapsül kontraktürü incelenmek üzere çevresindeki kapsül alınarak histopatolojik incelemeye gönderildi.

BULGULAR : Histopatolojik inceleme sonrası kapsül kalınlığı HBOT verilen grupların kontrol gruplarına göre oranı $p < 0.0118$ bulunarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca fibroblast ve nötrofil sayısı HBOT verilen grup 3 ve grup 4'de kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. İncelenen kapsül yapısındaki neovaskülarizasyon oranlarına baktığımızda kontrol gruplarına göre HBOT verilen gruplarda anlamlı şekilde yüksek oran saptanmıştır.

SONUÇ : Yaptığımız çalışmada HBOT verilen grup 3 ve 4 de kontrol gruplarına göre daha ince kapsül oluşumu gözlemlendi. İlerleyen çalışmalar gerekmele birlikte meme augmentasyon yapılan hastalarda HBOT kapsül oluşumunu azaltabilir.

Anahtar kelimeler: silikon, meme protezi, kapsül reaksiyonu, kapsül oluşumu, hiperbarik oksijen tedavisi

Histopathological Evaluation of the Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Capsule Occurrence Around Silicone Breast Prosthesis: Experimental Research

ABSTRACT

BACKGROUND : Silicone breast prostheses are frequently used in breast surgery. Causing pain, hardening and breast asymmetry capsule formation is one of the most common complications that give rise to a second operation in silicone breast prosthesis. Capsular contracture occurs during reorganization of the collagen around the implant. Collagen accumulation at the surface of a wound is related to oxygen pressure. There is no clinical or experimental study has been encountered demonstrating the effect of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) to reduce capsule formation around breast implant reviewing the literature.

PURPOSE : This study aimed to decrease the possible negative effects of the capsule reducing thickness of it around the silicone based on the beneficial effects of HBOT on wound healing.

MATERIALS AND METHODS : 60 rats were randomly divided into 4 equal groups , including 15 rats to each one. Silicone breast implants with rough surfaces were placed under and over the muscular plane in the back region of all rats. Starting from the first postoperative day, a HBOT session per day was given to Group 3 and 4 for 15 days. At the sixth postoperative day, capsules around the silicones were removed from all groups and sent to histopathological evaluation to examine the occurrence of contracture, respectively.

RESULTS : According to histopathological assessment, the ratio of capsular thickening in HBOT group to control group's was found as $p < 0.0118$. Furthermore, fibroblast and neutrophil amounts in group 3 and group 4 rats had gotten HBOT treatment, were significantly less than control groups. Comparing to the control groups, neovascularization rate in capsular structure was exhibited excessively higher in HBOT-treated groups.

CONCLUSION : In our study, thinner capsule formation was observed in HBOT- treated groups than control groups. Besides the requirement of progressive studies, HBOT can reduce the capsule formation around silicone prosthesis in patients with breast augmentation.

Key words: silicone, breast prosthesis, capsule reaction, capsule formation, hyperbaric oxygen therapy

1.GİRİŞ

Meme augmentasyonu veya mastektomi sonrası meme rekonstruksiyonlarında silikon meme protezleri gün geçtikçe daha sık olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte silikon meme protezleri ameliyatı sonrasında uzun dönemde ağrı, sertleşme, memede asimetriye yol açarak ikinci bir operasyona en sık yol açan komplikasyonlarından biri kapsül kontraktürüdür.(1)

Yabancı cisimler vücuda yerleştirildikten sonra çevrelerinde oluşan fibröz skar doku 'kapsül' olarak adlandırılır. Bu kapsülün zaman ile silikon implantın çevresinde kalınlaştığı, silikon etrafında kontrakte olarak implantın distorsiyonuna neden olduğu bilinmektedir.(2) Kapsül kontraktürünün oluşumunun nedenleri olarak bakteri kolonizasyonu, hematoma oluşumu, implant yüzey özellikleri, mobilizasyon ve radyasyon gibi faktörlerin olduğu belirtilmektedir. Fakat etiyoloji ve patogenezi kesin olarak bilinmemektedir.(3) Bu sebeple kapsül kontraktürünün oluşumunu önlemek amacıyla oluşturulan poşun çeşitli maddelerle yıkanması, inflamasyon baskılayıcı ilaçların kullanılması, antibiyoterapi, fibrin yapıştırıcı kullanılması, oluşabilecek hematoma önlenmesi, silikon dış yüzeylerin farklı dokuda malzemeler ile kaplanması ve protezin farklı anatomik lokalizasyonlara yerleştirilmesi gibi değişik yöntemler denenmiştir.(4,5)

Kapsül kontraktürü implant çevresindeki kollajenin yeniden organize edilmesi ve zaman içinde artan biçimde kalınlaşması görülmektedir. (6-9)

Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi, deniz seviyesinden (1 atmosfer absolute [ATA] = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda, kapalı bir basınç odası içerisinde, aralıklı olarak hastanın yüzde-yüz oksijen solumasına esasına dayanan medikal bir tedavi yöntemidir.(10) HBO tedavisinin yara iyileşmesi üzerine pozitif etkisinin yanında, antisitotoksik etki, antibakteriyel etki ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir.

Yara iyileşmesinin birçok fazı oksijen bağımlıdır. Yara çevresindeki hücreler prolifer olmak ve protein sentezi yapmak için enerjiye gereksinim duyarlar. Kollajen konnektif dokunun ve yara iyileşmesinin en önemli unsurudur. Yara yüzeyinde kollajen birikimi oksijen basıncı ile ilişkilidir.

Düşük oksijen basıncına sekonder doku hipoksisi, fibroblastlardan kollajen sentezini azaltır. Kollajenin modifikasyonu, prolin kalıntılarının oksijen bağımlı bir enzim olan prolil hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle olur. Hidroksillenme sonucu kollajen lifler arasında oluşan çapraz bağlar ile bağ dokusu güçlenir. (11,12)

Kapsül kontraktürünün implant çevresindeki kollajenin yeniden organize edilmesi sonrasında geliştiği iddia edilmesi ve yara iyileşmesi ve kollajen sentezinin tüm aşamalarında

oksijene ihtiyaç duyulmasına karşın literatürde HBOT ile kapsül kontraktürü ilişkisini gösteren çalışma bildirilmemiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 SİLİKON İMPLANTLARA BAĞLI KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ

2.1.1 Silikon Yapısı

Silikon polimer yapıda implant materyellerinden olup, toksik, iritan, alerjen olmayan ve biodegradasyona uğramayan inert bir materyeldir.(13-15) Silikon temel olarak Silisyum atomu içeren bir madde olup, keton ile reaksiyona girmesi ile oluşan bileşiğe "silikon" denir. Polidimetilsiloksan, tıbbi kullanım için dimetilsiloksanın polimerizasyonu ile elde edilmiştir. Lineer zincir yapan dimetilsiloksandan polidimetilsiloksan oluşur. Lineer zincir uzunluğu direkt olarak silikonun akıcılığını etkilemektedir. (13,14,15)

Kısa polimer zincirlerin bir araya gelmesiyle sıvı, zincirlerin uzaması ile jelöz silikon oluşurken, silikon polimerlerinin yan bağlarının artırılması ile zincirlerin birbirine bağlanması sonucu katı silikon oluşmaktadır.(15) Silikat, demir oksit, benzoil peroksit gibi maddelerle polidimetilsiloksan zincir yapısı arasındaki boşlukların doldurulması işlemine "vulkanizasyon" adı verilir ve silikonun elastikiyet ve dayanıklılığını artırır.Yüksek yoğunluklu silikon elastomerlerinden yapılan materyallere örnek olarak; kateterler, hidrosefali şant ve drenaj tüpleri, meme protez membranları, penil protez, eklem protezi gibi tıbbi malzemeler verilmektedir.(15)

2.1.2 Tarihçe

Meme büyütme amacıyla silikon enjeksiyonu ilk olarak Uchida tarafından 1961 yılında uygulanmıştır.(16) Fakat bu enjeksiyon uygulama sonrasında memede nodül, kronik bir inflamasyon, meme de nekroz görülebildiği gibi ölüme yol açan olgularda 1969 yılında literatürde bildirilmiştir. Kontur deformitelerinin düzeltilmesinde jel formundaki silikon enjeksiyonu tedavisi denenmiş ancak otoimmün reaksiyonlara neden olduğu ve silikon ile yer değiştirme nedeni ile yağ dokuda kısa zincirli polimer yapıların fibröz kapsül reaksiyonuna neden oldukları bildirilmiştir.(15,16) Meme implantları uygulanırken güvenlik ve etkinlik kriterleri göz önüne alınmaktadır. Toksik, immunojenik, teratojenik, karsinojenik ve mamografi üzerinde potansiyel etkisinin olmaması güvenilirliğini belirlerken; kapsüller kontraktür gelişmesi, deflasyon oluşması, palpasyonla ele gelmesi ve anatomik poş içerisinde katlanma olasılığının az olması ise etkinliğini belirlemektedir.(17,18,19)

Bu kriterler dikkate alınarak kullanılan dolgu maddeleri ve implant seçenekleri de zamanla sınırlanmış ve ideal olanları tıpta kullanıma sunulmuştur.

2.2 Silikon implantlar tipleri

Silikon meme implantları;

- 1) içleri doldurulan
- 2) şişirilebilen
- 3) çift lümenli

olarak 3 grupta sınıflandırılabilir.

Yüzey özelliklerine göre ;

- 1) düz
- 2) pürüzlü, pürüzlü (texture)

olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.2.1 İçleri doldurulmuş implantlar

İlk kez 1960 yılında silikon jel dolu implant dayanıklı polimerik membran ile çevrelenerek uygulanmıştır.(20) Ancak bu polimerik membran ile kaplı implantlarda yüksek oranda kapsül kontraksiyonu gelişmesinin tespit edilmesi üzerine 1970-80'li yıllarda kapsül formasyonu gelişiminin daha azaltılması amaçlanarak poliüretan kaplanmış silikon jel dolu implantlar geliştirilmiştir.(15,16) Poliüretanın vücutta çözünmesi sonucunda karsinojenik iki son ürün toluen 2,4 diisosiyanat ve toluen 2,6 diisosiyanat karsinojenik ürün olduğu tespit edilmiş ve bundan dolayı implantların kullanımı azalmış sonrasında da kaldırılmıştır.(21)

Kullanılan ilk implantların yüzeyi düz iken, 1980'li yıllardan sonra yüzeyi pürüzlü olanlar da kullanılmaya başlanmıştır. Postoperatif dönemde gelişen kapsüller kontraksiyon oranını pürüzlü yüzeyli implantların azalttığı çalışmalarla bildirilmiştir.(22,23)

Üçüncü nesil implantlar 1982'den itibaren halen kullanılmakta ve kalın kılıf jel içeren yuvarlak şekilli implantlardır.

Dördüncü nesil implantlar 1986'da kullanıma başlanmış, üçüncü nesille benzer özellikler içeren ancak implant yüzeyleri kapsül kontraktürünün azaltılması amacıyla pürüzlü (textured surface) üretilmiştir. Yuvarlak ve anatomik formları mevcuttur.

Beşinci nesil implantlar ise 1993'te kullanıma başlanmış, anatomik ve yuvarlak şekilleri olan, başlıca özellikleri pürüzlü yüzeyli olması ile birlikte içerisinde koheziv silikon jel ile

doldurulmuş olmalarıdır.Yerleştirilen anatomik seviyede sabit kalması, kaymaması ve kapsül kontraktürün daha az görülmesi nedeniyle avantajlıdır.(27)

2.2.2 Şişirilebilir implantlar:

İlk kez 1965 yılında Fransa'da kullanılmış olup dış yüzeyleri sert polimerik silikonla kaplı olup valv sistemi olan normal salin solusyonunu içerir.(16) Ana avantajı insizyonun küçük olması, poşa kolayca yerleştirilebilmesi ve asimetrik meme rekonstrüksiyonunda boyutunun duruma göre ayarlanabilmesidir.(15) Dezavantajlarından en önemlisi valv hasarına bağlı doldurulan sıvının kaçağı ve buna bağlı protezin hacim kaybetmesi sonucu sönmesidir.(16,25) İçerik olarak serum fizyolojik kullanıldığından silikon jel sızıntısındaki gibi klinik şikayetler görülmemektedir ve kapsül kontraktürü daha az görülmektedir.

2.2.3 Çift lümenli implantlar :

Çift lümenli implantları Hartley, kapsüler kontraktürü önlemesi amacıyla 1976'da tanımlamıştır.Buradaki amaç silikon jelin önünde bariyer oluşturulmasıdır . 2 şekilde çift lümenli implant bulunur;

- a-) jel dolu iç lümen ile birlikte salin dolu dış lümen
- b-) salin dolu iç lümen ile birlikte jel dolu dış lümen

Jel dolu iç lümen ile birlikte salin dolu dış lümenli implantın avantajı salin dolu lümenin dışarıdan silikon jel için ikinci bir bariyer oluşturmasıdır. Salin dolu lümen intraluminal olarak antibiyotik ve steroid gibi ilaçlar yapılmasına olanak sağlamaktadır, kapsül kontraktürünün azaltılması amaçlanır. Yapılan vakalarda çift lümenli implantlar ile intraluminal steroid verilen silikon jel dolu implant karşılaştırmışlardır. Çalışmaların sonunda steroid verilen çift lümenli implant grubunda kapsüler kontraktür oranının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.(15,16,24) Günümüzde mastektomi sonrasında meme rekonstrüksiyonu amacıyla ve cildin yetersiz olduğu olgularda kullanılan Becker doku genişletici protezler ise ekspansiyon protezidirler. Becker protezi jel dolu dış lümen ile salin dolu iç lümen şeklinde tasarlanan çift lümenli implantların modifiye şeklidir.(15,16)

2.3 Silikon İmplantlarda Kapsül Formasyonu

Kapsül formasyonu, vücudun genel olarak yabancı materyallere karşı oluşturulan fibrotik yabancı cisim reaksiyonudur. Bütün cerrahi implantlar bir dereceye kadar vücutta enkapsülasyon işlemine uğramaktadır. Kapsül formasyonun istenmeyen bu aşırı şekli kapsül kontraktürü olarak adlandırılır. Kapsül kontraktüründe klinik problem kapsül etrafındaki fibrotik dokunun, yara iyileşmesindeki hipertrofik skar ve keloide benzer düzeyde aşırı cevabıdır. Silikon implant ile rekonstrüksiyon yada augmentasyon amacıyla yapılan meme ameliyatları sonrasında görülen implantın etrafında konstriktif fibröz kapsülün oluşmasıdır.(2-26) Kapsül oluşumunun yara iyileşmesinin bir parçası olduğu ve implantın yerinde sabit bir şekilde tutulmasını sağladığı savunulmaktadır.

Kapsül formasyonu kabaca 2 tabakada oluşur:

Dış tabaka; sıkı kollajen liflerlerden zengin, myofibroblast ve damarlardan oluşan, kontraktüre neden olduğu düşünülen kapsülün kalınlığından primer sorumlu katmandır. Dış tabaka kalınlığının artması hipertrofik skar dokusu gelişimine benzer şekilde kollajen liflerin düzenlenir. Hücresel içeriğe bakıldığında fibroblast, makrofaj, histiosit ve lenfositlerden oluşmaktadır. Literatür tarandığında fibröz kapsül yapısıyla kontrakte olma özelliğine sahip olan myofibroblastların da olduğu görülmüştür.(26)

İç tabaka silikon implantın bitişiğindeki sinovyum benzeri bit dokudan oluşmaktadır. İç tabakanın yüzeye paralelinde ince ve kollajen lifleri düzenli olduğu görülür. Kapsülün iç tarafındaki kollajen lifler zayıftır ve hyalin dejenerasyon görülmektedir.(28,29,30)

İmplant çevresinde meydana gelen kapsülün oluşum aşamalarına yönelik yapılmış histolojik çalışmalarda elde edilen verilere göre kapsül gelişimi 3 dönemde incelenebilir.(15,31)

a. Erken dönem: Kapsül oluşumunda hücresel reaksiyon belirgin olup dikkat çekmektedir. İmplant çevresinde ilk haftada oluşan granülasyon dokusu içerisindeki hücresel yapı makrofaj, fibroblast ve lenfositlerden zengindir. Fibroblast öncü bir hücre olup kollajen, fibronektin, glikozaminoglikan ve kollajenaz salınımdan sorumludur. Fibroblast zamanla matür haline dönüşerek fibrosit şeklini alır. 4. hafta sonunda kapsül yapısındaki hücre sayısı giderek azalır, kollajen liflerin baskın olduğu kapsül oluşur. 2. aya kadar kollajen sentezi ile birlikte hücresel birikim süreci de devam etmektedir. Bu süreç sonrasında kollajen miktarı azalarak neovaskülarizasyon belirginleşir.

b. Standart dönem: 3-24 ayları sırasında geçen ara evredir. Yağ hücrelerinin kapsüle infiltrasyonu görülür.

c. Geç dönem : Gecikmiş yara iyileşmesi etkenlerinin kronik hal alması sonucunda oluşur. Kollajen liflerin bu dönemde kalınlaştığı görülür. Fibröz kapsül yapısının incelendiğinde talk, silikon damlacıkları gibi yabancı cisimler görüldüğü bildirilmiştir.(15,30,32)

2.4 Silikon implantlara bağlı kapsüler kontraktür nedenleri

Kapsüler kontraktür oluşumu silikon implant ile yapılan meme rekonstrüksiyonunda sonrasında görülen komplikasyonların en yaygınıdır.(33,34) Kapsülde zamanla görülen değişiklikler ile meydana gelen kapsüler kontraktür oluşumu arasında bağlantılı olaylar mevcuttur. Kontraktür gelişen kapsül formasyonu ile, kontraktür gelişmemiş kapsül formasyon yapılarının histolojik incelemeleri karşılaştırılmıştır.

a-Kontrakte kapsülün diğerine göre daha kalın olduğu, fibröz kapsül kalınlığının, kapsüler sertlikle bağlantılı olup bununla birlikte klinik olarak kapsüler kalınlığın meme formunun bozulması arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür.(35)

b-Kontrakte kapsülde artan hücresel yoğunlukta yara kontraksiyonunda aktif rol oynayanların myofibroblastların olduğu görülmektedir. Yanık sonrası gelişen skarda, siroz, dupuytren kontraktürü geliştiği gibi vücudun diğer bölümlerindeki patolojik dokularda kontraksiyona myofibroblastların sebep olduğu görülmektedir. Ryan tarafından ilk olarak silikon meme implantı etrafındaki dokuda myofibroblastların varlığı tanımlanmış ve vücudun diğer bölümlerinde olduğu gibi myofibroblastların kapsül kontraksiyonuna neden olduğu düşünülmüştür.(36) Buna rağmen yaradan kısa zaman içerisinde uzaklaşmaları nedeniyle myofibroblastların geç dönemde oluşan kapsül kontraktüründen tek neden olmayacağını, başka nedenlerin de olabileceğini gösterir.(35,36) Histiyositler, lökositler, lenfosit ve plazma hücreleri kapsül yapısında görülen diğer hücrelerdir. Hücresel yoğunluk, daha çok implant tarafına bakan kapsül yüzünde daha belirgindir.(28,30)

c. Silikon jel ile dolu meme implantı çevresinde oluşan kapsül yapının dış tabakasında silikon damlacıkları görülmüş; bununla birlikte klinik olarak memenin sertliği ve memede şekil bozukluğu ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

d. Kapsül yapısında plazma hücrelerinin var olması B hücre aracılı immun cevabın nedeni olarak görülmektedir. Ancak oluşan reaksiyonun derecesi ile klinik bulgular arasında korelasyon söz konusu değildir.(35)

Kapsül kontraktürü birçok klinik ve deneysel çalışmalara rağmen nedeni tam olarak açık şekilde konulamamıştır. Temelde ortaya atılan 2 teori: hipertrofik skar ve subklinik enfeksiyondur.

