



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

**MEME İMPLANTINA BAĞLI GELİŞEN KAPSÜL
KONTRAKTÜRÜNÜ ÖNLEMEDE AUTOLOGUS
CONDITIONED SERUM (ACS) VE DEXAMETHASONE
ETKİNLİĞİNİN RAT MODELİ ÜZERİNDE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yağmur N. BAKKALOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

**MEME İMPLANTINA BAĞLI GELİŞEN KAPSÜL
KONTRAKTÜRÜNÜ ÖNLEMEDE AUTOLOGUS
CONDITIONED SERUM (ACS) VE DEXAMETHASONE
ETKİNLİĞİNİN RAT MODELİ ÜZERİNDE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yağmur N. BAKKALOĞLU

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nezh SUGUR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin başladığı Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesinde geçirdiğim 2.5 yıl süresince bilgisini ve deneyimini bir an olsun asistanlarından esirgemeyen, cerrahinin inceliklerini öğrendiğim klinik şefimiz Op. Dr. Adem Ademoğulları ve Op. Dr. Kenan Arifoğlu'na;

Asistanlığımın ikinci yarısını tamamladığım Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde; akademik olarak biz asistanlarına yeni ufuklar açan, klinik ve deneysel çalışmalarımızda bizden emeğini ve vaktini esirgemeyen, cerrahi ve hasta ilişkileri hakkında çok şey öğrendiğim ve eğitimimde sonsuz katkıları olan klinik şefimiz, çok değerli hocam Sn. Prof. Dr. Uğur KOÇER'e;

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Nezih Sungur'a;

Bilgisi, tecrübesi ve mütevazî yaklaşımı ile biz çalışma arkadaşlarına her zaman örnek olan sevgili abim Op. Dr. Ferhat Kargaloğlu'na;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum için şanslı olduğum, vakalarında her zaman biz asistanlara yol gösteren, bildiklerini bizlerle paylaşmaktan keyif alan, gerek rekonstrüktif gerekse estetik cerrahi alanında çok şey öğrendiğim uzmanlarımız Op. Dr. Melih Çakaroğlu, Op. Dr. Etkin Boynuyoğun ve Op. Dr. Süleyman Yıldızdal'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm poliklinik, ameliyathane ve servis hemşireleri ve çalışanlarına;

Asistanlık süresince ekip ruhu ile çalışıp, zorlu cerrahi çalışma koşullarını hafifleten değerli abilerim ve asistan arkadaşlarıma;

Tıp eğitimim ve uzmanlık süreci boyunca yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen, her koşulda yanımda olan çok değerli aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yağmur N. BAKKALOĞLU
Ankara, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. MEME KANSERİ SONRASI REKONSTRÜKSİYON	4
2.2.1. Otolog Rekonstrüksiyon.....	4
2.2.1.1. Birinci jenerasyon meme implantları (1962-1970).....	5
2.2.1.2. İkinci jenerasyon meme implantları (1970-1982).....	5
2.2.1.3. Üçüncü jenerasyon meme implantları (1982-1992).....	5
2.2.1.4. Dördüncü jenerasyon meme implantları (1993 ve sonrası).....	6
2.2.1.5. Beşinci jenerasyon meme implantları (1990'lar).....	6
2.2.1.6. Altıncı jenerasyon meme implantları	6
2.3. İMPLANT YÜZEYİ	7
2.3.1. BIA-ALCL	8
2.4. KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ	10
2.4.1. Kapsül Oluşumu ve Normal Süreç.....	10
2.4.2. Kapsül Kontraktürünün Patofizyolojisi.....	11
2.4.3. Kapsül Kontraktürü Gelişiminde Bakteriyel Kontaminasyonun Etkisi.....	14
2.4.4. Kapsül Kontraktüründe Kullanılan Güncel Maddeler.....	14
2.4.4.1. Steroidler	14
2.4.4.2. 5-Fluorourasil (5-FU).....	15
2.4.4.3. İnterlökin reseptör antagonistleri (ILRA'lar).....	16

2.4.4.4. Hyalüronan.....	16
2.4.4.5. Montelukast.....	16
2.4.5. Interlökin Reseptör Antagonistleri (ILRA)'nin Kullanımının Kapsül Kontraktüründeki Potansiyel Etkileri.....	17
2.4.6. Kortikosteroidlerin Kapsül Kontraktüründeki Rolü.....	17
2.4.7. Otolog Şartlandırılmış Serum (ACS) 'un Tanımı ve Hazırlanması.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. DENEY GRUPLARI VE SİLİKON MATERYAL HAZIRLANMASI	20
3.2. ACS HAZIRLANMASI.....	21
3.3. ANESTEZİ PROTOKOLÜ VE CERRAHİ İŞLEM.....	22
3.4. ÖRNEKLERİN ALINMASI.....	27
3.5. HİSTOLOJİK ANALİZ	27
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR	42
8. ÖZGEÇMİŞ	51
9. EKLER.....	53
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	53
EK-2: İNTİHAL RAPORU	54

KISALTMALAR

ACS	: Autologus Conditioned Serum, Otolog Şartlandırılmış Serum
BIA-ALCL	: Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma
DEX	: Dexamethasone
FDA	: Food and Drug Administration
FGF-2	: Fibroblast growth factor 2
HGF	: Hepatocyte growth factor
IGF-1	: Insulin like growth factor-1
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
IL-1Ra	: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
ISO	: International Organisation for Standardisation
PDGF AB	: Platelet derived growth factor
TGF β	: Transforming growth factor
TNF- α	: Tumor necrosis factor alpha
USG	: Ultrasonografik görüntüleme
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1:	Meme rekonstrüksiyonu tarihçesi.....	3
Şekil 1.2:	Kapsül kontraktürü gelişmesinde rol oynayan, ve kapsük kontraktürü gelişmesini engelleyen faktörler	18
Şekil 1.3:	Deneyde kullanılan 15 x 15 x 1 mm boyutlarında, Mentor ® düz yüzeyle implant dış katmanından hazırlanan silikon blok	21
Şekil 1.4:	(A) ACS hazırlama kiti, mikroküreler içeren tüp ve (B) inkübasyon sırasındaki görünüm.....	22
Şekil 1.5:	(A) Silikon implantların yerleştirilme öncesi insizyon planı, (B) <i>Panniculus carnosus</i> kası altında oluşturulan plana, hazırlanan silikon bloğun yerleştirilmesi	23
Şekil 1.6:	Grup 2'deki sıçan sırtında hazırlanan implant cebine silikon bloğun yerleştirilmesini takiben, implant cebine ACS enjeksiyonu yapılması.....	24
Şekil 1.7:	ACS, Dexamethasone ve Serum Fizyolojik içeren Kontrol grubuna ait sıçanların ultrasonografik görüntüleri.....	25
Şekil 1.8:	Kapsül kalınlığının 3T MRI görüntüleri ve kapsül kalınlık ölçümü (Siemens Magnetom Lumina)	26
Şekil 1.9:	Gruplar arası fibrosis değerlerinin dağılımı (%).....	29
Şekil 1.10:	Doku incelemesi sonucu elde edilen kapsül kalınlık ölçümleri.....	30
Şekil 1.11:	Dokuların Hematoksilen Eozin (HE) boyama sonrası mikroskopik incelemesini takiben elde edilen görüntüler (x40 büyütme).....	30
Şekil 2.1:	Gruplar arası kapsül kalınlığı değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği.....	32
Şekil 2.2:	Gruplar arası fibrosis değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği	33
Şekil 2.3:	Gruplar arası inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği	35
Şekil 2.4:	Gruplar arası damar yoğunluğu değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği.....	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1: Meme implant jenerasyonları.....	7
Tablo 1.2: Kapsül kontraktürü, Baker evrelemesi.....	13
Tablo 1.3: ACS'nin, işlem öncesi ortalama sitokin değerlerinin karşılaştırılması	19
Tablo 2.1: Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler.....	31
Tablo 2.2: Gruplar arasında kapsül kalınlığının değerlendirilmesi	32
Tablo 2.3: Gruplar arasında fibrosis derecelerinin değerlendirilmesi	33
Tablo 2.4: Gruplar arasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlerinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 2.5: Gruplar arası damar yoğunluğunun değerlendirilmesi.....	35
Tablo 2.6: Gruplar arasında USG kapsül kalınlığının değerlendirilmesi	36

ÖZET

Amaç: Estetik amaçlı meme büyütme operasyonları, estetik cerrahide en sık tercih edilen ilk 5 operasyondan bir tanesidir. Bunun yanı sıra, kanser neticesinde mastektomi sonrası rekonstrüsyonda da otolog onarıma alternatif olan meme implantları hastalar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Vücuda yerleştirilen tüm implantlarda olduğu gibi meme implantı sonrası da vücutta yabancı cisim reaksiyonu başlar ve buna bağlı olarak implant etrafı bir kapsül ile çevrilir, kapsülün kontraksiyonu, meme implantı sonrası görülen en sık uzun dönem komplikasyondur. Kapsül kontraktürünü önleme amaçlı birçok farklı araştırma yapılmış olup farklı ilaçlar denense de, bu komplikasyonu kesin şekilde önleyecek bir ilaç henüz bulunamamıştır. Kontraktür etiyolojisinde rol aldığı düşünülen enflamasyon süreci, hematoma oluşması, enfeksiyon ve fibrozisi önleme hedefi ile farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Enflamasyonu baskılamak amaçlı kortikosteroidler ve Non steroidal antiinflamatuar ilaçlar, enfeksiyonu önleme amaçlı antibiyotikler ve fibrotik sürecin önüne geçmek amacı ile montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmada, anti-enflamatuar etkisi kanıtlanmış bir kortikosteroid olan dexamethasone ile farklı romatolojik hastalıklarda enflamasyon sürecini baskılaması hedeflenen İnterlökin 1 reseptör antagonisti (IL 1Ra) bakımından zengin olan otolog şartlandırılmış serum'un (ACS) ameliyat esnasında implant cebine enjeksiyonu sonrası kapsül kontraktürünü önlemedeki etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Ankara Eğitim ve Arastırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınmasını takiben başlanmıştır. 30 adet yaşları 2 ile 4 ay arasında değişen ortalama 200-250 gr ağırlığındaki erkek Sprague Dawley türü sıçanlar, her grupta 10 sıçan olacak şekilde 3 grupta incelenmiştir. Her bir sıçanın sırtında oluşturulan 2 adet implant cebine, hazırlanan silikon bloklar yerleştirilmesini takiben, Grup 1'deki sıçanların implant cebine ACS, grup 2'deki sıçanların implant cebine dexamethasone ve kontrol grubu olan grup 3'teki sıçanların implant ceplerine serum fizyolojik enjekte edilmiştir. Tüm sıçanlara implant yerleştirilmesini takiben 3. ayda ultrason görüntüleme ve MR görüntüleme sonrası alınan örnekler patolojiye gönderilerek kapsül kalınlığı ve histolojik inceleme gerçekleştirilmiştir. Sürekli

değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile, gruplar arası farkların istatistiksel açıdan anlamlılığını test etmek için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Bulgular: Yapılan istatistiksel analiz sonucu, kontrol ve Otolog şartlandırılmış serum (ACS) grubu arasında kapsül kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p < 0.001$) Kapsül kalınlığı en yüksek Kontrol grubunda (ort \pm SS= 596.66 ± 20.75) iken en düşük olarak ACS grubunda izlenmiştir (ort \pm SS = 161.21 ± 28.73) Dexamethasone grubu, kontrol ve ACS grupları ile kıyaslandığında, kapsül kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (ACS-Dex, $p = 0.067$; Dex-Kontrol, $p = 0.067$) Yapılan Mann-Whitney U testine göre ise ACS-Kontrol grubu arasındaki kapsül kalınlığı farkının, Dexamethasone-Kontrol grubu arasındaki farka göre istatistiksel açıdan önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir ($z = -3.368$, $p = 0.001$). ACS grubunun fibrozis derecesinin sıra ortalamasının (sıra ort. = 8.28), kontrol grubuna (sıra ort. = 20.56) göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0.001$) Dexamethasone ve ACS grupları arasında fibrozis değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 1.000$). ACS ve kontrol grupları arasında inflamatuvar hücre infiltrasyon yoğunluğu karşılaştırıldığında, ACS grubundaki inflamatuvar hücre yoğunluğunun kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Sonuç: Yapılan çalışma sonucu 3 aylık post-operatif dönemde, otolog şartlandırılmış serum (ACS) kullanılan sıçanlarda, enflamasyon ve kapsül kalınlığının diğer gruplara kıyasla daha az izlendiği görülmüştür. Ultrason görüntülemeye ölçülen kapsül kalınlığında, gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Otolog şartlandırılmış serum, deksametazon, kapsül kontraktürü, silikon implant

ABSTRACT

Aim: Cosmetic breast augmentation surgeries are among the top five most commonly preferred procedures in aesthetic surgery. In addition, breast implants are frequently chosen by patients as an alternative to autologous reconstruction after mastectomy resulting from cancer. As with all implants, the introduction of a breast implant triggers a foreign body reaction, causing a capsule to be formed around the implant. Capsular contracture, the contraction of this capsule, is the most common long-term complication observed following breast implantation. Numerous studies have been conducted to prevent capsular contracture, and although various medications have been tested, no drug has yet been identified that can definitively prevent this complication. The inflammatory process, which is thought to play a role in the etiology of contracture, as well as hematoma formation, infection, and fibrosis, are targeted with different pharmacological agents. Corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used to suppress inflammation, antibiotics to prevent infection, and leukotriene receptor antagonists; montelukast are used to prevent the fibrotic process. In this study, the effects of the injection of autologous conditioned serum (ACS) -which is rich in interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) known for its anti-inflammatory effects - into the implant pocket during surgery, were investigated for their potential to prevent capsular contracture.

Material and Methods: The study was initiated following approval from the Local Ethics Committee for Animal Experiments at Ankara Training and Research Hospital. A total of 30 male Sprague Dawley rats, aged between 2 to 4 months and weighing between 200-250 grams on average, were divided to be studied in 3 groups, with 10 rats in each group. After creating two implant pockets on the back of each rat, silicone blocks were inserted into the pre-formed pockets. In Group 1, autologous conditioned serum (ACS) was injected into the implant pocket, in Group 2, dexamethasone was injected, and in the control group (Group 3), physiological saline was injected into the implant pockets. Following implant placement, the rats were subjected to ultrasonographic and MRI imaging at the 3rd month. The samples obtained after imaging were sent for pathological analysis to evaluate capsule

thickness and perform histological examination. The normal distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk test, and the statistical significance of differences between groups was tested using the Kruskal-Wallis test.

Results: The statistical analysis revealed a significant difference in capsule thickness between the control group and the Autologous Conditioned Serum (ACS) group ($p < 0.001$). The highest capsule thickness was observed in the control group (mean \pm SD = 596.66 ± 20.75), while the lowest was found in the ACS group (mean \pm SD = 161.21 ± 28.73). No statistically significant difference in capsule thickness was found when comparing the Dexamethasone group with the control and ACS groups (ACS-Dex, $p = 0.067$; Dex-Control, $p = 0.067$). According to the Mann-Whitney U test, the difference in capsule thickness between the ACS and Control groups was found to be significantly lower than the difference between the Dexamethasone and Control groups ($z = -3.368$, $p = 0.001$). The fibrosis score in the ACS group (mean rank = 8.28) was statistically significantly lower compared to the control group (mean rank = 20.56) ($p = 0.001$). No significant difference in fibrosis scores was found between the Dexamethasone and ACS groups ($p = 1.000$). When comparing the inflammatory cell infiltration density between the ACS and control groups, the inflammatory cell density in the ACS group was found to be lower compared to the control group and this difference was shown to be statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion: The results of the study showed that, in the 3-month post-operative period, rats treated with autologous conditioned serum (ACS) exhibited less inflammation and capsule thickness on histological analysis compared to the other groups. No significant difference was found when groups were compared for the capsule thickness measured through ultrasonographic imaging.

