

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF
VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Hüsamettin TOP

BOTULİNİUM TOXİN-A VE ANTİ ADEZYON BARIYERİNİN SİLİKON PROTEZE BAĞLI KAPSÜL OLUŞUMUNA ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Koray PAÇACI

EDİRNE -2015



TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erol BENLİER, eğitim ve tez hocam Doç. Dr. Hüsamettin TOP, desteğini eksik etmeyen Yrd. Doç. Dr. Serkan Balta ve bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İMLANT MATERYALLER.....	3
KAPSÜL FORMASYONU VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ	7
BOTULİNÜM TOKSİN TİP-A.....	12
HYALURONİK ASİT	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	35
ÖZET	36
SUMMARY	38
KAYNAKLAR.....	40
EKLER	

SİMGİ VE KISALTMALAR

TGF	: Transforming Growth Factor
IL	: İnterlokin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BTx-A	: Botulinum Toksin Tip-A
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FDA	: Food and Drug Administration
HA	: Hyaluronik Asit
ECM	: Ekstrasellüler Matriks

GİRİŞ

Mastektomi ameliyatlari günümüzde meme kanseri hastaları için en çok uygulanan cerrahi işlemlerden olup, hastalarda benlik algısı, seksüalite ve sosyal ilişkileri olumsuz etkilemektedir (1). Son yıllarda, silikon ve salin protezlerin meme rekonstrüksiyonu amacıyla kullanımı plastik cerrahların en çok uğraş alanlarından biri olmuş ve böylelikle hastaların beden imge algısı ve yaşam kalitelerinde artış gözlemlenmiştir (2).

Meme implantların kullanılması sonrası gelişen komplikasyonlar içerisinde hematom, seroma, enfeksiyon, meme başı duyusunda değişkenlik, meme asimetrisi ve kapsül kontraktürü görülmektedir. Kapsül kontraktürü, meme büyütme veya rekonstrüksiyonları sonrası en sık gelişen komplikasyonlardan olup ağrı, implant distorsiyonu ve meme asimetrisine neden olmaktadır (3). Literatürde %0,5-45 oranında geniş bir dağılım gösteren kapsül kontraktürü, hasta ve hekim açısından sıkıntılı süreçlerden olup, tedavisinde kapsülotomi, kapsülektomi ve ya implantın çıkarılması gibi ikincil cerrahi girişimlere gereksinim duyulmaktadır (4-6).

Deneyssel ve klinik çalışmalar meme kapsülü kontraktürü gelişimini artıran etmenlerin implant tipi, implantın yerleştirildiği yer, implant çevresinde doku sıvısı birikimi, yoğun inflamatuvar cevap, subklinik enfeksiyon, hasta yaşı, yabancı madde reaksiyonu ve implant çevresindeki sellüler ve moleküler değişken mekanizmaların rol aldığını göstermektedir (7-16). Meme florasında bulunan *S. epidermidis* implanta ulaşarak biofilm oluşturması sonucu periprostetik inflamasyon ve interlökin (IL)-6'yı tetikleyerek fibrozise yol açmaktadır (17). Estetik amaçlı meme büyütme ameliyatlarında incelenen kapsül kontraktürü dokusunda tümör nekroz faktör (TGF)-1'in periprostetik kapsüler fibrozis ile ilişkili bulunduğu ve normal

meme dokusuna göre TGF-1 ve TGF-2'nin yüksek seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir (18). Kapsül kontraktürü mekanizmasıyla ilgili bilgilerin artması tedavi modalitelerinin de gelişimine katkı sağlamıştır.

Bu amaçla antibiyotikli yıkamalar, intraluminal steroid enjeksiyonları, implantın submuskuler plana yerleştirilmesi, düşük viskoziteli silikon elastomer kullanımı, salin implant, pürüklü yüzeyle silikon implant uygulamaları ve sistemik antibiyotik kullanımı denenmiş fakat halen arzu edilen üstün sonuç alınamamıştır (17,19-30).

Alloplastik implantların, yumuşak doku ve kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Silikon, polimerler sınıfından olup, yalnız kozmetik amaçlı operasyonlarda değil, tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı, hipertrofik skar tedavisinde olduğu gibi geniş bir kullanım alanına sahiptir. Silikon, non-toksik, non-irritan, non-allerjenik, non-karsinojenik inert bir materyaldir (31-33). Vücuda yerleştirildiğinde çevresinde fibröz kapsül gelişir. Kapsülün zamanla kalınlaştığı, kontrakte olduğu ve böylelikle implantın distorsiyonuna neden olduğu bilinir (34). Kapsül oluşumu ve sonrasında kapsüller kontraktür gelişimini önlemeye ve azaltmaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. İmplantın ait yüzey özelliklerinin, implantı dolduran maddeye ait özelliklerin, implant lokalizasyonunun kapsül gelişimi üzerine olan etkileri incelenmiştir (35). İmplantın yerleştirileceği alan povidon iyot solüsyonuyla yıkanmış, intraluminal antibiyotik denenmiştir (20,36). Peroperatif ve postoperatif dönemlerde; steroidler, E ve A vitamini, ibuprofen kullanılmış, kapsüle Mitomisin C, amnion sıvısı gibi maddelerin enjeksiyonu incelenmiştir (37-40).

Subkutan mastektomi sonrası beklemeeksizin ekspandır ve implant ile meme rekonstrüksiyonu uygulanması hastalar için önemli bir seçenektir. Yapılan çalışmalar, silikon implant ile meme rekonstrüksiyonu sonrası radyoterapi uygulanan olgularda başta kapsüller-kontraktür olmak üzere komplikasyon oranının arttığını göstermiştir (41-44).

Bu nedenle, bizde çalışmamızda, deneysel olarak silikon blok uygulamasında Botulinium toxin- A ve anti adezyon bariyerlerinin (hyaluronik asit) kapsül oluşumuna etkisinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İMLANT MATERYALLER

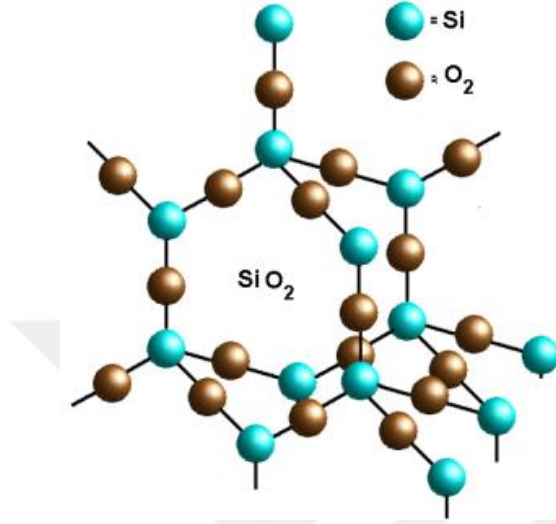
İmplant materyallerinin tıpta kullanımı 5000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Neolitik Peru kabilelerinin bulunduğu kazılarda özellikle frontal bölgedeki defektlerin altın plakalar ile kapatıldığı görülmüştür (45). Hansmann 1886'da ilk kez komplike kırıkların tedavisi için nikel telleri kullanmıştır (46). Modern anlamda implant materyalleri veya alloplastik materyallerin kullanımı II. Dünya Savaşı sonrası gelişen endüstriyel teknolojiye bağlıdır (47). Önceleri hekimler tarafından çekimser davranılsa da otojen dokuya kıyasla donör sahanın olmayışı, ameliyat süresini ve morbitideyi azaltması, rezorbsiyona daha az uğramaları gibi avantajları nedeniyle zamanla tıpta yaygın kullanım alanı bulmuştur. İdeal bir implantın allerjik, karsinojen ve teratojen olmaması, korozyona dirençli, enfeksiyona dayanıklı, inert, biyouyumlu, gerilme ve dış travmalara dayanıklı, sterilizasyon şartlarına uyumlu, istenilen formda üretilbilmesi ve ekonomik olması arzu edilir (31). Kimyasal kompozisyonlarına göre implant materyelleri 4 grupta toplanabilir.

1. Metal alaşımlı implantlar
2. Seramik veya cam alaşımlı implantlar
3. Polimerler
4. Biyolojik materyeller

Alloplastik Materyal Olarak Silikonun Özellikleri

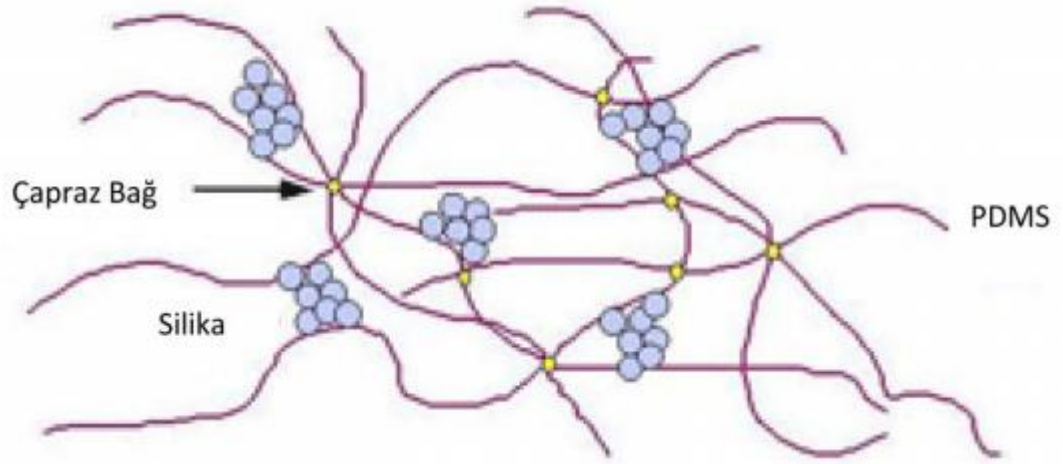
Polimer kökenli implant materyallerinden biri olan silikon, non-allerjen, non toksik, inert ve biodegradasyona uğramayan sentetik materyaldir (31). Doğada oksijenden sonra %27,7 oranla bileşikleri en sık bulunan elementtir (48). Silikon yarı iletken, ve atom

yoğunluğu 2,3 gr/cm-3 olup karbon benzeri özellikler taşır, doğada kum ve kuartz halinde bulunur (Şekil 1). İsveçli kimyager Jöns Jacob Berzelius 1824 yılında silisyum oksit (SiO_2)'i potasyum florür ile birleştirmiş, Deville elde edilen maddeyi eriterek silisyum tozunu oluşturmuştur (37).

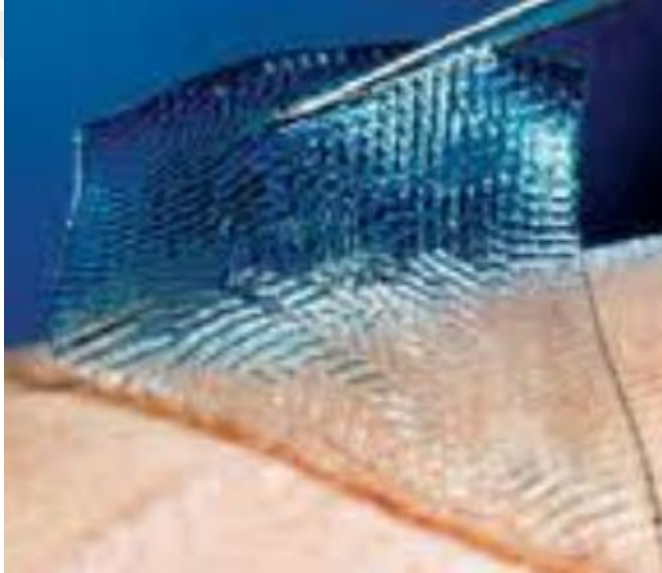


Şekil 1. Silisyum oksit (37)

Tıbbi amaçlı silikon, dimetilsiloksanın polimerizasyonu ile elde edilir. Polimerizasyon işlemiyle birlikte dimetilsiloksan aralıklarında lineer zincirler oluşur ve bu zincirlerin uzunluğu silikonun akışkanlığını belirler (31,37). Kısa polimer zincirler sıvı silikonu oluştururken, zincirlerin uzaması silikona jelöz form kazandırır. Polimerlerin çapraz ve yan bağların artırılması silikonu katı hale getirir. Polidimetilsiloksanın elastikiyet ve dayanıklılığının artırılması için vulkanizasyon denilen işleme tabi tutulur. Bu işlemde polidimetilsiloksan ağı arasındaki boşluklar demir oksit ve benzol peroksit gibi maddelerle doldurulur (Şekil 2,3). Medikal kateterler, şant ve drenaj tüpleri, meme protezi yüzeyi, eklem protezleri, penil protezler vulkanizasyon tekniğiyle üretilen yüksek yoğunluklu silikon elastomerleridir (37)



Şekil 2. Polidimetilsiloksanın yapısı (37)



Şekil 3. Silikon elastomerin makroskopik görünümü (37)

Meme büyütülmesi amacıyla Uchida (49) ilk kez 1961 yılında memeye sıvı silikon enjeksiyonu gerçekleştirmiş, ancak klinik takiplerde Chaplin (50) 1969 yılında sıvı silikon enjeksiyonların meme nodülleri, kronik inflamasyon, yağ ve cilt nekrozları ve mortaliteye yol açtığını bildirmiştir. Uzun dönem klinik gözlemlerde meme konturu restorasyonu için yapılan silikon sıvı enjeksiyonların “Human Adjuvant Disease” adlı otoimmün hastalığa neden olduğu, yabancı maddenin migrasyonu sonrası yağ dokusunda fibröz kapsül reaksiyonları oluşturduğu bildirilmiş, bu nedenle 1992’den beri kullanımdan çekilmiştir (37, 51).

Meme Büyütülmesi İçin Kullanılan İmplant Çeşitleri

Meme implantların kullanılmasıyla beliren komplikasyonlar ve dezavantajlar sonucu istenilen temel kriterler de belirlenmiştir. Buna göre aranan temel iki kriter güvenilirlik ve etkinliktir. İmplant güvenilirliğini toksik, teratojenik, immunojenik, karsinojenik ve mamografi üzerindeki etkisinin olmaması belirlerken, etkinliğini ise kapsüler kontraktür, deflasyon, palpasyonla ele gelmesi ve anatomik paket içerisindeki kıvrılma olasılığının düşük olması belirler (26,52). Bu kriterler göz alındığında kullanılan dolgu materyalleri ve implant seçenekleri de zamanla sınırlanmış ve ideal olanları tıpta kullanıma sunulmuştur. Modern anlamda meme büyütme ameliyatı için silikon jel implantların kullanımı ilk kez 1960'da Cronin ve Gerow (53) tarafından tariflenmiş ve ilk kadın hastaya 1962'de implant konulmuştur.

Silikon jel implantlar

Havacılık mühendisliğinin 1940'lardan sonra ciddi ilerlemesine paralel olarak silikon materyallerinin özellikleri bir çok sektörde kullanılmaya başlamıştır. Silikonun özellikle inert ve yumuşak oluşu tıpta kullanılmasını cazip hale getirmiştir (54). Silikonun yanı sıra meme augmentasyonu için alternatif dolgu materyelleri olarak organik polimerler olarak lipidler (trigliseridler, soya yağı, yer fıstığı yağı), hidrojel, polivinilpirolidon, hidroksipropilmetilselüloz, hyalüronik asit, yosun ve kimyasal olarak da polietilenglikoller denenmiştir (55).