Bunlardan biri non-infeksiyöz teori olan hipertrofik skarın dayandırıldığı nedenler; silikon implantın yüzey yapısı, implant çevresi oluşan hematoma, meme implantının içini dolduran maddeye ait özellikler, implantın yerleştirildiği anatomik bölge olarak sıralanabilir. Pürüklü yüzeyin kollajen liflerin yerleşiminde düzensizliğe sebep olarak kapsül kontraktürü azalttığı savunulurken, bazı çalışmalarda ise protez yüzey özelliklerinin kapsül kontraktürü oluşumu üzerinde herhangi bir önemli etkisinin olmadığını ileri atılmıştır.(25,37) Randomize kontrollü yapılan başka bir çalışmada ise, pürüklü yüzeyli implantların düz yüzeyli implantlara göre kapsül kontraktür azaltılması yönünden daha üstün olduğunu göstermiştir.(38)

Deney hayvanlarında yapılan deneysel bir çalışmada operasyon sırasında oluşan ve boşaltılmayan hematoma implant çevresinde daha sert kapsül oluşturduğu bildirilmiştir. Silikon jel sızıntısı ve mikropartiküllerinin miyofibroblastın aşırı uyarılmasında etken olduğu vurgulanmış ve kapsül kontraksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Salinle dolu implanta göre jel dolu implantların daha az kontraktüre neden olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur.(39) Yine implant anatomik pozisyon olarak kas altına yerleştirildiğinde kontraktürün daha az görüleceğini bildiren çalışmalarda mevcuttur.(16)

Kapsül kontraktür gelişmesinde dayanak olarak gösterilen diğer teori ise infeksiyöz teori olup meme süt kanallarında Stafilokokus Epidermidisin tespit edilmesi ile ortaya atılmıştır. Yapılan çalışmalarda mikrobiyolojik kültür, elektron mikroskopisi ile incelemelerinde başlıca Staf. Epidermidis pozitif olmasına ile birlikte koagülaz negatif Staf. içeren pozitif kültür sonucu elde ettiklerini bildirmişlerdir. Biyofilm tabakasının oluşmasında kapsülde bulunan S.Epidermidis sorumlu tutulmaktadır. Bu yüzden kapsül kontraktürde bakılması gerekli önemli unsurlardan biride infeksiyöz etken açısından değerlendirmek olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta oluşan kapsül kontraktür derecesi etkenin maruziyet süresi ile bağlantılıdır. Kapsül kontraktürü oluşumu çoklu etmenlere bağlı olup, bu konudaki klinik ve deneysel çalışmalar kontraktürün azaltılması için cerrahi tekniklerin de şekillenmesine yardımcı olmuştur. (15)

2.5 Kapsül kontraktürünün derecesinin belirlenmesi

Kapsül kontraktürünün derecesinin belirlenmesinde intraprotezik basıncın direkt olarak ölçülmesi ideal olan yöntemdir. Ancak bu yöntemin klinikte kullanımının imkansızlığı sebebiyle daha çok indirekt teknikler ile ölçüm zorunlu hale getirmiştir.(15, 40)

İndirekt yöntemler objektif ve subjektif yöntemler olarak 2 grupta incelenebilir:

2.5.1 Subjektif yöntemler :

Fizik muayene ile inspeksiyon, palpasyon ve ağrı kriterleri ele alınarak geliştirilen Baker sınıflandırması bu grupta yer alır.(15,41) Klinik uygulamada kolaylık sağlaması nedeniyle günümüzde en sık tercih edilen sınıflamadır.

I. derece : Kapsül ele gelmez , meme yumuşak ve doğal görünümündedir.

II. derece : İnspeksiyon normal, memenin palpasyonunda hafif düzeyde sertleşme var.

III.derece : İnspeksiyonda hafif deformasyon mevcut, meme dokusu palpasyonda belirgin sertlik ele geliyor, implant ele geliyor.

IV.derece : İnspeksiyonda şekil bozukluğu olan deforme meme görülmektedir. Memenin palpasyona aşırı şiddetli sertlik mevcut, memeler gergin,soğuk ve hassastır.

Baker klasifikasyonda, evre I ve II kontraktürler daha kabul edilebilirdir. Evre 1-2 de invazif işleme gerek duyulmaz. Baker evre III. ve IV. kontraktürler ise cerrahi operasyon gerekmektedir. İmplant çıkartılması ve yenisi ile değiştirilmesi uygun olacaktır.

2.5.2 Objektif yöntemler:

Radyolojik görüntüleme teknikleri olarak olan Mamografi, USG, MRI,BT' den yararlanılabilir. Radyolojik görüntüler dışında değerlendirme yöntemleri; memenin kompresyon direncinin ölçülmesi ve Laplace kanunlarıyla protezdeki şekil değişikliğinin değerlendirildiği yöntemler de vardır. Bu amaç ile kullanılan teknikler ;

* **Kompresometri** : Dinamometre cihazıyla memedeki kompresyon kabiliyetini değerlendirilir.

****Aplanometri** : Memenin kompresyon kabiliyetini ölçmek için özel bir skala değeri olan, yeterli ağırlıktaki cam veya pleksiglass seffaf levha hazırlanarak meme bu levha üzerine konulmasıyla kompresyon kabiliyetinin ölçümüne dayanmaktadır.

*** **Tonometri**: Birbiri içinde hareket kabiliyeti olan iki silindirin memeye bastırılması ile memenin direncinin ölçülmesidir.

2.6 HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

2.6.1 Tanım

Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi, deniz seviyesinden (1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçta, kapalı bir basınç odası içerisinde, hastanın ara ara %100 oksijen solunması esasına dayanan medikal tedavi yöntemidir.(10) Mevcut bilgiler bu basıncın en az 1,4 ATA veya daha üzerinde olması gerektiği yönündedir. Deniz seviyesi basıncında (1 ATA) %100 oksijen solunması (normobarik oksijen) veya vücudun bir bölümünü %100 oksijene maruz bırakmak (topikal oksijen) HBO tedavisi olarak kabul edilmez.

Birden fazla hastanın tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odaları veya sadece bir hastanın tedavi edilebildiği tek kişilik basınç odası mevcuttur. Tek kişilik basınç odası genellikle %100 oksijen ile basınç altına alınır ve hasta direkt ortam havasından soluma yapar. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan çok kişilik basınç odası ise hava ile basınçlanır, belirli bir basınca ulaşıldıktan sonra hastalar aralıklı olarak maskeyle, başlık veya endotrakeal tüp ile yüzde yüz oksijen solutulurlar+. Tedavi süreleri ve basınçları hastalıklara göre değişiklikler göstermektedir. (43)

2.6.2 Tarihçe

HBO tedavisinin temellerinin, 1662 yılında aslen bir İngiliz rahip olan Henshaw'ın yaptığı "Domicilium" adını verdiği basınç odası ile atıldığı bilinmektedir. Bu sistemin mekanizması körük yardımıyla kapalı bir odaya yüksek basınçlı hava verilmesinin ardından hava tedavisi uygulanıyordu. Bilinen ilk basınç odasında hava tedavisi akut hastalıklarda yüksek basınçta uygulanırken, kronik hastalıklara daha alçak basınçlarda uygulanmaktaydı. (44,45) 1830'larda bu tedavi tekrar ilgi görmüştür. Junod ve Pravas basınç odaları yapıp çeşitli hastalara tedaviler uygulamışlardır. (46,47) 1840'larda ise Triger benzer teknolojiyi kezon adıyla bilinen basınçlı hava tünellerinde kullanarak, bu tünellerde uzun süre çalışan işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları bildirmiş, daha sonra bu semptomların dekompresyon hastalığı (vurgun) ile uyumlu olduğu saptanmıştır. (48)

1800'lü yılların ikinci yarısında hiperbarik tıp konusundaki en önemli araştırmalar Paul Bert tarafından yapılmıştır. 1870'de başlayıp 1878'de yayımladığı "*La Pression Barometrique: Recherches de Physiologie Experimentale*" adlı kitabında basınç gaz çözünmesi ilişkisini, kabarcık oluşumunu, hastalık oluşumunda çözünmüş gaz miktarının değil geride kalan serbest gaz miktarının önemli olduğunu belirtmiştir. Kezon havasındaki nitrojenin dekompresyona sebep olduğunu açıklamış ve yeniden basınç altına almanın ne şekilde tedavi edici etkiye sahip olduğunu belirtmiştir. Tedavi sonunda basınç düşürülürken geçirilen süre uzatıldığında nitrojen atılımı artacağını ve bu bulguların daha da azalacağını belirtmiştir. Tedavide Oksijen kullanımından ilk bahseden de yüksek basınç fiziğinin babası sayılan Bert'tir. Kezon kazalarındaki tecrübesiyle dekompresyon patolojilerini rekompresyonla geçirmeyi hedefleyen "dekompresyon bekleme" terimini kullanmıştır. (49)

Amerika'da ilk kez J.L.Corning 1880'li yıllarda Hudson nehrindeki tünel inşaatı esnasında paralitik dekompresyon hastalarının tedavisi için basınçlı hava ile iyileştiklerini

gözlemlemiştir. Bunun ardından beyin ve spinal kord hasarı olan hastalarda da basınçlı hava kullanmasına başlamıştır. (44,45, 50)

Hiperbarik oksijen tedavisi tıpta ilk defa Behnke ve Shaw tarafından 1937’de dekompresyon hastalarını tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. Ardından 1938’de Almeida ve Costa Brezilya’da HBO’yu lepra tedavisinde kullanmış, 1942’de ABD’de End ve Long’un hayvanlardaki deneysel modellerde CO zehirlenmesini HBO ile tedavi etmeye çalışmaları izlemiştir. (44)

Günümüz tıbbında kullanılan modern HBO tedavisi üzerine çalışmalar, basınç odasında oksijenin solutulmasıyla 1950’den sonra başlamaktadır. Churchill-Davidson tümörlerde radyoterapi duyarlılığı ile HBO nun ilişkisi üzerine çalışmıştır. (51) Boerema da kalp ve dolaşım sistemi üzerinde yaptığı çalışmalarda Oksijen’in basınçlı ortamda artmış çözünürlüğünden faydalanmıştır. Bununla birlikte, 1960’da domuzlar üzerinde yaptığı çalışması basınç odası içinde çok düşük hemoglobin düzeyleriyle de hayatın sürdürülebileceğini kanıtlamış ve buna “*Life Without Blood*” (kansız hayat) adını vermiştir. (52)

1960’lı yıllardan itibaren çalışmalar artmış, ilk defa 1963’te Amsterdam’da düzenlenen toplantılar sonrasında HBO tedavisindeki gelişmeler yaygınlaşmıştır. Gelişmeler oldukça HBO tedavi merkezleri sayısı artmıştır. Bazı merkezler hiçbir bilimsel temelle bağdaştırılmadan SVO, inme, amfizem, yaşlılık, artrit gibi çok çeşitli hastalıkta HBO tedavisi uygulamıştır. Bu uygulamalar HBO tedavisinin bilimsel gelişiminde ve güvenilirliğinde gerilemeye yol açmıştır (44). Tüm bu nedenlerden dolayı Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (Undersea & Hyperbaric Medical Society-UHMS) HBO tedavisinin temel kural ve prensiplerini 1970’lerin sonlarına doğru yayımlanmıştır.

Geçtiğimiz son elli yılda HBO ile ilgili bilimsel temelli birçok araştırma yapılmış, uluslararası toplantılar düzenlenerek elde edilen bu bilgiler paylaşılmıştır. Bu gelişmelerin sonucu olarak HBO tedavisi endikasyonları belirlenmiştir. HBO tedavisinin tıpdaki yeri daha böylelikle belirlenmiştir. (53) Avrupa’da da 1990 yılında kurulmuş olan Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine-ECHM) ilk konsensus bildirisini 1994’te yayınlamıştır (44). Ülkemizde de 1970 li yılların sonlarına doğru tedavide kullanılmaya başlanmış olup 1990’lı yılların sonrasında yaygınlaşmıştır.

2.7 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları

2.7.1 Fiziksel Temel

HBO tedavisi kapalı bir sistem içerisinde atmosferik basınçtan daha yüksek bir basınçta oksijen solunarak yapılan bir tedavi prensibidir. Bazı gaz kanunlarının hatırlanması etkilerinin

anlaşılabilmesi için gerekmektedir. Gaz kanunları çoğunda gazların basınç, hacim, sıcaklık, çözünürlük ilişkilerini açıklanmış ve çoğu kanun 17. ve 18. yüzyılda tanımlanmıştır.

2.7.1.1 Boyle Gaz Kanunu İdeal Gaz Kanunu

Sabit bir sıcaklıkta, sabit kütledeki gazın hacmiyle basınç ters orantılıdır, yani basınç arttıkça gazların hacminde küçülme meydana gelir.

Boyle Gaz Kanunu şu şekildedir;

$$P.V = k \text{ (T sabit)} \quad P: \text{Basınç} \quad V: \text{Hacim} \quad k: \text{Sabit}$$

Boyle Gaz Kanunu'na göre sabit sıcaklıkta basınç arttıkça gaz kabarcıklarının hacminde küçülme meydana gelir. Bu kanun arteriyel gaz embolisi olan ve dekompresyon patolojisi gelişen durumların tedavisinde HBO kullanılmasının temel prensibini oluşturmaktadır. Ayrıca HBO tedavisi esnasında en sık görülen yan etkisi olan barotravmalar da, Boyle Gaz Kanunu ile açıklanır. Bundan dolayı barotravma riskinin en aza indirmek için tedavi sırasında iniş ve çıkışın çok dikkatli ve yavaş yapılması gerekmektedir. (54)

2.7.1.2 Charles ve Gay Lussac Gaz Kanunları

Sabit basınç altında, gazların sıcaklıkları arttıkça hacimleri de artmaktadır. Yani hacim ve sıcaklık arasında doğru bir orantı vardır (J. Charles).

Sabit hacimli gazın basınç değişimi sıcaklık ile doğru orantılıdır (L. Gay-Lussac).

Her iki kanun da şu şekilde ifade edilir.

$$V_1 / T_1 = V_2 / T_2 \text{ (P sabit)} \quad P: \text{Basınç}, \quad V: \text{Hacim}, \quad T: \text{Sıcaklık}$$

$$P_1 / T_1 = P_2 / T_2 \text{ (V sabit)} \quad P: \text{Basınç}, \quad V: \text{Hacim}, \quad T: \text{Sıcaklık}$$

Bu Kanun uyarınca basınç odasında, basıncın hızlı bir şekilde artırılması ortam sıcaklığındaki artma temelde yüksek kinetik enerjili molekül sayısının artmasına bağlı olmakla birlikte kısmen bu kanunla da açıklanabilir. (54) Bundan dolayı hiperbarik tedavi sistemlerindeki sıcaklığın kontrol etmek amacıyla iklimlendirme sistemleri gerekir.

2.7.1.3 Henry Gaz Kanunu

Henry Gaz kanununa göre sabit sıcaklıkta sıvı içerisinde çözünen gaz miktarıyla o gazın parsiyel basıncı arasındaki ilişki doğru orantılıdır. Ayrıca her bir gazın, farklı sıvılar içerisinde çözünürlük kat sayısı da farklıdır ve sıcaklıkla değişmektedir. Oksijen, normalde %97-98 hemoglobine bağlıdır, %2-3 olarak ise plazmada çözülmüş dokulara taşınır. Arteriyel oksijen saturasyonu deniz seviyesinde %97,5'dur.

1 gram hemoglobin ile 1,34 ml oksijen taşınır. Normal hemoglobin değeri 15 gr/desilitre olan bir insanda, 100 ml kanda yaklaşık 19,5 ml oksijen dokulara taşınır. Kapiller seviyeye

ulaşıldığında oksijen saturasyonu %75'lere kadar düşer. Dolayısıyla taşınan oksijen miktarı 19,5 ml den 14,5 ml'ye düşer; 100 ml kan ile yaklaşık olarak 5 ml oksijen dokulara taşınır. HBO tedavisi ile plazmada çözünen oksijen miktarı artmaktadır. 2,8 ATA'da %100 oksijen solunması ile 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı yaklaşık 20 kat artarak 6 ml olmaktadır. Sonuçta, hemoglobinden bağımsız bir şekilde, plazmada çözünen miktar, bu sayede dokuların oksijen gereksinimini karşılayabilecektir. Henry Gaz Kanunu aynı zamanda dekompresyon hastalığının fiziksel temelini de açıklamaktadır.(55)

2.7.1.4 Dalton Gaz Kanunu

Bir gaz karışımının toplam basıncı, karışımındaki her gazın kısmi basınçlarının toplamıdır.