Key Words: Autologus Conditioned Serum, dexamethasone, capsular contracture, silicone implant.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2021 yılında International Society of Plastic Surgery (ISAPS) tarafından yapılan anket bazlı bir araştırmaya göre tüm dünyada estetik amaçlı yapılan en sık 2. operasyon meme augmentasyonudur. (1) Estetik amaçların yanı sıra, meme kanseri sonrası rekonstrüktif amaçlı olarak da silikon implantlar, otolog rekonstrüksiyonun yanı sıra sıklıkla tercih edilmektedir. American Cancer Society'nin 2023 yılı için öngördüğü kadınlardaki meme kanseri insidansı %15 ile tüm kanserler arasında 2. Sırada yer almaktadır. (2)

Erken evrede teşhis alan meme kanseri insidans artışı, implant bazlı rekonstrüksiyona olanak sağlamaktadır. Meme implantlarına bağlı gelişen komplikasyonlar arasında hematoma, enfeksiyon, rüptür, animasyon deformitesi, kapsül kontraktürü ve BIA-ALCL sıralanabilir. Postoperatif görülen komplikasyonlar arasında en sık kapsül kontraktürü izlenmiştir ve implant sonrası reoperasyonların da en sık sebepleri arasında yer alır (3), (4). Augmentasyon amaçlı yapılan silikon meme implantı sonrası izlenen insidans %17.4 iken rekonstrüksiyon amaçlı gerçekleştirilen operasyonlardan sonra görülme sıklığı %47.7 olarak bildirilmiştir. (5) Kapsül kontraktürü, vücuda yerleştirilen implantın vücutta yabancı cisim reaksiyonunu tetiklemesini takiben implant etrafında fibrozis ve inflamasyona bağlı kapsül oluşması ile başlar. Bu reaksiyon, vücudun yerleştirilen yabancı cisme karşı doğal olarak verdiği bir reaksiyon olup fibrotik fazın aşırı olması sebebiyle kapsülde kalınlaşma sonucu patolojik olarak kontraktür gelişmesine sebep olur. 1995 yılında De Baker tarafından geliştirilen sınıflandırmaya göre kapsül kontraktürü 4 sınıfta incelenebilir, sınıf 1'de implant yerleştirilmiş meme doğal görünümde iken sınıf 4'te gözle görülür kontraktüre bağlı deformite izlenmektedir (6). Günümüzde, kapsül kontraktürünü önlemede birçok farklı madde denenmiş olsa da kapsül kontraktürünün gelişmesini klinik olarak engelleyen bir madde henüz bulunamamıştır (7). Kapsül oluşumunun gelişimine sebep olduğu düşünülen faktörlerin başında enfeksiyon yer almaktadır. Enfeksiyon odağını ortadan kaldırmak için üçlü antibiyotik solüsyonlar ve protezin implantasyon sırasında cilt ve areola florasına temasını önlemek için geliştirilen huni tipi materyaller

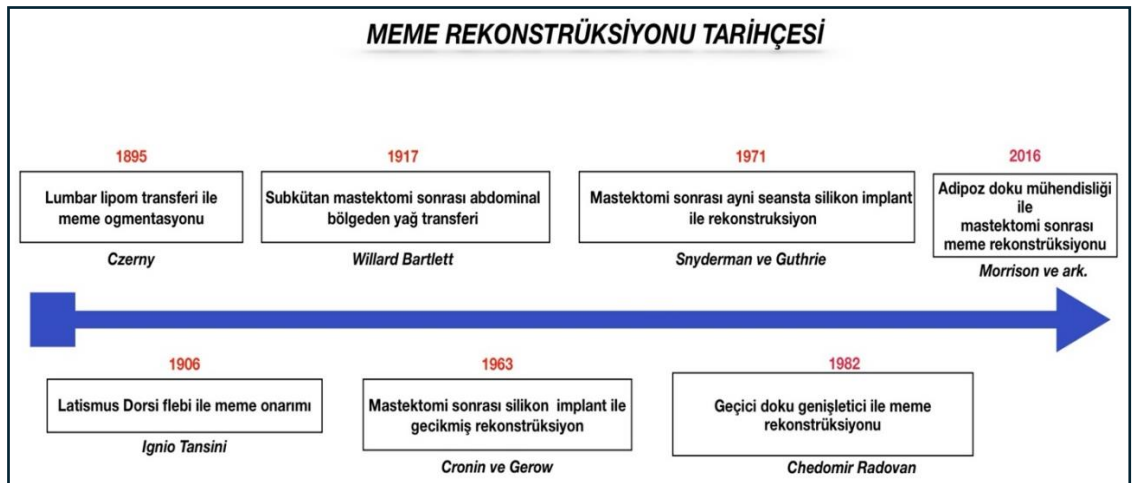
kullanılmaktadır (8). Enfeksiyonun yanı sıra, inflamasyon ve implant etrafında gelişen hematoma oluşumu da kapsül kontraktürünün oluşumuna etki eden en önemli faktörler arasında yer almaktadır. Günümüzde kapsül kontraktürünün tedavisinde en efektif yöntem kapsülektomi ve kapsülotomilerdir. (9), (10). Autologous Conditioned Serum (ACS) kişinin kendi kanından elde edilen, pro-inflamatuar olarak enflamasyonda rol alan IL-1 inhibitörü olan IL-1 Reseptör antagonistinden zengin bir otolog kan ürünüdür (11). Anti-inflamatuar etkisi sebebi ile osteoartrit başta olmak üzere muskuloskeletal ve otoimmün hastalıkların tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır. Glukokortikoidler, başta makrofajlar tarafından salgılanan inflammatuar mediatörleri inhibe etmeleri sebebi ile birçok otoinflamatuar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Günümüzde, glukokortikoid ailesinden olan dexamethasone meme implantı ameliyatı öncesi ve sonrası intravenöz olarak skar oluşumunu önlemede ve anti-inflamatuar olarak kullanılmaktadır (12), (13). Potansiyel anti-inflamatuar etkisi sebebi ile kapsül kontraktürünü azaltabileceği düşünülen ACS, daha önce kapsül kontraktürünü önleme amaçlı kullanılmamış olup, bu çalışmada etkilerini ortaya koymak amacıyla araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Kadınlarda meme organı, spesifik biyolojik fonksiyonlarının yanı sıra vücut imajı, fiziksel kimlik ve feminen görünüm açısından önem taşımaktadır. Bu organın yaş ve maligniteler sebebi ile deformasyonu sonucu, yapılan birçok çalışmada kadınların kendini yetersiz ve feminenlikten yoksun hissettiği belirtilmiştir(14). Meme kanseri sebebi yapılan mastektomiler sonrası, rekonstrüksiyon yapılmayan hastalar, depresyon, anksiyete ve yetersizlik hissi yaşadığı literatürde yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (15).

Öte yandan memenin iyileştirilmesine yönelik talep, kadınlar tarafından tarihin ilk zamanlarından beri süregelen bir süreçtir. Eski Yunan ve Mısır uygarlıklarında memeye sürülen bir takım bitki yağları ile memenin büyütülebileceği düşünülmüştür. Sonraki dönemlerde 19. y.y.'da memeye parafin ve hayvanlardan elde edilen yağların enjeksiyonu ile meme boyutlarına hacim kazandırılması hedeflenmiştir (16). Bu prosedürlerin çoğu deneysel olup kronik enflamasyon, enfeksiyon ve şekil bozukluğu gibi birçok dramatik komplikasyon ile sonuçlanmıştır. 1950'li yıllarda, yabancı cisim ile implantasyon, sünger protezler ile sağlanmış ancak sonuçlarında agresif skar dokusu gelişmesi, kontraktür ve implant ekstreziyonu ile sonuçlanması sebebi ile kısa sürede terk edilmiştir (16,17).



Şekil 1.1: Meme rekonstrüksiyonu tarihçesi

2.2. MEME KANSERİ SONRASI REKONSTRÜKSİYON

2.2.1. Otolog Rekonstrüksiyon

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup 2022 yılında bildirilen verilere göre yılda 2.3 milyon yeni vaka görüldüğü kayıtlara geçmiştir (18). Dünya Sağlık Örgütü'nün verileri doğrultusunda 2040 yılına kadar tüm dünyada yeni teşhis alan meme kanseri vakalarının yıllık 3 milyonun üzerine çıkacağı öngörülmektedir (18).

Meme kanseri sonrası myokütanöz flep ile rekonstrüksiyon konsepti ilk kez 1896 yılında, Tansini'nin mastektomi sonrası latissimus dorsi flebi ile onarım sağlaması ile gündeme gelmiştir. Sonrasında birçok cerrah tarafından geliştirilen farklı flepler ile rekonstrüksiyon seçenekleri klinik uygulamalara kazandırılmıştır. Günümüzde en sık otolog meme rekonstrüksiyonu, 1983 yılında G. Ian Taylor tarafından tanımlanan ve sonrasında farklı cerrahlar tarafından revize edilen Derin Inferior Epigastrik Arter Perforator (DIEAP) flebi ile sağlanmaktadır.

Tarihte meme dokusunun implantasyon ile büyütülmesi hedefli ilk kez 1895 yılında Vincent Czerny tarafından lumbar bölgedeki bir lipomun aynı hastanın memesine yerleştirilmesi ile sağlanmıştır(19). Sonraki yıllarda birçok farklı materyal, implantasyon amaçlı kullanılmış olup silikon implant kullanımı 1962 yılında plastik cerrahlar Dr. Frank Gerow ve Dr. Thomas Cronin tarafından geliştirilip ilk kez 1964 yılında cerrahi olarak gerçekleştirildi ve sonraki yıllarda popülerlik kazandı. 1976 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tıbbi cihazların denetimi üzerinde yetki kazandı ve meme implantları üzerinde detaylı güvenlik incelemelerine başladı. 1992 yılına gelindiğinde, silikon implantların içeriğinin dokuya sızması ve bağ doku hastalıklarına sebep olabileceği sebebi ile kullanımını sınırlandırdı. Bu süre zarfında, salin implantlar, kozmetik amaçlı yaygın olarak kullanılmaya başlandı. 1990 yılından başlayan yapılan geniş çaplı klinik çalışmalar sonucu, silikon implantların sistemik hastalık oluşturmadığı kanıtlandı ve 2006 yılından itibaren FDA, silikon implantların kozmetik ve rekonstrüktif amaçlı kullanımını onayladı. Peter ve ark. silikon meme implantlarını üç jenerasyonda sınıflamış, bu sınıflandırma daha sonra Maxwell ve Baker tarafından daha sonra beş

jenerasyon şeklinde sınıflandırılmıştır (20). Günümüzde silikon meme implantları geliştirildiği teknoloji ve güvenlikteki ilerlemelerini temsil eden altı nesilde incelenmektedir (21).

2.2.1.1. Birinci jenerasyon meme implantları (1962-1970)

Bu implantlar, kalın bir silikon elastomer dış yüzey (yaklaşık 0.75 mm) ve yoğun silikon jel dolgu içermektedir ve implantların arka yüzeyinde yer alan Dakron yamalar ile implantın sabit pozisyonda kalması hedeflenmiştir.

Yüksek oranda kapsül kontraktürü ve sertlik gibi istenmeyen etkiler gözlemlenmiştir. Ayrıca Dakron yamaların yırtılma riskini artırdığı izlenmiştir. Cerrahlar tarafından daha yumuşak ve doğal hisse sahip implant talebi doğrultusunda, ikinci jenerasyon meme implantlarının üretimi için arayış başlamıştır.

2.2.1.2. İkinci jenerasyon meme implantları (1970-1982)

1970'lerde geliştirilen ikinci nesil implantlarda daha ince bir dış katman (yaklaşık 0.13 mm) ve daha düşük viskoziteye sahip silikon jel ile dolgu kullanılmıştır. Yuvarlak bir şekile sahip bu implantlarda dakron yamaların kullanımı da terk edilmiştir.

İkinci jenerasyon implantlarda silikon sızıntısı ve rüptür oranında artış görülmüştür. Ayrıca mikro düzeyde silikon sızıntılarına ek olarak lenfatik dolaşımında da silikon kalıntıları tespit edilmiştir.

2.2.1.3. Üçüncü jenerasyon meme implantları (1982-1992)

Üçüncü jenerasyon implantlarda çok katmanlı ve silika ile güçlendirilmiş düz ve dokulu yüzeye sahip kalın bir dış katman (0.28–0.3 mm) ve daha yoğun kıvama sahip silikon jel dolgu kullanılarak yırtılma ve silikon sızıntısı riskinin azaltılması ve kapsül kontraktürü riskinin önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

2.2.1.4. Dördüncü jenerasyon meme implantları (1993 ve sonrası)

Gelişmiş dış katman ve kohezif jel içeren dördüncü jenerasyon implantlar, yaklaşık 0.5 mm kalınlığında dış elastomer yapıya sahiptir. Bu jenerasyonla birlikte anatomik yapıya sahip meme implantları da üreilmeye başlanmış ve daha doğal estetik sonuçlar elde edilmiştir.

2.2.1.5. Beşinci jenerasyon meme implantları (1990'lar)

Beşinci jenerasyon meme implantlarında, anatomik şekil ile uyumlu ve “gummy bear” olarak da bilinen, şekil koruma özelliğine sahip silikon jel dolgulu içeren implantlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu jenerasyonda geliştirilen implantlar, yüksek kohezif jel dolgu ve kaba pürüklü dokuda dış yüzey kaplaması içermektedir. Sonraki yıllarda, bu kaba pürüklü yüzeye sahip “macro-textured” implantların, Meme İmplantına Bağlı Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (BIA-ALCL) riski ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir.

2.2.1.6. Altıncı jenerasyon meme implantları

Güncel teknolojik gelişmeler ile üretilen, hava dolgulu borosilika iç dolgu içeren B-Lite implantlar ile günümüzde silikon implantlara kıyasla %30 daha hafif ve anatomik görünüm sağlanmaktadır. Aynı zamanda şeklini koruyan bir iç dolguya sahip olması ile dalgalanma etkili görüntünün de önüne geçilmiş olup cilt kalınlığı ince olan zayıf hastalarda sıklıkla tercih edilmektedir.

Tablo 1.1: Meme implant jenerasyonları (21)

MEME İMPLANTLARININ TARİHİ GELİŞİMİ			
MEME İMPLANT TİPİ	KULLANILDIĞI DÖNEM	DIŞ KATMAN	İÇ DOLGU
1. JENERASYON	1963 - 1973	- Düz yüzey (<10 µm)	- Yoğun silikon - % 50 Düşük molekül , % 50 yüksek molekül ağırlıklı zincir
2. JENERASYON	1972 - 1982	- Düz yüzey (<10 µm)	- Düşük yoğunlukta silikon - %80 Düşük molekül, %20 yüksek molekül ağırlıklı zincir
3. JENERASYON	1982 yılı ve sonrası	- Düz yüzey (<10 µm)	- Yoğun silikon
4. JENERASYON	1987 yılı ve sonrası	- Dokulu yüzey (>80 µm)	- Orta dereceli kohesiviteye sahip silikon
5. JENERASYON	1993 yılı ve sonrası	- Dokulu yüzey (>80 µm) -Anatomik şekil	-Yüksek çapraz bağlı, kohesiv silikon -Şeklini koruyan nitelikte
6. JENERASYON	2010 yılı ve sonrası	- Düz yüzey (~ 4 µm)	- Reolojik, şeklini koruyan nitelikte

2.3. İMPLANT YÜZEYİ

Silikon meme implantlarının dış yüzeyi, implantın çevre doku ile entegrasyonunu artırmak ve implantın yerinden kaymasını ve kapsül kontraktürünü önlemek amacıyla dokulu hale getirilir. Bu şekilde implant dış yüzeyine verilen doku, memedeki çevre dokunun implantı yerinde tutmasını sağlayan daha stabil bir yüzey sunar.

Silikon meme implantlarının dış yüzeyine doku kazandırmak için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır.

Bunlardan bir tanesi olan mikro yüzey dokulamada, implantın dış yüzeyi, pürüzlü veya mikro gözenekli bir doku oluşturacak şekilde işlenir. Bu genellikle kimyasal aşındırma yöntemiyle yapılır; burada yüzey, kimyasal bir çözeltinin veya asitli bir tedavinin etkisiyle pürüzlendirilir (22).

Bir diğerk yöntem olan şekil verme veya kalıplama işleminde ise yüzeydeki dokular, üretim sürecinde doğrudan şekillendirilir veya kalıplanır. Bu, implant yüzeyinde, küçük çıkıntılardan daha büyük düzensizliklere kadar farklı dokusal desenler yaratılabilir.

Yaygın bir diğerk yöntem olan zımparalama işleminde implantın yüzeyine zımpara yapılmaktadır. Bu işlemde alüminyum oksit gibi küçük parçacıklar, implant yüzeyine mikro doku oluşturacak şekilde püskürtülür. Bu, implantın yüzeyine granüler bir yapı kazandırır ve çevre dokuya daha iyi tutunmasına yardımcı olur.

Bazı implantlarda da, hidrojel veya poliüretan köpük gibi kaplamalar kullanılır. Bu yöntem, genellikle “dokulama” olmasa da, doku entegrasyonunu iyileştirmeyi amaçlayan kaplamalardır. Poliüretan kaplı implantlar, kapsül kontraktürüne karşı daha iyi direnç sağlamak amacıyla, inflamatuvar yanıtların oluşmasını engellemeye yönelik tasarlanmıştır (23).

Günümüzde implantların dış yüzeyi fiziksel özelliklerine bağlı olarak farklı sınıflandırmalara ayrılmıştır. Barr ve ark. Tarafından meme implantları dış yüzey pürüz kalınlığına göre sınıflandırılmıştır. Buna göre <5 µm yüzey kalınlığı olan implantlar Nano, <15 µm Mezo, 10-75 µm arası olan implantlar Mikro ve <75 µm olan implantlar Makro dokulu yüzey olarak sınıflandırılmıştır (24).

2.3.1. BIA-ALCL

Meme implantı ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma (BIA-ALCL) nadir görülen CD 30 pozitif Non-Hodking Lenfoma türüdür. Tarihte ilk kez 1997 yılında Keech ve Creech tarafından bildirilmiş ve Haziran 2023 tarihine kadar FDA tarafından global olarak 1,264 meme implant bağlantılı BIA-ALCL vakası görüldüğü bildirilmiştir. 2022 yılında elde edilen veriler doğrultusunda toplam 59 BIA-ALCL vakasının ölüm ile sonuçlandığı kayıtlara geçmiştir (25).

BIA – ALCL vakaları ve dokulu implantlar arasında yakın ilişki olabileceği öne sürülmüştür (26).

Etiyolojide kesin sebep bilinmemekle birlikte birçok farklı faktörün rol aldığı düşünülmektedir (27). Öne sürülen teoriler arasında ön planda kronik enflamasyona bağlı gelişen tümör oluşumu yer almaktadır. Kronik enflamasyona sebep verebilecek patojenler, immunolojik hipotez, makro pürtüklü implantların sebep olduğu sürtünme ve subklinik enfeksiyon suçlanmaktadır. Immunolojik olarak, implanttan yayılan silikon partiküllerinin yabancı cisim reaksiyonu ve kronik enflamasyona sebep verdiği düşünülmektedir.. Tüm bu önerilen hipotezlerin genetik yatkınlıkla birlikte BIA – ALCL’ye sebep verebileceği düşünülmektedir.

1980’li yılların sonunda geliştirilen meme implantlarında, pürtüklü yüzey yapısı öne çıkan iki nedenden ötürü sıklıkla tercih edilmeye başlandı. Bunlardan ilki, pürtüklü yüzey yapısına sahip implantların dış yüzey yapısı sayesinde daha az sürtünme sebebiyle daha nadir kapsül kontraktürü gelişimine yol açacağı ve geliştirilen anatomik şekilli implantların, pürtüklü yüzeyin sabit şekilde implant cebinde duracağı ve pozisyonunu koruyacağı şeklindeydi (28).