İlk nesil implantlar (1962-1970) kalın kılıf (shell), kalın jel ve arka kısmı Dacron yama ile kaplı ve damla (tear drop) şeklindeydiler. Ancak %30-50 oranında kapsül kontraksiyonu geliştiği görülmüştür (37).

İkinci nesil implantlar (1970-1982) daha ince kılıf, ince jel ve yuvarlak yapıya sahiplerdir. Bu dönemde poliüretan kaplanmış silikon jel dolu implantlar geliştirilerek kapsül formasyonu gelişiminin azaltılması amaçlanmıştır. Ancak poliüretanın çevre dokuya sıkıca yapışması ve vücuttaki çözünümü sonucu tolüen 2,4 diisosiyanat ve tolüen 2,6 diisosiyanat gibi karsinojenik iki ürünün oluştuğunun saptanması üzerine implantlar A.B.D.de kullanımdan kaldırılmıştır (55,56). Buna karşın Latin Amerika ve Avrupa'da poliüretan kaplı protezler yaygın olarak kullanılmakta, uzun dönem sonuçlarının güvenilir olduğu ve kapsül kontraktürünü %0.4'e kadar indirgeyen çalışmalar bildirilmiştir (57).

Üçüncü nesil implantlar 1982'den itibaren halen kullanılmakta, kalın kılıf ve kalın jel içeren yuvarlak şekle sahiplerdir.

Dördüncü nesil implantlar 1986'da kullanıma sunulmuş, üçüncü nesille benzer özellikler taşır fakat implant yüzeyleri kapsül kontraktürün azaltılması amacıyla pürüklü (textured surface) üretilmiştir (58). Aynı zamanda yuvarlak ve anatomik formları mevcuttur.

Beşinci nesil implantlar ise 1993'te piyasaya sürülmüş, anatomik ve yuvarlak şekillere sahip, ana özellikleri pürüklü yüzeyli ve içerisinde koheziv silikon jel ile doldurulmuş olmalarıdır. Yerleştirilen anatomik pakette kaymaması ve kapsül kontraktürün az görülmesi nedeniyle avantajlıdır (54).

Şişirilebilir salin implantlar

Arion, 1965 yılında Fransa'da şişirilebilir salin implantların kullanımını bildirmiştir (59). Ana avantajları implantın küçük bir insizyonla yerleştirilebilir olmasıdır. İçerik olarak serum fizyolojik kullanıldığından silikon jel sızıntısındaki klinik şikayetler gözükmez ve kapsül kontraktürü daha az görülür. Dezavantajı olarak implantın sönmesi (deflation), görünür yüzey kırışıklıklar ve hacminden daha az sıvı verildiğinde boğum benzeri histir. Hacminden daha fazla şişirildiğinde ise balon hissi görünümü yaratabilir, zamanla doku genişletici gibi mekanizma benzeri etkiyle cilt inceler ve yer değişimleri görülebilir (54).

Çift lümenli implantlar

Çift lümenli implanları Hartley, kapsüler kontraktürü önlemesi amacıyla 1976'da tanımlamıştır (60). İç kısımda silikon jel ile doldurulmuş lümen ve dış kısımda ise şişirilebilir salin lümen özelliklerine sahiptir. Aynı zamanda dış lümenin jel, iç lümenin salin olduğu implantlar da mevcuttur. Buradaki amaç silikon jelin önünde bariyer oluşturulmasıdır. Salin içerisine antibiyotik ve steroid gibi kapsül kontraktürünü azaltan maddeler de eklenebilir. Ellenberg ve Braun, 291 olguda çift lümenli implant ile birlikte intraluminal steroid uyguladığını, silikon jel implanta daha üstün olduğunu gözlemlemiştir (61). Günümüzde mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu gerektiren ve cildin yetersiz olduğu olgularda kullanılan Becker doku genişletici protezler jel dolu dış lümen ve salin dolu iç lümen formunda tasarlanmış modifiye çift lümenli implantlardır.

KAPSÜL FORMASYONU VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ

Kapsül formasyonu, vücudun yabancı materyallere karşı oluşturduğu fibrotik yabancı cisim reaksiyonudur. Bütün cerrahi implantlar bir dereceye kadar enkapsülasyon işlemine uğrar, fakat kapsül kontraktüründe klinik problem bu fibrotik dokunun, yara iyileşmesindeki hipertrofik skar ve keloide benzer aşırı cevabıdır (62). Kapsül formasyonun istenmeyen bu

aşırı şekli kapsül kontraktürü olarak adlandırılır. Normal kalınlığı 1mm'yi geçmez (7) ve yara iyileşmesinin bir parçası olduğu ve implantın yerinde tutulmasını sağladığı savunulur (63, 64). Silikon tabakalar, doku genişleticiler, temporomandibuler eklem protezleri, çene, yanak ve meme protezleri gibi silikon implantlar rekonstrüktif ve estetik cerrahide sıklıkla kullanılmaktadır. Silikon implant çevresinde kapsül formasyonu sıklıkla gözlenen bir durumdur (65). Kapsül formasyonu üç tabakadan oluşur (66):

1) İç tabaka: silikon implant bitişiğindeki sinovyum benzeri dokudan oluşur. Kollajen uzanımları ince ve düzenlidir.

2) Ara tabaka: gevşek bağ dokusundan oluşur.

3) Dış tabaka: kollajen liflerlerden zengin, myofibroblast ve damarlardan oluşan, kontraktüre neden olduğu düşünülen katmandır. Kollajen liflerin düzeni kapsül kalınlığı arttıkça hipertrofik skardaki histolojiye benzer halde değişim gösterir (67).

Kapsülün meydana geliş aşamalarına yönelik yapılmış histolojik incelemelerden elde edilen sonuçlara göre kapsül gelişimi 3 döneme ayrılabilir.

1. Erken dönem: Kapsül oluşumunda hücresel reaksiyon belirgindir. İlk hafta içinde implant çevresinde makrofaj, fibroblast ve lenfositlerden zengin granülasyon dokusu oluşur. Fibroblastlar kollajen, fibronektin, glikozaminoglikan ve kollajenaz salınımdan sorumlu ana hücredir. Wolfram ve ark. implant çevresindeki lenfosit özelliklerini, periferik kan ile karşılaştırdığında CD4+ hücrelerin baskın olduğunu, intrakapsüler T Hücrelerinin IL-17,IL-6, IL-8 ve TGF- β 1 üretiminde artış gösterdiğini belirtmiştir (15). Dördüncü haftanın sonunda kapsül yapısındaki hücreler giderek azalır, kapsül kollajen liflerin baskın olduğu bir yapıya dönüşür. İkinci aya kadar kollajen sentezi ve birikimi devam eder ve bu süreçten sonra kollajen miktarı azalır yeni kapiller damarların oluşumu belirginleşir.

2. Ara dönem: 3-24 ay arası dönemdir. Kapsülde yağ hücresi infiltrasyonu başlar. Yara iyileşme sürecine benzer özellikler gösterir.

3. Geç dönem: Gecikmiş yara iyileşme etkenlerinin kronik hal alması sonucu meydana gelir. Kollajen lifler zamanla kalınlaşır (68,69).

Kapsül Kontraktürü Nedenleri

Kapsül kontraktürü birçok klinik ve deneysel çalışmalara rağmen nedeni açık şekilde konulamasa da temelde ortaya sürülen iki teori: hipertrofik skar ve subklinik enfeksiyondur (62). Hipertrofik skarın seroma, hematoma, implant yüzeyi, anatomik lokalizasyon ve silikon jel sızıntısına ikincil olduğu düşünülmektedir. Bu faktörlerden özellikle silikon jel sızıntısı ve mikropartiküllerinin miyofibroblastın aşırı uyarılmasında etken olduğu vurgulanılmaktadır

(70-73). Rudolf (74) ve Piscatelli'nin (75) çalışmaları ise miyofibroblast ile kapsül kontraktürü ve şiddeti arasında net ilişki kurulamadığını göstermektedir. Williams ve ark. (76) deneysel çalışmalarında drene edilmeyen hematoma aşık olarak kapsül kontraktürüne neden olduğunu belirtse de, klinik çalışmalarda bu veri doğrulanamamıştır. Ameliyathane çarşafı ve spanç iplikleri, toz ve eldiven pudrası gibi yabancı maddeler benzer şekilde inflamatuvar programı tetikleyebilir (62). Veras-Castillo ve ark. (77) meme implantı sonrası kapsülötomisi yapılan hastalarda, kapsül kontraktürünün profibrojenik homozigot TGF- β 1 polimorfizmi ile kuvvetle ilişkili olduğunu göstermesi otoimmün mekanizmaların da rol aldığını düşündürmektedir.

Ersek ve Salisbury (78), kollajen liflerin düzensiz yerleşmesine yol açan pürüzlü yüzeyin kapsüller kontraktürü azalttığını vurgularken aksine Fagrell ve ark. (79), implant yüzey özelliklerindeki farklılığın, kapsüller kontraktür gelişimi üzerinde önemli etkisinin olmadığını ileri sürmüştür. Barnsley ve ark. (4), yapmış olduğu randomize kontrollü çalışma ile kapsüller kontraktür oranını azaltma yönünden, pürüzlü yüzeyli implantların düz yüzeyli implantlardan daha üstün olduğunu göstermiştir. Dempsey ve Latham (80), 1968 yılında ilk kez subpektoral implant yerleştirme ile meme büyütme tekniğini tariflemiş, kapsül kontraktürün daha az görülmesi, implant kenarının kas dokusu ile belirsizleşmesi, meme konturunda artma, düşük enfeksiyon riski ve meme başı hissinde azami koruma nedeniyle bu teknik daha popüler hale gelmiştir (54).

Subklinik enfeksiyona ikincil kapsül kontraktürü üzerine bir çok çalışma geliştirilmiş ve neden olarak normal cilt florasındaki *S.epidermidis* gösterilmiştir. Tavşan modeli deneysel çalışmada, *S.epidermidis* inokülasyonu yapılan grupta Baker sınıflamasına göre evre 3-4 kapsül kontraktürü geliştiği, kontrol grubuna göre 2-3 kat daha kalın olduğu saptanmıştır (81). Klinik çalışmalarda Virden ve Stein (82) kapsül kontraktürü gelişen implantların %56 (15/27)'sında bakteri saptamış ve baskın olan mikroorganizmanın *S.epidermidis* olduğunu belirtmişlerdir. *S.epidermidis*in duktal yolla implanta ulaştığı ve biofilm oluşturarak enflamasyonu tetiklediği yaygın kanıdır.

Sonuç olarak kapsül kontraktürü oluşumu çoklu etmenlere bağlı olup, bu konudaki klinik ve deneysel çalışmalar kontraktürün azaltılması için cerrahi tekniklerin de şekillenmesine yardımcı olmuştur.

Kapsül Kontraktürü Klinik Sınıflandırma Ve Ölçümü

İnspeksiyon, palpasyon ve ağrı kriterleri göz önüne alınarak Baker'ın (83) 1975'te geliştirdiği kapsül kontraktürü sınıflaması uygulanımdaki kolaylık nedeniyle en çok kullanılan klinik sınıflamadır (37).

Tablo 1. Baker Kapsül Kontraktürü Sınıflandırması (37)

Evre I	Kapsül ele gelmez	Augmente meme yumuşak ve doğal görünümündedir.
Evre II	Hafif düzeyde sertlik	Memenin yumuşaklığı azalmış, implant palpe edilebilir fakat görünmez.
Evre III	Orta düzeyde sertlik	Meme dokusu sertleşmiş, implant kolaylıkla palpe edilebilir ve gözükebilir.
Evre IV	Şiddetli düzeyde sertlik	Meme dokusu sertleşmiş, gergin, ağrılı ve soğuktur. Şekil bozukluğu çoğu zaman belirgindir.

Spear ve Baker (84) 1995'te bu sınıflandırmayı modifiye etmiş, Evre I'i ikiye ayırmıştır. Buna göre Evre IA'da augmented meme yumuşak ve doğal görünümlü iken Evre IB'de augmented meme yumuşak fakat implant görülebilir haldedir. Günlük kullanımda sınıflamanın tedavide yol gösterici olması açısından önemlidir.

Baker sınıflandırılmasına göre I ve II. evre kontraktürler kabul edilebilir olarak değerlendirilip, invazif işleme gerek duyulmazken, III. ve IV. Evre kontraktürler cerrahi düzeltmeye ihtiyaç duyar. Kapsül kontraktürü ölçümü amacıyla görüntüleme tekniklerinden özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografiden yararlanılmıştır (85,86). Zahavi ve ark. (87) gözlemlerinde görüntülemede sınır noktasını (cuttoff point) 2mm kapsül kalınlığı olarak belirlemiştir. Buna göre ultrasonografide Baker Evre I-II için ortalama 1.14 mm, Evre III-IV için ise 2.39 mm kapsül kalınlığı belirlemiş ve MRG bulgularının da sırasıyla 1.39 ve 2.62 mm ile korele olduğunu bildirmişlerdir.

Memenin kompresyona direnci ve Laplace kanunlarına göre ne kadar sferik şekil aldığı ölçülmesi de alternatif tekniklerdendir. Bu amaçla kullanılan metodlar (55):

1. Kompresometri: Dinamometre cihazı yardımıyla memenin kompresyon kabiliyetini ölçer.

2. Aplanometri: Memenin kompresyon kabiliyetini ölçmede kullanılır. Bu amaçla, üzerinde özel bir skalası olan, saydam ve yeterli ağırlıkta cam veya pleksiglas levha hazırlanmıştır. Ölçüm, meme levha üzerine yerleştirildikten sonra kompresyon kabiliyetinin değerlendirilmesi esasına dayanır.

Kapsül Kontraktürü Oluşumunu Önleme Ve Tedavi

Kapsül kontraktürü riskini azaltmak amacıyla implant özellikleri ve cerrahi tekniklerde değişiklikler görülmüştür. Ana değişim pürtüklü yüzeyli koheziv jel silikon implantların kullanılmasıyla olmuş ve anatomik lokalizasyon gözetmeksizin subglandüler ya da submusküler konulan ve düşük kapsül kontraktürü gösteren salin implantların önüne geçmiştir (4,62,88-91). Klinik deneyimler retropektoral yerleşimli implantların kapsül kontraktürünü azalttığını göstermesinden sonra cerrahların öncelikli tercihi olmuş ve aynı zamanda subglandüler yerleşimli kapsül kontraktürü tedavisi için de seçenek oluşturmuştur (91,92). İmplantın yerleşeceği paketin mümkün olduğunca görülerek açılması, kanama kontrolüne azami önem gösterilmesi hematom riskini, dolayısıyla kontraktür riskini azaltır.

İnfeksiyöz teori temel alınarak temiz cerrahi saha oluşturma ve implantın yerleşeceği paketin antibiyotikli solüsyonlarla yıkanması önerilmiştir. Povidon iyodin (%5'lik) yıkamanın bakteriyel kolinizasyonu etkili bir şekilde azalttığını bildiren Burkhardt'ın çalışmasına karşın 2000 yılında FDA bu tekniğin implant kılıfını zayıflattığı ve deflasyona neden olduğunu belirtmiştir (20). Günümüzde önerilen antibiyotikli solüsyon 50.000 ünite basitrasin, 1gr sefazolin ve 80 mg gentamisinli 500 mL serum fizyolojiktir (93). Mladick'in (94) "No-touch" teknik olarak tariflediği, implantın pudrasız eldiven ile tutulması ve insizyon sahasının yeniden sterilize edilip paket içine yerleştirilmesi yaygın kabul görmüştür.