Aşağıdaki formülle gösterilmektedir.

$$P_T = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$$

P_T: Gaz karışımının toplam basıncı

P₁ + P₂ + P₃ + + P_n: Karışımındaki gazların kısmi basınçları toplamı

Soluduğumuz havada yaklaşık %21 oksijen, %78 nitrojen, kalan %1 de diğer gazlar oluşturmaktadır. Normal şartlar altında bu basınç değeri deniz seviyesinde iken 1 kg/cm², 760 mmHg veya 1 ATA'ya eşittir.

Dalton Gaz Kanununa göre havadaki yüzde 21'lik oksijenin parsiyel basıncı $21/100 \times 760$ mmHg = 159,6 mm (yaklaşık 160 mmHg) olup 1 ATA'nın 0,2 ATA'sını oluşturmaktadır. Basıncının artmasıyla doğru orantılı olarak parsiyel oksijen basıncı da artış göstermektedir. Örnek olarak ortam basıncının 2 katına çıkarılması oksijenin parsiyel basıncını da 2 katına çıkararak 320 mmHg - 0,4 ATA olmasına sebep olmaktadır.(55)

2.7.2 Fizyolojik etkileri

HBO'nun esasen 2 etkisi bulunur:

1-Basıncın doğrudan etkisi

2- Parsiyel oksijen basıncının yükselmesiyle birlikte oluşan metabolik etkiler

2.7.2.1 Basıncın mekanik etkisi

Boyle yasasında açıklanan kabarcık boyutunun küçülmesi buradaki oluşumun başlıca nedenidir. Bu kanunda gaz dolu boşluk hacmi basıncın artmasıyla birlikte ters orantılı olarak azalır. Buradaki etkinin dekompresyon hastalığı ve gaz embolisi gibi hastalıkların tedavisinde önemi vardır. Gaz kabarcığının boyutunun küçülmesiyle yüzey gerilimi artmaktadır ve kritik bir çapa kadar azalması sonucu artmış yüzey gerilimle birlikte kollabe olmaktadır. Örnek olarak; gazlı gangrende doku içerisindeki gazın hacminin azalmasına sebep olmaktadır. Bu

şekilde hastalığın olduğu alanda basıncı azaltır ve dolaşımı rahatlatır. Hem basıncın azalması hem de perfüzyonun düzelmesi ağrının azalmasında etkilidir.(56) Barotravmalardaki etkinin sebebi budur.

2.7.2.2 Yüksek parsiyel oksijen basıncının etkileri

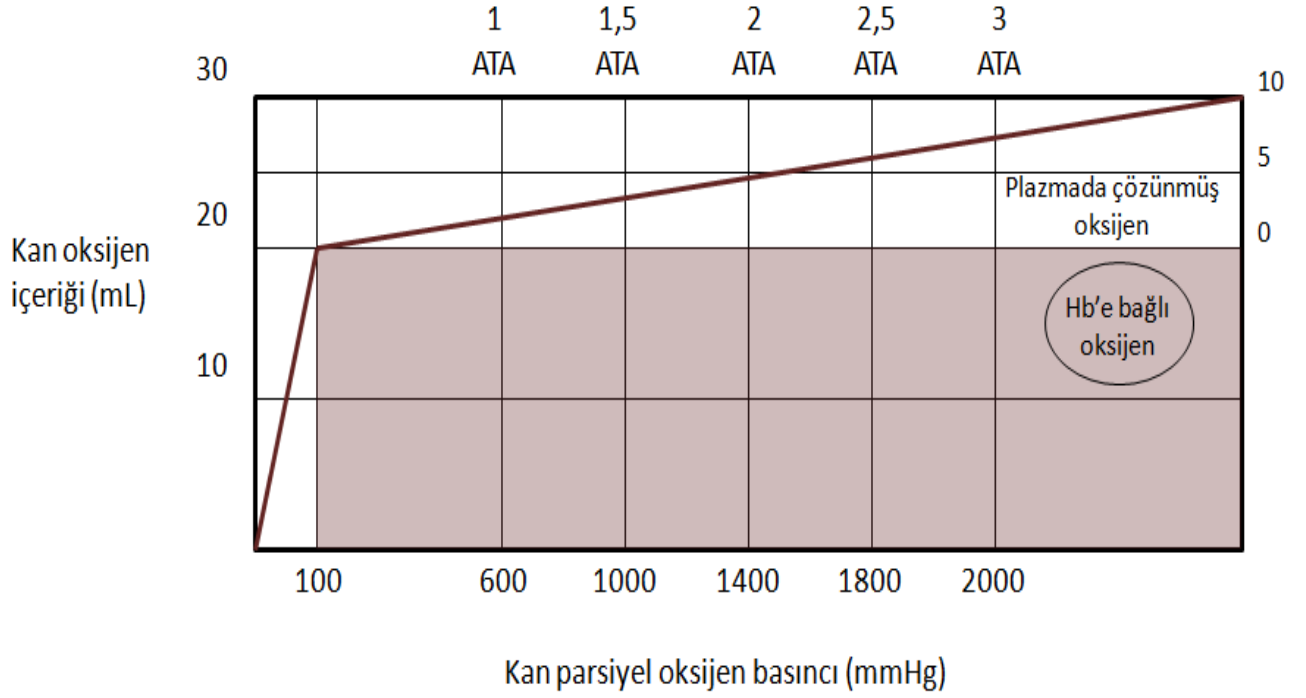
Oksijenin dokulara taşınmasını sağlayan hemoglobinin normal şartlar altında tamamına yakını oksijenle doymuş durumda bulunmaktadır. Bundan dolayı normobarik ortamda yüzde yüz oksijen solutmak, hemoglobine bağlı oksijeni belirgin düzeyde artırmadığı için dokuların oksijenlenmesinde anlamlı bir değer oluşturmaz. Burada kritik olan plazmadaki çözünmüş oksijenin miktarının artırılmasıdır, bu sayede dokuların daha fazla oksijenlenmesi sağlanır. (56)

Henry Yasası'nda anlatıldığı gibi ortam basıncının artmasıyla oksijenin plazmadaki çözünürlüğü ile birlikte oksijenin taşıma kapasitesi de artar. İnsprasyon esnasında 100 ml'de çözünmüş oksijen, yaklaşık 1 ATA'da-0,3 ml kadarken, 2 ATA'da-0,8ml kadardır. Parsiyel basınç arttırıldıktan sonra %100 oksijen verilmesiyle 1 ATA'da-2 ml, 2 ATA'da-4 ml'ye çıkmaktadır.

Toplam basınç		Hava solunumu	%100 O ₂ solunumu
ATA	mmHg	%vol	%vol
1	760	0.32	2.09
1.91	1452	0.77	4.23
2	1520	0.81	4.44
2.36	1794	0.99	5.29
2.82	2143	1.17	6.37
3	2281	1.31	6.8
4	3040	1.80	*
5	3800	2.30	*
6	4560	2.80	*

Tablo 1. Farklı hiperbarik şartlarda çözünen Oksijen'e (PO₂) ait ideal değerler.

*3 ATA'nın üzerindeki değerlerde akut toksisite riski nedeniyle %100 O₂ uygulanamaz.



Tablo 2: Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü arasındaki ilişki

HBO tedavisinin bu etkisi ile daha çok CO intoksikasyonu tedavisinde yararlanılır. Plazmada çözülmüş oksijenin artmasıyla doku hipoksisi azalır ve intoksikasyon bulguları azalır. Bu etki mekanizmasından derin anemilerde ve kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda da faydalanılır.(56)

2.7.2.3 HBO' nun yara iyileşmesine etkisi :

Yara; kimyasal veya fiziksel bir sebepten dolayı doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır.Yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon/maturasyon olmak üzere üç evreden oluşur.

İnflamasyon fazında doku hasarı damarlarda ve parankimal hücrelerde dejenerasyona, vazoaaktif maddelerin ve kemotaktik faktörlerin oluşumuna sebep olmaktadır. Bu mediatörler inflamatuvar hücrelerin hasarlı alana çekilmesini sağlar.Yaralanmayla başlayan süreçte inflamasyon fazında hasar sonrası damar bütünlüğü bozulur ve burada öncelikle fibrin tıkaç oluşur.Daha sonra kemotaktik faktörler ile yaralanma bölgesine çekilen nötrofiller damar dışına çıkarak ekstravasküler alanda debridman yaparlar.HBO buradaki nötrofillerin oksidatif ve non-oksidatif fonksiyonlarını arttırmaktadır.Nötrofillerden sonra yaralanma alanında

makrofaj hakimiyeti başlar ancak nötrofillerin görevi bitmemiş ve halen devam etmektedir.(57)

Proliferasyon fazında fibroblastlar ve endotel hücreleri yaranmanın ana elemanlarıdır. Bu elemanların asıl işlevi doku matriksinin üretimi ve yeniden damar oluşumudur. Bu iki olay birlikte meydana gelir. Matriksin ana elemanı kollajendir ve vaskülarizasyon meydana gelmeden oluşamaz. Damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine kollajen olmadan destek doku oluşturulamaz. Kollajen oluşumunda hidroksilasyon tepkimeleri meydana gelmektedir. Kollajenin üçlü heliks yapısı oluşurken ve hücreden salınmasında pirolin hidroksilasyonu; kollajenin stabilizasyonu için de lizin hidroksilasyonu gerekir. Bu 3 reaksiyonda oksijene basıncına bağlıdır ve reaksiyon gerçekleşmesi için en az 30-40 mmHg parsiyel basınç olması gerekmektedir. Yara genellikle hipoksik, hipoglisemik, asidotik, hiperkalemik ve hiperlaktatiktir, bu durumda parsiyel oksijen basıncı da 20 mmHg'nin altındadır. (58)

Parsiyel oksijen basıncının 20 mmHg altına düşmesiyle hücre bölünmesi durmaktadır. Bu dönemde fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu, büyüme faktörlerinin sentezi, angiogenez, protein sentezi gibi yara iyileşmesinin bir çok fazında hipoksi uyarıcı etki gösterir. Ancak kronik hipoksi durumunda ise yara iyileşmesi inhibe olmaktadır. Hücrenin replikasyonu, kollajen sentezi, sitokinlerin ekspresyonu kronik hipoksida azalır. Ayrıca kollajen sentezi akut hipoksi sonrasında da azalır. (59) HBO etkisiyle dokuda hiperoksi oluşarak kollajen yapımı daha çok hızlanır ve neovaskülarizasyon görülür.

Yara iyileşmesinin son evresi olan yeniden yapılanma (remodeling; rejenerasyon) daha önceki fazlarda üretilen kollajenin yara yerinde yeniden düzenlenmesini içerir. Yeniden düzenlenme esnasında kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşmaktadır. Böylece bağ dokusu daha da güçlenir. Bu çapraz bağların oluşması için de oksijen gerekmektedir. Bunun için gerekli olan parsiyel oksijen basıncı 20-60 mmHg olarak gösterilmiştir. (11) Oksijenizasyonun artmasıyla tedavinin bu evresi etkilenir. Reepitelizasyon döneminde oksijen bağımlıdır. Yara iyileşmesinin birçok fazı oksijen bağımlıdır. Yara çevresindeki hücreler proliferere olmak ve protein sentezi yapmak için enerjiye gereksinim duyarlar. Kollajen konnektif dokunun ve yara iyileşmesinin en önemli parçasıdır. Yara yüzeyinde kollajen birikimi oksijen basıncı ile ilişkilidir. Oksijen basıncı düştüğünde meydana gelen sekonder doku hipoksisi, fibroblastlardan kollajen sentezini azaltır. Kollajen maturasyonu için, posttraslasyonel modifikasyona uğrar ve hücre dışına transport olur. Kollajenin modifikasyonu, prolin kalıntılarının oksijen bağımlı bir enzim olan prolil hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle olur, kollajen lifleri arasında çapraz bağlar oluşarak bağ dokusu güçlenir. Prolil hidroksilaz enzimi parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg de maksimum %50

aktivite gösterirken, parsiyel oksijen basıncı 150 mmHg'ya çıktığında %90 aktivite gösterir.(12)

Oksijenin kapiller dolaşımında eritrositlerden hücre içine ve mitokondrilere geçişi sırasında difüzyon mesafesi ve parsiyel oksijen basıncındaki düşüş hücresel hipoksi açısından belirleyicidir. Parsiyel oksijen basıncı 100 mmHg olduğu zaman difüzyon mesafesi 64µm iken, 2000 mmHg olduğunda 246µm ye çıkar.(60) HBO tedavisi hücre kültüründe fibroblast proliferasyonunu artırır. Bu etki her 120 dakikalık tedavi sonrası 72 saat devam eder. Bu etki günde iki seans yapıldığı zaman ya da basıncın 2.4 ATA dan 4.0 ATA ya çıkarılmasıyla artmamaktadır.(61)

HBO tedavisi aynı zamanda hem yara dokusundan hem de normal dokudan elde edilen fibroblastlardan hyaluronik asit ve proteoglikan sentezini artırır. Aynı zamanda endotelial hücre proliferasyonunu artırır, bu etki tedavinin 15.dakikasında başlar. (62)

İyileşmeyen yaralardaki en önemli problem hipoksi, ödem ve bu uygun zeminde ilerleyen enfeksiyondur. HBO tedavisinin yara iyileşmesinde hemen her fazda hipoksi döngüsünü kırdığı için etkilidir.(63)

Kollajen oluşumu neovaskülarizasyon için gereken matriksi oluşturur. Hipoksi başlangıçta neovaskülarizasyonu uyarsa da matür damar oluşumu için yine oksijen varlığı şarttır. HBO tedavisi angiogenez için ana faktör olan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ekspresyonunu artırır. Endotelial progenitor hücreler ve kök hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonunu NO aracılığı ile yapar. Dokudaki ödem-hipoksi-ödem zincirinin HBO tedavisinin neden olduğu vazokonstriksiyon sonucu kırılmasıyla yara bölgesinde fibroblastik aktivite ve kollajen sentezi artmaktadır.(64)

2.7.2.4 Antibakteriyel etki :

HBO tedavisinin antibakteriyel etkisi değişik şekillerde olabilir. Bakterilere doğrudan etki ederek, bakterilere karşı olan savunma sistemi yanıtını değiştirerek ya da antibiyotiklerin etkilerini arttırarak gösterir. Oksijen anareob bakterilere doğrudan, aeroblara ise bifazik etki ile bakterisidal etki gösterir. Bifazik etkide; 1.5 ATA'ya kadar %100 oksijen uygulandığında, bakterilerin çoğalmasına yardımcı olur, 1.5 ATA'dan daha yüksek basınçlarda %100 oksijen uygulandığında ise, bakterileri inhibe ederek bakteriyostatik etki ortaya çıkar. Anaerob bakteriler süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunma sisteminden yoksundurlar ve tedavi esnasında artmış serbest oksijen radikallerine karşı koruma yapamaz ve bakterilerin DNA-RNA sarmalları hasar alır. Bundan dolayı bakteride metabolik aktivite bozularak, bakteri canlılığını devam ettiremez.(65)

Lökositlerin mikroorganizmaları öldürmek için oksijen bağımlı olan ve olmayan iki yolu vardır. Hipoksi lökosit ve makrofajların antibakteriyel fonksiyonlarını etkilenmektedir. Hipoksik dokularda enfeksiyon riski daha çoktur ve lökositlerin oksijen bağımlı mekanizmalarına ihtiyaç duymaktadırlar. Oksijen bağımlı mekanizmanın temeli fagozom membranları üzerinde yer alan fagozomal oksidazın bulunmasıdır. Bu durum oksijen basıncı ile koreledir. Yara alanında oksijen parsiyel basıncı 30 mmHg'nın altına indiğinde fagozomal oksidaz aktivitesi azalır ve çalışamaz.(65) Bunun sonucunda hipoksik yara ortamında enfeksiyona neden olur. HBO tedavisi ile doku oksijen basıncı artarak, hipoksik dokularda lökositlerin bakteri öldürme kapasitelerini artırır.(59) HBO tedavilerinde parsiyel oksijen basıncı 30mmHg ile 1200mmHg aralığında olmaktadır. Böylelikle konakta savunma sisteminin aktivitesi artmış olur.

HBO antibiyotiklerin bazıları ile etkileşime girerek sinerjistik veya additif etki gösterebilmektedir. Pseudomonas enfeksiyonlarında kullanılan sülfonamidleri potansiyalize etmektedir. Aminoglikozidlerin etkinliği hipoksi, vasküler patojenler, travmalar, nekrotizan enfeksiyon gibi durumlarda azalır. Aminoglikozidlerin hücre duvarından geçişi oksijene bağımlıdır. HBO tedavisi aminoglikozidlerin bakteri hücresi içine transferini sağlayarak etkili olur. HBO antibiyotiklerin postantibiyotik etkilerini uzatır.(65,66) Vankomisin ve teikoplanin gibi protein sentezini bloke ederek etkili olan antibiyotiklerin minimal inhibitör ve minimal bakterisid konsantrasyonları HBO tedavisi ile azalmaktadır.(67)

2.7.2.5 Antitoksik etki :

HBO tedavisi toksinlerin üretimini direkt inhibe ederek veya etki mekanizmalarını bozarak antitoksik özellik gösterir. Clostridium perfringes bakterisinin etken olduğu gazlı gangren, kasları yıkıma uğratan nekrotik bir enfeksiyon tablosudur. Bu bakterinin ürettiği alfa toksin hücre membranlarına zarar vererek kapiller geçirgenliği artırır. HBO bu toksinin üretimini direkt olarak inhibe ederek antitoksik etki gösterir.(65) Oksijen bir diğer toksin olan teta toksini de detoksifiye eder.