Implant dış yüzeyinde pürtüklü doku yaratılması için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan en sık tercih edilen tuz kaybettirme “*salt-loss*” tekniğidir. Bu tekniğe göre, implant yüzeyine eklenen tuz kristalleri, işlem sonunda yıkanır ve bu kristallerin yerine geride açılan oluklar sayesinde pürtüklü yüzey kazandırılmış olur. Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (International Organisation for Standardisation, ISO) meme implantlarını dış yüzeyine göre düz yüzey, mikro-pürtüklü ve makro-pürtüklü olmak üzere üç grupta sınıflandırmaktadır (29). Bu sınıflandırma doğrultusunda yapılan çalışmalarda en sık makro-pürtüklü implantların BIA-ALCL ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (30). Tanıda, operasyondan 1 yıl, ortalama 7-8 yıl sonra gelişen implant bölgesinde şişlik, seroma ve ülserasyon görülmektedir. Bu belirtiler doğrultusunda hastaya Ultrason veya Magnetik Rezonans görüntüleme planlanıp sonrasında seroma gelişmiş ise ince iğne aspirasyon örneği sitolojik incelemeye, kitle gelişmiş ise insizyonel biyopsi detaylı patolojik incelemeye gönderilmedilir (31).

2.4. KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ

2.4.1. Kapsül Oluşumu ve Normal Süreç

Kapsül kontraktürü, meme büyütme amaçlı implant yerleştirilmesi sonrası görülen en sık komplikasyon olup aynı zamanda en sık tekrar operasyon sebeplerinden biri olarak sıralanmaktadır (32). Etiyolojisinde yabancı cisim reaksiyonu ve inflamatuvar yanıtı ek olarak gelişen subklinik bakteriyel bulaşa bağlı gelişen enfeksiyon, hematoma ve seroma oluşumunda rol oynar. Risk faktörleri arasında implant yüzeyi, implantın yerleştirildiği doku planı ve insizyon seçimi, enfeksiyon, radyasyon ve travma yer almaktadır. Yapılan güncel araştırmalarda, düz yüzeyli implantlarda, pürüklü yüzeyli implantlara kıyasla daha sık kapsül kontraktürü izlenmiştir. Benzeri şekilde, implantın kas üzeri planda yerleştirilmesi de daha sık kapsül kontraktürüne sebep olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebinin süt bezleri ve kanallarında bulunan bakteriyel enfeksiyona ikincil gelişebileceği öne sürülmektedir (33).

İnsizyon seçimi olarak periareolar ve aksiller insizyon ile yerleştirilen implantlarda, daha sık kapsül kontraktürü geliştiği bildirilmiştir (34).

İmplant yerleştirildikten sonra, vücut tarafından yabancı cisim olarak algılanır ve immün sistem, implantı oluşturulacak bir kapsül ile çevreleyerek izole etmeye çalışır. Bu süreç, vücudun implanta karşı oluşturduğu doğal savunma mekanizmasıdır.

Fibroblastlar ve kollajen lifleri ile ince bir kapsül üretilir. Kapsül, implantın etrafında doğal bir bariyer görevi görür ve implantı çevreleyen dokunun sabit kalmasını sağlar (35).

Yabancı cisim implantasyonu sonrası makrofajlar, implant etrafına göç eder ve implant etrafına adhezyon sağlar ve yabancı cisim dev hücreleri (foreign body giant cells "FBGC") oluşur. Bu hücrelerden fagositoz sonrası salınan reaktif oksijen partikülleri ve enzimler, implantın fonksiyonel bütünlüğünü bozabilir.

Aynı zamanda salınan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi kemokinler de fibroblast proliferasyonunu başlatır ve implant etrafına toplar ve böylelikle implant çevresinde avasküler bir kapsül oluşur. Kapsül kontraktürünün etiolojisinde rol alan patogenez kesin olarak bilinmemekle birlikte agresif yabancı cisim reaksiyonu sebebiyle geliştiği düşünülmektedir. Histolojik incelemede, implant etrafında biriken fibroblastlar ve myofibroblastların kontraksiyona yol açtığı gösterilmiştir.

2.4.2. Kapsül Kontraktürünün Patofizyolojisi

Kapsül kontraktürü gelişmesinde birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Bu faktörlerin tümüne bakıldığında, yabancı cisim reaksiyonuna ikincil gelişen kapsülde aşırı kalınlaşma ve kontraksiyon izlenmiştir. Kapsül kontraktürünün gelişmesinde temel patogenez, yabancı cisme karşı gelişen aşırı fibrotik yabancı cisim reaksiyonudur. Fibroblast aktivasyonu ve kolajen birikimi, kapsül kontraktüründe erken evrede başlayan bir yanıttır. Kolajen liflerinin aşırı birikimi, kapsülün sertleşmesine ve elastikiyet kaybetmesine neden olur. Kapsül kontraktüründe kapsüle yönelik yapılan patolojik incelemelerde kapsülde lenfosit, makrofaj ve fibroblast hücreleri baskın şekilde izlenmiştir. Benzer şekilde, Brazin ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada, kapsülde bulunan artmış fibroblast sayısı ile ileri Baker evresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (36).

Miyofibroblastlar, kolajen üretiminde rol almasının yanı sıra kasılma özelliklerine de sahiptir. Miyofibroblastların aşırı aktivasyonu, kapsülün kontrakte olmasına yol açar ve bunun sonucunda implantın çevresinde sıkı, sert bir kapsül oluşur. Bu durum, implantın pozisyonunun kaymasına ve meme şeklinin bozulmasına neden olabilir.

Kapsül kontraktürünün gelişiminde inflamasyon önemli bir faktördür. İmplantın çevresindeki dokularda birikmiş olan makrofaj ve T hücreleri gibi inflamatuvar hücreler fibroblastları uyarır ve kolajen üretimini artırır. Uzun süreli inflamasyon, fibrozisin ve kapsülün sertleşmesinin tetikleyicisi olabileceği düşünülmektedir (32).

İnflamatuar yanıt, implant çevresinde oluşan kapsül kontraktürünün gelişiminde önemli bir rol oynar. Özellikle interlökinler implant etrafında oluşan inflamasyonu, fibrozisi ve immün yanıtı yönlendirmede rol oynar. İnterlökin reseptör antagonistleri (ILRAs), bu yolları hedef alır. İmplant etrafında oluşan fibrozisin şiddeti, kronik inflamasyonun etkisiyle, kapsül kontraktürünün önemli bir belirleyicisidir. IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinler, implantasyon sonrası reaktif olarak artarak fibroblast çoğalmasını ve kolajen birikimini teşvik eder, bu da kapsülün kalınlaşmasına yol açar. IL-1 inflamatuvar yolağın anahtarıdır ve diğer inflamatuvar hücreleri aktive eder. Fibrotik dokular incelendiğinde IL-1 seviyelerinin yükseldiği ortaya konmuştur (37). IL-6 ve IL-8 inflamasyonu daha da artırarak nötrofillerin ve makrofajların bölgeye çekilmesine neden olur, bu da devam eden fibroze katkıda bulunur.

Katzel ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada TGF- β 'nın radyasyon görmüş farelerde kapsül kalınlığını kontrol grubuna kıyasla azalttığı izlenmiştir. (38)

TGF- β , fibroziste birçok aşamada yer alan bir sitokin olup hücre büyümesi, farklılaşması ve proliferasyonunda yer alır (39).

Smad-3 ve Smad-2 proteinlerinin fosforilasyonu sonrası ekstraselüler matriks üretimi için gerken sinyalleri üretir ve fibrozisi tetikler. Myofibroblastlar, kapsül kontraktürünün stabilizasyonu ve kollajen matriksin şekillenmesinde rol alan kontraktil fibroblastlardır ve yapılan bir çalışmada östrojen reseptörü- α (ER- α) ve β (ER- β) reseptörlerini eksprese ettiği görülmüştür (40). Bu reseptörler, 17- β -estradiol ile aktive olarak myofibroblastların farklılaşmasını ve kontrakte olmasını başlatır. Yapılan bazı çalışmalarda anti-östrojenik tedavinin etkisi, Tamoksifen uygulanarak araştırılmıştır. Tedavi grubunda, TGF- β üretimi ve myofibroblast kontraksiyonu azalmış, bu durumun östrojen hormonlarının kapsül kontraktürü gelişmesinde rol aldığı öne sürülmüştür (41). Bu nedenle, anti-östrojenik tedavi, kapsül kontraktürünün şiddetini azaltmaya veya belki de kapsül kontraktürünün gelişmesini önlemeye yardımcı olabilir.

Hipoksi, fibrojeniz için önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir. Hypoxia induced factor -1 (HIF-1 α) akciğerde pulmoner fibrozisin gelişmesi ve ilerlemesine sebep olarak fibrozisi başlatan faktörlerin üretimini artırır (42). Ayrıca hipoksik koşullarda böbrek epitel hücrelerinde hipoksi- HIF-1 aktivasyonu, ekstraselüler matriks ile ilişkili faktörleri artırarak fibrojenizi tetikler (43). Kuo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Baker evre 2, 3 ve 4 hastaların kapsül dokularında HIF-1 α , vimentin ve fibronektinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (44).

Subklinik bakteriyel enfeksiyon veya iritanlar, kronik inflamasyonu sürdürebilir ve fibrotik süreci devam ettirebilir. İnterlökin reseptör antagonistleri (ILRA), spesifik interlökinlerin etkilerini, reseptörlerini rekabetçi olarak inhibe ederek işlevlerini engelleyen ajanlardır.

Kapsül kontraktürünün şiddeti, genellikle *Baker sınıflaması* ile değerlendirilir. Bu sınıflama, kapsülün sertliği ve implantın pozisyonundaki değişikliklere göre dört dereceye ayrılır (Derece I-IV).

Tablo 1.2: Kapsül kontraktürü, Baker evrelemesi

Baker Sınıflandırması	Tanım
Baker Evre I	- Normal, yumuşak görünümde meme - Dışardan bakıldığında kimse implant olduğunu söyleyemez
Baker Evre II	- Minimal kontrakte meme, cerrah tarafından bakıldığında cerrahi işlem gördüğü anlaşılır - Hastanın herhangi bir şikayeti yoktur
Baker Evre III	- Orta dereceli kontraksiyon - Hasta bir miktar sertlik hisseder
Baker Evre IV	- Ciddi kontraktür - Dışardan bakıldığında belli olur

Kapsül kontraktürü gelişimi, genetik faktörlere ve bireysel farklılıklara bağlı olarak değişebilir. Pürüzlü yüzeye sahip implantlar, düz implantlara göre kapsül kontraktürü riskini azaltabilir (45). İmplantın yerleştirilme tekniği, kapsül kontraktürü riskini etkilediği, kas altı yerleştirilen implantların, kas üstü yerleştirilenlere göre daha düşük kapsül kontraktürü oranlarına sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (46).

Enfeksiyonlar, mikro travmalar veya kanama gibi faktörler, iyileşme sürecini bozarak kapsül kontraktürü riskini artırabilir(47,48).

2.4.3. Kapsül Kontraktürü Gelişiminde Bakteriyel Kontaminasyonun Etkisi

De Kerckhove ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada biyofilm oluşumu ve kapsül kontraktürü arasında anlamlı ilişki olduğu izlenmiştir (49). Bakteriler tarafından üretilen biyofilmler kronik inflamasyonu tetikler ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin artışına ve fibrozisin uzun dönemde artışına sebep olur. Kapsül kontraktürü gelişiminde en sık hastanın cilt ve meme florasındaki bakteriler olan Staphylococcus epidermidis ve Propionibacterium acnes suçlanmaktadır (50). Yapılan bir çalışmada implant cebinin povidon-iodin ile yıkanmasının Baker evre III/IV kapsül kontraktürünü önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (51).

2.4.4. Kapsül Kontraktüründe Kullanılan Güncel Maddeler

Bu maddeler, inflamasyonu azaltmaya ve fibroblast aktivitesini düzenlemeye yönelik çeşitli mekanizmalarla çalışmaktadır. Günümüzde birçok farklı ilaç perioperatif ve post-operatif olarak kapsül kontraktürünü önleme hedefli kullanılsa da kapsül kontraktürünün tamamen engelleyen bir ilaç henüz bulunmamıştır. Güncel olarak en sık kullanılan maddelerden biri steroidlerdir.

2.4.4.1. Steroidler

Steroidler, kapsül kontraktürünün tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. İnflamasyonu baskılayarak fibroblast proliferasyonunu ve kolajen

birikimini azaltmaya yardımcı olur (52). Hücre içindeki spesifik reseptörlerle etkileşime girer ve glukokortikoid reseptörü (GR) ile bağlanarak bu reseptörü aktif hale getirir. Aktifleşen reseptör, nükleusta inflamasyonu artıran genlerin transkripsiyonunu baskılar. Özellikle, NF-kB (nükleer faktör kappa B) gibi inflamasyonu artıran transkripsiyon faktörlerini inhibe eder (53). NF-kB, sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar moleküllerin üretimini artıran önemli bir faktördür. Steroidler bu yolu inhibe ederek inflamasyonun önüne geçer. Sitokinler, inflamasyonun başlayıp sürdürülmesinde rol alan ajanlardı (54).Örneğin, IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi sitokinler, inflamasyonun artmasına neden olur. Steroidler, bu sitokinlerin üretimini baskılayarak inflamatuvar yanıtı azaltır. Özellikle, IL-1 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin üretiminin baskılanması, inflamasyonun başlıca tetikleyicilerinden birini ortadan kaldırır.

Steroidler aynı zamanda fosfolipaz A2 enzimini de inhibe eder. Bu enzim, hücre zarındaki fosfolipitlerden arakidonik asit salgılanmasını sağlar. Arakidonik asit, daha sonra prostaglandinler ve leukotrienler gibi inflamatuvar mediatörlere dönüşür. Steroidler, fosfolipaz A2'yi inhibe ederek bu mediatörlerin üretimini engeller ve dolayısıyla inflamasyonu azaltır.

Steroidler tarafından nötrofillerin aktivitesi de baskılanır, böylelikle inflamasyonun yayılmasını ve şiddeti azaltılmış olur. Makrofaj fonksiyonlarını da baskılanması ile proinflamatuvar sitokinlerin üretimi de engellenir böylelikle inflamasyonun yayılmasının önüne geçilmiş olur.

Yapılan bir çalışmada, implant cebi içi stroid kullanımında erken evrede kapsül kontraktürü görülme sıklığının azaldığı izlenmiştir (55).

2.4.4.2. 5-Fluorourasil (5-FU)

5-FU, genellikle kanser tedavisinde kullanılan bir kemoterapi ajanıdır, ancak kapsül kontraktürü tedavisinde de araştırılmaktadır (56). 5-FU, fibroblast aktivitesini inhibe ederek, kollajen üretimini azaltabilir ve dolayısıyla kapsülün sertleşmesini

engelleyebileceği öne sürülür. 5-FU, fibroblast proliferasyonunu inhibe eder ve inflamasyonu azaltır, bu da kapsül kontraktürünün tedavisinde yardımcı olabilir (57).

2.4.4.3. İnterlökin reseptör antagonistleri (ILRA'lar)

İnterlökinler, inflamasyon ve fibrozisin gelişiminde önemli bir rol oynayan sitokinlerdir. Bu nedenle, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin hedeflenmesi, kapsül kontraktürünü önlemek veya tedavi etmek için bir strateji olarak kabul edilmektedir. ILRAs, bu sitokinlerin etkisini engelleyerek inflamasyonu azaltır ve fibroblast aktivitesini baskılar (58).

2.4.4.4. Hyalüronan

Hyalüronan, doku iyileşmesini hızlandıran ve inflamasyonu azaltan bir biyolojik ajandır. Biyolojik ağlar ve hyalüronat bazlı ajanların kapsül kontraktürünün tedavisinde denendiği bilinmektedir (59). Hyalüronan, aynı zamanda doku perfüzyonunu artırarak ve fibroblast aktivitesini modüle ederek, kapsülün kalınlaşmasını engellemeye yardımcı olabilir.

2.4.4.5. Montelukast

Montelukast, genellikle alerjik rinit ve astım tedavisinde kullanılan bir lökotrien reseptör antagonistidir. Lökotrienler, özellikle lökotrien B4 (LTB4) ve sisteinil lökotrienler (CysLTs), inflamatuvar süreçlerde ve fibrozis gelişiminde önemli rol oynayan moleküllerdir. Lökotrienler aynı zamanda kapiller geçirgenliği artırarak inflamatuvar hücreleri inflamasyon olan bölgeye çeker ve bu sürecin başlamasını tetikler (60).

Montelukast'ın kapsül kontraktürünü önleme veya azaltma potansiyeli, anti-inflamatuvar etkilerinden kaynaklanmaktadır (61). Montelukast, leukotrien reseptörlerini ve özellikle *CysLTI* 'i engelleyerek, nötrofil ve makrofajların aktif hale gelmesini ve fibroblastların uyarılmasını engeller (62). Lökotrien aktivitesinin inhibe

edilmesi, kapsül kontraktüründeki fibrozisin azalmasına neden olarak, fibroblastların aşırı kollajen üretimini sınırlar.

Huang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, postoperatif proflaktik Montelukast kullanımının, orta-seviye (Baker < III) kapsül kontraktürünün tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (63).

2.4.5. Interlökin Reseptör Antagonistleri (ILRA)'nin Kullanımının Kapsül Kontraktüründeki Potansiyel Etkileri

Kronik inflamasyonu azaltma, fibrozisin önlenmesi ve genetik olarak yüksek riski olan otoimmun hastalarda iyileşmiş sonuçları olabileceği düşünülmektedir. Anahtar interlökin yollarını hedef alarak, ILRA'lar meme implantları etrafındaki aşırı fibrozise yol açan inflamatuvar sinyalleri azaltabileceği öne sürülmektedir. IL-1 ve IL-6 antagonistliği, fibröz kapsülün oluşumunu ve kalınlaşmasını bozabilir, potansiyel olarak kontraktür riskini veya şiddetini azaltabilir (64). Benzer şekilde ILRA'lar, otoimmün hastalık öyküsü olan, nüks kontraktürü yaşayan veya kronik inflamasyona yatkın hastalarda faydalı olabilir.