Klinik çalışmalarda intraluminal steroid kullanımında başlarda iyi sonuçlar alınsa da gecikmiş yara iyileşmesi, implant ekspozisyonu ve dermisin incilmesi gibi steroide ikincil komplikasyonlar nedeniyle terk edilmiştir (25,95,96).

Veras-Castillo (77), Baker Evre III-IV kapsül kontraktürü gelişen 20 serilik hasta grubunda günde 1800 mg oral pirfenidon kullanımıyla kontraktürlerin 12 aylık sürede Evre I-II ye kadar indirgendiğini göstermesi cerrahi tedavilere alternatif olarak değerlendirilebilir.

Vinnik (97), hastaların post-operatif dönemde günde iki kez, 15 saniye süreli üç masaj hareketinin (kapsül ekspansiyon egzersizleri) yapılmasıyla kapsül formasyonunun en aza indirgenebileceğini ortaya koymuştur. Ancak bu tip zorlayıcı hareketlerin, silikon jel dolu implantlarda jel sızıntısını artırabileceği ve rüptürlere yol açabileceği için sınırlı kullanım alanı bulmuştur.

Kapsül kontraktürü geliştikten sonra etkin tedavi yöntemi kapsül bütünlüğünün bozulmasıdır. Günümüzde tercih edilen cerrahi teknikler, internal kapsüler skoring, parsiyel kapsülektomi ve total kapsülektomidir.

BOTULİNÜM TOKSİN TİP-A (BTx-A)

Dr. Justinus Kerner botulinum toksin zehirlenmesini 1817 yılında klinik olarak ilk tanımlayan kişidir. Daha sonra Prof vanErmengen botulinum toksininin kaslarda paralizi yaparak ölüme sebep olduğunu bildirmiştir ve bu toksinin kaynağı olan anaerobik sporlu basili *Bacillus botulinus* olarak adlandırmış, ilerleyen zaman içinde isim değişerek *Clostridium botulinum* haline gelmiştir. Botulizm için ilk antiserum 1897’de W. Kemper tarafından geliştirilmiştir. Botulinum toksinin ikinci serotipi (tip B) 1910’da Leuchs tarafından bulunmuştur. 1949’da Burgen botulinum toksinin etki mekanizmasını tanımlamıştır. 1973’de Scott tarafından hayvanlarda test edilen nörotoksin 1978’de yapılan pilot çalışmaların ardından, 1989’da strabismus, hemifasyal spazm ve blefarospazm tedavisi için ABD’de FDA (Food and Drug Administration) onayıyla kullanılmaya başlanmıştır. Botulinum toksin tip A’nın kozmetik kullanımı ise ilk olarak Jean Carruthers ve Alastair Carruthers tarafından rapor edilmiştir (98).

Clostridium ailesinin iki ana ögesi, temel yapı ve fonksiyonel özellikleri benzerlik gösteren *Clostridium Tetani* ve *Clostridium botulinum*’dur. Cl. Tetani merkezi sinir sistemi üzerine, Cl. Botulinum ise periferik sinir sistemi üzerine etkilidir. Botulinum toksin (BTx), sporlu, gram (+), anaerob Cl botulinum’un ekzotoksindir. BTx’in A, B, C1, D, E, F ve G olmak üzere yedi farklı serotipi bulunur (98). Botulinum sporları kaynadıktan sonra bile yaşamını sürdürebilmekle beraber, serbest toksin 80°C (176°F) ‘nin üzerinde, 10 dakikadan fazla tutulduğunda veya 7’nin üzerindeki pH değerlerinde kolayca ortadan kaldırılabilir (99).

Botulizmin 5 farklı klinik formu vardır.

1. İnfantil (intestinal) botulizm: Basil sporlarının yutulması sonucunda bu sporların kalın barsaklarda açılması ile olur.
2. Besin (klasik) botulizmi: Basille kontamine yiyeceklerin tüketilmesi ile olur.
3. Yara botulizmi: Basille enfekte yarada meydana gelir.
4. İnhalasyonel botulizm: Biyolojik silah olarak kullanım sonrası literatürde 3 olguda bildirilmiştir (99).
5. İyatrojenik botulizm: Tedavi amaçlı BTx uygulaması sonrasında bölgesel veya sistemik botulizm bulguları görülmesidir. Literatürde iki olguda bildirilmiştir (100).

Botulinum Toksin Tip-A’nın Yapısal Özellikleri Ve Etki Mekanizması

Botulinum nörotoksinleri 150 kd inaktif polipeptidler şeklinde bulunup, tripsin benzeri bakteriyel proteaz tarafından aktif forma dönüştürülür. 100 kd ağır zincir ve 50 kd hafif zincir, ısıya duyarlı disülfid bağlarıyla birarada tutulurlar. Isı ile ağır ve hafif zincirler ayrışır ve

nörotoksin inaktive olur. Bütün serotipler, periferik sinir sisteminde, nöromüsküler bileşkenin presinaptik terminallerinden, asetilkolin serbestleştirilmesini inhibe ederek, gevşek bir araliziye sebep olurlar (101).

Botulinum Toksininin yol açtığı paralizi üç adımda gerçekleşir.

Bağlanma: Presinaptik kolinerjik reseptörlere geri dönüşsüz olarak bağlanır

Hücre içine giriş: Nörotoksin reseptör bağımlı endositozla hücre içine girdikten sonra ağır ve hafif zinciri bağlayan disülfid bağları bilinmeyen bir mekanizma ile kırılır. Daha sonra ağır zincirin N- terminali hafif zincirin hücre zarından geçişine yardımcı olur

Nörotransmitter salınımının inhibisyonu: Asetilkolin taşıyan veziküllerin hücre zarı ile birleşerek, içerdiği asetilkolini nöromüsküler kavşağa bırakması için, hücre içinde aktif SNARE kompleksinin bulunması gereklidir. SNARE kompleksi 3 temel yapıdan oluşmaktadır. “**Synaptobrevin**” (VAMP=Vesicle-associated membrane protein), “**SNAP-25**” (25 kd synaptosome associated protein) ve “**Sintaksin**” dir. Aktif SNARE kompleksinin varlığında, asetilkolin taşıyan veziküllerin hücre membranı ile birleşerek, içerdiği asetilkolini nöromüsküler kavşağa veya ekrin bezlerin otonomik boşluklarına bırakması gereklidir (101).

BTx'in hafif zinciri, çinko bağımlı endopeptidaz aktivitesi ile proteolitik etkinlik kazanarak, asetilkolin veziküllerinin ekzositozundan sorumlu zar proteinlerini parçalar ve asetilkolin salınımını engeller.

Her bir serotip farklı bir proteini ayırır;

Serotip A, C,ve E: SNAP-25'i

Serotip B, D, F ve G: Synaptobrevin (VAMP)'i

Serotip C: SNAP 25'i ayırmanın yanında primer olarak sintaksin üzerinden etkili olur. Tx sinir-kas kavşağında, birbirini takip eden iki aşamada geri dönüşümlü denervasyon atrofisine yol açar (101).

Bu süreç 2 basamakta incelenebilir.

1. Basamak: Başlangıçta, nonkollateral aksonal filizlenme meydana gelir. Bu sinir terminalleri, motor son plak bölgesinin ekspansiyonuna yol açar ve yeni bir nöromüsküler bileşkenin inşa edilmesini sağlarlar. Bu yeni kollateral aksonlar, 28 günde iyileşir ve bütün nöral iletim yeni filizlenen aksonlar aracılığıyla olur.

2. Basamak: Orijinal ana terminaller nöral geçişi yeniden kazanır ve yeni oluşan aksonal filizlenmelerin sinaptik fonksiyonlarının kaybı ve eliminasyonları gözlenir. İkinci aşama yaklaşık 91 gün sonra tamamlanır ki BTx aktivitesinin klinik kaybı ile ilişkilidir (100,102).

Botulinum Toksin Tip-A'nın İmmünolojik Özellikleri

BTx'e karşı gelişen antikorlar belirgin olarak 150 kd toksine, nontoksin proteine veya her iki segmente olmak üzere, nörotoksin molekülünün herhangi bir bölgesine bağlanabilirler. Nontoksin bölümüne karşı oluşan antikorlar, klinik olarak nörotoksin aktivitesini bozmadıklarından **“non-nötralizan antikorlar”** olarak tanımlanırlar.

Nörotoksine karşı oluşan ve onun etkinliğini bloke eden antikorlar ise **“nötralizan antikorlar”** olarak isimlendirilir. BTx'in herhangi bir serotipini nötralize edebilen antikorlar, diğer tiplere karşı etkisizdir ve böyle bir immün yanıt oluşması halinde başka bir serotipe geçilmesi uygun olacaktır (102). Servikal distoni sebebiyle fazla sayıda BTx-A enjeksiyonu yapılan hastaların %3-5'inde tedaviye yanıtızlık gelişmiştir. Nötralizan antikorların gelişiminde en önemli risk faktörleri; enjeksiyonun sık aralıklarla veya yüksek dozlarda uygulanmasıdır. BTx-A'nın etkili en düşük dozunun kullanımı, enjeksiyonlar arası zamanın en az 8 hafta ya da ideal olarak 12 haftadan fazla olması, kısa sürede bolus enjeksiyonlardan kaçınılması ile immün direnç gelişimi engellenebilir (102). BTx-A preparatlarında stabilizan ajan olarak kullanılan insan albumini, antikor oluşumunda suçlanan etkenlerden en önemlisidir.

Düşük protein içeriğinden dolayı Botox® kullanımında antijenik yanıt insidansı, Dysport® kullanımından daha düşüktür (103).

Doz Önerileri Ve Saklama Koşulları

Serotipler arasında BTx-A en sık kullanılan serotip olup, Avrupa'da Dysport® (Ipsen; Maidenhead, UK), Neuroblock® (Elan Pharmaceuticals) ve Botox® (Allergan; Irvine, Calif.) ticari isimleri ile bulunmaktadır. Sonradan FDA onayı alan BTx-B ise Myobloc® ticari adıyla satışa sunulmuştur. Bir ünite yada mouse unit (MU), periton içerisine enjeksiyon sonrası, 18-22 gr dişi Swiss-Webster farelerinin % 50'sini öldürebilecek doz olarak belirlenmiştir. 1 Botox® ünitesi, yaklaşık 4 Dysport® ünitesine ve 60-75 Myobloc® ünitesine eşdeğerdir (102).

70 kg ağırlığındaki bir kişi için LD50 (median lethal dose) 2500-3000 ünite BTx olup, spastisite tedavisi amacıyla kullanılan en yüksek doz ise 400 ünitedir (104,105). Yüzde mimik kırıksıklıklar için kullanılan en yüksek Botox® dozu, her bir seans için 60 ünitedir (106). Botulinum toksinin tedavi edici doz aralığı oldukça geniştir ve sistemik toksisite olasılığı çok düşüktür (102). Ancak kaza ile zehirlenme yada yüksek doza maruz kalınması durumunda, 24 saat içinde antitoksin verilmesi gerekmektedir (107). Yüz bölgesinde BTx-A uygulamalarında, hayatı tehdit eden allerjik ya da ürtikeryal reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, uzun dönemde, immunojenik, karsinojenik ve diğer potansiyel zararlı yan etkiler tespit edilmemiştir (107). En sık kullanılan BTx preparatlarından Botox® -5 °C, Dysport® + 2-8 °C’de saklanmaktadır. Sulandırıldıktan sonra her ikisi de + 2-8 °C’de aseptik şartlarda korunmalıdır. Sulandırılan Dysport® preparatlarının 8 saat içinde tüketilmesi önerilir. +4°C’de saklanan sulandırılmış Botox® preparatlarının aktivitesi 1.günün sonunda %90-100, 3. gün % 70-80, 7. gün % 40-50, 14. günde minimal olarak bulunmuştur (106). Sulandırılmış Botox® flakonlarının tekrar dondurulmasının, toksin aktivitesini korumada bir avantajının olmadığı görülmüş ve +4°C’de 24 saatten az saklanması en uygun olduğu kabul edilmiştir. 2007 yılında Elmas ve ark. (108) yaptığı çalışmada, iki hafta süre ile +4oC’de saklanan Botox®’un etkileri, yeni sulandırılmış Botox®’un etkileri ile elektron mikroskopik olarak kıyaslanmış ve beklemiş Botox®’un, yeni sulandırılmış Botox® ile aynı etkileri oluşturabildiği, ancak etki süresinin kısaldığı gösterilmiştir.

Sıçanlarda Uygulanabilecek Botulinum Toksin Tip-A Dozları Ve Etki Süresi

Roger Aoki (109) 2002 yılında farelerde yaptığı çalışmada BTx-A’nın maksimum kas paralizisi oluşturan dozu 29 ünite/kg etki süresini 36 gün olarak, hayvanların % 50’sini öldüren dozun 81,4 ünite/kg olduğunu bildirmiştir.

Clemens ve ark. (110) 2009 yılında yaptığı bir çalışmada sıçanlarda femoral bölgede perivasküler etki için 10 ünite BTx-A’nın uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Kim ve ark. (111) 2008 yılında gelişigüzel kanlanan patern flep yaşayabilirliğini arttırmayı hedefledikleri çalışmada flep içine uygulanacak doz aralığının 0,5-2,5 ünite (en optimal uygun 1,5 ünite) arasında olduğunu bildirmişlerdir.

Kemirgenlerde BTx-A enjeksiyonu sonrası, etkinin 24. saat içinde başladığı ve 4-6 hafta etkinin devam ettiği belirtilmiştir (112).

Botulinum Toksin Tip-A Tedavi Endikasyonları Ve Yeni Uygulamalar

BTx-A; blefarospazm, spazmodik tortikollis, ekstremitte distonisi, disfoni, hemifasyal spazm, serebral palsi, spastik dipleji, esansiyel baş tremoru, distonik tikler, gerilim tipi baş ağrısı, tenisçi dirseği, palatal myoklonus, kekeleme, pelvi-rektal spazmlar ve nistagmus gibi nörolojik ve oftalmik endikasyonlarla kullanılmakla beraber, yüzdeki mimik kırışıklıkların giderilmesi amacıyla kozmetik alanında da 1990’dan beri kullanılmaktadır (113).

Son zamanlarda, hiperhidrozis, hipersiyalore, Frey’s sendromu, fasyal asimetrliler, platismal bantların tedavisinde de kullanılmaktadır (114-116).

Subpektoral implant yerleştirilmesini takiben pektoral kas spazmını önlemek için BTx- A uygulanmış ve hastaların ameliyat sonrası dönemi ağrısız geçirmesi, elde edilen kozmetik sonucun daha iyi olması, geri dönüşümlü bir denervasyona sebep olmasından dolayı bu yöntemin, nörektomiye tercih edilebileceği ifade edilmiştir (117,118). Ayrıca BTx-A pektoral adaledeki kasılmaların protez üzerine yaptığı çekintilerin önlenmesi amacıyla kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (119).