2.7.2.6 Kardiyovasküler etkiler

HBO nun kardiyovasküler sistemdeki en belirgin etkisi bradikardi gelişmesidir, bunun sonucu olarak kardiyak outputun azalması görülür.(68) Ancak dokulara taşınan çözünmüş oksijen miktarı oksijen basıncının artmasıyla fazla olduğundan bu durum herhangi bir olumsuzluk oluşturmaz. İşte bu nedenden dolayı, dokular gerekli olan oksijeni daha az miktarda kandan karşılar. Damarlarda periferik vazokonstriksiyon görülür ve periferik damar direnci artmaktadır. Kan basıncında hafif bir artış olur. Oluşan vazokonstriksiyon aslında

HBO tedavisindeki antiödem etkisini açıklamaktadır. Bununla birlikte kapiller geçirgenliğin bozulduğu hipoksik ortam, hiperoksijenizasyon ile düzelir ve damar dışına kaçak böylelikle azalır. Aynı zamanda bu da ödemin azalmasında etkili olan faktörlerdendir. (69)

2.8 Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

HBO tedavisi bazı ülkelerde sadece etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıklarda kullanılırken, bazı ülkelerde ise kontrendikasyonlar dışındaki çoğu hastalıkta denenmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyonlar şu şekildedir;

- 1- Dekompresyon hastalığı
- 2- Hava veya gaz embolisi hastalarında
- 3- Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu olan hastalarda
- 4- Gazlı gangren
- 5- Derialtı, kas, fasyayı tutan yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları
- 6- Crush yaralanma, kompartman sendromu, diğer akut travmatik iskemiler
- 7- Diyabetik ve non-diyabetik gibi yara iyileşmesinin geciktiği durumlar
- 8- Osteomyelit
- 9- Kan kaybı
- 10- Radyasyon sonucu oluşan cilt nekrozları
- 11- Nekroz şüphesi olan tutması şüpheli olan deri flepleri ve greftleri,
- 12- Yanıklar (termal, inhalasyon)
- 13- Beyin absesi
- 14- Ensefalopati (Anoksik)
- 15- İşitme kaybı (Ani)
- 16- Retinal arter tıkanması - oklüzyonu
- 17- Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri

2.9 Hiperbarik oksijen tedavisi komplikasyonları, yan etkileri ve kontrendikasyonları

2.9.1 Kontrendikasyonlar

HBO tedavisine kontrendikasyonlar kesin ve göreceli olarak iki grupta ayrılır. Tedavi edilmeyen pnömotoraksta HBO tedavisi ile basınç değişiklikleri sonrasında olayın tansiyon

pnömotoraksa dönüşmesi hayati tehlikeye yol açması nedeniyle bu durum kesin kontrendikasyon kabul edilir. Ancak pnömotoraksı olan bir hastaya mutlaka HBO tedavisi verilmesi gerekiyorsa hastaya öncelikle göğüs tüpü takılmalıdır. HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları şu şekildedir.

- 1-Üst solunum yolu enfeksiyonu
- 2-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 3-Direkt grafide asemptomatik akciğer lezyonu
- 4-Geçirilmiş cerrahi (kulak, akciğer vb)
- 5-KontROLSÜZ hipertermi
- 6-Gebelik
- 7-Klostrofobi (Kapalı alan korkusu)
- 8-Epileptik nöbet geçirme hikayesi

2.9.2 Komplikasyonlar ve yan etkiler

2.9.2.1 Barotravmalar

Basınç etkisi ile vücutta meydana gelen hasar barotravma olarak tanımlanır. Barotravmalar, Boyle Gaz Kanunu'nun klinik göstergesidir. Bu kanunda, sabit sıcaklıkta gazların hacimleri ile basınçları ters orantılıdır. Evrensel gaz kanununa göre, gazların basınç-hacim çarpımının sıcaklığa bölümü sabit bir değerdir. İnsan vücut sıcaklığının sabittir ve barotravmaların fiziksel temelini Boyle Gaz Kanunu oluşturur.

Sabit bir sıcaklık altında ortam basıncı arttığında kapalı gaz hacimleri küçülür, burada meydana gelen barotravmalara “iniş barotravması” denir. Ortam basıncı azalırsa kapalı gaz hacmi artmaktadır, bu şekildeki barotravmalara “çıkış barotravması” denir. İnsan vücudunun büyük kısmı katı ve sıvılardan oluşmaktadır. Doku ve organlar ortam basıncı değişikliklerinden çok etkilenmezler. Basınç hacim değişikliklerinin oluşturacağı hasarlara daha çok paranasal sinüsler, orta ve iç kulak, akciğerler, sindirim sistemi gibi gaz hacmi içeren organ ve dokular maruz kalır. Dalıcılarda gaz boşlukları oluşturan maske ve elbise de gözde ve komşu deride barotravma oluşturabilecek sebeplerdir.(82) HBO tedavisinin henüz gelişmediği zamanlarda yüksek irtifa uçucuları ve dalgıçlarda fazlaca incelenmiştir. HBO tedavisi de basınç maruziyeti açısından bir tür kuru ortamda dalış olduğundan, barotravma ile ilgili verilerin bir kısmı dalış tıbbına aittir.

Barotravmalar, HBO tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve bunların ilk sırasında orta kulak barotravması görülür. Orta kulak barotravmasına sıklıkla ilk HBO tedavi seansında rastlanılır. Akciğer barotravmaları sık görülmemesine karşın, yaşamsal önem

taşıması nedeniyle önemli bir hale gelmektedir. İç ve dış kulak barotravmalarına daha az sıklıkla rastlanmaktadır.

Kulak eşitleme tekniklerini hastaya önemle öğretmek ve kulak eşitlemenin özellikle kompresyonun ilk dönemlerinde yapılmasını belirtmek, orta kulak barotravmasını önleyebilmektedir. Basınç odasında kompresyonun yavaş yapılması, orta kulak barotravması sıklığını azaltmıştır. Basınç odasında kompresyon hızı; hastaların kulak eşitleme yapabileceği kadar yavaş olmalı fakat tedavi basıncına belirlenen sürede varacak kadar da hızlı olmalıdır. Orta kulak barotravması, olguların çoğunda sadece bir kez ortaya çıkar ve hastanın birkaç gün hiperbarik şartlarına maruz kalmamasıyla kendiliğinden düzelebilir. HBO tedavisi eğer ertelenemiyorsa, miringotomi yapılarak veya kulak zarına ventilasyon tüpü yerleştirilerek yeniden barotravma gelişmeyeceğinden emin olunur. Nadiren gelişen şiddetli barotravmalarda eğer kulak zarı rüptüre olmuşsa, enfekte olmaması halinde %90 oranında spontan olarak iyileşir. Yine bununla beraber vücuttaki diğer kapalı hava içeren bölgeleri olan paranazal sinüsler, gastrointestinal sistem, dental, akciğer barotravmaları nadir de olsa gözlenebilir. Sık görülmemesine rağmen en tehlikeli olanı pulmoner barotravmadır.(10,70)

Sinüsler kafatasının tabanını ve ön kısmını oluşturan kemiklerin içindeki, burun boşluğu ile bağlantılı hava boşluklarıdır. Normal şartlarda artan basınç, kanallar aracılığı ile otomatik olarak eşitlenir. Ancak kanallarda tıkanıklığa sebep olan, alerjik durumlar, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, nazal polip gibi durumlar barotravmaya yatkınlık yaratır.

Akciğerler, görevleri gereği elastik yapıda olup kolayca hacim değiştirebilmektedirler. Fakat bununla beraber bu hacim değişiminin bir sınırı vardır. Akciğerleri sahip oldukları rezidüel hacimlerinden daha fazla sıkıştırmak, alveollerin aşırı gerilmesi ile akciğerlerde doku hasarına neden olur.(84) Hacmi değişen gaz nedeniyle akciğerlerin esneme kapasitelerinin üzerinde gerilmesi veya sıkışmasıyla alveollerde akciğer doku hasarı meydana gelebilir. Alveollerin yırtılmasıyla serbestlenen havanın pulmoner venler aracılığıyla sistemik dolaşıma geçmesiyle arteriyel gaz embolisi oluşur. Sistemik dolaşıma geçen gaz vasküler hasar veya obstrüksiyon, hipoksi, infarktüs veya inflamatuvar kaskadın aktiflenmesine sebep olabilir. Ayrıca alveol rüptürü sonrası serbestlenen, hava yolları ve damarları çevreleyen gevşek akciğer interstisyumu içinde hiler bölgeye doğru yayılan gazın mediastene, boyuna ve supraklavikular bölgeye ilerlemesi ile mediastinal subkütan amfizem oluşur. Yine visseral plevra komşuluğundaki alveollerin rüptürü ile plevral kaviteye gaz girmesi sonucu pnömotoraks görülebilir.

2.9.2.2 Oksijen toksisitesi

Atom numarası 8 olan oksijen birçok elementle kolayca bileşik oluşturan, yüksek derecede reaktif ve non-metalik bir elementtir. Evrende hidrojen ve helyumdan sonra en çok

oksijen bulunur ve atmosferde diatomik (O₂) halde bulunur. Oksijen; renksiz, kokusuz ve tatsızdır.(85) Aerobik organizmaların hayatlarını sürdürebilmeleri için Oksijen bulunması şarttır,ancak yüksek parsiyel basınçlarda toksiktir. HBO tedavisinin görülebilecek en tehlikeli yan etkisi oksijen toksisitesidir.Daha çok akut etkiyle santral sinir sistemini etkilerken kronik etkiyle de pulmoner sistemi etkileyecek bulgular ortaya çıkarmaktadır. Oksijenin normal atmosferik şartlarda oluşabilecek toksik etkileri, antioksidan mekanizmalar ile önlenebilmektedir.Ancak oksijenin parsiyel basıncının 0,5 ATA'yı geçmesi antioksidan mekanizmaların sınırını geçer, oksijenin toksik özellikleri oluşmaya başlar. Klinik olarak oksijen toksisitesinin meydana gelmesi; maruz kalınan süreye, parsiyel basınca ve kişisel duyarlılığa bağlı olarak değişmektedir. Öte yandan oksijene duyarlılık dokular arasında da değişim göstermektedir.(86)

Akut olarak meydana gelen 2 ATA ve üzeri basınç altında oksijen solunurken merkezi sinir sistemi toksisitesi, uyuşma, karıncalanma, kas seğirmesi gibi istenmeyen durumlar olabilmektedir. Ayrıca epileptik grand mal konvülziyon gibi ağır klinik tabloya da neden olabilir.Toksisite belirtileri oksijen solunmasına ara verilmesinin ardından geriler. HBO tedavisinde artık 3 ATA üzerinde oksijen verilmemektedir. Tedavi genelde 20-30 dakika oksijen verilmesi akabinde 5-10 dakika hava soluma olacak şekilde aralıklı planlanır.Uzun bir süreç olan oksijen toksisitesi, uzun süre düşük basınç altında oksijenden zengin solunum yapan hastalarda görülmektedir.Trakeal irritasyon hissinden zaman geçtikçe akut solunum yetmezliğine kadar uzanan bir kliniğe gidebilmektedir.Solunum sıkıntısı gelişirse eğer oksijen verilmeye de bu esnada devam edilirse durum daha da kötüleşme eğilimindedir.(10,70) Ayrıca geçici olarak görme kusurları, kıllanmada artma gibi yan etkiler de uzun dönemde görülebilir.

3- AMAÇ

Çalışmadaki amacımız HBO tedavisinin yara iyileşmesindeki olumlu etkilerinden yararlanılarak silikon etrafında oluşacak kapsül kalınlığının azaltılması ve kapsülün olası olumsuz etkilerinin azaltılmasıdır. HBO tedavisinin silikon implanta bağlı kapsül oluşumu üzerindeki etkisini histopatolojik olarak değerlendirmek ve verilen HBO tedavisinin uygulama süresinin bu etki üzerindeki yapabileceği değişiklikleri belirlemektir.

4- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (KONUDAM) Deney Etik Kurul Başkanlığı'nın 14.12.2016 tarih ve 2016-052 sayılı izni ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve

Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi.Çalışmada ağırlıkları 350-400 gr arasında değişen, 60 adet 5 aylık WistarAlbino tipi dişi rat kullanıldı. Hayvanlar çalışma sonrasında standart laboratuvar şartlarında 5'erli gruplar halinde kafeslerde, 20-22 derece sıcaklıkta, uygun nem değerinde 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamın sağlandığı standart koşullarda ve uzman veteriner kontrolünde izlendi. Hayvanların yem ve su ihtiyaçları düzenli olarak karşılandı. Deneklerin kafeslerine grup numaraları yazılarak ve kuyruklarına işaret konularak karışmaları engellendi.



Şekil 1. Deney hayvanlarının ortam koşulları ve gruplar şeklinde takibi

4.1 Çalışma grupları

Toplam 60 rat 15'erli olmak üzere 4 gruba ayrılarak çalışmaya başlandı. Cerrahi sonrası 60. günde tüm gruplarda silikon çevresinde gelişen kapsül kontraktürü incelenmek üzere çevresindeki kapsül çıkartılarak histopatolojik incelemeye gönderildi.

Grup no	sayı	Yapılan operasyon
1	15	Kontrol grubu; Kas üstü, subkütan alana silikon implant yerleştirilmesi
2	15	Kontrol grubu;Kas altı, silikon imlant yerleştirilmesi
3	15	Kas üstü, subkütan alana silikon implant yerleştirilmesi, postoperatif 1-15. günlerde 15 seans HBO tedavisi verilmesi
4	15	Kas altı, silikon implant yerleştirilmesi, postoperatif 1-15. günlerde 15 seans HBO tedavisi verilmesi

Tablo 3: Hayvan çalışması gruplarının gösterilmesi

4.2 Silikon implantın hazırlanması:

Silikon jel ile dolu pürüklü yüzeye sahip silikon meme implantı; içindeki jelden arındırıldıktan sonra geride kalan dış yüzeyi pürüklü silikon tabaka 1x1x0.1 cm boyutlarında kare şeklinde kesilerek hazırlanmıştır. Operasyon esnasında steril olarak kullanıma hazır olmaları için her parça etilen oksit gazı ile sterilize edilip, serum fizyolojik ile yıkanarak cerrahi işlemde kullanılmıştır.

4.3 Cerrahi protokol

Tüm gruptaki ratların uygun anestezisi 60 mg/kg ketamine-HCl (ketalar- İM) ve 6mg/kg Ksilazin HCL(rompun –İM) karışımı ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirildi. Anesteziyi takiben; her bir ratın sırt bölgesinde cerrahi alanın traşlanması ve iyotlu solusyonla temizlenmesi ardından operasyona başlandı. Sırt bölgesinde orta hatta 2 cm transvers bir kesi yapıldı. Bu kesi hattından girilerek proksimale doğru diseksiyon uygulandı. Kas üstü subkütan alana konulacak gruplar için kutanöz maksimus kası üstünde, kas altına implant konulacak gruplarda kas altında yeterli poş oluşturuldu. Bu boşluklara silikon implantlar yerleştirildi ve bu implantlar mobilitelerinin kısıtlanması amacıyla 4/0 ipek kullanılarak kas yeniden tespit edildi. Deri insizyonları ise 4/0 ipek dikiş materyaliyle kapatıldı. Postoperatif dönemde deneklerin insizyon hattına povidon iyot sürülerek açık pansumanları yapıldı.



Şekil 2:Sırt kısmının traşlanması

Şekil 3:Transvers kesiden sırt kası altında poş açılması



Şekil 4: Kas altına silikonun yerleştirilmesi

Şekil 5 : Cildin kapatılması

Cerrahi operasyonların aşamaları

4.4 Kullanılan cerrahi araç- gereç

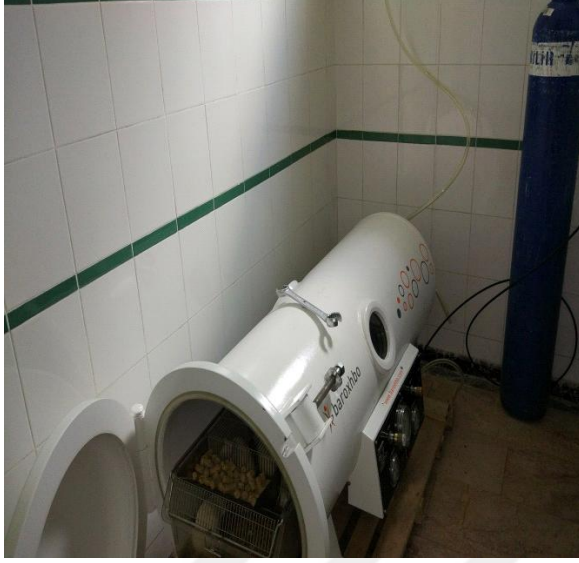
Operasyonlar sırasında portegü, disseksiyon makası, penset, 15-20 numara bistürü, 3-4 numara bistüri sapı, değişik boylarda pensler, cerrahi suture malzemesi olarak 4.0 propilen ve ipek suture kullanılmıştır. Cerrahi işlemden önce tüm cerrahi set elemanları sterilize edilmişlerdir.



Şekil 6. Operasyon esnasında kullanılan malzemeler

4.5 HBO tedavisi uygulanması

Kontrol grubu olan 1. ve 2. gruplara HBO tedavisi uygulanmadı. Kas üstü ve kasaltı implant uygulanan grup 3-4'e HBO tedavisi uygulandı. Grup 3 ve 4'e postoperatif 1. günden başlanarak ara vermeden günde 1 seans olmak üzere 2.5 ATM basınç altında 90 dk süresince kafesleri ile birlikte hiperbarik oksijen tankında tedavi uygulandı. Tedavi postoperatif 1. günden başlanarak 15. güne kadar toplamda 15 seans uygulandı.