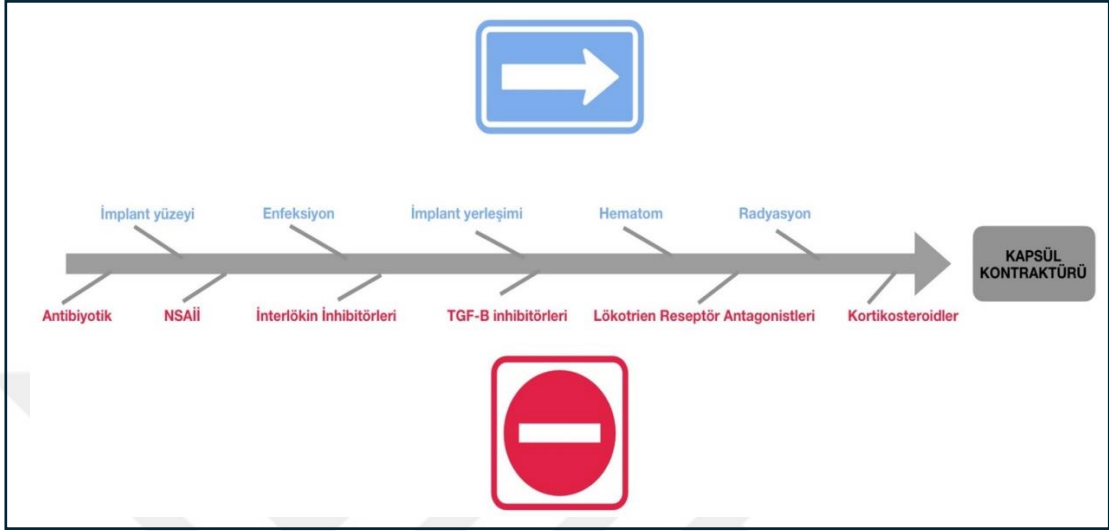
2.4.6. Kortikosteroidlerin Kapsül Kontraktüründeki Rolü

Kortikosteroidler, anti-inflamatuvar ve immünoşüpresif özellikleri sayesinde kapsül kontraktürünün önlemede potansiyel ilaçlardır (65). Kortikosteroidler özellikle intralezyonel olarak kullanıldığında örneğin, triamsinolon veya deksametazon, inflamasyon ve fibrotik yanıtları değiştirerek kapsül kontraktürünün şiddetini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (66).

Kortikosteroidler fibroblast aktivasyonu ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini, başta TNF- α , IL-1 ve IL-6 olmak üzere inhibe eder böylelikle inflamasyonu azaltarak ve kapsül kontraktürüne yol açan aşırı fibrotik kaskadı engeller (67).

Kortikosteroidlerin kollajen sentezi ve remodelling üzerinde modülasyon sağladığı gösterilmiştir. Kortikosteroidler, özellikle Tip I kollajenin üretimini inhibe

eder böylelikle kapsülün kalınlaşmasını önlediği düşünülmektedir (68). Çolak ve ark.tarafından rat modeli üzerinde yapılan çalışmada, implant cebi içi deksametazon uygulamasının kapsül kalınlığı üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (69).



Şekil 1.2: Kapsül kontraktürü gelişmesinde rol oynayan, ve kapsük kontraktürü gelişmesini engelleyen faktörler

2.4.7. Otolog Şartlandırılmış Serum (ACS) 'un Tanımı ve Hazırlanması

Otolog Şartlandırılmış Serum (ACS), hastanın kendi kanından elde edilen ve belirli bir işlemlerle biyolojik aktivitesinin artırıldığı, İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL- 1Ra) açısından zenginleştirilmiş kan ürünüdür. ACS, genellikle inflamasyon zemininde gelişen dejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılır (70). Kullanım hedefleri arasında, vücudun özellikle büyüme faktörleri ve sitokinler gibi iyileşmeyi teşvik eden ve immün yanıtını modüle eden biyolojik bileşenlerin üretimini artırmak yer alır.

ACS hazırlanma süreci, hastadan alınan kanın trombosit aktivasyonunu artıracak ve büyüme faktörleri ve sitokinlerin serbest kalmasını sağlayacak şekilde belirli koşullar altında (37 °C) inkübe edilmesi ile başlar. Toplanan serum, bu aktivasyon süreciyle “şartlandırılır”, böylece terapötik özellikleri güçlendirilir. Meijer ve ark.IL-1 Ra'nin bazı yüzeylere yapışma sayesinde daha kolay salındığını

savunmuştur (71). Bu sebeple, içerisinde yaklaşık olarak 200 mikro cam küre barındıran tüplere kan alınır ve inkübasyon işlemi bu şekilde gerçekleştirilir.

ACS'nin etkinlik mekanizması, büyük ölçüde trombositlerin aktive edilmesiyle ilgilidir. Trombositler, büyüme faktörleri ve sitokinlerin depolandığı alfa granülleri içerir. Trombositler aktive olduğunda, bu biyolojik molekülleri serbest bırakarak, fibroblast aktivasyonu, angiogenez ve immün düzenleme gibi süreçleri tetikler. Bu süreçler, doku onarımı ve kronik enflamasyonun çözülmesi için gereklidir ve bu nedenle osteoartrit, tendinit ve kronik yaralar gibi durumların tedavisinde faydalıdır (72). Aynı çalışmada, inkübasyon öncesi ve sonrası kandaki sitokinlerin miktarı araştırılmış, tablo 1.3'te bu veriler gösterilmiştir.

Tablo 1.3: ACS'nin, işlem öncesi ortalama sitokin değerlerinin karşılaştırılması

Sitokin	Bazal Ortalama Konsantrasyon (pg/ml)	ACS, inkübasyon sonrası ortalama konsantrasyon (pg/ml)
IL-1Ra	236	2015
IL-1 β	Ölçülemedi	7.9
IL-6	Ölçülemedi	28.7
TNF- α	Ölçülemedi	10.1
IL-10	Ölçülemedi	33.4
FGF-2	14.6	26.6
VEGF	61	508.6
HGF	431	1339
IGF-1	86,000	117,209
PDGF AB	205	39,026
TGF- β	1165	97,939

IL-1Ra: İnterlökin 1 reseptör antagonisti, IL-1 β : İnterlökin 1 beta, IL-6: İnterlökin 6, TNF- α : Tümör necrosis factor alpha, IL-10: İnterlökin 10, FGF-2: Fibroblast growth factor 2, VEGF: Vascular endothelial growth factor, HGF: Hepatocyte growth factor, IGF-1: Insulin like growth factor-1, PDGF AB: Platelet derived growth factor, TGF β : Transforming growth factor.

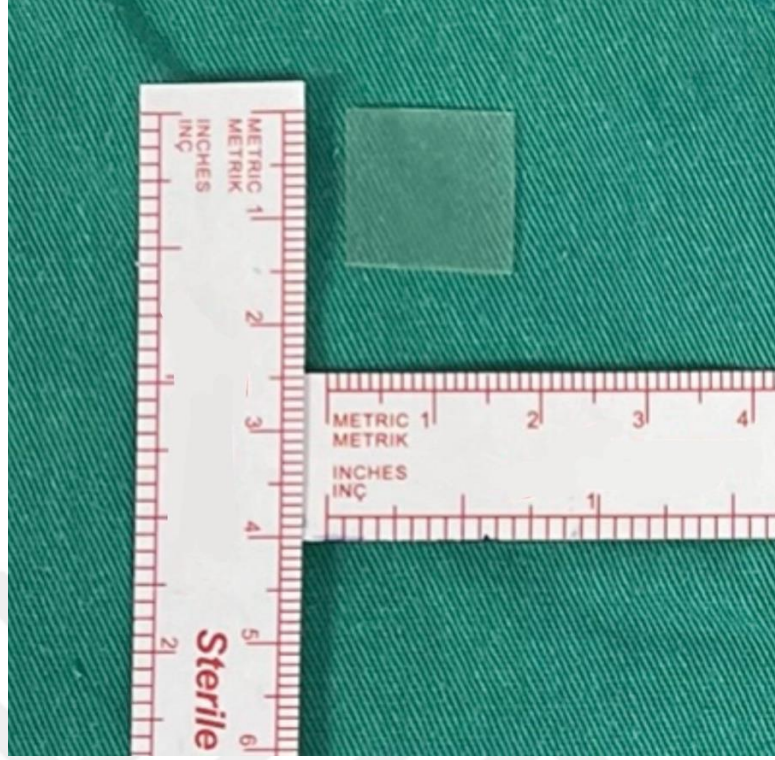
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda, hayvan deneyleri yerel etik kurulu onayı alınmasını takiben gerçekleştirildi. Çalışmaya 30 adet, yaşları 2 ile 4 ay arasında değişen ortalama 200-250 gr ağırlığındaki erkek Sprague Dawley tipi sıçanlar dahil edilmiştir. Rastgele şekilde her grupta 10 denek (n:10) dahil edilmiş olup Grup 1 (ACS), Grup 2 (Dexamethasone), Grup 3 (SF/Kontrol) grubu olmak üzere toplam 3 gruba ayrılmıştır. Denekler her kafeste aynı gruptan toplam 5 sıçan olacak şekilde ayrılmış, standart diyetle uygun yemlerle beslenmiştir. 12 saatlik gündüz/gece siklusüne uygun olacak ışıklandırma koşullarında, 22 – 25 °C sıcaklık ve % 40-45 nem oranı korunan ve günlük periodik olarak havalandırılan odalarda barınma koşulları sağlanmıştır. Sıçanlara ilk üç hafta boyunca günlük olarak betadine ile insizyon bölgesine pansuman yapılmıştır. Kapsül kontraktürü, yapılan çalışmalarda en sık post-operatif 1. yılda görülmektedir. Deneyde kullanılan sıçanların ömrü ve iyileşme süreçleri göz önüne alındığında çalışmanın süreci 3 ay olarak belirlenmiştir (73, 74).

3.1. DENEY GRUPLARI VE SİLİKON MATERYAL HAZIRLANMASI

İşlem öncesi Mentor ® (A.B.D) tarafından üretilen düz yüzeyli silikon implantların dış yüzey silikon katmanı, içteki kohesif jelden arındırıldıktan sonra 15 x 15 x 1 mm boyutlarında kare şeklinde kesilmiş, etilen oksit ile sterilizasyonu sağlanmıştır.

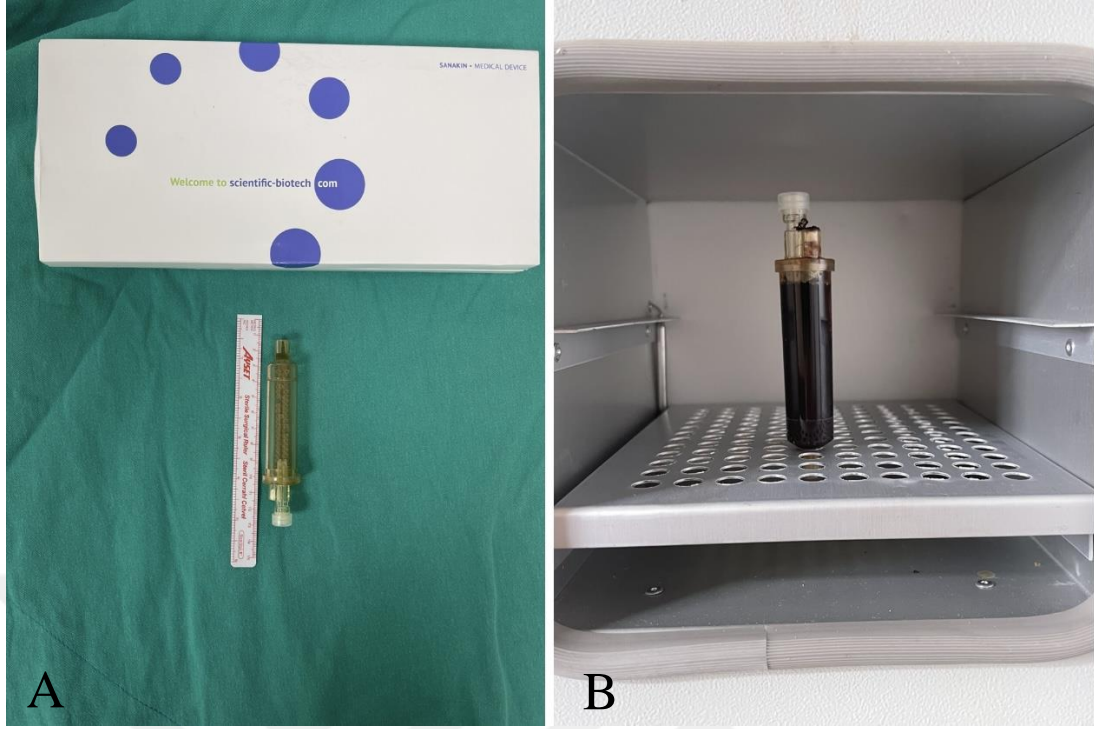
Ratlar her grupta 10 denek olacak şekilde toplam 3 gruba ayrılmıştır.



Şekil 1.3: Deneyde kullanılan 15 x 15 x 1 mm boyutlarında, Mentor ® düz yüzeyli implant dış katmanından hazırlanan silikon blok

3.2. ACS HAZIRLANMASI

İşleme başlamadan önce, çalışma gruplarına dahil edilmeyecek 1 adet sıçandan, genel anestezi altında posterior vene cava'ya ulaşılmasını takiben toplam 10 ml kan alındı. Sonrasında 60 adet mikroküre içeren tüp (Sanakin®) içerisine verildikten sonra 37 °C sıcaklıkta 3 saat boyunca inkübe edildi ve 5 dakika boyunca 4000 rpm devirde santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Santrifüj sonrası elde edilen ACS materyali, bir enjektöre alındı.



Şekil 1.4: (A) ACS hazırlama kiti, mikroküreler içeren tüp ve (B) inkübasyon sırasındaki görünüm

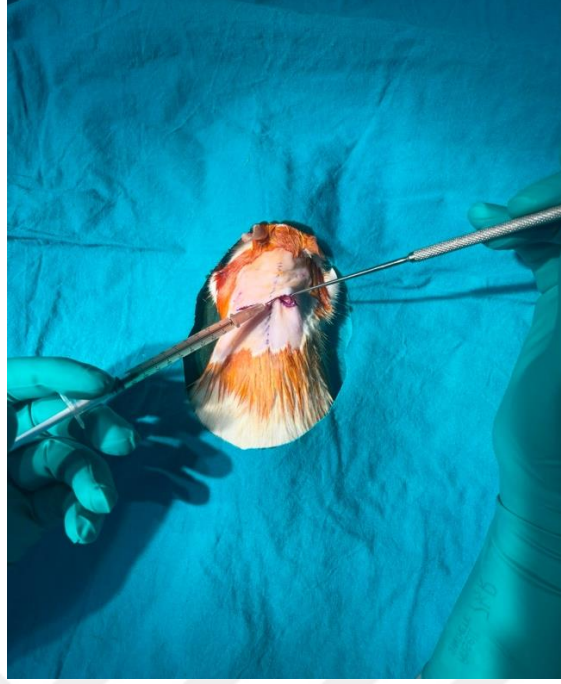
3.3. ANESTEZİ PROTOKOLÜ VE CERRAHİ İŞLEM

Cerrahi işlem öncesi sıçanlarda 6 saatlik açlık sağlandı, sonrasında Anestezi için 50mg/kg Ketamin (Ketalar®,Pfizer) i.m, 5mg/kg Ksilazin (Rompun ®, Bayer, Almanya) i.m olarak uygulandı. İmplant yerleştirilmeden 1 saat önce, profilaktik olarak her sıçana Sefazolin 15 mg/kg enjeksiyon ile antibiyotik profilaksi uygulandı. Anestezi sonrası, her sıçan prone pozisyonda sırt bölgesi traş edildikten sonra povidon iyodin ile uygun saha temizliği sağlandı. İşleme, her iki skapulanın yaklaşık 1 cm altında, orta hattın 1 cm lateralinden başlayan 1cm'lik insizyonlar açılmasını takiben *Panniculus carnosus* kası altında plan oluşturularak 2 adet birbirinden bağımsız implant cebi hazırlandı. Tüm gruplardaki sıçanlarda, hazırlanan implant ceplerine implantlar, forceps yardımı ile yerleştirildi.