Yüzdeki skarların genişlemesinin önlenmesi amacıyla yara dudaklarına BTx-A enjeksiyonunun yara iyileşmesinde (120,121) ve hipertrofik skar oluşumunun önlenmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir (122).

BTx-A fleksör tendon onarımı yapılmış hastaların kas origolarına uygulanmış ve tendon rüptürü oranlarının azaldığı bildirilmiştir (123).

BTx-A vazospastik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (124-126). Neumastier ve ark. Raynaud Fenomeni tanısı ile takip edilen 19 hastanın avuç içlerinde damar-sinir pediküllerin geçeceği alanlara etki edecek şekilde BTx-A uygulanmışlar ve sonucunda tek doz uygulamayla hastaların 15'inde ağrılarının azaldığı ve parmak-dolaşımının arttığını bildirmişler (124)

O'Reilly ve ark. (127) 2005 yılında aksiller hidradenit tedavisinde BTx-A kullanımı sonrasında bölgesel lezyonların kaybolduğunu ve 10 aylık süreçte rekürrens görmediklerini bildirmişler.

Çelik ve ark. (128) 2006 yılında sıçan pektoral kas flebinde yaptıkları çalışmada cerrahi denervasyon ve BTx-A ile yapılan kimyasal denervasyonun kas stabilizasyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlar. Sonuçta iki yöntemin de kas stabilizasyonu sağladığını, denervasyon yapılan grupta daha fazla olmak üzere kaslarda atrofi görüldüğünü belirtmişler.

Arnold ve ark. (129,130) 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında BTx-A uygulamsının sıçan deri fleplerinde, sağkalımı arttırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca perivasküler uygulanan 5 ünite BTx-A sonrası 1., 14. ve 28. günlerde damar çaplarını ölçmüşler ve tüm ölçümlerde arter ve ven çaplarının anlamlı şekilde arttığını tespit etmişler. Bu artışın 14. Günde maksimum seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Clemens ve ark. (110) 2009 yılında BTx-A'nın sıçan femoral damar çapları ve yapılan anastomozların başarısına etkilerini incelemişler. Bu amaçla cerrahiden 5 gün önce perivasküler 10 ünite BTx-A uygulamışlar. Cerrahi sırasında yaptıkları ölçümlerde BTx-A yapılan grupta damarların, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde büyük olduğunu görmüşler. Damarlar kesilip anastomoz yapıldığında BTx-A yapılan tarafta anastomozların daha hızlı ve kolay yapıldığı ayrıca cerrahi sonrası trombozların daha az görüldüğü bildirilmiştir.

BTx-A ile gelişigüzel kanlanan fleplerin sağ kalımının artırılması ile ilgili iki yayın bulunmaktadır. Yıldırım ve ark. (131) sıçanların sırtında hazırlanan gelişigüzel kanlanan fleplere 8 noktadan toplam 2,5 ünite BTx-A uygulamışlar ve flep sağ kalımını arttırdıklarını bildirmişlerdir. Kim ve ark. (111) ise 2009 yılında yayınlanan makalelerinde sıçanların sırtında hazırlanan gelişigüzel kanlanan flebe 1,5 ünite BTx-A yaptıklarını ve flep sağ kalımını arttırdıklarını bildirmiştir.

HYALURONİK ASİT

Hyaluronik asit (HA), glukuronik asit, n-asetilglukozamin disakkaritlerinin lineer polimeridir. İlk olarak gözün vitröz cisminde keşfedilmiştir. Ancak ardından eklemlerin sinoviyal sıvısı ve deri gibi birçok vücut bölgesinde keşfedilmiştir. Vücuttaki birçok hücre; hücre sikluslarının belirli bir noktasında HA sentezleyebilme kapasitesine sahiptir. Bu durum, HA'nın çeşitli temel biyolojik süreçlerde fonksiyonu olduğunu akla getirmektedir. HA'nın doku onarım süreçleri ile ilişkili olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Bu ilişkiye dair bulgular birçok kaynaktan gelmektedir (132-140). Kendine özgü hidroskopik ve viskoelastik özellikleri nedeniyle HA hücrelerin ekstrasellüler matriks (ECM) komponentleri ile etkileşerek mikro ve makro çevreyi değiştirirler (132-140).

Hyaluronik asit, eşsiz fizikokimyasal özellikleri ve daha önemlisi saf formunun immünojenitesinin olmaması nedeniyle özellikle göz ve eklem cerrahisinde yıllardır tıbbi uygulama alanı bulmuştur. Daha yakın bir zamanda doku onarım amaçlı yaralara eksojen HA uygulanması bildirilmiştir. HA içeren biyomateryaller de ortaya çıkmıştır (133).

Hyaluronik Asidin Fizikokimyasal Özellikleri

Hyaluronik asit doğadaki en hidroskopik moleküllerden birisidir. Bu da biyolojik fonksiyonlarına katkıda bulunan esas özelliklerinden biridir. HA'nın viskoelastisite, yer kaplayan ve kayganlaştırıcı özelliği gözde ve eklem sıvısında gereklidir. Fetüste embriyonik gelişim ve deride inflamasyon süreçleri sırasında artan HA'nın seviyesi doku hidrasyonunun kontrolü için önemlidir. Bu ek olarak hücre proliferasyonu ve migrasyonu için önemlidir (133).

Hyaluronik asit, ECM'de hücre bağlanmasını zayıflatarak hücre migrasyonu ve bölünmesini kolaylaştıran geçici bir ayrılmaya olanak sağlar. HA'nın visküz yapısı; hücre çevresinde viral ve bakteriyel pasajın geciktirilmesine yardım eder. Hyaluronik asit fizyolojik durumlarda tam olarak iyonizedir, hücre çevresindeki matriksde hücrel sinyallerde önemli olan iyon akımına yardım eder. HA aynı zamanda serbest radikalleri tutmakta ve antioksidan

olarak görev yapmaktadır, bu fonksiyonu güneş radyasyonuna karşı koruyucu olarak özellikle deri fizyolojisinde önemlidir. Enflamasyonda serbest radikal yakalama yoluyla düzenleyici bir etkisi de mevcuttur. Ayrıca yine enflamasyonda doku yıkan enzimleri ortamdan uzaklaştırarak koruyucu etki oluşturur (133-140).

Eksojen Uygulanan Hyaluronik Asidin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Pek çok çalışma HA'nın yara iyileşmesi üzerine pozitif etkisinin olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Korneada eksojen uygulamasının iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (138-140). İnsan amniotik sıvısında 2. trimesterde HA'nın ve hyaluronik asit stimüle edici aktivatörün yüksek olması bu dönemde yapılan fetal uygulamaların skarsız iyileştiğini göstermiştir (132). HA'nın tendon onarımı sonrasında oluşan yapışıklıkları önlemede etkili olduğu, venöz ülser gibi kronik yaralarda uygulanmasının iyileşmeyi uyardığı gösterilmiştir (141,142).

Birçok kronik yarada, kronik doku hasarının serbest O₂ radikalleri ve matriks yıkan enzimler nedeniyle uzayan enflamasyonun bir sonucu olduğu kabul edilmektedir (138-140). HA'nın doku onarımındaki fonksiyonunun kompleks olduğu ve birçok özelliğinden herhangi birine spesifik olarak bağlanamayacağı açıktır. Ancak kimyasal ve biyolojik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında yara iyileşmesinin birçok evresinde HA'nın mekanik rolü olduğu ileri sürülebilir (133-139).

Yara İyileşme Sürecinde Hyaluronik Asidin Rolü

Yara iyileşmesi birbirini izleyen süreçlerden oluşur. Bunlar enflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, epitelizeasyonun tamamlanması ve yeniden şekillenmedir. HA'nın hücresel fonksiyonlar üzerine bilinen etkileri; granulosit, makrofaj ve periferik lenfositlerin göçünde azalma, makrofajların ve granulositlerin fagositik aktivitesinde azalma, periferik lenfositlerin transformasyonunda ve prostoglandin salınımında azalmadır (133).

Granülasyon Dokusu Oluşumu

Granülasyon doku matriksi hyaluronik asitten zengindir. HA granülasyon dokusu oluşumu için gerekli olan çeşitli hücre fonksiyonlarına katkıda bulunabilir, hücre migrasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca enflamasyonun başlaması da granülasyon dokusu için önemlidir (138-140).

Enflamatuvar Cevabın Düzenlenmesi

Enflamasyon granülasyon doku oluşumunun ayrılmaz bir parçası olsa da normal doku onarımının yürüyebilmesi için enflamasyonun hafifletilmesi ya da düzenlenmesi gerekir. Oluşan ilk granülasyon dokusu son derece enflamatuvar ve yıkıcı enzimlerle düzenlenen aşırı bir doku değişimi vardır. Ayrıca reaktif O₂ metabolitleri de enflamatuvar hücreler tarafından salınır. Granülasyon dokusunun stabilizasyonuna izin vermek için enflamasyonun hafifletilmesi gerekir. Enflamasyon-stimulasyon fonksiyonuna ek olarak HA'nın enflamasyon düzenleyici fonksiyonu vardır. HA, hücreleri serbest radikal hasarına karşı korumaktadır. Büyük poli iyonik polimerlerin fizikokimyasal özelliği olarak serbest radikal yakalayıcı özelliği aracılığı ile bunu gerçekleştirebilmektedir. Serbest radikal yakalayıcı rolüne ek olarak enflamasyonun biyolojik maddeleriyle olan spesifik etkileşimleri nedeniyle HA enflamatuvar aktivasyonda inhibe edici olarak görev yapmaktadır (132-136).

Reepitelizasyon

Hyaluronik asit'in normal epidermisde de önemli fonksiyonları vardır. Öncelikle bazal keratinositlerde ECM'in bir parçası olarak görev yapmaktadır. Serbest radikal yakalama fonksiyonu ve keratinosit proliferasyonu ve migrasyonundaki rolü HA'nın reepitelizasyon sürecinde de görev aldığını düşündürmektedir. Normal deride epidermisin bazal tabakasındaki keratinositlerde HA proliferasyonu olduğundan burada göreceli olarak yüksek miktarda bulunmaktadır. Derinin HA içeriği, topikal retinoik asit uygulaması ile artmaktadır. Retinoik asit, derideki ultraviyole hasarını azaltır ve yaşlanmanın etkilerini geri çevirir. HA'nın serbest radikal yakalama özelliğinin güneş radyasyonuna karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (138-140).

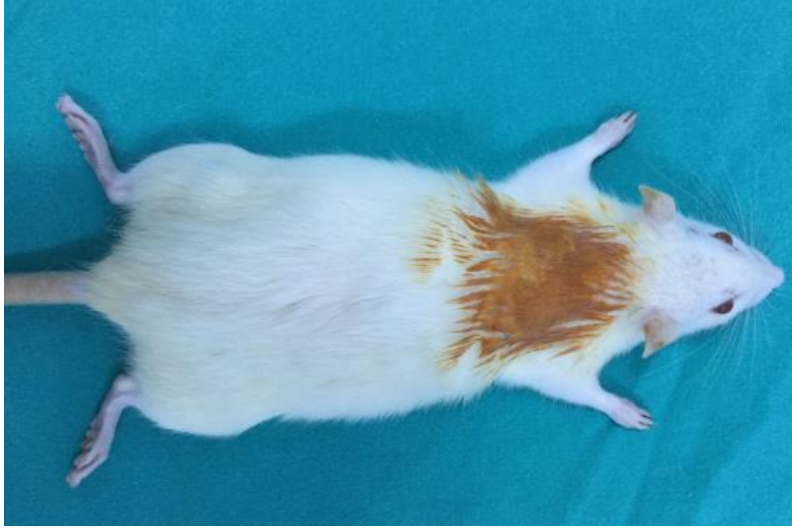
Epidermal HA normal epidermis fonksiyonu ve doku onarımında gerekli olan keratinositproliferasyonunun kontrolünde de etkilidir. İyileşen yaralarda; yara kenarındaki bağ doku matriksinde ve yaraya göçen keratinositlerde HA izole edilebilmektedir (133-139).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma, silikon blok uygulamasında Botulinium toxin- A ve anti adezyon bariyerlerinin (hyaluronik asit) kapsül oluşumuna etkisinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bu amaçla 27 adet Wistar Albino cinsi rat Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından elde edildi. Eylül 2014 tarihinde proje onaya sunularak Ek-1'de yer alan 03.05.2015 tarih TÜHADYEK 2015/28 sayılı etik kurul izni alındı.

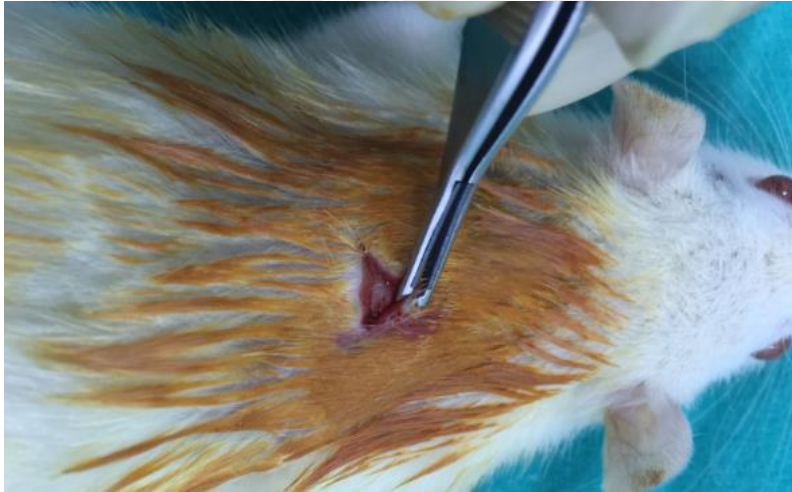
Wistar Albino tipi ratlar 6-8 aylık olacak şekilde seçildi. Tüm ratların aynı cinsiyette olmasına dikkat edilerek elde edilme kolaylığı açısından hepsi dişi olacak şekilde seçildi. Hiçbirinde hamilelik bulunmadığı ve başka bir hastalığı olmadığı çalışmadan önce 1 ay izlenerek teyid edildi. Tüm ratların ağırlıkları 280-310 gr arasında değişmekteydi. Çalışmada ratlara herhangi bir diyet kısıtlaması uygulanmadı. Kuru rat yemi ile beslendi. Tüm ratlar gece ve gündüz farkı olmaksızın normal oda ısısında muhafaza edildiler. Güneş ışığı kısıtlaması uygulanmadı. Tüm deneysel çalışmalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında yürütüldü. Deney sonrası histopatolojik incelemeler ve istatistiksel çalışmalar yine Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde yürütüldü.

Ratlarda anestezi, Ketamine (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc.; 50mg/kg ve Xylazin (Rompun®, Bayer Ag, Leverkusen, Germany;5mg/kg) ile sağlandı. İnsizyonun uygulanacağı sırt bölgesinde povidon iyot ile antisepsi sağlandı (Şekil 4).



Şekil 4. Povidon iyot ile antisepsi sağlanan rat

Her ratın sırt bölgesine 15 no bistüri ile horizontal 1 cm insizyon yapıldı (Şekil 5).