Şekil 7: Hiperbarik oksijen tedavi tankı



Şekil 8 :Kafeslerin HBO tankına yerleştirilmesi

Hiperbarik oksijen tedavi tankı

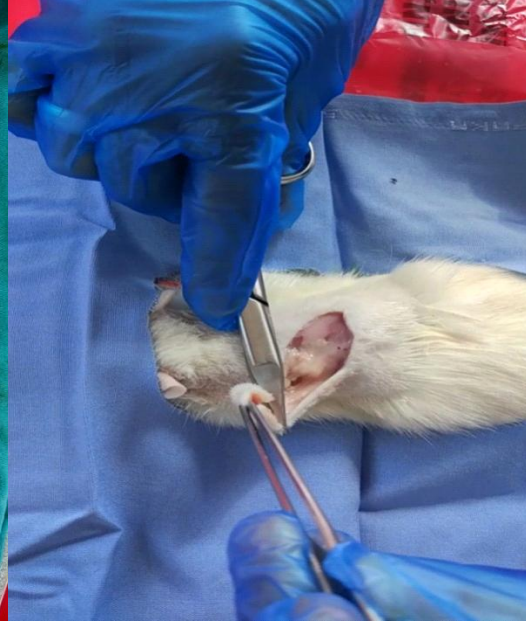
4.6 Deneyin sonlandırılması: implantların çıkarılması ve histopatolojik inceleme

Deney hayvanları postoperatif 60.günde aynı koşullar sağlanarak tekrar opere edildi. Yerleştirilen implantların bulunmasında eski insizyon hattının skar izinden yararlanıldı. Ayrıca deneklerin torakodorsal bölgelerinde, palpasyonla yerleştirilen implantlar hissedilebildi. İmplant çevresindeki kapsüle zarar vermeyecek şekilde silikon materyal deri dahil cilt altı doku ile tek bir blok olarak bütünüyle dikkatlice çıkarılmıştır. Makroskobik olarak yapılan değerlendirme ve fotoğraflama sonrası dokuların hepsi %10 luk formaldehit solusyonunda fikse edildi ve histopatolojik inceleme amacıyla patolojiye gönderildi. Histopatolojik incelemeler yine cerrahi prosedüre yabancı kör bir patolog tarafından yapıldı. Histopatolojik olarak; yabancı cisim reaksiyonu, enflamasyon, granülasyon dokusu, kapsül kalınlığı, nötrofil - fibroblast sayısı, ve anjiogenez değerlendirildi. Doku

örnekleri 1 gece ototeknikon yardımcı ile rutin takip solusyonlarından geçirilerek parafin ile bloklandı.Ardından mikrotom yardımı ile 5um kalınlıkta kesitler alınarak lama yerleştirildi.Herbir doku örneğinden 3 immünohistokimyasal çalışma (LCA, CD34, CD68), 1 histokimyasal çalışma (Triple) ve 1 H&E için olmak üzere toplam 5 kesit alındı.İmmunohistokimyasal boyamalar Leica marka cihazla yapıldı. Boyanan lamalar (LCA, CD34, CD68, TRİPLE VE H%E) lamel ile kapatılıp ışık mikroskobu altında (Olympus bx51) incelendi.H&E ile; fibrozis, inflamasyon ve granülasyon dokusu değerlendirildi. Triple ile; fibröz doku değerlendirilerek kapsül kalınlıkları mikrometre ile ölçüldü. CD34 ile; mm2’de damar sayıları belirlendi.LCA ile inflamatuvar hücre sayıları belirlendi.(x400 lük alanda) İnflamatuvar hücre tipleri ayrı ayrı yüzdelenildi.CD68 ile; makrofaj ve doku hücreleri belirlenip sayıları belirtildi.(x400 lük alanda) Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



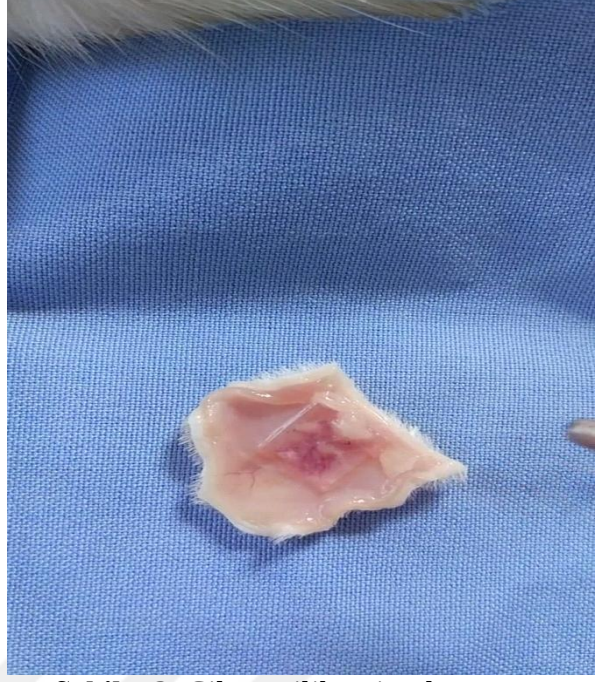
Şekil 9: Sırtın traşlanması



Şekil 10: Cilt ile birlikte silikon implantın çıkarılması



Şekil 11:Silikon implantın blok olarak çıkarılmış hali



Şekil 12: Cilt ve silikon implant



Şekil 13 : Örneklerin histopatolojiye gönderilmesi,kesit alınması

Deneyin sonlandırılması

5- İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Genelleştirilmiş doğrusal modeller kullanılarak analiz yapıldı. SAS University Edition 9.4 programı kullanıldı.. Sonuç olarak $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

Grup	Yer	N O bs	Variable	Mean	Median	Std Dev	Lower Quartile	Upper Quartile
KONTROL GRUBU	GRUP 1	15	notrofil	6.43	3.00	6.60	2.00	10.00
			kapsul	186.43	95.00	168.94	85.00	215.00
			makrofaj	10.57	6.00	5.94	6.00	15.00
			fibroblast	45.14	40.00	26.03	27.00	50.00
			lenfosit	29.00	10.00	53.65	5.00	20.00
			eozinofil	5.86	2.00	10.84	0.00	5.00
			mast	1.57	2.00	1.27	0.00	3.00
			anjiogenez	8.71	9.00	0.76	8.00	9.00
	GRUP 2	15	notrofil	10.14	6.00	7.84	5.00	15.00
			kapsul	159.29	165.00	33.35	150.00	180.00
			makrofaj	8.57	10.00	2.82	6.00	11.00
			fibroblast	45.14	50.00	11.71	30.00	50.00
			lenfosit	19.29	18.00	8.24	15.00	26.00
			eozinofil	14.29	3.00	19.81	2.00	35.00
			mast	1.29	1.00	0.76	1.00	1.00
			anjiogenez	8.43	8.00	3.69	5.00	10.00
DENEY GRUBU	GRUP 3	15	notrofil	1.63	2.00	0.52	1.00	2.00
			kapsul	65.00	65.00	21.71	45.00	80.00
			makrofaj	7.75	7.00	4.43	4.00	11.00
			fibroblast	18.75	19.00	5.37	14.50	20.00
			lenfosit	16.00	10.00	14.94	8.50	17.50
			eozinofil	1.50	1.00	1.07	1.00	2.50
			mast	1.25	1.00	0.46	1.00	1.50
			anjiogenez	14.50	14.50	3.02	12.50	16.00
	GRUP 4	15	notrofil	5.43	2.00	8.81	1.00	6.00
			kapsul	90.71	75.00	30.20	70.00	120.00
			makrofaj	6.71	5.00	4.39	4.00	10.00
			fibroblast	16.86	15.00	9.44	12.00	20.00
			lenfosit	20.86	6.00	35.05	6.00	15.00
			eozinofil	1.86	1.00	2.34	1.00	2.00
			mast	1.00	1.00	0.82	0.00	2.00
			anjiogenez	16.71	15.00	5.35	14.00	23.00

Tablo 4: Hücresel yapıların gösterilmesi

6- BULGULAR

Histopatolojik bulgular:

Histopatolojik inceleme sonrası grup 1’de ortalama **kapsül kalınlığı** 186.43µm iken, grup 2’de 159.29 µm , grup 3’te ise 65.0000µm, grup 4 de 90.7143 olarak hesaplanmıştır. HBOT verilen grupların kontrol gruplarına göre oranı $p < 0.0118$ bulunarak anlamlı fark bulunmuştur. Yerleşim yeri ile olan oran $P < 0.4188$ bulunarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Yine kesit doku içerisindeki farklı alanlardan ölçülen grup 1’de ortalama **fibroblast** sayısı 45.1429 grup 2’de 45.1429 grup 3’te 18.7500, grup 4’de 16.8571 olarak hesaplanmıştır. HBOT verilen grupların kontrol gruplarına göre $p < 0.0023$ bulunarak anlamlı fark bulunmuştur. Yerleşim yeri ile olan oran $P < 0.8667$ bulunarak anlamlı fark bulunamamıştır.

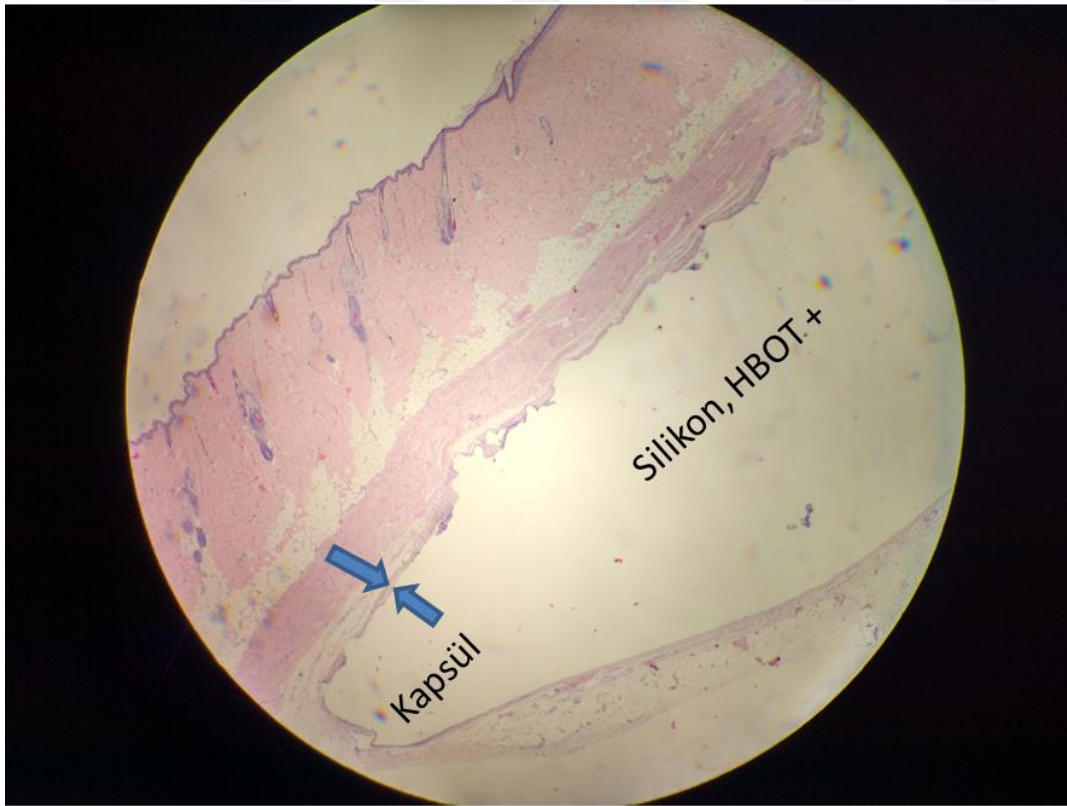
Ortalama **makrofaj** sayısı grup 1’de 2.3582 grup 2’de 2.1484 grup 3’de 2.0477 grup 4’de 1.9042 olarak hesaplanmıştır. HBOT verilen gruplarda kontrol grubuna göre $P < 0.0834$ ölçülerek anlamlı fark bulunmamıştır. Yerleşim yeri ile oran $P < 0.2387$ ölçülerek anlamlı fark bulunamamıştır.

Ortalama **nötrofil** sayısı grup 1 de 1.8608 grup 2 de 2.3168 grup 3 de 0.4855 grup 4’de 1.6917 olarak hesaplanmıştır. HBOT verilen grupların kontrol grubuna göre oranı $P < 0.0002$ ölçülerek istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmuştur. Yerleşim yeri ile oran $P < 0.0556$ ölçülerek anlamlı fark bulunamamıştır.

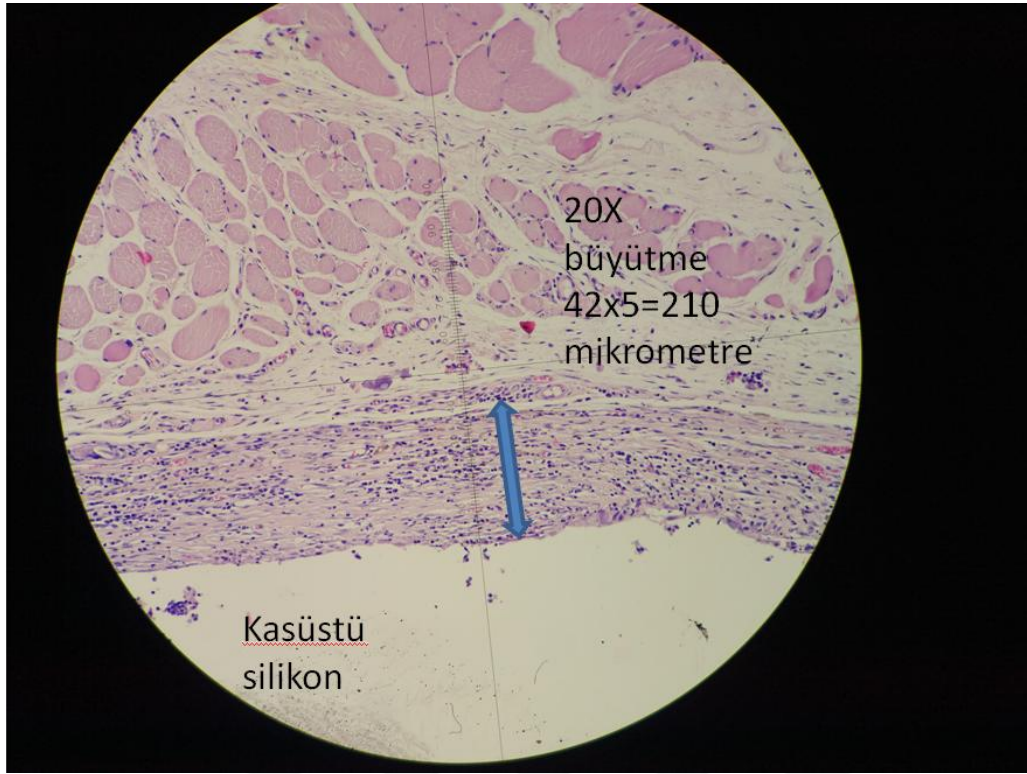
Kesit doku içerisindeki farklı alanlardan ölçülen **neovaskülarizasyon** açısından değerlendirilmede ise grup 1’de 8.7143 grup 2’de 8.4286 ve grup 3’te 14.5000 grup 4’de 16.7143 olarak bulunmuştur. HBOT verilen gruplarda kontrol grubuna göre $P < 0.0045$ ölçülerek anlamlı fark görülmüştür. Yerleşim yeri ile oran $P < 0.3570$ ölçülerek anlamlı fark bulunmamıştır.



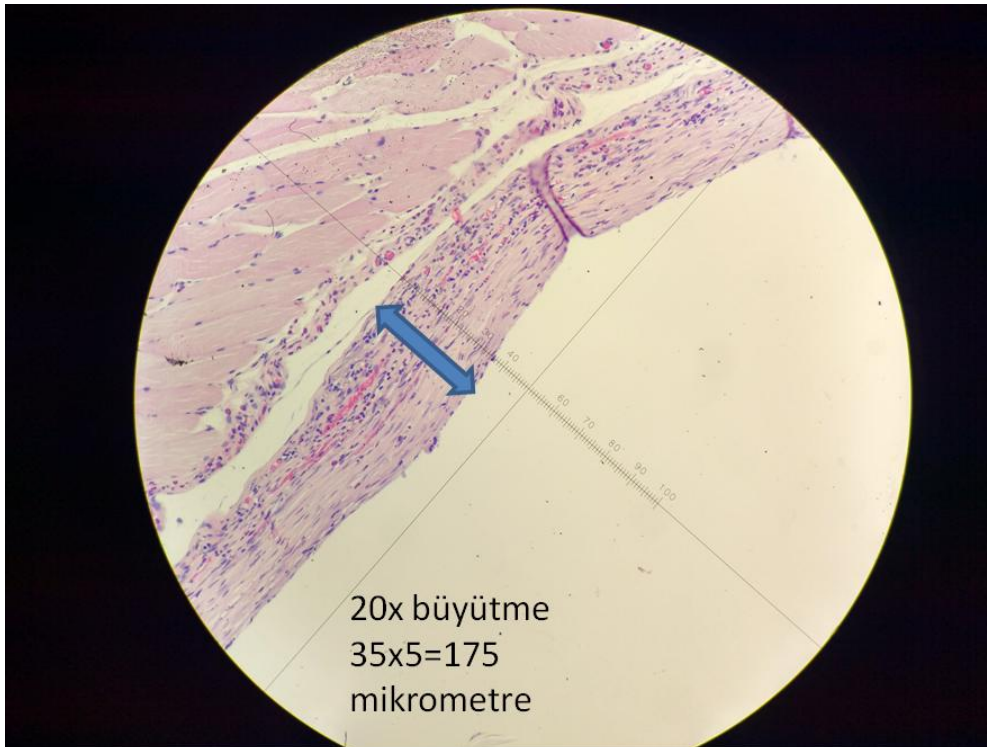
Şekil 14: Genel görünüm, Kontrol gruplarında kapsül yapısının silikon etrafında görülmesi (4x, hematoksilen eosin)