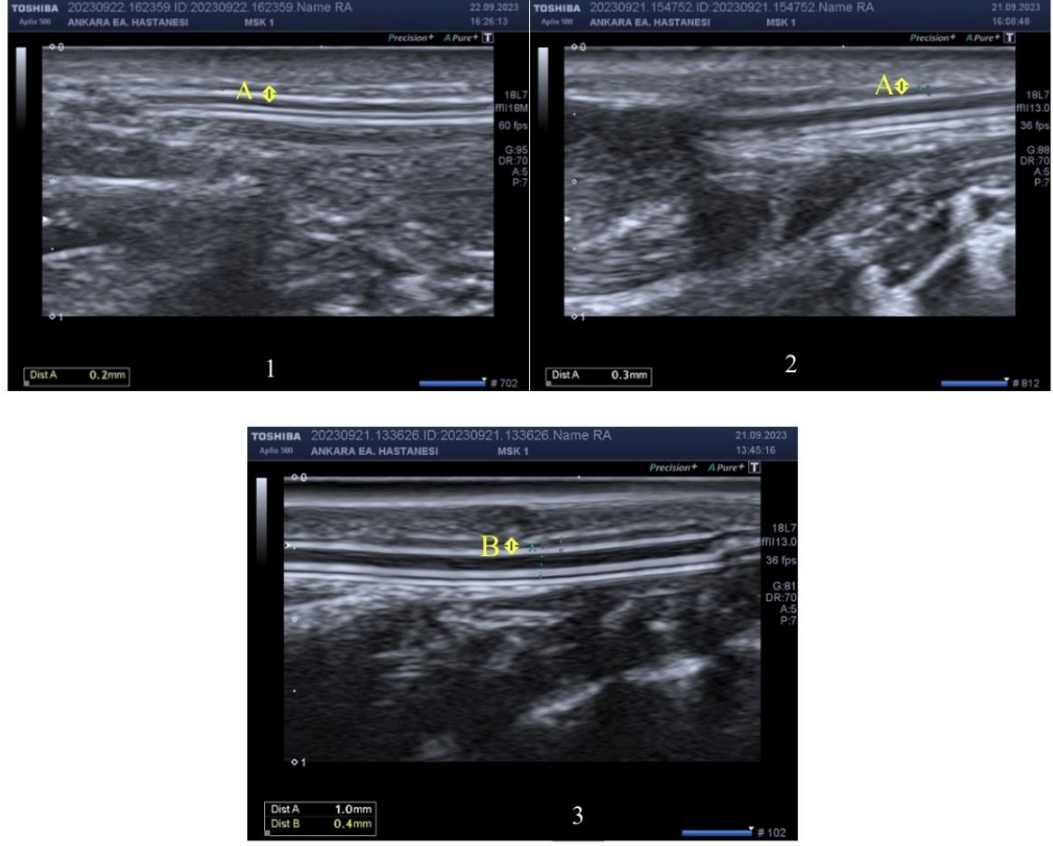
Şekil 1.5: (A) Silikon implantların yerleştirilme öncesi insizyon planı, (B) *Panniculus carnosus* kası altında oluşturulan plana, hazırlanan silikon bloğun yerleştirilmesi

Grup 1'deki implant ceplerile, implant yerleştirilmesini takiben 0.5 ml ACS enjeksiyonu yapıldı. Grup 2'deki implant ceplerine ise implant yerleştirilmesini takiben 2mg/kg dexamethasone enjeksiyonu yapıldı. Grup 3 kontrol grubundaki sıçanların implant ceplerine, implant yerleştirilmesini takiben 0.5ml %0.9 izotonik sodyum klorür çözeltisi enjeksiyonu yapıldı.



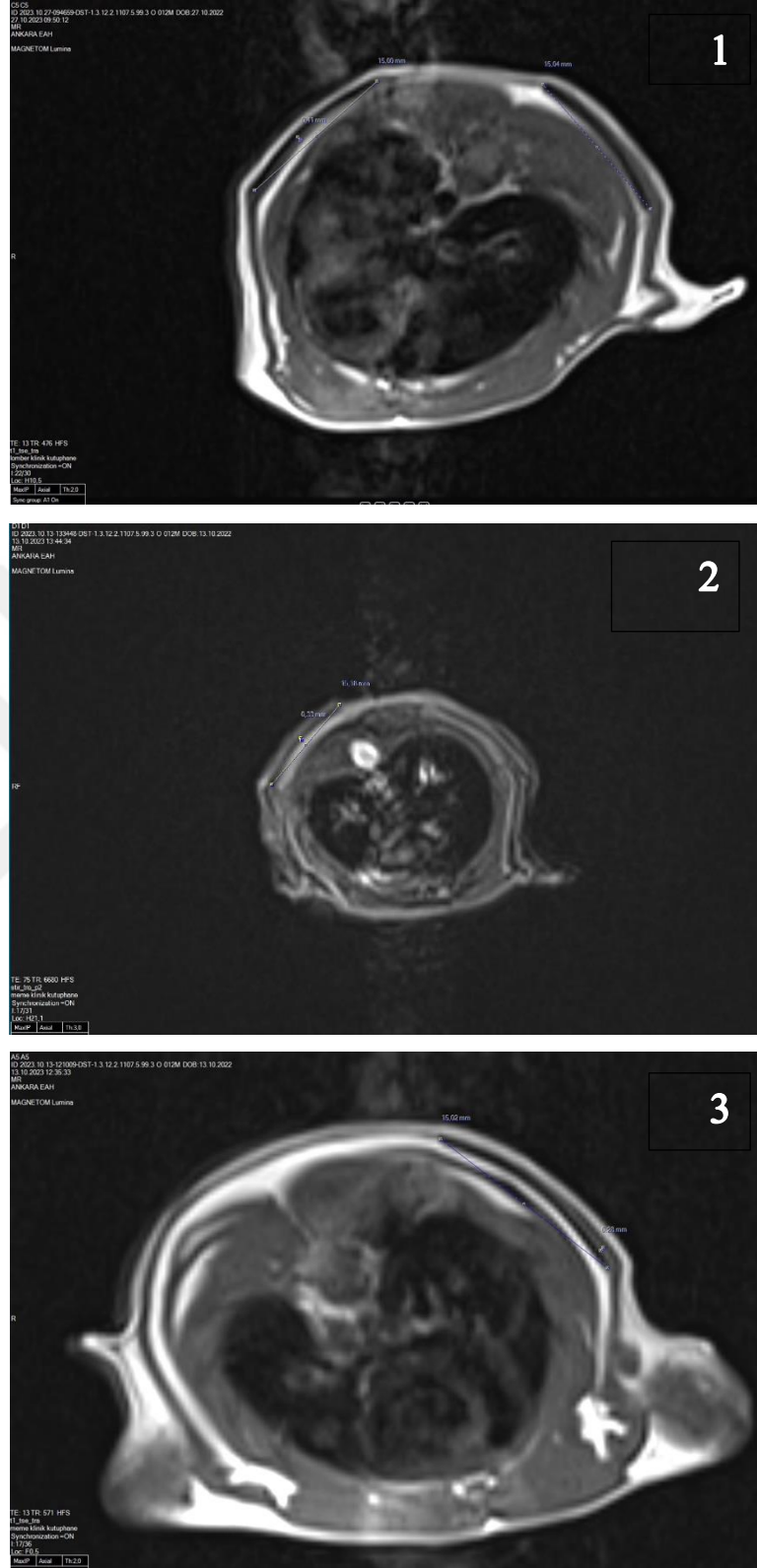
Şekil 1.6: Grup 2'deki sıçan sırtında hazırlanan implant cebine silikon bloğun yerleştirilmesini takiben, implant cebine ACS enjeksiyonu yapılması

İşlem sonrası tüm gruptaki sıçanların insizyon hattı 4/0 poliglaktin ile sütüre edildi. Tüm sıçanlar postoperatif dönemde dehisans, enfeksiyon gelişimi ve implant ekspozisyonu açısından yakın takip edildi. İşlemden 3 ay sonra, intraperitoneal olarak 50mg/kg Ketamin, 5 mg/kg Ksilazin intraperitoneal uygulanması sonrası genel anestezi sağlandı ve tüm sıçanların kulağına ait oldukları gruba yönelik işaretleme yapıldı. Genel anestezi altında tüm gruptaki sıçanların sırtına yerleştirilen implant etrafındaki kapsülün kalınlığını ölçmek için Toshiba Aplio™ 500 USG cihazı kullanıldı. İşlem, her sıçanın sırtındaki implant üzeri, cilde ortogonal, spinaya paralel yönde olacak şekilde uygulandı. Kalınlık ölçümlerini standart bir noktadan belirlemek için implantın dış sınırı belirlendi. USG görüntüleme sonrası, Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) işlemi 3T MRG sistemi Siemens Magnetom Lumina (Almanya) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.



Şekil 1.7: ACS, Dexamethasone ve Serum Fizyolojik içeren Kontrol grubuna ait sıçanların ultrasonografik görüntüleri.

(1: ACS grubu, 2. Dexamethasone grubu, 3. Kontrol grubu. 1. ve 2. Görüntülerde kapsül kalınlığı A harfi ile, 3. Görüntüde ise B harfi ile gösterilmiştir.)



Şekil 1.8: Kapsül kalınlığının 3T MRI görüntüleri ve kapsül kalınlık ölçümü (Siemens Magnetom Lumina)

3.4. ÖRNEKLERİN ALINMASI

Post operatif 3. ayda, genel anestezi altında görüntüleme işlemleri tamamlandıktan sonra silikon bloklar, yerleştirildikleri bölgeden cilt,cilt altı, kasa kadar diseke edildikten sonra implant, implant üzeri kapsül ve dokuları içeren spesimen eksize edildi ve histopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi. Tüm sıçanlar, görüntüleme ve patolojik inceleme materyalinin alınmasını takiben genel anestezi altında sakrifiye edildi. Grup 1’de 1 adet, Grup 2’de ise 2 adet sıçanın takip sırasında öldüğü gözlemlendi. Grup 3’te 1 sıçan implant ekspozisyonu sebebi ile araştırmaya dahil edilmedi.

3.5. HİSTOLOJİK ANALİZ

Histopatolojik inceleme öncesi alınan preparatlar %10’luk nötral formalin solüsyonunda tespitlendi. Tespit edilen doku örnekleri akarsuda bir gece yıkandı. Ardından rutin patolojik doku takibine alınarak derecelenmiş alkol (50%, 75%, 96%, 100%) ve ksilol’den seri olarak geçirildi ve parafinde bloklama sağlandı. Hazırlanan bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler Leica RM 2125 RT ile ilk üç kesit ve her onuncu kesitler lamlara alındı. Hazırlanan preparatlar alkol ve ksilol’den seri olarak geçirilerek hematoksilin eozin (HE) ile boyama sağlandı. Tüm örnekler yüksek çözünürlüklü ışık mikroskobu altında (Olympus DP-73 camera, Olympus BX53-DIC microscope; Tokyo, Japan) incelendi. Tüm doku yapılarında tespit edilen değişiklikler kaydedildi. Materyallerdeki, kapsül kalınlığı, inflamasyonun şiddeti, fibrozis derecesi ve damar yoğunluğu kantitatif olarak incelendi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

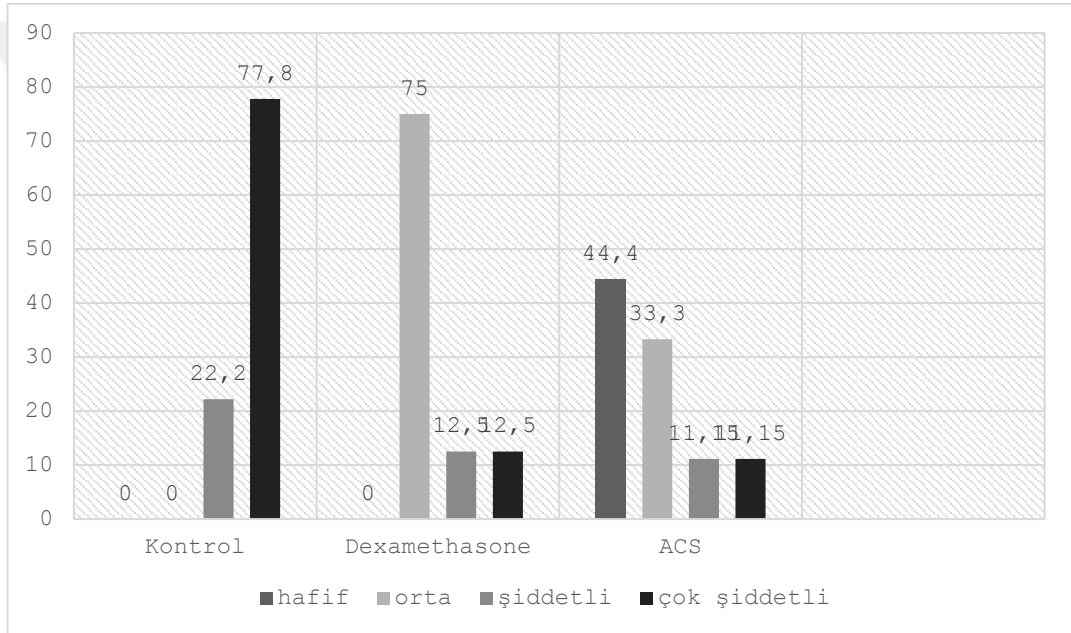
Verilerin istatistiksel analizleri için International Business Machines Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics ver. 24.0, Chicago, USA) paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri minimum-maksimum, aritmetik ortalama± standart sapma(ss), medyan (çeyrekler arası genişlik: IQR) değerleriyle sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Shapiro-Wilk testi sonucu değişkenler normal

dağılmadığı için ve her grupta az sayıda gözlem olduğu göz önünde bulundurularak, gruplar arası kapsül kalınlığı, fibrosis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, damar yoğunluğu, ve USG kalınlığı farklarının istatistiksel açıdan anlamlılığını test etmek için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonucunda anlamlı bir fark bulunduğu ise, gruplar arasındaki farklılığa hangi ikili grupların neden olduğunu belirlemek için post-hoc testi olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca, Post hoc analizinde, her ikili grup arasındaki farkın gücünü değerlendirmek amacıyla etki büyüklüğü rank-biserial korelasyon (r) ile hesaplanmıştır. Rank-biserial korelasyon değeri 0.10 civarında ise etki küçük, 0.30 civarında ise orta, 0.50 ve üzerindeyse büyük bir etkiyi ifade eder. İstatistiksel anlamlılık kriteri olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

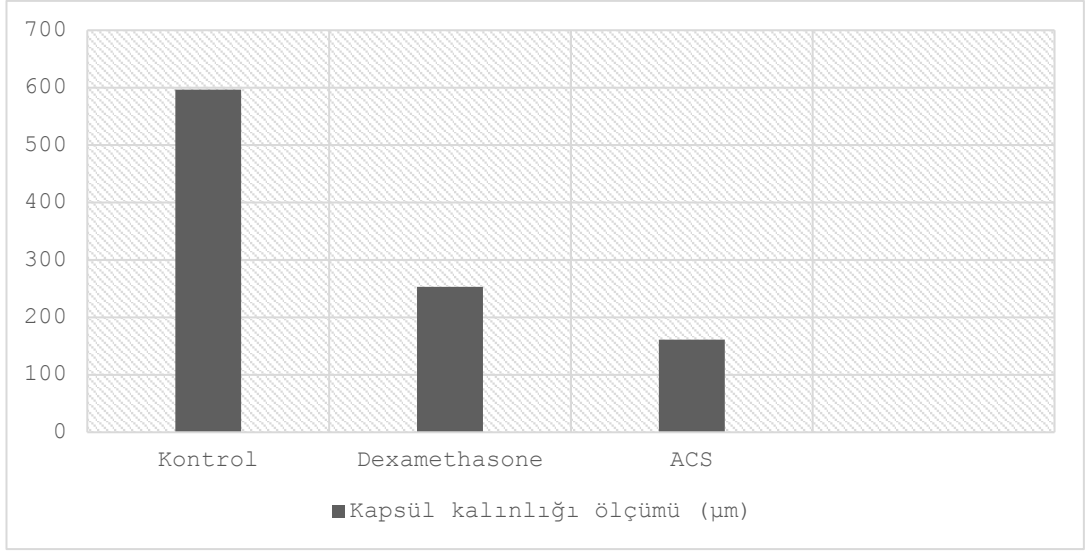
Çalışmaya her grupta 10'ar sıçan olacak şekilde toplam 30 sıçan ile başlanmış olup Grup 1'de 1 adet, 2 de ise 2 sıçanın takip sırasında öldüğü, Grup 3'te ise 1 implantın ekspoz olmasına sebebi ile iki grupta 9'ar sıçan 1 grupta ise 8 sıçan ile çalışma tamamlanmış ve analizler bu doğrultuda yapılmıştır.

Vaskülerizasyon yoğunluğu ve fibrosis derecesi skorlanarak değerlendirildi: 0:negatif, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli, 4: çok şiddetli.

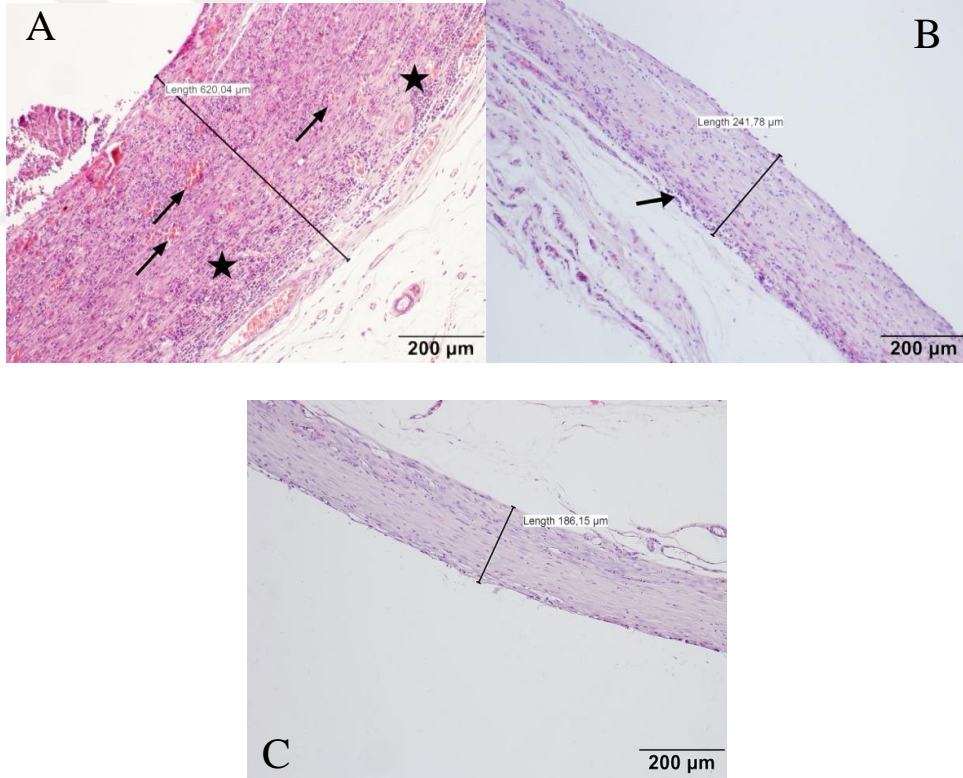


Şekil 1.9: Gruplar arası fibrosis değerlerinin dağılımı (%)

Her grupta kapsül kalınlığı ölçümü mikrometre (μm) cinsinden ölçülmüştür. Ortalama kapsül kalınlık ölçümüne bakıldığında, en kalın kapsül ölçümü $596.66 \mu\text{m}$ ile Kontrol grubunda, $253.34 \mu\text{m}$ ile Dexamethasone grubunda ve ortalama $161.21 \mu\text{m}$ ile ACS grubunda izlenmiştir. İnflamatuvar hücre yoğunluğuna bakıldığında, en yüksek değer ortalama 353.78 hücre ile kontrol grubunda, 60.63 hücre ile Dexamethasone grubunda ve 20.22 hücre ile ACS grubunda görülmüştür.