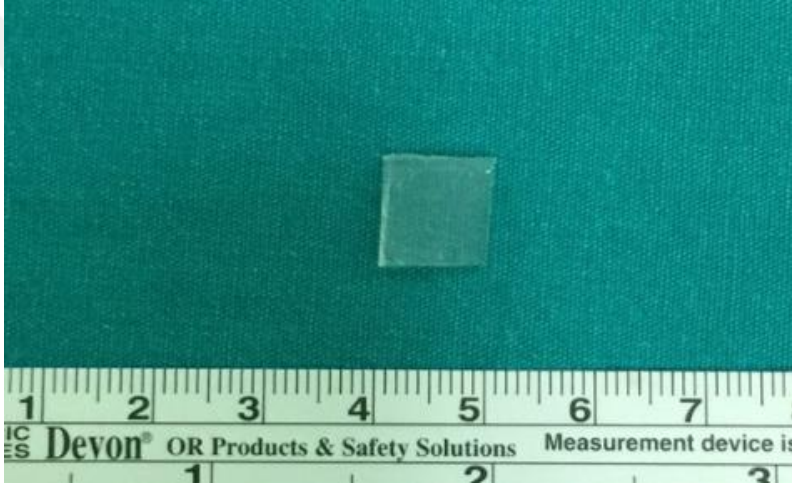


Şekil 5. Rat sırtına horizontal 1 cm insizyon uygulanışı

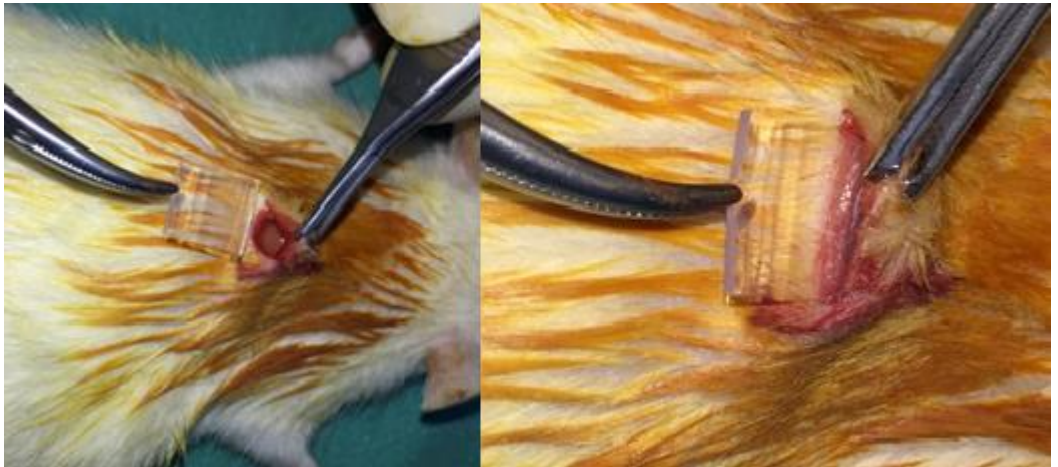
Tüm ratlarda subpanniculus carnosus planına hazırlanan poşlara (Şekil 6) 10x10x1 mm boyutlarında dikdörtken silikon bloklar (Şekil 7) yerleştirildi (Şekil 8).



Şekil 6. Subpanniculus carnosus planına hazırlanan poş



Şekil 7. 10x10x1 mm boyutunda hazırlanan dikdörtgen silikon blok

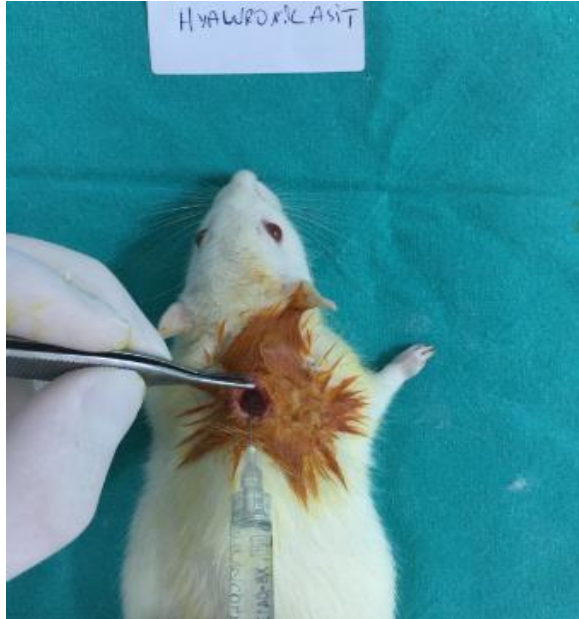


Şekil 8. Silikon bloğun yerleştirilmesi

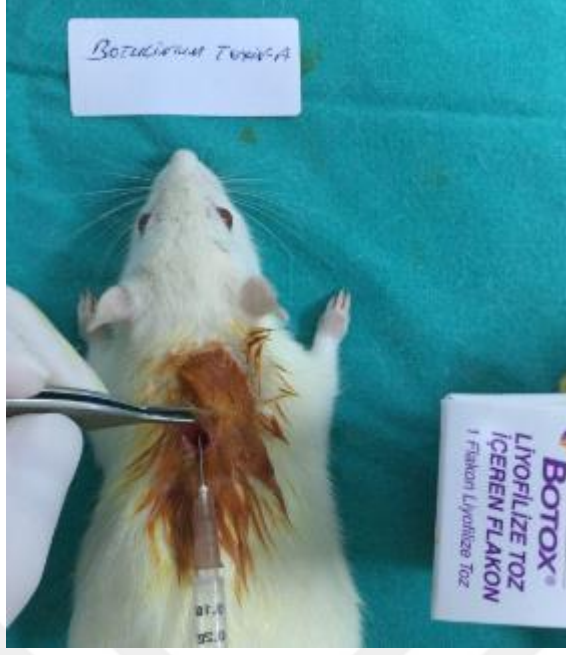
Çalışmaya dahil edilen 27 rat 9'ar rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda (Grup I) ratların silikon blokların bulunduğu poşa 1ml salin, anti adezyon bariyeri grubundaki (Grup II) ratların silikon blokların bulunduğu poşa 0,1ml Hyaluronik Asit (Hyacorp®Face, ByoPolymer GmbH, Germany), Botulinium Toxin-A grubundaki (Grup III) ratların silikon blokların bulunduğu poşa 0,1 ml (0,1ml e dilüe edilmiş 5U Botulinium Toxin-A; BOTOX®, Allargen Inc, US) enjekte edildi (Şekil 9-11).



Şekil 9. Kontrol grubunda poşa salin enjeksiyonu



Şekil 10. Anti adezyon bariyeri grubunda poşa hyaluronik asit enjeksiyonu



Şekil 11. Botulinium toxin-A grubundaki ratlarda poşa enjeksiyon

Sonrasında 4/0 polypropilen suture ile cilt kapatıldı (Şekil 12).



Şekil 12. 4/0 polypropilen suture ile cilt kapatılması

Tüm ratlar, postoperatif 1.ay standart doz ketamin ve xylazine kullanıldıktan sonra sakrifiye (eksanguinasyon yöntemi ile) edildi ve silikon bloklar çevre dokular ile birlikte çıkarıldı (Şekil 13).



Şekil 13. Silikon bloklar çevre dokular ile birlikte çıkarılması

Histopatolojik İnceleme

Elde edilen preperatlar % 15 oranında formik asit çözeltisi ile dekalsifiye edildikten sonra parafine yatırılarak 6 µm kalınlığında kesitler alındı. Bu inceleme ışık mikroskopu ile x10 büyütmede parafinde hazırlanıp H&E boyaması sonrası hazırlanan preperatlarda histolog tarafından periimplant kapsül kalınlıkları ölçümü yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Gruplar arasında histolojik skorların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmada ağırlıkları 280-310 gr arası değişen 27 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı.

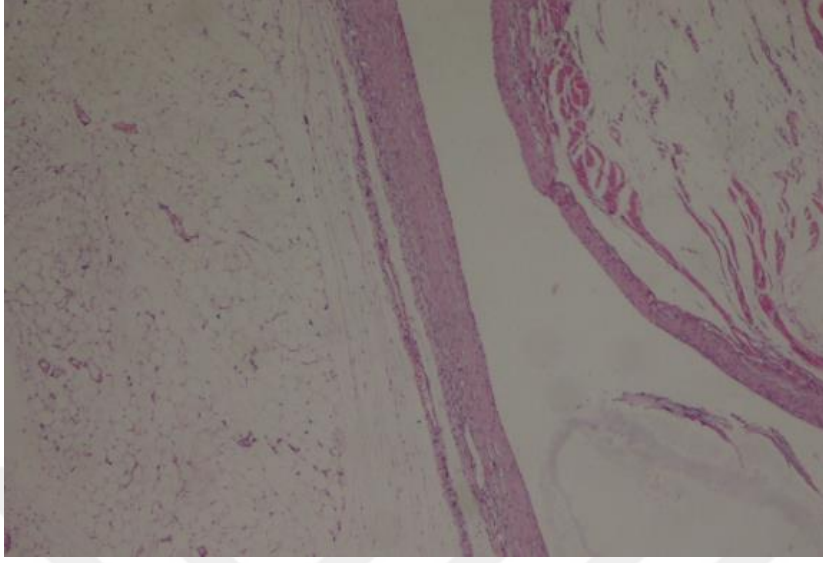
Çalışmaya dahil edilen ratların, sakrifikasyon sonrası çevre dokuları ile beraber çıkarılan silikon blokların parafinde hazırlanıp, H&E boyaması sonrası hazırlanan preparatlarındaki periimplant kapsül kalınlıkları ölçümü dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Ratların gruplara göre periimplant kapsül kalınlıklarının dağılımı

	Grup I (Kontrol) (n=9)	Grup II (Hyaluronik Asit) (n=9)	Grup III (Botulinium Toxin-A) (n=9)
Periimplant kapsül kalınlığı (nm)	129	41	130
	135	68	105
	213	32	111
	149	72	119
	139	51	97
	204	40	86
	90	63	94
	199	47	37
	138	37	91

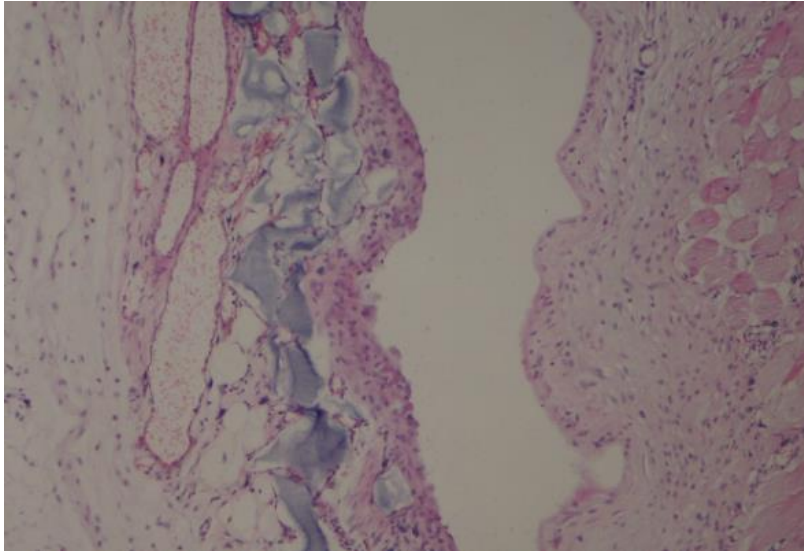
Tüm ratların gruplara göre periimplant kapsül kalınlıklarının ölçümü sonucunda;

Kontrol grubunda (Grup I) periimplant kapsül kalınlıkları en düşük 90 nm, en yüksek 213 nm, ortalama $155,11 \pm 41,2$ nm olarak bulundu (Tablo 2,3) (Şekil 14).



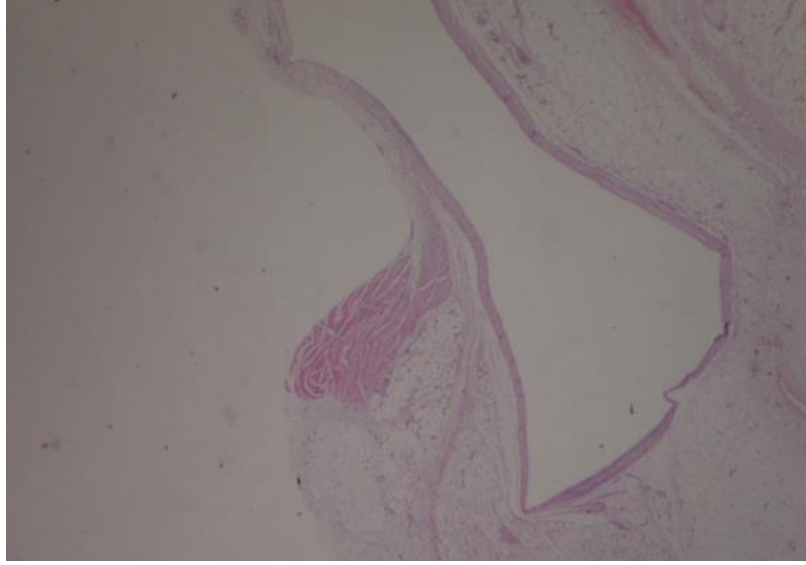
Şekil 14. Kontrol grubunda (Grup I) histopatolojik olarak incelenen periimplant kapsül kesiti

Hyaluronik Asit grubunda (Grup II) kapsül kalınlıkları en düşük 32 nm, en yüksek 71 nm, ortalama $50,11 \pm 14,4$ nm olarak bulundu (Tablo 2,3) (Şekil 15).



Şekil 15. Hyaluronik Asit grubunda (Grup II) histopatolojik olarak incelenen periimplant kapsül kesiti

Botulinium Toxin-A grubunda (Grup III) kapsül kalınlıkları en düşük 37 nm, en yüksek 130 nm, ortalama $96,67 \pm 26,4$ nm olarak bulundu (Tablo 2,3) (Şekil 16).



Şekil 16. Botulinium Toxin-A grubunda (Grup III) histopatolojik olarak incelenen periimplant kapsül kesiti

Tablo 3. Ratların periimplant kapsül kalınlıklarının ortalamalarının dağılımı

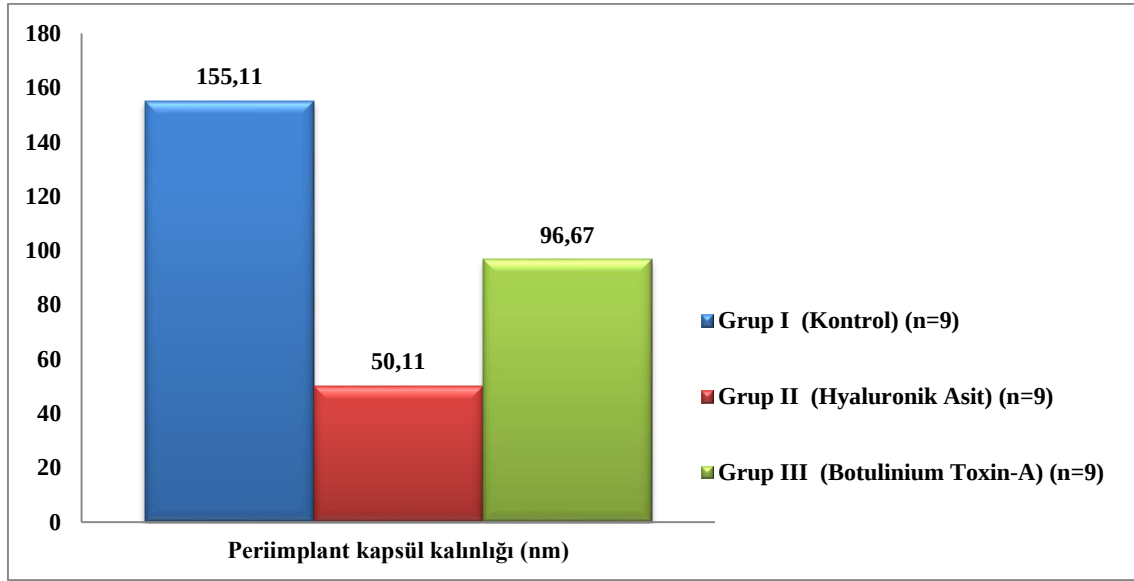
	Grup I (Kontrol) (n=9)	Grup II (Hyaluronik Asit) (n=9)	Grup III (Botulinium Toxin-A) (n=9)
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Periimplant kapsül kalınlığı (nm)	155,11±41,2	50,11±14,4	96,67±26,4
p	<0,001*		

Ort: Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

ANOVA, * İstatistiksel olarak ileri derecede anlamlı.