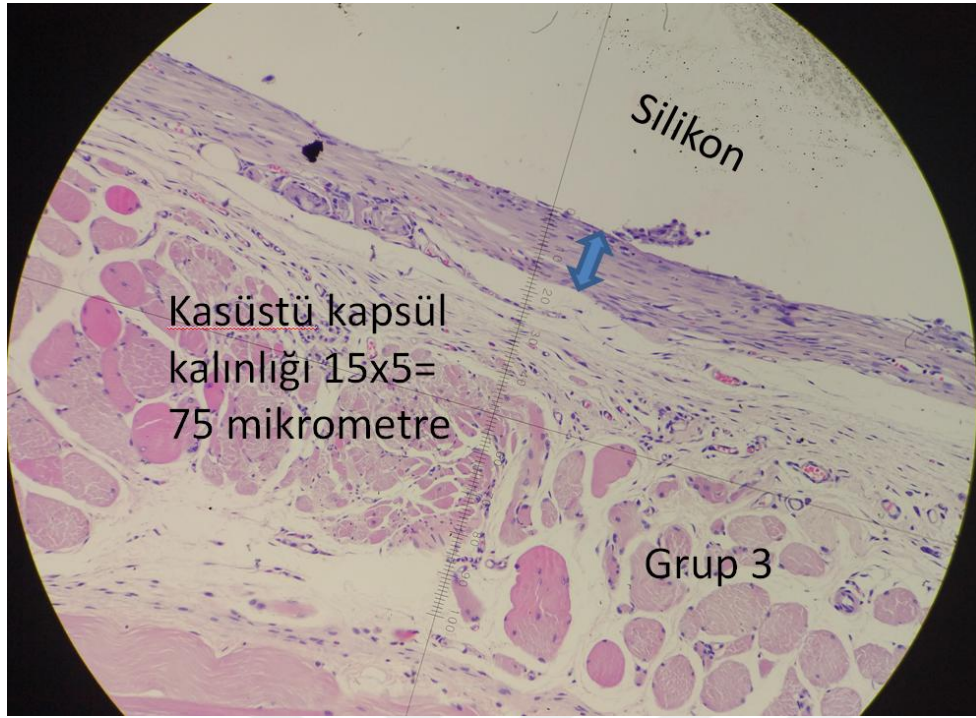
Şekil 15. Genel görünüm HBOT verilen gruplarda kapsül yapısının histopatolojik görünümü (4x, hematoksilen eosin)



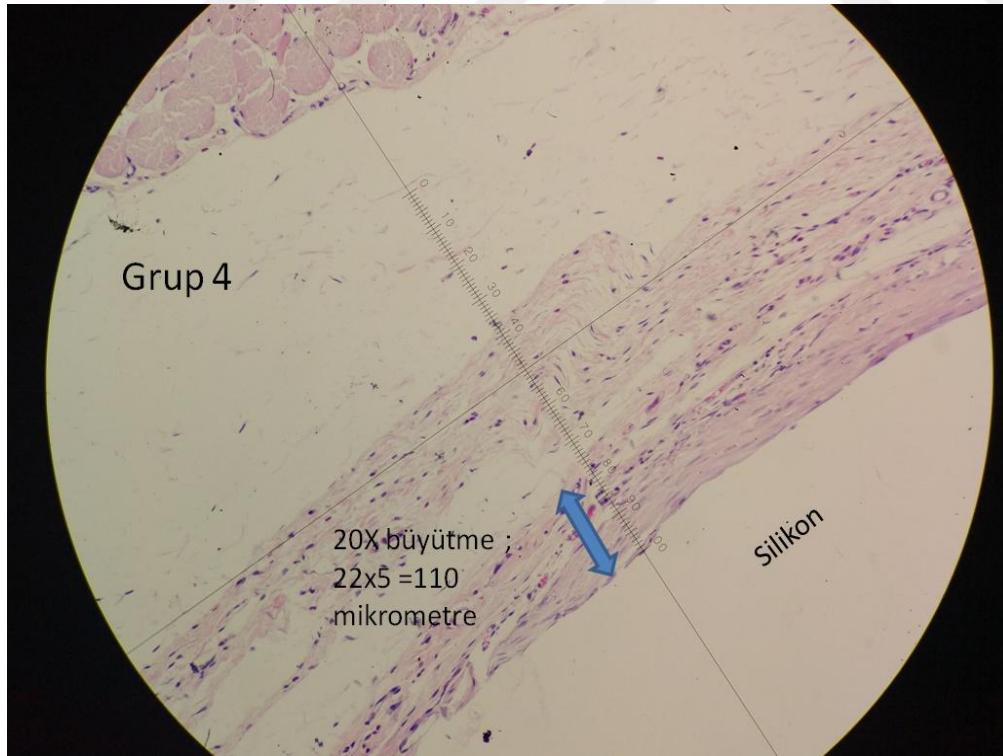
Şekil 16 : Grup 1; kontrol kas üstü kapsül yapısının histopatolojik görünümü; 210 mikrometre (20x, hematoxilen eosin)



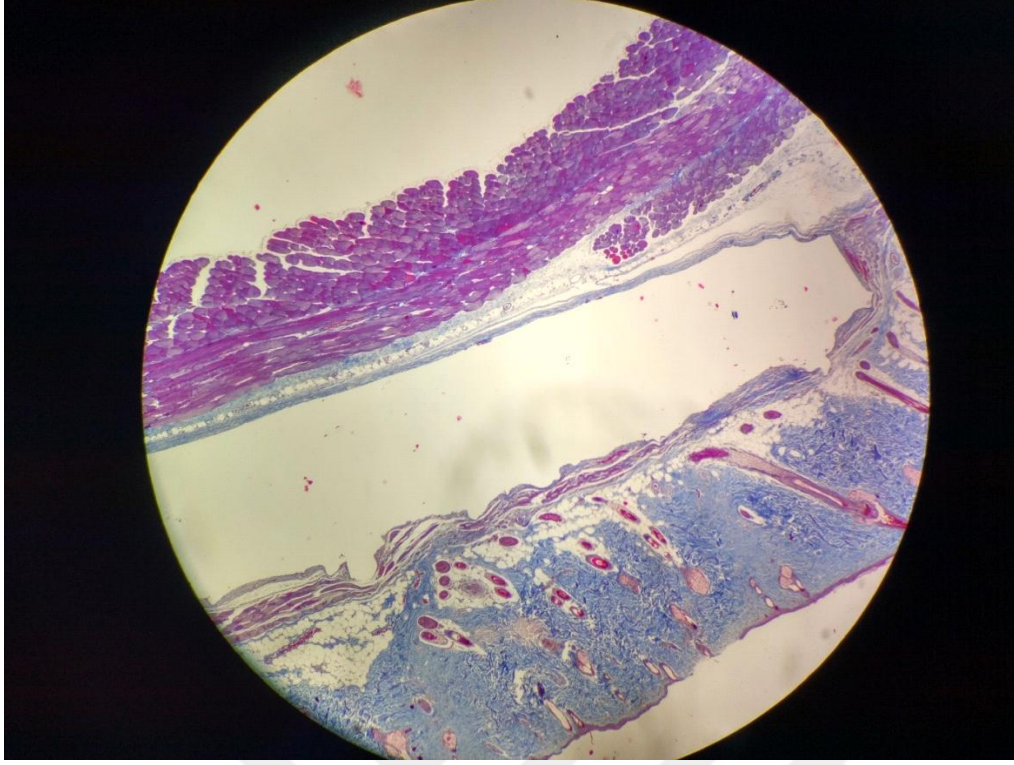
Şekil 17: Grup 2: kontrol kas altı kapsül yapısının değerlendirilmesi, kapsül kalınlığı 175 mikrometre (20x hematoxilen eosin)



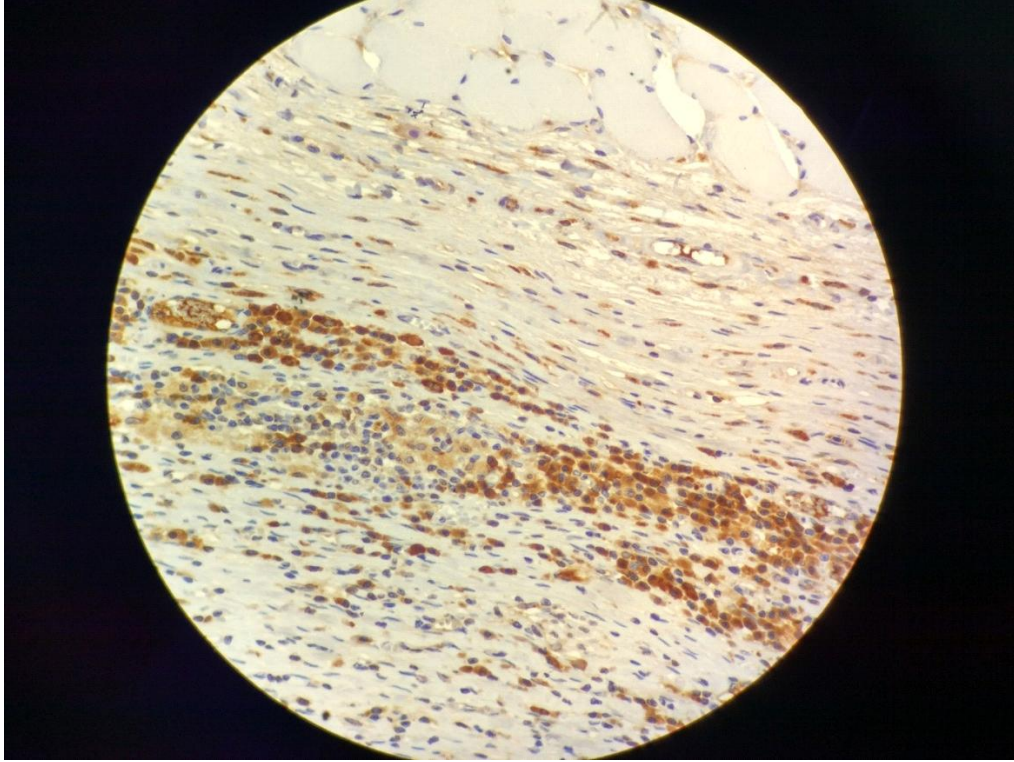
Şekil 18 : Grup 3; deney grubu kas üstü kapsül yapısının histopatolojik görünümü;
(20x, hematoksilin eosin)



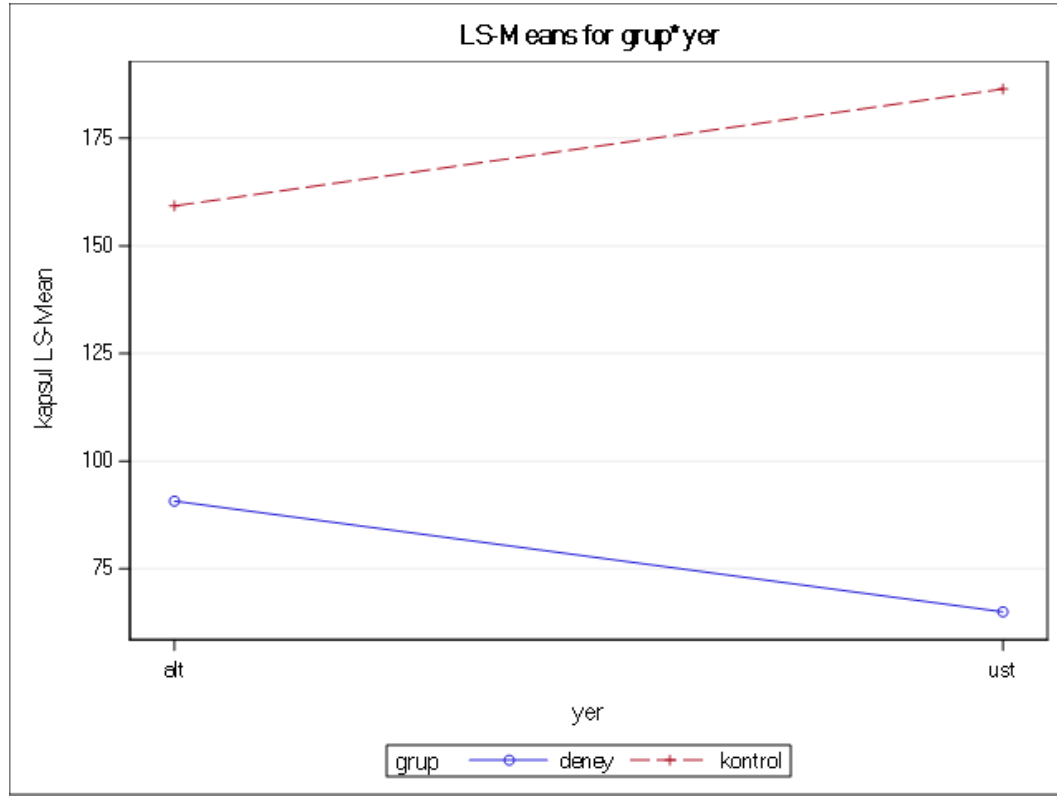
Şekil 19 : Grup 4; deney grubu kas altı kapsül yapısının histolojik görünümü
(20x hematoksilin eosin)



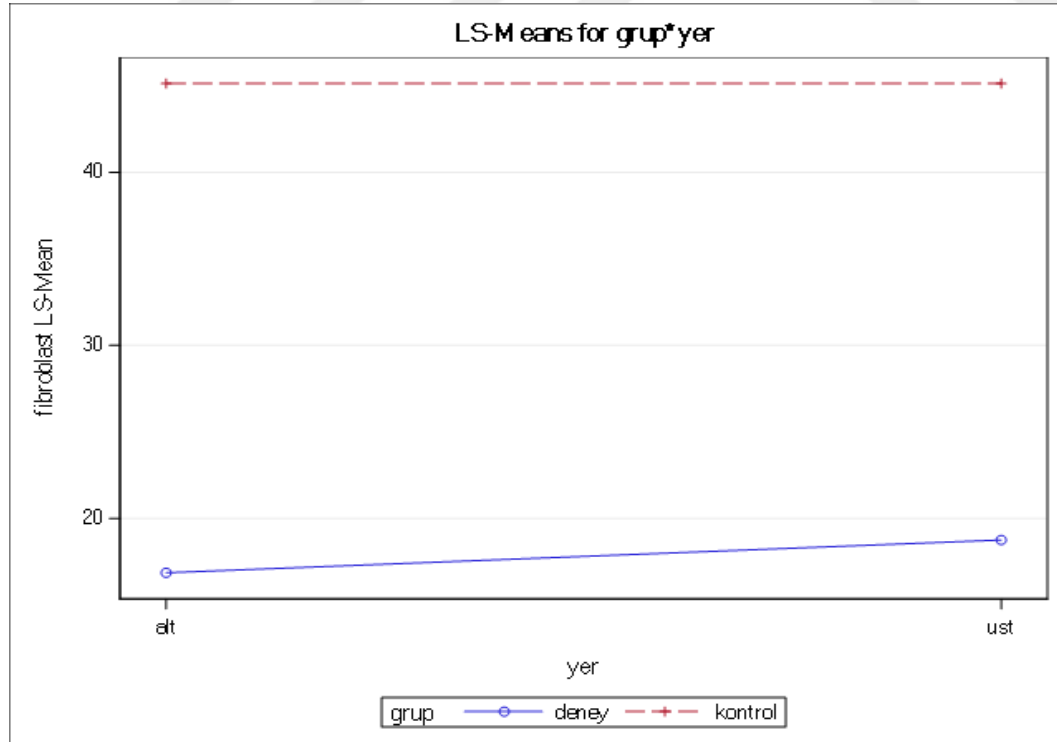
Şekil 20 : Masson Tricrom boyama ile kapsül yapısının gösterilmesi



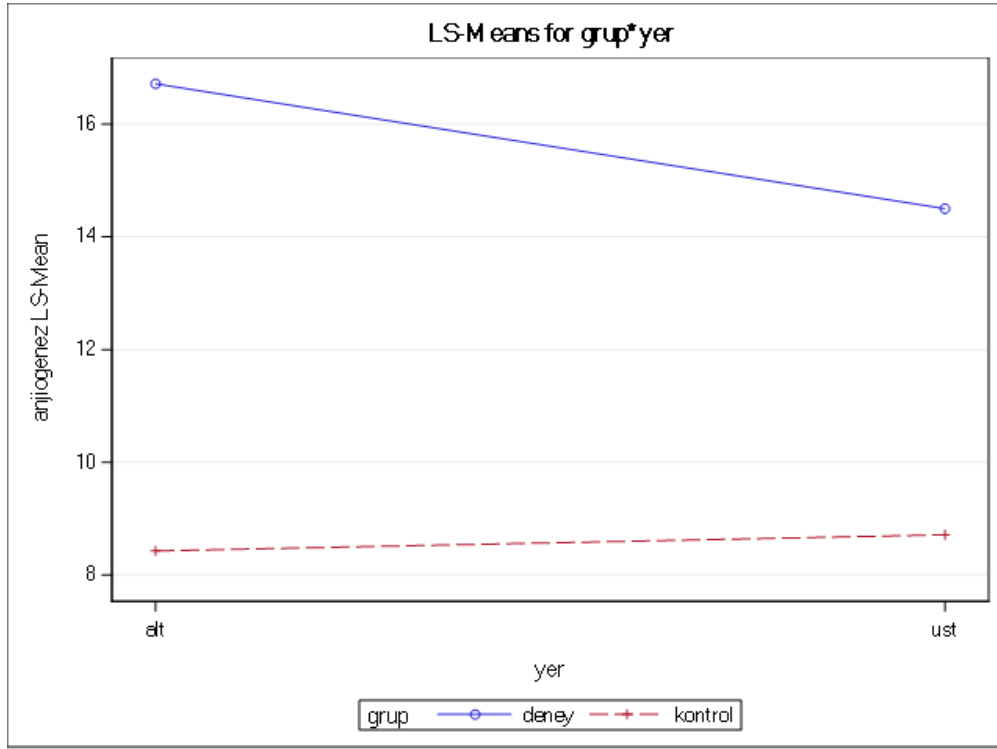
Şekil 21 : LCA boyama ile tüm inflamatuvar hücrelerin değerlendirilmesi



