MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

SIÇANLARDA SİLİKON BLOK YERLEŞTİRİLMESİ SONRASI RADYOTERAPİ VERİLEREK KAPSÜL KONTRAKSİYONU OLUŞTURMA MODELİNDE İNSAN REKOMBİNANT EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN KAPSÜL KONTRAKSİYONUNA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz TULUY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Levent YOLERİ

MANİSA, 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı

İmza

Araş.Gör.Dr. Yavuz Tuluy

Önsöz

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ihtisasına başladığım ilk günden bugüne kadar geçen zorlu süreçte bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen, anlayış ve hoşgörüyle bizlere mesleğimizi sevdiren başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanı hocam Prof. Dr. Levent Yoleri olmak üzere, Doç. Dr. Yavuz Keçeci , Dr.Ö.Ü. Mustafa Kürşat Evrenos ve Dr.Ö.Ü. Zülfükar Ulaş Bali' ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık tezinin hazırladığım dönemde yanımda olup bilgilerini benimle paylaşan Dr. Ö. Ü. Mustafa Kürşat Evrenos, Prof. Dr. Levent Yoleri, Prof. Dr. Peyker Temiz, Dr. Ö. Ü. Ali Ölmezoğlu' na desteklerinden ve ilgilerinden dolayı teşekkür ediyorum.

Asistanlık hayatımın ilk üç yılında her an yanımda olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim, her zaman keyifle çalıştığım ve ileride başka bir klinikte mutlaka tekrar birlikte çalışmak istediğim değerli kıdemlim Uzm.Dr. Merve Özkaya Ünsal'a çok teşekkür ederim.

Bana ilk kıdemli olma duygusunu yaşatan ve çalıştığım her an gülmekten beni kırıp geçiren, neşesi eksik olmayan sevgili arkadaşım Dr. Aziz Parspancı'ya ve diğer çalışma arkadaşlarım , kardeşlerim Dr. Gökçen Çakır Bozkurt, Dr. Seçkin İlmaz, Dr. Aydın Önen ve Dr. Doğancan Güven' e ,

Asistanlıkta ilk günümden son güne kadar yanımda olan herbirini ayrı ayrı çok sevdiğim değerli dostlarım, hemşire arkadaşlarım Gülseren Perk, Sezin Temel, Yasemin İhtiyar, Sibel Çiner, Fatma Ünal, Aysel Aktürk, Merve Nur Çelik' e

Ameliyathanede omuz omuza çalıştığım hemşire arkadaşlarım Nebahat Çelikten, Melek Çayırlı, Burhan Kaya' ya

Servis personellerimiz Pelin Atbiner, Mustafa Battal, Murat Yılmaz, Ekrem Zirek'e

Projemdeki destekleri için Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine;

Her derdimi paylaştığım benim için kardeşten farksız olan arkadaşlarım Burak Yeyen ve Dilara İşık Yeyen'e

İhtisas döneminin en zor ve stresli zamanlarında beni anlayan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, sevgisini her an hissettiğim değerli eşim Müge Gençer Tuluy'a ve bugünlere gelmemde çok ama çok emekleri olan çok sevdiğim kıymetli ailem annem ve babama sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET 1
2. SUMMARY 3
3. GİRİŞ 5
3.1. Amaç ve Kapsam 5
3.2. Tarihçe 6
4. KAPSÜL KONTRAKSİYONU PATOFİZYOLOJİSİ VE İLİŞKİLİ OLDUĞU DURUMLAR 7
4.1. Kapsül Kontraksiyonu Patofizyolojisi 7
4.2. Radyoterapinin Kapsül Kontraksiyonu Üzerine Etkisi 7
4.3. Epidermal Büyüme Faktörü Fizyolojisi 8
4.4. Meme Rekonstrüksiyonu ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi 9
4.5. İmplant ile İlişkili Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma 10
4.6. Kapsül Kontraksiyonu ve Enfeksiyon İlişkisi 10
4.7. Meme İmplantları ve Kapsül Kontraksiyon İlişkisi 12
4.8. İmplantasyon Bölgesi ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi 14
4.9. Asellüler Dermal Matrix Kullanımı ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi 14
4.10. Kapsül Kontraksiyonu Tedavisinde Otolog Yağ Grefti Uygulamaları ... 16
4.11. Gebelik ve Kapsül Kontraksiyonu 17
4.12. Kapsül Kontraksiyon ve Steroid İlişkisi 18
4.13. Botulinum Toksin ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi 19
5. KAPSÜL KONTRAKSİYONU OLUŞTURMA MODELLERİ 20
5.1. Radyoterapi Verilerek Oluşturulan Kapsül Kontraksiyonu Modelleri 20
6. GEREÇ VE YÖNTEM 22
6.1. Silikon Blokların Hazırlanışı 22
6.2. Sıçanların Seçimi ve Hazırlanması 22
6.3. Deney Gruplarının Oluşturulması 22
6.4. Anestezi Uygulaması 23
6.5. Cerrahi Teknik 23
6.6. Radyoterapinin Uygulanışı 25
6.7. İnsan Rekombinant Epidermal Büyüme Faktörünün Uygulanışı 27
6.8. İnsan Rekombinant Epidermal Büyüme Faktörünün Enjeksiyonu Sonrası Takip 27

6.9. Sıçanları Sakrifiye Edilmesi ve Patoloji Örneklerinin Alınması 29
6.10. Boyam Yöntemleri ve Patoloji Preparatlarını İncelenmesi 32
6.11. İstatistiksel Metodoloji 32
7. BULGULAR 34
7.1. Makroskopik Bulgular 34
7.2. Mikroskopik Bulgular 34
7.3. Analizler 42
8. TARTIŞMA 55
9. SONUÇ VE ÖNERİLER 67
10. KAYNAKLAR 68

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Modifiye Baker/ Palmer Sınıflaması 10
Tablo 2: Kronik Yangı Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler 42
Tablo 3: Kronik Yangı Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları 43
Tablo 4: Nötrofil Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler 44
Tablo 5: Nötrofil Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları 45
Tablo 6: Eozinofil Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler 46
Tablo 7: Eozinofil Değerlerin İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları 47
Tablo 8: Kolagen Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler..... 48
Tablo 9: Kollagen Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları 49
Tablo 10: Vasküler Proliferasyon Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler 50
Tablo 11: Vasküler Proliferasyon Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis 51
Tablo 12: Yangı Hücresi Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler 52
Tablo 13: Yangı Hücresi Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları 53
Tablo 14: Kapsül Kalınlığı Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları..... 53

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Kronik Yangı Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği 42
Grafik 2: Nötrofil Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği 44
Grafik 3: Eozinofil Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği 46
Grafik 4: Kolagen Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği 48

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: İmplantasyon sonrası postop görünüm. 24
Resim 2: Radyoterapinin Uygulanışı 26
Resim 3: Radyoterapi uygulanan sıçan, deney sonu (63.gün) biyopsi alınmadan önceki görüntüsü. 28
Resim 4: Alınan patoloji örneğinin cilt düzeyinden makroskopik görünümü 30

Resim 5: Alınan patoloji örneğinin tabandan makroskopik görünümü 31
Resim 6: Fibrotik kapsülün görünümü..... 35
Resim 7: Kapsül kalınlıklarının ölçümü. 35
Resim 8: Histiyosit baskın kronik yangı mikroskobik görünümü. 36
Resim 9: Mikst tipte kronik yangı mikroskobik görünümü. 36
Resim 10: Fibrozis derece 1 (hafif) mikroskobik görünümü 37
Resim 11: Fibrozis derece 2 (orta) mikroskobik görünümü. 37
Resim 12: Fibrozis derece 3 (şiddetli) mikroskobik görünümü 38
Resim 13: Kronik yangı derece 1 (hafif) mikroskobik görünümü. 38
Resim 14: Kronik yangı derece 2 (orta) mikroskobik görünümü 39
Resim 15: Kronik yangı derece 3 (şiddetli) mikroskobik görünümü. 39
Resim 16: Vasküler proliferasyon derece 1 (hafif) mikroskobik görünümü. 40
Resim 17: Vasküler proliferasyon derece 2 (orta) mikroskobik görünümü. 40
Resim 18: Vasküler proliferasyon derece 3 (şiddetli) mikroskobik görünümü 41

KISALTMALAR

AABS: antiadezyon bariyer solüsyonu

ADM: aselüler dermal matriks

ALFA-SMA: alfa smooth muscle antijen

BIA-ALCL: breast implant associated anaplastic large cell lymphoma

C: sistein

CD: cluster design

C-KIT: CD 117 antibody

DDP-4: dipeptidil peptidaz

ERK : hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz

G: glisin

HAF: human amniotik fluid

HB-EGF: heparin bağlayıcı EGF

HIF-2: hipoksi inducible faktör-2

hrEGF: human rekombinant epidermal growth faktör

IGF-1-2: insülin like growth faktör-1-2

IL-8: interlökin 8

IU: internasyonal ünite

JAK/STAT: Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü

2-MCP: 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine

kDa: kilodalton

LTD-4: lökotrien 4

MAPK: mitojen-aktiveli protein kinaz

MESNA: merkaptoetan sulfonat

MMPaz: matriks metalloproteinaz

MR: manyetik rezonans

PI3K-Akt :fosfotidil inozitol 3- kinaz

PLC-γ : fosfolipaz C gamma

TIMP: tissue matriks metalloproteinaz inhibitörü

TGF: transforming growth faktör

TLR: toll-like reseptör

TNF: tümör nekroz faktör

R: arginin,

RT: radyoterapi

VEGF: vasküler endotelyal growth faktör

X: diğer amino asitler

Tezin Başlığı: Sıçanlarda Silikon Blok Yerleştirilmesi Sonrası Radyoterapi Verilerek Kapsül Kontraksiyonu Oluşturma Modelinde İnsan Rekombinant Epidermal Büyüme Faktörünün Kapsül Kontraksiyonuna Etkisinin Araştırılması

Öğrencinin Adı: Arş.Gör.Dr. Yavuz Tuluy

Danışmanı: Prof.Dr. Levent Yoleri

Anabilim Dalı: Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi

1. ÖZET

Amaç: Plastik cerrahi pratiğinde meme kanseri nedeniyle mastektomi sonrasında implant ile meme rekonstruksiyonu ve estetik amaçlı meme protezi uygulamaları sık yapılan operasyonlardır. Meme protezi uygulanan hastalarda kapsül kontraksiyonu önemli bir komlikasyon olup, bu çalışmada sıçanlarda silikon blok yerleştirilmesi sonrasında radyoterapi verilerek, kapsül kontraksiyonu oluşturma modelinde insan rekombinant epidermal büyüme faktörünün (hrEGF) kapsül kontraksiyonuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada sıçanlarda radyoterapi verilerek kapsül kontraksiyonu oluşturma modeli örnek alınmış ve elde edilen verilerin histopatolojik inceleme yapılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kronik inflamasyona bağlı gelişen kapsül kontraksiyonu azaltmak amacıyla EGF kullanılarak kapsül kontraksiyonunun azalacağı düşünülmüştür. Çalışmada her grupta altı sıçan olmak üzere 24 sıçan kulanılmıştır. Birinci grupta sıçanlara radyoterapi verilmeden 63 gün takip edildi. İkinci, üçüncü ve dördüncü gruplarda ise sıçanlara birer hafta arayla her uygulamada 9, 78 Gray olmak üzere iki kez radyoterapi uygulandı. Çalışmada üçüncü gruba birer gün ara ile üç doz, dördüncü gruba ise birer gün ara ile altı doz rhEGF verilerek çalışamanın 63. gününde sıçanlar sakrifiye edilerek incelendi.

Bulgular: Araştırmada dört farklı grubun kronik yangı, nötrofil, eozinofil, kollagen, vasküler proliferasyon, yangı hücresi ve kapsül kalınlığı ölçüm değerleri incelenerek istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmada kronik yangı , eozinofil, yangı hücresi değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Nötrofil düzeyleri, kollajen miktarı, vasküler proliferasyon ve kapsül kalınlıkları incelendiğinde hepsinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak deney gruplarında artmış bulunmuştur. Ancak deney grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmada farklı hrEGF dozları kullanılmış olup kapsül kontraksiyonu üzerinde belirgin etkisi izlenmemiştir. Etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla başka çalışmalarda farklı dozlar ve süreler göz önünde bulundurulabilir.

Anahtar Kelimeler: Kapsül Kontraksiyonu, Meme Protezi, Epidermal Büyüme Faktörü

Project Title: The Effect of Human Recombinant Epidermal Growth Factor on Capsule Contraction in İrradiated Rat Model

Name of the Student: Arş.Gör.Dr. Yavuz Tuluy

Project Manager: Prof.Dr. Levent Yoleri

Department: Plastic Recontructive and Aesthetic Surgery

2. SUMMARY

Aim: In plastic surgery practice, breast reconstruction with implants after mastectomy due to breast cancer and breast prosthesis applications for aesthetic purposes are common operations. Capsule contraction is an important complication in patients with breast prosthesis. In this study, it was aimed to evaluate the effect of human recombinant epidermal growth factor (hrEGF) on capsule contraction by giving radiotherapy after silicone block placement in rats.

Method: In the study, It was thought that the capsule contraction would be decreased by using EGF due to reducing the chronic inflammation. In the study, 24 rats, six in each group, were used. In the first group, rats were followed for 63 days without radiotherapy. In the second, third and fourth groups, the rats were given two radiotherapy with an interval of one week, 9, 78 Gray in each application. Three doses of rhEGF were given to the third group with an interval of one day, and six doses of rhEGF to the fourth group, one day apart, and the rats were sacrificed on the 63rd day of the study.

Results: In the study, the measurement values of chronic inflammation, neutrophils, eosinophils, collagen, vascular proliferation, inflammatory cells and capsule thickness were examined and statistical evaluation was made in four different groups. In the study, no statistically significant difference was observed between the groups in chronic inflammation, eosinophil, and inflammatory cell values. When neutrophil levels, collagen amount, vascular proliferation and capsule thickness were examined, they were found to be significantly increased in the experimental groups compared to the control group. However, there was no significant difference between the experimental groups.

Conclusion: Different hrEGF doses were used in the study, and no significant effect was observed on capsule contraction. Different doses and durations may be considered in other studies in order to evaluate the effectiveness.

Key Words: Capsule Contraction, Breast Prosthesis, Epidermal Growth Factor

3. GİRİŞ

3.1. Amaç ve Kapsam

Meme protezleri günümüz plastik cerrahi pratiğinde sık kulanılan biyo-uyumlu materyallerden biridir. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, erken tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte meme rekonstrüksiyonu seçenekleri gündeme gelmektedir. Estetik ve güzelliğin ön plana çıktığı günümüzde meme augmentasyon uygulamaları sayısı artmaktadır. Tüm bunlar meme protezi kullanımını ve buna bağlı gelişen komplikasyonları gündeme getirmektedir. Kapsül kontraksiyonu birçok risk faktörünü barındıran multifaktöriyel bir süreçtir. Bu risk faktörleri arasında kişinin emziriyor olması, gebelik , ileri yaş, implant süresi, travma, hematom, enfeksiyon, radyoterapi, silikon jel salınımı ve seroma formasyonudur[1]. Küçük poş açılması kontraksiyon riskini artırmaktadır[2]. İnsan çalışmaları göstermiştir ki kapsül kontraksiyonunun %90' ı implantasyonun 9-12 aylarında gelişmektedir[3].

2015 yılı verilerine göre meme kanseri kadınlarda birinci, dünyada ise ikinci en sık kanser türüdür. Her yıl yaklaşık 1,67 milyon yeni tanı konulmaktadır[4]. Lokal ileri meme kanseri,tümör 5 cm' den büyük, aksillada kitle ya da fikse aksiller lenf nodu, supraklavikular, infraklavikular veya ipsilateral internal mamarian lenf nodu , cilt ülserasyonu, ipsilateral saltellite ya da peau d'orange nodülleri, eritem, inflamatuar tümör, göğüs duvarına invaze tümördür[5]. Bu tarz non metastatik lokal ileri hastalığı olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapi gerekliliği mevcuttur. Bu hastalar lokal rekürrense riski nedeniyle mastektomi ile eş zamanlı rekonstrüksiyon için komplikasyon riskleri yüksektir[5]. Cilt koruyucu mastektomi ya da nipple koruyucu mastektomili hastalarda eş zamanlı rekonstrüksiyon başarısı daha yüksektir[5].

Bu çalışmada sıçanlarda radyoterapi verilerek oluşturulan kapsül kontraksiyonu modelinde insan rekombinant epidermal büyüme faktörünün (hrEGF) kapsül kontraksiyonuna etkisi araştırılması amaçlanmıştır. Mevcut bu klinik problemin çözümünde bir öncü çalışma olması hedeflenerek çalışma epidermal büyüme faktörünün kronik yara iyileşmesinde ve epitelizasyonda olan olumlu etkisi hipotezi üzerine kurulmuştur.

3.2. Tarihçe

Czerny tarafından 1895 yılında lipom kullanılarak meme augmentasyonu yapılmaya başlanmasından günümüze çok sayıda materyal kullanılmıştır[6]. Meme implantları ilk kez 1960' lı yıllarda üretilmeye başlanmıştır[7]. Modern meme implantları; implant içeriği (silikon, salin), implant yüzeyi (pürtüklü, pürtüksüz), implant şekli (yuvarlak, anatomik) açısından gruplara ayrılmaktadır[7]. Pürtüklü implantlar ilk kez 1967 yılında poliüretan kaplı üretilmiştir[7]. Poliüretan kaplı protezler 1991 yılında bir karsinojen olan 2,4-toluenediamin ile ilişkisinden dolayı Amerika'da piyasadan kaldırılmıştır[7]. 2015 yılında Amerika'da 43,000 implant çıkarılması prosedürü uygulanmıştır[7]. İmplantların kullanılmaya başaldığı günden bugüne kadar da kapsül kontraksiyonu komplikasyonu konuşulmakta olup patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmakta ancak son derece kompleks olan bu süreç net aydınlatılamamıştır.

4. KAPSÜL KONTRAKSİYONU PATOFİZYOLOJİSİ VE İLİŞKİLİ OLDUĞU DURUMLAR

4.1. Kapsül Kontraksiyonu Patofizyolojisi

Kapsül kontraksiyonu 2 teoriye dayandırılmaktadır. Bunlar hipertrofik skar teorisi ve enfeksiyon teorisidir[8]. Enfeksiyon ajanı olarak özellikle stafilokokus epidermidis tarafından subklinik bir enfeksiyonun etmenler arasında yer aldığı düşünülmektedir[8]. Kapsül kontraksiyonu ile ilgili çok sayıda klinik ve deneysel çalışma olmakla birlikte etyoloji net aydınlatılamamıştır. Bu da bir çok klinik ve deneysel çalışma gerekliliğini doğurmuştur. Roça ve arkadaşlarının domuzlarda yaptıkları çalışmada kapsülde 3 yüzey gözlemlenmişlerdir. En içte implant ile bağlantılı, makrofaj ve fibroblastları barındıran tek ya da çok katlı tabaka bulunmaktadır[9]. Bu tabakada bazı kapsüllerde psödoepitelyal selüler katman izlenmekte ve bu sinovya benzeri metaplazi olarak adlandırılmaktadır. Orta tabakada gevşek bağ dokusu ve internal vasküler yapılar, en dışta ise yoğun bağ dokusu (kolajen depozisyonu) ve eksternal vasküler yapılar bulunmaktadır[9]. Kapsüler kontraksiyonun patofizyolojisinde yer alan miyofibroblastların yaklaşık %25' inin kemik iliği kaynaklı olduğu gösterilmiştir[10]. Bu da kapsüler kontraksiyonun sadece lokal bir hadise olmadığını sistemik bir inflamasyon olduğunu göstermektedir.

4.2. Radyoterapinin Kapsül Kontraksiyonu Üzerine Etkisi

Radyoterapi uygulaması kapsül kontraksiyonunda rol alan son derece önemli riski büyük oranda artıran bir faktörüdür. Özellikle meme koruyucu cerrahiler sonrasında önemi daha da artan radyoterapi, meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda rekonstrüksiyon başarında ve estetik başarı oranlarında önemli kayıplara yol açmaktadır. Mekanizması çok çeşitli olup yapılan çalışmalarda bir takım genler, büyüme faktörleri ve proteinler ile ilişkisi gösterilmiştir[11]. Normal istirahat halindeki hücrelerde beta-katenin, adenomatöz polipozis koli-axin-glikojen sentaz kinaz-3beta proteinleri tarafından fosforillenir[11]. Fosforile beta-katenin ise ubiquitin bağımlı degredasyona giderek yıkılır. Bu proteinler eğer wingless ligand tarafından fosforile olursa beta- katenin üzerindeki inhibitör etki ortadan kalkar ve aktive beta-katenin

hücre nükleusuna gider. Böylece traskripsiyonu sağlayarak cox enzimleri gibi bir takım inflamatuar proteinlerin sentezini indükler[11]. Lipa ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada radyoterapi alan hastaların kapsüllerinde glikojen sentaz kinaz-3beta düzeylerinin radyoterapi almayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür[11].. Yapılan çalışmalarda TGF-betanın radyoterapi alan hücrelerdeki etkinliği gözlenmiştir[12]. TGF-beta hücre içine sinyal iletimini serin/treonin kinaz reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir[12]. Sonrasında TGF-beta tip-1 kinaz aktive olur ve Smad3'ün fosforillenmesini sağlar. Fosforillenerek aktive olan Smad3'de nükleusta transkripsiyonu aktifler[12].

4.3. Epidermal Büyüme Faktörü Fizyolojisi

EGF hikayesi 1960' lı yıllara dayanmaktadır. İlk olarak 1962 yılında Stanley Cohen tarafından farelerin tükrük bezi extratlarından elde edilmiştir[13]. Epidermal büyüme faktörü (EGF), 6 kDa ağırlığında polipeptid yapılı bir büyüme faktörü olup dönüştürücü büyüme faktörü-α (TGF-α), heparin bağlayıcı EGF (HB-EGF), betaselülin, amfiregulin, epiregulin ve epigen içeren grup I EGF ailesinin prototipidir [14]. Yapısını, 6 adet korunmuş sistein ile ayrılan 35-40 amino asitlik bir sekans ile bir ya da daha fazla EGF tekrarları oluşturmaktadır (CX7CX3-5CX10-12CXCX5GXRC (C: sistein, G: glisin, R: arginin, X: diğer amino asitler)[14]. EGF-EGFR kompleksi ile etkinleştirilen başlıca hücre içi sinyalizasyon yolakları; mitojen-aktiveli protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2, fosfotidil inozitol 3- kinaz (PI3K-Akt), fosfolipaz C gamma (PLC-γ), Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT)'dür[14].