Çalışmaya katılan ratların periimplant kapsül kalınlıklarının ortalamaları gruplara göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farkın olduğu bulundu ($p<0,001$) (Tablo3) (Şekil 17).

Yapılan ileri varyasyon analizinde bu farkın tüm gruplar arasında olduğu, Kontrol grubunda (Grup I) periimplant kapsül kalınlıklarının Hyaluronik Asit grubuna (Grup II) ve Botulinium Toxin-A grubuna (Grup II) göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,008$), Botulinium Toxin-A grubunda (Grup II) ise periimplant kapsül kalınlıklarının Hyaluronik Asit grubuna (Grup II) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,001$) (Şekil 17).



Şekil 17. Ratların periimplant kapsül kalınlıkları ortalamalarının dağılımı

TARTIŞMA

Estetik ve rekonstrüktif meme cerrahisinde ana hedef; doğal ve simetrik meme görünümü elde etmektir. Bu amaç doğrultusunda en çok gerçekleştirilen cerrahi işlemlerden biri de meme implantasyonudur. Silikon ve salin meme implantasyonu sonrası %0,4-45 (4-6,57,78,143-147) oranında gelişebilen kapsül kontraktürü, ağrı, meme asimetrisi ve sertlik oluşturarak klinik şikayetlere neden olmaktadır ve ikincil cerrahi işlemlere gerek duyulacak kadar şiddetinde artma görülmektedir. Meme implantı etrafını çevreleyen kapsül formasyonu yabancı cisim reaksiyonuna karşı gelişen yoğun fibrotik dokudur.

Yara iyileşmesi temel öğelerinden olan bu fibrotik reaksiyona monosit, makrofaj, miyoblast, miyosit ve yabancı cisim dev hücreleri eşlik eder ve zamanla hipertrofik skar dokusuna benzer şekilde çekinti ve sertlikle sonuçlanan sert fibröz dokuya dönüşür (143). Vücudun geliştirdiği bu hücrel savunma sistemiyle, kapsül kontraksiyonu ile değişen yüzey alanı / hacim oranı sonucu implant mümkün olan en küçük yüzey alanını kaplamaya yani küresel şekil almaya zorlanır (55). Kapsül kontraktürü tipik olarak erken postoperatif dönemde belirir, fakat yıllar içerisinde artan insidans ile kendini gösterebilir (22). Meme implantasyonu sonrası gelişen kapsül kontraktürü birçok deneysel ve klinik çalışmalara rağmen halen histopatogenezi tam açıklanamamıştır. Hipertrofik skar ve enfeksiyon teorisi üzerinde durulan iki temel hipotezlerdir. Yara iyileşmesinde kollajen sentezinin aşırı formu olan hipertrofik skar benzeri durumun implant çevresinde de geliştiği vurgulanmıştır (68) fakat bu durumun tek başına etken olmadığı aşıkardır. Enfeksiyon teorisi ise özellikle S.epidermidisin suçlandığı subklinik enfeksiyona ikincil enflamasyon sürecinin aşırı uyarılmasına bağlanmıştır (20,82,148).

Shah ve ark. (81) 1982’de, tavşan deneysel modelde implant etrafındaki bakteriyel inokülasyonun kapsül kalınlılığını belirgin şekilde arttırdığını göstermiştir.

Virden ve ark. (82) 1992’deki çalışması, meme kapsül kontraktürün %56 oranında S.epidermidis pozitifliği göstermesi dikkatleri enfeksiyon teorisine çekmiştir. Adams’ın “betadine era, post-betadine era” (93,149,150) ile Mladick’in (94) “No-touch” tekniği, meme implantı cerrahisinde minimal kontaminasyonu savunan kavramlar olarak günümüzde kapsül kontraktürünün önlenmesinde plastik cerrahlar tarafından yaygın kabul görmüştür. Son yıllarda literatürde, yabancı cisim reaksiyonu ve immünolojik cevabın kapsül kontraktürü üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar artmaktadır. Buna göre immünolojik cevap, IL-1,IL-6, TNF- α ’nın ağırlıkta olduğu sitokin ve TGF- β 1 ile PDGF’in öncül olduğu büyüme faktörlerini salınımı ile fibroproliferatif yolağı aktive etmektedir (18,77,151,152).

Wolfram ve ark. (15) 2011’deki peri-kapsüler fibrozis etyopatogenezi üzerine olan çalışmasında, bu olgunun sadece basit yabancı cisim reaksiyonu olmadığı, silikon, silikon biyobozunum ürünleri veya bu ürünlerin otolog proteinlerle olan bileşikleri özgül immun cevaptan sorumlu TH1/TH17 hücresel aktivasyonu tetiklediği gözlemlenmiştir. Buna göre intrakapsüler bölgede TH17 (effektör hücre)’nin, TH1 (düzenleyici hücre)’den daha fazla olması, lokal immün supresyonla baskılanamadığını ve profibrojenik mediatör olan IL-6 ile TGF- β 1 salınımı ile fibrozise neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle TGF- β 1 polimorfizmin hetapik (153), pulmoner fibrozis (154) ve hipertrofik skarda (152) tek başına risk faktörü oluşturması etkin tedavi için spesifik antifibrotik ajanların kullanımını düşündürmüştür.

Veras-Castillo ve ark. (77) klinikte pulmoner,hepatik ve renal interstisyel fibrozis, peritoneal sklerozis, uterin fibromiyoma ve hipertrofik skar tedavisinde kullanılan pirfenidonu, Baker evre III-IV kapsül kontraktürü olan 17 hastada kullanmış ve 1 yıllık takiplerinde Baker evre I-II’ye gerilediğini göstermiştir. Çalışmanın önemli bir yönü de hastaların %88 ‘inde (15/17) profibrojenik homozigot TGF- β 1 polimorfizme (kodon 25, genotip Arg25Arg) sahip olması kapsül kontraktürü ile yüksek ilişkisini göstermektedir. Kapsül kontraktürünü minimize etmek amacıyla yapılan cerrahi tekniklerdeki yaygın görüş: pürüklü yüzeyli silikon kullanımı, implantın subfasyal ya da subpektoral yerleştirilmesi, azami kanama kontrolü ve sterilite kurallarına uyulmasıdır (4,62,88-91).

Bunların yanı sıra klinik ve deneysel olarak triamsinolon 45 (144), verapamil (65), rifampin (143), mesna (155), mitomisin C (38), zafirkulast (156,157), halofuginon (158), tetragliserol dipalmitat solüsyonu (159), anti-adhezif bariyer solüsyonu (AABS) (3) ve insan amniyon sıvısının (40) kapsül kalınlılığını azalttığı gösterilmiştir. Rifampin, triamsinolon ve

lökotrien antagonisti olan zafirlukast dışında bu ürünler klinik uygulamada yaygın kullanılmamaktadır. Zafirlukastın hepatotoksik etkilerinden dolayı da kapsül kontraktürü tedavisinde kullanımı kısıtlıdır (160).

Irkoren ve ark. (161) ise tavşanlarda yaptığı kontrolü çalışmada 8 adet tavşan üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada; 8 adet tavşanın Latissimus dorsi kasının altına karşılıklı 2'şer adet silikon tabaka yerleştirdiklerini ve bir taraftaki kasa serum fizyolojik karşı tarafa ise Botulinum toksin-A enjekte ettiklerini. 3 ay sonunda kapsül oluşumunu incelemek için tekrar cerrahi işlem uygulanarak kapsülleri çıkardıklarını, histolojik inceleme sonunda Botulinum toksin-A enjekte edilen grupta kapsül kalınlıklarının 91 ± 32 nanometre, serum fizyolojik enjekte edilen grupta ise 191 ± 25 nanometre bulunduğu, Botulinum toksin-A enjekte edilen grupta kapsül kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Kim ve ark. (111) da Irkoren ve ark. (161) çalışmasına benzer şekilde 24 adet erkek rat üzerinde yaptığı çalışmada her rat 2 şer adet subpanniculus içine 15×15 mm'lik cepler açıp içerisine 15 mm çapında yarım küre şeklinde silikon implantlar yerleştirmiş ve bir cep içerisine serum fizyolojik diğerine de Botulinum toksin-A enjekte ettiklerini bildirmişlerdir. 6 hafta sonunda peri-implant kapsülü eksize ettiklerini ve histopatolojik olarak mikroskop altında ölçülen kapsül kalınlıkları ortalamalarının Botulinum toksin-A grubunda 74 nanometre ve kontrol grubunda ise 115 nanometre ölçtüklerini, her iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı derecede olduğunu bildirmişlerdir.

Başka bir deneysel çalışmada, Alloderm'in kapsül oluşumunu engellemek için implantın üzerini sarıldığı bildirilmiştir (162). BTX-A maliyet dikkate alındığında, Alloderm sarılmasına göre daha iyi bir seçim gibi görünmektedir. Başka bir araştırmada, tavşanlarda anti adezyon ajanı ile kapsül kontraktürü arasındaki ilişki korelasyon analizi değerlendirilmiş. Antiadezyon ajanı olarak hyaluronik asit (Guardix®) kullanıldığı ve tavşanların aylık olarak 3 boyutlu bilgisayarlı tomografilerinin çekildiği ve 2. Ayın sonunda tavşanların sakrafiye edilerek histopatolojik olarak kapsül kalınlıkları değerlendirildiğinde; Kontrol grubunda, ortalama kapsül kalınlığı lateral $0,097 \pm 0,050$ mm, ve dorsal $0,110 \pm 0,054$ mm, ventral yönler üzerinde ise $0,078 \pm 0,041$ mm iken. Deney grubunda, ortalama kapsül kalınlığı yanal yönleri üzerinde $0,040 \pm 0,014$ mm, dorsal $0,050 \pm 0,017$ mm ve ventral yönler üzerinde ise $0,032 \pm 0,013$ mm olarak bulduklarını, antiadezyon ajanı kullanılan grupta lateral ventral ve dorsal planlarda ölçülen kapsül kalınlıklarının tüm yönlerde antiadezyon ajanı kullanılan gruptaki tavşanlarda hem histolojik değerlendirmelerde kapsül kalınlıklarının anlamlı şekilde daha düşük olduğu, hem de bilgisayarlı tomografideki yoğunluk ölçümleri sonucunda, kapsül

oluşumunu antiadezyon ajanı olarak hyaluronik asit kullanımının engellediğini bildirmişlerdir (163).

Biz de çalışmamızda literatür çalışmalarına benzer şekilde 27 rat üzerinde yaptığımız çalışmada üç grup oluşturarak tüm ratlara Subpanniculus carnosada oluşturduğumuz poş içerisine 15x15x1 mm'lik silikon implant yerleştirdik ve gruplara göre kontrol grubundaki 9'rat poş içerisine serum fizyolojik enjekte ettik, Botulinum grubundaki ratlara Botulinum toksin-A ve anti adezyon grubundaki ratlara ise hyaluronik asit enjekte ettik ve 1. Ayın sonunda tüm ratları sakrafiye ettikten peri-implant kapsülü eksize ettikten sonra histolojik olarak yaptığımız incelemede kapsül kalınlıkları ölçüldü ve kontrol grubunda (Grup I) periimplant kapsül kalınlıkları en düşük 90 nm, en yüksek 213 nm, Hyaluronik Asit grubunda (Grup II) kapsül kalınlıkları en düşük 32 nm, en yüksek 71 nm, ortalama $50,11 \pm 14,4$ nm ve Botulinium Toxin-A grubunda (Grup III) kapsül kalınlıkları en düşük 37 nm, en yüksek 130 nm, ortalama $96,67 \pm 26,4$ nm olarak bulundu. Ratların periimplant kapsül kalınlıklarının ortalamaları gruplara göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farkın olduğu bulundu ($p < 0,001$) Yapılan ileri varyasyon analizinde bu farkın tüm gruplar arasında olduğu, Kontrol grubunda (Grup I) periimplant kapsül kalınlıklarının Hyaluronik Asit grubuna (Grup II) ve Botulinium Toxin-A grubuna (Grup II) göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,008$), Botulinium Toxin-A grubunda (Grup II) ise periimplant kapsül kalınlıklarının Hyaluronik Asit grubuna (Grup II) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p = 0,001$)

Bu da bize sonuç olarak; Botulinium Toxin-A ve anti adezyon bariyerleri olarak Hyalunarik asit enjeksiyonun kapsül kontraktürü oluşumunu engellemede yararlarının olduğunu, bunun yanında bu çalışma hyaluranik asit enjeksiyonun ise Botulinium Toxin-A enjeksiyonuna göre daha da avantajlı olduğu göstermektedir.

SONUÇ

Deneysel olarak, silikon blok uygulamasında Botulinium toxin- A ve anti adezyon bariyerlerinin (hyaluronik asit) kapsül oluşumuna etkisinin karşılaştırmalı olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda;

1. Botulinium Toxin-A ve anti adezyon bariyerleri olarak Hyalunarik asit enjeksiyonun kapsül kontraktürü oluşumunu engellemede yararlarının olduğu saptanmıştır.
2. Hyaluranik asit enjeksiyonun ise Botulinium Toxin-A enjeksiyonuna göre daha da avantajlı olduğu tespit edilmiştir.