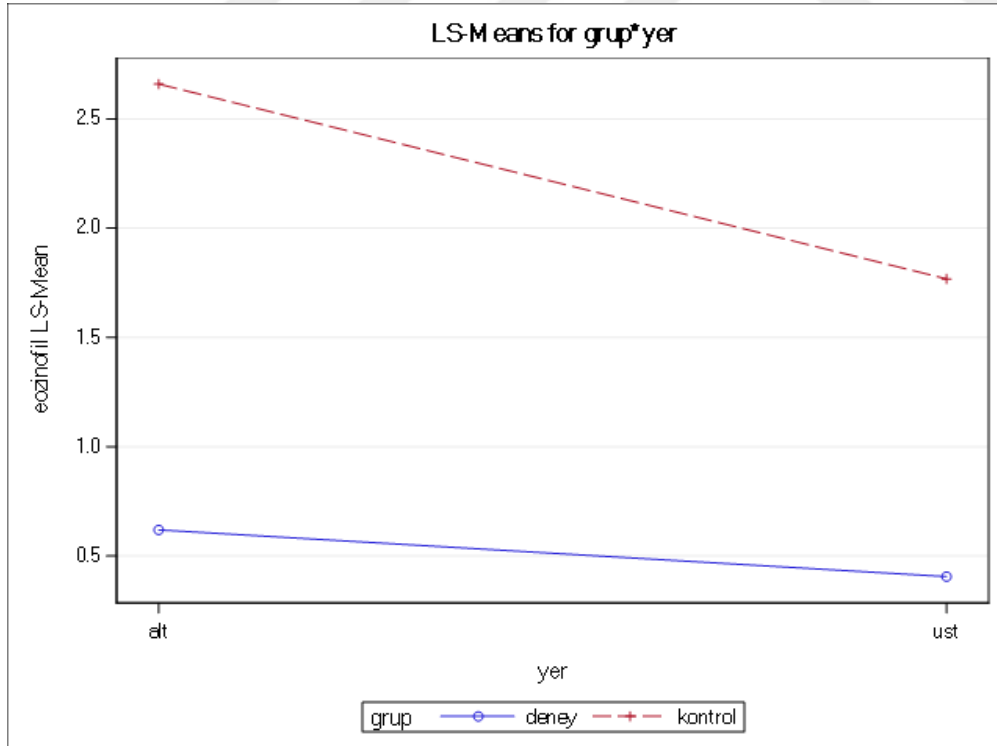
Şekil 22 : Kapsül kalınlıklarının karşılaştırılması



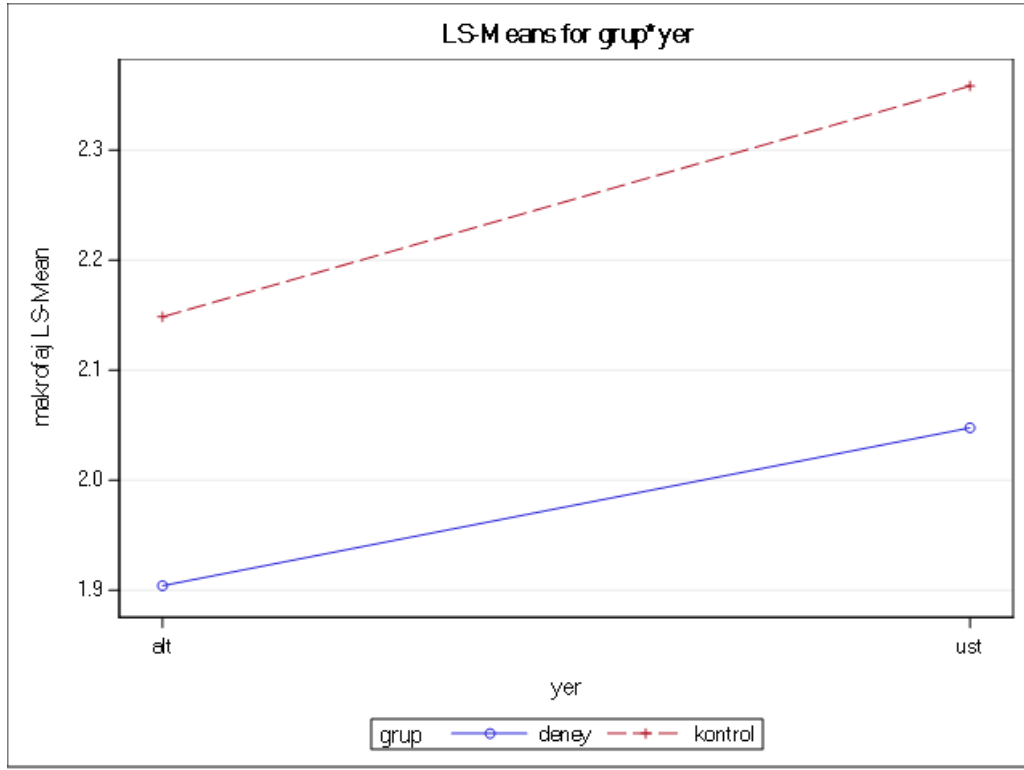
Şekil 23 : Fibroblast sayısının gösterilmesi



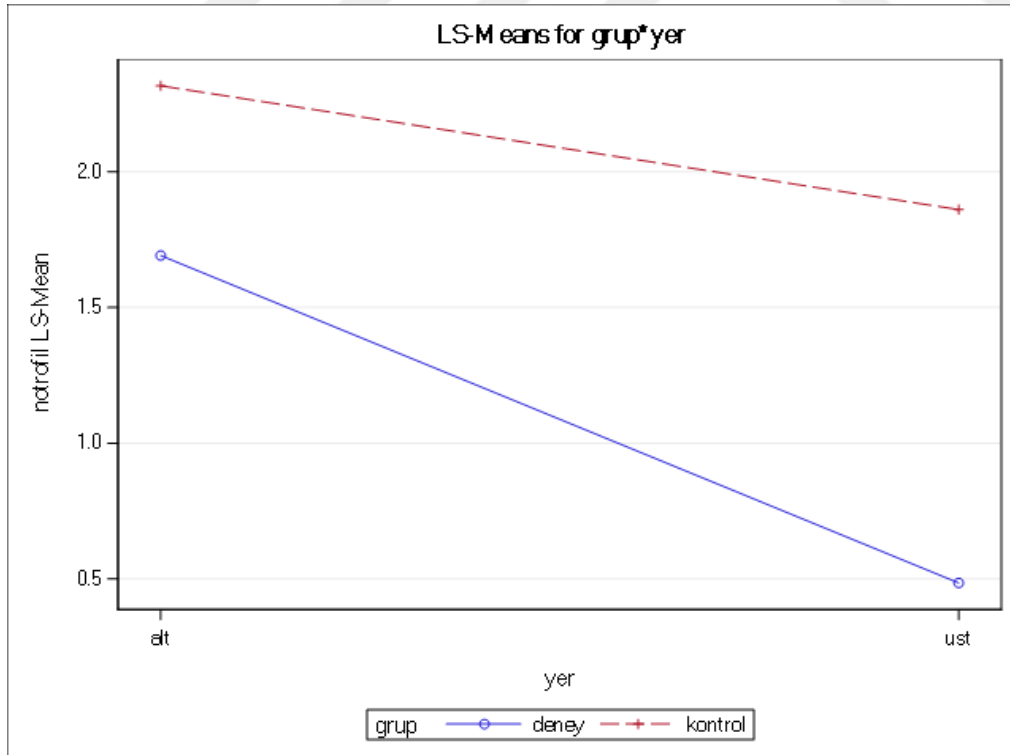
Şekil 24 : Anjiogenezis karşılaştırılması



Şekil 25 : Eozinofil oranlarının gösterilmesi



Şekil 26 : Makrofaj oranlarının gösterilmesi



Şekil 27 : Nötrofil oranlarının gösterilmesi

7-TARTIŞMA

Günümüzde implant kullanımlarının artması, implant komplikasyonların önlenmesine yönelik çalışmaların sayısını arttırmış ve daha da hızlanmıştır. Biyolojik olarak silikon implantların çevresinde kapsül dokusu meydana gelir.Kapsül kontraksiyon özelliğine sahip yabancı cisme karşı skar dokusu olarak da tanımlanmaktadır.(2) Vücutta absorbe olmayan implantların çevresinde meydana gelen kapsül dokusunun ortamda bulunan myofibroblastların aktivasyonu sonrasında ortaya çıktığı varsayılmaktadır.Kapsül dokusu içinde fazla miktarda CD3/CD68⁺ histiyositler tespit edilmiş olup, bu histiyositler büyüme faktörleri ve fibroblast-stimüle edici sitokinler sentezlerler.(6) Diğer teori ise kapsül etrafında yerleşen bakteriyel biyofilm tabakasıdır. Kapsül kontraksiyonu sonucu implant mümkün oldukça en az yüzey alanına sahip olmaya gereksinim duyar, böylelikle küresel bir şekil oluşturulmaya zorlanır. Buna bağlı olarak meme de asimetrliler ve deformasyonlar oluşabilmektedir. (71)

Kapsül kontraktürlerinin bildirilen oranları, implant olan hastaların yüzde 1.3 ila 30'u arasında değişen oranlarda değişmektedir. İmplantlar ne kadar uzun süre yerleşirse, kontraktür oluşma riski kümülatif olarak o kadar artar.Kontraksiyonların yaklaşık yüzde 92'si ameliyattan sonraki ilk 12 ay içinde gerçekleşmektedir. (101,102). Modern anlamda meme büyütme ameliyatı için silikon jel implantların kullanımı ilk kez 1960'da Cronin ve Gerow tarafından tariflenmiş ve ilk kadın hastaya 1962'de implant konulmuştur.(103) Latin Amerika ve Avrupa'da poliüretan kaplı protezler yaygın olarak kullanılmakta, uzun dönem sonuçlarının güvenilir olduğu ve kapsül kontraktürünü %0.4'e kadar indirgeyen çalışmalar bildirilmiştir.(104)

Vinnik tarafından kapsül kontraksiyonun daha az olması için masaj hareketleri tanımlanmıştır. Buna rağmen kapsüller kontraktür bu tip hareketlerle azalacağı bildirilmesine karşın masajın, implantlı meme dokusunda oluşturacağı etkiler ile ilgili yeteri kadar bilgi elde edilememiştir.(72)

Silikon meme implantlarının, anatomik olarak farklı planlara yerleştirilmesi konusunda birçok yayın bulunmaktadır.Silikon protezin fasya altı plana yerleştirilmesi farklı bir cerrahi teknik olarak bildirilmiştir.(73,74) Bu cerrahi teknikte; kapsüller kontraktür açısından klinik olarak olumlu neticeler bildirilmiş olmasına rağmen meydana gelen kapsülün yapısı ile ilgili histopatolojik değerlendirme ve bulgular istatistiksel olarak değerlendirilmesi bildirilmemiştir. Kas fasyasının ince olması, kanlanmasının iyi olması ve sıkı bir

ekstrasellüler matrikse sahip olması fasya dokusunun flep ya da greft şeklinde kullanılmasına imkan vermiştir.(75,76,77) Egeberg ve ark. yaptığı bir metaanaliz çalışmasında 17.520 meme implantına ait verileri çalışmalarına dahil etmişlerdir.Mevcut literatür bilgileri ile subfasyal implant yerleşiminde subglandüler yerleşime göre kapsüler kontraksiyonda hafif bir azalma sağladığı gözükmemektedir.İmplant yerleşiminin subglandüler alana konulduğunda submusküler yerleşim ile karşılaştırıldığında 2.18 kat daha fazla kapsüler kontraksiyon riskinin olduğunu bildirmişlerdir.Bu, anatomik konumun kapsüler kasılmanın gelişimi için bir risk faktörü olduğunu belirten ve kabul edilen genel varsayım ile uyumludur.(87-89)

Kapsül formasyonunu azaltmak amacıyla, ratlarda metilprednizolon tedavisi intraluminal şekilde uygulanmış, tedavi grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kapsülün ince olduğu bulunmuştur.(78) Kapsül yapısında bulunan non-kollajenöz proteinlerin redüksiyonu bu durumun etki mekanizması olarak açıklanmıştır.(65) Buna karşın steroidlerin kullanılması meme implantı dışındaki kapsülden etraftaki yumuşak dokuya geçmesi sonucu dokuları inceltmesi nedeniyle kullanılmasını zora sokmuştur.Çift lümenli implant kullanılanlarda lümen içinden intrakapsüler enjeksiyon denenmiş; intraluminal steroidin etkili olduğu görülmüş, bununla birlikte geç zamanda yapılan intrakapsüler enjeksiyonun deney hayvanlarında çok etkili sonuç verirken bunun insanlarda etkinliğine bakıldığında orta düzeyde etkili olduğu görülmüştür.(79) Caffee ve ark.'nın çalışmasında, Baker evre III ve IV kapsüler kontraktürü bulunan 86 hastaya kapsülektomi uygulanmış, subpektoral alana , jel dolu protezler yerleştirilmiştir. Ameliyat sonrası 4-6. haftada triamsinolon enjeksiyonu kapsüle yapılmış, hastaların takiplerinde tekrarlayan kapsül kontraktürü oluşunda azalma görülmüştür.(14) Verilen total dozun 20 mg'ı geçmemesi halinde yan etkilerin azaldığı görülmüştür.(79)

A ve E vitamini de kapsül kontraktürünün engellenmesi amacıyla profilaktik olarak denenmiş fakat bu ilaçların uzun süreli yüksek dozda kullanım zorunluluğu nedeni ve etkilerinin tam olarak kanıtlanamadığı için kullanımı sınırlanmıştır.Deney hayvanlarında oluşturulan poşa silikon yerleştirilmesiyle topikal antineoplastik ilaç olan Mitomisin-C kullanılması kapsül kalınlığını, fibroblast, myofibroblast sayısı azalttığı görülmüş, kontraksiyon olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu uygulamanın olası yan etkileri rapor edilmemiştir.(31) Poş bölgesine topikal kullanılan ibuprofenin yumuşak kapsül oluşumu deneysel olarak gösterilmiştir.(15) Hyaluronik asit içeriğinin amniyon sıvısında fazla olması nedeniyle denek hayvanlarında silikon implant etrafına amnion sıvısı enjeksiyonu çeşitli çalışmalarda denenmiş, kapsül kalınlığı ve hücresel içeriğin azaldığı bildirilmiştir.(28,40) Başka bir deneysel çalışmada, transforming growth factor- beta1 inhibitör peptid kullanılıp,

silikon implantlar tetragliserol dipalmitat içeren özel içerikli solusyon içinde bekletilmiş deneysel model oluşturulmasının ardından kapsül kalınlığı ve hücresel içerikte azalma gösterilmiştir.(80)

1981'de Shah ve arkadaşları, tavşan modelinde bakterilerle inokülasyonun implantların çevresinde oluşan kapsüllerin kalınlığında artışa neden olduğunu gösterdi.(81) Virden ve ark. 1992'de kapsüler kontraktürü olan hastalarda kapsülü incelemiş ve % 56'sının Staphylococcus epidermidis ile kültür pozitif olduğunu bildirmişdiler.(99) Enfeksiyöz kapsül formasyonu teorisine dayanarak bakteriel kontaminasyonun kapsüler kontraktüre sebep olduğu düşünülerek patolojik ajan olduğu kabul edilen Stafilokokkus Epidermidis'e karşı implat poşu, Burkhardt ve ark. tarafından % 5 lik povidon-iyodin, Shah Z. tarafından lümen içine Sefalosporin grubu antibiyotikler ile birlikte Basitrasine yıkandığı bildirilmiş fakat bu tekniklerde istenen kalıcı bir sonuc elde edilmemiştir.(17,81)

Topikal olarak tedavi ajanların kullanılmasından başka, implantın çevresinin kaplanarak kapsüler kontraktür insidansını azaltmak amacıyla uygulamalar da yapılmaktadır. Vacanti yaptığı uygulamada implantların silikon yerine PHEMA (poly-2-hidroksietil metakrilat) ile kaplanmasının kapsül kalınlığının azaltılacağı ve kontraktürün engellenebileceğini bildirmiştir.(82) Ewa Komorowska-Timek ve ark. yaptığı bir çalışmada Alloderm ile silikon etrafı sarılan implantlarda kapsül oluşmasının ve fibrozisin ilerlemesinin yavaşladığı protez ekspozisyon oranlarının azaldığını bildirmişlerdir.(100)

İrkören ve ark. bir tavşan modelinde yaptığı deneysel çalışmada Botulinum Toksin A (BTXA)'nın meme implantının stabilizasyonu ve kapsül oluşumu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda Botoxun kapsül kalınlığını azaltarak kapsülün daralmasını azalttığını düşünmektedirler. Ayrıca Botox'un pektoralis majör, serratus anterior ve rektus abdominis kaslarına Botox enjekte eden klinik çalışmalar, ameliyatın rekonstrüktif fazı sırasında doku genişleticisinden gelen ağrının başarıyla azaldığını göstermiştir.(90) Buna ek olarak, BTXA'nın pektoralis major kasına enjeksiyonu ile subpektoral meme büyütme uygulanan hastalarda, MR görüntülemelerine göre kapsül kalınlığını azaltmış ve kapsül kontraksiyonunu azaltmıştır. (91,93)

Kapsüler formasyonu incelemek ve azaltmak için birkaç hayvan modeli çalışması bildirilmiştir. Ancak kapsüler kontraktilasyonun kaynağı neredeyse tahmin edilememektedir ve patolojik kapsül oluşumuna ilişkin mekanizmalar bu modellerde henüz değerlendirilmemiştir. Cardenas-camarena ve ark. 2005 yılında yaptığı deneysel çalışmada

yapılan elektrositimülasyon tedavisinin sıçanlarda pürüzlü ve düz yüzeyli implantların çevresinde oluşan periprostetik kapsül oluşumunu düzenlediği görülmüştür.(94) Zimman ve ark. 2007’de "Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin” meme implantlarının çevresindeki kapsül üzerindeki etkileri üzerine deneysel çalışma yapmışlardır.Sistemik enalapril tedavisi hem pürüzlü hem pürüzsüz yüzey silikon implantların periprostetik dokusunda inflamatuvar ve fibrotik işlemleri azalttığı bildirmişlerdir.(95) Gancedo ve ark.2008 de yaptığı çalışmada pulmoner fibrozis için kullanılan anti-fibrotik bir ilaç olan Pirfenidon (PFD) ile sistemik tedavi, TGF- β 1 seviyelerini ve kapsüler kalınlığı azalttığını bildirmişlerdir.Histolojik analizde pürüzlü ve pürüzsüz periprostetik doku arasında hiçbir fark göstermediğini ifade etmişlerdir.(96) Vieira ve ark. 2010’da sıçanlarda poliüretan kaplı silikon meme implantının Vasküler endotel büyüme faktörü aşırı ekspresyonunu sağlayarak, kapsül üzerine pozitif olarak etkiyle daha yumuşak bir kapsül oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir.(97) Bastos ve ark. 2012 de yaptığı deneysel çalışmada Zafirlukast'ın sıçanlarda silikon implantlar etrafındaki kapsüler kontraktür etkisini araştırmışlardır.Sistemik Zafirlukast tedavisinde sadece pürüzlü silikon implantları çevreleyen kapsüler kontraktürlerle ilgili faktörleri azaltmışlardır.Sonuçta pürüzsüz ve pürüzlü yüzey silikon protezlerinde oluşan kapsüler kontraktürü indüklenme mekanizmalarının farklı olduğunu bildirmişlerdir.(98)

8- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Meme protezleri çevresinde gelişen kapsül kontraktürü kozmetik veya rekonstrüktif meme cerrahisi sonrası sık karşılaşılan ve iyi bilinen klinik bir durum olup, bu amaca yönelik çalışmamızda grup 3 ve 4 de kontrol gruplarına göre daha ince kapsül oluşumu gözlemlendi. Kapsül kalınlığı, HBOT verilen hem kas altı hem de kas üstü gruplarda azalmıştı. HBOT verilen gruplarda kapsül kalınlığına olumlu etkisi kas altı (Grup 4) ile karşılaştırıldığında kas üstü grupta (Grup 3) daha fazla oldu. Fakat kapsül kalınlığındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebi kas altında zaten güçlü bir dolaşım ve iyi beslenen doku varken kas üstünde kas altına göre daha az olan dolaşımın HBOT ile artması olduğunu düşünüyoruz. Yine çalışmamızda HBOT verilen gruplarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında fibroblast sayısının azaldığı görülürken neovaskülarizasyon, tedavi gruplarında daha fazlaydı.