Şekil 1.10: Doku incelemesi sonucu elde edilen kapsül kalınlık ölçümleri



Şekil 1.11: Dokuların Hematoksilen Eozin (HE) boyama sonrası mikroskopik incelemesini takiben elde edilen görüntüler (x40 büyütme)

A: Kontrol grubu, B: Dexamethasone grubu, C: ACS grubu. Düz çizgi: kapsül kalınlığı, ok işareti: vaskülerizasyon belirtilmiştir. Yıldız ile inflamatuvar hücreler gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler

Değişken	Grup	n	Minimum-Maksimum	Ortalama±ss	Medyan (IQR)
Kapsül Kalınlığı (micro m.)	ACS	9	117.94-187.21	161.21± 28.73	171.57 (126.72-184.91)
	Dexamethasone	8	241.62-268.41	253.34 ±9.82	253.65 (243.03- 261.99)
	Kontrol	9	552.22 - 623.82	596.66 ± 20.75	597.62 (589.67 - 611.58)
Fibrozis	ACS	9	1- 4	1.89 ±1.05	2 (1-2.5)
	Dexamethasone	8	2-4	2.38 ±0.74	2 (2 - 2.75)
	Kontrol	9	3 - 4	3.78 ±0.44	4 (3.5 - 4)
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	ACS	9	13-27	20.22 ± 4.35	19 (17.5 - 24)
	Dexamethasone	8	48-77	60.63 ±10.24	62.5 (49.75 - 68)
	Kontrol	9	276 - 408	353.78 ± 39.52	363 (328.5 -378.5)
Damar yoğunluğu	ACS	9	1 - 2	1.56± 0.53	2 (1 -2)
	Dexamethasone	8	3 - 4	3.25 ± 0.46	3 (3 - 3.75)
	Kontrol	9	3 - 4	3.78± 0.44	4 (3.5 - 4)
USG Kalınlık	ACS	9	0.1-0.3	0.21± 0.06	0.2 (0.20 - 0.25)
	Dexamethasone	8	0.2-0.3	0.24 ±0.05	0.2 (0.2-0.3)
	Kontrol	9	0.2-0.5	0.29 ±0.11	0.3 (0.2 -0.35)

Tablo 2.1’de ACS, Dexamethasone (DEX), ve kontrol gruplarına göre kapsül kalınlığı, fibrosis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, damar yoğunluğu, ve Ultrason görüntüleme ölçülen kapsül kalınlık değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri gösterilmektedir. Genel olarak, tüm değişkenlerin ortalama ve medyan değerleri kontrol grubunda en yüksek olarak gözlenirken, ACS grubunda ise bu değerler en düşük olarak gözlenmiştir. Gruplar arası bu farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığını belirlemek için, tüm değişkenler için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

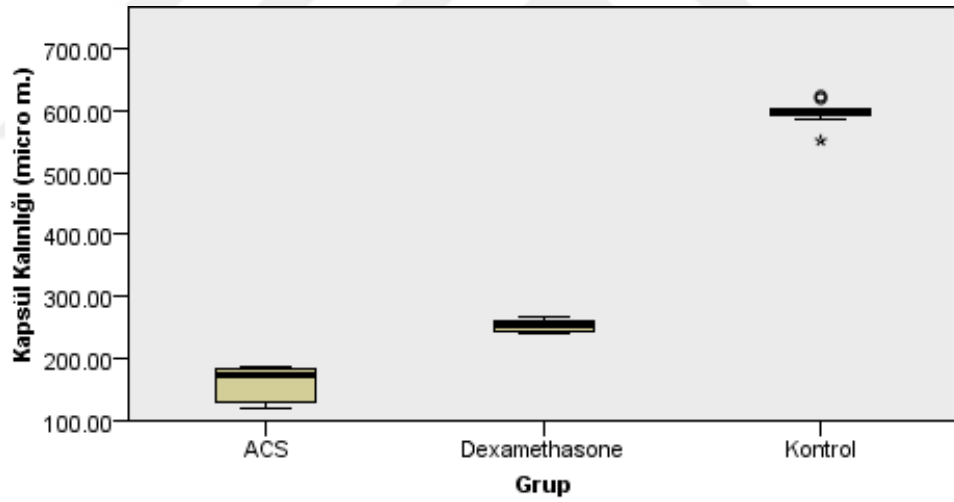
Tablo 2.2’de gruplar arası kapsül kalınlığının karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları verilmiştir. Yapılan analiz sonucu, kapsül kalınlığının gruplara göre anlamlı bir şekilde farklılaştığını göstermektedir ($\chi^2(2)=22.231$, $\eta^2=0.880$, $p<0.001$). Yapılan testin sonucunda, hesaplanan etki büyüklüğü, gruplar arasındaki farkın yüksek olduğunu göstermektedir. İstatistiksel açıdan anlamlı bulunan bu farklılığın hangi gruplar arası olduğunu belirlemek amacıyla uygulanan Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi, sadece Otolog Şartlandırılmış Serum (ACS) ve kontrol gruplarının kapsül kalınlığı arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu göstermiştir (ACS-KONTROL, $p<0.001$). Kontrol grubunun kapsül kalınlığı sıra ortalamasının (sıra ort.=22.00) ACS grubuna (sıra ort.=5.00) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Dexamethasone grubu ile kontrol ve ACS grupları arasında kapsül kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark izlenmemiştir, /ACS-DEX, $p= 0.067$; DEX-KONTROL, $p=0.067$). Mann-Whitney U testine göre ise, ACS-Kontrol arasındaki kapsül kalınlığı farkının, DEX-Kontrol arasındaki farka göre istatistiksel açıdan önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($z = -3.368$, $p = 0.001$).

Tablo 2.2: Gruplar arasında kapsül kalınlığının değerlendirilmesi

Grup	Kapsül kalınlığı						Gruplar arası p-değeri*
	n	Sıra ortalaması	sd	χ^2	p	η^2	
ACS	9	5.00					ACS-DEX; 0.067
Dexamethasone	8	13.50	2	22.231	<0.001	0.880	ACS-KONTROL; <0.001, $r=1.111$
Kontrol	9	22.00					DEX-KONTROL; 0.067

sd: serbestlik derecesi, χ^2 : Kruskal-Wallis testi istatistiği; η^2 : etki büyüklüğü
* Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi p-değeri



Şekil 2.1: Gruplar arası kapsül kalınlığı değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği

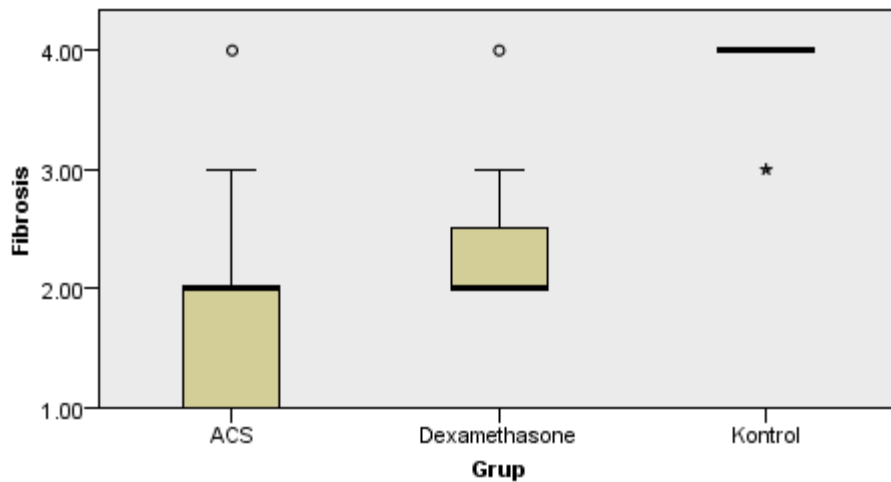
Gruplar arası fibrozis değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları Tablo 2.3'te sunulmuştur. Analiz sonuçları, fibrozis değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur ($\chi^2(2) = 13.649$, $\eta^2 = 0.506$, $p = 0.001$). Etki büyüklüğü ise gruplar arasındaki farkın belirgin bir düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amaçlı yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine

göre, ACS grubunun fibrozis değerleri sıra ortalamasının (sıra ort. = 8.28) kontrol grubuna (sıra ort. = 20.56) göre istatistiksel açıdan daha düşük olduğu gözlenmiştir (p = 0.001). Dexamethasone grubunun fibrozis değerleri sıra ortalamasının da (sıra ort. = 11.44) kontrol grubuna (sıra ort = 20.56) göre istatistiksel açıdan daha düşük olduğu gözlenirken, (p = 0.039), Dexamethasone ile ACS grupları arasında kapsül fibrozis değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır, (p = 1.000). Mann-Whitney U testine göre ise, ACS-Kontrol arasındaki fibrozis değeri farkının, Dexamethasone - Kontrol arasındaki farka göre istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir, (z = -1.215, p = 0.224).

Tablo 2.3: Gruplar arasında fibrozis derecelerinin değerlendirilmesi

Grup	Fibrosis						Gruplar arası p-değeri*
	n	Sıra ortalaması	sd	χ^2	p	η^2	
ACS	9	8.28					ACS-DEX; 1.000
DEX	8	11.44	2	13.649	0.001	0.506	ACS-KONTROL; 0.001,r=0.841
KONTROL	9	20.56					DEX-KONTROL; 0.030,r=0.623

sd: serbestlik derecesi, χ^2 : Kruskal-Wallis testi istatistiği; η^2 : etki büyüklüğü
* Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi p-değeri



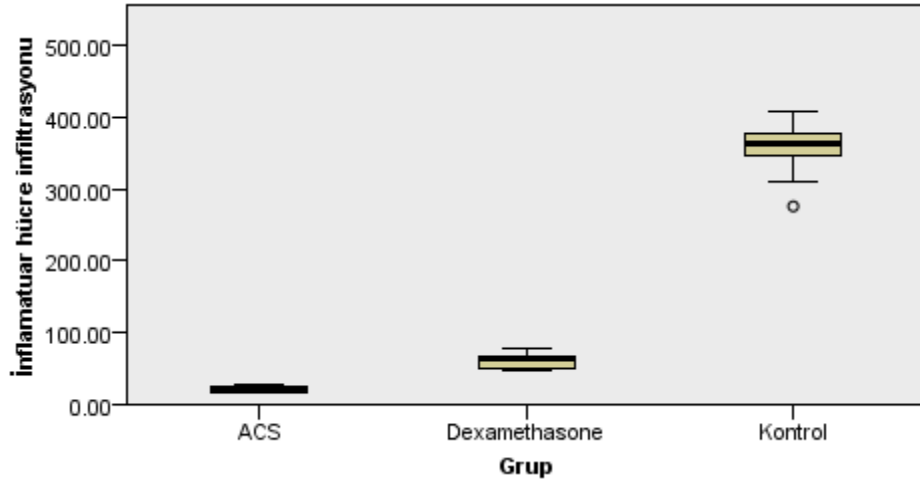
Şekil 2.2. Gruplar arası fibrozis değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği

Gruplar arası inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları Tablo 2.4'te sunulmuştur. Analiz sonuçları, inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlerinin gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur ($\chi^2(2)=22.261$, $\eta^2=0.881$, $p<0.001$). Etki büyüklüğü, gruplar arasındaki farkın kayda değer bir seviyede olduğunu ortaya koymaktadır. Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testine göre, ACS grubunun inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerleri sıra ortalamasının (sıra ort=5.00) kontrol grubuna (sıra ort=22.00) göre istatistiksel açıdan daha düşük olduğu gözlenmiştir, ($p < 0.001$). Dexamethasone grubu ile kontrol ve ACS grupları arasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır, ACS-DEX, $p= 0.066$; DEX-KONTROL, $p=0.066$. Mann-Whitney U testine göre ise, ACS-Kontrol arasındaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu farkının, DEX-Kontrol arasındaki farka göre istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir, $z=-1.781$, $p=0.075$. Kontrol ve ACS grubu arasında $r = 1.112$, ACS yönteminin inflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından kontrol grubuna göre güçlü bir etki yarattığını gösterir.

Tablo 2.4: Gruplar arasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlerinin değerlendirilmesi

Grup	İnflamatuvar hücre infiltrasyonu						Gruplar arası p-değeri*
	n	Sıra ortalaması	sd	χ^2	p	η^2	
ACS	9	5.00					ACS-DEX; 0.066
DEX	8	13.50	2	22.261	<0.001	0.881	ACS-KONTROL; <0.001, r=1.112
KONTROL	9	22.00					DEX-KONTROL; 0.066

sd: serbestlik derecesi, χ^2 : Kruskal-Wallis testi istatistiği; η^2 : etki büyüklüğü
* Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi p-değeri



Şekil 2.3. Gruplar arası inflammatuar hücre infiltrasyonu değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği

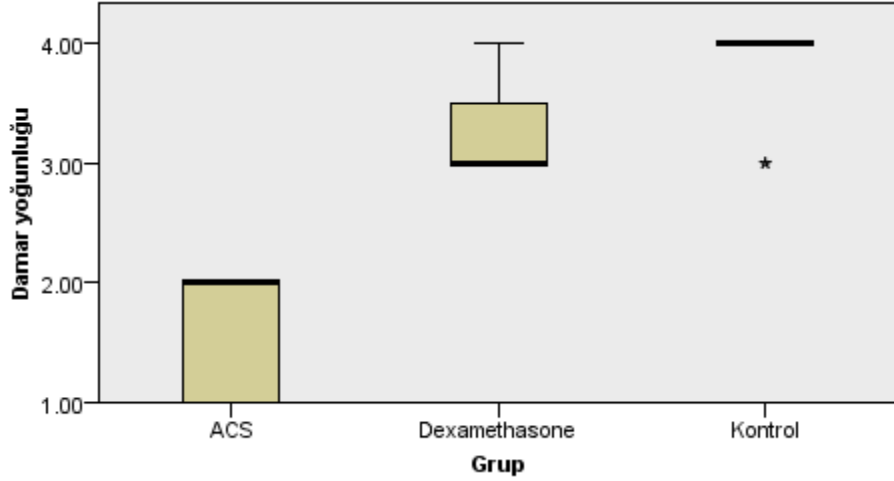
Gruplar arası damar yoğunluğunun karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları Tablo 2.5'te sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, damar yoğunluğunun gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaştığını göstermektedir, $\chi^2(2)=20.062$, $\eta^2=0.785$, $p<0.001$). Etki büyüklüğüne göre, gruplar arasındaki farkın belirgin bir düzeyde olduğu anlaşılmaktadır. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre, ACS grubunun damar yoğunluğu sıra ortalamasının (sıra ort=5.00) kontrol grubuna (sıra ort=20.11) ve DEX grubuna (sıra ort=15.63) göre istatistiksel açıdan daha düşük olduğu gözlenmiştir, ACS-Kontrol

($p < 0.001$); ACS-DEX, ($p = 0.009$). DEX ile kontrol grupları arasında damar yoğunluğu değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır, ($p = 0.625$).

Tablo 2.5: Gruplar arası damar yoğunluğunun değerlendirilmesi

Grup	Damar yoğunluğu						Gruplar arası p-değeri*
	n	Sıra ortalaması	sd	χ^2	p	η^2	
ACS	9	5.00	2	20.062	<0.001	0.785	ACS-DEX;
DEX	8	15.63					0.009,r=0.723
KONTROL	9	20.11					<0.001, r=1.030 DEX-KONTROL; 0.625

sd: serbestlik derecesi, χ^2 : Kruskal-Wallis testi istatistiği; η^2 : etki büyüklüğü
* Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi p-değeri



Şekil 2.4. Gruplar arası damar yoğunluğu değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği

Gruplar arası USG kapsül kalınlıkları karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları ise Tablo 2.6'da sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, USG kapsül kalınlıkları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır, $\chi^2(2)=3.365$, $\eta^2=0.059$, $p=0.186$.

Tablo 2.6: Gruplar arasında USG kapsül kalınlığının değerlendirilmesi

Grup	USG Kapsül Kalınlığı						
	n	Sıra ortalaması	sd	χ^2	p	η^2	Gruplar arası p-değeri*
ACS	9	10.67					
DEX	8	13.31	2	3.365	0.186	0.059	-
KONTROL	9	16.50					

sd: serbestlik derecesi, χ^2 : Kruskal-Wallis testi istatistiği; η^2 : etki büyüklüğü
* Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi p-değeri

5. TARTIŞMA

Meme implantları, hem kozmetik meme büyütme hem de mastektomi sonrası rekonstrüksiyon amacıyla kullanılmaktadır. Amerikan Plastik Cerrahlar Derneği (ASPS, 2022) verilerine göre, her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 300.000'den fazla meme büyütme cerrahisi yapılmaktadır ve bu işlemlerin yaklaşık olarak %80'i silikon implantlarla gerçekleştirilmektedir (75).

Bu oran, meme büyütme cerrahisinin dünya çapında ne kadar popüler bir prosedür olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, her yıl 100.000'den fazla kadın mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu için implant kullanmaktadır (76). Bu rakamlar, meme implantlarının yalnızca estetik amaçlarla değil, aynı zamanda mastektomi sonrası meme dokusunun yeniden yapılandırılması amacıyla ne kadar önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Meme implantları ile ilişkili en yaygın komplikasyonlardan biri kapsül kontraktürüdür (77). Kapsül kontraktürü, vücudun implantın etrafında kalın, fibrotik bir kapsül oluşturmasıyla ortaya çıkar. Zamanla bu kapsül kontrakte olur, meme şekli bozulur ve rahatsızlık, ağrı ve estetik deformiteye yol açar (78).

Kontraktürün şiddeti, Baker sınıflama sistemine göre sınıflandırılır ve Grade I (normal meme dokusu) ile Grade IV (şiddetli deformite ve ağrı) arasında değişir. Kapsül kontraktürünün kesin bir nedeni yoktur, ancak birçok faktör buna katkıda bulunabilir; bunlar arasında enfeksiyon, hematoma, biyofilm oluşumu ve mekanik travma yer alır (79).

Kapsül kontraktürünün patofizyolojisi, inflamatuvar ve fibrotik mekanizmaların birleşiminden oluşan komplike bir süreçtir (80). İmplant yerleştirildiğinde, vücut silikon implantını yabancı bir cisim olarak tanır ve buna karşı bir bağışıklık yanıtı başlatır. Bu yanıt, makrofajlar, nötrofiller ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin implant etrafında birikmesine ve implantı izole etmeye yönelik olarak aktifleşmelerine

neden olur. Zamanla, fibroblastlar aktive olur ve ekstraselüler matriks (ECM) proteinleri, örneğin kollajen, üretir ve bu da fibrotik kapsülün kalınlaşmasına yol açar.

Ayrıca, TGF- β sinyal iletimi, kapsül kontraktüründeki fibrotik süreçte merkezi bir rol oynar. Bölgedeki artmış TGF- β seviyeleri, fibroblast aktivasyonunu, kollajen sentezini ve kontrakte olmuş fibrotik kapsül oluşumunu tetikler (81). Bu yolların inhibe edilmesi, kapsül kontraktürünün şiddetini azaltmak için terapötik bir strateji olarak önerilmiştir. Araştırmalar, Montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistlerinin inflamatuvar yanıtı ve sonrasındaki fibrozisi azalttığını, bu tedavinin potansiyel bir yardımcı tedavi olarak faydalı olabileceğini göstermektedir (82).

Ayrıca, biyofilm oluşumu, kapsül kontraktürünün gelişiminde önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır (83). Bakteriyel biyofilmler, implant yüzeyinde süregelen inflamatuvar yanıtı uyarır ve fibroblastları uzun süre aktive tutar, bu da aşırı kollajen birikimine yol açar (84,85). Araştırmalar, antibiyotik profilaksisi ve erken müdahale ile bakteriyel kolonizasyonun azaltılmasının kapsül kontraktürü riskini en aza indirebileceğini göstermektedir. Yeni malzemeler, örneğin biyouyumlu yüzey kaplamalar ve biyolojik implantlar, inflamatuvar yanıtı azaltmayı ve fibrozis riskini düşürmeyi amaçlayan araştırmalara konu olmaktadır (86).

Meme implantına karşı gelişen immün yanıtı bağlı ortaya çıkan kapsül kontraktürü yaygın bir komplikasyon olup özellikle interlökinler ve inflamatuvar sitokinler grubu etiyolojide önemli bir rol oynamaktadır.

Interlökinler, özellikle IL-1, IL-6 ve IL-8, kapsül kontraktürü gelişen hastaların implant etrafındaki dokularda yüksek seviyelerde bulunur. IL-1 ve IL-6, makrofajlar ve fibroblastların çekilmesi ve aktive olmasıyla ilişkilidir ve bu da ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin, özellikle kollajen üretimini artırarak kapsülün kalınlaşmasına ve kontrakte olmasına yol açar (87).

Son çalışmalar, IL-1'in, kapsül kontraktürünü başlatan inflamatuvar kaskadın önemli bir parçası olduğunu öne sürmüştür. Bu interlökin, TGF- β üretimini teşvik eder ve TGF- β 'nin artan seviyeleri, fibroblast aktivasyonunu ve kollajen sentezini tetikler,

bu da kontrakte olmuş fibrotik kapsülün oluşmasına yol açar (88). Ayrıca, IL-6 ve IL-8 inflamasyonu daha da arttırarak nötrofiller ve makrofajları implant bölgesine çeker ve bu da daha fazla fibrozise neden olur.

Kapsül kontraktürünün tedavisi genellikle medikal ve cerrahi müdahalelerin bir kombinasyonunu içerir. Medikal tedavinin ana hedefi inflamasyonu azaltmak, immün yanıtı değiştirmek ve daha fazla fibrozisi engellemektir. Dekametazon ve triamsinolon gibi kortikosteroidler kontraktürünün yönetiminde güçlü anti-inflamatuar ve immünoşüpresif etkilere sahip olduğu için yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Dekametazon ve Triamsinolon, genellikle kapsül etrafına intralezyonel olarak enjekte edilir (89). İnflamatuar yanıtı inhibe ederek, fibroblast ve kollajen üretiminin azalmasına neden olur, bu da fibrotik kapsülün oluşumunu azaltır. Kortikosteroidler, fibrozis ve myofibroblast aktivitesini azaltarak kapsül kontraktürünün gelişmesini engeller ve IL-1, IL-6, ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini baskılar. Bu sitokinler, inflamasyonun başlamasında önemli bir rol oynar ve fibrozis gelişimine yol açar. Kortikosteroidler, TGF- β 'yı inhibe ederek kollajen sentezini ve kapsülün kontrakte olmasını engeller

Medikal tedaviler başarısız olduğunda veya kapsül kontraktürü şiddetli hale geldiğinde, cerrahi müdahaleler gereklidir. Yaygın cerrahi seçenekler arasında kapsülektomi, kapsülotomi ve implant değişimi yer alır. Kapsülektomi implantın etrafındaki fibrotik kapsülün çıkarılmasını hedefler. Kapsülektomi, kontraktürün şiddetine bağlı olarak kısmi veya tam olabilir. Şiddetli kapsül kontraktürlerinde (Grade III veya IV) genellikle tam kapsülektomi gereklidir. Bu işlem, semptomları hafifletmek için kapsülün tamamen çıkarılmasını sağlar (90).

Kapsülotomi ise kapsülün kesilerek gerilmesinin sağlandığı bir işlemdir. Bu işlem, perkütan (iğneyle) veya küçük bir kesiyle yapılabilir. Kapsülotomi, kapsülektomiye göre daha az invazivdir ancak kapsül çok kalın ve şiddetli kontrakte olmuşsa daha az etkili olabilir (91).

Bazı durumlarda ise implant değişimi gerekebilir, özellikle mevcut implantlar hasar görmüşse veya şiddetli kapsül kontraktürü nedeniyle yer değiştirmişse, hastanın

da isteği göz önünde tutularak implant değişimi planlanmalıdır. Eski implantların çıkarılması ve yeni implantların yerleştirilmesi, genellikle kapsülektomi veya kapsülotomi ile kombinasyon halinde yapılabilir (92).

Cerrahi olmayan işlemler arasında yer alan bir diğer seçenek de lazer tedavisidir. Henüz deneysel olmakla birlikte, lazer tedavisi fibrotik doku oluşumunu azaltma yöntemi olarak araştırılmaktadır. Yüksek yoğunluklu ışık kullanarak kapsüldeki kollajen liflerini hedef alır ve bu lifleri parçalayıp, kapsül kontraktürünün şiddetini azaltabilir (93).

Yapılan çalışmada, kapsük kontraktüründe inflamasyon sürecini hafifleten kortikosteroidler ve interlökin reseptör antagonistlerinden zengin ACS ile, kapsül kalınlık artışının önüne geçilebileceği ve böylelikle kapsül kontraktürü gelişmesinin, uygun önlemler eşliğinde azaltılabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda, deksametazon ve ACS'nin kapsül kalınlığında etkisi incelendiğinde, control grubuna kıyasla ACS'nin kapsül kalınlığını azaltmada daha etkili olduğu görülmüştür.

Deney hayvanları üzerinde yapılan tüm diğer çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da sıçanlar 3 ay boyunca takip edilmiştir. Takip süresi, sıçanların ömrü ve iyileşme süreçleri, aynı zamanda önceki deney modelleri de göz önüne alınarak düzenlenmiştir.

Yapılan çalışma bir ön çalışma niteliğindedir ve sonraki çalışmalarda, interlökin reseptör antagonistlerinin inflamasyon süreci ve kontraktür gelişimi üzerindeki uzun dönem etkileri araştırılabilir, veya lokal uygulamanın idame doz gereksinimi araştırılarak, ACS kullanımının ne derece efektif olabileceği incelenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, güncel olarak kapsül kontraktürünü önlemede efektif olabileceği düşünülen deksametazon ve potansiyel antienflamatuar etkileri olan ACS'nin etkisi sıçanlara yerleştirilen implantlar üzerinde denenmiş ve ACS'nin istatistiksel olarak deksametazona kıyasla kapsül kalınlığını azaltmada daha efektif olabileceği görülmüştür.



7. KAYNAKLAR

1. ISAPS INTERNATIONAL SURVEY ON AESTHETIC/COSMETIC PROCEDURES performed in 2021
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.
3. Pool SMW, Wolthuisen R, Moues-Vink CM (2018) Silicone breast prostheses: a cohort study of complaints, complications, and explantations between 2003 and 2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 71:1563–1569
4. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Arch Plast Surg.* 2015 Sep;42(5):532-43. doi: 10.5999/aps.2015.42.5.532. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26430623; PMCID: PMC4579163.
5. Marques M, Brown SA, Oliveira I, Cordeiro MNDS, Morales-Helguera A, Rodrigues A, Amarante J. Long-term follow-up of breast capsule contracture rates in cosmetic and reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Sep;126(3):769-778. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181e5f7bf. PMID: 20463624.
6. Spear, S. L., & Baker, J. L. (1995). Classification of Capsular Contracture after Prosthetic Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 96(5), 1119–1123. doi:10.1097/00006534-199510000-00018
7. William P. Adams, Capsular Contracture: What is It? What Causes It? How Can It Be Prevented and Managed?, *Clinics in Plastic Surgery*, Volume 36, Issue 1, 2009, Pages 119-126, ISSN 0094-1298,
8. Martha Embrey, M.P.H., Elizabeth E. Adams, M.P.H. Bruce Cunningham, M.D., Walter Peters, M.D., Ph.D., V. Leroy Young, M.D., and George L. Carlo, Ph.D., A Review of the Literature on the Etiology of Capsular Contracture and a Pilot Study to Determine the Outcome of Capsular Contracture Interventions, *Aesth. Plast. Surg.* 23:197–206, 1999
9. Eugénie Guimier, Louise Carson, Benny David, James M. Lambert, Enda Heery, R. Karl Malcolm, Pharmacological Approaches for the Prevention of Breast Implant Capsular Contracture, *Journal of Surgical Research*, Volume 280, 2022, Pages 129-150, ISSN 0022-4804
10. Otten, A., Scampa, M., Esemé, E., Oranges, C. & Kalbermatten, D. (2023). Capsulectomy versus Capsulotomy to Treat Breast Capsular Contracture: a Systematic Review and Comparative Meta-Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 11 (3S), 21-22. doi: 10.1097/01.GOX.0000922544.20992.17.
11. Rutgers M, Saris DB, Dhert WJ, Creemers LB. Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels

- after injection. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R114. doi: 10.1186/ar3050. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20537160; PMCID: PMC2911907
12. Abraham SM, Lawrence T, Kleiman A, Warden P, Medghalchi M, Tuckermann J, Saklatvala J, Clark AR. Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1. *J Exp Med.* 2006 Aug 7;203(8):1883-9. doi: 10.1084/jem.20060336. Epub 2006 Jul 31. PMID: 16880258; PMCID: PMC2118371.
 13. Drinane, J. J., Bergman, R. S., Folkers, B. L. & Kortess, M. J. (2013). Revisiting Triple Antibiotic Irrigation of Breast Implant Pockets. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 1 (7), e55. doi: 10.1097/GOX.0b013e3182aa8760.
 14. Crerand CE, Infield AL, Sarwer DB. Psychological considerations in cosmetic breast augmentation. *Plast Surg Nurs.* 2007 Jul-Sep;27(3):146-54. doi: 10.1097/01.PSN.0000290284.49982.0c. PMID: 17901824.
 15. Zhang C, Hu G, Biskup E, Qiu X, Zhang H, Zhang H. Depression Induced by Total Mastectomy, Breast Conserving Surgery and Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2018 Jul;42(7):2076-2085. doi: 10.1007/s00268-018-4477-1. Erratum in: *World J Surg.* 2018 Jul;42(7):2086. doi: 10.1007/s00268-018-4593-y. PMID: 29426972.
 16. 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(03):373-377. doi: 10.1097/00006534-199003000-00006.
 17. Stevens W G, Pacella S J, Gear A JL et al. Clinical experience with a fourth-generation textured silicone gel breast implant: a review of 1012 Mentor MemoryGel breast implants. *Aesthet Surg J.* 2008;28(06):642-647. doi: 10.1016/j.asj.2008.09.008.
 18. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Gralow JR, Cardoso F, Siesling S, Soerjomataram I. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast.* 2022 Dec;66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36084384; PMCID: PMC9465273.
 19. Hanson SE. The Future of Fat Grafting. *Aesthet Surg J.* 2021 May 18;41(Suppl 1):S69-S74. doi: 10.1093/asj/sjab130. PMID: 34002767.
 20. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Jul;134(1 Suppl):12S-17S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000348. PMID: 25057743.
 21. Santanelli di Pompeo F, Paolini G, Firmani G, Sorotos M. History of breast implants: Back to the future. *JPRAS Open.* 2022 Mar 11;32:166-177. doi: 10.1016/j.jpura.2022.02.004. PMID: 35434240; PMCID: PMC9006741
 22. Choi J, Shin BH, Kim T, Lee JS, Kim S, Choy YB, Heo CY, Koh WG. Micro-textured silicone-based implant fabrication using electrospun fibers as a sacrificial template to suppress fibrous

- capsule formation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2022 Apr;135:112687. doi: 10.1016/j.msec.2022.112687. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35581080.)
23. (Scarpa C, Borso GF, Vindigni V, Bassetto F. Polyurethane foam-covered breast implants: a justified choice? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(9):1600-6. PMID: 26004599.)
 24. Barr S, Hill EW, Bayat A. Functional biocompatibility testing of silicone breast implants and a novel classification system based on surface roughness. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017 Nov;75:75-81. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.06.030. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28697402.
 25. Food and Drug Administration . Medical device reports of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma.
 26. K Groth A, Graf R. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) and the Textured Breast Implant Crisis. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Feb;44(1):1-12. doi: 10.1007/s00266-019-01521-3. Epub 2019 Oct 17. Erratum in: *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Oct;44(5):1951. doi: 10.1007/s00266-020-01739-6. PMID: 31624894.
 27. Marra A, Viale G, Pileri SA, Pravettoni G, Viale G, De Lorenzi F, Nolè F, Veronesi P, Curigliano G. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A comprehensive review. *Cancer Treat Rev.* 2020 Mar;84:101963. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101963. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31958739.
 28. 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 Nov;102(6):1922-31. doi: 10.1097/00006534-199811000-00017. PMID: 9810987.
 29. Hecker A, Giese B, Pignet AL, Schellnegger M, Kamolz LP, Lumenta DB. Textured vs. Smooth Breast Implants Using the Jones Criteria-What Is the Currently Available Evidence for BIA-ALCL?: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2023 May 11;13(5):816. doi: 10.3390/jpm13050816. PMID: 37240986; PMCID: PMC10221400.
 30. Bletsis PP, van Veen MM, van der Lei B. The Influence of BIA-ALCL on the Use of Textured Breast Implant and its Placement: A Survey of Dutch Plastic Surgeons. *Aesthet Surg J.* 2023 Jul 15;43(8):NP595-NP601. doi: 10.1093/asj/sjad067. PMID: 36929763; PMCID: PMC10349646.
 31. (Clemens, M. W., Jacobsen, E. D., & Horwitz, S. M. (2019). *2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL).* *Aesthetic Surgery Journal*, 39(Supplement_1), S3–S13. doi:10.1093/asj/sjy331)
 32. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Arch Plast Surg.* 2015 Sep;42(5):532-43. doi: 10.5999/aps.2015.42.5.532. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26430623; PMCID: PMC4579163.

33. Bresnick SD. Correlation between Capsular Contracture Rates and Access Incision Location in Vertical Augmentation Mastopexy. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Nov 1;150(5):1029-1033. doi: 10.1097/PRS.00000000000009619. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994344; PMCID: PMC9586821.
34. Namnoum JD, Largent J, Kaplan HM, Oefelein MG, Brown MH. Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Sep;66(9):1165-72. doi: 10.1016/j.bjps.2013.04.046. Epub 2013 May 9. PMID: 23664574.
35. 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 Mar;24(6):1101-9. doi: 10.1016/s0142-9612(02)00429-5. PMID: 12504533.
36. Brazin J, Malliaris S, Groh B, Mehrara B, Hidalgo D, Otterburn D, Silver RB, Spector JA. Mast cells in the periprosthetic breast capsule. *Aesthetic Plast Surg.* 2014 Jun;38(3):592-601. doi: 10.1007/s00266-014-0318-2. Epub 2014 May 9. PMID: 24811971.
37. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008 Jan;214(2):199-210. doi: 10.1002/path.2277. PMID: 18161745; PMCID: PMC2693329.
38. Katzel EB, Koltz PF, Tierney R, Williams JP, Awad HA, O'Keefe RJ, Langstein HN. The impact of Smad3 loss of function on TGF- β signaling and radiation-induced capsular contracture. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jun;127(6):2263-2269. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182131bea. PMID: 21617460.
39. Zhao, H., et al. (2020). *TGF- β in wound healing and fibrosis: Implications for capsular contracture. Journal of Surgical Research.* 246: 157-165
40. Persichetti P, Segreto F, Carotti S, Marangi GF, Tosi D, Morini S. Oestrogen receptor-alpha and -beta expression in breast implant capsules: experimental findings and clinical correlates. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014 Mar;67(3):308-15. doi: 10.1016/j.bjps.2013.12.002. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24389289
41. Blum KM, Mirhaidari GJM, Zbinden JC, Breuer CK, Barker JC. Tamoxifen reduces silicone implant capsule formation in a mouse model. *FASEB Bioadv.* 2022 Aug 16;4(10):638-647. doi: 10.1096/fba.2022-00036. PMID: 36238364; PMCID: PMC9536088.
42. Philip K, et al. HIF1A up-regulates the ADORA2B receptor on alternatively activated macrophages and contributes to pulmonary fibrosis. *FASEB J.* 2017;31:4745-4758. doi: 10.1096/fj.201700219R.
43. Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med (Berl)* 2004;82:175-181. doi: 10.1007/s00109-003-0517-9.

44. Kuo YL, Jou IM, Jeng SF, Chu CH, Huang JS, Hsu TI, Chang LR, Huang PW, Chen JA, Chou TM. Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and fibrosis for the development of breast capsular contracture. *Sci Rep*. 2019 Jul 16;9(1):10269. doi: 10.1038/s41598-019-46439-7. PMID: 31311941; PMCID: PMC6635377.
45. Stevens WG, Nahabedian MY, Calobrace MB, Harrington JL, Capizzi PJ, Cohen R, et al. Risk factor analysis for capsular contracture: a 5-year Sientra study analysis using round, smooth, and textured implants for breast augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(5):1115-1123.
46. Blount AL, Martin MD, Lineberry KD, Kettaneh N, Alfonso DR. Capsular contracture rate in a low-risk population after primary augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J*. 2013;33(4):516-521
47. Bachour Y, Bargon CA, de Blok CJM, Ket JCF, Ritt MJPF, Niessen FB. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Sep;71(9):e29-e48. doi: 10.1016/j.bjps.2018.05.022. Epub 2018 Jun 9. PMID: 29980456.
48. Guimier E, Carson L, David B, Lambert JM, Heery E, Malcolm RK. Pharmacological Approaches for the Prevention of Breast Implant Capsular Contracture. *J Surg Res*. 2022 Dec;280:129-150. doi: 10.1016/j.jss.2022.06.073. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35969932.
49. de Kerckhove M, Iwahira Y. Risk Factors for Capsular Contracture: A Retrospective Study in Immediate Reconstruction versus Delayed Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 May 21;8(5):e2864. doi: 10.1097/GOX.0000000000002864. PMID: 33133911; PMCID: PMC7572041.
50. Rubino C, Brongo S, Pagliara D, et al. Infections in breast implants: a review with a focus on developing countries. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:1089–1095.
51. Yalanis GC, Liu EW, Cheng HT. Efficacy and Safety of Povidone-Iodine Irrigation in Reducing the Risk of Capsular Contracture in Aesthetic Breast Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Oct;136(4):687-698. doi: 10.1097/PRS.0000000000001576. PMID: 26397246.
52. Lemperle G, Exner K. Effect of cortisone on capsular contracture in double-lumen breast implants: ten years' experience. *Aesthetic Plast Surg*. 1993 Fall;17(4):317-23. doi: 10.1007/BF00437105. PMID: 8273534.
53. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. 2018 Jun;63(6):655-670. doi: 10.4187/respcare.06314. PMID: 29794202.
54. Balkwill F. Cytokine amplification and inhibition of immune and inflammatory responses. *J Viral Hepat*. 1997;4 Suppl 2:6-15. doi: 10.1111/j.1365-2893.1997.tb00175.x. PMID: 9429205

55. Carrico TJ, Cohen IK. Capsular contracture and steroid-related complications after augmentation mammoplasty. A preliminary study. *Plast Reconstr Surg.* 1979 Sep;64(3):377-80. doi: 10.1097/00006534-197909000-00016. PMID: 472046.
56. Ibrahim Canter H, Konas E, Bozdogan O, Vargel I, Ozbair B, Oner F, Erk Y. Effect of slow-release 5-Fluorouracil on capsule formation around silicone breast implants: an experimental study with mice. *Aesthetic Plast Surg.* 2007 Nov-Dec;31(6):674-9. doi: 10.1007/s00266-006-0172-y. PMID: 17578639
57. Talei B, Raskin J, Borrelli M, Desales A. Contracture Treatment With 5-FU. *Ear Nose Throat J.* 2021 Sep;100(6_suppl):876S-878S. doi: 10.1177/01455613211039037. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34414812.
58. D'Andrea F, Nicoletti GF, Grella E, Grella R, Siniscalco D, Fuccio C, Rossi F, Maione S, De Novellis V. Modification of cysteinyl leukotriene receptor expression in capsular contracture: Preliminary results. *Ann Plast Surg.* 2007 Feb;58(2):212-4. doi: 10.1097/01.sap.0000237680.59808.86. PMID: 17245152.
59. Tan KT, Baildam AD, Juma A, Milner CM, Day AJ, Bayat A. Hyaluronan, TSG-6, and inter- α -inhibitor in periprosthetic breast capsules: reduced levels of free hyaluronan and TSG-6 expression in contracted capsules. *Aesthet Surg J.* 2011 Jan;31(1):47-55. doi: 10.1177/1090820X10391778. PMID: 21239672; PMCID: PMC3428900.
60. Bresnick SD. Prophylactic leukotriene inhibitor therapy for the reduction of capsular contracture in primary silicone breast augmentation: experience with over 1100 cases. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2017;139(2):379
61. Huang CK, Handel N. Effects of Singulair (montelukast) treatment for capsular contracture. *Aesthet Surg J.* 2010 May-Jun;30(3):404-8. doi: 10.1177/1090820X10374724. PMID: 20601564.)
62. Mamedova L, Capra V, Accomazzo MR, Gao ZG, Ferrario S, Fumagalli M, Abbracchio MP, Rovati GE, Jacobson KA. CysLT1 leukotriene receptor antagonists inhibit the effects of nucleotides acting at P2Y receptors. *Biochem Pharmacol.* 2005 Dec 19;71(1-2):115-25. doi: 10.1016/j.bcp.2005.10.003. Epub 2005 Nov 8. PMID: 16280122; PMCID: PMC4967539.)
63. Huang CK, Handel N. Effects of Singulair (montelukast) treatment for capsular contracture. *Aesthet Surg J.* 2010 May-Jun;30(3):404-8. doi: 10.1177/1090820X10374724. PMID: 20601564.
64. Ojo-Amaize EA, Lawless OJ, Peter JB. Elevated concentrations of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with silicone breast implants. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996 May;3(3):257-9. doi: 10.1128/cdli.3.3.257-259.1996. PMID: 8705664; PMCID: PMC170323.

65. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol.* 2006 Jun;148(3):245-54. doi: 10.1038/sj.bjp.0706736. PMID: 16604091; PMCID: PMC1751559.
66. Caffee HH. Intracapsular injection of triamcinolone for intractable capsule contracture. *Plast Reconstr Surg.* 1994 Nov;94(6):824-8. doi: 10.1097/00006534-199411000-00011. PMID: 7972428.
67. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Mar 15;335(1):2-13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20398732; PMCID: PMC3047790.
68. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol.* 2006 Jun;148(3):245-54. doi: 10.1038/sj.bjp.0706736. PMID: 16604091; PMCID: PMC1751559
69. Colak O, Ozer K, Dikmen A, Ozakinci H, Ozkaya O. Evaluation of Safe Systemic Immunosuppression Created with Dexamethasone in Prevention of Capsular Contracture: A Glance to Distinct Perspectives with Toll-Like Receptors. *Aesthetic Plast Surg.* 2018 Aug;42(4):1133-1143. doi: 10.1007/s00266-018-1119-9. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29564486.
70. Wehling P, Moser C, Frisbied D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: The Orthokine?? therapy. *BioDrugs.* 2007;21(5):323-32.
71. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003 Oct;52(10):404-7. doi: 10.1007/s00011-003-1197-1. PMID: 14520515.
- 72.. Evans CH, Chevalier X, Wehling P (2016) Autologous Conditioned Serum. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 27:893-908. doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.003
73. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol.* 2020;101(1-2):21-37.
74. Bastos EM, Sabino Neto M, Garcia EB, Veiga DF, Han YA, Denadai R, et al. Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. *Acta Cir Bras.* 2012;27(1):1-6
75. 2022 ASPS Procedural Statistics Release. *Plastic and Reconstructive Surgery* 153(1S):p 1-24, January 2024. | DOI: 10.1097/PRS.00000000000011235
76. Salgarello M, Visconti G, Barone-Adesi L. Current trends in breast reconstruction. *Minerva Surg.* 2021 Dec;76(6):526-537. doi: 10.23736/S2724-5691.21.08987-5. PMID: 34935321.

77. Boyd CJ, Chiodo MV, Lisiecki JL, Wagner RD, Rohrich RJ. Systematic Review of Capsular Contracture Management following Breast Augmentation: An Update. *Plast Reconstr Surg*. 2024 Feb 1;153(2):303e-321e. doi: 10.1097/PRS.00000000000010358. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36877620
78. Zeplin PH, Corduff N. Influence of patient age on capsular contracture after aesthetic breast augmentation. *Plast Surg (Oakv)*. 2015;23(2):67-69.
79. Rohrich RJ, Kenkel JM, Adams WP. Preventing capsular contracture in breast augmentation: in search of the Holy Grail. *Plast Reconstr Surg*. 1999 May;103(6):1759-60. doi: 10.1097/00006534-199905060-00033. PMID: 10323717.
80. 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):1101-1109
81. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, Muñoz-Valle JF, Lucano-Landeros S, Guerrerosantos J, Gonzalez-Ulloa B, Mercado-Barajas JL, Sanchez-Parada MG, Azabache-Wenceslao R, Armendariz-Borunda J. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: association of TGF- β polymorphisms. *Ann Plast Surg*. 2013 Jan;70(1):16-22. doi: 10.1097/SAP.0b013e31822284f4. PMID: 21712700.v.
82. Bresnick SD. Comparison of Cromolyn Sodium, Montelukast, and Zafirlukast Prophylaxis for Capsular Contracture. *Plast Reconstr Surg*. 2023 Sep 1;152(3):547e-548e. doi: 10.1097/PRS.00000000000010540. Epub 2023 May 24. PMID: 37224195.
83. Conte MP, Superti F, Moio M, Ammendolia MG, Longhi C, Aleandri M, Marazzato M, Goldoni P, Parisi P, Borab Z, Palamara AT, Carlesimo B. Bacterial biofilm associated with a case of capsular contracture. *New Microbiol*. 2018 Jul;41(3):238-241. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29874385
84. Ajdic D, Zoghbi Y, Gerth D, Panthaki ZJ, Thaller S. The Relationship of Bacterial Biofilms and Capsular Contracture in Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2016 Mar;36(3):297-309. doi: 10.1093/asj/sjv177. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26843099; PMCID: PMC5127460.
85. Poppler L, Cohen J, Dolen UC, Schriefer AE, Tenenbaum MM, Deeken C, Chole RA, Myckatyn TM. Histologic, Molecular, and Clinical Evaluation of Explanted Breast Prostheses, Capsules, and Acellular Dermal Matrices for Bacteria. *Aesthet Surg J*. 2015 Aug;35(6):653-68. doi: 10.1093/asj/sjv017. PMID: 26229126; PMCID: PMC4649701.
86. Duxbury PJ, Harvey JR. Systematic review of the effectiveness of polyurethane-coated compared with textured silicone implants in breast surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Apr;69(4):452-60. doi: 10.1016/j.bjps.2016.01.013. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26887685.

87. Turchin I, Bourcier M. The Role of Interleukins in the Pathogenesis of Dermatological Immune-Mediated Diseases. *Adv Ther.* 2022 Oct;39(10):4474-4508. doi: 10.1007/s12325-022-02241-y. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997892; PMCID: PMC9395905.
88. Bassetto F, Scarpa C, Vindigni V, Doria A. The periprosthetic capsule and connective tissue diseases: a piece in the puzzle of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012 Oct;237(10):1117-22. doi: 10.1258/ebm.2012.012151. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23104503.
89. Sconfienza LM, Murolo C, Callegari S, Calabrese M, Savarino E, Santi P, Sardanelli F. Ultrasound-guided percutaneous injection of triamcinolone acetonide for treating capsular contracture in patients with augmented and reconstructed breast. *Eur Radiol.* 2011 Mar;21(3):575-81. doi: 10.1007/s00330-010-1921-5. Epub 2010 Aug 9. PMID: 20694816.
90. Papaconstantinou A, Koletsa T, Demiri E, Gasteratos K, Tzorakoleftheraki SE, Pavlidis L, Spyropoulou GA. Nonsurgical treatment of capsular contracture: Review of clinical studies. *J Int Med Res.* 2020 Jun;48(6):300060520927873. doi: 10.1177/0300060520927873. PMID: 32496144; PMCID: PMC7273769.)
91. Otten A, Scampa M, Esemé EA, Oranges CM, Kalbermatten DF. Capsulectomy versus Capsulotomy to Treat Breast Capsular Contracture: a Systematic Review and Comparative Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023 Mar 1;11(3 Suppl):21-22. doi: 10.1097/01.GOX.0000922544.20992.17. PMCID: PMC9946417.
92. Young VL. Guidelines and indications for breast implant capsulectomy. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 884–891; discussion 92–94
93. Azimi F, Flitcroft K, Mathieu E, Karantonis R, Snook K, Spillane AJ. Low-Level Laser Treatment Is Ineffective for Capsular Contracture: Results of the LaTCon Randomized Controlled Trial. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Nov;142(5):621e-631e. doi: 10.1097/PRS.0000000000004826. PMID: 30511966.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Yağmur Nahide BAKKALOĞLU
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : K.K.T.C
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi ve telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi:

1. 2022– Devam ediyor: SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.B.D
2. 2019-2022: Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi / KKTC Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi
3. 2015-2018: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
4. 2012-2015: Doğu Akdeniz Üniversitesi Dr. Fazıl Küçük Tıp Fakültesi
5. 2011-2012:University of Glasgow – Biochemistry (BSc)
6. 2007- 2011: Türk Maarif Koleji – Lefkoşa/Kıbrıs

III- Ünvanları

IV- Mesleki Deneyimi

1. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara (2012- Devam ediyor)
2. 2019-2022: Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi / KKTC

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

1. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 45. Ulusal Kurultayı 28 Ekim – 1 Kasım, Ankara – Sözlü Sunum “ *Plastik Cerrahide Randomize Kontrollü Çalışmalarda Farklı Irk Ve Cinsiyetlerin Temsil Durumu*”
2. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 45. Ulusal Kurultayı 28 Ekim – 1 Kasım, Ankara – Sözlü Sunum “ *El Yaralanmalarında sığınmacı ve yerli hastaların tedavi ve takip süreçlerinin karşılaştırılması*”

VIII. Diğer Bilgiler

1. 14. EURASIAN International Aesthetic, Plastic Live Surgery Congress 24-26 May 2024, İstanbul, Türkiye – Katılımcı
2. Estetik, Plastik Cerrahi Derneği 28. Ulusal Kongre 13-14 Ocak 2024 İstanbul, Türkiye – Katılımcı
3. 33. EURAPS Annual Meeting 25-27 May 2023, Stockholm, Sweden – Katılımcı
4. RMCD Marmara Üniversitesi Temel mikrocerrahi Kursu 19-23 Nisan 2022 – Kursiyer
5. Full Circle Rhinoplasty Course Rhinoplasty Live Surgery Meeting 7-9 March 2019 - Katılımcı

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0076

10.08.2023

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Meme implantına bağlı gelişen kapsül kontraktürünü önlemede Autologus Conditioned Serum(ACS) ve Dexamethasone etkinliğinin rat modeli üzerinde karşılaştırılması.

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Doç.Dr.Nezih SUNGUR, Tıpta Uzmanlık Tezi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hast. **Plastik Reskonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği**
(Ast.Dr.Yağmur Nahide Bakkaloğlu, Doç.Dr.Nezih Sungur, Doç.Dr.Nihat Yumuşak, Doç.Dr.Pelin Seher Öztekin, Prof.Dr.Uğur Koçer)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):

KARAR:

730.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.

Prof.Dr.Uğur KOÇER

Prof.Dr.Gökhan KOCA
(Raportör)

Doç.Dr. Aylin AKBULUT

Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN
(Raportör ve Kurul Sekreteri)

Ahmet Zeki GÜLER
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

Gülcan BAŞEĞMEZ
(Sivil Üye)

EK-2: İNTİHAL RAPORU

MEME İMPLANTINA BAĞLI GELİŞEN KAPSÜL KONTRAKTÜRÜNÜ ÖNLEMEDE AUTOLOGUS CONDITIONED SERUM (ACS) VE DEXAMETHASONE ETKİNLİĞİNİN RAT MODELİ ÜZERİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 9	% 6	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	sbk2017.org İnternet Kaynağı	<% 1
4	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	dokumen.pub İnternet Kaynağı	<% 1
6	Margrit Hollborn. "Glial cell expression of hepatocyte growth factor in vitreoretinal proliferative disease", Laboratory Investigation, 08/2004 Yayın	<% 1
7	acamedicine.org İnternet Kaynağı	<% 1