Erken fetal hayatta skarsız yara iyileşmesinde artmış EGF üretiminin etkili olduğu düşünülmüştür. EGF' nin EGF reseptörleri aracılığıyla plateletler, makrofajlar ve monositler ile etkileşime girerek skarsız yara iyileşmesinde rol aldığı görülmüştür[15]. Fare modelinde kutanöz skarlarda azalmış EGF düzeyleri tespit edilmiştir[15]. Shin ve arkadaşları tarafından insanlarda yapılan bir çalışmada rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (rhEGF) kullanılarak skar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan araştımada skar değerlendirilmesi amacıyla Vancouver Skar Skalası kullanılmıştır. Çalışmada yara yerine rhEGF verilen grupta oluşan skarın istatistiksel olarak

verilmeyen gruba göre anlamlı bir şekilde az olduğu görülmüştür[15]. OH ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan bir çalışmada radyoterapi verilen farelerde EGF' nin intestinal mukoza hasarındaki olumlu etkileri araştırılmış ve EGF' nin intestinel mukozda koruyucu etkisinin olduğu görülmüştür[16]. Hong ve arkadaşları tarafından diyabetik sıçanlarda oluşturulan yara modelinde hrEGF ve eritropetin karşılaştırılmıştır. Çalışmada hrEGF 20 mikrogram/gün sprey olarak yara yüzeyine uygulanmıştır[17]. Bu uygulama referans alınarak çalışmamızda her uygulamada 20 mikrogram hrEGF silikon blok çevresine enjektör ile infiltrasyonu planlandı. Oh ve arkadaşları tarafından farelerde karın bölgesinde radyoterapi verilerek oluşturulan mukoza hasarı önlemek amacıyla hrEGF kullanılmıştır. Çalışmada hrEGF 100 mikrogram/ gün olarak kullanılmış ancak uygulama yolu olarak intraperitoneal enjeksiyon seçilmiştir[16].

4.4. Meme Rekonstrüksiyonu ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi

Mastektomi ile eş zamanlı rekonstrüksiyonun gecikmiş rekonstrüksiyona kıyasla hastalarda hem psikolojik olarak daha olumlu sonuçları olmakta hem de yaşam kalitesi ve estetik sonuçlar daha iyi olmaktadır. Ayrıca maddi olarak daha kazançlıdır[18]. Adjuvan radyoterapi her zaman preopratif dönemde net olmamakta ve patoloji sonucuna göre gerekebilmektedir. İki aşamalı meme rekonstrüksiyonu yapılan ve mastektomi sonrası radyoterapi verilen hastalarda rekonstrüksiyon başarısızlık oranları yüksektir[19]. Ayrıca kapsüler kontraksiyon oranları da artmıştır. Ancak ikinci aşama tamamlandıktan sonra radyoterapi verilen hastalarda rekonstrüksiyon başarısı daha yüksektir. Ekspansiyon eğer flepler viable ise postoperatif 2.hafta başlanabilir[18]. Mastektomi sonrası kalıcı implanta radyoterapi verilen hastalarda rekonstrüksiyon başarısı daha yüksekken kapsül revizyonu için ikinci bir operasyon şansı olmadığı için kapsül kontraksiyon oranları daha yüksektir[20]. Bir takım otörler mastektomi sonrası radyoterapi verilecekse otolog doku ile meme rekonstrüksiyonu önermektedir[21]. Memede oluşan kapsül dokusu Modifiye Baker / Palmer tarafından sınıflandırılmıştır[22].

Tablo 1: Modifiye Baker/ Palmer Sınıflaması

1A	Yumuşak, görünüm normal,implant palpable değil
1B	İmplant palpable,distorsiyon yok
2	Kapsül belirgin,distorsiyon ve şikayet yok
3	Kapsül sert,minimal distorsiyon mevcut, hasta memnun değil
4	Kapsül sert, belirgin distorsiyon ve ağrı mevcut.

4.5. İmplant ile İlişkili Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

2017 yılına kadar dünyada toplamda 500' den fazla implant ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma (BIA-ALCL) bildirilmiştir[7]. Avustralya verilerine göre lenfoma riskinin 1:1000 ile 1:10000 arasında olduğu belirtilmektedir[7]. BIA-ALCL etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte kronik inflamasyonun T hücrelerde displaziye yol açtığı düşünülmektedir. Çalışmalarda BIA-ALCL riskinin pürtüklü implantlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine çalışmalarda gösterilmiştir ki BIA-ALCL hastalarından elde edilen kapsüllerde gram negatif bakteri üremesinin tümör olmayan hastalardan daha fazladır[7]. Bu da farklı bakteri suşlarının lenfosit aktivasyonunu indüklemekte olduğunu düşündürmektedir. Pürtüklü implantlarda implant yüzeyi artmakta ve bu da bakteriyal kontaminasyonu artırmaktadır[23]. Buna bağlı genetik olarak predispozisyonu olan hastalarda oluşan kronik inflamasyon BIA-ALCL riskini artırmaktadır[23].

4.6. Kapsül Kontraksiyonu ve Enfeksiyon İlişkisi

İmplantta mikrobiyal kontaminasyonun oluşmasında; yıkama solüsyonları, cerrahi teknik, hastanın cilt florası, meme duktuslarından kontaminasyon, dental operasyon gibi birtakım işlemler sonrası bakteriyemiye sekonder kontaminasyon ve hematom rol oynamaktadır. Galdiero ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada elde edilen kapsüllerde yaptıkları incelemelerde Stafilokokus Epidermidis ile her hastanın

kontamine olduğu görülmüştür[24]. Hastaların %76,93 'ünde sadece cilt florasındna kontaminasyon izlenirken kalan % 23.07' sinde başka bakteriler ile de kontamine olduğu görülmüştür[24]. Hastalarda stafilokokus aureus, klebsiella pnömoni, stafilokokus tugdunensis ve kandida izole edilmiştir. Çalışmada ayrıca periareolar insizyon ile implantasyon yapılması durumunda daha çok duktus hasarlanacağı ve buna bağlı olarak kontaminasyon riskinin arttığı belirtilmektedir. Aynı zamanda antibiyotik seçimi olarak hastanın alınan cilt sürüntüsünün antibiyogramına göre başlanması önerilmektedir.

Uzak bölgelerden hematojen yolla oluşan bakteri translokasyonu sonrasında silikon implantların geç enfeksiyonu görülmektedir. Miller ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan çalışmada tek bir hayvana silikon blok implantasyonu sonrası intraperitoneal stafilokokus aureus enjeksiyonu yapılarak inceleniyor[25]. Çalışmada bakteri enjeksiyonu yapılan ve antibiyotik tedavisi verilen grup, antibiyotik tedavisi verilmeyen grupla kıyaslandığında anlamlı olarak kapsül kalınlığının azaldığı görülmüştür. Bakteriyel kültür açısından değerlendirildiğinde bakteri infiltrasyonu yapılan ancak tedavi verilmeyen grupta kapsül örneklerinde %55 pozitiflik, kontrol grubu olan sadece implant yerleştirilen ve bakteri enjeksiyonu yapılmayan grupta % 3.5, tedavi grubunda ise % 0 izlenmiştir.

Annals of surgery' de yayınlanan rehbere göre povidin-iyot solüsyonu yara dekontaminasyonunda yetersiz olup yara iyileşmesini geciktirmektedir[26]. Poş irrigasyonu için kullanılan fibrinojenik ve proinflamatuar antimikrobiyaller 2,5 kat daha fazla kapsül kontraksiyonuna neden olmaktadır. Swanson kendi klinik uygulamasında hiç irrigasyon için ajan kullanmadığını, sadece salin kullandığı belirtmekte ve bunun kapsül kontraksiyon oranlarını artırmadığını belirtmektedir. Ayrıca 20 yıllık bu deneyim sürecinde de BIA-ALCL vakası hiç olmamıştır[26].

Adam ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada stafilokokus epidemidis kontaminasyonunun implantasyon sonrası dönemde duktal sistemden kontaminasyondan ziyade implantasyon sırasında oluştuğu belirtilmiştir[27].

Bakterilerin dormant kaldığı subklinik enfeksiyon kapsül kontraksiyonunda rol almaktadır[1]. Aktivin A ve aktivin B lipopolisakkaritlerin indüklediği inflamatuar süreçte hızlı yanıt verilmesinde ve bleomisin ile indüklenmiş fibroziste görev alan

önemli proteinlerdir[1]. Folistatin ise bu proteinlere irreversible olarak bağlanarak bu fibrotik süreci durdurur. Frenkiel ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan çalışmada implantasyon esnasında folistatin kullanılarak kapsül kontraksiyonunu engellemek amaçlanmıştır[1]. Folistatin uygulanan grupta uygulanmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak kapsül kalınlığında ve alfa-SMA (smooth muscle antijen) düzeylerinde azalma görülmüştür. 3.ayda vaskülogenezde deney grubunda anlamlı olarak azalma mevcuttur. Literatür incelendiğinde görülmektedir ki bakteri ve mantar ile kontamine olan protezlerde kapsül kontraksiyonu riski belirgin artmakadır.

4.7. Meme İmplantları ve Kapsül Kontraksiyon İlişkisi

Meme büyütme cerrahisinde kapsüler kontraktür oranı % 5-19 arasında değişmektedir. Meme rekonstrüksiyon cerrahisinden sonra ise bu oranlar % 19-25 arasında değişmektedir. Subglandüler implantasyon, silikon implantlar, pürtüksüz implant, hematom, transaksiller ya da periareolar insizyon kapsül kontraksiyon riskini artırır[28]. Meme implantlarının yüzeyi hidrofobiktir ve bu yüzden hidrofilik olan povidin-iyot ve antibiyotikleri içeremez[29]. Meme büyütme cerrahisi Amerika'da 2017 yılında yılda 333.000 vaka ile en sık uygulanan estetik cerrahi prosedürdür[30]. Lista ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada subglandüler meme augmentasyonunda pürtüksüz yuvarlak implantları kullanmışlar ve pürtüklü implant ile kıyasladıklarında kapsüler kontraktür açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontraksiyonun pürtüksüz implantlarda daha az olduğunu gözlemlemişlerdir[30]. İmplantın subglandüler yerleşimli olması animasyon deformitesi riskini ortadan kaldırır. Subpektoral implantasyon yapılan hastalarda postop 1.yılda manyetik rezonans (MR) incelemesinde pektoral kasın belirgin bir şekilde inceldiği görülmüştür.

Çalışmalarda en düşük kapsül kontraksiyonu poliüretan kaplı implantlarda görülmüş olup %0.4-1 arasındadır[31]. Pürtüklü implantlarda ise bu oran %2-15 arasındadır. Bunun bir sebebi poliüretan tabakanın hidroliz yoluyla degredasyonunun fibroblast ve endotel hücrelerinin kapsüle adezyonunu engellemesidir. Ayrıca bu işlem sırasında oluşan farklı yönlerdeki vektörler de kapsül kontraksiyon riskini azaltmaktadır[31]. Poliüretan kaplı implantlar kalın kapsül oluşturmalarına karşın kolajen içeriği azdır. Ancak bunların dezavantajı da yüzey alanını genişletmeleri ve daha geniş bir biyofilm

tabakası oluşturmalarıdır. Bunun da oluşturduğu en önemli komplikasyon anaplastik large cell karsinom riskini artırmasıdır. Silva ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada poliüretan kaplı ve pürtüklü implantlar kullanarak kapsülde alfa-smooth muscle antijen (alfa-SMA) ve CD117 antibody (C-Kit) düzeyleri araştırılmıştır[31]. C-Kit immün markerı mast hücrlerini temsil ederken, alfa-SMA ise miyofibroblastları temsil etmektedir. Çalışmada poliüretan kullanılan grupta alfa-SMA immün markerı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. C-Kit immün marker düzeyleri de poliüretan kaplı implant kullanılan grupta yüksek bulunmuştur; ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.

İmplantasyon amacıyla kullanılan salin ve silikon implantlar arasında kapsül kontraksiyonu açısından farklar bulunmaktadır. Gylbert tarafından yapılan bir çalışmada silikon implantlarda kontraksiyon oranın %50, salin implantlarda ise %16 olarak değerlendirmiştir[32]. Poliüretan kaplı implantlarda ise bu oran daha da düşük olup %0.98 olarak değerlendirilmiştir. Vitamin E oluşan kapsülü yumuşatmak amacıyla kullanılmıştır; ancak kanamaya yol açtığı için postop ilk 2 hafta önerilmemektedir[32].

Henrikson tarafından meme protezinin büyüklüğü ile kapsül kontraksiyonu arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir[33]. Pürtüklü implantlar daha kalın kapsül ve daha fazla inflamatuar reaksiyon geliştirmesine rağmen pürtüklü olması nedeniyle vektör yönleri değişmekte ve bu da pürtüksüz implantlar ile kıyaslandığında kapsül kontraksiyon riskinin daha az olduğu gözlenmiştir. Poliüretan kaplı implantlarda ise poliüretanın biodegredasyonuna bağlı kapsül oluşumunu engellemektedir. Yapılan histolojik çalışmalarda poliüretan kaplı protezlerin pürtüklü protezler ile karşılaştırıldığında etrafında oluşan kapsül dokusunun daha az fibrotik olduğu ve daha az tip 3 kolajen içerdiği görülmüştür[34].

Kang ve arkadaşları tarafından domuzlarda yapılan çalışmada 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (2-MCP) kaplı ve kaplı olmayan protezler arasında kapsül kalınlığı, inflamatuar hücreler ve vaskülarite değerlendirilmiştir. Çalışmada MCP kaplı protezlerin daha iyi antifibröz etkilerinin olduğu gösterilmiştir[35].

Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kapsül kontraksiyonu gelişen hastalardan elde ettikleri kapsüllerde miyofibroblast düzeylerine, bunların kapsül gerilim kuvveti ile ve kullanılan implant tipi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalarda kohesive jel implant, saline implant ve hidrofil implantlar kullanılmıştır. Çalışmada miyofibroblastların kapsülde diffüz olarak yayılmadığı ve kapsülün dış kısmında yerleşimli olduğu görülmüştür. İmplant çeşitleri miyofibroblast düzeylerini anlamlı olarak etkilememiştir. Ayrıca postoperatif dönem süresi ile miyofibroblast düzeyi arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kohesive jel implant kullanılan hastalarda kapsül gerilim kuvvetinin saline implantlar ile kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür[36].

4.8. İmplantasyon Bölgesi ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi

Meme implantasyon bölgesi olan transaksillar, inframamarian, transabdominal yaklaşımlar mevcut olup en çok tercih edileni inframamarian insizyon ile implantasyondur. Ayrıca implantlar subpektoral planda ya da subglandüler planda yerleştirilebilmektedir. Subpektoral yerleşimli protezlerde pektoral kas hareketi implant üzerinde devamlı bir masaj yapmakta ve bu da kapsüler kontraktür oluşma riskini azaltmaktadır. Asley tarafından yapılan klinik çalışmada periareolar yaklaşım ile implantasyon planlanan hastalara kontrol grubunda Keller funnel kullanmadan, deney grubunda ise Keller funnel kullanarak implantasyon yapılmış ve kontraktür oranları karşılaştırılmıştır. Çalışmada deney grubunda istatistiksel anlamlı olarak kapsüler kontraktürün daha az olduğu gözlenmiştir. Burada da no-touch,, yani el teması olmadan yapılan implatasyonlarda kapsül kontraksiyonu riskinin azaldığı ortaya konulmuştur[37]. Periareolar ve aksiller yaklaşımda bakteriyel kontaminasyonun daha fazla olduğu görülmüş ve bu nedenle daha çok inframamarian yaklaşım tercih edilmektedir[24].

4.9. Asellüler Dermal Matrix Kullanımı ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi

Aselüler dermal matriks (ADM) meme rekonstrüksiyonunda kullanımı ilk defa 2005 yılında kullanılmaya başlamış ve sonrasında kullanımı yayılmaya başlamıştır[38]. ADM,

implant ile yapılan meme rekonstrüksiyonunda ilk kez Breuing ve Warren tarafından kullanılmıştır[39]. ADM adından da anlaşılacağı üzere dokunun sellüler komponentlerinin ayrılarak sadece ESM (ekstraselüler matriks) kısmından elde edilmektedir. ADM'in human, porcine ve bovine derivasyonları bulunmaktadır[38]. ADM implant ile çevre doku arasında bir biyolojik bariyer oluşturmaktadır[40]. Lee ve arkadaşları tarafından ADM kullanımının kapsül kontraksiyonunu anlamlı olarak azalttığı gözlemlenmiştir. Loo tarafından yapılan bir çalışmada insan kaynaklı ADM'in domuz kaynaklı ADM ile kıyaslandığında kapsül kontraksiyonu üzerine daha olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür[38]. ADM anjiogenez ve kolajen oluşumu için bir çatı görevi görür. ADM kapsül kontraksiyonu ve implant malpozisyonu riskini total kas altı uygulamalara göre anlamlı bir şekilde azaltmaktadır[41]. Lotan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bovin kaynaklı ADM bir grupta meş, bir grupta ise pencere açılarak kullanılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmada meş açılan grupta dren çekilme zamanlarının, hematom ve seroma riskinin pencereli ADM grubuna kıyasla anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür[41]. Bu sonucu da pencereli yapının ekspansiyon göstermemesi, meş açılan ADM'nin yüzel alanının geniş olmasına bağlamaktadır[41]. Ludolph ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada domuz kaynaklı ADM'in kapsül kontraksiyonuna etkisi araştırılmıştır[40]. Deney grubunda ADM ile sarılı implantlar inset edilirken, kontrol grubunda ADM kullanılmamıştır. Eksplantasyon işlemi 3-12 ve 52. haftalarda yapılmıştır. Bu çalışma 52 hafta takip ile en uzun hayvan deneyi takip süresidir. Çalışmada TGF-beta1(transforming growth faktör beta), kapsül kalınlığı ve periprostatik miyofibroblast tabakasının ADM kullanılan grupta istatistiksel olarak azaldığı görülmüştür[40].

Apte tarafından yapılan bir çalışmada ADM kullanılarak implant ile rekonstrüksiyon yapılan, radyoterapi alan ve almayan hastalardan elde ettikleri sonuçlar değerlendirilmiştir[21]. Çalışmada erken dönemde iki grup arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark gözlenmemiş olup geç dönemde gözlenmiştir. Geç dönemde kapsül kontraksiyonu, implant kaybı ve revizyon cerrahi oranları radyoterapi alan grupta % 20.69 iken, almayan grupta % 7.25 olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Cook ve arkadaşları radyoterapi uygulanacak olan hastalarda profilaktik olarak verilen pentoksifilin ve vitamin E tedavisinin klinik etkilerini araştırmışlardır[42].

Vitamin E antioksidan etkisi, pentoksifilin ise vazodilatasyona bağlı etkisi ile birlikte kullanıldıklarında radyasyon ile indüklenen fibroziste olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Lin ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada ekspandera radyoterapi verilen ve direkt implanta radyoterapi verilen hastalar karşılaştırılmış ve ekspandera radyoterapi verilen grupta anlamlı olarak komplikasyon oranlarının yüksek olduğu görülmüştür[43]. Cilt nekrozu, yara dehisensi, explantasyon ve enfeksiyon oranları anlamlı olarak ekspandera radyoterapi verilen grupta yüksektir. Klinik çalışmalar gösteriyor ki eğer kapsül kontraksiyonu gelişmişse revizyon cerrahide poşu ve protezi değiştirmek gerekir[44].

Moyer ve arkadaşları meme rekonstrüksiyon nedeniyle ekspander-kalıcı protez değişimi sırasında aldıkları kapsül örneklerinde yaptıkları çalışmada mast hücrelerinin sayılarının kapsül kalınlığı arttıkça azaldığı izlenmiştir[45]. Bu da radyoterapiye sekonder gelişen ve hızlanan kapsül kontraksiyonu mekanizmasında yeni bir pencere açmıştır.

4.10. Kapsül Kontraksiyonu Tedavisinde Otolog Yağ Grefti Uygulamaları

Kapsül kontraksiyonu tedavisinde otolog yağ grefti uygulaması da literatürde yayınlanmıştır. Roça ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada domuzlarda yağ greftinin kapsül kontraksiyonuna etkisi araştırılmıştır. Her hayvana 3 implant yerleştirilmiş ve toplamda 20 domuz ile çalışılmıştır. Her bir implant grup A, B veya C olarak gruplanmıştır. Grup A kontrol grubu olarak belirlenmiş ve grup B ve C'de ise kapsül kontraksiyonu oluşturmak amacıyla implantasyon sırasında 2 ml otolog fibrin glue kullanılmıştır. 3 ay sonra tüm hayvanlar Baker sınıflamasına göre değerlendirilmişlerdir. Sonrasında yağ grefti alınarak grup B domuzlara enjeksiyon yapılmıştır. Tonometri kullanılarak kapsül içi basınçlar ölçülmüştür. Çalışmada her üç grupta da kolajen düzeyleri birbirine yakın bulunmuştur. Grup B ve C'nin kapsülleri grup A ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak kalın bulunmuştur; ancak grup B ve grup C arasında anlamlı fark bulunmamıştır[9]. Mezenkimal kök hücrelerinin törapatik

etkileri, iskemi dokuların revaskülarizasyonu ve fonksiyonların restorasyonu, anjiojenik ve antiapopitotik büyüme faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir[9]. Papadopoulos ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada augmentasyon ya da rekonstrüksiyon amaçlı meme implantı yerleştirilen ve Baker grade 4 kapsül kontraksiyonu gelişen hastalarda yağ grefti uygulamasının hastaların şikayetleriyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların ağrı şikayetlerinde anlamlı olarak azalma görülmüştür[46].