Normal skar dokusu ile karşılaştırıldığında hipertrofik skarda fibroblast sayısı fazladır. Çalışmamızda HBOT verilen gruplarda görülen düşük fibroblast sayısı değerlendirildiğinde HBOT ile hipertrofik skar azalabilir. Bu çalışmada HBOT verilme zamanının kapsül

reaksiyonu üzerindeki etkisi çalışılmadı. İlerleyen çalışmalarda HBOT verilme zamanının kapsül reaksiyonu ile ilişkisi araştırılabilir.

Çalışmamızda HBOT'nin silikon kapsül oluşumunu azalttığı belirledik. İlerleyen çalışmalar gerekmele birlikte meme augmentasyon yapılan hastalarda HBOT'nin kapsül oluşumunu azaltabileceğini düşünüyoruz.



KAYNAKLAR

1. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ 3rd. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med* 1997; 336:677-682.
2. Skillman J.M., Ahmed O, Rowsell AR. Incidental improvement of breast capsular contracture following treatment of arthritis with glucosamine and chondroitin. *Br J Plast Surg* 2002; 56: 454
3. Lipa JE, Qiu W, Huang N, Alman BA, Pang CY. Pathogenesis of radiation-induced capsular contracture in tissue expander and implant breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 125: 437-445.
4. Wyatt LE, Sinow JD, Wollman JS, Sami DA, Miller TA. The influence of time on human breast capsule histology: Smooth and textured silicone-surfaced implants. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 102: 1922-1931.
5. Burkhardt B, Dempsey P, Schnur P, Tofield JJ. Capsular contracture: A prospective study of the effect of local anti-bacterial agents. *Plast Reconstr Surg*. 1986; 77: 919-932.
6. 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;58:88-89.
7. Sieminski AL, Gooch KJ. Biomaterial-microvasculature interactions. *Biomaterials*. 2000; 21: 2233-2241.
8. Anderson JM. Biological responses to materials. *Annu Rev Mater Res*. 2001; 31: 81-110.
9. Castner DG, Ratner BD. Biomedical surface science: Foundations to frontiers. *Surf Sci*. 2002;500:28-60
10. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin kullanım alanları. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi*, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı. 1984; 2 (1): 8-15.
11. Silver IA. Physiology of wound healing, Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice, Hunt TK (ed). Appleton-century-crofts, New York 1980; 11-31.

12. Hopf HW, Humphrey LM, Puzziferri N, West JM, Attinger CE, Hunt TK. Adjuncts to preparing wounds for closure: hyperbaric oxygen, growth factors, skin substitutes, negative pressure wound therapy (vacuum-assisted closure). *Foot Ankle Clin.* 2001; 6: 661-682.
13. Breitbart A.S., Ablaza V.J. Implant Materials. In: Grabb and Smith (Ed.) *Plastic Surgery. General*, Chapter 4, 1997; 39-46 Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia, PA.
14. Flood J., Hobar P.C., Implantation: Bone, cartilage and alloplastics. *Selected Readings in Plastic Surgery* 1995; 8: 31-33.
15. O. Oymak. Meme protezleri ve silikon. Giriş, silikonun kimyası, protez çeşitleri, kapsül. 1992; 9-11, 15-23, 31-47, 65-77
16. Gregory S. La Trenta. Breast Augmentation. In: T.D Rees (Ed) *Aesthetic Plastic Surgery*. Vol: 2, Chapter 35, 1994; 1003-1058 W.B Saunders Company.
17. Burchardt BR., Capsular contracture: A prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77(6): 919-932
18. Spear SL, Elmaraghy M., Hess C. Textured surface saline- filled silicone breast implants for augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1542.
19. Yager JS, Chaglassian T. Polyester as a bioimplantable material. *Ann Plast Surg* 1998;40:502-505.
20. Cronin TD, Gerw FJ. Augmentation mammoplasty, a new “natural feel” prostheses. *Transactions of the third international Congress of Plastic Surgery*, 1963; Oct:13-18. Amsterdam.
21. Hester TR, Ford NF, Gale J. Measurement of 2,4-touenediamine in urine and serum samples from women with Meme or replicon breast implants *Plast Reconst Surg* 1997; 100: 1291-1298.
22. Ersek RA, Glaes KL, Navarro JA. Results of reaugmentation with MISTI prostheses after failure of smooth silicone prostheses. *Plast Reconstr Surg.* 1992; 89: 83
23. Spear SL, Elmaraghy M. Textured surface saline filled silicone breast implants for augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1542.
24. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg.* 1973 Jul;26(3): 202-213

25. Ersek RA., Salisbury AV. Textured surface, nonsilicone gel breast implants: Four years clinical outcome. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1729-1739.
26. Ginsbach G., Busch LC., Kühnel W. The nature of the collagenous capsules around breastimplants. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64: 456-464
- 27 - De la Peña-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Back to the future: A 15-year experience with polyurethane foam covered breast implants using the partial subfascial technique. *Aesthetic Plast Surg* 2012; 36(2): 331-338.
28. Çek D.İ., Perk C., Özcan G. Histologic changes in capsule formation around silicone implants after a single dose injection of amniotic fluid. *Eur J Plast Surg* 1992; 15: 289-291.
29. Siggelkow W., Faridi A., Spiritus K. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials* 2003; 24: 1101-1109
30. Smahel J. Histology of the capsules causing costrictive fibrosis around breast implant. *Br J Plast Surg* 1977; 30: 324-329
31. Frangou J., Kanellaki M. The effect of local application of Mitomycin-C on the developmentof capsule around silicone implants in the breast: An experimental study in mice. *Aesthetic Plastic Surgery* 2001; 25: 118-128.
32. Van Rappard J.H.A. Capsule formation in cotrolled tissue expansion In: *Controlled tissue expansion in reconstructive surgery. Part II, Experiments in tissue expansion, Chapter 5*, 1991; 52-57 SSN
33. Peterson HD, Burt GB Jr. The role of steroids in prevention of circumferential capsular scarring in augmentation mammaplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1974 Jul;54(1):28-30.
34. Vinnik C.A. Spherical contracture of fibrous capsules around breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1976; 58: 555-560
35. Gayou R.M. A histological comparison of contracted and non contracted capsules around silicone breast implants. *Plast Reconst Surg* 1979; 63:700-707
36. Rudolph R., Abraham J., Woodward M. Myofibroblasts and free silicone around breast implants. *Plast Reconst Surg* 1978; 62: 185-195

37. Fagrell D., Berggren A. 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.
38. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7): 2182-2190.
39. Barton F.E., Augmentation Mammoplasty. *Selected Readings in Plastic Surgery* 1994; 7: 9-10
40. Naci Karacal. Effect of amniotic fluid on peri-implant capsular formation. *Aesth Plast Surg* 2005, 29(3): 174-80
41. Sumner A. Slavin. Augmentation Mammoplasty and Its complications. In: Grabb and Smith(Ed.) *Plastic Surgery. Breast*, Chapter 58, 1997; 713-725
42. Hakelius L., Ohlsen L. Tendency to capsular contracture around smooth and textured gelfilled silicone mammary implant: A 5 year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1566- 1569
43. Çimsit M. Basınç odaları. Çimsit M (Editör) *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama*. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, 2009: 13-22.
44. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. Çimşit M (Editör). *Hiperbarik Tıp* 1. Basım. Eflatun Yayınevi, 2009: 1-12.
45. Kindwall EP, Whelan H. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, AZ, USA. 2002: 1- 16.
46. Junod VT. Recherches physiologiques et therapeutiques sur les effets de la compression et de la rarefaction de l'air tant sur le corps que sur les membres isoles, *Rev Med Franc Etrang*, 1834; 3: 350.
47. Pravas CHG. Observations relatives aux effects therapeutiques des bains d'air comprime, *C R Acad Sci (Paris)*, 1840; II, 910.
48. Faesecke KP. Arbeit in Überdruck. Die Forschungsarbeiten von Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger-Elbtunnels 1997 ; 1909-1910. Dissertation Universität Hamburg (Med. Diss. Hamburg) .
49. Moir EW. Tunneling by compressed air. *J. Society Arts*, 1896 XLIV: 567-583.

50. Neuman TS, Thom SR. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Saunders-Elsevier. Philadelphia, 2008; 3-6.
51. Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH. High-pressure oxygen and radiotherapy. Lancet. May 28, 1955; 268(6874): 1091-5.
52. Boot GW. Caisson workers deafness. Ann Otol 1913; 22: 1121.
53. Kindwall EP. Chapter 1, A History of Hyperbaric Medicine. Kindwall EP and Whelan HT (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 1999: 1-32.
54. Kindwall EP. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. Kindwall EP, Whelan HT (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 2002; 21-36.
55. Jain KK. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. Jain KK (ed). Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers 1999; 9-20.
56. Hammarlund C. Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall EP and Whelan HT (ed). Hyperbaric Medicine Practice, Best Publishing Company. USA, 2nd Revised Edition, 2002; 37-68.
57. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In Bowker HJ, Pfeifer AM (eds). The Diabetic Foot 7th Edition, Philadelphia, Mosby Elsevier 2008: 319-28.
58. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review, 1985; 1, 18-43.
59. Uzun G., Yıldız Ş., Aktaş Ş. Hyperbaric oxygen therapy in the management of nonhealing wounds in patients with critical limb ischemia. Future Medicine 2008; 5(1):99-108. doi: 10.2217/14750708.5.1.99.
60. Sheffield J.R. Problem wounds: The role of oxygen. 1988 Davis J.C., Hunt T.K.(Ed), Elsevier, 17-52.
61. Tompach P.C., Lew D., Stoll J.L. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1997; 26: 82-86.
62. Roberts G.P., Harding K.G.; Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured fibroblasts by hyperbaric oxygen. Br. J. Dermatology 1994; 131: 630-633.

63. Tandara A.A., Mustoe T.A. Oxygen in wound healing-more than a nutrient. World J. Surg. 2004; 28: 294-300.
64. Çimşit M. Hiperbarik Tıp, Eflatun Yayınevi, İstanbul, 2009; 141-143.
65. Park M. Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. Kindwall EP and Whelan HT (editors). Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 2002; Chapter 10, 205-44.
66. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler, 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, 29 Kasım-1 Aralık 2007, İstanbul, Özet Kitabı: 12.
67. Marzella L., Vezzani G.Ç., Effect of Hyperbaric Oxygen on Activity of Antibacterial Agents. Handbook on Hyperbaric Medicine. Oriani G., A Marroni A., Wattel F. (Eds). Springer-Verlag, Milano. 1996 Sayfa: 699-713.
68. Bergö GW, Risberg J, Tyssebotn I. : Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1999; 80:264-75.
69. Çimşit M. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi, 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı :76.
70. Myers RAM. Hyperbaric Oxygen Therapy A Committee Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1986.
71. Rudolph R., Abraham J., Woodward M. Myofibroblasts and free silicone around breast implants. Plast Reconstr Surg 1978; 62: 185-195
72. Vinnik C.A. Spherical contracture of fibrous capsules around breast implants. Plast Reconstr Surg 1976; 58: 555-560
73. Graaf RM., Bernades A., Rippel R., Araujo LR., Damasio RC., Auersvald A. Subfacial breast implant: A new procedure. Plast Reconstr Surg. 2003; 111:904.
74. Vagedis GK., A new pocket for breast augmentation : Subfacial technique. 10 th Congress ESPRAS 2005. Abstract book. Pp: 117, Vienna 2005.
75. Brent B. Reconstruction of the auricle. In: Mc Carthy JG (Ed) Plastic Surgery. Vol: 3, The Face II, Chapter 40, 1990; 2094-2152 WB. Saunders Company.
76. Baş L. Üretra fistüllerinin onarımı için fasya fleplerinden yararlanılarak geliştirilen yeni bir modifikasyon. GATA Bülteni 1983; 25: 1101-1112.

77. Siemian W.R., Samiiian MR. Malar augmentation using autogenous composite conchal cartilage and temporalis fascia. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 395-402
78. Sieminski AL, Gooch KJ. Biomaterial-microvasculature interactions. *Biomaterials*. 2000;21:2233-2241.
79. Caffee H., Rotatori D.S., Intracapsular injection of triamcinolone for prevention of contracture *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 1073
80. ErenchunR. Use of the transforming growth factor-beta 1 inhibitor peptide in periprosthetic capsular fibrosis: Experimental model with tetraglycerol dipalmitate. *Plast Reconstr Surg* 2005 ; 116(5): 1370-8)
81. Shah Z., Capsular contracture around silicone implants: The role of intraluminal antibiotics, *Plast Reconstr Surg* 1982, 69(5): 809-814.
82. Vacanti F.X. PHEMA as a fibrous capsule- resistant breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(3): 949-952.
83. Simon Mitchell. Physics and physiology. In: Edmonds C, Bennett M. *Diving and Subaquatic Medicine*, Fifth Edition, CRC Press 2016.
84. Francis TJR, Denison DM, Pulmonary barotrauma. Lundgren CEG, Miller JN. *The Lung at Depth*, New York; Marcel Dekker 1999
- .
85. Thompson L, Paton J. Oxygen Toxicity. *Paediatric Respiratory Reviews* 2014;15:120–123.
86. Edmonds C. *Diving and Subaquatic Medicine* 5th edition, “oxygen toxicity” 2016; 17: 229-245.
87. Stoff-Khalili MA, Scholze R, Morgan WR, et al. Subfascial periareolar augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114: 1280- 1288; discussion 1289
88. Pereira LH, Sterodimas A. Transaxillary breast augmentation: a prospective comparison of subglandular, subfascial, and submuscular implant insertion. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33:752-759.

89. Egeberg, MD, and Jens Ahm Sørensen, MD The Impact of Breast Implant Location on the Risk of Capsular Contraction. *Annals of Plastic Surgery & Volume 77, Number 2, August 2016*

90. Irkoren S¹, Ozkan HS, Ceylan E, Sivrioglu N, Tataroglu C, Durum Y.

The Effect of Botox on the Implant Stabilization and Capsular Formation: An Experimental Study. *Ann Plast Surg.* 2015 Jul;75(1):91-7. doi: 10.1097/SAP.0000000000000005.

91. Xiao Z. Effect of botulinum toxin type A on the capsule around a subpectoral implant for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33:782-783.

92. O'Donnell CJ. Pectoral muscle spasms after mastectomy successfully treated with botulinum toxin injections. *PM R.* 2011; 3: 781-782.

93. Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A infiltration for pain control after breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124: 263-264.

94. Cardenas- Camarenal, paillet JC and Brisenó 2005. Electrostimulation: uses and applications for periprosthetic capsular contracture: experimental model. *Aesth Plast Surg* 29: 410-414.

95. Zimman OA, Tobllı J, Stella I, Ferder M, Ferder L and Inserra F. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. 2007 ; *Plast Reconstr Surg*: 120

96. Gancedo M, Ruiz- Corro L, Salazar- Montes A, Rincon Ar and Armendarız- Borunda J. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesth Plast Surg* 2008; 32: 32-40

97. Vieira VJ, D'acampora AJ, Marcos AB, DI Giunta G, DeVasconcellos ZA, Bins-Ely J, D'eca Neves R and Figueiredo CP. 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.

98. Bastos EM, Sabino Neto M , GarciaEB, Veiga DF, Han Ya, Denadair, Santos Rde A and

Ferreira LM. Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. *Acta Cir Bras* 2012; 27: 1-6.

99. Virden CP, Dobke MK, Stein P, et al. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 1992; 16: 173–179.

100. Ewa Komorowska Timek, M.D. Kerby C. Oberg, M.D., Ph.D. Tomasz A. Timek, M.D. Daila S. Gridley, Ph.D. Duncan A. G. Miles, M.D. The Effect of AlloDerm Envelopes on Periprosthetic Capsule Formation with and without Radiation *Plastic and Reconstructive Surgery* 2009; March; Volume 123, Number 3

101. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2006 117:757–767; discussion 768–772.

102. Araco A, Gravante G, Araco F, Delogu D, Cervelli E, Walgenbach K. A retrospective analysis of 3,000 primary aesthetic breast augmentations: Postoperative complications and associated factors. *Aesthetic Plast Surg*. 2007; 31: 532–539.

103. Cronin T. Augmentation mammoplasty: A new “natural feel” prosthesis., in *Transactions of the Third International Congress of Plastic and Reconstructive Surgery 1964*, Excerpta Medica: Amsterdam.

104 - Ashley FL. Further studies on the natural-Y breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 1972; 49(4): 414-419.