ÖZET

Bu deneysel çalışma, silikon blok uygulamasında Botulinium toxin- A ve anti adezyon bariyerlerinin (hyaluronik asit) kapsül oluşumuna etkisinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Tüm deneysel çalışmalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında yürütüldü. Ratlarda anestezi, Ketamin; 50mg/kg ve Xylazin 5mg/kg ile sağlandı. İnsizyonun uygulanacağı sırt bölgesinde povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Tüm ratlarda subpanniculus carnosus planına hazırlanan poşlara 10x10x1 mm boyutlarında dikdörtken silikon bloklar yerleştirildi. Çalışmaya dahil edilen 6-8 aylık, 280-310 gr ağırlıklarında Wistar Albino cinsi 27 rat 9'ar rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. ratların silikon blokların bulunduğu poşa Kontrol grubunda 1ml salin, anti adezyon bariyeri grubunda 0,1ml Hyaluronik Asit, Botulinium Toxin-A grubundaki 0,1 ml Botulinium Toxin-A enjekte edildi. Sonrasında 4/0 polypropilen sütür ile cilt kapatıldı. Tüm ratlar, postoperatif 1.ay sonunda sakrifiye (eksanguinasyon yöntemi ile) edildi ve silikon bloklar çevre dokular ile birlikte çıkarıldı. Elde edilen preparatlar % 15 oranında formik asit çözeltisi ile dekalsifiye edildikten sonra parafine yatırılarak 6 µm kalınlığında kesitler alındı. Bu inceleme ışık mikroskopu ile x10 büyütmede parafinde hazırlanıp H&E boyaması sonrası hazırlanan preparatlarda histolog tarafından periimplant kapsül kalınlıkları ölçümü yapıldı ve periimplant kapsül kalınlıkları kontrol grubunda en düşük 90 nm, en yüksek 213 nm ortalama 155,11±41,2 nm, Hyaluronik Asit grubunda en düşük 32 nm, en yüksek 71 nm, ortalama 50,11±14,4 nm ve Botulinium Toxin-A grubunda en düşük 37 nm, en yüksek 130 nm, ortalama 96,67±26,4 nm olarak bulundu. Ratların periimplant kapsül kalınlıklarının

ortalamaları gruplara göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farkın olduğu bulunur iken ($p<0,001$) yapılan ileri varyasyon analizinde bu farkın tüm gruplar arasında olduğu, Kontrol grubunda periimplant kapsül kalınlıklarının Hyaluronik Asit grubuna ve Botulinium Toxin-A grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,008$), Botulinium Toxin-A grubunda ise periimplant kapsül kalınlıklarının Hyaluronik Asit grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,001$).

Sonuç olarak; Botulinium Toxin-A ve anti adezyon bariyerleri olarak Hyalunarik asit enjeksiyonun kapsül kontraktürü oluşumunu engellemede yararlarının olduğunu, bunun yanında bu çalışma hyaluranik asit enjeksiyonun ise Botulinium Toxin-A enjeksiyonuna göre daha da avantajlı olduğunu göstermektedir

Anahtar Kelimeler: Kapsül kontraktürü, botulinium toxin-A, hyalunarik asit

THE EFFECTS OF BOTULINIUM TOXIN-A AND ANTI-ADHESION BARRIER ON CAPSULE FORMATION DUE TO SILICONE PROSTHESES

SUMMARY

This experimental study, in order to assess comparative effects of botulinium toxin-A and anti-adhesion barrier (hyaluronic acid) on capsular contracture due to silicon block implantation were performed in Trakya University Medical Faculty, Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery. All experimental work was carried out at Trakya University Medical Faculty and Research Laboratory of Experimental Animals. Anesthesia in rats was provided by, ketamine; 50mg / kg and xylazine 5mg / kg. Povidone iodine applied to incision area on the back of rats to obtain antisepsis. In all rats, pockets at subpanniculus carnosus plane prepared and 10x10x1 mm rectangular silicon blocks were placed. 27 rats which included in this experiment are 6-7 months old and between 280-310 gr weight were divided into 3 groups to be 9 rats in all groups. Pockets that silicone blocks implanted were filled with 0,1 ml saline in control group, 0,1 ml hyaluronic acid in anti-adhesion barrier group and 5 U diluted to 0,1 ml botulinium toxin-A. The skin was closed with 4/0 polypropylene suture. All rats were sacrificed at the end of postoperative month 1 (with exsanguination method) and silicone blocks removed with the surrounding tissue. Samples were then decalcified with 15% formic acid solution and were deposited in paraffin then 6 microns thick sections were taken. Samples prepared in paraffin then H&E stained and examined by the terms of periimplant capsule thickness by a pathologist at x10 magnification with a light microscope. Periimplant capsular thicknesses are 90nm minimum, 213 nm maximum, average 155,11±41,2nm, in control group, 32nm minimum, 71nm maximum,

average $50,11 \pm 14,4$ nm in hyaluronic acid group, 37 nm minimum, 130 nm maximum, average $96,67 \pm 26,4$ nm in botulinium toxin-A group. When the groups compared statistically, a highly significant difference between the groups ($p < 0,001$) was seen. Periimplant capsular thicknesses in control group compared to hyaluronic acid group ($p < 0,001$) and botulinium toxin-A group ($p = 0,008$) are highly significantly higher. Periimplant capsular thicknesses in botulinium toxin-A group compared to hyaluronic acid group are significantly higher in botulinium toxin-A group ($p = 0,000,1$).

As a result; Botulinium toxin-A and hyaluronic acid as anti-adhesion barrier injections are beneficial in preventing periimplant capsular formation. Besides this experiment shows that use of hyaluronic acid is more beneficial compared to botulinium toxin-A.

Keywords: Capsular contracture, botulinium toxin-A, hyaluronic acid

KAYNAKLAR

1. Sheppard LA, Ely S. Breast cancer and sexuality. *Breast J* 2008;14(2):176-81.
2. Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(17):1422-9.
3. Lew DH, Yoon JH, Hong JW, Tark KC. Efficacy of antiadhesion barrier solution on periimplant capsule formation in a white rat model. *Ann Plast Surg* 2010;65(2):254-8.
4. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg*, 2006;117(7):2182-90.
5. Ersek RA. Rate and incidence of capsular contracture: a comparison of smooth and textured silicone double-lumen breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1991;87(5):879-84.
6. Friemann J, Bauer M, Golz B, Rombeck N, Höhr D, Erbs G, et al. Physiologic and pathologic patterns of reaction to silicone breast implants. *Zentralbl Chir* 1997;122(7):551-64.
7. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials* 2003;24(6):1101-9.
8. Wolfram D, Rainer C, Niederegger H, Piza H, Wick G. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J Autoimmun* 2004;23(1):81-91.
9. Ulrich D, Lichtenegger F, Eblenkamp M, Repper D, Pallua N. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, aminoterminal propeptide

- of procollagen type III, and hyaluronan in sera and tissue of patients with capsular contracture after augmentation with Trilucent breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(1):229-36.
10. Wyatt LE, Sinow JD, Wollman JS, Sami DA, Miller TA. The influence of time on human breast capsule histology: smooth and textured silicone-surfaced implants. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(6):1922-31.
 11. Domanskis E, Owsley JQ Jr. Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1976;58(6):689-93.
 12. Freedman AM, Jackson IT. Infections in breast implants. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3(2):275-87.
 13. Wagner H, Beller FK, Pfautsch M. Electron and light microscopy examination of capsules around breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1977;60(1):49-55.
 14. Shanklin DR, Smalley DL. The immunopathology of siliconosis. History, clinical presentation, and relation to silicosis and the chemistry of silicon and silicone. *Immunol Res* 1998;18(3):125-73.
 15. Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, Böck G, Mayerl C, Parson W, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(2):327e-337e.
 16. Backovic A, Huang HL, Del Frari B, Piza H, Huber LA, Wick G. Identification and dynamics of proteins adhering to the surface of medical silicones in vivo and in vitro. *J Proteome Res* 2007;6(1):376-81.
 17. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(3):835-42.
 18. Kuhn A, Singh S, Smith PD, Ko F, Falcone R, Lyle WG, et al. Periprosthetic breast capsules contain the fibrogenic cytokines TGF-beta1 and TGF-beta2, suggesting possible new treatment approaches. *Ann Plast Surg* 2000;44(4):387-91.
 19. Schreml S, Heine N, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Bacterial colonization is of major relevance for high-grade capsular contracture after augmentation mammoplasty. *Ann Plast Surg* 2007;59(2):126-30.
 20. Burkhardt BR, Dempsey PD, Schnur PL, Tofield JJ. Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg* 1986;77(6):919-32.
 21. Caffee HH. Intracapsular injection of triamcinolone for intractable capsule contracture. *Plast Reconstr Surg* 1994;94(6):824-8.
 22. Lemperle G, Exner K. Effect of cortisone on capsular contracture in double-lumen breast implants: ten years' experience. *Aesthetic Plast Surg* 1993;17(4):317-23.

23. Vazquez B, Given KS, Houston GC. Breast augmentation: a review of subglandular and submuscular implantation. *Aesthetic Plast Surg* 1987;11(2):101-5.
24. Chang L, Caldwell E, Reading G, Wray RC Jr. A comparison of conventional and low-bleed implants in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1992;89(1):79-82.
25. Gutowski KA, Mesna GT, Cunningham BL. Saline-filled breast implants: a Plastic Surgery Educational Foundation multicenter outcomes study. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(4):1019-27.
26. Spear SL, Elmaraghy M, Hess C. Textured-surface saline-filled silicone breast implants for augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(4):1542-52.
27. Coleman DJ, Foo IT, Sharpe DT. Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. *Br J Plast Surg* 1991;44(6):444-8.
28. van Heerden J, Turner M, Hoffmann D, Moolman J. Antimicrobial coating agents: can biofilm formation on a breast implant be prevented? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62(5):610-7.
29. Zimman OA, Toblli J, Stella I, Ferder M, Ferder L, Insera F. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(7):2025-33.
30. Adams WP Jr, Haydon MS, Ranieri J Jr, Trott S, Marques M, Feliciano M, et al. A rabbit model for capsular contracture: development and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(4):1214-9.
31. Breitbart AS, Ablaza VJ. Implant Materials. In: Grabb and Smith (Ed.). *Plastic Surgery. General*, Chapter 4, Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1997:39-46.
32. Flood J, Hobar PC. Implantation: Bone, cartilage and alloplastics. *Selected Readings in Plastic Surgery* 1995;8: 31-33.
33. Holmes RE. Alloplastic Implants. In: Mc Carthy JG (Ed). *Plastic Surgery. Vol: 1, General Principles*, Chapter 20, Philadelphia: W.B Saunders Company; 1990:698-732.
34. Skillman JM, Ahmed OA, Rowsell AR. Incidental improvement of breast capsular contracture following treatment of arthritis with glucosamine and chondroitin. *Br J Plast Surg* 2002;55(5):454.
35. Gregory S. La Trenta. Breast Augmentation. In: T.D Rees (Ed). *Aesthetic Plastic Surgery. Vol: 2, Chapter 35*, Philadelphia: W.B Saunders Company; 1994:1003-58.
36. Shah Z, Lehman JA Jr, Stevenson G. Capsular contracture around silicone implants: The role of intraluminal antibiotics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(5): 809-14.
37. Oymak O. Meme protezleri ve silikon. Giriş, silikonun kimyası, protez çeşitleri, kapsül. İstanbul OPC, 1992;9-77.

38. Frangou J, Kanellaki M. The effect of local application of Mitomycin-C on the development of capsule around silicone implants in the breast: An experimental study in mice. *Aesthetic Plastic Surgery* 2001;25(2):118-28.
39. Çek Dİ, Özer K, Perk C, Özcan G. Histologic changes in capsule formation around silicone implants after a single dose injection of amniotic fluid. *Eur J Plast Surg* 1992;15(6):289-91.
40. Karacal N, Cobanoğlu U, Ambarcioğlu O, Topal U, Kutlu N. Effect of amniotic fluid on peri-implant capsular formation. *Aesth Plast Surg* 2005;29(3):174-80.
41. Evans GR, Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, Robb GL, et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plast Reconstr Surg* 1995;96(5):1111-5.
42. Spear SL, Onyewu C. Satged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: Recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(3):930-42.
43. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(1):56-8.
44. Forman DL, Chiu J, Restifo RJ, Ward BA, Haffty B, Ariyan S. Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: A potentially unfavorable result. *Ann Plast Surg* 1998;40(4):360-3.
45. Longacre JJ, Destefano GA. Reconstruction of extensive defects of the skull with split rib grafts. *Plast Reconstr Surg* (1946) 1957;19(3):186-200.
46. Hansmann H. A new method of fixation of fragments in complicated fractures. *Dtsch Gesellschaft Chirurg* 1886;15:134.
47. Atagi T. Alloplastic materials. In: S. Mathes (Ed). *Plastic Surgery*. Philadelphia: W.B Saunders Company;2006:745.
48. Nave R. Abundances of the Elements in the Earth's Crust. Georgia State University.
49. Uchida J. Clinical application of crosslinked dimethyl polysiloxane, restoration of breast, cheeks, atrophy of infantile paralysis, funnel-shaped chest. *Jan J Plast Reconstr Surg* 1961;4:303.
50. Chaplin CH. Loss of both breasts from injections of silicone (with additive). *Plast Reconstr Surg* 1969;44(5):447-50.
51. Mitnick JS, Vazquez MF, Plessner K, Pressman P, Harris MN, Roses DF. Fine needle aspiration biopsy in patients with augmentation prostheses and a palpable mass. *Ann Plast Surg* 1993;31(3):241-4.
52. Yager JS, Chaglassian T. Polyester as a bioimplantable material. *Ann Plast Surg* 1998;40(5):502-5.

53. Cronin T. Augmentation mammoplasty: A new “natural feel” prosthesis., in Transactions of the Third International Congress of Plastic and Reconstructive Surgery 1964, Excerpta Medica: Amsterdam.
54. Ramachandran.K. Breast augmentation. Indian J Plast Surg 2008;41(Suppl):41-7.
55. Aydin EE. Alloderm ile sarılı silikon implantlarda radyoterapi sonrası kapsül gelişiminin incelenmesi (tez). İstanbul: Haydarpasa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
56. Hester TR Jr, Ford NF, Gale PJ, Hammett JL, Raymond R, Turnbull D, et al. Measurement of 2,4-toluenediamine in urine and serum samples from women with Meme or Replicon breast implants. Plast Reconstr Surg 1997;100(5):1291-8.
57. de la Peña-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Back to the future: a 15-year experience with polyurethane foam-covered breast implants using the partial-subfascial technique. Aesthetic Plast Surg 2012;36(2):331-8.
58. Ashley FL. Further studies on the natural-Y breast prosthesis. Plast Reconstr Surg 1972;49(4):414-9.
59. Arion HG. Retromammary prosthesis. C. R. Soc Fr Gyneco, 1965: p. 5.
60. Hartley JH. Specific applications of the double lumen prosthesis. Clin Plast Surg 1976;3(2):247-63.
61. Ellenberg AH. Steroids in breast implants. Plast Reconstr Surg 1983;71(2):282-3.
62. Maxwell P. Breast Augmentation. In: Mathes S. (Ed). Plastic Surgery. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2006:1-33.
63. Embrey M, Adams EE, Cunningham B, Peters W, Young VL, Carlo GL. A review of the literature on the etiology of capsular contracture and a pilot study to determine the outcome of capsular contracture interventions. Aesthetic Plast Surg 1999;23(3):197-206.
64. Ersek RA. Firestorm fibrosis: the fast fibrotic phenomenon. Ann Plast Surg 1991;26(5):494-8.
65. Benlier E, Unal Y, Usta U, Top H, Aygit AC. Effect of verapamil on reduction of peri-implant capsular thickness. Aesthetic Plast Surg 2009;33(4):570-5.
66. Prantl L¹, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöppel N, Eisenmann-Klein M, Schwarze H, et al. Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. Plast Reconstr Surg 2007;120(1):275-84.
67. Ginsbach G, Busch LC, Kühnel W. The nature of the collagenous capsules around breast implants; light and electron microscopic investigations. Plast Reconstr Surg 1979;64(4):456-64.
68. Smahel J. Histology of the capsules causing constrictive fibrosis around breast implants. Br J Plast Surg 1977;30(4):324-9.