4.11. Gebelik ve Kapsül Kontraksiyonu

Meme dokusunun östrojene cevap veren bir doku olması östrojen ve gebelik durumunun kapsül üzerine olan etkilerini araştırma konusunu gündeme getirmiştir. Dancy ve arkadaşları gebeliğin kapsül kontraksiyonu için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir[47]. Persichetti östrojen reseptör ekspresyonunu kapsülde ilk kez tanımlanıştır. Östrojen reseptör-alfa ve betanın miyofibroblastlar tarafından ekspresyonunun yapıldığı belirtilmiştir[47]. Toll-like reseptörler hücre membranında bulunur ve bir takım mediyatörlere bağlı oluşan uyarıların hücre içine iletilmesinde görev alır. Patolojik fibrozis, hipertrofik skar durumlarında arttığı gösterilmiştir. Özellikle toll-like reseptör-4 bunların içinde en çok çalışılanıdır. Artmış östrojen düzeylerinin de makrofajlarda toll-like reseptör-4 ekspresyonunu artırdığı ve inflamasyonu tetiklediği belirtilmektedir[47] . Segreto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 30 hastada ekspander-implant ile değişimi sırasında kapsül örnekleri alınmış ve toll-like reseptör-4 ve östrojen reseptör-beta ve alfa ekspresyonu çalışılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede toll-like reseptör-4 ekspresyonunun östrojen reseptör-beta ile korele olduğu; ancak östrojen reseptör-alfa ile korele olmadığı görülmüştür. Çalışmada ayrıca alfa-SMA ekspresyonu çalışılmış ve anlamlı olarak östrojen reseptör-beta ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Miyofibroblastlar özellikle profibrotik ve proliferatif sitokinler olan TGF-beta, insülün like growth faktör-1 ve 2(IGF-1-2) salındığı orta tabakada yer almaktadır[47]. 17beta östradiol TGF-beta ve fibronektin salınımı artırarak miyofibroblastların diferansiyasyonunu ve kontraksiyonunu sağlar. Persichetti çalışmasında tamoksifen

kullanımının (selektif östrojen reseptör modülatörü) miyofibroblast proliferasyonunu, kontraksiyonunu ve TGF-beta salınımı azalttığını göstermiştir[47].

İkinci trimester döneminde alınan insan amniotik sıvısı (HAF) yüksek konsantrasyonlarda hiyalüronik asit ve hiyalüronik asit stimulating faktör içerir[48]. Hiyalüronik asit skar fromasyonunu, lenfosit migrasyonunu, proliferasyonunu ve kemotaksisi azaltarak inhibe eder. Karaçal tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada 16-24 haftasındaki gebelerden amniotik sıvı alınmıştır[48]. Ratların dorsumuna ayrı lokalizasyonlarda yerleştirilen silikon bloklara inset sırasında kaudal yerleşimli olana salin, kraniyal yerleşimli olana ise amniotik sıvı verilmiştir. Çalışmada kapsül içi basıncın ve kapsül kalınlığının deney grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir.

4.12. Kapsül Kontraksiyon ve Steroid İlişkisi

Kapsül kontraksiyonunun oluşum hipotezleri incelendiğinde inflamasyon ve buna bağlı inflamatuar hücrelerin olay yerine gelmesi ve inflamatuar sitokinlerin salınımı yer almaktadır. Bu da immün sistemi baskılamanın kapsül kontraksiyonu üzerine etkisinin incelenmesi düşüncesini doğurmuş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Marques ve arkadaşları tavşanlarda bir çeşit steroid olan triamsinolonun kapsül üzerine etkilerini histolojik, immünolojik, mikrobiyolojik olarak incelemiş ve kapsül içi basıncı değerlendirmişlerdir[49]. Çalışmada triamsinolon kullanılan grup ile kontrol grubu arasında kapsül içi basınçlar kıyaslandığnda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histolojik değerlendirmede deney grubunda anlamlı olarak inflamasyon yoğunluğunun daha az olduğu gözlenmiştir. Mikrobiyolojik incelemede bakteri tipi ve kültür pozitifliği açısından belirgin fark izlenmemiştir. İnterlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) düzeyleri deney ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır; ancak her grubun kendi içindeki IL-8 ve TNF-alfa korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[49]. Çalışmanın süresinin 4 hafta gibi kısa olması dezavantajlarından olup uzun dönem sonuçları değerlendirmek faydalı olacaktır. Moreira ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada implantasyon sırasında poş içerisine lipozomal derive prednizolon uygulamasının kapsül kontraksiyonu üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. 35. ve 90. Günlerde

kapsül kalınlığının prednizolon uygulanan gruplarda kontrol gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı olarak ince olduğu gözlemlenmiştir. 35.günde, lipozomal prednizolon uygulanan grupta kolajen yoğunluğunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı ve 90. günde ortalama miyofibroblast düzeyinin de yine anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Çalışmada yara iyileşmesinde bir gecikme gözlenmemiştir[50].

Kapsüler kontraksiyon implant cerrahisinin en sık komplikasyonu olup, ortalama %5-20 arasında değişmektedir. TLR hücre iç ve dış membran yüzeyinde yer alır. En sık çalışılan subtiplerinden biri de TLR-4' dür. TLR aktivitesi implantasyondan 12-24 saat sonra pik düzeye ulaşmaktadır. Bu erken dönmede eğer inhibe edilirse 1 hafta sonra oluşacak olan geç yanıtın da önüne geçilmektedir. Çolak ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada dexametazonun kapsül kontraksiyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Çalışma gruplarında kapsül kalınlığının, miyofibroblast proliferasyonunun ve TLR-4 ekspresyonunun kontrol gruplarına kıyasla anlamlı olarak azaldığı görülmüştür[10].

4.13. Botulinum Toksin ve Kapsül Kontraksiyonu İlişkisi

Botulinum toksin plastik cerrahi pratiğinde sık kullanılan bir ajan olup kapsül kontraksiyonunda da etkisi değerlendirilmiştir. Kim ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada botilinum toksin tip-A ile TGF-beta/Smad sinyal yolağını inhibe ederek fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü engellemeyi ve böylece kapsül kontraksiyonunu azaltmayı amaçlamışlardır. Çalışmada botilinum toksin tip-A' nın tip 1 kolajen sentezini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Yine matriks metalloproteinaz-2 (MMPaz-2)ve MMPaz-9 düzeylerinin anlamlı olarak botilinum toksin uygulanan grupta arttığı gösterilmiştir. TGF-beta1 serin-treonin kinaz transmembran proteinleri ile sitoplazmik Smad3' ü aktive eder. Bunun sonucu olarak da fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşür. Botilinum toksin tip-A TGF-beta sinyal yolağını inhibe ederek bu dönüşümü engeller. Buna bağlı olarak da tip -1 ve tip-3 kolajen sentezi azalır. Ayrıca MMPaz'ları da aktive ederek kolajen yıkımını hızlandırır[50].

5. KAPSÜL KONTRAKSİYONU OLUŞTURMA MODELLERİ

Kapsül kontraksiyonu oluşturma modeli hayvanlarda radyoterapi verilerek ya da yeterli süre beklenerek yapılabilir. Tavşanlarda kapsül kontraksiyonu oluşumu insanlara daha yakın olmakla birlikte sıçanlarda ve maymunlarda artmış olarak gözlemlenmektedir[51].

5.1. Radyoterapi Verilerek Oluşturulan Kapsül Kontraksiyonu Modelleri

Tüm yabancı cisimlerin etrafında yabancı cisim reaksiyonu oluştuğu gibi meme implantlarının etrafında da kapsül reaksiyon adı verilen yabancı cisim reaksiyonu gelişmektedir. Hayvan deneylerinde radyoterapi verilmeden ya da kimyasal ajan kullanmadan da kapsül kontraksiyonu gelişir; ancak radyoterapi ve kimyasal ajanlar kapsül kontraksiyonu oluşumunu indükleyerek deney süresinin kısalmasını sağlamaktadır. Katzel ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan çalışmada dorsumda ortak insizyondan kas planı altına sağ ve sola silikon jel implantlar yerleştirilerek 21, 28, 35, 42.günlerde tomografi görüntüleri alınmıştır[12]. Ayrıca 0. günde farelere 10 Gray radyoterapi verilmiştir. Çalışmada radyoterapi verilen farelerde tomografi görüntülerinde verilemeyenlere göre daha fazla kontür değişiklikleri görülmüştür. Radyoterapi alan farelerde oluşan kapsül kalınlığı almayanlarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha kalın gözlenmiştir. Çalışmada 42.günde kapsül kalınlığının en üst seviyeye ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle bizde çalışmamızda son radyoterapi dozundan 42 gün sonra hrEGF enjeksiyonlarına başladık.

Lin ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan çalışmada radyoterapi verilmeyen , 10 Gray radyoterapi verilen ve 20 Gray radyoterapi verilen gruplar arasında kapsül kalınlıkları açısından anlamlı fark bulunamamıştır[52]. 30 Gray ve 40 Gray radyoterapi verilen fareler ise yeterince uzun yaşamadıkları için değerlendirilmeye alınmamışlardır. Kim tarafından farelerde yapılmış bir çalışmada radyoterapi alan farelerde inflamatuar hücre sayısının fazla olduğu, kolajen dansitesinin fazla olduğu gösterilmiştir[53].

Eltze ve arkadaşları sıçanlarda pürtüklü silikon implant yerleştirilmesini sonrasında fraksiyone 5 gün ara ile 3 doz olacak şekilde toplamda 23,25 gray radyoterapi vererek oluşturdukları kapsül kontraksiyonu modelinde implant çevresindeki doku yanıtını değerlendirmişlerdir[54]. Bizde çalışmamızda her uygulamada 9,78 gray olmak üzere 0. Ve 7. günlerde toplamda 19,56 gray radyoterapi uyguladık.

6. GEREÇ VE YÖNTEM

6.1. Silikon Blokların Hazırlanışı

Çalışmada kullanılan silikon bloklar 20x18x2 cm boyutlarındaki silikon kalıp bloktan bistürü yardımı ile 2x2x2 cm küp şeklinde hazırlanmıştır. Keskin kenarlar yine bistüri yardımı ile düzeltilmiştir.

6.2. Sıçanların Seçimi ve Hazırlanması

Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmış olup 24 adet Wistar albino cinsi 200±50 gram ağırlığında erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Sıçanlar iki hafta boyunca adaptasyon için herhangi bir sağlık problemi belirtisine karşı bekletildi. Çalışma boyunca hayvanlar stabil koşullar altında (22 derece sıcaklık, % 30-70 nem, aydınlık/karanlık döngüsü 12/12 saat) tutuldu. Standard sıçan yemi ve çeşme suyu ile kısıtlama olmaksızın beslenmeleri sağlandı.

6.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney modelinde her grupta 6 hayvan olmak üzere gruplar aşağıdaki şeklide oluşturuldu:

1.Grup (Kontrol Grubu): Sakral bölge sağ lateraline, pannikulus karnosus kası altına sadece silikon blok yerleştirilen, radyoterapi (RT) ve hrEGF almayan grup.n:6

2.Grup (Deney Grubu): Sakral bölge sağ lateraline, pannikulus karnosus kası altına silikon blok yerleştirildikten sonra bir hafta ara ile (0. Ve 7. Gün) 2 defa 9,78 gray, toplamda 19,56 Gy RT verilen grup.n:6

3.Grup (Deney Grubu): Sakral bölge sağ lateraline, pannikulus karnosus kası altına silikon blok yerleştirildikten sonra bir hafta ara ile (0. Ve 7. Gün) 2 defa 9,78 gray

,toplamda 19,56 Gy RT ve son RT dozundan 42 gün sonra 20 mikrogram 1 gün ara ile 3 doz sıklıkla toplamda 60 mikrogram hrEGF verilecek grup.n:6

4.Grup (Deney Grubu): Sakral bölge sağ lateraline, pannikulus karnosus kası altına silikon blok yerleştirildikten sonra bir hafta ara ile (0. Ve 7. Gün) 2 defa 9,78 gray, toplamda 19,56 Gy RT ve son RT dozundan 42 gün sonra 20 mikrogram 1 gün ara ile 6 doz sıklıkla toplamda 120 mikrogram hrEGF verilecek grup.n:6

6.4. Anestezi Uygulaması

Ketamin (Ketalar, Pfizer, Zentiva Sağlık Ürünleri, Türkiye) 75 mg/kg ,ksilazin (Xylazinbio, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) 10 mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra profilaktik olarak 15/mg/kg intramuskuler sefazolin sodyum (Sefazol, Gensenta, İstanbul) enjeksiyonu yapıldı.

6.5.Cerrahi Teknik

Sıçanlar prone pozisyonda yatırılarak dorsumda sakral vertebra seviyesinin sağ tarafında tüylerin traşı ve betadin ile sterilite sağlandıktan sonra 1,5 cm insizyon yapılarak pannikulus karnosus kası altı plandan dekole edilip poş oluşturularak silikon blok implante edildi. Bu poşa 2x2x2 cm silikon blok yerleştirilmesi planlandı. Silikon blok yerleştirildikten sonra insizyon 4/0 vicryl ile onarıldı **(Resim 1)**.



Resim 1: İmplantasyon sonrası postop görünüm.

6.6. Radyoterapinin Uygulanışı

Sıçanlar deney hayvanları laboratuvarından ilk radyoterapi uygulamasında cerrahi prosedürü hemen takiben anestezi süresi devam ederken, 7. günde ise (ilk uygulamadan 1 hafta sonra) deney hayvanları laboratuvarında anestezi sağlandıktan sonra uygun taşıma kutuları içerisinde altışarlı gruplar halinde radyasyon onkolojisine transportu sağlandı. İşlem sıçanlar prone pozisyonda genel anestezi altında yapıldı. Kaynak-yüzey mesafesi 100 cm. olan Elekta Synergy Platform Lineer Hızlandırıcıda (Elekta Sinergy, İsrail, 2007) özel döküm kurşun blok kollimasyonu ile 6 MeV elektron ısınlama yapıldı. Deney hayvanının sakral bölge sağ lateraline yerleştirilmiş 2x2x2 cm boyutunda cilt altında 1 cm derinliği olan silikon blok % 95 izodoz ile bloğun çevresinde 5 mm marj olmak üzere toplam 19,56 Gy radyoterapi uygulandı **(Resim 2)**. Postop D0 ve D6 olmak üzere fraksiyon başına 9,78 Gy Biyolojik Eşdeğer Dozu(BED) 38,69 Gy doz eşdeğeri 50 Gy olarak hesaplandı.



Resim 2: Radyoterapinin Uygulanışı

6.7.İnsan Rekombinant Epidermal Büyüme Faktörünün Uygulanışı

Sıçanlara silikon blok yerleştirilip son radyoterapi dozundan 42 gün sonra 1 gün ara ile bir grupta 3 doz ve bir grupta ise 6 doz olmak üzere her uygulamada 20 mikrogram hrEGF (Heberprot-P, 75 mikrogram/ flakon, Centro de Ingenieria Genetica y Biotecnologica (CIGB), Havana/ Küba- Praxis Havana/ Küba. Pharmaceutical SA Vitoria/İspanya, 2014), her flakon 5 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak 1.33 cc poş çevresine insülin enjektörü yardımıyla tüm kadranlara her kadrana tek enjeksiyon şeklinde homojen olarak uygulandı.

6.8. İnsan Rekombinant Epidermal Büyüme Faktörünün Enjeksiyonu Sonrası Takip

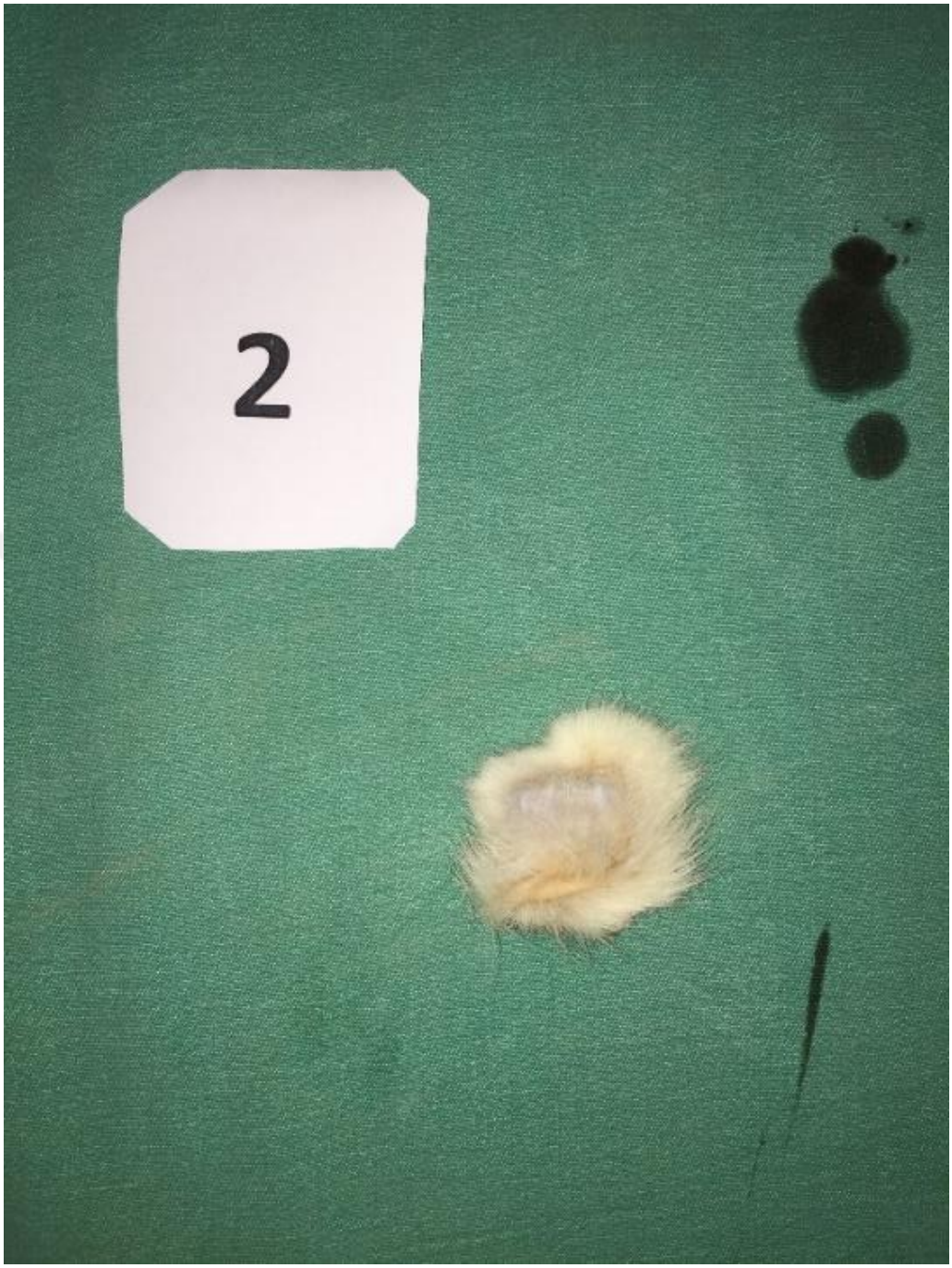
Rekombinant epidermal büyüme faktörü enjeksiyonunu takiben sıçanlar günaşırı gözlenerek implantasyon bölgesinin durumu, hiperemi ya da ülserasyon mevcudiyeti, hayvanın genel sağlık durumu değerlendirildi **(Resim 3)**.



Resim 3: Radyoterapi uygulanan sıçan, deney sonu (63.gün) biyopsi alınmadan önceki görüntüsü.

6.9. Sıçanları Sakrifiye Edilmesi ve Patoloji Örneklerinin Alınması

Deneyin bitişi ile sıçanlar 63.günde yüksek doz genel anestezi verilerek (10 mg/kg ksilazin ve 75 mg/kg Ketamin), sakrifiye edildi. Numuneler sıçanlar yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildikten sonra alındı **(Resim 4, 5)**. Sakrifiye edilen hayvanlardan deney sırasında yerleştirilmiş silikon blok ve çevresindeki kapsül cerrahi işlemle çıkartıldı. Blok çevresindeki kapsüle zarar vermeyecek şekilde kapsül üzerindeki ciltle birlikte total eksize edilerek ve %10'luk formaldehit içerisinde saklandı.



Resim 4: Alınan patoloji örneğinin cilt düzeyinden makroskopik görünümü



Resim 5: Alınan patoloji örneğinin tabandan makroskopik görünümü

6.10. Boyam Yöntemleri ve Patoloji Preparatlarını İncelenmesi

Her örnek, makroskopik ve mikroskopik olarak tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Örneklerin boyut ve ağırlığı, genel görünümü kaydedildikten sonra, oluşan reaksiyonu temsil edecek şekilde 4-6 parça halinde örnekleme yapıldı. Rutin doku takibini izleyen parafine gömme işleminden sonra, 5 mikronluk kesitler hazırlandı ve bu kesitler hematoksilen eozin ile boyandı. Kesitler kör bakı (hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin) ile ışık mikroskopunda aynı patolog tarafından değerlendirildi. Çalışmada her grupta yer alan sıçanlarda kapsül kalınlıkları Olympus model BX53F ışık mikroskobunda X100 büyütmede Olympus CellSens Entry programı ile her bir dokuda 6 farklı noktadan ölçüldü. Her grupta nötrofil yoğunluğu, kronik yangı, eozinofil yoğunluğu, kolajen miktarı(fibrozis), vasküler proliferasyon, yabancı semikantitatif yöntemle değerlendirildi. Buna göre;

0: yok

1: hafif

2: orta

3: şiddetli

Ülserasyon 0: yok ya da 1: var olarak değerlendirildi.

Ayrıca her grupta yangı hücresi tipi belirlendi.

6.11. İstatistiksel Metodoloji

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 21.0 paket programından yararlanılarak yapılmıştır. Kontrol ve deney gruplarına ait kronik yangı, nötrofil, eozinofil, kollagen, vasküler proliferasyon, yangı hücresi ve kapsül kalınlığı ölçümlerinin betimsel analizleri frekans, yüzde ve toplamlı yüzde olarak tablolaştırılmış ve yüzdelikleri belirten grafikler ile sunulmuştur. Her bir grup içindeki denek sayısı N=6 olmasından dolayı nonparametrik test yaklaşımı seçilmiştir. Araştırmada dört farklı grubun kronik yangı, nötrofil, eozinofil, kolagen, vasküler proliferasyon, yangı hücresi ve kapsül kalınlığı ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde Kruskal Wallis testi

kullanılmıştır. Hangi gruplar arasında farklılık bulunduğunun tespitinde ise her ikili grup için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Elde edilen verilerin çözümlenmesinde 0,05 anlamlılık düzeyi esas alınmıştır.

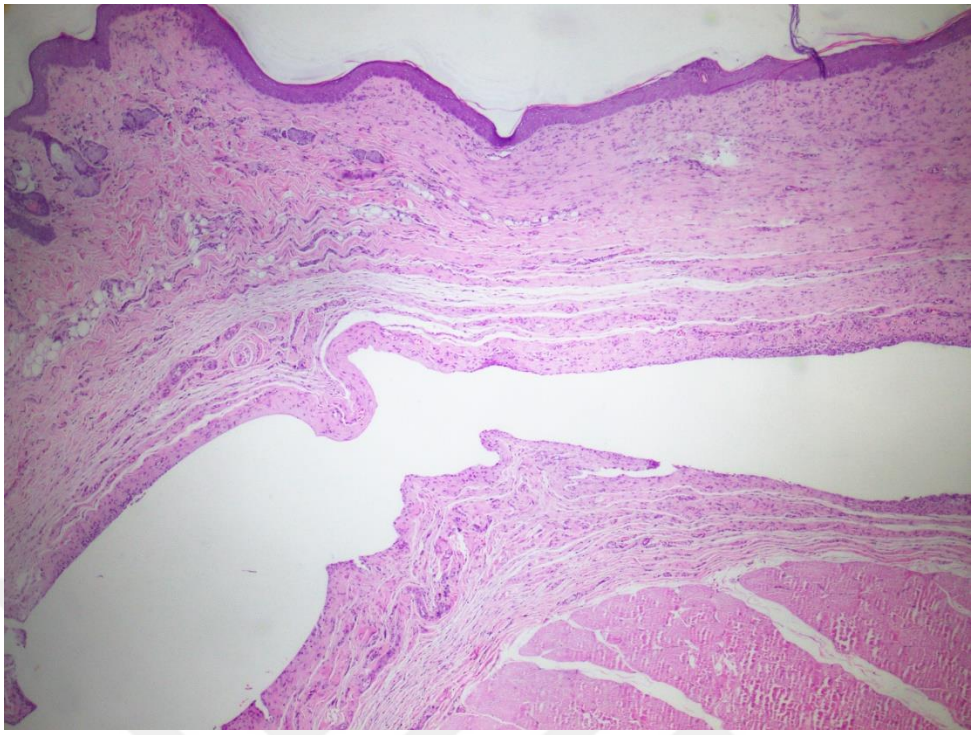
7. BULGULAR

7.1.Makroskopik Bulgular

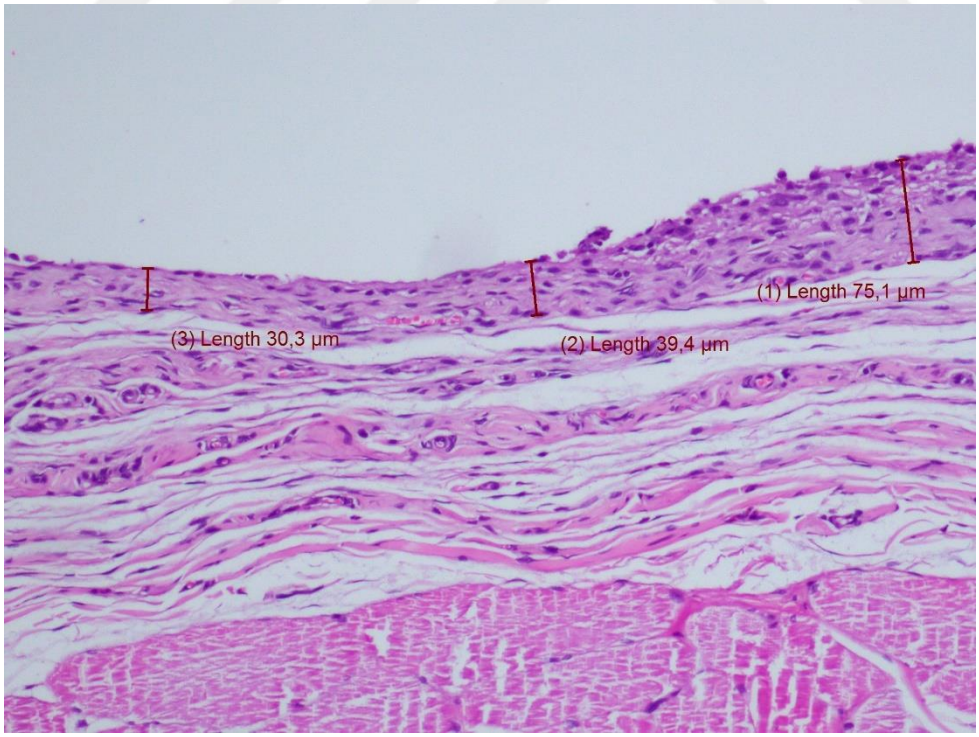
Çalışma gruplarında yer alan sıçanlar çalışmanın 63. gününde yüksek doz anestezi verilerek sakrife edildi. 1. grupta yer alan 6 sıçanın hiç birinde ciltte ülserasyon izlenmedi. İkinci, üçüncü ve dördüncü gruplarda her grupta 1 sıçanda ciltte her biri 5 mm çaplı ülserasyon izlendi. Silikon blok çevresinde normal doku ile kıyaslandığında palpasyonda daha sert olduğu gözlendi. Patoloji örnekleri silikon blok implantını içeren tüm yumuşak doku normal kas dokuları dahil edilerek alındı.

7.2. Mikroskopik Bulgular

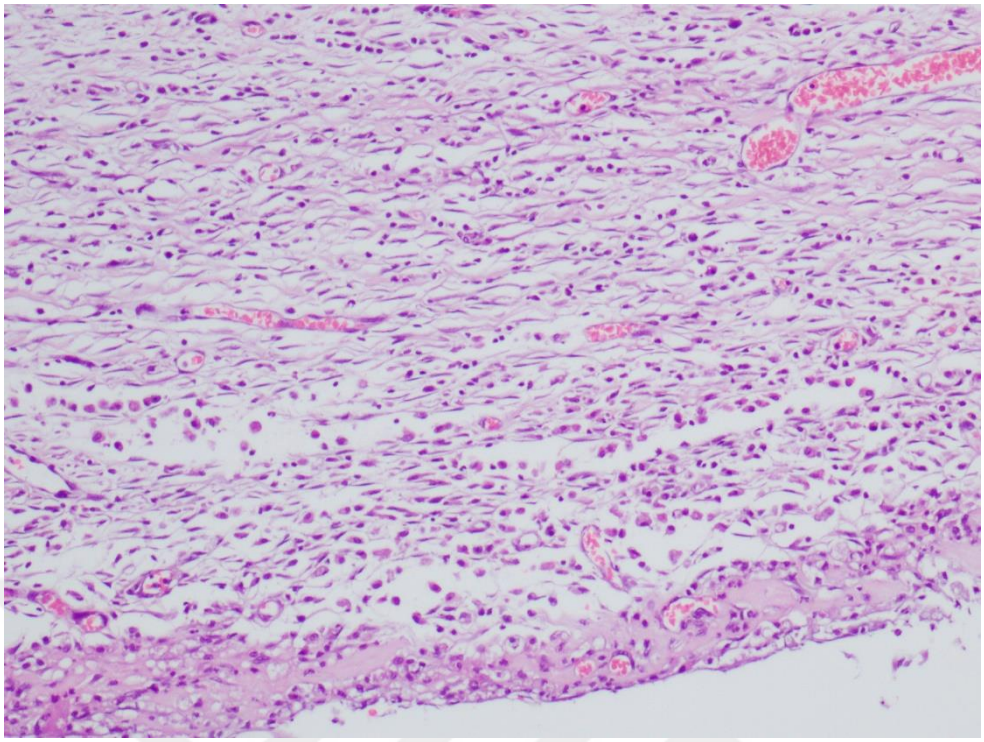
Çalışmada her grupta yer alan sıçanlarda silikon blok çevresinde değişken kalınlıklarda, farklı yangısal değişiklikleri içeren kapsül görüldü **(Resim 6).** Fibrotik kapsül kalınlıkları 6 farklı noktadan ölçüldü **(Resim 7)**. 1.grupta kapsül en kalın olduğu yerde 203 mikron, en ince olduğu yerde ise 52 mikron olarak ölçüldü. 2.grupta kapsül kalınlığı en kalın olduğu yerde 360 mikron, en ince olduğu yerde ise 50 mikron olarak ölçüldü. 3.grupta kapsül kalınlığı en kalın yerde 425 mikron, en ince olduğu yerde ise 81 mikron olarak ölçüldü. 4.grupta ise kapsül kalınlığı en kalın olduğu yerde 590 mikron, en ince olduğu yerde ise 83 mikron olarak ölçüldü. 1.gruptaki sıçanların hepsinde yangı hücresi olarak histiyositler görülürken, 2. Grupta 4 sıçanda mikst yangı hücreleri, 2 sıçanda ise histiyositler görüldü. 3. ve 4. grupta 4 sıçanda mikst yangı hücreleri, 2 sıçanda ise histiyositler baskın olarak görüldü**(Resim 8, 9)**. Fibrozis ve kronik yangının sıfır yani hiç olmadığı grup izlenmedi. Fibrozis düzeyleri resim 10-11 ve 12'de, kronik yangı dereceleri resim 13-14 ve 15'de, vasküler proliferasyon dereceleri ise resim 16-17 ve 18'de örneklendirilmiştir.



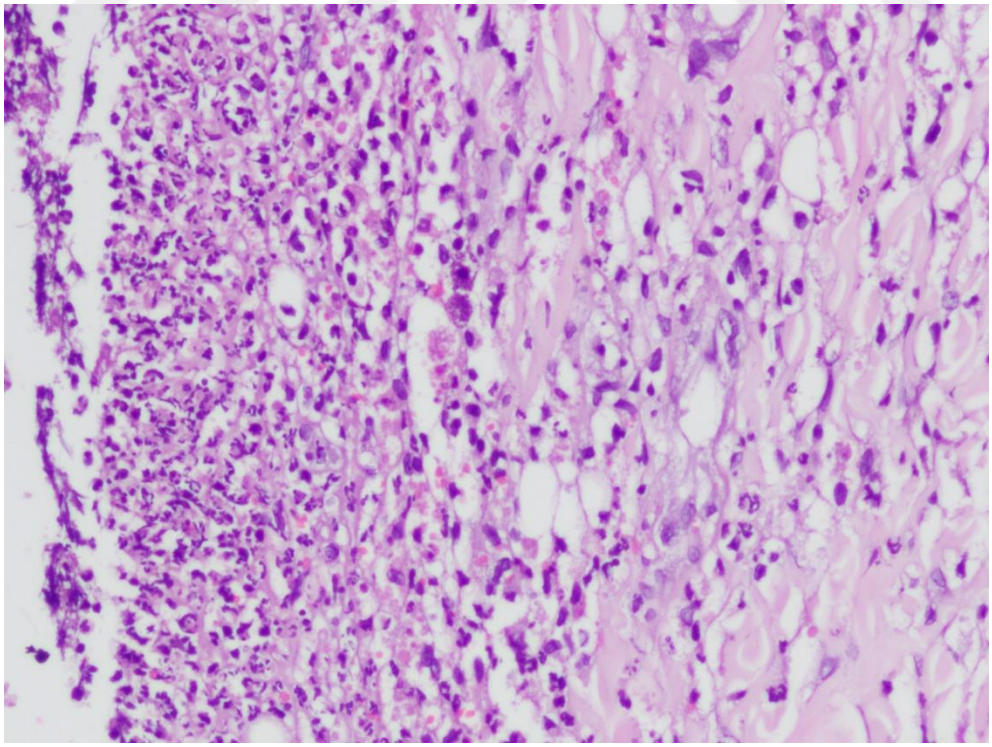
Resim 6: Fibrotik kapsülün görünümü.



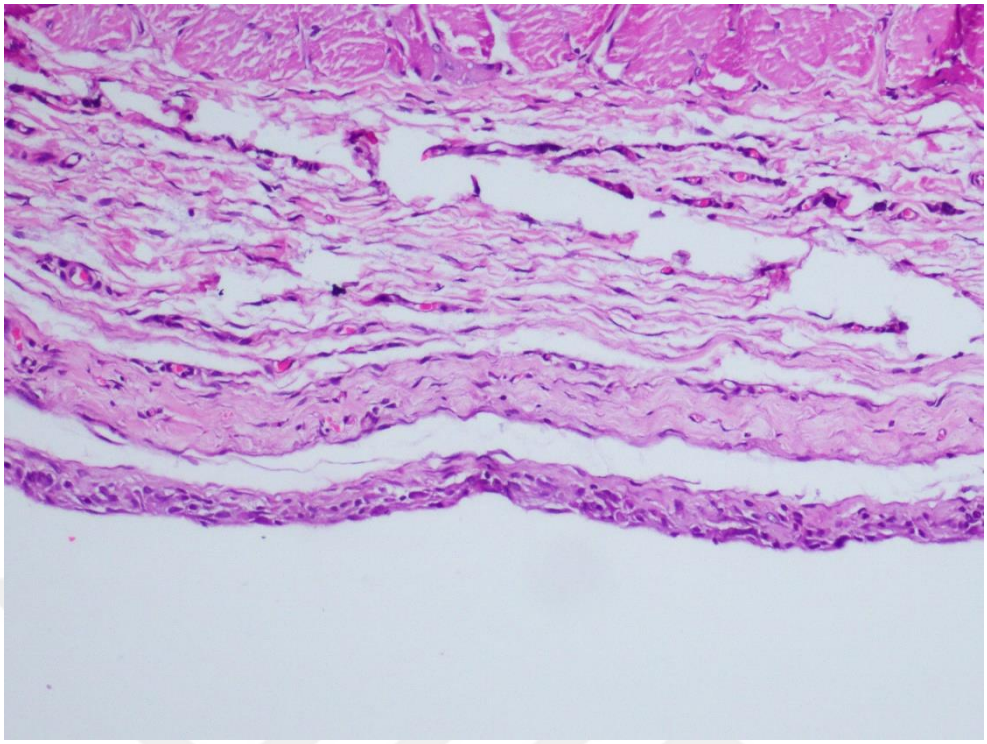
Resim 7: Kapsül kalınlıklarının ölçümü.



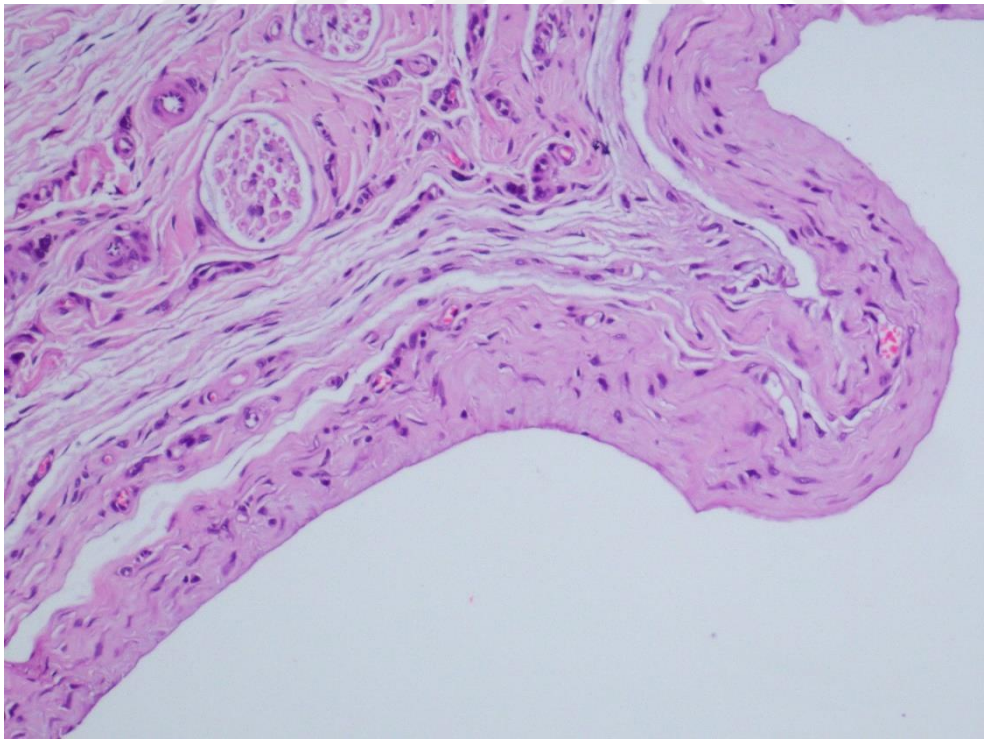
Resim 8: Histiyosit baskın kronik yangı mikroskobik görünümü.



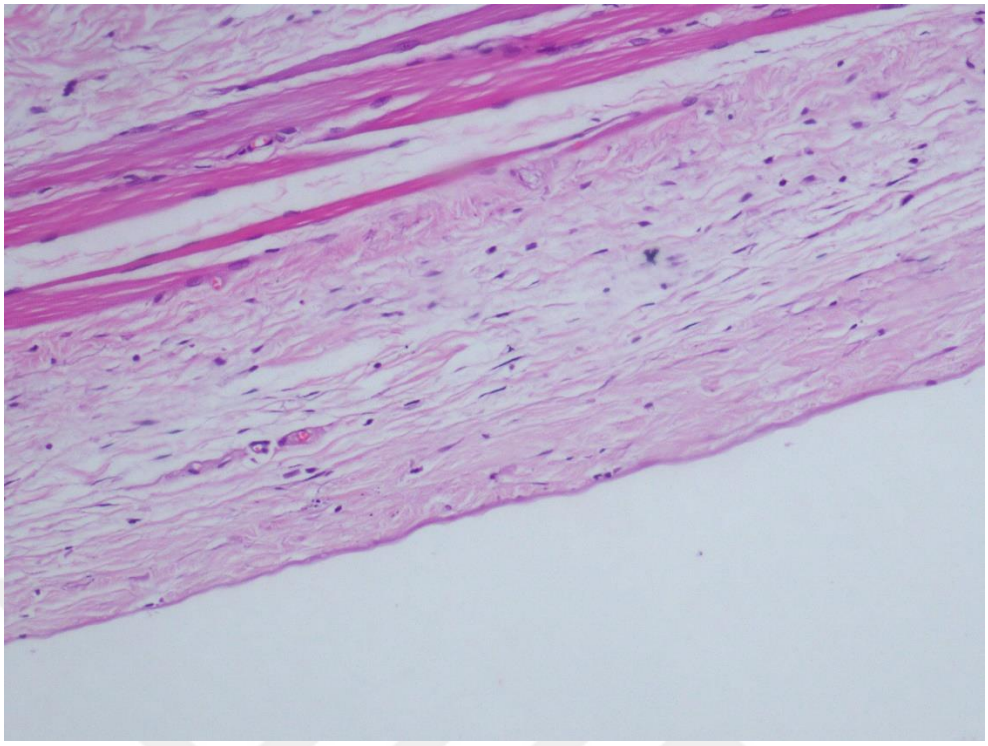
Resim 9: Mikst tipte kronik yangı mikroskobik görünümü.



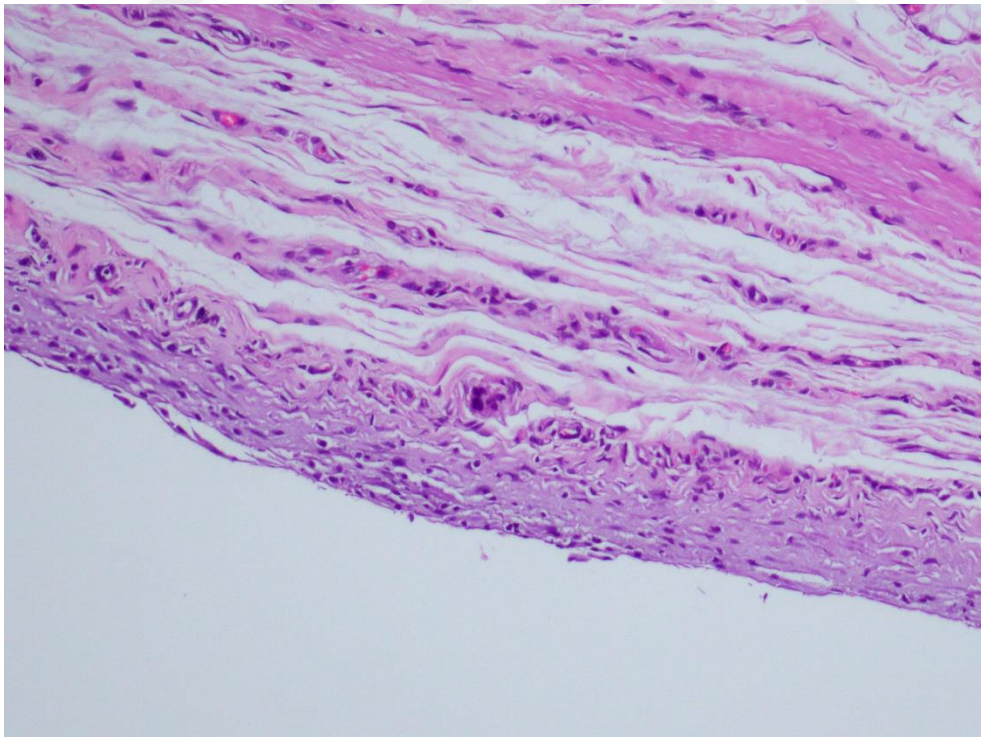
Resim 10: Fibrozis derece 1 (hafif) mikroskobik görünümü



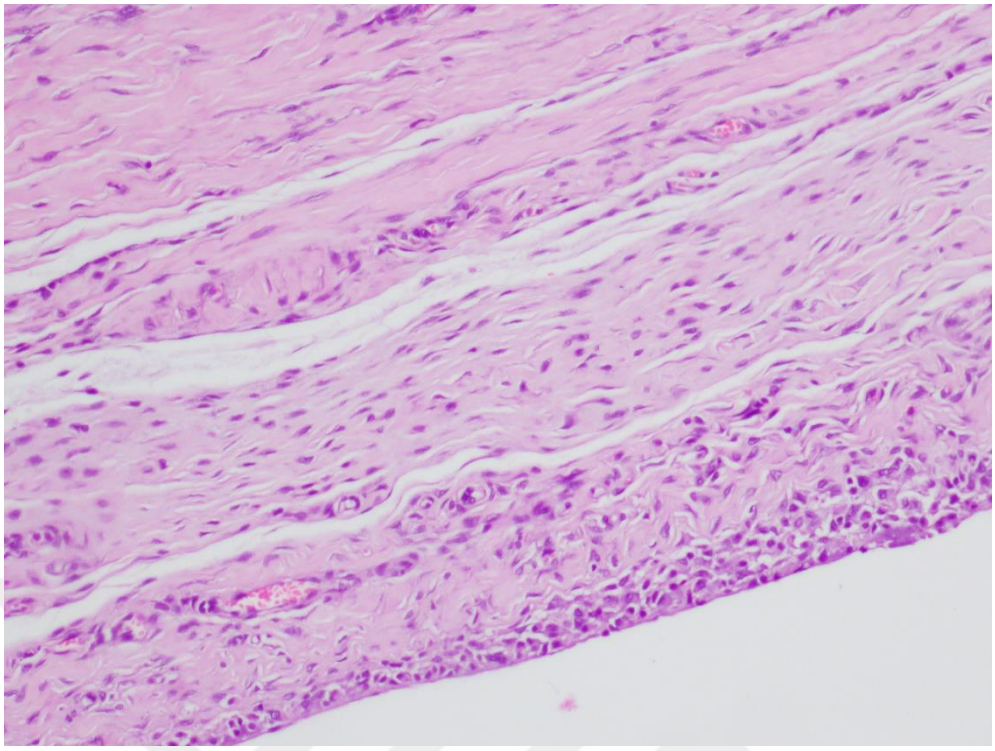
Resim 11: Fibrozis derece 2 (orta) mikroskobik görünümü.



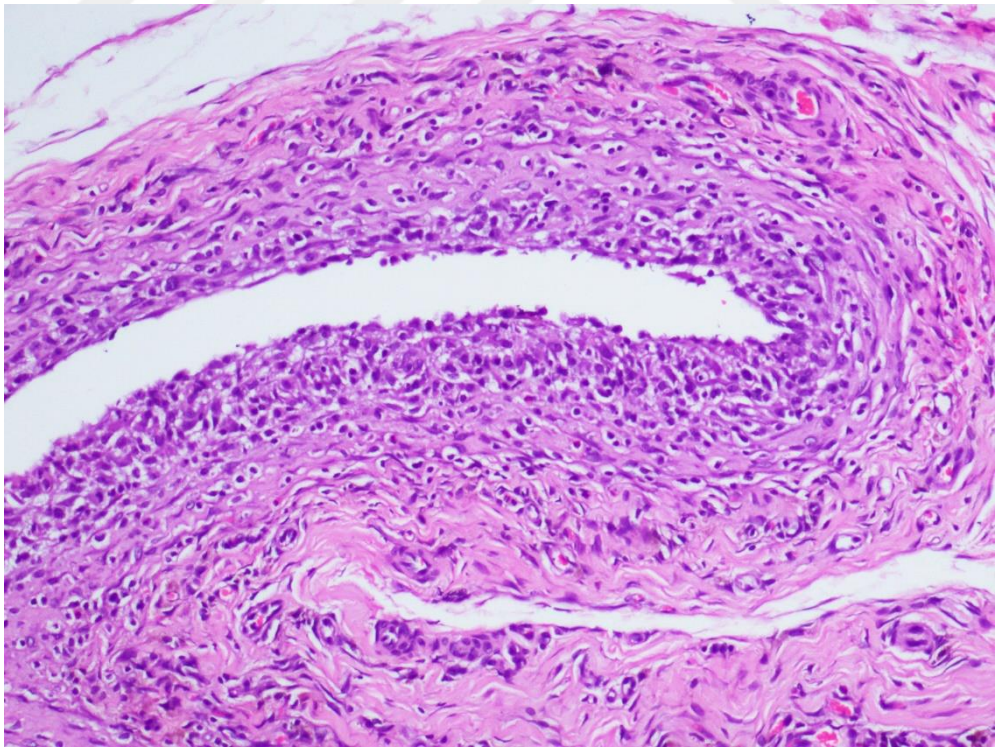
Resim 12: Fibrozis derece 3 (şiddetli) mikroskobik görünümü



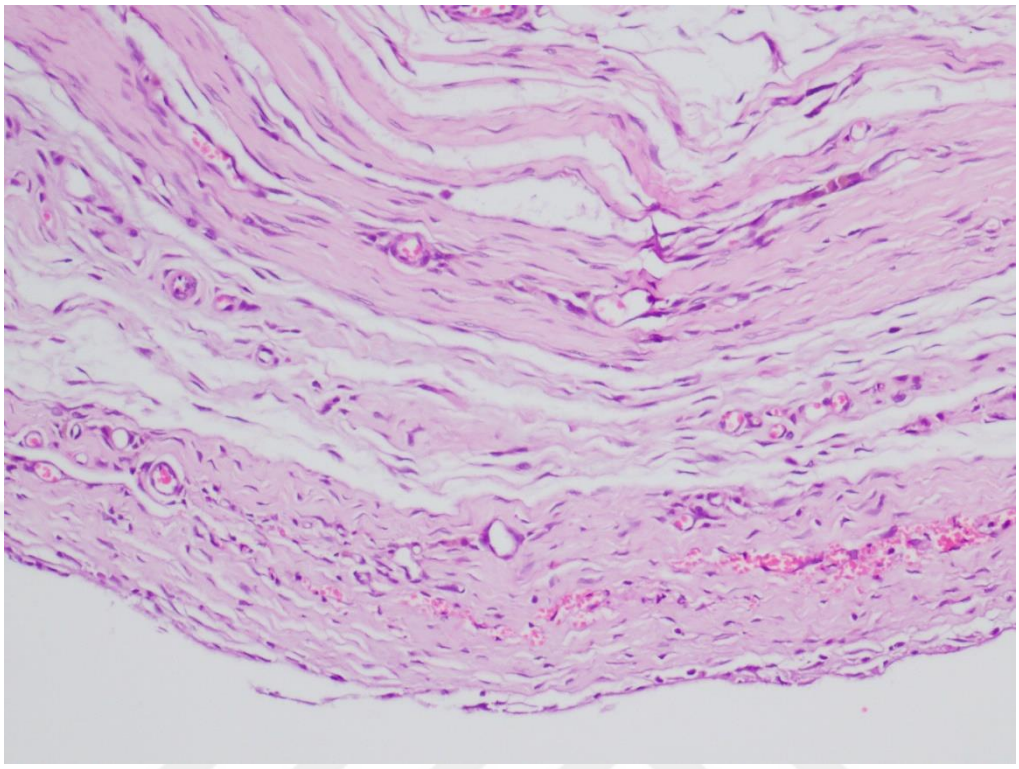
Resim 13: Kronik yangı derece 1 (hafif) mikroskobik görünümü.



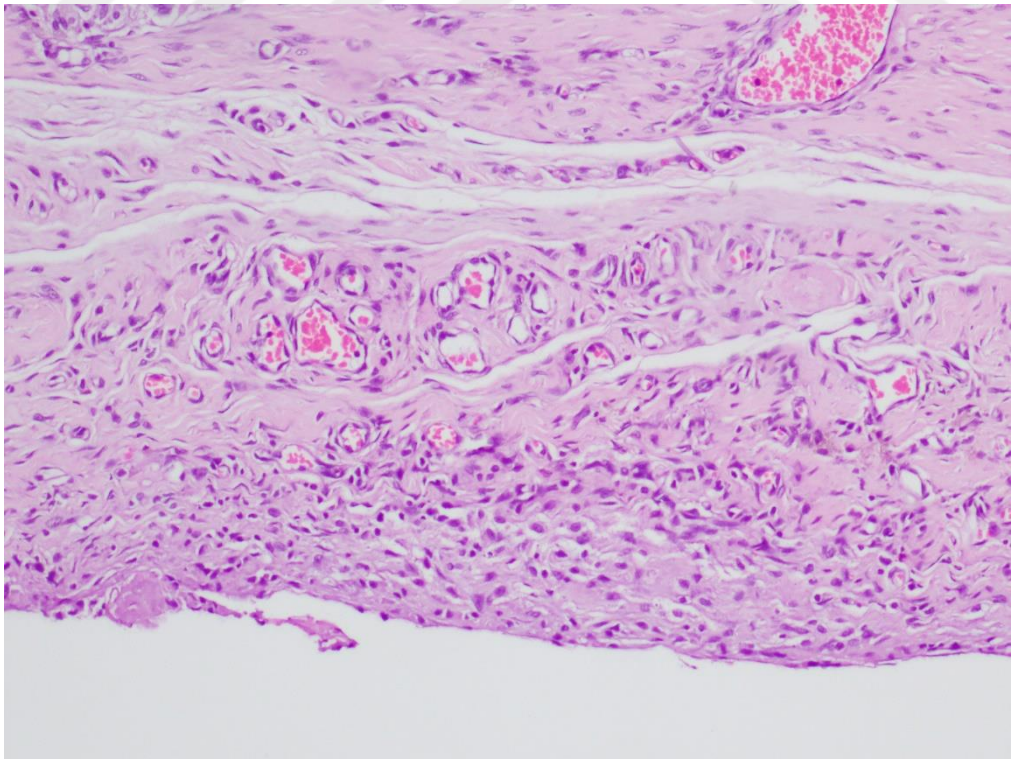
Resim 14: Kronik yangı derece 2 (orta) mikroskobik görünümü



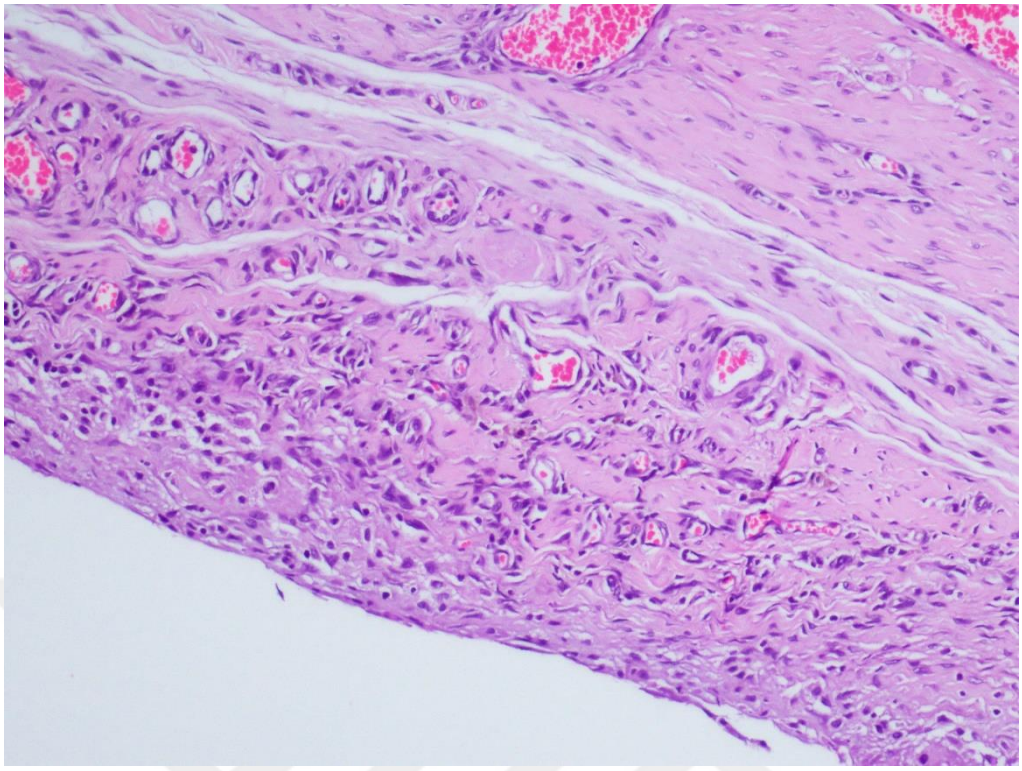
Resim 15: Kronik yangı derece 3 (şiddetli) mikroskobik görünümü.



Resim 16: Vasküler proliferasyon derece 1 (hafif) mikroskobik görünümü.



Resim 17: Vasküler proliferasyon derece 2 (orta) mikroskobik görünümü.

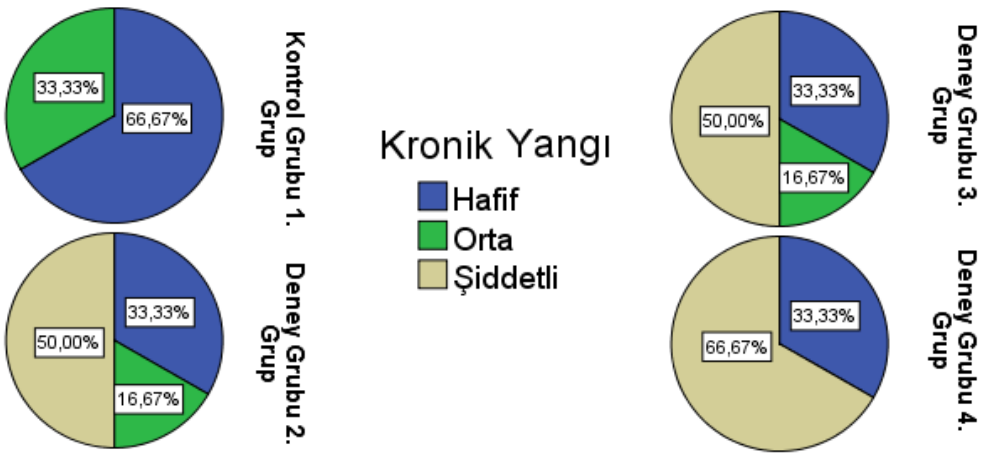


Resim 18: Vasküler proliferasyon derece 3 (şiddetli) mikroskobik görünümü

7.3.Analizler

Tablo 2: Kronik Yangı Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler

Grup	Kronik Yangı	F	%	Toplamlı %
Kontrol Grubu 1.grup	yok	0		
	hafif	4	66,7	66,7
	orta	2	33,3	100,0
	şiddetli	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 2.grup	yok	0		
	hafif	2	33,3	33,3
	orta	1	16,7	50,0
	şiddetli	3	50,0	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 3.grup	yok	0		
	hafif	2	33,3	33,3
	orta	1	16,7	50,0
	şiddetli	3	50,0	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 4.grup	yok	0		
	hafif	3	33,3	33,3
	orta	0		
	şiddetli	4	66,7	100,0



Grafik 1: Kronik Yangı Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği

Yukarıdaki grafikler incelendiğinde, kontrol grubunun %66,6'sının kronik yangı değerlerinde hafif bir artış meydana gelirken, %33,3'ünde orta düzeyde bir artış olduğu görülmektedir. İkinci ve üçüncü deney grubuna bakıldığında is, grubun %33,3'ünün kronik yangı değerlerinde hafif bir artış görülürken, %16,6'sında orta düzeyde bir artış ve grubun yarısında (%50) oldukça şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Son olarak, dördüncü grupta, deneklerin %33,3'ünün kronik yangı değerlerinde hafif bir artış, %66,6'sında ise oldukça yüksek bir artış olduğu görülmektedir.

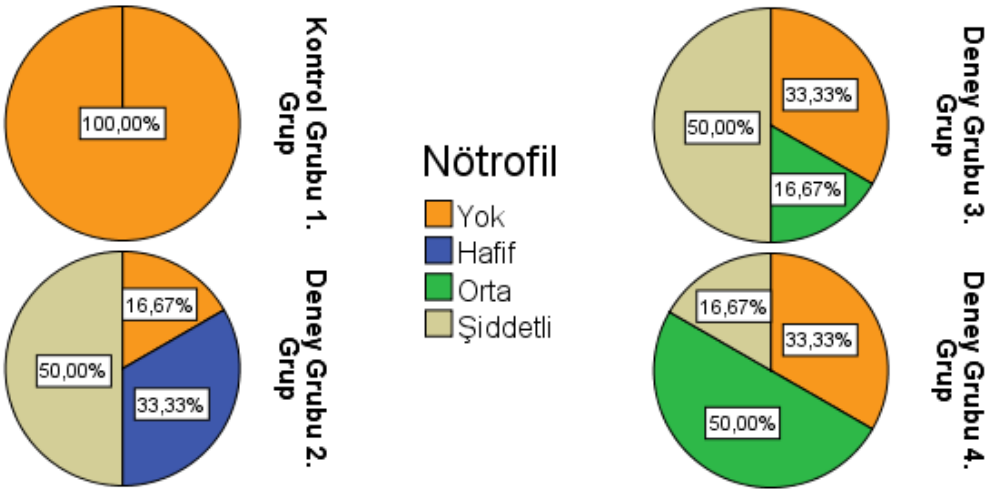
Tablo 3: Kronik Yangı Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları

Gruplar	**N**	**Sıra Ortalaması**	**sd**	x^2	**P**
Kontrol Grubu 1.Grup	6	7,83	3	4,217	0,239
Deney Grubu 2. Grup	6	13,67			
Deney Grubu 3. Grup	6	13,67			
Deney Grubu 4. Grup	6	14,83			

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, dört grubun kronik yangı değerleri arasında fark olup olmadığını görmek için yapılan Kruskal-Wallis testine göre, grupların kronik yangı değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir [$x^2_{(3)} = 4{,}21$, $p > 0{,}05$].

Tablo 4: Nötrofil Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler

Grup	Nötrofil	f	%	Toplamlı %
Kontrol Grubu 1.Grup	Yok	6	100,0	100,0
	hafif	0		
	Orta	0		
	Şiddetli	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 2. Grup	Yok	1	16,6	16,6
	hafif	2	33,3	50,0
	Orta	0		
	şiddetli	3	50,0	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 3. Grup	Yok	2	33,3	33,3
	hafif	0		
	Orta	1	16,7	50,0
	şiddetli	3	50,0	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 4. Grup	Yok	2	33,3	33,3
	hafif	0		
	Orta	3	50,0	83,3
	şiddetli	1	16,7	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	



Grafik 2: Nötrofil Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği

Nötrofil değerlerine ilişkin grafikler incelendiğinde, kontrol grubunun tamamının nötrofil artışının 0: yok olduğu görülmektedir. İkinci gruba bakıldığında, grubun %16,6'sının nötrofil artışının 0: yok olduğu görülürken, %33,3'ünde hafif bir artış ve grubun %50'sinde şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Üçüncü deney grubunda ise, deneklerin %33,3'ünün nötrofil artışı 0: yok olarak değerlendirilmişken, %16,7'sında orta düzeyde bir artış olduğu ve %50'sinde şiddetli meydana olduğu görülmektedir. Son olarak, dördüncü deney grubunun %33,3'ünün nötrofil artışının 0: yok olduğu, %50'sinde orta düzeyde bir artış ve %16,6'sında ise şiddetli olduğu belirlenmiştir.

Tablo 5: Nötrofil Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları

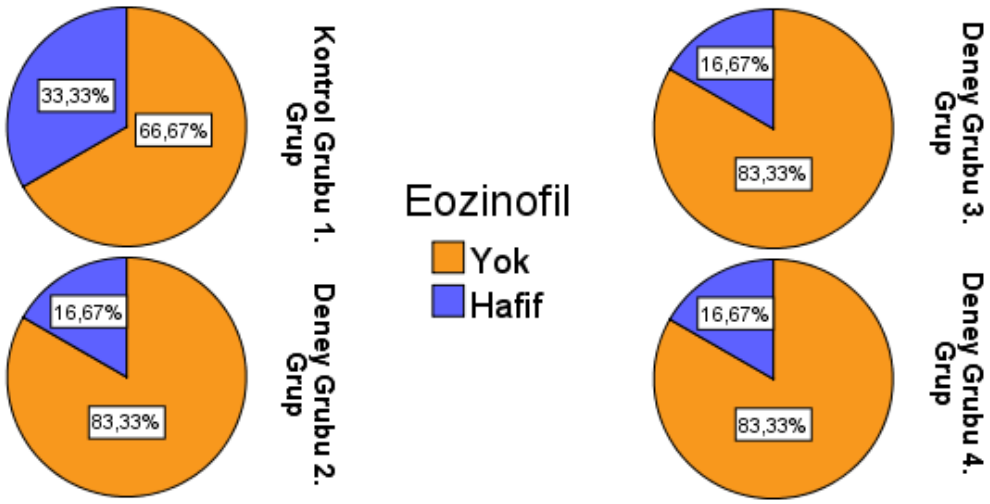
Gruplar	**N**	**Sıra Ortalaması**	**Sd**	x^2	**p**	**Anlamlı Fark**
Kontrol Grubu 1.Grup	6	6,00	3	8,160	0,043*	
Deney Grubu 2. Grup	6	15,67				1.Grup – 2.Grup**
Deney Grubu 3. Grup	6	15,08				1.Grup –3.Grup**
Deney Grubu 4. Grup	6	13,25				1.Grup – 4.Grup**

* Kruskal Wallis testi ** Mann Whitney U testi anlamlı farklılığı gösterir.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, dört grubun nötrofil değerleri arasında fark olup olmadığını görmek için yapılan Kruskal-Wallis testine göre, grupların nötrofil değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir [$x^2_{(3)} = 8,16$, $p < 0,05$]. Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonunda bu farkın, kontrol 1.grup ile deney 2. Grup arasında 0,01 anlamlılık düzeyi ile kontrol 1.grup ile deney 3. grup ve kontrol 1. Grup ile deney 4.grupları arasında 0,05 anlamlılık düzeyi ile gerçekleştiği belirlenmiştir. Ayrıca gruplar arasındaki farkın etki büyüklüğüne bakıldığında, kontrol 1.grup ile deney 3. grup , kontrol 1.grup ile deney 4. grupları için hesaplanan etki büyüklüğü eşit olup, ($d = -0,6$) bu farkın orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Ancak Kontrol ile Deney 1 grupları için hesaplanan etki büyüklüğü ($d = -0,8$) bu farkın büyük düzeyde olduğunu göstermektedir.

Tablo 6: Eozinofil Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler

Grup	Eozinofil	F	%	Toplamlı %
Kontrol Grubu 1.Grup	Yok	4	66,6	66,6
	hafif	2	33,3	100,0
	Orta	0		
	şiddetli	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 2. Grup	Yok	5	83,3	83,3
	hafif	1	16,6	100,0
	Orta	0		
	şiddetli	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 3. Grup	Yok	5	83,3	83,3
	hafif	1	16,6	100,0
	Orta	0		
	şiddetli	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 4. Grup	Yok	5	83,3	83,3
	hafif	1	16,6	100,0
	Orta	0		
	şiddetli	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	



Grafik 3: Eozinofil Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği

Eozinofil değerleri incelendiğinde, kontrol grubunun %66,6'sının eozinofil değerlerinde artış 0: yok olarak değerlendirilirken, %33,3'ünde ise hafif bir artış meydana geldiği görülmektedir. Tüm deney gruplarının %83,3'ünün eozinofil değerlerinde artış 0: yok olarak değerlendirilirken , %16,6'sında hafif bir artış oluştuğu görülmektedir.

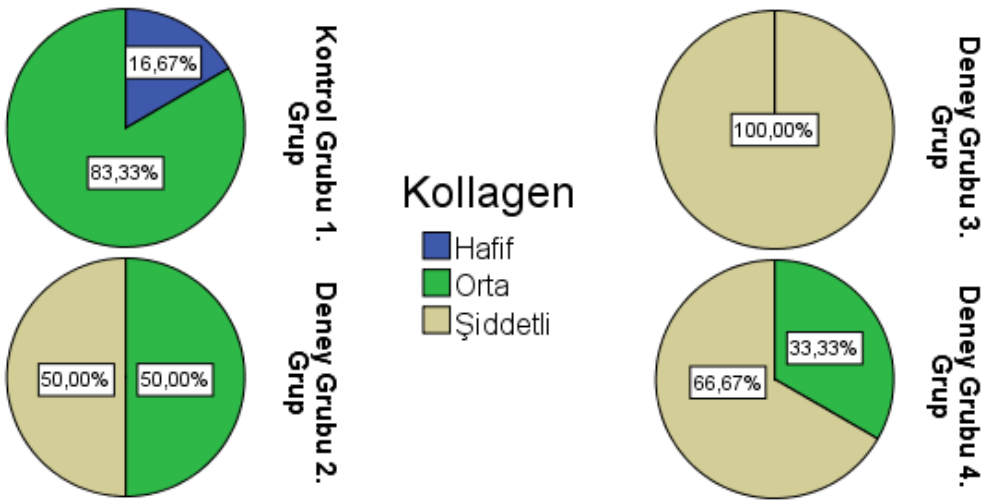
Tablo 7: Eozinofil Değerlerin İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları

Gruplar	**N**	**Sıra Ortalaması**	**sd**	x^2	**p**
Kontrol Grubu 1.Grup	6	14,00			
Deney Grubu 2. Grup	6	12,00			
Deney Grubu 3. Grup	6	12,00	3	0,726	0,867
Deney Grubu 4. Grup	6	12,00			

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, dört grubun eozinofil değerleri arasında fark olup olmadığını görmek için yapılan Kruskal-Wallis testine göre, grupların eozinofil değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir [$x^2_{(3)} = 0,72$, $p > 0,05$].

Tablo 8: Kolagen Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler

Grup	Kollagen	F	%	Toplamlı %
Kontrol Grubu 1.Grup	Yok	0		
	hafif	1	16,6	16,6
	orta	5	83,3	100,0
	Şiddetli	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 2. Grup	yok	0		
	hafif	0		
	orta	3	50,0	50,0
	şiddetli	3	50,0	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 3. Grup	yok	0		
	hafif	0		
	orta	0		
	şiddetli	6	100,0	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 4. Grup	yok	0		
	hafif	0		
	orta	2	33,3	33,3
	şiddetli	4	66,6	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	



Grafik 4: Kolagen Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği

Kolagen değerlerine ilişkin grafikler incelendiğinde, kontrol grubunun %16,6'sının kolagen değerlerinde hafif artış olduğu görülürken, %83,3'ünde orta düzeyde artış olduğu görülmektedir. 2. Gruba bakıldığında, grubun yarısının kolagen değerlerinde orta düzeyde bir artış görülürken, grubun diğer yarısında şiddetli olduğu görülmektedir. Üçüncü grupta ise, deneklerin tamamının kolagen değerlerinin şiddetli olduğu belirlenmiştir. Son olarak, dördüncü grubun %33,3'ünün kolagen değerlerinde orta düzeyde bir artış görülürken, %66,6'sında şiddetli olduğu belirlenmiştir.

Tablo 9: Kollagen Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları

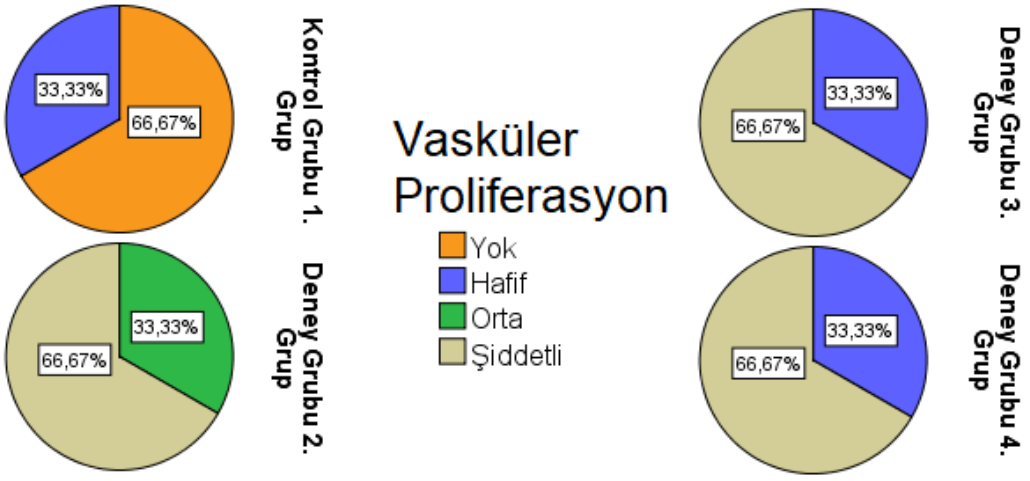
Gruplar	**N**	**Sıra Ortalaması**	**sd**	x^2	**p**	**Anlamlı Fark**
Kontrol Grubu 1.Grup	6	5,58	3	12,613	0,006*	1.Grup-2.Grup**
Deney Grubu 2. Grup	6	12,25				1.Grup-3.Grup**
Deney Grubu 3. Grup	6	18,00				1.Grup – 4.Grup**
Deney Grubu 4. Grup	6	14,17				

* Kruskal Wallis testi ** Mann Whitney U testi anlamlı farklılığı gösterir.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, dört grubun kolagen değerleri arasında fark olup olmadığını görmek için yapılan Kruskal-Wallis testine göre, grupların kolagen değerleri arasında anlamlı fark gözlenmiştir [$x^2_{(3)} = 12,61$, $p < 0,05$]. Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonunda bu farkın, 1. grup ile 2. grup, 1. grup ile 3. grup ve 1. grup ile 4.grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonunda bu farkın, 1. grup ile 3. grup arasında 0,01 anlamlılık düzeyi ile 1. grup ile 2. grup ve 1. grup ile 4. grup grupları arasında 0,05 anlamlılık düzeyi ile gerçekleştiği belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farkın etki büyüklüğüne bakıldığında, 1. grup ile 2. grup ve 1. grup ile 4. grupları için hesaplanan etki büyüklüğü sırasıyla, (d = -0,6 ve d = 0,7) bu farkın orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Ancak Kontrol ile Deney 2 grupları için hesaplanan etki büyüklüğü (d = -0,9) bu farkın neredeyse çok büyük düzeyde olduğunu göstermektedir.

Tablo 10: Vasküler Proliferasyon Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler

Grup	Vasküler Proliferasyon	f	%	Toplamlı %
Kontrol Grubu 1.Grup	yok	4	66,6	66,6
	hafif	2	33,3	100,0
	orta	0		
	şiddetli	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 2. Grup	yok	0		
	hafif	0		
	orta	2	33,3	33,3
	şiddetli	4	66,6	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 3. Grup	yok	0		
	hafif	2	33,3	33,3
	orta	0		
	Şiddetli	4	66,6	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 4. Grup	yok	0		
	hafif	2	33,3	33,3
	orta	0		
	Şiddetli	4	66,6	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	



Grafik 5: Vasküler Proliferasyon Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği

Yukarıdaki grafikler incelendiğinde, kontrol grubunun %66,6'sının vasküler proliferasyon değerlerinde artış 0: yok olarak değerlendirilirken, %33,3'ünde hafif bir artış olduğu görülmektedir. 2. gruba bakıldığında, grubun %33,3'ünün vasküler proliferasyon değerlerinde orta düzeyde bir artış görülürken, %66,6'sında şiddetli olduğu görülmektedir. Üçüncü ve dördüncü gruplarda ise, deneklerin %33,3'ünün vasküler proliferasyon değerlerinde hafif bir artış meydana geldiği, deneklerin büyük çoğunluğunda (%66,6) ise şiddetli olduğu görülmektedir.

Tablo 11: Vasküler Proliferasyon Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis

Analiz Sonuçları

Gruplar	**N**	**Sıra Ortalaması**	**sd**	x^2	**p**	**Anlamlı Fark**
Kontrol Grubu 1.Grup	6	4,17	3	13,152	0,004*	
Deney Grubu 2. Grup	6	16,17				1.Grup – 2. Grup**
Deney Grubu 3. Grup	6	14,83				1.Grup – 3. Grup**
Deney Grubu 4. Grup	6	14,83				1.Grup – 4. Grup**

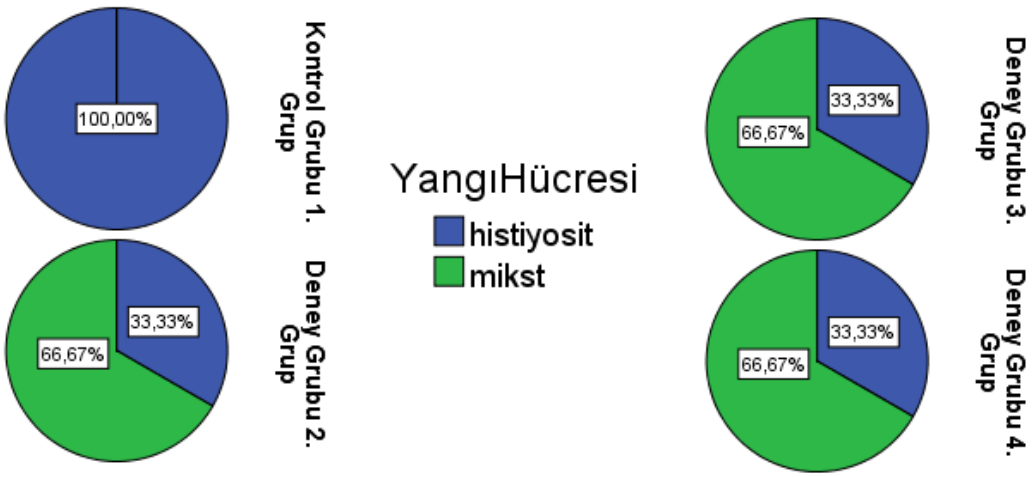
* Kruskal Wallis testi ** Mann Whitney U testi anlamlı farklılığı gösterir.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, dört grubun vasküler proliferasyon değerleri arasında fark olup olmadığını görmek için yapılan Kruskal-Wallis testine göre, grupların vasküler proliferasyon değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir [$x^2_{(3)}$ = 13,15 p < 0,05]. Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonunda bu farkın, 1. grup ve 2. grup , 1. grup ve 3. grup ve 1. grup ve 4. grup grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonunda bu farkın, tüm gruplar arasında 0,01 anlamlılık düzeyi ile gerçekleştiği belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farkın etki büyüklüğüne bakıldığında, 1. grup ile 3. grup , 1. grup ile 4. grup için hesaplanan etki büyüklüğü eşit olup, (d = -0,8) bu farkın

büyük düzeyde olduğunu göstermektedir. Ancak 1. grup ile 2. grup için hesaplanan etki büyüklüğü (d = -0,9) bu farkın biraz daha büyük düzeyde olduğunu göstermektedir.

Tablo 12: Yangı Hücresi Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler

Grup	Yangı Hücresi	f	%	Toplamlı %
Kontrol Grubu 1.Grup	Histiyosit	6	100,0	100,0
	Mikst	0		
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 2. Grup	Histiyosit	2	33,3	33,3
	Mikst	4	66,6	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 3. Grup	Histiyosit	2	33,3	33,3
	Mikst	4	66,6	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	
Deney Grubu 4. Grup	Histiyosit	2	33,3	33,3
	Mikst	4	66,6	100,0
	Toplam	**6**	**100,0**	



Grafik 6: Yangı Hücresi Değerlerine İlişkin Betimsel Analizler Pasta Grafiği

Yukarıdaki grafikler incelendiğinde, kontrol grubunun tamamının yangı hücresinin histiyositten oluştuğu görülmektedir. Tüm deney gruplarının %33,3'ünün yangı hücrelerinin histiyosit olduğu görülürken, %66,6'sında mikst olduğu görülmektedir.

Tablo 13: Yangı Hücresi Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları

Gruplar	**N**	**Sıra Ortalaması**	**sd**	x^2	**p**
Kontrol Grubu 1.Grup	6	6,50	3	7,667	0,053
Deney Grubu 2. Grup	6	14,50			
Deney Grubu 3. Grup	6	14,50			
Deney Grubu 4. Grup	6	14,50			

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, dört grubun yangı hücreleri arasında fark olup olmadığını görmek için yapılan Kruskal-Wallis testine göre, grupların yangı hücreleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir [$x^2_{(3)} = 7,66$, $p > 0,05$].

Tablo 14: Kapsül Kalınlığı Değerlerine İlişkin Kruskal Wallis Analiz Sonuçları

Gruplar	**N**	**Sıra Ortalaması**	**sd**	x^2	**P**	**Anlamlı Fark**
Kontrol Grubu 1.Grup	6	3,92	3	12,527	0,006*	
Deney Grubu 2. Grup	6	14,00				1.grup–2. grup**
Deney Grubu 3. Grup	6	17,33				1.grup – 3.grup**
Deney Grubu 4. Grup	6	14,75				1.grup – 4.grup**

* Kruskal Wallis testi ** Mann Whitney U testi anlamlı farklılığı gösterir.

Kapsül kalınlığı değerleri 6 farklı bölgeden ölçülerek bu değerler kaydedilmiştir. Sonrasında ortanca değer hesap edilerek her bir deneğe ilişkin kapsül kalınlık değeri elde edilmiş ve kapsül kalınlıklarının karşılaştırılması amacı ile yorumlamada kullanılmıştır.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, dört grubun kapsül kalınlığı değerleri arasında fark olup olmadığını görmek için yapılan Kruskal-Wallis testine göre, grupların kapsül kalınlığı değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir [$x^2_{(3)} = 12{,}52$ $p < 0{,}05$]. Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonunda bu farkın, 1. grup ile 2. grup , 1. grup ile 3. grup ve 1. grup ve 4. grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Tüm gruplar için hesaplanan etki büyüklüğü eşit olup, ($d = -0{,}8$) bu farkın büyük düzeyde olduğunu göstermektedir.

8. TARTIŞMA

Günümüz plastik cerrahi pratiğinde meme augmentasyonu ve mastektomi sonrası protez ile meme rekonstrüksiyonu sıkça yapılan cerrahi prosedürlerdendir. Kapsül kontraktürü geç dönemde protez kullanılan hastalarda görülen önemli bir komplikasyondur. Bu komplikasyon hem estetik görüntüye zarar vermekte hem de hasta konforunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu komlikasyonun önüne geçmek amacıyla klinikte yapılmış çok sayıda çalışma bulunmakta olup, henüz cerrahi haricinde bir tedavi protokolü yoktur. Sıçanlarda yaptığımız bu deneysel çalışmada hrEGF' ün kapsül kontraksiyonu üzerine olan etkisinin araştırılmıştır. Çalışmada incelenen kollajen yoğunluğu, nötrofil yoğunluğu, vasküler proliferasyon ve kapsül kalınlığı parametreleri kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı fark bulunmuşken, deney grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda kullandığımız ajan hrEGF olup literatürde çok sayıda farklı ajanlar kullanılmıştır. Bunlardan biri de antiadezyon ajanlarıdır. Antiadezyon ajanları klinik pratikte sık kullanılan ajanlardandır. Bunlar genellikle el cerrahisi, birtakım ortopedik cerrahilerde, genel cerrahi ve jinekoloji hekimleri tarafından kullanılmaktadır. Kapsül kontraksiyonunda kullanımları ise deneysel düzeyde olup konu ile ilişkili birkaç çalışma bulunmaktadır. Shin ve arkadaşları tarafından 2012'de yayınlanmış çalışmada bir antiadezyon bariyer solüsyonu (AABS) olan Guardix'in Yeni Zelanda albino tavşanlarında kapsül kontraksiyonuna etkisi araştırılmıştır. Guardix içeriğinde sodyum hiyalüronat ve sodyum karboksimetil selüloz içeren çözünebilir bir solüsyondur[6]. Bu solüsyon transparan ve hafif visköz bir karışımdır[55]. İyileşme sürecinde implant ile doku arasında bir bariyer oluşturmaktadır. Tavşanların dorsumunda 5 cm'lik bir insizyon yapılarak latissimus dorsi kasının altına 5x5x1 cm'lik kohesive pürtüksüz dizayn edilmiş silikon implantlar, deney grubunda 2 ml AABS ile birlikte yerleştirilmiş, kontrol grubunda ise implant 2 ml saline ile birlikte yerleştirilmiştir. 2 ay takip sonrasında tavşanlar tomografi görüntüleri alındıktan sonra sakrifiye edilerek kapsül kalınlığı ve histolojik özellikleri incelenmiştir. Gross bakıda ve tomografik incelemede gruplar arasında anlamlı fark izlenmezken, kapsül kalınlığının deney grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Çalışmada kapsül kontraksiyonunda önemli rol olan hücre olan

miyofibroblast düzeyleri deney grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. AABS ayrıca hematom ve seroma oluşumunu da azaltarak kapsül kontraksiyonu oluşumu azalttığı düşünülmektedir. Benzer çalışma Lee ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanmış ve çalışmada sıçanlarda AABS ve fibrin kullanılarak kapsül kontraksiyonuna etkisi araştırılmıştır[55]. AABS olarak sodyum hiyalüronat ve karboksimetilselüloz kullanılmıştır[55]. Kontrol grubunda 0,1 ml saline implantasyon esnasında kulanılırken, deney gruplarında ise bir gruba AAA, bir gruba AABS + fibrin, bir diğer gruba ise sadece fibrin kullanılarak implantasyon gerçekleştiriliyor. Çalışmada deney gruplarında kapsül kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı bir şekide azaldığı görülüyor. Deney gruplarında ise aralarında kapsül kalınlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. MMP-1 ve tip-1 kolajen düzeyleri deney gruplarında anlamlı bir şekilde az olduğu görülmüştür. Fakat deney grupları arasında tip-1 kolajen düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Park ve arkadaşları tarafından tavşanlarda yapılan bir çalışmada AABS (Guardix-SG)kullanılarak kapsül kontraksiyonuna etksi araştırılmıştır[3]. Bu çalışmada tavşanların dorsumunda sağ ve sol tarafta implantasyon için poşlar oluşturularak bir tarafa Guardix-SG, diğer tarafa ise eşit miktarda saline verilerek 6 ay sonra kapsül içi basınç ölçülmüş ve kapsülün histopatolojik yapısı değerlendirilmiştir[3]. Kontrol grubunda kapsül içi basıncı istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve kapsül kalınlığının anlamlı bir şekilde artış olduğu gözlemlenmiştir[3].

Lew ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada AABS kullanarak oluşturdukları rat modelinde kapsül kontraksiyonunu değerlendirmişlerdir[8]. Deney grubunda bir adet silikon bloğu sıçan dorsumuna kas altına 0,1 ml AABS ile birlikte implante ederlerken,kontrol grubunda ise 0,1 ml salin ile implantasyon yapılmıştır. Çalışmada inflamatuar hücre sayısının deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde az olduğu ve kapsül kalınlığının kontrol grubunda anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür[8].

Ekstraselüler matriks degredasyonu matriks metalloproteinazları (MMP) tarafından yapılmakta olup,regülasyonunda doku matriks metalloproteinaz inhibitörleri (TIMPs) görev almaktadır[55]. Ulrich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MMP-2, TIMP-1 ve TIMP-2 kan düzeyleri kapsül kontraksiyonu olan hastalarda yüksek olarak

ölçmüşlerdir[55]. Çalışmamızda bu parametreler incelenmemiş olup ilerleyen çalışmalarda hrEGF etkisinin daha objektik değerlendirilmesinde kullanılan bir parametre olarak kullanılabilir.

Bir takım çalışmalarda inflamasyonun önemli yolaklarından olan sikloksijenaz yolağı üzerinde durulmuş ve kapsül kontraksiyonu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Lökotrienler, 5-sikloksijenaz enzimi yoluyla oluşan araşidonik asit metabolitleridir. Bir takım allerjen ve uyaranlar sonrasında aktive olan hücreler tarafından üretilirler. Kapsül kontraksiyonu da bir çeşit inflamatuar bir reaksiyon olması nedeniyle, kapsül kontraksiyonuna etkisinin araştırılması amacıyla 2015 yılında Graf ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lökotrien antagonistleri kullanılarak bir çalışma düzenlenmiştir. Klinik kullanımda lökotrien antagonistleri astım tedavisinde ilk kez kullanılmış olup, ilk kez FDA (United States Food and Drug Administration) tarafından zafirlukast onay almıştır[56]. Zafirlukastın advers etki olarak baş ağrısı, burun akıntısı ve karaciğer enzim yüksekliği yaptığı görülmüş; ancak plasebo gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı bulunmamıştır[56]. Zafirlukastın yara iyileşmesi üzerine olan etkisi koinsidental olarak tespit edilmiş olup, astım tedavisi alan hastaların skarlarındaki pigmentasyonun gerilediği görülmüştür. Zafirlukast kullanımında advers etki olarak ilerleyen dönmelerde karaciğer yetmezlikleri görülmesi üzerine bir başka lökotrien antagonisti olan montelukast (singulair) üretilmiş ve kullanılmıştır[56]. Montelukastın advers etkileri genellikle baş ağrısı, öksürük, karın ağrısı ve karaciğer enzim yüksekliğidir. Karaciğer enzim yüksekliği motelukastta da zafirlukastta olduğu gibi mevcut olup plasebo grubu ile benzer bulunmuştur. Graf ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada montelukastın kapsül kontraksiyonuna etkisi incelenmiştir. Çalışma klinik çalışma olup meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tedavi grubunda hastalar postoperatif 7.günden itibaren her gün bir tablet montelukast, 3 ay boyunca kullanmışlardır. Hastalarda karaciğer enzim düzeylerine preop ve postop her ay düzenli bakılmıştır. Çalışmada profilaktik montelukast kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kapsül kontraksiyonun azalttığı görülmüştür[56].

Bastos ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada zafirlukastın kapsül kontraksiyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışmada pürtüklü ve pürtüksüz silikon implantlar kullanılmıştır. Sıçan dorsumu sağ ve solunda ortak insizyondan poşlar

oluşturularak sağ tarafa pürtüksüz, sol tarafa ise pürtüklü implant yerleştirilmiştir. Kontrol grubunda serum fizyolojik, deney grubunun birinde 1,25 mg/kg zafirlukast , diğerinde ise 5 mg/kg zafirlukast intraperitoneal olarak hergün uygulanmıştır. 90 gün sonra sıçanlar incelenmek üzere sakrifiye edilmiştir. Çalışmada pürtüklü implant kullanılan sıçanlarda, deney gruplarında kapsül kalınlığının ve kollojen düzeylerinin azaldığı görülmüştür; ancak aynı sonuç pürtüksüz implant kullanılan deney gruplarında görülmemiştir[57]. Bastus tarafından yapılan başka benzer bir çalışmada basınç dönüştürücü ve signal güçlendirici kullanılarak kapsül içi basınç ölçülmüştür[58]. Çalışmada ratlarda zafirlukast kullanımının kapsül içi basınca etkisi değerlendirilmiştir[58]. 2.2 cm genişlikte yuvarlak pürtüklü ve pürtüksüz implantlar sıçan dorsumunda ortak insizyondan sağ ve sola poşlar açılıp implante edilerek 4 gruba ayrılmışlardır. 1. kontrol grubunda sadece impant yerleştirilirken, 2. kontrol grubunda implant yerleştirildikten sonra intraperitoneal izotonik infiltrasyonu 90 gün boyunca her gün uygulanmıştır. 1. deney grubunda 90 gün boyunca her gün 1,25 mg/kg zafirlukast, 2. deney grubunda ise 5 mg/kg zafirlukast intraperitonel uygulanmıştır. Basınç dönüştürücü ve signal güçlendirici kullanılarak kapsül içi basınç ölçülmüştür. Çalışmada sadece kontrol 1 ve 2. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Grella ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalardan elde edilen kapsüller homojenize edilerek lökotrien reseptör ekspresyonuna bakılmıştır[59]. Çalışmada protezlerini daha büyük protez ile değiştirmek için başvuran hastalar kontrol grubu olarak değerlendirilirken, Baker grade 3-4 kapsül kontraksiyonu olan hastalar ise deney grubu olarak değerlendirilmiştir. Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla lökotrien reseptör ekspresyon düzeyinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Çalışmada lökotrien reseptör ekspresyonunun makrofaj ve miyofibroblastlarda arttığı ve kapsül kontraksiyonunda rol aldığı, bunun da anormal kolajen üretimine ve fibrozise yol açtığı belirtilmiştir. Miyofibroblastlar ekstraselüller matriks üretimini artırarak kapsül kalınlığını artırmaktadır.

Spano tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada, 20x2 mm sirküler disk şeklinde pürtüklü implantların dorsumda panniculs carnosus kası altına implantasyonu sonrasında deney grubunda sularına günlük 10 mg/kg zafirlukast,75 gün boyunca verilmiş olup kontrol grubunda ise sadece su konulmuştur. Deney grubunda kapsül

kalınlığının anlamlı olarak azaldığını gözlemlemişlerdir[60]. Ayrıca fibroblastlar tarafından kollojen crosslinking düzeyini azalttığı, lenfosit/monosit kemotaksisini ve vasküler dansiteyi istatiksel olarak azalttığı görülmüştür[60].

Grella ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalardan elde edilen kapsüller homojenize edilerek lökotrien reseptör ekspresyonuna bakılmıştır. Çalışmada protezlerini daha büyük protez ile değiştirmek için başvuran hastalar kontrol grubu olarak değerlenirilirken, Baker grade 3-4 kapsül kontraksiyonu olan hastalar ise deney grubu olarak değerlendirilmiştir. Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla lökotrien reseptör ekspresyon düzeyinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür[59]. Çalışmada lökotrien reseptör ekspresyonunun makrofaj ve miyofibroblastlarda arttığı ve kapsül kontraksiyonunda rol aldığı, bunun da anormal kolajen üretimine ve fibrozise yol açtığı belirtilmiştir[59]. Miyofibroblastlar ekstraselüller matriks üretimini artırarak kapsül kalınlığını artırmaktadır. Montelukast lökotrien D4 (LTD4)'ü inhibe ederek etki gösterir. Huang ve arkadaşları meme implantasyonu yapılan ve kapsül kontraksiyonu gelişen ya da kapsül kontraksiyon öyküsü olan hastalarda 10 mg montelukast 90 gün boyunca günde bir tablet kullandırmışlar ve günde iki defa masaj yaptırarak takip etmişlerdir. Telefonla hastaları sorgularak değerlendirmişlerdir. Çalışmada Baker skoru 3'ün altında olan hastalarda Baker skoru 3-4 olan hastalara göre anlamlı olarak kapsül kontraksiyonu ve bağlamındaki şikayetlerde daha iyi iyileşme görülmüştür[61]. Çalışmada montelukastın profilaktik kullanımı önerilmekte ve cerrahi gerekliliği azalttığı belirtilmektedir[61]. Lizil oksidaz enzimi ekstraselüler matriksde kolajen ve elastinin sentezinde cross bağların oluşmasını sağlayan enzimdir[62]. Poh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lizil oksidaz enzimin kapsül kontraksiyonu ile ilişkisini incelemişlerdir[62]. Çalışmada Baker grade 3 ve 4 kapsül kontraksiyon nedeniyle opere edilen hastalardan elde edilen kapsül örnekleri kullanılmıştır. Çalışmada Baker grade 3 olan hastalarda tip 1 kolajen,tip 2 kolajen ve elastin düzeylerinin Baker grade 4 olan hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür. Tip 1 kolajenin grade 3 hastalarda implant-doku temas noktasında bulunduğu ve grade 4 kontraksiyonlu hastalarda ise neredeyse hiç bulunmadığı belirtiliyor. Ayrıca lizil oksidaz ekspresyonunun yine iç tabakada ve özellikle de grade 3 kapsül kontraksiyonu olan hastalarda daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Momeni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bilateral mastektomi yapılan, iki aşamalı rekonstrüksiyon planlanan ve tek taraflı radyoterapi alan hastalarda ekspanderın kalıcı protez ile değişimi sırasında her iki memeden kapsül örnekleri alınmış ve bir fibroblast subgrubu olan CD26 pozitif fibroblastlar incelenmiştir[63]. CD26+ fibroblastlar skar formasyonunu indüklemekte ve radyasyon ile indüklenmiş kontraksiyonlarda rol aldığı düşünülmektedir. CD26 ayrıca dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) olarak da bilinmekte ve DPP-4 inhibitörleri olan vildagliptin ve sitagliptin diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmada radyoterapi alan tarafta oluşan kapsül kalınlığının karşı tarafa kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Yine CD26+ fibroblast sayısının ve vimentin düzeyinin radyoterapi alan tarafta anlamlı olarak arttığı incelenmiştir. Gelecek çalışmalarda CD26 + (DPP4) inhibitörleri olan vildagliptin veya sitagliptinile kaplı implantlar üretilerek özellikle radyoterapi alacak hastalarda etkin bir seçenek olabilir. Bu çalışmaya benzer şekilde yaptığımız çalışamada etkin olduğunun görülmesi halinde hrEGF ile kaplı implantların üretimi ve bunların önce sıçanlarda ileri çalışmalarının yapılması hedeflendi. Ancak hrEGF' ün elde edilen istatistik verilerde anlamlı fark olmaması incelendiğinde başta ilaç dozu ve uygulama sıklığı düzenlemesi gerekebilir. İlaç dozu olarak alınan doz miktarları sıçanlarda başka amaçlar için uygulanan doz miktarları baz alınarak belirlenmiş ve uygulama sıklığı olarak da klinik uygulama sıklığı göz önünde bulundurulmuştur. Ancak başka bir çalışmada doz artırımı ya da uygulama sıklığının artırılması değerlendirilebilir. Ayrıca çalışmamızda en yüksek sıklıklar verilen 4.grupta son ilaç dozu uygulamasında 2 gün sonra sıçanlar sakrifiye edilerek incelenmiş olup çalımanın süresi artırılarak bu süre uzatılabilir.

Fibroblastlar membran düzeylerinde barındırdıkları bir membran proteini olan CD90 sayesinde uyarıları alarak miyofibroblastlara farklılaşmaktadır[64]. Eğer CD90 eksikliği varsa profibrotik koşullarda bile fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşemezler. Hansen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada radyoterapinin fibroblastlardaki CD90 ekspresyonunu artıdığı ve böylece miyofibroblast transformasyonunu indüklediği hipotezini araştırmışlardır[64]. Herhangi bir nedenle operasyon yapılan toplamda 26 memeden örnek alınmıştır. Bunların 9 tanesi radyoterapi almış, 17 tanesi ise almamıştır. Çalışmada radyoterapi alan grupta diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde CD90 ekspresyonu görülmüştür. Çalışmada aynı zamanda kapsüler

fibroblastlar hücre kültüründe üretilmeye çalışılmış; ancak radyoterapi alan gruptaki hücrelerin büyüme faktörlerine dirençli olduğu görülmüştür. Bunun sebebini de radyoterapi gören fibroblastların daha ileri hücre gruplarına differansiasyonuna bağlamışlardır. Ayrıca çalışmada salinomisin adı verilen bir antiskar ajan kullanılmıştır ve bu ajanın CD90 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Salinomisin aynı zamanda gram pozitif bakteriler üzerine etkili bir antibiyotiktir ve aynı zamanda meme kanserinde kemoteröpatik ajan olarak etkinliği gösterilmiştir[64].

Hipoksi fibrogenezisi tetikleyen önemli faktörlerden biridir. Hipoksi inducible faktör-1 (HIF-1) böbreklerde hipoksik koşullarda artmakta ve fibrozise yol açmaktadır[65]. Yine akciğerlerde de ADORA2B reseptörler ekspresyonunu artırarak makrofajları aktive etmekte ve pulmoner fibrozise yol açmaktadır. Meme implantı kullanılan hastalarda da implant ile normal doku arasında bir hipoksik alan oluşmakta ve bunun da fibrozisi tetiklediği düşünülmektedir. Kuo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kapsül kontraksiyonu olan hastaların kapsül örnekleri ve normal cilt örnekleri alınmış ve HIF-1, fibronektin ve vimentin düzeyleri değerlendirilmiştir[65]. Çalışmada kapsül örneklerinde bu proteinlerin miktarlarının anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür. İleri çalışmalarda HIF-1'i sinyal yolağı ve farmakolojik ajanlar üzerinde çalışarak kapsül kontraksiyonu üzerine olan etkileri daha net aydınlatılabilir.

Sodyum 2-merkaptoetan sulfonat (mesna) disülfid bağlarını koparark dokular arasındaki bağlantıları bozan bir kimyasal ajandır[51]. Üriner traktta antineoblastik olarak ve respiratuvar sistemde mukolitik olarak kullanılmaktadır[51]. Yan etki olarak diyare, karın ağrısı, baş ağrısı ve eklem ağrıları görülmektedir[51]. Ancak topikal kullanımda yan etki profili bilinmemektedir. Ajmal ve arkadaşları tarafından tavşanlarda yapılan bir çalışmada iki adet poş oluşturularak kas altı planda 40 cc pürtüklü salin implantların yerleştirilmesi sonrasında bir tarafa %10 luk mesna solüsyonundan 10 ml verilirken diğer tarafa 10 ml saline uygulanarak poş kapatılıyor[51]. 5.ayda hayvanlar sakrifiye edilerek incelemeye alınıyor. Mesna uygulanan grupta kapsül kalınlığının ve miyofibroblastik tabakanın anlamlı olarak azaldığı görülüyor. Ayrıca çalışmada mesna uygulanan grupta kapsülün diğer gruba kıyasla daha az selüler olduğu gözlemlenmiştir.

Kapsül çevresine oluşan iskemi yara iyileşme kaskadlarını tetiklemekte ve fibrozise yol açmaktadır. Kim ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada control grubuna sıçan dorsumuna panniculus carnesus kas planı altına mini implant sadece saline verilerek yerleştirilmiştir[66]. 1. deney grupunda implantasyon sırasında embriyonik kök hücre kaynaklı endotelyal prekürsör hücreler verilirken, 2. deney grubunda hem implantasyon sırasında hem de 4. gün embiyonik kök hücre kaynaklı endotelyal prekürsör hücreler enjekte edilmiştir. Çalışmada deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kapsülün ince olduğu gözlenirken, deney grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak deney grubunda inflamatur hücre sayısının deney gruplarında artmış olduğu izlenmiştir.

Periostin osteoblast-spesifik faktör 2 olarak bilinen POSTN geni tarafından kodlanan bir ekstraselüler matriks proteinidir[67]. Bu protein ekstraselüler matriksde yer alan tip 1 kolajen ve fibronektine bağlanır ve kolajen fibrillogenezisinde görev almaktadır. Periostin bu özellikleri ile inflamasyonda ve yara iyileşmesinde rol almakla birlikte ayrıca integrin/fosfotidilinozitol 3-kinaz/AKT yolu ile tümör büyümesinde ve metastazında rol oynar[67]. Kyutoku ve arkadaşları tarafından periostinin inhibisyonu, gastrik ve meme kanserlerinde gerilemeye yol açmakta ayrıca fibröz doku oluşumunu engellemektedir[67]. Bae ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan bir çalışmada bir grupta periostin knockout olan grup, diğerinde ise periostin proteini genetik yapısı bozuk olmayan grup bulunmakta ve bu gruplarda kendi içinde iki gruba ayrılmaktadır[67]. 8 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilerek incelenmiştir. Kapsüler kalınlık, hüresel yoğunluk, tip 1 kolajen düzeyleri, miyeloperoksidaz düzeyleri, alfa-SMA ve vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ekspresyonu kontrol grubu ile kıyaslandığından anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.

Esansiyel bir aminoasit olan triptofanın indolamin 2,3-dioksijenaz enzimi ile degredasyonu CD4 ve CD8 T lenfositlerinin ve natural killer hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek T hücre immünitesinin regülasyonunu sağlar[68]. Tranilast (n-antitranilik asit) bir triptofan metaboliti olan 3-hidroksiantranilik asidin aktif sentetik bir derivasyonudur. Kang ve arkadaşları tarafından tavşanlarda yapılan bir çalışmada pürtüksüz 5x5x1 cm'lik kohesive jel implantlar panniculus carnesus kas planı altına implante ediliyor[68]. Deney grubunda postop. 1. günden itibaren 10 ml suya günlük 50 mg/kg tranilast ekleniyor. 2. ayda tavşanlar sakrifiye edilerek inceleniyor.

Çalışmada deney grubunda kapsül kalınlığı, inflamatuar hücre yoğunluğu, tip 1 ve tip 3 kolajen miktarı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunuyor.

Periprostatik kapsül oluşumunda TGF-beta radyoterapi alan ya da almayan hastalarda inflamatuar hücreleri ve fibroblastları aktive ederek santral bir rol oynamaktadır. Chung ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada bir statin grubunun bir örneği olan simvastatin kullanılmış ve kapsül üzerindeki etkileri araştırılmıştır[69]. Deney grubuda dorsumda sağ ve sola implantlar yerleştirilerek simvastatin 15 mg/kg/gün oral lavaj şeklinde hayvanlara verilmiştir. Kontrol grubuna ise sadece su verilmiştir. İmplantasyonun 1.gününde tüm sıçanlara bilateral 10 Gray dose radyoterapi uygulanmıştır. 12 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilerek incelenmiştir. Çalışmada deney grubunda connective tissue growth factor ve TGF-beta düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Peyronie hastalığı ve dupuytren kontraktürünün tedavisinde kolajenaz enzimi kullanılmaktadır. Kolajenaz enzimi clostridium histoliticumdan elde edilmektedir. Yeşiloğlu ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada kolajenaz enzimi kullanılarak kapsül kontraksiyonuna etkileri araştırılmıştır[70]. Çalışmada 4 grup oluşturulmuştur. 1. grup sham grubu olup implant üzerine ve altına izotonik enjeksiyonu yapılmıştır. 2. grupta 150 internasyonal ünite (IU), 3.grupta 300 IU ve 4.grupta ise 600 IU kolajenaz enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışmada kapsül kalınlığı açısında 300 IU ve 600 IU kolajenaz enjeksiyonu yapılan gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, her iki grup sham grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak ince değerlendirilmiştir. 150 IU kolajenaz verilen grup, sham grubu ile kıyaslandığından kapsül kalınlıkları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Tüm gruplar arasında vasküler dansite açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sham grubu ile kıyaslandığından 600 IU kolajenaz verilen grupta anlamlı olarak fibroblast sayısında azalma görülmüştür.

Periprostatik kontrakte kapsüler dokudan elde edilen örneklerde TNF-alfa gene ekspresyonunun kontrakte olmayanlara göre artmış olduğu görülmüştür[71]. TNF-alfa fibroblastlarda kolajenaz sentezini indükler ve cilt fibroblastlarında tip 1 kolajen gen ekspresyonunu inhibe eder. Tan ve arkadaşlarının yaptıkları klinik çalışmada TNF-alfa ekspresyonunun Baker sınıflaması ile anlamlı olarak korele olduğu görülmüştür[71].

Çalışmada ayrıca kolajen tip 3-alfa1 gen ekspresyonunun kapsülde grade yükseldikçe azaldığı görülmüştür.

Ekstraselüler matriks sentezi ve degredeasyonu arasındaki imbalans kaspüler kontraksiyona yol açmaktadır. Ekstraselüler matriks degredasyon işleminde MMPaz'lar görev almaktadır. Doku matriks metalloproteinaz inhibtörleri de regülasyonda görev alır. Chitosin bir antiadezyon ajandır. İçeriğinde karboksimetilkitin bulunmaktadır[72]. Gram pozitif bakteriler üzerinde bakteriyostatik etki göstermekte, epitelyal ve endotelyal hücre proliferasyonunu artırmakta, fibroblast proliferasyonunu ise azaltmaktadır[72]. Hemostatik etkisi bulunmakta ve lumbrikan özelliği ile doku adezyonunu azaltmaktadır. Li ve arkadaşları tarafından medikal chitosin kullanılarak kapsül kontraksiyonun etkisinin araştırıldığı tavşanlarda yapılan bir çalışmada implantlar pektoral kas altına implante edilmiştir[72]. Çalışmada kapsül kalınlığının ve TIMP-1(tissue matriksmetalloproteinaz inhibtör), TIMP-2 düzeylerini deney grubunda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.

Kapsüler kontraksiyonun sebeplerinden birisi de kullanılan implant materyali dışındaki yabancı maddelerdir. Mladick no-touch tekniği ile kapsüler kontraksiyon oranlarının belirgin olarak azalttığını göstermiştir[2]. Pudra klinik kulllanımda plevral aralıkta fibrozis oluşturmak için kullanılmaktadır. Cerrahi prosedürlerde kullanlan eldivenlerde yer alan pudra da benzer mekanizma ile implant poşuna geçebilir ve fibrozisi tetikleyebilir. Chandler tarafından yapılan bir çalışmada sekonder operasyon sırasında aldıkları kapsül örneklerini incelemişler ve hastaların %85' inde pudraya rastlamışlardır[2]. Çalışmada pudra ve kapsül kontraksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

Bakker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada augmentasyon mamoplasti yapılmış olan hastalardan aldıkları kapsül örneklerinde iç tabakanın yapısını incelemişlerdir[73]. Çalışmada Baker grade-4 kapsül kalınlıklarının Baker grade-1 olanlara göre 3.3 kat daha kalın olduğu görülüyor. Literatürde iç tabaka psödoepitelyal ya da sinovyal metaplazi benzeri tabaka olarak adlandırılmaktadır. Çalışmada tüm kapsüllerde sitokeratin bulunmamış olup, CD-68+ ve vimentin gözlenmiştir. Çalışmada iç tabakanın epitelyal benzeri metaplaziden ziyade sinovyal metaplazi benzeri yapıda olduğu değerlendirilmiştir.

Histamin kollojen oluşumunu tetiklemektedir. Histamin reseptörü (HR) 1 ve 2' nin blokasyonu bu oluşumu engellemektedir[74]. Ji ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada HR-2 inhibitörü olan roxatidinin kapsül kontraksiyonu üzerine olan etkileri araştırılmıştır[74]. Çalışmada roxatidinin makrofajlardan proinflamatuar sitokin salınımını anlamlı olarak azaltmıştır. Roxatidine makrofaj aktivasyonunu NF-Kb ve p38/MAPK sinyal yolaklarını suprese ederek inhibe etmektedir. Ancak çalışmada roxatidinin fibroblastlar üzerinde makrofajlarınkine benzer etkisi izlenmemiştir.

Radyoterapi alan hastalarda hiperbarik oksijen tedavisinin kapsül kalınlığına olan etkisi çalışılmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi radyoterapi verilen doku ile normal doku arasında bir oksijen gradienti oluşturur ve anjiogenezisi tetikler[75]. Bu da kapsül kalınlığını azaltır. Çalışmamızda deney gruplarında vaskülarizasyon artmıştır ancak, mevcut inflamasyonun daha şiddetli olması kapsül kalınlığını artırarak süreci olumsuz etkilemiştir.

Justin ve arkadaşları tarafından tavşanlarda yapılan deneysel çalışmada fotokemikal doku passivasyon tedavisi ile kapsül kontraksiyonu değerlendirilmiş ve kapsül kalınlıklarının laser tedavisi alan grupta daha ince olduğu gösterilmiştir[76]. Düşük seviye laser tedavileri yara iyileşmesinde, skarların azaltılmasında, lenfödem tedavisinde, estetik cilt terapilerinde ve inflamatuar bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Azimi ve arkadaşları laser tedavisinin kapsül kontraksiyonu üzerine olan etkilerini araştırdıkları klinik çalışmada laser tedavisinin kapsül kontraksiyonu üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir[77].

Prantl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum hyalüronan düzeyleri ile kapsül kontraksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır[32]. Çalışmaya pürtüksüz silikon meme implantı kullanılan ve farklı seviyede kapsül kontraksiyonu gelişen 25 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise meme redüksiyonu için başvuran 20 hasta değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında kapsül konraksiyonu olan grupta serum hyalüronan düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma kapsül kontraksiyonu olan hastalarda serum hyalüronan düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Serum hyalüronan düzeyleri gelecekte bize kapsül kontraksiyonu riski yüksek olan hastaları

değerlendirmede bir marker olarak yardımcı olabilir. Burada da sıçanlarda hyalüronan düzeylerine bakılarak hrEGF etkinliği değerlendirilebilir.

Camarana ve arkadaşlarının implant yerleştirilen sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada elektrostimülasyon uygulayarak kapsül kontraksiyonu üzerine etkilerini araştırmışlardır[78]. Çalışmada 300 mV elektriksel uyarının kapsül formasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir.

Chiuan ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptıkları çalışmada tavşanların sağ ve sol uyluk bölgesine implant yerleştirilmesi sonrasında sağ tarafa günlük, 6 hafta boyunca non-invazive şok dalga tedavisi uygulanıyor[79]. Sonrasında MR görüntülemesi alınıyor ve sakrifiye edilerek patolojik inceleme yapılıyor. Çalışmada deney grubunun kapsül kalınlığının daha kalın olduğu ; ancak miksoid değişikliğin izlendiği ve kolajen depozisyonunun azaldığı gözlenmiştir. Yani şok dalgalarının skar formasyonunu değiştirdiklerini öne sürmüşlerdir.

Diehm ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada 1. grup implantasyon yapılan ve radyoterapi verilmeyen, 2. grup radyoterapi verilen ancak kolajenaz verilmeyen ve 3. grup radyoterapi verilen ve implantasyonun 120.gününde kolajenaz infiltrasyonu yapılan gruplardan oluşmaktadır[80]. Kolajenaz uygulamasından 10 gün sonra MR görüntüleri alınarak hayvanlar sakrifiye edilerek inceleniyor. Çalışmada radyoterapi verilen ve kolajenaz ile tedavi edilen grupta tedavi almayan grupla kıyaslandığında kapsül kalınlığı histolojik ve MR görüntüsü açısından anlamlı olarak ince olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda radyoterapi alan sıçanlarda her grupta bir sıçanda cilt ülserasyonu gelişti. Çalışmada radyoterapi implantasyonu hemen takiben ve 1 hafta sonra olmak üzere 2 dozda verildi. Radyoterapiye bağlı henüz hrEGF verilmeden oluşan bu ülserasyonun nedeni silikon bloğun yerleştirilmesi amacıyla açılan poşa hem dekole etme işleminin hem de radyoterapinin eş zamanlı yapılması sonucu ciltte dolaşım bozukluğu oluşturması gösterilebilir. Burada ülserasyon riskini azaltmak için implantasyondan sonra radyoterapi verilmeye 1 hafta sonra başlanması bu risk azaltabilir.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Plastik cerrahi pratiğinde meme kanseri nedeniyle mastektomi sonrasında implant ile meme rekonstruksiyonu uygulanabilmekte ve bu cerrahi prosedür hasta bilincinin artmasıyla birlikte gittikçe artmaktadır. Meme kanseri olgularında adjuvan ya da neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapi uygulamaları endikasyon gerekliliği durumunda uygulanabilmekte ve bu da implant ile meme rekonstruksiyonu planlanan hastalarda bir takım problemleri de beraberinde getirmektedir. Bunlardan bir tanesi son derece önem arz eden kapsül kontraksiyonu komplikasyonudur. Bu durum hastaların yaşam standartlarını önemli ölçüde olumsuz etkilemekte ve implantın ekspozisyonu ve sonrasında çıkarılmasına kadar giden süreci tetiklemektedir. Uzun yıllardır literatürde bu konuda yapılmış birçok çalışma bulunmakla birlikte kapsül kontraksiyonu oluşumunu engelleyen ya da tedavi eden bir medikal tedavi protokolü henüz oluşturulmamıştır.

Bu çalışmada da bir kronik inflamasyon olan kapsül reaksiyonuna bağlı gelişen kapsül kontraksiyonu azaltmak amacıyla EGF kullanılarak kronik inflamasyonun insan rekombinant EGF aracılı azalmasına bağlı kapsül kontraksiyonunun da azalacağı düşünülmüştür.

Araştırmada dört farklı grubun kronik yangı, nötrofil, eozinofil, kollagen, vasküler proliferasyon, yangı hücresi ve kapsül kalınlığı ölçüm değerleri incelenerek istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmada kronik yangı , eozinofil, yangı hücresi değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Nötrofil düzeyleri, kollajen miktarı, vasküler proliferasyon ve kapsül kalınlıkları incelendiğinde hepsinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak deney gruplarında artmış bulunmuştur. Ancak deney grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmada farklı hrEGF dozları kullanılmış olup kapsül kontraksiyonu üzerinde belirgin etkisi izlenmemiştir. Etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla başka çalışmalarda farklı dozlar ve süreler göz önünde bulundurulabilir.

10. KAYNAKLAR

1. Frenkiel BA, Temple-Smith P, Kretser D De, Southwick GJ. Follistatin and the breast implant capsule. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2017;5(3):1-9. doi:10.1097/GOX.0000000000001258

2. Chandler PJ. Talc and Capsular Contracture. *Ann Plast Surg*. 2004;52(3):288-292. doi:10.1097/01.sap.0000105521.92359.e1

3. Park SO, Han J, Minn KW, Jin US. Prevention of capsular contracture with Guardix-SG® after silicone implant insertion. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37(3):543-548. doi:10.1007/s00266-013-0087-3

4. Bernardini R, Varvaras D, D'Amico F, et al. Biological acellular pericardial mesh regulated tissue integration and remodeling in a rat model of breast prosthetic implantation. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2020;108(2):577-590. doi:10.1002/jbm.b.34413

5. Da Costa Vieira RA, Ribeiro LM, Carrara GFA, Abrahão-Machado LF, Kerr LM, Nazário ACP. Effectiveness and Safety of Implant-Based Breast Reconstruction in Locally Advanced Breast Carcinoma: A Matched Case-Control Study. *Breast Care*. 2019;14(4):200-209. doi:10.1159/000496429

6. Shin KC, Chung K Il, Park BY, et al. The effect of antiadhesion agent on peri-implant capsular formation in rabbits. *Ann Plast Surg*. 2013;71(5):600-604. doi:10.1097/SAP.0b013e318255a263

7. Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Deva A, Vickery K. The A, B and C's of silicone breast implants: Anaplastic large cell lymphoma, biofilm and capsular contracture. *Materials (Basel)*. 2018;11(12). doi:10.3390/ma11122393

8. Lew DH, Yoon JH, Hong JW, Chul Tark K. Efficacy of antiadhesion barrier solution on periimplant capsule formation in a white rat model. *Ann Plast Surg*. 2010;65(2):254-258. doi:10.1097/SAP.0b013e3181c60f1f

9. Roça GB, Graf R, Da Silva Freitas R, et al. Autologous fat grafting for treatment of breast implant capsular contracture: A study in pigs. *Aesthetic Surg J*. 2014;34(5):769-775. doi:10.1177/1090820X14533184

10. Colak O, Ozer K, Dikmen A, Ozakinci H, Ozkaya O. Evaluation of Safe Systemic Immunosuppression Created with Dexamethasone in Prevention of Capsular Contracture: A Glance to Distinct Perspectives with Toll-Like Receptors. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42(4):1133-1143. doi:10.1007/s00266-018-1119-9

11. 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(2):437-445. doi:10.1097/PRS.0b013e3181c82d05

12. Katzel EB, Koltz PF, Tierney R, et al. The impact of Smad3 loss of function on TGF-?? signaling and radiation-induced capsular contracture. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2263-2269. doi:10.1097/PRS.0b013e3182131bea

13. Waterfield MD. Epidermal Growth Factor and Related Molecules. *Lancet*. 1989;333(8649):1243-1246. doi:10.1016/S0140-6736(89)92339-8

14. Yarim GF, Kazak F. Epidermal Büyüme Faktörü. *Kocatepe Vet Derg*. 2016;3(9):215-225. doi:10.5578/kvj.24183

15. Shin JU, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Lee JH. Effect of recombinant human epidermal growth factor on cutaneous scar quality in thyroidectomy patients. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(2):159-164. doi:10.3109/09546634.2014.906034

16. Oh H, Seong J, Kim W, et al. Recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) protects radiation-induced intestine injury in murine system. *J Radiat Res*. 2010;51(5):535-541. doi:10.1269/jrr.09145

17. Hong JP, Park SW. The combined effect of recombinant human epidermal growth factor and erythropoietin on full-thickness wound healing in diabetic rat model. *Int Wound J*. 2014;11(4):373-378. doi:10.1111/j.1742-481X.2012.01100.x

18. Kim JYS, Connor CM. Focus on technique: two-stage implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(5 Suppl 2):104-115. doi:10.1097/PRS.0b013e31825f2538

19. Lam TC, Hsieh F, Boyages J. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: A systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(3):511-518. doi:10.1097/PRS.0b013e31829acc41

20. Ricci JA, Epstein S, Momoh AO, Lin SJ, Singhal D, Lee BT. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J Surg Res*. 2017;218:108-116. doi:10.1016/j.jss.2017.05.072

21. Apte A, Walsh M, Balaji P, Khor B, Chandrasekharan S, Chakravorty A. Single stage immediate breast reconstruction with acellular dermal matrix and implant: Defining the risks and outcomes of post-mastectomy radiotherapy. *Surgeon*. 2019;(xxxx). doi:10.1016/j.surge.2019.09.007

22. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: Five years of monitoring of a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2006;59(1):27-34. doi:10.1016/j.bjps.2005.08.005

23. Carr LW, Roberts J, Potochny JD. How Breast Implant Surface Type Is Influenced by Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Survey of the American Society of Plastic Surgeons. *Ann Plast Surg*. 2019;82(4S Suppl 3):S208-S211. doi:10.1097/SAP.0000000000001880

24. Galdiero M, Larocca F, Iovene MR, et al. Microbial Evaluation in Capsular Contracture of Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(1):23-30. doi:10.1097/PRS.0000000000003915

25. Miller KE, Hontanilla B, Cabello A, Marre D, Armendariz L, Leiva J. The effect of late infection and antibiotic treatment on capsular contracture in silicone breast implants: A rat model. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016;69(1):70-76. doi:10.1016/j.bjps.2015.08.027

26. Swanson E. A Rebuttal of Antibiotic Irrigation as a Method to Reduce Risk of Capsular Contracture and Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Ann Plast Surg*. 2019;00(00):1. doi:10.1097/sap.0000000000002230

27. Marques M, Brown SA, Cordeiro NDS, et al. Effects of coagulase-negative staphylococci and fibrin on breast capsule formation in a rabbit model. *Aesthetic Surg J*. 2011;31(4):420-428. doi:10.1177/1090820X11404400

28. Bachour Y, Verweij SP, Gibbs S, et al. The aetiopathogenesis of capsular contracture: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2018;71(3):307-317. doi:10.1016/j.bjps.2017.12.002

29. Shin BH, Kim BH, Kim S, Lee K, Choy Y Bin, Heo CY. Silicone breast implant modification review: Overcoming capsular contracture. *Biomater Res*. 2018;22(1):1-9. doi:10.1186/s40824-018-0147-5

30. Duchowny K. Ac c ep te us cr ip t Ac c ep te cr t. *J Gerontol A Biol sci Med Sci*. 2018;(C):2008-2010. doi:10.1093/gerona/gly169/5057054

31. Silva EN, Ribas-Filho JM, Tabushi FI, et al. Smooth Muscle Alpha Actin Immunoexpression (α-Sma) and CD-117 Antibody (C-Kit) in Capsules Formed by Polyurethane Foam-Coated Silicone Implants and with Textured Surface: A Study on Rats. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(1):233-242. doi:10.1007/s00266-018-1238-3

32. Prantl L, Pöppl N, Horvat N, Heine N, Eisenmann-Klein M. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: Is serum hyaluronan a potential predictor? *Aesthetic Plast Surg*. 2005;29(6):510-518. doi:10.1007/s00266-005-5049-y

33. Bachour Y, Bargon CA, de Blok CJM, Ket JCF, Ritt MJPF, Niessen FB. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2018;71(9):e29-e48. doi:10.1016/j.bjps.2018.05.022

34. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular contracture after breast augmentation: An update for clinical practice. *Arch Plast Surg*. 2015;42(5):532-543. doi:10.5999/aps.2015.42.5.532

35. Kang S, Kim J, Kim S, et al. Efficient reduction of fibrous capsule formation around silicone breast implants densely grafted with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) polymers by heat-induced polymerization. *Biomater Sci*. Published online 2020. doi:10.1039/c9bm01802f

36. Hwang K, Sim HB, Huan F, Kim DJ. Myofibroblasts and capsular tissue tension in breast capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(6):716-721. doi:10.1007/s00266-010-9532-8

37. Newman AN, Davison SP. Effect of keller funnel on the rate of capsular contracture in periareolar breast augmentation. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2018;6(6):1-5. doi:10.1097/GOX.0000000000001834

38. Liu J, Hou J, Li Z, Wang B, Sun J. Efficacy of Acellular Dermal Matrix in Capsular Contracture of Implant-Based Breast Reconstruction: A Single-Arm Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. Published online 2020. doi:10.1007/s00266-019-01603-2

39. Tevlin R, Borrelli MR, Irizarry D, Nguyen D, Wan DC, Momeni A. Acellular Dermal Matrix Reduces Myofibroblast Presence in the Breast Capsule. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2019;7(5):e2213. doi:10.1097/gox.0000000000002213

40. Ludolph I, Gruener JS, Kengelbach-Weigand A, Fiessler C, Horch RE, Schmitz M. Long-term studies on the integration of acellular porcine dermis as an implant shell and the effect on capsular fibrosis around silicone implants in a rat model. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2019;72(9):1555-1563. doi:10.1016/j.bjps.2019.04.015

41. Maisel Lotan A, Ben Yehuda D, Allweis TM, Scheflan M. Comparative Study of Meshed and Nonmeshed Acellular Dermal Matrix in Immediate Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(5):1045-1053. doi:10.1097/PRS.0000000000006116

42. Cook M, Johnson N, Zegzula HD, Schray M, Glissmeyer M, Sorenson L. Prophylactic use of pentoxifylline (Trental) and Vitamin E to prevent capsular contracture after implant reconstruction in patients requiring adjuvant radiation. *Am J Surg*. 2016;211(5):854-859. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.01.006

43. Lin AM, Christensen JM, Liao EC, et al. Postmastectomy Radiation Therapy on Permanent Implants or Tissue Expanders. *Ann Surg*. 2019;XX(Xx):1. doi:10.1097/sla.0000000000003670

44. Shestak KC, Davidson EH. Commentary on: An innovative procedure for the treatment of primary and recurrent capsular contracture (CC) following breast augmentation. *Aesthetic Surg J*. 2013;33(7):1018-1020. doi:10.1177/1090820X13502036

45. Moyer KE, Ehrlich HP. Capsular contracture after breast reconstruction: Collagen fiber orientation and organization. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(4):680-685. doi:10.1097/PRS.0b013e31828189d0

46. Papadopoulos S, Vidovic G, Neid M, Abdallah A. Using fat grafting to treat breast implant capsular contracture. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2018;6(11):1-4. doi:10.1097/GOX.0000000000001969

47. Segreto F, Carotti S, Tosi D, et al. Toll-Like Receptor 4 Expression in Human Breast Implant Capsules: Localization and Correlation with Estrogen Receptors. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(3):792-798. doi:10.1097/01.prs.0000479941.42174.f1

48. Karaçal N, Çobanoğlu Ü, Ambarcioğlu Ö, Topal U, Kutlu N. Effect of amniotic fluid on peri-implant capsular formation. *Aesthetic Plast Surg*. 2005;29(3):174-180. doi:10.1007/s00266-004-0135-0

49. Marques M, Brown S, Correia-Sá I, et al. The impact of triamcinolone acetonide in early breast capsule formation in a Rabbit Model. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(4):986-994. doi:10.1007/s00266-012-9888-z

50. Moreira M, Fagundes DJ, De Jesus Simoes M, Taha MO, Perez LMN, Bazotte RB. The effect of liposome-delivered prednisolone on collagen density, myofibroblasts, and fibrous capsule thickness around silicone breast implants in rats. *Wound Repair Regen*. 2010;18(4):417-425. doi:10.1111/j.1524-475X.2010.00601.x

51. Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB. The Effectiveness of Sodium 2-Mercaptoethane Sulfonate (Mesna) in Reducing Capsular Formation around Implants in a Rabbit Model. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112(5):1455-1461. doi:10.1097/01.PRS.0000081070.36511.5C

52. Lin AJ, Karinja SJ, Bernstein JL, et al. In Search of a Murine Model of Radiation-Induced Periprosthetic Capsular Fibrosis. *Ann Plast Surg*. 2018;80(4):S204-S210. doi:10.1097/SAP.0000000000001362

53. Kim JB, Jeon HJ, Lee JW, et al. A murine model of radiation-induced capsule-tissue reactions around smooth silicone implants. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018;52(4):217-224. doi:10.1080/2000656X.2018.1444617

54. Eltze E, Schäfer U, Bettendorf O, et al. Radiation-induced capsule tissue reactions around textured breast implants in a rat model. *Breast*. 2006;15(3):331-338. doi:10.1016/j.breast.2005.08.037

55. Lee SG, Lee SD, Kim MK, et al. Effect of Antiadhesion Barrier Solution and Fibrin on Capsular Formation After Silicone Implant Insertion in a White Rat Model. *Aesthetic Plast Surg*. 2015;39(1):162-170. doi:10.1007/s00266-014-0436-x

56. Graf R, Ascenço ASK, Freitas RDS, et al. Prevention of capsular contracture using leukotriene antagonists. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5):592e-596e. doi:10.1097/PRS.0000000000001683

57. Bastos EM, Neto MS, Alves MTS, et al. Histologic analysis of zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants. *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31(5):559-565. doi:10.1007/s00266-006-0257-7

58. Bastos ÉM, Sabino Neto M, Garcia ÉB, et al. Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. *Acta Cir Bras*. 2012;27(1):01-06. doi:10.1590/s0102-86502012000100001

59. Grella E, Grella R, Siniscalco D, et al. Modification of cysteinyl leukotriene receptors expression in capsular contracture: Follow-up study and definitive results. *Ann Plast Surg*. 2009;63(2):206-208. doi:10.1097/SAP.0b013e31818937bc

60. Spano A, Palmieri B, Palmizi Taidelli T, Nava MB. Reduction of capsular thickness around silicone breast implants by zafirlukast in rats. *Eur Surg Res*. 2008;41(1):8-14. doi:10.1159/000121501

61. Huang CK, Handel N. Effects of Singulair (Montelukast) treatment for capsular contracture. *Aesthetic Surg J*. 2010;30(3):404-408. doi:10.1177/1090820X10374724

62. Poh PSP, Schmauss V, McGovern JA, et al. Non-linear optical microscopy and histological analysis of collagen, elastin and lysyl oxidase expression in breast capsular contracture. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):1-11. doi:10.1186/s40001-018-0322-0

63. Maliki R, Sinsin B, Floquet A, Cornet D, Lançon J. challenges Ac c ep te d us cr t. 2017;3565(January). doi:10.1080/21683565.2017.1279252

64. Hansen TC, Woeller CF, Lacy SH, Koltz PF, Langstein HN, Phipps RP. Thy1 (CD90) expression is elevated in radiation-induced periprosthetic capsular contracture: Implication for novel therapeutics. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(2):316-326. doi:10.1097/PRS.0000000000003542

65. Kuo YL, Jou IM, Jeng SF, et al. Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and fibrosis for the development of breast capsular contracture. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-6. doi:10.1038/s41598-019-46439-7

66. Kim CH, Kim DH, Oh SH, Song SY. Human embryonic stem cell-derived endothelial precursor cell conditioned medium reduces the thickness of the capsule around silicone implants in rats. *Ann Plast Surg*. 2015;75(3):348-352. doi:10.1097/SAP.0000000000000123

67. Bae HS, Son HY, Lee JP, Chang H, Park JU. The Role of Periostin in Capsule Formation on Silicone Implants. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/3167037

68. Kang SH, Jang SY, Ryou JH, et al. Preventive effect of synthetic tryptophan metabolite on silicone breast implant-induced capsule formation. *Ann Plast Surg*. 2018;80(5):565-571. doi:10.1097/SAP.0000000000001335

69. Chung KJ, Park KR, Lee JH, Kim TG, Kim YH. Simvastatin reduces capsular fibrosis around silicone implants. *J Korean Med Sci*. 2016;31(8):1273-1278. doi:10.3346/jkms.2016.31.8.1273

70. Yeşiloğlu N, Temiz G, Sarıcı M, et al. Effects of Different Concentrations of Injectable Collagenase Enzyme on Capsular Tissue Around Silicone Implants: A Preliminary Experimental Study for the Development of a New Treatment Strategy. *Aesthetic Plast Surg*. 2016;40(1):164-173. doi:10.1007/s00266-015-0600-y

71. Tan KT, Wijeratne D, Shih B, Baildam AD, Bayat A. Tumour necrosis factor-α Expression is associated with increased severity of periprosthetic breast capsular contracture. *Eur Surg Res*. 2010;45(3-4):327-332. doi:10.1159/000321009

72. Li S, Ren L, Xu H, et al. Effects of Medical Chitosan on Capsular Formation Following Silicone Implant Insertion in a Rabbit Model. *Aesthetic Plast Surg*. 2016;40(4):613-624. doi:10.1007/s00266-016-0664-3

73. de Bakker E, van den Broek LJ, Ritt MJPF, Gibbs S, Niessen FB. The Histological Composition of Capsular Contracture Focussed on the Inner Layer of the Capsule: An Intra-Donor Baker-I Versus Baker-IV Comparison. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42(6):1485-1491. doi:10.1007/s00266-018-1211-1

74. Ji L, Wang T, Tian L, Song H, Gao M. Roxatidine inhibits fibrosis by inhibiting NF-κB and MAPK signaling in macrophages sensing breast implant surface materials. *Mol Med Rep*. 2020;21(1):161-172. doi:10.3892/mmr.2019.10815

75. Tumerdem-Ulug B, Kuran I, Ozden BC, et al. Does hyperbaric oxygen administration before or after irradiation decrease side effects of irradiation on implant sites? *Ann Plast Surg*. 2011;67(1):62-67. doi:10.1097/SAP.0b013e3181e6cfa4

76. Fernandes JR, Salinas HM, Broelsch GF, et al. Prevention of capsular contracture with photochemical tissue passivation. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(3):571-577. doi:10.1097/01.prs.0000438063.31043.79

77. Azimi F, Flitcroft K, Mathieu E, Karantonis R, Snook K, Spillane AJ. Low-level laser treatment is ineffective for capsular contracture: Results of the LATCON randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(5):621E-631E. doi:10.1097/PRS.0000000000004826

78. Cárdenas-Camarena L, Paillet JC, Briseño R. Electrostimulation: Uses and applications for periprosthetic capsular contracture: Experimental model. *Aesthetic Plast Surg*. 2005;29(5):410-414. doi:10.1007/s00266-005-0056-6

79. Wu YC, Jao JC, Yang YT, Wang HS, Wu CH, Chen PC. Preliminary study of non-invasive shock wave treatment of capsular contracture after breast implant: Animal model. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. Published online 2013:1108-1111. doi:10.1109/EMBC.2013.6609699

80. Diehm YF, Hirche C, Berger MR, et al. The Collagenase of the Bacterium Clostridium histolyticum in the Treatment of Irradiation-Induced Capsular Contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(3):836-844. doi:10.1007/s00266-018-1267-y