69. Rappard JHAV. Capsule formation in controlled tissue expansion. In: Controlled tissue expansion in reconstructive surgery. Experiments in tissue expansion. Vol. 5. 1991.
70. Baker JL Jr, Chandler ML, LeVier RR. Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 1981;68(6):905-12.
71. Winding O, Christensen L, Thomsen JL, Nielsen M, Breiting V, Brandt B. Silicon in human breast tissue surrounding silicone gel prostheses. A scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray investigation of normal, fibrocystic and peri-prosthetic breast tissue. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1988;22(2):127-30.
72. Thomsen JL, Christensen L, Nielsen M, Brandt B, Breiting VB, Felby S, et al. Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1990;85(1):38-41.
73. Gayou RM. A histological comparison of contracted and non-contracted capsules around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1979;63(5):700-7.
74. Rudolph R, Abraham J, Vecchione T, Guber S, Woodward M. Myofibroblasts and free silicon around breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1978;62(2):185-96.
75. Piscatelli SJ, Partington M, Hobar C, Gregory P, Siebert JW. Breast capsule contracture: is fibroblast activity associated with severity? *Aesthetic Plast Surg* 1994;18(1):75-9.
76. Williams C, Aston S, Rees TD. The effect of hematoma on the thickness of pseudosheaths around silicone implants. *Plast Reconstr Surg* 1975;56(2):194-8.
77. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, Muñoz-Valle JF, Lucano-Landeros S, Guerrerosantos J, et al. Controlled Clinical Trial With Pirfenidone in the Treatment of Breast Capsular Contracture: Association of TGF-beta Polymorphisms. *Ann Plast Surg* 2013;70(1):16-22.
78. Ersek RA, Salisbury AV. Textured surface, nonsilicone gel breast implants: four years' clinical outcome. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(7):1729-39.
79. Fagrell D, Berggren A, Tarpila E. Capsular contracture around saline-filled fine textured and smooth mammary implants: a prospective 7.5-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(7):2108-12.
80. Dempsey WC, Latham WD. Subpectoral implants in augmentation mammoplasty. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1968;42(6):515-21.
81. Shah Z, Lehman JA Jr, Tan J. Does infection play a role in breast capsular contracture? *Plast Reconstr Surg* 1981;68(1):34-42.
82. Virden CP, Dobke MK, Stein P, Parsons CL, Frank DH. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 1992;16(2):173-9.

83. Baker JL Jr.. Classification of spherical contractures. Presented at the Aesthetic Breast Symposium. Scottsdale, Arizona; August 1975.
84. Spear SL, Baker JL Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(5):1119-23.
85. Nachbar JM, Orrison WW Jr. Validation of quantification of breast implant capsule surface area and volume using magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg* 1991;27(4):321-6.
86. Leibman AJ. Imaging of complications of augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(6):1134-40.
87. Zahavi A, Sklair ML, Ad-El DD. Capsular contracture of the breast: working towards a better classification using clinical and radiologic assessment. *Ann Plast Surg* 2006;57(3):248-51.
88. Asplund O. Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1984;73(2):270-5.
89. Gylbert L, Asplund O, Jurell G. Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1990;85(3):373-7.
90. Puckett CL, Croll GH, Reichel CA, Concannon MJ. A critical look at capsule contracture in subglandular versus subpectoral mammary augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 1987;11(1):23-8.
91. Biggs TM, Yarish RS. Augmentation mammoplasty: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg* 1990;85(3):368-72.
92. Biggs TM, Yarish RS. Augmentation mammoplasty: retropectoral versus retromammary implantation. *Clin Plast Surg* 1988;15(4):549-55.
93. Adams WP Jr, Conner WC, Barton FE Jr, Rohrich RJ. Optimizing breast-pocket irrigation: the post-betadine era. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(6):1596-601.
94. Mladick RA. "No-touch" submuscular saline breast augmentation technique. *Aesthetic Plast Surg* 1993;17(3):183-92.
95. Ellenberg AH. Marked thinning of the breast skin flaps after the insertion of implants containing triamcinolone. *Plast Reconstr Surg* 1977;60(5):755-8.
96. Carrico TJ, Cohen IK. Capsular contracture and steroid-related complications after augmentation mammoplasty. A preliminary study. *Plast Reconstr Surg* 1979;64(3):377-80.
97. Vinnik CA. Spherical contracture of fibrous capsules around breast implants. Prevention and treatment. *Plast Reconstr Surg* 1976;58(5):555-60.

98. Shelosky L. History of the clinical use of Botulinum toxin type A. In: Sommer B, Sattler G (Eds). Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine. 1st edition. Berlin-Vienna: Blackwell Science; 2001:1-7.
99. Soylu EÇ. Pediküllü kas fleplerinin stabilizasyonunda Botulium Toksin-A'nın kullanılması. (tez). İstanbul: T.C.Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
100. Lam SM. The basic science of botulinum toxin. Facial Plast Surg Clin North Am 2003;11(4):431-8.
101. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol 2000;43(2 Pt 1):249-59.
102. Shelosky L. Pharmacology and Toxicology. In: Sommer B, Sattler G (Eds). Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine. 1st edition. Berlin-Vienna: Blackwell Science; 2001:8-11
103. Carruthers J, Carruthers A. About Botulinum Neurotoxins. In: Using Botulinum Toxins Cosmetically: A Practical Guide. 1st edition. London: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003.
104. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord 1998;3(4):333-5.
105. Tsui JK. Botulinum toxin as a therapeutic agent. Pharmacol Ther 1996;72(1):13-24.
106. Lowe NJ. Botulinum toxin type A for facial rejuvenation. Dermatol Surg 1998;24(11):1216-8.
107. Vartanian AJ, Dayan SH. Complications of botulinum toxin A use in facial rejuvenation. Facial Plast Surg Clin North Am 2003;11(4):483-92.
108. Elmas C, Ayhan S, Tuncer S, Erdogan D, Calguner E, Basterzi Y, et al. Effect of fresh and stored botulinum toxin a on muscle and nerve ultrastructure: an electron microscopic study. Ann Plast Surg 2007;59(3):316-22.
109. Roger Aoki K. Botulinum neurotoxin serotypes A and B preparations have different safety margins in preclinical models of muscle weakening efficacy and systemic safety. Toxicon 2002;40(7):923-8.
110. Clemens MW, Higgins JP, Wilgis EF. Prevention of anastomotic thrombosis by botulinum toxin a in an animal model. Plast Reconstr Surg 2009;123(1):64-70.
111. Kim TK, Oh EJ, Chung JY, Park JW, Cho BC, Chung HY. The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009;62(7):906-13.

112. Matic DB, Lee TY, Wells RG, Gan BS. The effects of botulinum toxin type A on muscle blood perfusion and metabolism. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(7):1823-33.
113. Shelosky, L. Botulinum toxin type A use in neurology. In: Sommer, B., Sattler, G. (Eds). *Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine*. 1st edition. Berlin-Vienna: Blackwell Science;2001:11-7.
114. Cohen JL, Solish N. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003;11(4):493-502.
115. Guntinas-Lichius O. Management of Frey's syndrome and hypersialorrhea with botulinum toxin. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003;11(4):503-13.
116. Stupak HD, Maas CS. New procedures in facial plastic surgery using botulinum toxin A. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003;11(4):515-20.
117. Senior MA, Fourie LR. Botox and the management of pectoral spasm after subpectoral implant insertion. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(1):224-5.
118. Richards A, Ritz M, Donahoe S, Southwick G. Botox for contraction of pectoral muscles. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(1):270-1.
119. Cattin T, Govender S. Botulinum toxin for tethering of breast implant. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(2):686-8.
120. Venus MR. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(1):423-4.
121. Wilson AM. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(6):1758-66.
122. Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(9):1128-9.
123. De Aguiar G, Chait LA, Schultz D, Bleloch S, Theron A, Snijman CN, Ching V. Chemoprotection of flexor tendon repairs using botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1):201-9.
124. Van Beek AL, Lim PK, Gear AJ, Pritzker MR. Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(1):217-26.
125. Neumeister MW, Chambers CB, Herron MS, Webb K, Wietfeldt J, Gillespie JN, et al. Botox therapy for ischemic digits. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1):191-201.
126. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am* 2009;34(3):446-52.

127. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(5):1575-6.
128. Celik E, Tercan M, Uzunismail A, Sağlam A. Versatility of botulinum toxin: a use in stabilization of pedicled muscle flaps. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(2):462-7.
129. Arnold PB, Merritt W, Rodeheaver GT, Campbell CA, Morgan RF, Drake DB. Effects of perivascular Botulinum Toxin-A application on vascular smooth muscle and flap viability in the rat. *Ann Plast Surg* 2009;62(5):463-7.
130. Arnold PB, Campbell CA, Rodeheaver G, Merritt W, Morgan RF, Drake DB. Modification of blood vessel diameter following perivascular application of botulinum toxin-a. *Hand (N Y)* 2009;4(3):302-7.
131. Yildirim AM, Okur I, Orter Z, Uysal A. Nonsurgical delay of dorsal rat cutaneous flap using botulinum toxin type A. *Plast Reconstr Surg* 2008;122(1):53e-54e.
132. Longaker MT¹, Chiu ES, Harrison MR, Crombleholme TM, Langer JC, Duncan BW, et al. Studies in fetal wound healing IV. Hyaluronic acid-stimulating activity distinguishes fetal wound fluid from adult wound fluid. *Ann Surg* 1989;210(5):667-72.
133. Chen WYJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999;7(2):79-89.
134. Prosdocimi M, Bevilacqua C. Exogenous hyaluronic acid and wound healing: an updated vision. *Panminerva Med* 2012;54(2):129-35.
135. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol* 2008;26(2):106-22.
136. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:435-61.
137. Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 2004;4(7):528-39.
138. Almond A. Hyaluronan. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(13):1591-6.
139. Girish KS, Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. *Life Sci* 2007;80(21):1921-43.
140. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60(10):1110-9.

141. Ozgenel GY. The effects of a combination of hyaluronic acid and amniotic membrane on the formation of peritendinous adhesions after fleksor tendon surgery in chickens. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86(2):301-7.
142. Ozgenel GY, Şamlı B, Ozcan M. Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg Am* 2001;26(2):332-9.
143. Unlu RE, Yilmaz AD, Orbay H, Can B, Tekdemir I, Sensoz O. Influence of rifampin on capsule formation around silicone implants in a rat model. *Aesthetic Plast Surg* 2007;31(4):358-64.
144. Marques M, Brown S, Correia-Sá I, D S Cordeiro MN, Rodrigues-Pereira P, Gonçalves-Rodrigues Aet al. The impact of triamcinolone acetonide in early breast capsule formation in a rabbit model. *Aesthetic Plast Surg* 2012;36(4):986-94.
145. Handel N, Jensen JA, Black Q, Waisman JR, Silverstein MJ. The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(7):1521-33.
146. Marques M, Brown SA, Oliveira I, Cordeiro MN, Morales-Helguera A, Rodrigues A, et al. Long-term follow-up of breast capsule contracture rates in cosmetic and reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(3):769-78.
147. Rohrich RJ, Kenkel JM, Adams WP. Preventing capsular contracture in breast augmentation: in search of the Holy Grail. *Plast Reconstr Surg* 1999;103(6):1759-60.
148. Dobke MK, Svahn JK, Vastine VL, Landon BN, Stein PC, Parsons CL. Characterization of microbial presence at the surface of silicone mammary implants. *Ann Plast Surg* 1995;34(6):563-9.
149. Adams WP Jr, Conner WC, Barton FE Jr, Rohrich RJ. Optimizing breast pocket irrigation: an in vitro study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(1):334-8.
150. Adams WP Jr, Rios JL, Smith SJ. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(7 Suppl):46S-52S.
151. Macías-Barragán J, Sandoval-Rodríguez A, Navarro-Partida J, Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010;3:16.
152. Bayat A, Bock O, Mrowietz U, Ollier WE, Ferguson MW. Genetic susceptibility to keloid disease and hypertrophic scarring: transforming growth factor beta1 common polymorphisms and plasma levels. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(2):535-43.
153. Armendáriz-Borunda J, Rincón AR, Muñoz-Valle JF, Bueno-Topete M, Oregón-Romero E, Islas-Carbajal MC, et al. Fibrogenic polymorphisms (TGF-beta, PAI-1, AT) in Mexican patients with established liver fibrosis. Potential correlation with pirfenidone treatment. *J Investig Med* 2008;56(7):944-53..

154. Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario S, Ancochea J, Morell F, Ruiz-Manzano J, et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(4):431-5.
155. 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):1455-61.
156. Bastos EM, Neto MS, Alves MT, Garcia EB, Santos RA, Heink T, et al. Histologic analysis of zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants. *Aesthetic Plast Surg* 2007;31(5):559-65.
157. Spano A, Palmieri B, Taidelli TP, Nava MB. Reduction of capsular thickness around silicone breast implants by zafirlukast in rats. *Eur Surg Res* 2008;41(1):8-14.
158. Zeplin PH, Larena-Avellaneda A, Schmidt K. Surface modification of silicone breast implants by binding the antifibrotic drug halofuginone reduces capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(1):266-74.
159. Ruiz-de-Erenchun R, Dotor de las Herrerías J, Hontanilla B. Use of the transforming growth factor-beta1 inhibitor peptide in periprosthetic capsular fibrosis: experimental model with tetraglycerol dipalmitate. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(5):1370-8.
160. Gryskiewicz JM. Investigation of accolate and singulair for treatment of capsular contracture yields safety concerns. *Aesthet Surg J* 2003;23(2):98-101.
161. Irkoren S, Ozkan HS, Ceylan E, Sivrioglu N, Tataroglu C, Durum Y. The Effect of Botox on the Implant Stabilization and Capsular Formation: An Experimental Study. *Ann Plast Surg* 2015;75(1):91-7.
162. Stump A, Holton LH, Connor J, Harper JR, Slezak S, Silverman RP. The use of acellular dermal matrix to prevent capsule formation around implants in a primate model. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1):82-91.
163. Shin KC, Chung KI, Park BY, Kim HK, Kim WS, Bae TH, et al. The effect of antiadhesion agent on peri-implant capsular formation in rabbits. *Ann Plast Surg* 2013;71(5):600-4.

EKLER



Ek 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

Oturum Sayısı: 2015/05

Karar Tarihi: 05.06.2015

KARAR NO: 2015.05.03

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Hüsamettin TOP'un yaptığı, Araştırma Görevlisi Dr. Koray PAÇACI'nın uzmanlık tezi olarak planlanan TÜHADYEK-2015/28 protokol nolu "**Botulinium Toxin-A ve Anti Adezyon Bariyerinin Silikon Proteze Bağlı Kapsül Oluşumuna Etkisi**" başlıklı çalışma görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Vet. Hekim Ziya ÇUKUR
Vet. Hek. Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

- MAZERETLİ -
Doç. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Doç. Dr. Tefvik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

- İZİNLI -
Yrd. Doç. Dr. Hakan GÜRKAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Yrd. Doç. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Ecz. F. Uygur GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

- MAZERETLİ -
Osman GÜLTEKİN
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır