

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**BAKTERİYEL KONTAMİNASYON SONRASI SİLİKON İMPLANT  
ÇEVRESİNDE KAPSÜL OLUŞUMUNUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK  
İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Oğuzhan SAĞLAM**

**TRABZON - 2024**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**BAKTERİYEL KONTAMİNASYON SONRASI SİLİKON İMPLANT  
ÇEVRESİNDE KAPSÜL OLUŞUMUNUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK  
İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Oğuzhan SAĞLAM**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Muhammet URALOĞLU**

**TRABZON - 2024**

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında ve asistanlık eğitimim boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım sayın Prof. Dr. Muhammet URALOĞLU'na, uzmanlık eğitimimde mesleki bilgi ve tecrübelerini her zaman örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr Murat LİVAOĞLU'na; asistanlığımın ilk gününden itibaren samimi desteğini her zaman hissettiğim üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Naci KARAÇAL'a; mikrobiyoloji alanında katkılarda bulunan Prof. Dr. KurtuluŐ BURUK ve histopatolojik incelemelerde katkıları bulunan Dr. Zeynep SAĐNAK YILMAZ'a; birlikte keyifle çalıŐtığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz pay sahibi olan canım annem, babam ve ablalarıma, desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eŐim Dr. Őeyda Ece SAĞLAM'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Oğuzhan SAĞLAM

## ÖZET

### Bakteriyel Kontaminasyon Sonrası Silikon İmplant Çevresinde Kapsül Oluşumunun Histopatolojik Olarak İncelenmesi

**Amaç:** Kapsül kontraktürü, meme implant cerrahisi sonrası sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bu çalışmanın amacı; kapsül kontraktürü sonrası implant çevresinden sık olarak izole edilmiş bakterilerin ve bu bakterilerin biyofilm tabakası oluşturma özelliklerinin, implant çevresinde oluşturduğu histopatolojik değişiklikleri karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada steril silikon materyallerin sıçanlara implante edildiği kontrol grubu (n:11), biyofilm tabakası oluşturma özelliği bulunmayan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 suşu ile (n:11), biyofilm tabakası oluşturma özelliği bulunan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 suşu ile (n:11) ve *Cutibacterium acnes* ATCC 6919 ile (n:11) kontamine edilmiş silikonların, toplamda 44 adet Wistar cinsi sıçanlara implante edildiği 4 grup kullanılmıştır. İmplantasyondan 2 ay sonra sıçanlardan çıkarılan materyaller histopatolojik olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Biyofilm tabakası üretme özelliği bulunan *Staphylococcus epidermidis* ve *Cutibacterium acnes* bakterileri ile kontamine edilmiş silikon materyallerin kullanıldığı gruptaki kapsül kalınlıklarının, kontamine olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Sitolojik incelemede makrofaj-histiyosit sayısının; biyofilm tabakası üretme özelliği bulunan *Staphylococcus epidermidis* ile kontamine edilen grupta, biyofilm tabakası üretme özelliği bulunmayan *Staphylococcus epidermidis* ile kontamine edilen gruba ve steril gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (sırası ile  $p=0.045$ ;  $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma silikon implantların yüzeyinde oluşacak biyofilm oluşturma özelliği bulunan bakteriler (*Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Cutibacterium acnes* ATCC 6919) ile kontaminasyonunun, perikapsüler dokudaki kalınlık artışında büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 suşu ile kontamine silikon materyaller çevresinde bulunan makrofaj-histiyosit sayısı, diğer gruplara göre daha fazla tespit edilmiştir. Kapsül kontraktürünü düşündürecek bir histopatolojik bulgu olan kapsül kalınlığı artışını engellemek için; biyofilm tabakası ile ilişkili bakterilerin kontaminasyonunu cerrahi sırasında ve sonrasında önlemek, perikapsüler dokudaki makrofaj-histiyosit sayısı ve aktivasyonunu engellemek gerekmektedir.

## SUMMARY

### **Histopathologic Investigation of Capsule Formation Around Silicone Implant After Bacterial Contamination**

**Objective:** Capsular contracture is a common complication after breast implant surgery. The aim of this study was to compare the histopathologic changes induced by bacteria commonly isolated from the implant environment and their biofilm formation properties after capsular contracture.

**Materials and Methods:** In this study, 4 groups were used: a control group in which sterile silicone materials were implanted in rats (n:11), other three groups in which silicone materials contaminated with *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 strain without biofilm formation (n:11), *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 strain with biofilm formation (n:11) and *Cutibacterium acnes* (n:11) were implanted in a total of 44 Wistar rats. The materials removed from the rats 2 months after implantation were examined histopathologically.

**Results:** The capsule thicknesses in the groups using silicone materials contaminated with biofilm-producing *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes* bacteria were found to be significantly higher than the non-contaminated group ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). In cytologic examination, the number of macrophage-histiocytes was found to be significantly higher in the group contaminated with *Staphylococcus epidermidis*, which is capable of producing biofilm layer, than in the group contaminated with *Staphylococcus epidermidis*, which is not capable of producing biofilm layer, and in the sterile group ( $p=0.045$ ,  $p=0.001$ , respectively).

**Conclusion:** This study shows that contamination of the surface of silicone implants with biofilm-forming bacteria (*Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Cutibacterium acnes* ATCC 6919) has a great effect on the thickness increase in the pericapsular tissue. In our study, the number of macrophage-histiocytes around silicone materials contaminated with *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 strain was higher than the other groups. In order to prevent the increase in capsule thickness, which is a histopathologic finding suggestive of capsular contracture, it is necessary to prevent the contamination of bacteria associated with the biofilm layer during and after surgery, and to prevent the number and activation of macrophage-histiocytes in the pericapsular tissue.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET .....	II
SUMMARY .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
GRAFİKLER DİZİNİ .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Meme Büyütmenin Tarihçesi.....	3
2.2. İmplant Materyalleri .....	3
2.3. Silikon Materyalinin Özellikleri .....	3
2.4. Meme Büyütmede Kullanılan İmplantlar .....	4
2.4.1. Salin İmplantlar .....	4
2.4.2. Çift Lümenli İmplantlar .....	4
2.4.3. Silikon İmplantlar .....	5
2.5. İmplantların Yüzey Özellikleri .....	6
2.6. Kapsül Formasyonu, Kontraktürü ve Nedenleri.....	6
2.7. Kapsül Kontraktürü Derecesinin Belirlenmesi .....	7
2.8. İmplant Dolgusu ve Kapsül Kontraktürü İlişkisi .....	8
2.9. İmplant Cebi ve Kapsül Kontraktürü İlişkisi .....	8
2.10. İnsizyon Yeri Kapsül Kontraktürü İlişkisi.....	9
2.11. İmplant Yüzey Özelliği ve Kapsül Kontraktürü İlişkisi .....	9
2.12. Subklinik Bakteriyel Enfeksiyon, Biyofilm Tabaka ve Kapsül Kontraktürü İlişkisi.....	9
2.13. Biyofilm Oluşum Mekanizması.....	11
2.14. Biyofilmlere İnflamasyon Cevabı.....	13
2.15. Kapsül Kontraktürünün Önlenmesi .....	13
2.16. Kapsül Kontraktürü Tedavisi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
3.1. Denekler ve Gruplara Dağılım.....	15

3.2. İmplant Materyallerinin Hazırlanması.....	16
3.3. Bakteri İnokülasyonu İçin Yapılan Hazırlık.....	17
3.4. Silikon Materyallerin Bakterilere Maruz Bırakılması .....	18
3.5. Deney Protokolü .....	19
3.6. Histopatolojik İnceleme.....	24
3.7. İstatistiksel Yöntem .....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Klinik Bulgular .....	26
4.2. Histopatolojik İnceleme Bulguları.....	26
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR .....	45

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ISAPS</b>	: Uluslararası Estetik Plastik Cerrahi Derneği
<b>BIA-ALCL</b>	: Meme implantı ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
<b>ASIA</b>	: Adjuvanlar tarafından indüklenen otoimmün sendrom
<b>PMDS</b>	: Polidimetilsiloksan
<b>IL-</b>	: İnterlökin
<b>TGF-B1</b>	: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta-1
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>EPS</b>	: Hücre dışı polimerik madde
<b>ica(ABCD)</b>	: Hücrelerarası adezyon molekülleri
<b>NSAID</b>	: Steroid yapıda olmayan anti-inflamatuar ilaçlar
<b>ATCC</b>	: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>PNL</b>	: Polimorf nükleer lökosit
<b>α-SMA</b>	: Alfa düz kas aktin
<b>TSA</b>	: Tryptic Soy Agar
<b>TSB</b>	: Tryptic Soy Broth
<b>HR2</b>	: Histamin reseptör-2
<b>CFU</b>	: Koloni oluşturma birimi
<b>FDA</b>	: Gıda ve İlaç İdaresi
<b>mg</b>	: Miligram



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Grupların Gösterilmesi.....	16
Tablo 2. Deney Gruplarına Göre Lenfosit-Plazmosit Karşılaştırılması .....	26
Tablo 3. Deney gruplarına göre nötrofil karşılaştırılması .....	27
Tablo 4. Deney Gruplarına Göre Makrofaj-Histiyosit Karşılaştırılması.....	28
Tablo 5. Deney Gruplarına Göre Makrofaj-Histiyosit Karşılaştırılmasının p Değerleri.....	29
Tablo 6. Deney Gruplarına Göre Yabancı Cisim Dev Hücre Karşılaştırılması .....	29
Tablo 7. Deney Gruplarına Göre Vasküler Yoğunluk Karşılaştırılması .....	30
Tablo 8. Deney Gruplarına Göre Kapsül Kalınlığının Karşılaştırılması .....	31
Tablo 9. Deney Gruplarına Göre Kapsül Kalınlığı Karşılaştırılmasının p Değerleri.....	31

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. İmplant Edileli 20 Yılda Uzun Süre Geçmiş Cronin Tipi Konturlu Silikon Jel Dolgulu Meme İmplantı .....	5
Şekil 2. Meme İmplantları İçin Subklinik Enfeksiyon Hipotezi .....	10
Şekil 3. Biyofilm Döngüsü (69) .....	11
Şekil 4. Biyofilm Tabakasındaki Bakterilerin Dış Etkenlerden Etkilenmeyerek Hayatta Kalmalarını Sağlayan Özelliklerinin Gösterimi.....	12
Şekil 5. Deney İçin Kullanılacak Silikon Materyallerin Hazırlanması .....	17
Şekil 6. Grup 2 ve Grup 3'te Kullanılacak Silikon Materyallerinin; Grup 2 için <i>Staphylococcus epidermidis</i> 'in Biyofilm Oluşturma Özelliği Olmayan, Grup 3 İçin <i>Staphylococcus epidermidis</i> 'in Biyofilm Oluşturma Özelliği Olan Suşları ile Kontaminasyonu.....	18
Şekil 7. Grup 4'te Kullanılacak Silikon Materyallerin Anaerobik Koşullarda <i>Cutibacterium acnes</i> ile Kontaminasyonu.....	18
Şekil 8. Bakteriler ile Kontamine Silikon Materyallerin İnkübatörde Bekletilmesi.....	19
Şekil 9. Deney Hayvanlarının Hazırlanması .....	20
Şekil 10. Silikon Materyalin Deney Hayvanına İmplantasyonu .....	21
Şekil 11. Operasyon Sonrası Deney Hayvanlarının Gruplar Halinde Takibi.....	22
Şekil 12. Örnekler Alınmadan Önce Operasyon Bölgesinin Tıraşlanması .....	23
Şekil 13. Silikon Materyalin, Üzerindeki Cilt ve Çevre Dokular Dahil Edilerek Eksizyonu .....	23
Şekil 14. Patolojik İnceleme Yapılacak Örneğin Farkı Açılardan Görünümü .....	24
Şekil 15. Fibröz Kapsül İçerisinde Polimorfonükleer Lökosit, Lenfosit ve Makrofajlardan Oluşan Mikst İltihabi Hücre İnfiltrasyonu .....	32
Şekil 16. Kapsül Tabakası İçerisinde Hemosiderin Pigment Yüklü Makrofajlar.....	32
Şekil 17. Fibröz Kapsül İçerisinde Polimorfonükleer Lökositlerden Baskın, Lenfosit ve Makrofajların da Katıldığı Mikst İltihabi Hücre İnfiltrasyonu .....	33
Şekil 18. Kapsül İçerisinde Polimorfonükleer Lökosit, Lenfosit, Plazma Hücresi ve Pigment Yüklü Makrofajların Oluşturduğu İnflamasyon .....	33
Şekil 19. Kronik İltihabi Hücreler (Lenfosit, Plazma Hücreleri).....	34
Şekil 20. Mikst İltihabi Hücre Popülasyonu ile Birlikte Kalınlaşmış Fibröz Kapsül .....	34

Şekil 21.	Kısa Ok: Dens Fibröz Kapsül; Uzun Ok: Gevşek Bağ Doku Kalınlığını Göstermekte .....	35
Şekil 22.	Kısa ok: Dens Fibröz Kapsül; Uzun Ok: Gevşek Bağ Doku Kalınlığını Göstermekte .....	35
Şekil 23.	Mikst İltihabi Hücre Popülasyonu İçeren Kalınlaşmış Fibröz Kapsül .....	36



## GRAFİKLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Grafik 1. Deney Gruplarına Göre Lenfosit-Plazmosit Karşılaştırılması .....	27
Grafik 2. Deney Gruplarına Göre Nötrofil Karşılaştırılması.....	28
Grafik 3. Deney Gruplarına Göre Makrofaj-Histiyosit Karşılaştırılması.....	29
Grafik 4. Deney Gruplarına Göre Yabancı Cisim Dev Hücre Karşılaştırılması .....	30
Grafik 5. Deney Gruplarına Göre Kapsül Kalınlığının Karşılaştırılması .....	31



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme büyütme ameliyatı, Dünya Estetik Cerrahi Derneği'nin (ISAPS) 2022 verilerine göre dünyada plastik cerrahlar tarafından uygulanan en sık 2. estetik cerrahi işlem olarak belirtilmiştir. Meme büyütme ameliyatlarında sıkça kullanılan silikon materyalinin toksik ve inflamatuvar olmadığı düşünülse de çeşitli lokal ve sistemik şikayetler bildirilmektedir. Lokal komplikasyonlar arasında asimetri, kapsül kontraktürü, hematoma, implantın yer değiştirmesi/malpozisyonu, enfeksiyon, nekroz, implant rüptürü, seroma, anaplastik büyük hücreli lenfoma (BIA-ALCL) gibi durumlar ile karşılaşılabilir. Sistemik komplikasyon olarak ise adjuvanlar tarafından indüklenen otoimmün/inflamatuvar sendrom (ASIA) bilinmektedir. Kapsüller kontraktür implantlarla yapılan meme büyütme operasyonları sonrası en sık görülen komplikasyon olmaya devam etmektedir. Vücuda yerleştirilen implant çevresinde fibröz doku oluşumu fizyolojik bir tepkidir. Ancak bazı hastalarda fibröz kapsülün aşırı kalınlaşması ve kasılması; memede deformasyon, ağrı, hassasiyet ve sertlik gibi ciddi şikayetlere yol açabilir. Bu durumu düzeltmek için yeni cerrahi işlemler gerekebilir. Yapılan deneysel ve klinik gözlemler sonucu birçok ilerleme kaydedilmesine ve bu komplikasyon hakkında bilgi edinilmesine rağmen kapsül kontraktürünün kesin nedeni hala belirsizdir. Araştırmalardan elde edilen sonuçlar, bu durumun immünobiyolojik (immünolojik ve bakteriyel), hasta, cerrahi ve implanta özgü risk faktörlerinden oluşabilen multifaktöryel bir durum olduğunu göstermektedir (1, 2, 3).

Mikrobiyal toplulukların canlı doku, implant ve tıbbi cihazların yüzeyinde oluşturduğu biyofilm tabakaları, çevre dokuda kronik bir inflamatuvar yanıtı sebep olmakta, bu inflamatuvar yanıtın daha sonra kapsüller fibrozis oluşumuna ve ardından kontraktür oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir. İmplantların yüzeyinden bakterileri ortadan kaldırma hedefleri bakteri/biyofilm itici yüzeylerin geliştirilmesiyle ilişkili araştırmaların hızlanmasına yol açmıştır. Antimikrobiklerin etkinliğinin tutarsız olduğunu gösteren çalışmalarla plastik cerrahların biyofilm, subklinik enfeksiyon kavramlarına bakış açısı değişmiş, implant yerleştirmede teknik modifikasyonlar üretmişlerdir. Deri ve memenin glandüler dokusu güçlü bir mikrobiyotaya ortamı içermektedir (1, 4-6). Kapsüller kontraktürü olduğu belirlenen

hastalardan alınan kültür sonuçlarında en sık olarak izole edilen mikrobiyal ajanların koagülaz negatif stafilokoklar ve *propionibacterium acnes* (yeni adı ile *Cutibacterium acnes*) olduğu bildirilmiştir. Bu bakterilerin kaynağı (deri veya glandüler doku) net olarak bilinmemektedir (7). Biyofilm oluşturma yeteneği düşük olan bakterilerin antimikrobiyaller ile yok edilebildiği ancak biyofilm tabakası oluşturma potansiyeli yüksek olan bakterilerin konağın endojen savunmasına ve antimikrobiyallere direnci nedeniyle yüzeyde varlıklarını devam ettirebildiği bilinmektedir (4, 8).

Kapsül kontraktürü, meme implant cerrahisi sonrası sık görülen komplikasyonlardan biridir. Mikrobiyal toplulukların canlı doku, implant ve tıbbi cihazların yüzeyinde oluşturduğu biyofilm tabakaları, çevre dokuda kronik bir inflamatuvar yanıtı sebep olur. Bu inflamatuvar yanıtın kapsül fibrozis ve kontraktür oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak implant çevresinden sık olarak izole edilmiş bakterilerin kapsül oluşumuna etkileri daha önceki çalışmalarda objektif olarak karşılaştırılmamıştır. Biyofilm tabakasının kapsül kontraktürü ile ilişkisini birçok çalışma incelemiştir ancak genellikle polimikrobiyal olan bu durum diğer sebeplerden izole bir şekilde değerlendirilememiştir. Bu çalışma ile hastalarda ağrı veya estetik kaygı oluşturan bir komplikasyon olan kapsül kontraktürünün etiolojisinde yer alan bakterilerden, hangisi veya hangilerinin bu komplikasyona daha fazla neden olabileceğini; farklı bakteriler ile kontamine edilen silikon materyallerin çevresinde, konağın immun cevabı sonrası oluşan sitolojik farklılıkları karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Büyütmenin Tarihçesi

Czerny 1895'te bir hastanın gövdesinden aldığı lipomu aynı hastanın memesine transfer ederek ilk büyütme mammoplastisini denemiştir (9). 1950 de Longacre otojen bir flep ile, 1961 de Uchida enjekte edilebilir silikon materyal kullanılarak meme büyütme denemileridir (10, 11). 1962 de ise Cronin ve Gerow'un bir hastaya meme büyütme amaçlı silikon jel meme implantı yerleştirmesiyle modern meme büyütme çağı başlamıştır (12).

### 2.2. İmplant Materyalleri

Modern anlamda implant materyalleri veya alloplastik materyallerin kullanımı II. Dünya Savaşı sonrası gelişen endüstriyel teknolojiye bağlıdır (13). Otojen dokuya kıyasla donör sahanın olmayışı, ameliyat süresini ve morbitideyi azaltması, rezorbsiyona daha az uğramaları gibi avantajları sayesinde zamanla tıpta yaygın kullanım alanları bulmuştur. İdeal bir implantın alerjik olmaması, karsinojen olmaması ve teratojen olmaması, korozyona dirençli, enfeksiyona dayanıklı, inert, biyouyumlu, gerilme ve dış travmalara dayanıklı, sterilizasyon şartlarına uyumlu, istenilen formda üretilebilmesi ve ekonomik olması arzu edilir (14).

### 2.3. Silikon Materyalinin Özellikleri

Silikon, insan vücudu için bilinen, toksik olmayan, allerjen olmayan, inert ve biodegradasyona uğramayan biyolojik bir materyal olması nedeniyle günümüzde meme büyütme amacıyla sık kullanılır. Dimetilsiloksanın polimerizasyonu ile silikon maddesi tıbbi amaçlı kullanılabilir. Polidimetilsiloksan (PMDS) molekülünün çapraz ve yan bağ sayıları ile uzunluk ve ağırlığı değiştirilerek kıvamı farklılaştırılabilir. Monomerlerin sayısı arttıkça akışkanlığı azalmaktadır. Vulkanizasyon tekniği ile dayanıklılığı ve elastikiyeti artırmak için PMDS molekülü içindeki boşluklar benzen peroksit, demir oksit gibi maddeler ile doldurularak

günümüzde kullanılan medikal kataterler, drenaj tüpleri, meme protez dış yüzeyi, eklem protezleri, penil protezler elde edilebilmektedir (14, 15). Silikon jel polimerinin kimyasal çapraz bağlanması, esnek, kauçuk benzeri bir yoğunluğa sahip *elastomer* olarak adlandırılan katı bir silikon form sağlamaktadır. Protezlerin dış yüzeyinde bulunan elastomer katmanları artırılarak implant içindeki jelin dışarı çıkma riski azaltılmış, daha güvenli hale getirilmişlerdir (16, 17). Elastomerik dış katmanın özellikleri ayrıca içerisindeki jelin kabuğa nasıl bağlandığına bağlıdır. Bu da nihai şeklin stabilitesini sağlar (18).

## **2.4. Meme Büyütmede Kullanılan İmplantlar**

Yıllar içinde meme implantlarının kullanımı, istenilen özelliklerin belirlenmesini sağlamıştır. Bir implant materyalinin güvenli ve etkili olması gerekmektedir. Toksik olmayan, teratojenik olmayan, immünolojik reaksiyonları tetiklemeyen, karsinojenik olmayan, mamografide görüntüyü etkilemeyen özelliklerde olması implant materyalinin güvenliğini belirlemektedir. Etkinliğini ise kapsül kontraktürü, deflasyon, palpe edildiğinde hissedilmemesi ve konulduğu anatomik bölgede kalarak pozisyonunun değişmemesi belirlemektedir (19, 20).

### **2.4.1. Salin İmplantlar**

Küçük bir cerrahi insizyondan yerleştirilerek istenilen miktarda şişirilebilir. İçinde serum fizyolojik olduğundan silikon jel sızıntısının istenmeyen etkileri görülmez. Gerçek meme dokusu kıvamında ve görünümünde olmayışı, travma sonrası sönme (deflasyon) ihtimalinin yüksek oluşu dezavantajlarındandır (21).

### **2.4.2. Çift Lümenli İmplantlar**

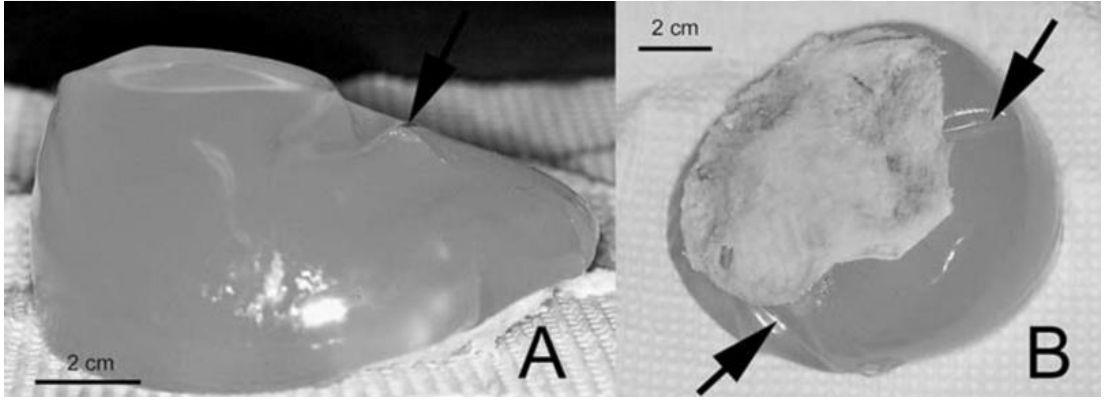
1976 da Hartley kapsül kontraktürünü önlemek için, iç kısımda silikon jel dışta ise salin ile doldurulabilen bir lümeni olan protezin tanımını yapmıştır. Salin ile birlikte antibiyotik ve steroid gibi kapsüller kontraktürü azalttığı düşünülen maddeler de verilebilir. Mastektomi sonrasında meme rekonstrüksiyonu planlanan ancak cildin



yetersiz olduğu hastalarda kullanılan Becker protezler, iç lümeni salin ile doldurulabilen, dış lümeni silikon jel dolu olarak üretilen çift lümenli implantlardır (22, 23).

### 2.4.3. Silikon İmplantlar

1. *kuşak silikon implantlar*: İlk kez 1962 yılında kullanılmıştır. Dış yüzü kalın ve sert, iç tarafında ise akışkanlığı daha az olan jel mevcuttur. Kapsül kontraktürü riski yüksektir. İmplantın pozisyonunu korumaya yardımcı olmak için arka yüzünde birkaç Dacron sabitleme yaması vardır (24).



**Şekil 1. İmplant Edileli 20 Yıldan Uzun Süre Geçmiş Cronin Tipi Konturlu Silikon Jel Dolgulu Meme İmplantı A: Ön taraf. Protezin dış katmanı yırtılmış, ancak jel kohezivitesi nedeniyle dışarı çıkmamış (ok). B: Arka taraf. Dakron yamaları fibröz kapsülün kalınlaşmasına ve kontrakte olmasına neden olmuş, kontraksiyon nedeniyle protezin dış katmanında oluşan katlantı (oklar) (25).**

2. *kuşak silikon implantlar*: 1970’te üretime başlanmıştır. Dış kılıf inceltilmiş, dakron yama çıkarılmıştır. İçeriğindeki jelin vizkozitesi azaltılmıştır. Protez içinde bulunan jel, protez etrafındaki kapsülün içine sızabilmektedir (26).

3. *kuşak implantlar*: 1980’de üretilmiştir, kalın bir kılıf sayesinde jel sızıntı miktarı azaltılmıştır. (18)

4. *kuşak implantlar*: Üçüncü nesile benzer niteliktedirler. Ancak kapsüller kontraktürü azaltma amacıyla dıştaki yüzeyleri pürüzlü olarak üretilmiştir (27).

5. *kuşak implantlar*: 1990’lı yıllarda üretilmiştir. İçerisinde koheziv silikon jel vardır. Bu sayede silikon akışkanlığı azaltılmıştır. İmplant edilen bölgede kalması, kaymaması ve kapsül kontraktürünün daha az görülmesi avantajlarıdır (28).

## 2.5. İmplantların Yüzey Özellikleri

Yıllar içinde kapsül oluşumunu engelleyebilmek için implantların yüzey özelliklerinde değişiklikler yapıldı. 1970'li yıllarda poliüretan köpük benzeri madde ile kaplı silikon jel dolu implantlar geliştirildi. Daha sonra poliüretanın vücutta çözünerek oluşturduğu 2,4 diisosiyanat ve tolüen 2,6 diisosiyanat ürünlerinin karsinogenik olduğu belirlendi. Bunun üzerine poliüretan kaplı protezlerin ABD'de kullanımı yasaklandı (29, 30). Ancak uzun dönem sonuçlarının güvenli olduğu ve kapsül kontraktür oranının çok düşük olduğu gerekçesiyle Avrupa, Latin Amerika ve Avustralya'da yaygın olarak kullanılmaktadır (31).

1980'li yıllarda üreticiler, farklı gözenek boyutlarına sahip, dokulu silikon dış katmana sahip implantlar üzerinde çalışmaya başladı. İmplantın cerrahi olarak konulan yerde stabil halde kalması, dokuya yapışma oranının artması için gözenek boyutları değiştirildi (32).

## 2.6. Kapsül Formasyonu, Kontraktürü ve Nedenleri

Kapsül oluşumu, insan vücuduna dış ortamdan girmiş, çözünebilir olmayan yabancı materyallere karşı, vücudun oluşturduğu bir savunma şeklidir. Bu yabancı cisim ile doku temasını azaltmak için inflamatuvar bir süreç başlar. Makrofajlar, lenfositler ve fibroblastların sayısı artarak granülasyon dokusu oluşmaya başlar. CD4+ T lenfositlerin çoğaldığı ve bu hücrelerden salınan IL-17, IL-6, IL-8 ve TGF-B1 salınımının da arttığı tespit edilmiştir (33). Yabancı cisim immün sistemin bu cevabı ile yok edilemez ise fibroblastların sayısı ve ürettiği kollajen, fibronektin, glikozaminoglikan gibi maddelerin sentezi artar. Sentezlenen kollajenler uç uca birleşerek fibrotik kapsül yapısı oluşturulmuş olur. Histolojik olarak kapsül yapısının silikona temas eden yüzeyinde sinovya dokusuna benzeyen psödoepitelyal metaplazi, ara katmanda gevşek bağ dokusu, dış katmanda ise kollajen demetlerinin, miyofibroblastların ve vasküler yapıların olduğu bir görünüm mevcuttur. Bazı çalışmalarda sinovya benzeri tabakanın implant ile doku arasındaki sürtünmeye adaptif bir cevap olarak proteoglikan üretimini bildirmektedir (34, 35, 36). Normal koşullarda kapsül yapısı patolojik bir klinik duruma neden olmaz. Ancak kronik olarak

implantın mikrohareketi, biyofilm tabaka, silikon sızıntısı gibi dış faktörler nedeniyle inflamasyon fazı uzayabilir (37). İlerleyen süreçte temas eden yüzey alanını azaltmak için myofibroblastların etkinliğinin artmasıyla kollajen lifler kısalarak kontraksiyon oluşturur. Bu kontraksiyon bazen çevre dokuları da etkileyerek hastaya ağrı veren, palpe edildiğinde sert, doğallıktan uzak bir görüntüyle sonuçlanabilecek kapsül kontraktürü adı verilen klinik tabloya neden olabilir (38, 39).

Kapsül kontraktürünün nedenlerinin aydınlatılmasına yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak tam olarak aydınlatılamamıştır. İmplantın yerleştirildiği anatomik alan, implantın cinsi ve yüzey özellikleri, cerrahi insizyonun yeri, gibi multifaktöryel nedenlerden bahsedilmektedir. Günümüzde en çok araştırılan konular biyofilm tabaka ilişkili subklinik enfeksiyon ve kronik inflamasyondur (40, 41).

## **2.7. Kapsül Kontraktürü Derecesinin Belirlenmesi**

*Subjektif yöntemler:* Baker, palpasyon ve ağrı kriterlerini kullanarak bir sınıflama yapmış ve bu sınıflama günümüzde halen kapsül kontraktürünü derecelendirmek için kullanılmaktadır (42).

### **Baker sınıflaması;**

**Seviye 1:** Meme normal yumuşaklığında, görünümü doğal, normal boyutlarda

**Seviye 2:** Meme dokusu normale göre biraz sert, görünümünde şekil bozukluğu mevcut değil

**Seviye 3:** Meme dokusunda ciddi sertlik mevcut. Şekil bozukluğu farkedilebilmekte

**Seviye 4:** Meme dokusu kıvamı aşırı sert, palpasyonda ağrı mevcut. İncelemede aşırı derecede kontrakte ve distorsiyone görünüm mevcut. Memeler gergin soğuk ve hassas

Baker sınıflamasına göre seviye 1 ve 2 kontraktürler kabul edilebilirdir, invaziv işleme gerek duyulmaz. Baker seviye 3 ve 4 kontraktürler ise cerrahi operasyon gerektirmektedir.

**Objektif yöntemler:** Radyolojik görüntüleme yöntemleri olarak MR, USG, BT ve mamografiden yararlanılabilir. Görüntüleme yöntemleri haricinde memedeki kompresyon direncini ölçmeye dayalı yöntemler de vardır (43, 44).

**Kompresometri:** Dinamometre cihazıyla memedeki kompresyon kabiliyeti değerlendirilir

**Aplanometri:** Memenin kompresyon kabiliyetini ölçmek için özel bir skala değeri olan yeterli ağırlıktaki cam ve pleksiglass levha hazırlanarak meme bu levha üzerine konulmasıyla kompresyon kabiliyeti ölçülür

**Tonometri:** Birbiri içinde hareket kabiliyeti olan iki silindir memeye bastırılır ve meme direnci ölçülür.

Zahavi, MR ve USG görüntüleme yöntemleriyle kapsül kalınlığını ölçerek Baker sınıflamasıyla karşılaştırmış, Baker 1 ve 2 de USG ile ortalama 1.14 mm, Baker 3 ve 4'te ortalama 2.39 mm kapsül kalınlığı tespit etmiştir. MR da ise Baker 1 ve 2 de 1.39 mm Baker 3 ve 4'te 2.62 mm kalınlık belirtilmiştir (45).

## **2.8. İmplant Dolgusu ve Kapsül Kontraktürü İlişkisi**

Geçmişteki çalışmalar incelendiğinde salin implantların silikon implantlara göre daha az kapsül kontraktürüne neden olduğu farkedilmiştir. Silikon implantlardaki jel dolgusundan sızıntı olabileceği ve miyofibroblastların aşırı uyarılmasının kapsül kontraktürü ile sonuçlanabileceği düşünülmüştür (46, 47, 48).

## **2.9. İmplant Cebi ve Kapsül Kontraktürü İlişkisi**

Meme büyütme operasyonu için kullanılan implantlar temel olarak 3 farklı anatomik plana yerleştirilmektedir. Bunlar subglandüler, subfasyal (kas fasyası altı, kas üzeri) ve submuskuler planlardır. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde subglandüler plana konulan meme protezlerinde, subfasyal ve submuskuler plana göre daha fazla kapsül kontraktürü ile karşılaşıldığı belirtilmiştir. Bu sonuçlar, meme glandı ve kanallarında bulunan flora bakterilerince protez kontaminasyonunun olabileceğini düşündürmüştür (49, 50, 51,52, 53).

## 2.10. İnsizyon Yeri Kapsül Kontraktürü İlişkisi

İmplantın yerleştirilmesi için planlanan insizyon bölgesi, kapsül kontraktürü riskini değiştirebilmektedir. Geçmiş yıllardaki çalışmalar en fazla transaksiller daha sonra periareoler ve en az meme altı insizyonu kullanılarak yapılan augmentasyonlarda kapsül kontraktürü riski olduğunu belirtmiştir. Periareolar insizyonlar ile bakteri barındıran duktal sisteme direkt girişin kapsül kontraktürüne neden olduğu düşünülmektedir. Nipple areoler kompleks ve çevresinden yapılan insizyonlar sonrası kontraktür gelişen hastalarda, çıkarılan protez materyallerinde deri ve bağırsak florasının ortak bakterisi olan *Propionibacterium (cutibacterium) acnes* tespit edilmiştir (54, 55, 56).

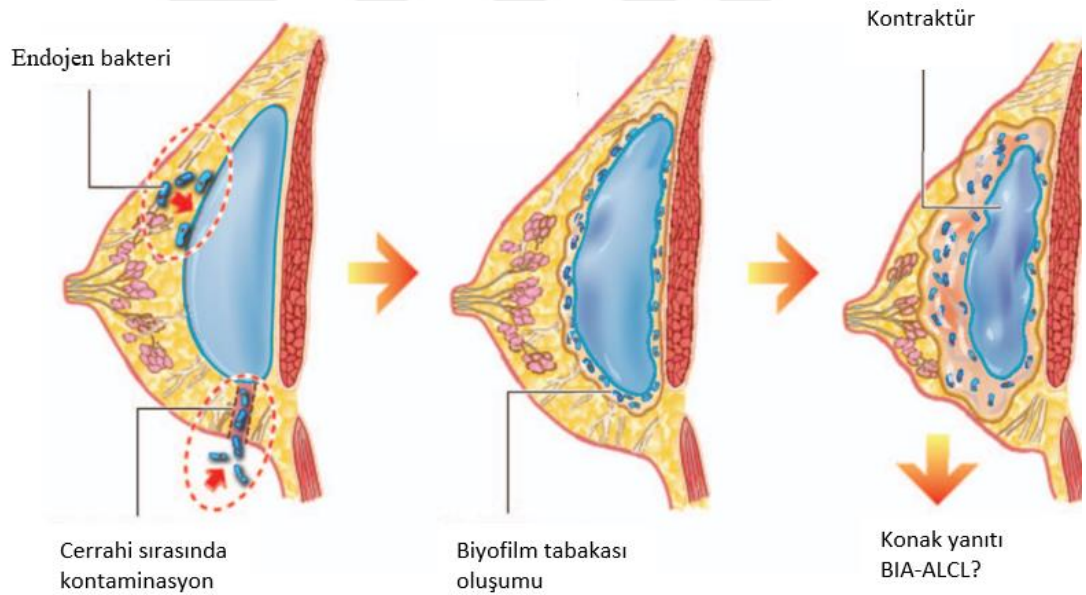
## 2.11. İmplant Yüzey Özelliği ve Kapsül Kontraktürü İlişkisi

Düz (*smooth*), pürtüklü (*textured*) ve poliüretan kaplı olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda düz yüzeyli protezler kullanılan hastalarda kapsül kontraktürü oranlarının, pürtüklü yüzeyli ve poliüretan kaplı olanlara göre daha fazla olduğu belirtilmektedir. Pürtüklü ve poliüretan kaplı yüzeylerde, kollajen demetlerinin paralel dizilimi bozulmakta ve konsantrik kuvvet oluşması önlenerek kapsül kontraktürüne engel olunduğu düşünülmektedir (40, 57, 58).

## 2.12. Subklinik Bakteriyel Enfeksiyon, Biyofilm Tabaka ve Kapsül Kontraktürü İlişkisi

Kapsül kontraktürü gelişmiş hastalardan çıkarılan protez materyallerinde yüksek oranda bakteri kültür pozitifliği tespit edilmiştir. Buna neden olarak subklinik enfeksiyon ve biyofilm oluşumu gösterilmektedir. Biyofilmler, canlı doku, implantlar ve tıbbi cihazlar dahil olmak üzere bir yüzeye bağlı kalmış mikrobiyal topluluklardır. Mikrobiyal biyofilmlerle ilgili enfeksiyonlar insanlarda oldukça sık gözlenmektedir. Bu enfeksiyonların tedavisi zordur ve kronik bir hale gelebilmektedir. Tıbbi implantlarda mikrobiyal biyofilmlerin varlığı ile çevreleyen dokunun kalıcı inflamasyonu arasında bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir (59-61). Mikrobiyal

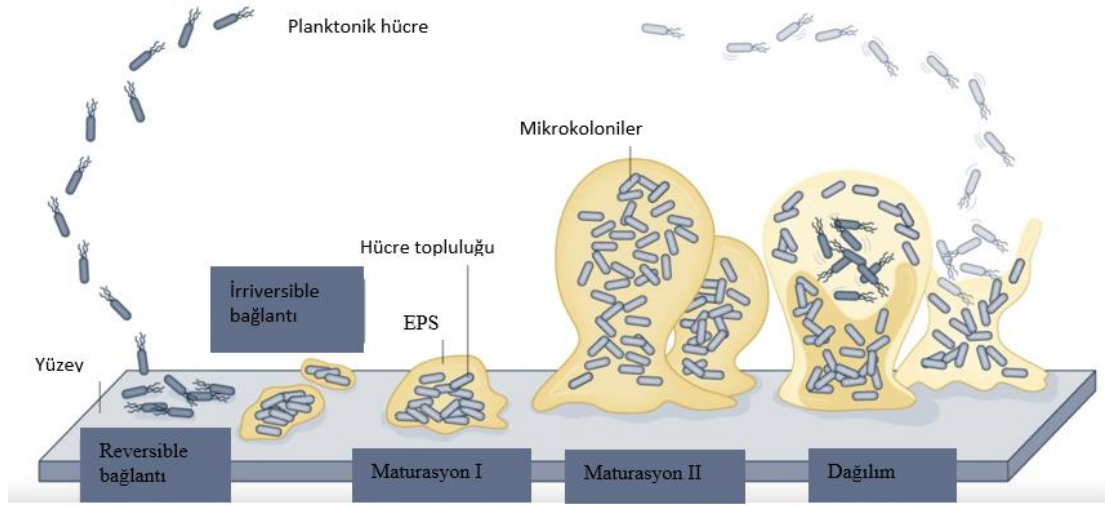
biyofilmlerin meme implantlarında oluşturduğu kronik inflamatuvar yanıtta, kapsüller fibrozise ve sonuç olarak kapsül kontraktüre neden olabileceği düşünülmektedir (7, 62, 63, 64). Shah ve arkadaşlarının tavşanlar ile, Tamboto ve arkadaşlarının domuzlar ile yaptığı çalışmalarda *Staphylococcus epidermidis* ile kontamine edilen prostetik materyallerde belirgin bir şekilde kapsül kontraktürünün daha fazla geliştiği gözlemlenmiştir. Virden ve arkadaşları ise kapsül kontraktürü gelişmiş hastalardan alınan implant örneklerini incelemiş ve biyofilm tabakalarının kontraktür gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür (65-67). Kapsül kontraktürünün nedeninin araştırıldığı bir diğer çalışmada Pajkos ve ark. kapsül kontraktürü oluşan ve oluşmayan hastalardan çıkarılan implantları incelemişlerdir. Kapsül kontraktürü olan implantların %89,5'inde bakteri kültürlerinde üreme ve bunların da %57,9'unda biyofilm varlığı bulunmuştur. Kapsül kontraktürü oluşmamış hastalardan alınan implantlar incelendiğinde yalnızca %10,5'inde bakteri kültürlerinde üreme tespit edilmiştir. (62)



**Şekil 2. Meme İmplantları İçin Sublinik Enfeksiyon Hipotezi. Bakteriyel kontaminasyonun, biyofilm oluşumuna ve kalıcı inflamasyona neden olup kontraktür ile sonuçlandığı gösterilmekte. Uzun süreli aktive lenfosit varlığı, malign transformasyona neden olabilir (68)**

### 2.13. Biyofilm Oluşum Mekanizması

Doğada bulunan bakteriler serbest (planktonik) ve bağlı (biyofilm) olmak üzere farklı formlarda bulunur. Bakterilerin biyofilm döngüsü, serbest formdaki bakterinin konaktaki doku ile veya yabancı madde ile temas etmesi sonrası başlar. Bu süreçte bakteri bir yüzeye bağlanır, oluşan etkileşimler sonucu konakçı ve dokuya özgü adezyonlar oluşur. Zamanla bakteriler ile yüzey arasındaki bu ilişki geri dönüşümsüz bir hale gelir. Bir sonraki aşamada bakteriler çoğalır ve hücre dışı polimerik madde (EPS) sentezlenmeye başlar. EPS nin yapısında proteinler, lipidler, polisakkaridler ve nükleik asitler mevcuttur. EPS sayesinde bakteriler yüzeye ve birbirine tutunur, besinler depolanır ve dış etkenlere karşı dirençli hale gelir. Biyofilm tabakasında bulunan planktonik formdaki bakteriler çevreye dağılmaya başlar ve döngü devam eder.



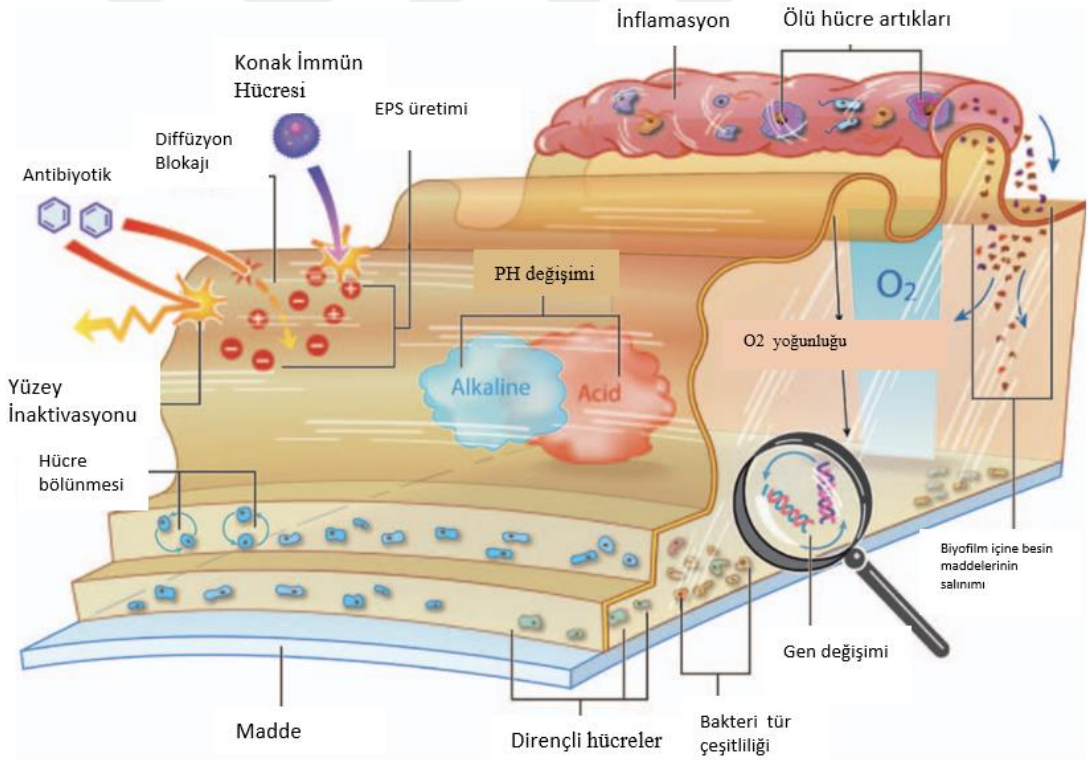
Şekil 3. Biyofilm Döngüsü (69)

Biyofilmlerin genellikle polimikrobiyal olması ve bakterilerin antibiyotik direnç enzimlerini sentezlemesi bu yapıyı antibiyotiklere oldukça dirençli hale getirir. Baskın olan türler *Staphylococcus epidermidis* ve *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*)'tir. *Staphylococcus epidermidis*, cildin mikroflorasının ve memenin endojen florasının bir üyesidir. Kapsül kontraktürü nedeniyle çıkarılan meme implantlarında sıklıkla tespit edilmiştir (7, 62). Bu bakterinin ATCC 12228 suşu

biyofilm tabakası oluşturamazken, ATCC 35984 suşu polisakkarit yapıdaki adezinler (icaABCD) ve biyofilm ilişkili proteinleri ile biyofilm oluşturabilmektedir (70, 71).

Kontraktür nedeniyle çıkarılan meme implantlarında yaygın olarak bulunan diğer bir organizma, deri ve bağırsakta bulunan ortak bir tür olan *Propionibacterium acnes*'tir. Meme büyütme cerrahisinde kullanılan protezler de dahil birçok çalışmada protez materyalinde biyofilm oluşturduğu tespit edilmiştir (72-77). Bu bakterilerin, özellikle cerrahların *peri-nipel-areolar* veya *trans-nipel-areolar* yaklaşımları tercih ettiğinde implantlara daha kolay erişim sağlayabildiği düşünülmektedir (55, 64).

Meme implantlarında biyofilm oluşumunda rol oynayan diğer bakteriler arasında *Staphylococcus aureus* ve diğer *Staphylococci*, *Streptococci*, *Bacillus* türleri, *Escherichia coli*, *Mycobacterium* türleri, *Corynebacterium* ve *Lactobacilli* bulunur (78-81).



**Şekil 4. Biyofilm Tabakasındaki Bakterilerin Dış Etkenlerden Etkilenmeyerek Hayatta Kalmalarını Sağlayan Özelliklerinin Gösterimi (68)**



## 2.14. Biyofilmlere İnflamasyon Cevabı

Tüm tıbbi implantlar bakteri kolonizasyonuna ve biyofilm oluşumuna karşı duyarlıdır. İmplantlara verilen konak yanıtı birkaç aşamaya ayrılabilir. Bu yanıt; akut veya kronik inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu ve fibröz kapsül oluşumu olarak tanımlanabilir (82, 83). Akut fazda nötrofillerin, dentritik hücrelerin ve makrofajların etkinliğiyle süreç başlar. Makrofajlardan salınan sitokinler ile ortamdaki fibroblast sayısı artar. Yabancı cisme karşı verilen bu yanıt devam ettikçe T ve B lenfositlerin etkinliği artar ve kalıcı bağışıklık sağlanır (84).

Yara iyileşmesinde görevli olan TGF-B1 in ortamda uzun süre kalması, matriks birikimi ve bağ dokusunun proliferasyonu ile aşırı fibrozise ve skarlaşmaya neden olur (85). Bakteriler bu aşırı kolajen ve fibronektin birikimini kullanabilir. Birçok bakteri türü, hücre dışı matris bileşenlerine bakteri bağlanmasına aracılık eden kolajen ve fibronektin bağlayıcı proteinler üretir. Bağlandıktan sonra bakteriler çoğalır ve biyofilmler oluşturur. Bu nedenle, miyofibroblastların sayısının ve aktivitesinin artmasının, biyofilm tabakasının oluşumuna ve kapsül kontraktürüne neden olduğu düşünülmektedir (86, 87).

## 2.15. Kapsül Kontraktürünün Önlenmesi

İmplant etrafındaki bakteri sayısını azaltmaya yönelik önlemler bazı çalışmalarda kapsül kontraktürü oluşumunu oldukça azaltmıştır. Periareolar ve transaksiller insizyondan kaçınılması, memenin endojen florası ile kontaminasyonunu engellemek için meme ucunun kapatılması, antibiyotikler ve antiseptiklerin kullanımı, pudrasız eldiven kullanımı, implant konulmadan önce değişimi ve teması azaltmayı sağlayan malzemeler ile (*Keller funnel*) implantasyon önerilmektedir (6, 68, 88). İmplantın yerleştirileceği cebin veya implantın antimikrobiyaller ile irrigasyonu, yaygın olarak kullanılan bir stratejidir ancak literatürde optimal irrigasyon çözümü konusunda kanıta dayalı bir fikir birliği bulunmamaktadır. İmplant rüptürü riski nedeniyle ABD Gıda ve İlaç İdaresi 2000 yılında meme implantlarının betadin solüsyonu ile irrig edilmesini yasaklamıştır. Biyofilm oluşumunda ve bunu izleyen kontraktürde bir azalmaya yol açabileceği düşüncesiyle bazı araştırmacılar tarafından

antibiyotikler ve/veya antibakteriyel ajanlarla meme cebi irrigasyonu tavsiye edilmektedir. Genellikle kullanılan antibiyotik tercihleri cildin doğal florasındaki bakteri kültürlerine dayanmaktadır (89). Bazı çalışmalarda ise antibiyotikli irrigasyon ile salin irrigasyonu arasında kapsüler kontraktür oranında anlamlı bir fark bulunmamıştır (90, 91). Protez cebinin diseksiyonunu atravmatik yapmak, hemostazı sağlamak, anatomik yapıları tabakalı olarak kapatmak kapsül kontraktürü gelişimini azaltan diğer faktörlerdir (92). 2012 yılında yapılan bir hayvan çalışmasında, kapsül kontraktürü gelişmiş bir hastanın protez materyalinden elde edilen *Staphylococcus epidermidis* klinik izolatu, deneyde kullanılan implantlara inokule edilmiş. Antibiyotik salınımı yapan meshlerin kontraktür üzerine etkinliği araştırılmıştır. Meş kullanılan grupta kapsül kontraktürü ile ilişkilendirilen bulgular, meş kullanılmayan gruba göre daha az tespit edilmiştir (93).

### **2.16. Kapsül Kontraktürü Tedavisi**

Kapsül kontraktürünün cerrahi olmayan tedavisinde antibiyotikler, E vitamini, steroidler, steroid yapıda olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID), kemoterapötikler ve lökotrien inhibitörleri ile çalışmalar yapılmış ancak faydaları konusunda fikir birliği sağlayabilecek kesin bir veri elde edilememiştir. Günümüzde halen en kabul gören yöntem kapsülektomi ve implantın eksplantasyonudur. Protezin konulduğu anatomik planın değiştirilmesi, örneğin subglandüler konulan protezi, subpektoral ya da dual plana yerleştirmek cerrahi yöntem olarak önerilmektedir (6, 94).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 53488718-637 kod numarası ile 21.09.2022 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onay alarak, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada toplam 44 adet ağırlıkları 225-250 gr arası değişmekte olan dişi *Wistar Albino* sıçan kullanıldı. Çalışmada kullanılan sıçanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Her grup ayrı ayrı kafeslendi ve kafeslerin üzerlerine grup numaraları yazılarak karışmaları engellendi. Yapılan cerrahi müdahaleler KTÜ Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda aynı cerrah tarafından prosedüre uygun standart şekilde gerçekleştirildi.

#### 3.1. Denekler ve Gruplara Dağılım

44 adet sıçan her deney grubu ayrı olacak şekilde aynı ebatlardaki kafeslere yerleştirildi. Denekler 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık periyodunda, oda sıcaklığında ( $21\pm 2C^{\circ}$ ) ortam sağlanarak barındırılıp merkez çalışanları tarafından beslendi ve uzman veteriner kontrolünde izlendi. Yem ve su *ad libitum* olarak verildi. Cerrahi işlem sonrası beslenme, enfeksiyon ve benzeri sebepler ile hayvan kaybı ihtimali göz önünde bulundurularak 44 sıçan tercih edildi. Günlük izlem ile akıntı, kızarıklık gibi inflamasyon ve lokal yara yeri enfeksiyonu açısından değerlendirildi. Günlük su ve gıda tüketimi takibi ile haftalık vücut ağırlığı takibi yapıldı. Yara yeri enfeksiyonu belirtileri, genel güçsüzlük, vücut ağırlığında azalma gibi gözlemler dışlanma kriteri olarak belirlendi, ancak izlemlerde denek hayvan dışlanmasını gerektirecek bir durum izlenmedi.

Toplamda 44 sıçan 11'erli olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Gruplar şu şekilde planlandı:

**1. Grup (kontrol):** 11 adet dişi sıçan sırtına her birine 1 adet olacak şekilde steril implant yerleştirildi ve 60 gün sonra cerrahi olarak çıkarıldı.

**2. Grup (*Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, biyofilm negatif):** 11 adet dişi sıçan sırtına her birine 1 adet olacak şekilde *Staphylococcus epidermidis*

biyofilm oluşturmeyan suş ile kontamine edilmiş implant yerleştirildi ve 60 gün sonra cerrahi olarak çıkarıldı.

**3. Grup (*Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984, biyofilm pozitif):** 11 adet dişi sıçan sırtına her birine 1 adet olacak şekilde *Staphylococcus epidermidis* biyofilm oluşturan suş ile kontamine edilmiş implant yerleştirildi ve 60 gün sonra cerrahi olarak çıkarıldı.

**4. Grup (*Cutibacterium acnes* ATCC 6919):** 11 adet dişi sıçan sırtına her birine 1 adet olacak şekilde *Cutibacterium acnes* ile kontamine edilmiş implant yerleştirildi ve 60 gün sonra cerrahi olarak çıkarıldı.

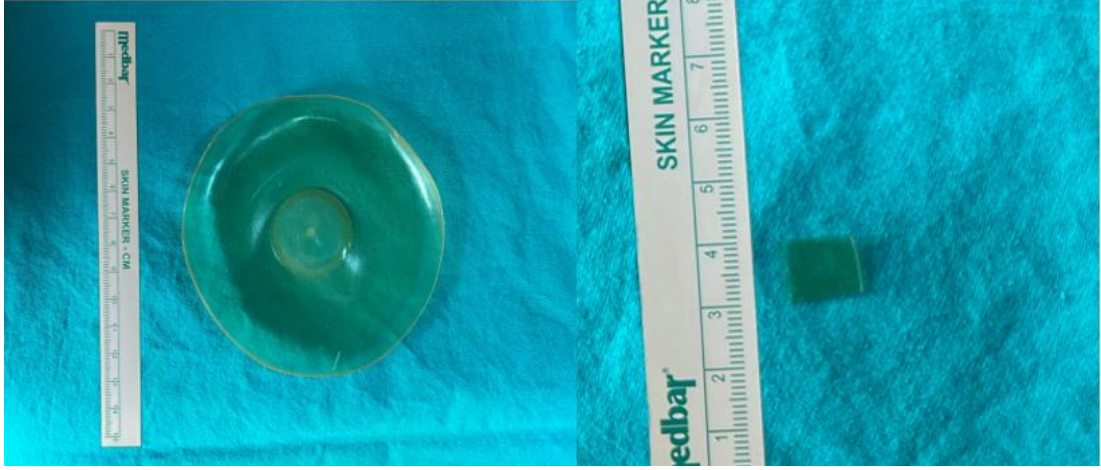
**Tablo 1. Grupların Gösterilmesi**

Mikroorganizma	CFU/ml	Materyal Özelliği	Süre
-	-	Steril implantlar	60 gün
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228 (biyofilm negatif)	1.5x10 <sup>8</sup>	Bakteri ile inokule edilmiş besi ortamında 24 saat süre ile bekletilen implantlar	60 gün
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984 (biyofilm pozitif)	1.5x10 <sup>8</sup>	Bakteri ile inokule edilmiş besi ortamında 24 saat süre ile bekletilen implantlar	60 gün
<i>Cutibacterium acnes</i> ATCC 6919	1.5x10 <sup>8</sup>	Bakteri ile inokule edilmiş besi ortamında 24 saat süre ile bekletilen implantlar	60 gün

### 3.2. İmplant Materyallerinin Hazırlanması

Silikon jel ile dolu düz yüzeye sahip silikon meme implantı içindeki jelden tamamen arındırıldıktan sonra geride kalan elastomerik yapıdaki silikon dış kabuk 1x1x0.1cm boyutlarında kare şeklinde kesilerek hazırlandı.

Silikon materyallerin sterilizasyonu için etilen oksit gazı kullanıldı.



Şekil 5. Deney İçin Kullanılacak Silikon Materyallerin Hazırlanması

### 3.3. Bakteri İnokülasyonu İçin Yapılan Hazırlık

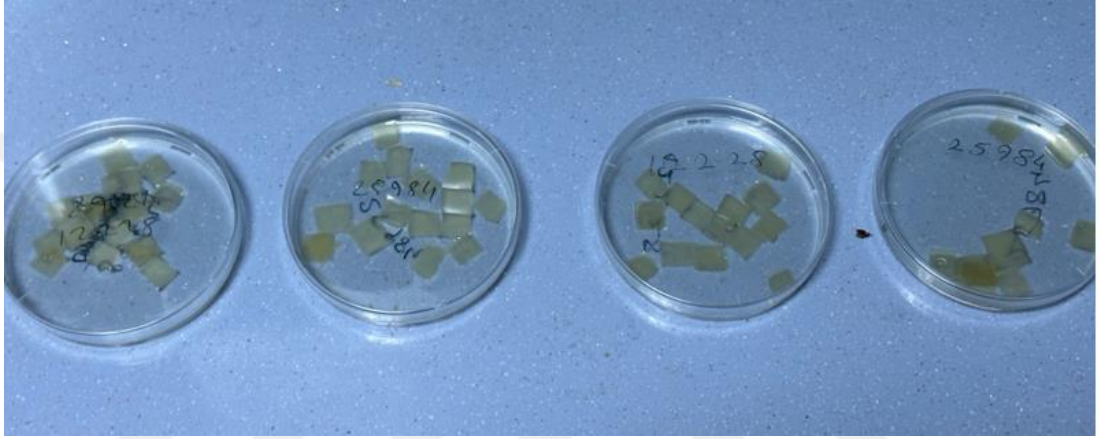
Çalışmada, biyofilm oluşturma özelliği olan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 ve *Cutibacterium acnes* ATCC 6919 ile biyofilm oluşturma özelliği olmayan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 standart suşlar kullanıldı. Standart suşlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı stoklarından temin edildi.

*S. epidermidis* suşları  $-80^{\circ}\text{C}$ 'deki stoktan çıkarılarak çözüldükten sonra Tryptic Soy Agar (TSA, Merck, Almanya) besiyerinde  $35-37^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edildi. TSA besiyerinde üreyen kolonilerden öze yardımıyla tek koloni alınarak Tryptic Soy Broth (TSB) besiyerine inoküle edildi ve süspansiyon 0.5 McFarland bulanıklığında ( $1.5 \times 10^8$  cfu/ml) bakteri içerinceye kadar  $35-37^{\circ}\text{C}$ 'deki etüvde inkübe edildi.

*Cutibacterium acnes* ATCC 6919 standart suşu  $-80^{\circ}\text{C}$ 'deki stoktan çıkarılarak çözüldürüldükten sonra TSA besiyerine ekilerek, anaerobik koşulları oluşturan paket (gas pack) (MGC, Japonya) ile birlikte sıkı kapanan poşet içerisinde  $35-37^{\circ}\text{C}$ 'deki etüvde inkübe edildi. Üreyen kültürlerden öze yardımı ile tek koloni alınarak thioglycolate broth (TB, Lab M Limited, İngiltere) besiyerine inoküle edildi ve süspansiyon 0.5 McFarland bulanıklığında ( $1.5 \times 10^8$  cfu/ml) bakteri içerinceye kadar  $35-37^{\circ}\text{C}$ 'deki etüvde inkübe edildi.

### 3.4. Silikon Materyallerin Bakterilere Maruz Bırakılması

Önceden hazırlanıp steril edilen silikon materyaller steril koşullarda, biyogüvenlik kabininde, steril plastik petri kaplarına (Firatmed, Türkiye) yerleştirildi. Petri kaplarına içlerinde bulunan silikon materyallerin tüm yüzeylerine temas edecek şekilde yukarıda hazırlanışı tarif edilen bakteri süspansiyonları, çalışma grupları gözetilerek, eklendikten sonra petri kapları 35-37°C’de etüvde 24 saat inkübe edildi.



Şekil 6. Grup 2 ve Grup 3’te Kullanılacak Silikon Materyallerinin; Grup 2 İçin *Staphylococcus epidermidis*’in Biyofilm Oluşturma Özelliği Olmayan, Grup 3 İçin *Staphylococcus epidermidis*’in Biyofilm Oluşturma Özelliği Olan Suşları ile Kontaminasyonu



Şekil 7. Grup 4’te Kullanılacak Silikon Materyallerin Anaerobik Koşullarda *Cutibacterium acnes* ile Kontaminasyonu



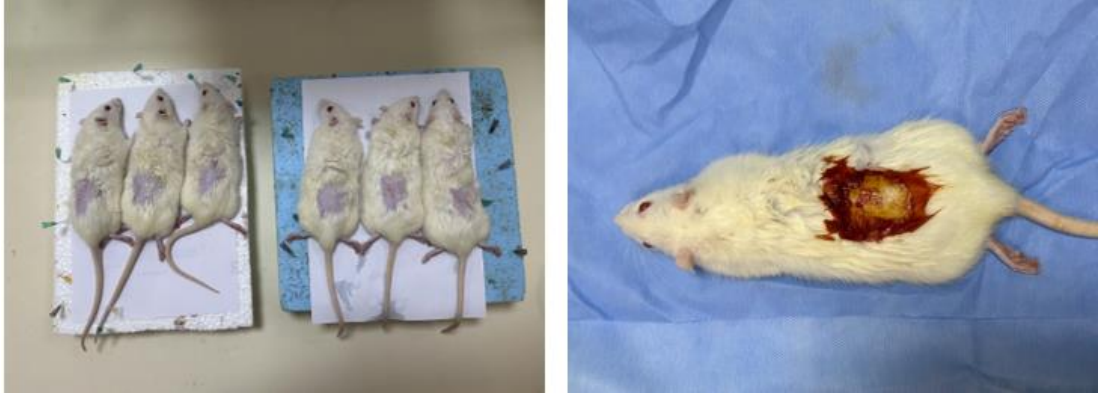
**Şekil 8. Bakteriler ile Kontamine Silikon Materyallerin İnkübatörde Bekletilmesi**

### **3.5. Deney Protokolü**

İntraperitoneal ketamin (50mg/kg) ve ksilazin (10mg/dL) ile anestezi sağlandı. Her sıçan prone pozisyonda yatırılıp sırt bölgesinde cerrahi yapılacak alan tıraşlandı. İyotlu solüsyon ile temizlenip kuruması beklendi. Uygun saha temizliği ve örtümü yapıldı. Cerrahi alan serum fizyolojik ile silinerek iyotlu solüsyon ortamdaki uzaklaştırıldı. Steril aletler kullanılarak hayvanların sırt bölgesi orta hatta vertikal 15 mm uzunluğunda kesi yapıldı. Diseksiyonlarla subkutan alanda silikon materyalinin yerleştirilmesi için cep oluşturuldu. Çevre ile kontamine olmamasına dikkat edilerek 1x1x0,1 cm boyutlarındaki materyaller forceps yardımıyla bu ceplere yerleştirildi. Grup 1'deki sıçanlara daha önceden steril edilmiş silikon materyaller, Grup 2'dekilere *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 (biyofilm negatif), Grup 3'dekilere

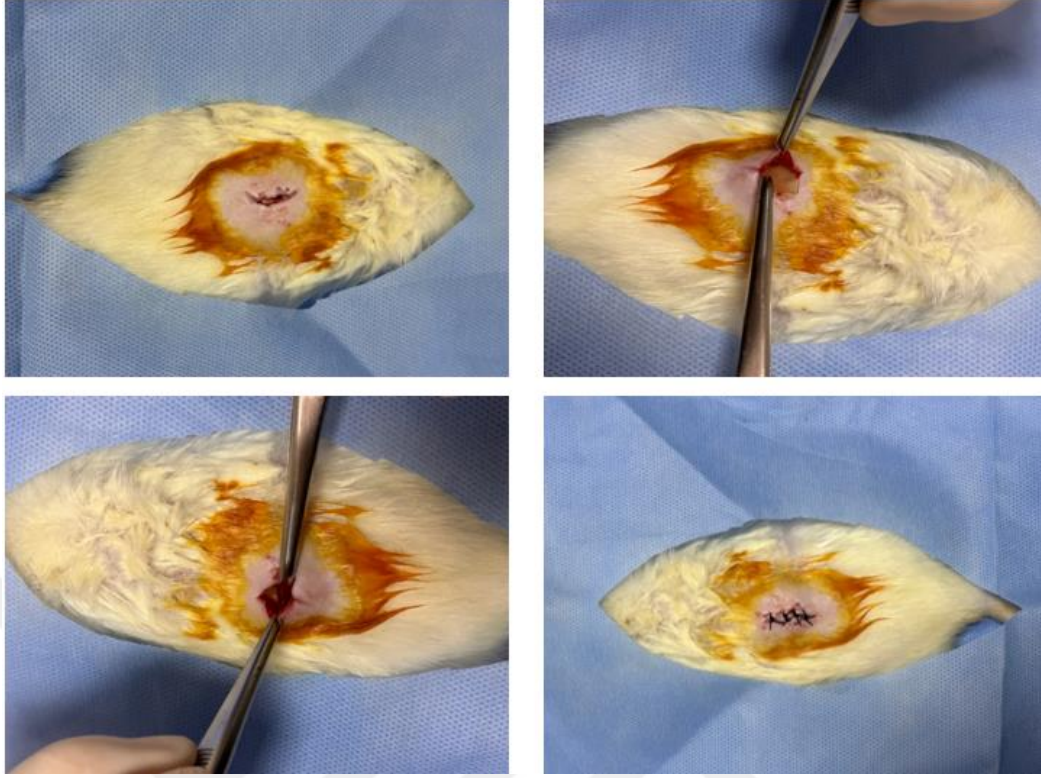
*Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 (biyofilm pozitif), Grup 4'dekilere ise *Cutibacterium acnes* ATCC 6919 ile kontamine edilmiş silikon materyaller yerleştirildi. Cilt insizyonları sütüre edilerek kapatıldı. Operasyon gününden itibaren hayvanların sularına 3 gün süre ile 1g\lt parasetamol eklendi. Hiçbir gruba antibiyotik verilmedi.

Postoperatif 60. günde deney hayvanlarını yeniden opere etmek üzere aynı koşullar sağlandı. Eski insizyon hattındaki skar dokusunun görülmesi ve palpasyon ile silikon materyallerin yeri tespit edildi. İnsizyonlar yapıldı. Sırt bölgesine yerleştirilen silikon materyaller, üzerindeki cilt, çevre dokularla birlikte alındı ve %10 formaldehit içeren kaplara konuldu. Dekapitasyon yoluyla ötenazi sağlandı. Örnekler histopatolojik olarak incelenmesi için patoloji laboratuvarına götürüldü.



**Şekil 9. Deney Hayvanlarının Hazırlanması. Operasyon bölgesinin tıraşlanması sonrası (sol). Antiseptik uygulama sonrası (sağ)**





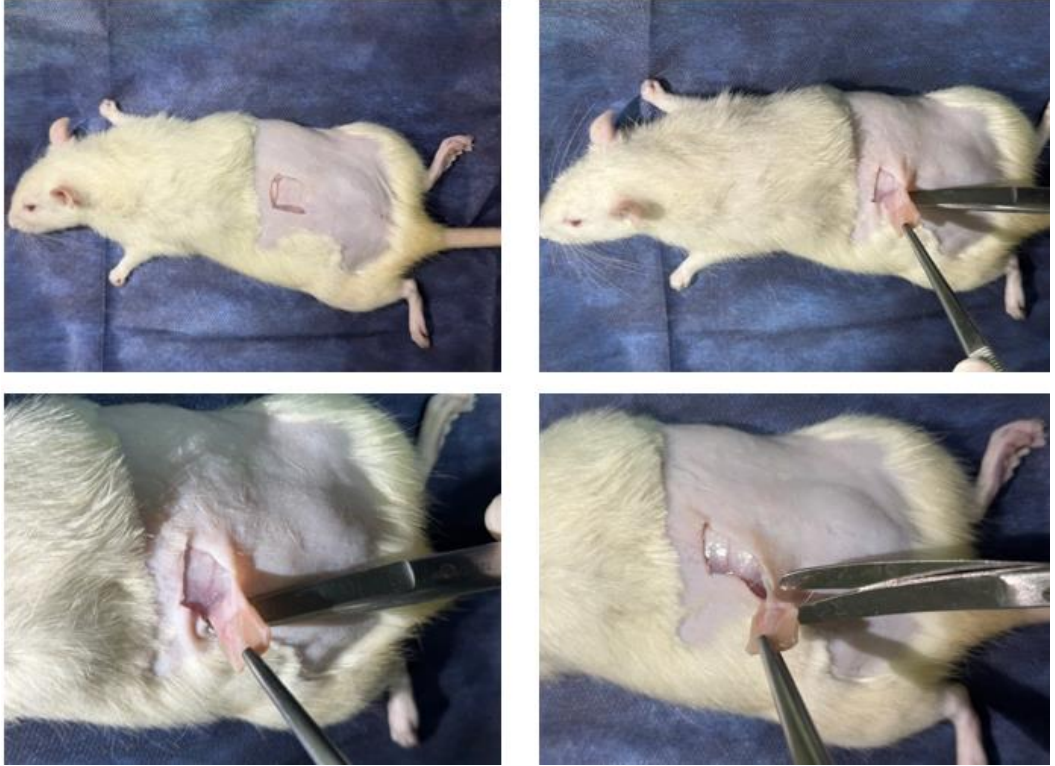
**Şekil 10. Silikon Materyalin Deney Hayvanına İmplantasyonu. Vertikal insizyon yapılması (sol üst). Silikon materyalin subdermal planda açılan cebe yerleştirilmesi (sağ üst ve sol alt). İnsizyonun sütürasyon ile kapatılması (sağ alt).**



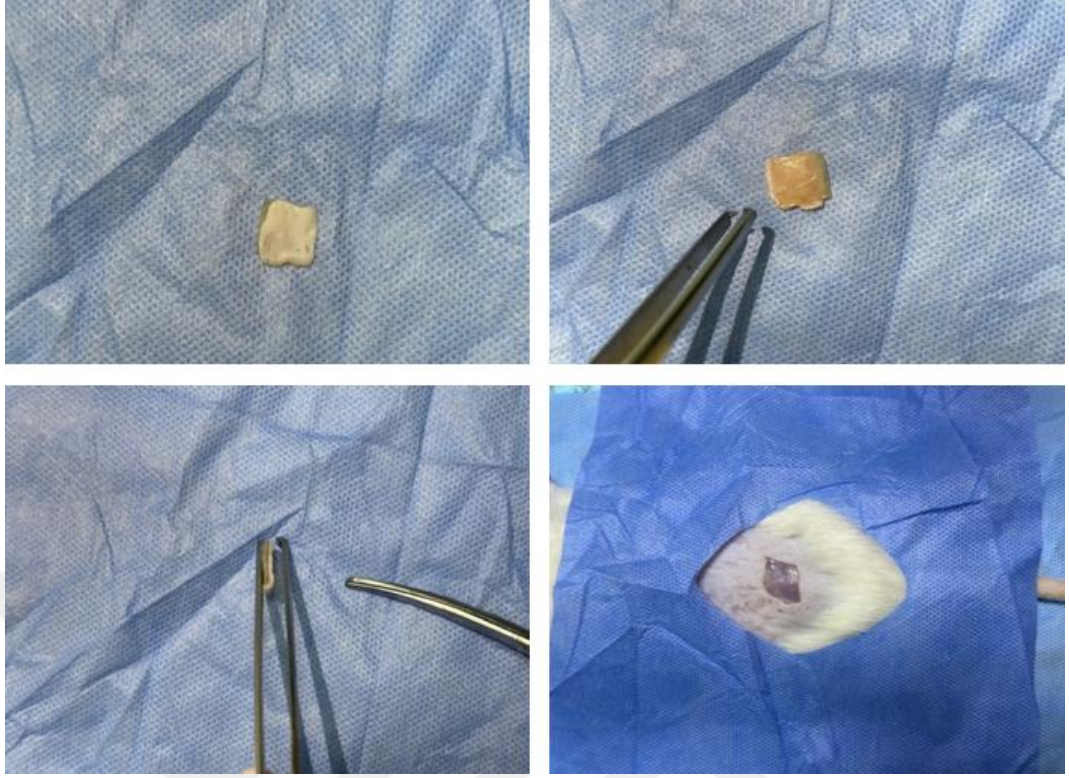
**Şekil 11. Operasyon Sonrası Deneş Hayvanlarının Gruplar Halinde Takibi**



**Şekil 12. Örnekler Alınmadan Önce Operasyon Bölgesinin Tıraşlanması. Silikon materyal cilt altında fark edilmekte (ok).**



**Şekil 13. Silikon Materyalin, Üzerindeki Cilt ve Çevre Dokular Dahil Edilerek Eksizyonu**



**Şekil 14. Patolojik İnceleme Yapılacak Örneğin Farkı Açılardan Görünümü. Örnek çıkarıldıktan sonra oluşan defekt (sağ alt).**

### **3.6. Histopatolojik İnceleme**

Dokuların takibi, kesit alma ve boyama işlemleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Dokular ışık mikroskopik inceleme için %10'luk formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Elde edilen bloklardan öncelikle tam otomatik mikrotom (LEICA RM 2255, Tokyo, Japan) yardımıyla dokuya ulaşana kadar 10 µm'lik kesitlerle parafin bloklar trimlendi ve dokuya ulaşıncaya dokudan 5 µm'lik ince kesitler alındı. Kesitler 37 °C'de Benmari içindeki sıcak su üzerinde kırışıkların açılması için bekletilerek lam üzerine alındı. Lam üzerine alınan dokular genel histolojik yapıyı gözlemlemek amacıyla Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson Trikrom boyama yöntemi ile boyandı. Işık mikroskopuna (Olympus BX51) adapte edilmiş TouView 3.7 For Digital Camera (x64 3.7.5660 Versiyon) dijital görüntü analiz sistemi ile X400 büyük büyütme alanında fotoğraflar çekilip, yine aynı bilgisayar yazılım programı ile rakamsal ölçümler yapıldı.

Kapsül kalınlığını elde etmek için farklı alanlardan 6 ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. Lenfosit-plazmosit, nötrofil, makrofaj-histiyosit, yabancı cisim tipi dev hücre ve vasküler yapı değerlendirmesi yapılırken ışık mikroskopisinde x400 büyütme kullanılarak 5 farklı alanda sayım yapıldı ve ortalamaları alındı.

### **3.7. İstatistiksel Yöntem**

Araştırma verileri SPSS 23.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Bağımsız ikiden fazla grubun normal dağılıma uymayan interval verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bu karşılaştırmada anlamlı fark görülünce gruplar arasında ikili karşılaştırma Mann Whitney U testi ile yapılmış ve p değerleri Bonferroni düzeltmesi ile verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular

Cerrahi işlemden sonraki 60 günlük izlemde mortalite, cilt enfeksiyonu, implantın ekspoze olması, yara yeri ayrışması benzeri morbitide bulguları gözlenmedi.

### 4.2. Histopatolojik İnceleme Bulguları

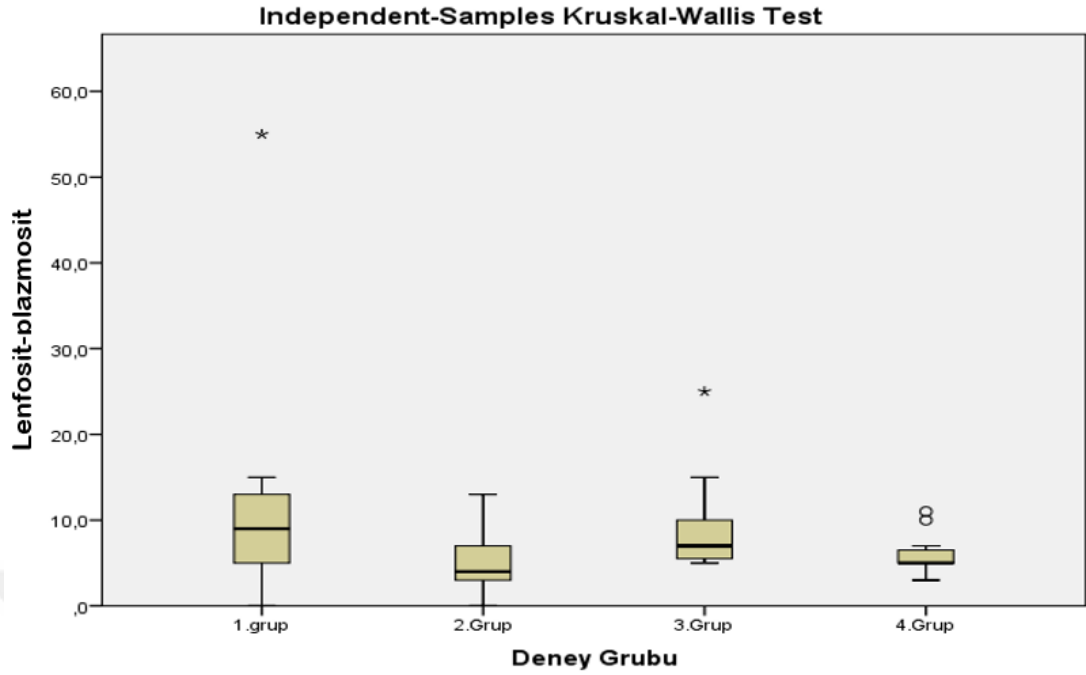
Tüm gruplardaki silikon materyaller çevresinde fibrotik kapsül oluşumu ve inflamatuvar hücreler gözlemlendi.

Araştırma dört grupta; her bir grupta 11 adet olmak üzere toplam 44 deney hayvanında gerçekleştirilmiştir.

**Lenfosit-plazmosit** sayılarına bakıldığında birinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $12.5 \pm 14.8$  ikinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $5.3 \pm 4.2$  üçüncü gruptaki hayvanlarda  $9.4 \pm 6.1$  ve dördüncü gruptaki hayvanlarda  $6.0 \pm 2.5$  hücre görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.077$ ).

**Tablo 2. Deney Gruplarına Göre Lenfosit-Plazmosit Karşılaştırılması**

Grup	Lenfosit-Plazmosit		p
	Ortalama	Standart Sapma	
1. Grup	12.5	14.8	0.077
2. Grup	5.3	4.2	
3. Grup	9.4	6.1	
4. Grup	6.0	2.5	

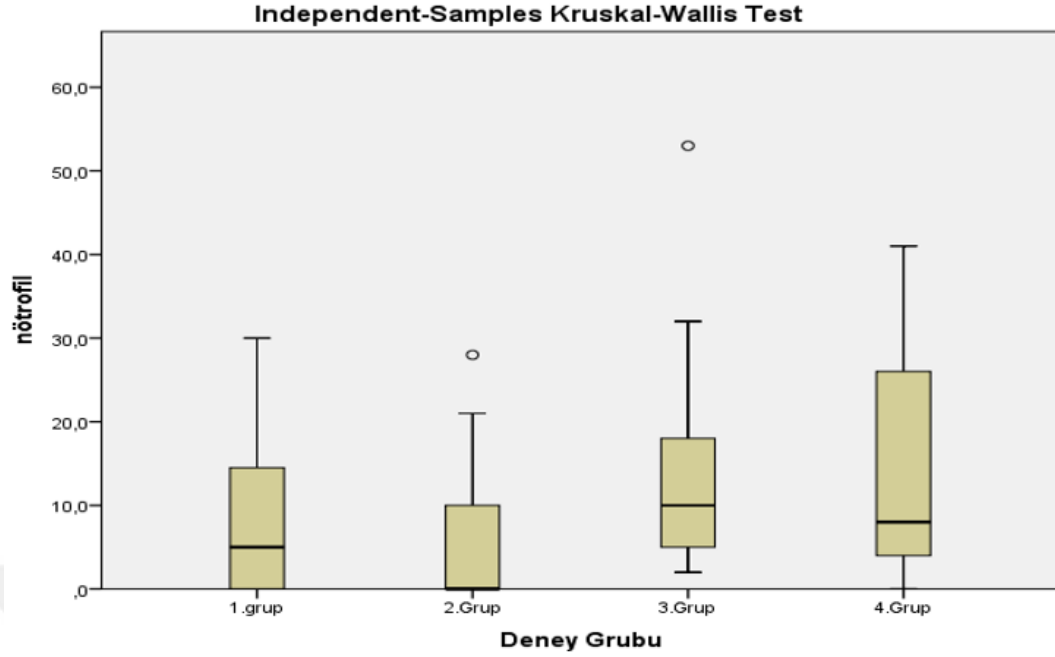


**Grafik 1. Deney Gruplarına Göre Lenfosit-Plazmosit Karşılaştırılması**

**Nötrofil** sayılarına bakıldığında birinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $8.5 \pm 10.0$  ikinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $6.4 \pm 9.9$  üçüncü gruptaki hayvanlarda  $14.9 \pm 15.5$  ve dördüncü gruptaki hayvanlarda  $15.1 \pm 14.8$  hücre görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.104$ ).

**Tablo 3. Deney gruplarına göre nötrofil karşılaştırılması**

Grup	Nötrofil		p
	Ortalama	Standart Sapma	
1.Grup	8.5	10.0	0.104
2.Grup	6.4	9.9	
3.Grup	14.9	15.5	
4.Grup	15.1	14.8	



**Grafik 2. Deney Gruplarına Göre Nötrofil Karşılaştırılması**

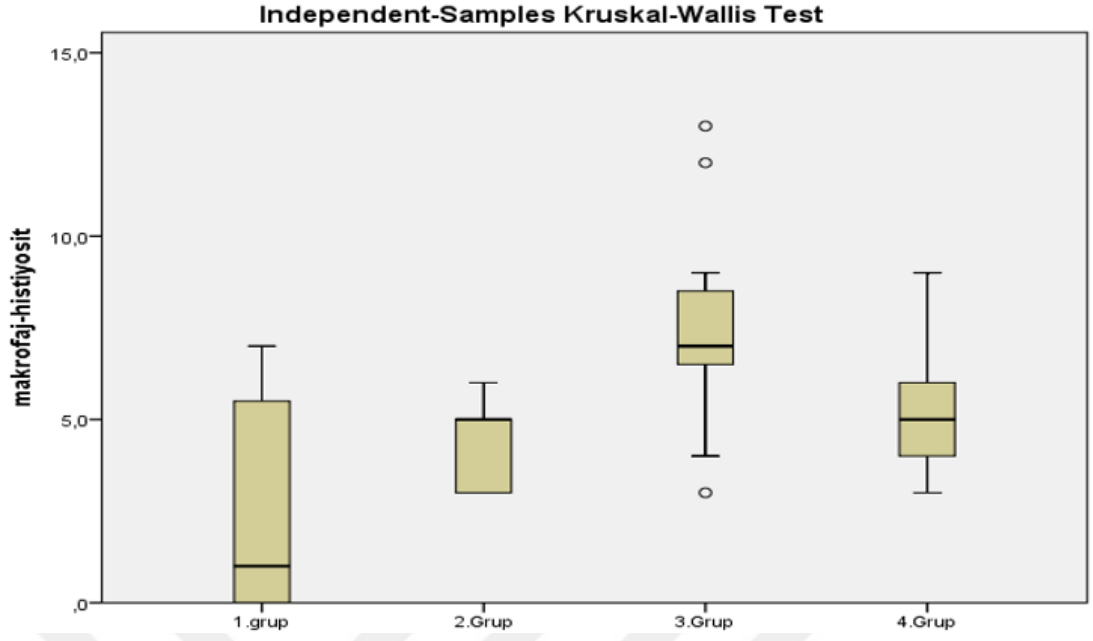
**Makrofaj-histiyosit** sayılarına bakıldığında birinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $2.5 \pm 2.9$  ikinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $4.4 \pm 1.2$  üçüncü gruptaki hayvanlarda  $7.5 \pm 3.0$  ve dördüncü gruptaki hayvanlarda  $5.3 \pm 2.0$  hücre görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.002$ ).

Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında birinci grup ile üçüncü grup arasında ( $p=0,001$ ) ve ikinci ve üçüncü grup arasında ( $p=0,045$ ) anlamlı fark vardır.

**Tablo 4. Deney Gruplarına Göre Makrofaj-Histiyosit Karşılaştırılması**

Grup	Makrofaj-Histiyosit		p
	Ortalama	Standart Sapma	
1.Grup	2.5	2.9	<b>0.002</b>
2.Grup	4.4	1.2	
3.Grup	7.5	3.0	
4.Grup	5.3	2.0	





**Grafik 3. Deney Gruplarına Göre Makrofaj-Histiosit Karşılaştırılması**

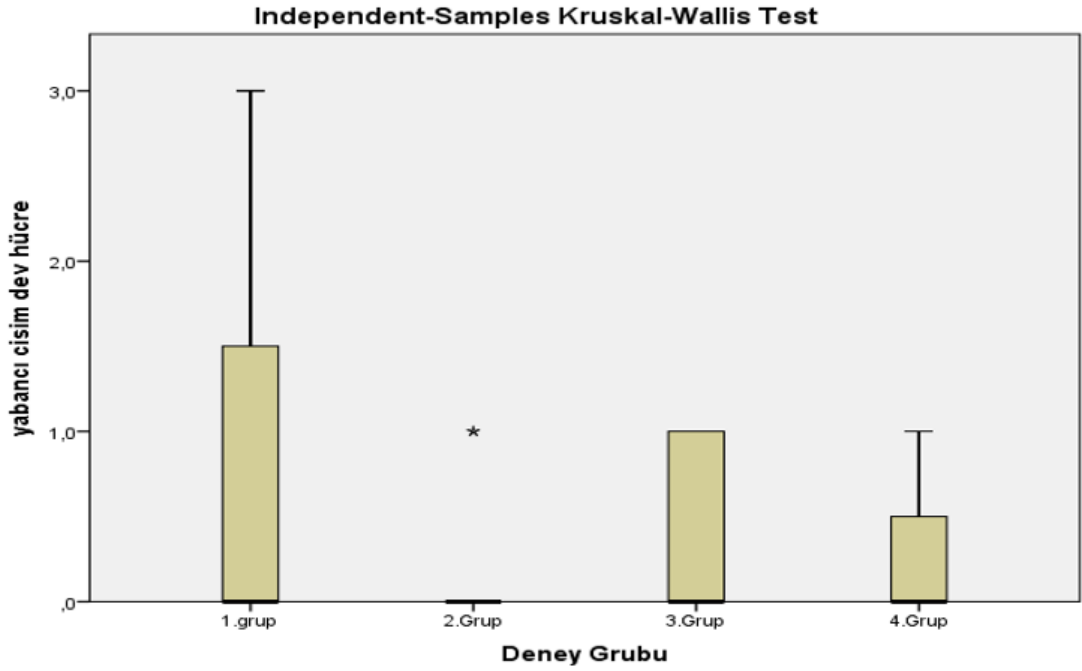
**Tablo 5. Deney Gruplarına Göre Makrofaj-Histiosit Karşılaştırılmasının p Değerleri**

	1. Grup	2. Grup	3. Grup
2. Grup	1.000	-	-
3. Grup	<b>0.001</b>	<b>0.045</b>	-
4. Grup	0.292	1.000	0.444

**Yabancı cisim dev hücre** sayılarına bakıldığında birinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $0.8 \pm 1.1$  ikinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $0.2 \pm 0.4$  üçüncü gruptaki hayvanlarda  $0.4 \pm 0.5$  ve dördüncü gruptaki hayvanlarda  $0.3 \pm 0.5$  hücre görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.381$ ).

**Tablo 6. Deney Gruplarına Göre Yabancı Cisim Dev Hücre Karşılaştırılması**

Grup	Yabancı cisim dev hücre		p
	Ortalama	Standart Sapma	
1.Grup	0.8	1.1	0.381
2.Grup	0.2	0.4	
3.Grup	0.4	0.5	
4.Grup	0.3	0.5	



**Grafik 4. Deney Gruplarına Göre Yabancı Cisim Dev Hücre Karşılaştırılması**

**Vasküler yoğunluklara** bakıldığında birinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $0.3 \pm 0.5$  ikinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $0.1 \pm 0.5$  üçüncü gruptaki hayvanlarda  $0.5 \pm 0.5$  ve dördüncü gruptaki hayvanlarda  $0.3 \pm 0.6$  hücre görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.286$ ).

**Tablo 7. Deney Gruplarına Göre Vasküler Yoğunluk Karşılaştırılması**

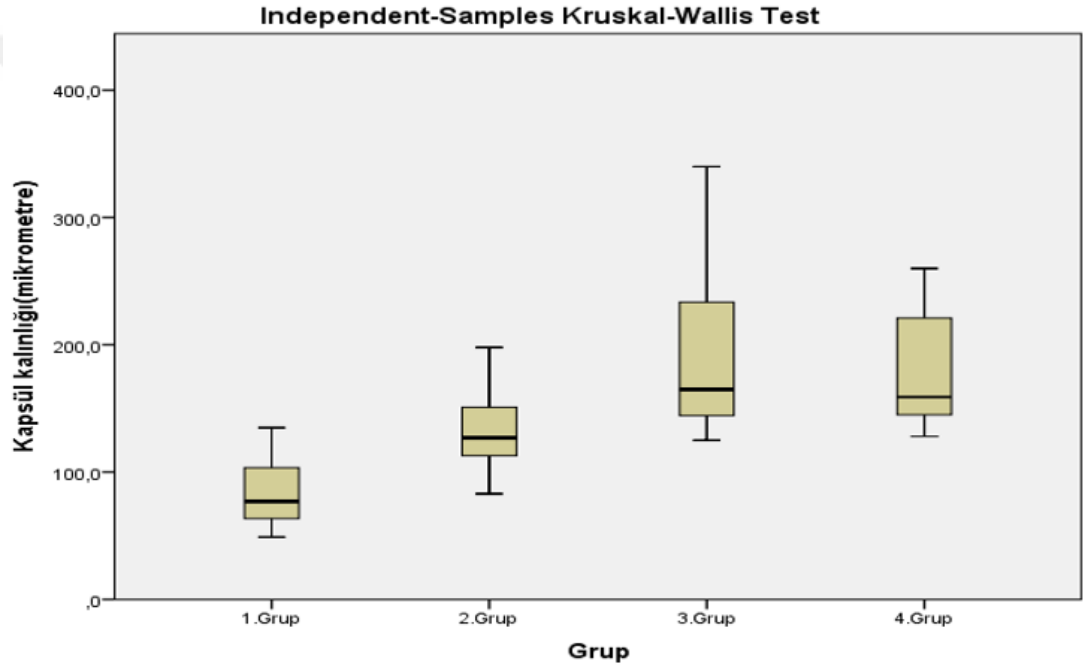
Grup	Vasküler yoğunluk		p
	Ortalama	Standart Sapma	
1. Grup	0.3	0.5	0.286
2. Grup	0.1	0.3	
3. Grup	0.5	0.5	
4. Grup	0.3	0.6	

**Kapsül kalınlığına** bakıldığında birinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $85.4 \pm 30.3$  mikrometre, ikinci gruptaki hayvanlarda ortalama  $134.4 \pm 36.1$  mikrometre üçüncü gruptaki hayvanlarda ortalama  $197.5 \pm 67.5$  mikrometre ve dördüncü gruptaki hayvanlarda  $182.8 \pm 46.6$  mikrometredir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ).

Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında birinci grup ile üçüncü grup arasında ( $p<0.001$ ) ve birinci grup ile dördüncü grup arasında ( $p<0.001$ ) anlamlı fark vardır.

**Tablo 8. Deney Gruplarına Göre Kapsül Kalınlığının Karşılaştırılması**

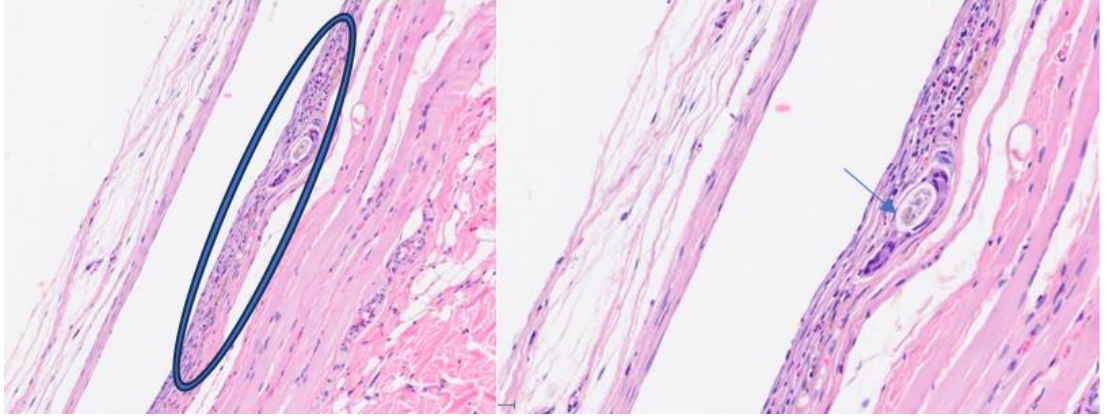
Grup	Kapsül kalınlığı (mikrometre)		p
	Ortalama	Standart Sapma	
1. Grup	85.4	30.3	<b>&lt;0.001</b>
2. Grup	134.4	36.1	
3. Grup	197.5	67.5	
4. Grup	182.8	46.6	



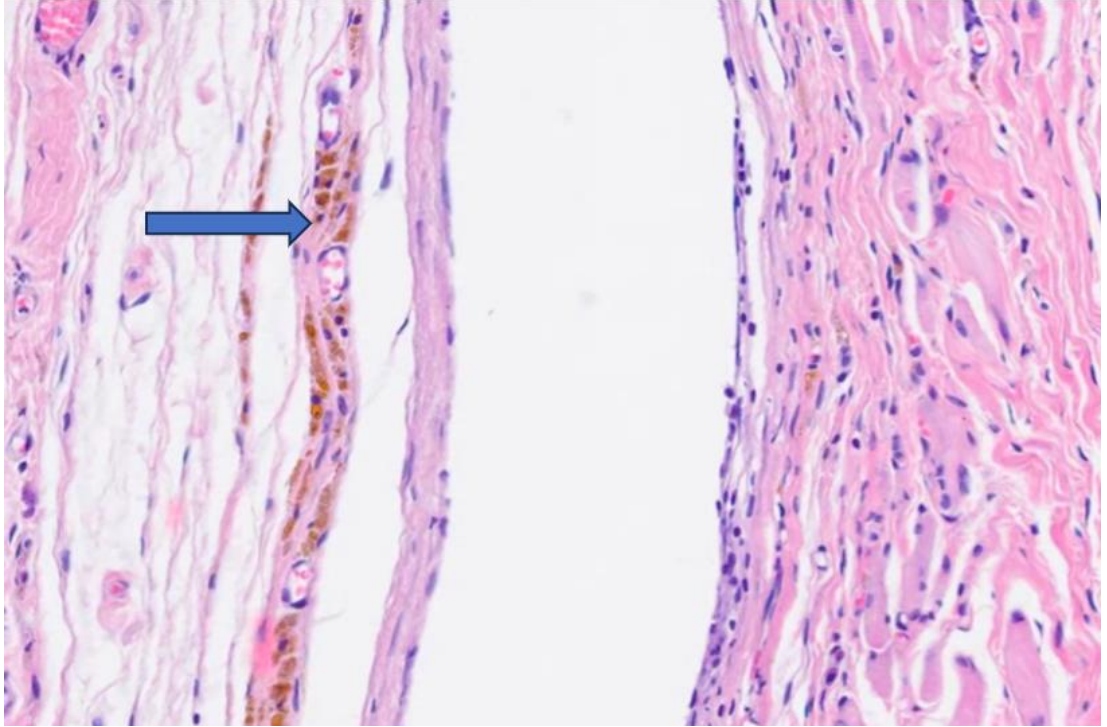
**Grafik 5. Deney Gruplarına Göre Kapsül Kalınlığının Karşılaştırılması**

**Tablo 9. Deney Gruplarına Göre Kapsül Kalınlığının Karşılaştırılmasının p Değerleri**

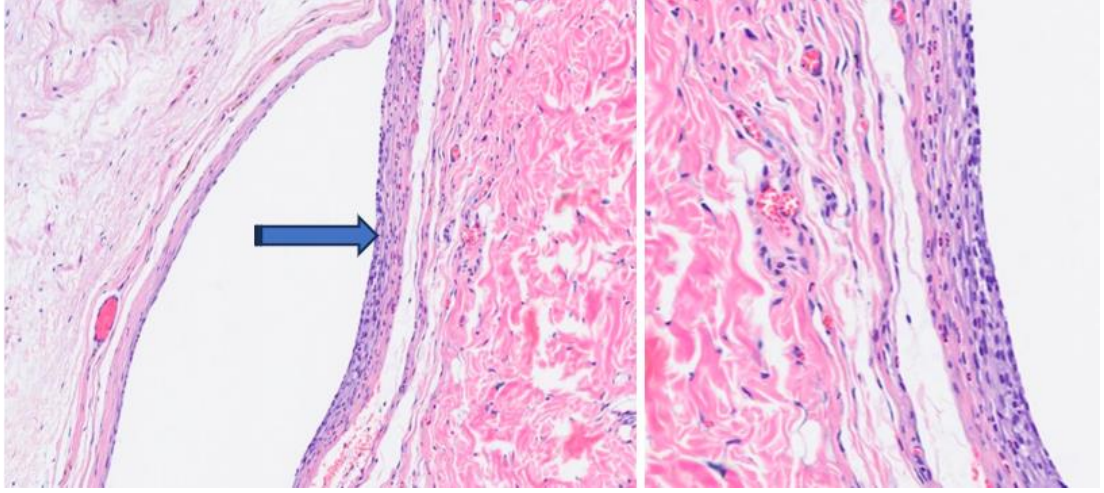
	1. Grup	2. Grup	3. Grup
2. Grup	0.273	-	-
3. Grup	<b>&lt;0,001</b>	0.113	-
4. Grup	<b>&lt;0,001</b>	0.228	1.000



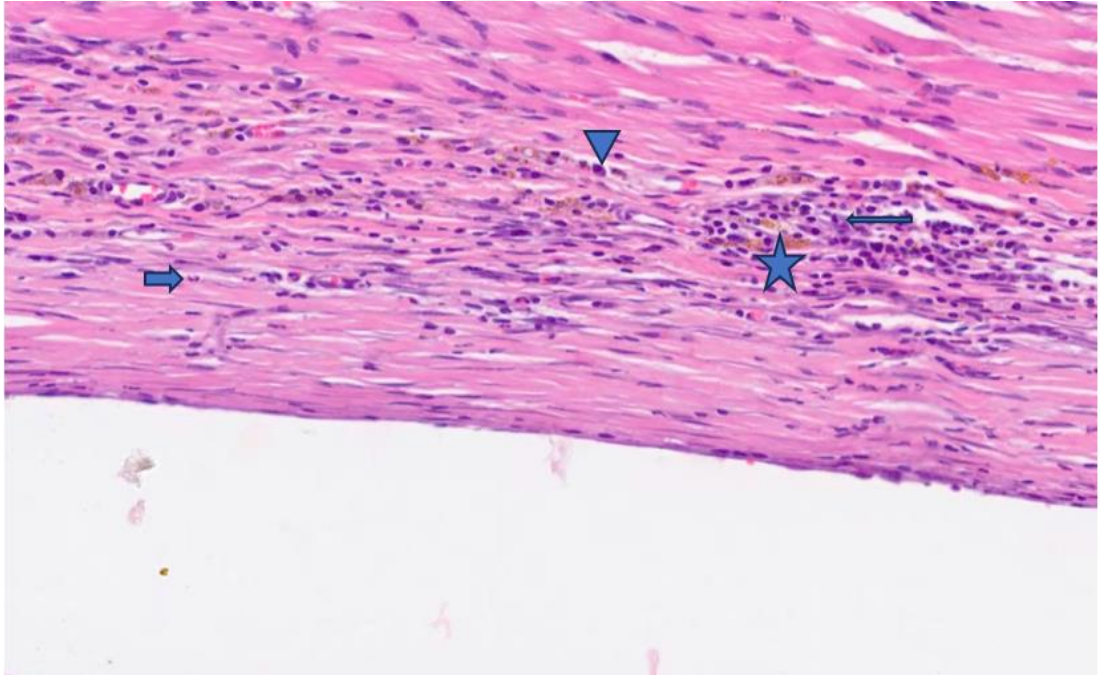
**Şekil 15. Fibröz Kapsül İçerisinde Polimorfonükleer Lökosit, Lenfosit ve Makrofajlardan Oluşan Mikst İltihabi Hücre İnfiltrasyonu (sol, H&E x100). Silikon materyalini fagosite etmiş makrojaflar yabancı cisim tipi dev hücre reaksiyonu oluşturmakta (sağ, H&E x200).**



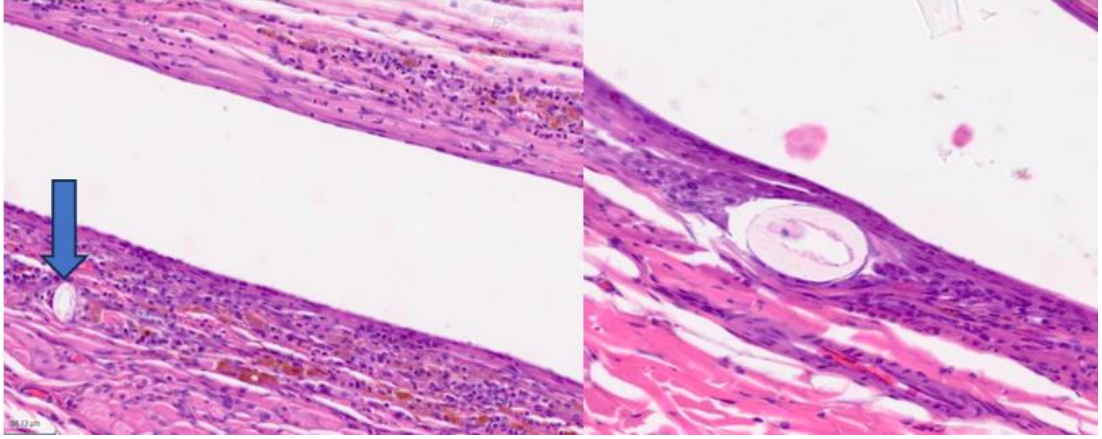
**Şekil 16. Kapsül Tabakası İçerisinde Hemosiderin Pigment Yüklü Makrofajlar (H&E x200).**



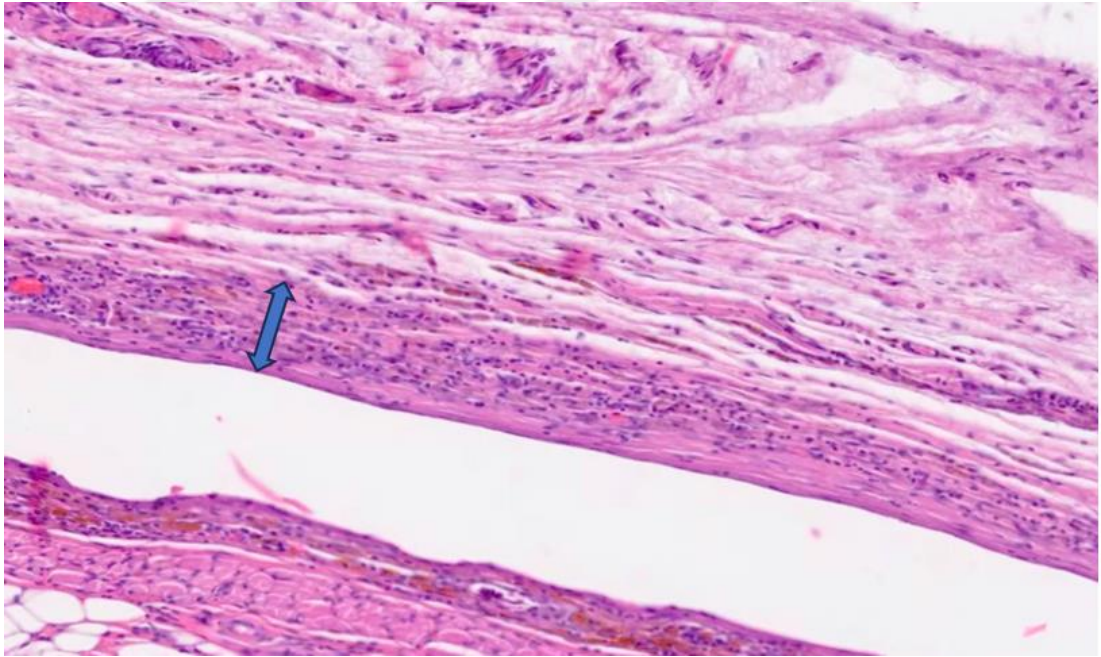
Şekil 17. Fibröz Kapsül İçerisinde Polimorfonükleer Lökositlerden Baskın, Lenfosit ve Makrofajların da Katıldığı Mikst İltihabi Hücre İnfiltrasyonu (sol, H&E x100), (sağ, H&E x200).



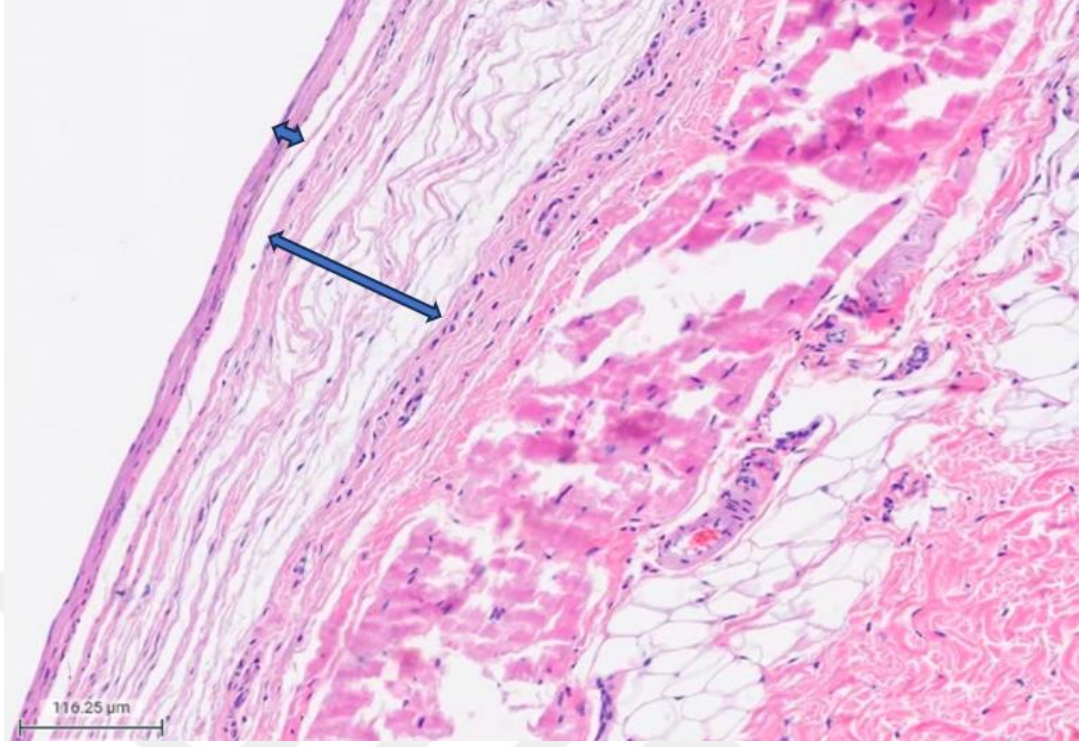
Şekil 18. Kapsül İçerisinde Polimorfonükleer Lökosit, Lenfosit, Plazma Hücre ve Pigment Yüklü Makrofajların Oluşturduğu İnflamasyon (H&E x200, kalın ok: PNL, ince ok: lenfositler, yıldız: pigment yüklü makrofaj, üçgen: plazma hücresi).



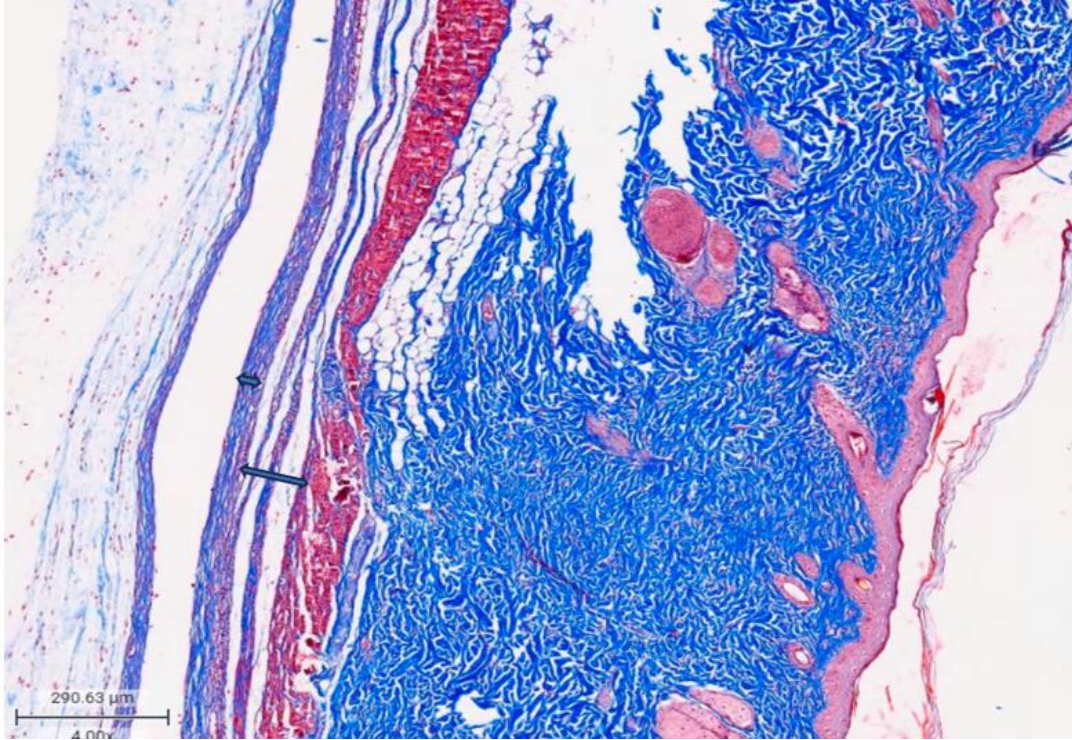
**Şekil 19. Kronik İltihabi Hücreler (Lenfosit, Plazma Hücreleri), Polimorfonükleer lökositler ve pigment yüklü makrofajlardan oluşan yoğun inflamasyon (sol, ok ile işaretli alan yabancı cisim tipi dev hücre reaksiyonunu göstermekte, H&E x100). Silikon materyalini fagosite etmiş makrofajlardan oluşan yabancı cisim tipi dev hücre reaksiyonu (sağ, H&E x200).**



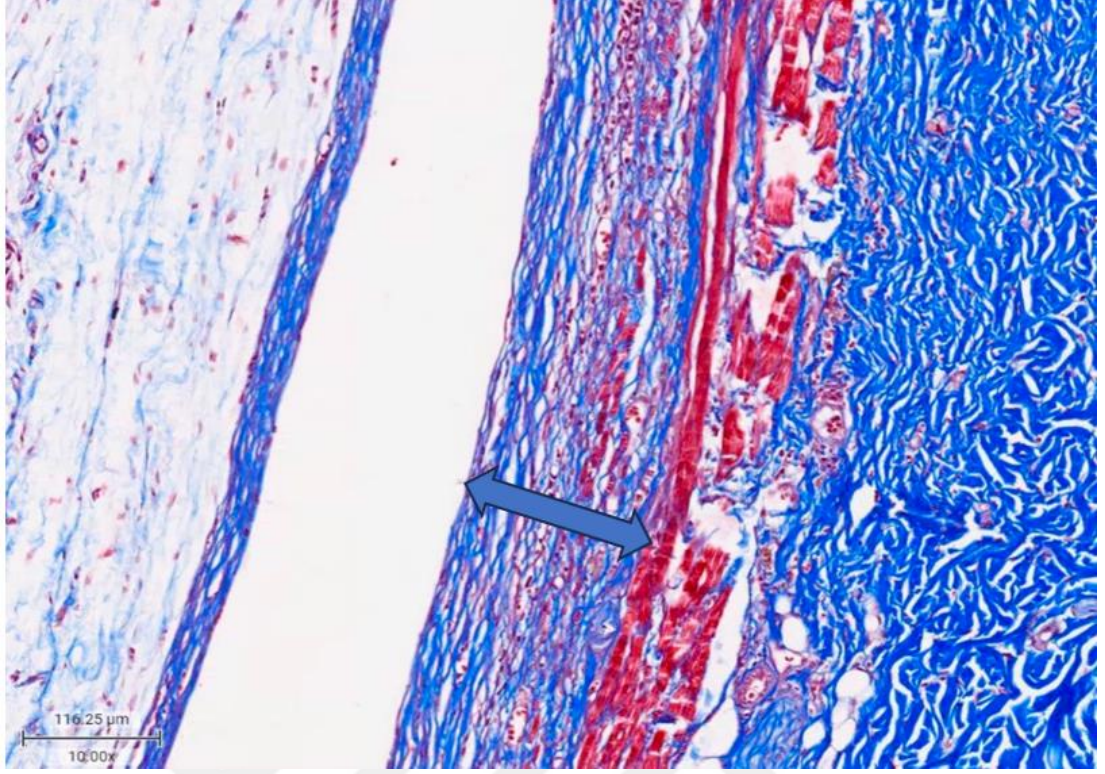
**Şekil 20. Mikst İltihabi Hücre Popülasyonu ile Birlikte Kalınlaşmış Fibröz Kapsül (H&E x100).**



Şekil 21. Kısa Ok: Dens Fibröz Kapsül; Uzun Ok: Gevşek Bağ Doku Kalınlığını Göstermekte (H&E x100).



Şekil 22. Kısa ok: Dens Fibröz Kapsül; Uzun Ok: Gevşek Bağ Doku Kalınlığını Göstermekte (Trikrom x100).



**Şekil 23. Mikst İltihabi Hücre Popülasyonu İçeren Kalınlaşmış Fibröz Kapsül (Trikrom x100).**



## 5. TARTIŞMA

Meme cerrahisi sonrası sıkça karşılaşılan bir komplikasyon olan kapsül kontraktürü hem hastalar hem de cerrahlar için problem yaratan bir durumdur. Bu konuda yürütülmüş deneysel ve klinik çalışmalara rağmen halen histopatogenezi yeterince aydınlatılamamıştır. Özellikle bakteriyel enfeksiyon ve kronik inflamasyon teorileri üzerinde durulmaktadır. İmplant materyali çevresinde fibrozis ile sonuçlanan bu süreci tetikleyen olayların birçok faktöre bağlı ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (41). Bu durumdan sorumlu kanıtlanmış net veriler olmaması günümüzde etiyojolojiyi belirlemeye yönelik araştırmalar yapılmasına neden olmuştur. Birçok çalışmada, implant çevresinde bakteri varlığı kapsüller kontraktür riski ile ilişkilendirilmiştir (62, 88, 90, 95-99). Bu bakterilerin implantasyon sırasındaki kontaminasyondan veya memenin endojen florasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çoğunlukla biyofilm tabakası oluşumuna ve subklinik enfeksiyona neden olabilen bu durum zamanla protez çevresindeki dokularda değişiklikler oluşturabilmekte ve nihayetinde kapsül kontraktürüne neden olabilmektedir (100).

Pajkos ve ark.'nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada kontraktüre uğrayan implantlardan alınan örneklerdeki bakteri pozitifliğinin, kontrakte olmayan implantlardan alınan örneklerle göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, biyofilm tabakasının kapsül kontraktürü ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve *Staphylococcus epidermidis* alınan örneklerdeki biyofilm tabakasında en sık rastlanan bakteri olduğu gösterilmiştir (62). Schreml ve ark. meme büyütme cerrahisi sonrası Baker III veya IV kapsüller kontraktürü olan 24 hastanın 16'sında (%66,7) bakteri kolonizasyonu tespit ederken, Baker I ve II olanlarda kolonizasyon olmadığını gözlemlemiştir. En sık saptanan etkenlerin ise koagülaz negatif stafilokoklar ve *Propionibacterium acnes* (yeni adı ile *Cutibacterium acnes*) olduğu belirtilmiştir. (7) Metzinger ve ark. ise semptomları olan meme protezli hastalara total kapsülektomi uyguladıktan sonra alınan kapsül dokularının kültür incelemesinde 200 hastanın 137'sinde bakteri üremesi tespit etmiştir. En yaygın olarak izole edilen bakterilerin *Propionibacterium acnes* (%49,6) ve *Staphylococcus epidermidis* (%26,2) olduğu raporlanmıştır (73). Çok sayıda çalışma, meme implantları da dahil olmak üzere çeşitli implante edilebilir materyaller üzerinde mikrobiyal biyofilmler

tanımlamıştır. Biyofilmlerin implantlarla ilişkili subklinik enfeksiyonlarda da rol oynadığı tespit edilmiştir (4). Bu enfeksiyonların kronik hale gelebildiği ve güçlkle tedavi edilebildiği bilinmektedir (59, 61). Mikrobiyal biyofilmlerin meme implantlarında bulunması kronik bir enflamasyon ve ardından kapsüler fibroz oluşumuna neden olabilmektedir. Sonuç olarak oluşan bu fibrotik yapının kontraktür gelişimine katkıda bulunabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (62, 63, 67, 76). Del pozo ve ark. estetik meme büyütme ve mastektomi sonrası rekonstrüksiyon amaçlı protez implante edilmiş 29 hastadan çıkarılan 45 implantı incelemiştir; bu implantlardan 27 tanesinin çıkarılma nedenini kapsül kontraktürü olarak bildirmiştir. Kontraktür nedeniyle protezlerin çıkarıldığı grupta, diğer nedenler ile protezlerin çıkarıldığı gruba göre daha fazla bakteri bulunduğu tespit edilmiştir (81). Tamboto ve arkadaşları kapsüler kontraktür gelişmiş bir hastadan alınan *Staphylococcus epidermidis* klinik izolatini silikon materyallere inoküle ettikten sonra bu materyalleri domuzlara implante ederek 36 deney hayvanının 26'sında biyofilm tabakasını göstermiştir. Biyofilm tabakası gelişmiş implantların %80 inde Baker Evre 3-4 kapsül kontraktürü görülmüş ve biyofilm oluşumu, kapsül kontraktürü riskinde 4 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (65). Bu çalışmaları destekler şekilde, steril implantlar ve bakteri inoküle edilerek kontaminasyon sağlanan implantların karşılaştırıldığı diğer birçok hayvan çalışmasında, kontamine gruplarda anlamlı derecede fazla kapsül kontraktürü ya da kapsül kontraktürünü düşündürecek histolojik bulgular tespit edildi. (66, 101, 102). Literatürdeki birçok çalışma biyofilm tabakasının kapsül kontraktürü ile ilişkisini incelemiştir ancak implant çevresinden sık olarak izole edilmiş bakteri gruplarından hangisinin kapsül kontraktürü ile ilişkilendirilebilecek histolojik bulgulara neden olabileceğini objektif olarak karşılaştırmamıştır. Biyofilm-kapsül kontraktürü ilişkisini araştıran hayvan deneyi çalışmalarında biyofilm oluşturma özelliği bulunan bakteri suşları kullanılmış, ancak biyofilm oluşturma özelliği olmayan bakterilerin kapsül yapısında oluşturduğu histolojik değişiklikler arasındaki farklar incelenmemiştir. Biyofilm tabakasının kapsül kontraktürünü düşündürecek histolojik değişiklikleri diğer sebeplerden bağımsız bir şekilde inceleyebilmek için aynı bakterinin biyofilm tabakası üreten ve üretmeyen iki suşunu da çalışmamıza dahil ettik. Ayrıca en sık izole edilen *Staphylococcus epidermidis* ve *Cutibacterium acnes* patojenleri ile ilişkili kapsül kontraktürü gelişimi ve ilgili histolojik bulguları

karşılaştırmayı amaçladık. Biyofilm tabakası üretme özelliği bulunan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 ve *Cutibacterium acnes* ATCC 6919 suşlarının daha kalın bir kapsül yapısına neden olduğunu tespit ettik.

İmplant etrafındaki bakteri sayısını azaltmaya yönelik önlemler bazı çalışmalarda kapsül kontraktürü oluşumunu oldukça azaltmıştır (6, 68, 88). İmplantın konulacağı cebin veya implantın antimikrobiyaller ile irrigasyonu yaygın olarak kullanılan bir stratejidir; ancak literatürde optimal irrigasyon çözümü konusunda kanıta dayalı bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda, antibiyotik ile irrigasyon ve salin ile irrigasyon arasında kapsül kontraktür oranında anlamlı bir fark bulunmamıştır (90, 91). Jacombs ve ark. biyofilm oluşumunun ve kapsül kontraktürünün önlenmesinde antibiyotik emdirilmiş meş etkinliğini incelemek için 5 domuza toplam 28 protez yerleştirmiştir. 28 implantın tümü, kapsül kontraktürü gelişmiş bir hastadan izole edilen *S. epidermidis* ile kontamine edilmiştir. 14 implanta 7-10 gün boyunca antibiyotik salınımı yapabilen meş yerleştirilmiş ve diğer 14'ü tedavisiz bırakılmıştır. Tedavi edilmeyen tüm implantlarda Baker III ve IV derece kapsül kontraktürü gelişmiştir. Palpasyon bulgularıyla elde edilen baker dereceleri, tonometri verileri ile de doğrulanmıştır (93). Kapsül kontraktürünün implantasyondan yıllar sonra olması, protez çevresinde subklinik enfeksiyona neden olan bakterilerin geç dönemde uzak bir odaktan transloke olabileceğini düşündürmüştür. Miller ve ark. çalışmalarında geç dönemde hematogen yolla bakteri translokasyonunun kapsül yapısındaki değişikliklerini incelemek için sıçanların sırtlarına silikon materyal implante etmişlerdir. İmplantasyondan 1 ay sonra intraperitoneal *Staphylococcus aureus* enjeksiyonu yapılan gruptan alınan kapsüllerde kalınlığın, inflamatuvar hücre oranının ve kollajen yoğunluğunun, kontrol grubu ve antibiyotik kullanılan tedavi grubuna göre daha fazla saptandığı tespit edilmiştir (103). Çalışmamızda konağın immünolojik savunması karşısında kapsül yapısında oluşacak histolojik değişiklikleri diğer değişkenlerden bağımsız olarak inceleyebilmek için antibiyotik/antiseptikli solüsyonlar kullanılmamıştır. Ayrıca karşılaştırdığımız bakteri türlerinin kullanılabilir antimikrobiyal solüsyonlar için duyarlılığı değişkenlik göstermektedir. İleride bizim çalışmamıza benzer olarak yapılacak çalışmalarda kullandığımız bakteri türlerinin antimikrobiyallere karşı patogenezi değerlendirilebilir.

Birçok çalışma implant kapsülündeki histolojik değişiklikleri ve bunların kapsül kontraktürü risk faktörleriyle ilişkisini araştırmıştır (104). Siggelkow ve ark. kapsül kontraktürü klinik derecelendirme skalası olan Baker skoru ve histolojik değişiklikleri ilişkilendirme amaçlı bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmada, klinik olarak kapsül kontraktürü belirtisi olmayan Baker 1-2 hastalardan çıkarılan kapsül dokusunun, Baker 3-4 olanlara göre anlamlı olarak daha ince olduğu saptanmıştır. İmplantları çevreleyen fibröz kapsülde histiyositik fenotipe değişken sayıda mononükleer hücrelerin baskın olduğu fark edilmiş ve kapsül kalınlığı implanta maruz kalınan süre ile ilişkilendirilmiştir. Ancak inflamasyon yoğunluğu ile kapsül kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir (105). Ji Ung ve ark.'nın sıçan modeli kullanarak kapsüller yapıyı incelediği çalışmada inflamatuvar hücre artışının, fibroblast proliferasyonuna ve sonunda daha yoğun kollajen içerikli kapsül oluşumuna yol açtığını vurgulanmıştır. İnflamatuvar hücrelerin ayırım yapılmadan birlikte değerlendirdiği bu çalışmada kapsül kontraktürü oluşumu, kapsül kalınlığı ile doğru orantılı olarak ilişkilendirilmiştir (106).

Bergman ve arkadaşları implantların yüzey yapısının ve subklinik enfeksiyonun kapsül kontraktürüne etkisini incelemişlerdir. Kontamine edilen grup için biyofilm tabakası üretme özelliğindeki *Staphylococcus epidermidis* suşu kullanılmıştır. Her bir deney hayvanına bir adet olmak üzere toplamda 80 adet silikon materyal implante edilmiştir. 20 adet poliüretan yapıda steril protez, 20 adet bakteri ile kontamine poliüretan protez, 20 adet pürtüklü yapıda steril protez ve 20 adet kontamine pürtüklü yapıda protez kullanılan 4 ayrı grup, implantasyondan 60 gün sonra değerlendirmiştir. İnflamatuvar hücrelerin incelemesinde histiyositlerin baskın olduğu tespit edilmiştir. Kontamine gruplarda inflamatuvar hücre yoğunluğunun, kontamine olmayan gruplara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Paralel miyofibril ve kapsül kalınlığının; bakteriyel kontaminasyon ile silikon materyallerinin implante edildiği gruplarda, steril silikon materyal kullanılan gruplara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular kapsül kontraktürü riski ile ilişkilendirilmiştir (101). Çalışmamızın süresi, protez implantasyonu ardından bakteriyel kontaminasyonun histolojik belirtilerini değerlendirebilmek için literatürle uyumlu olarak 60 gün olarak belirlendi. Bergmann'ın çalışmasında kullanılan miyofibril yapısını değerlendiren  $\alpha$ -SMA boyası çalışmamızda kullanılmamış olup karşılaştırma kısıtlı kalmıştır.

Kontamine gruplardaki inflamatuvar hücre sayısındaki artış ortak bulgudur. Histolojik incelememizde gruplar arasındaki makrofaj-histiyosit sayısı değerlendirmesinde anlamlı farklılıklar tespit edildi. Bergman ve ark. yaptığı çalışmada kontaminasyon ile histiyosit sayısında anlamlı farklılık oluşmaması, kullanılan poliüretan ve pürüklü yüzeylere karşı kontaminasyondan bağımsız olarak oluşan histiyosit sayısındaki artış olabilir. Poliüretan ve pürüklü yapıya karşı özellikle histiyositler olmak üzere subklinik enfeksiyondan bağımsız olarak oluşan inflamatuvar hücre cevabı, kontaminasyon ile oluşacak sitolojik farklılıkları gizlemiş olabilir. Çalışmamızda sadece düzgün yüzeyli silikon materyal kullandık ve böylelikle materyal yüzey özelliklerine bağlı inflamatuvar hücre artışın önüne geçmiş olduk. Bu sayede, farklı bakterilere bağlı oluşan kapsül yapısındaki sitolojik farklılıkları daha net değerlendirebildiğimizi düşünüyoruz.

Kapsül kontraktürünün sitolojik nedenleri üzerine yapılan çalışmalarda fibroblastlar ve makrofajlar, meme implantlarıyla ilgili fibrotik kapsül oluşumu sürecindeki ana hücreler olarak düşünülmüştür (107). Çalışmamızda inflamatuvar hücre sayıları; lenfosit-plazmositler, nötrofiller, makrofaj-histiyositler ve yabancı cisim dev hücresi olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Histolojik incelememizde biyofilm üreten *Staphylococcus epidermidis* ile kontamine silikonların kullanıldığı Grup 3'te, steril olan Grup 1'e ve biyofilm üretme özelliğinde olmayan *Staphylococcus epidermidis* ile kontamine Grup 2'ye göre makrofaj-histiyosit sayısı anlamlı olarak fazla bulundu (sırası ile  $p=0.001$  ve  $p=0.045$ ). Biyofilm üretebilen bakterilerin kullanıldığı Grup 3 ve Grup 4'te, bakteri kontaminasyonunun yapılmadığı Grup 1'e göre kapsül kalınlıkları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. (Sırası ile  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde biyofilm tabakası üreten bakteriler ile kontamine edilen silikon materyallerde, steril implant kullanılan gruplara göre kapsül kalınlığının fazla olduğu tespit edildi. Her iki bulgu birlikte değerlendirildiğinde biyofilm oluşumunun makrofaj sayısını artırarak kapsül kontraktürü oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülebilir. Makrofajların proinflamatuvar mediyatörlerle fibroblastların sayısını ve aktivasyonunu artırarak kollajen sentezine neden olabileceği ile ilgili yakın zamanda yapılan bir çalışmada HR2 (histamin-2 reseptör) antagonisti Roxatidin ile NF- $\kappa$ B ve p38/MAPK sinyal yolağını baskılanarak makrofaj aktivasyonunun inhibe edilebileceği, bu sayede dolaylı olarak antifibrozis etki

sağlanabileceği belirtilmiştir (108). Biyofilm oluşumunun ve bununla ilişkili olabilecek makrofaj sayısı artışının kapsül kontraktürü sürecine katkısının daha geniş çaplı çalışmalar ile araştırılması, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Mendes, sıçanlarda yaptığı bir çalışmada grupları *Staphylococcus epidermidis*in farklı konsantrasyonları ile kontamine etmiş ve bazı gruplara antimikrobiyal solusyon da ekleyerek inflamasyon farklılıklarını histolojik olarak incelemiştir. Sadece bakteriyel kontaminasyon yapılan, antimikrobiyal kullanılmayan gruplarda mononükleer hücrelerin, makrofajların, polimorf nükleer hücrelerin sayısının, antimikrobiyal kullanılan gruplara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Sadece bakteriyel kontaminasyon yapılan, antibiyotik kullanılmayan gruplarda dev hücre sayısının daha az olduğu tespit edilmiştir (109). Çalışmamızda dev hücre sayısının gruplara göre karşılaştırılmasında Grup 1 için ortalama 0.8; Grup 2 için 0.2; Grup 3 için 0.4; Grup 4 için ise 0,3 ortalama değer elde edilmiştir. Bakteriler ile kontamine materyallerin kullanıldığı gruplarda görülen dev hücre yoğunluğunun kontamine olmayan gruba kıyasla daha az oluşu benzer çalışma ile ortak bir bulgumuzdur. Ancak çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ( $p=0,381$ ).

Histolojik olarak kapsül yapısındaki vasküler yoğunluğun kontraktür ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda fikir birliği mevcut değildir. Rubino ve ark. 2001'de dokulu implantlar kullanılmış, kontraktürü olan ve olmayan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada kontraktürü olmayan kapsüllerin kontraktürü olanlardan daha ince ve daha az vaskülarize olduğunu bildirmiştir. Rubino'nun çalışması, vaskülarizasyon işlevinin belirsiz olduğunu ileri sürerek, bunun kapsül kontraktürünün gelişimi ve büyümesi için gerekli bir faktör olduğunu varsayar (110). Sıçanlarda silikon implantları çevresindeki kapsül yapısını inceleyen Vieira ve ark. ise VEGF tarafından indüklenen yüksek vaskülarizasyonun daha kalın kapsülle sonuçlandığını, ancak kapsüller kalınlık artışının kollajenöz olmayan doku tabakasındaki bir artıştan kaynaklanacağını düşünmüştür. Sonuç olarak, dokuların ne kadar vaskülarize olursa, o kadar az fibrozis gelişebileceğini ve dolayısıyla kapsül kontraktürü gelişme olasılığının o kadar düşük olduğunu belirtmiştir (111). Çalışmamızda vasküler yoğunluk açısından bakteriyel kontaminasyon yapılan gruplar ve steril grup arasında

anlamli bir bulgu tespit edilememiştir. ( $p=0,286$ ) Kapsül kontraktürü riskinin artışı düşünörecekle bir bulgu olan kapsül kalınlığı analizleri ile vasküler yoğunluk analizleri birlikte değlerlendirildiğinde korelasyon tespit edilmedi.

Meme implantlarından izole edilen *Cutibacterium acnes* biyofilm oluşturabilen, gram pozitif, anaerobik olmasına rağmen aerobik ortamlara da dirençli bir mikroorganizmadır. Kapsül kontraktürüne uğramış meme implantlarında yüksek metabolik aktivite gösterebildiğı belirlenmiştir (112). İmplant materyallerinde biyofilm tabakası oluşturabilen ve subklinik enfeksiyona yol açan bu patojen daha önceden kapsül kontraktürünün araştırıldığı hayvan çalışmalarında bildiğimiz kadarıyla kullanılmamıştır. Benzer çalışmalarda kullanılmayan bu bakteriyi ilk kez kullanarak kapsül kontraktürünün etyopatogenezi araştırılan literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Çalışmamız; biyofilm üretme özelliğı bulunan iki bakteri olan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 ve *Cutibacterium acnes* ATCC 6919 bakterileri ile kontaminasyonun, daha kalın bir peri-prostetik kapsül oluşumuna yol açtığını ortaya koymuştur. Biyofilm tabakası üretme özelliğı bulunan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 suşu ile kontamine edilen implant materyali etrafında, diğere bakteriler ile kontamine edilen gruplara ve steril gruba göre daha fazla sayıda makrofaj-histiyosit tespit edilmiştir. İmplant materyali çevresinde oluşan, kontraktür ile sonuçlanabilecek kapsül yapısını engellemek için; biyofilm tabakası oluşturabilen *Staphylococcus epidermidis* ve *Cutibacterium acnes* patojenlerinin implanta yapışmasını önleyici yüzeyler geliştirilerek üretilmiş implant materyalleri, bu patojenler için bakterisidal özellikte olan antimikrobikler ve veya protez çevresinde lokal olarak makrofaj aktivasyonun baskılanmasını sağlayacak immunmodölatör ilaçların uzun süreli salınımını yapabilen implantlar üzerine çalışmalar yapılmalıdır. İmplant çevresinde oluşan makrofaj-histiyosit yanıtının engellenmesi, muhtemel kontraksiyon ile ilişkili olabilecek kapsül kalınlık artışının önlenmesini sağlayabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme büyütme ve rekonstrüksiyonu sonrası gelişen kapsül kontraktürü etyopatogenizi yeterince aydınlatılamamış bir komplikasyondur. Literatürdeki araştırmalar kapsül kontraktür gelişimini subklinik enfeksiyon, biyofilm oluşumu gibi unsurlar ile ilişkilendirmiştir. Kapsül kontraktürü bu oluşumlara verilen inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak görülmektedir.

Bu çalışmada kapsül kontraktürü ile ilişkilendirilmiş mikroorganizmaların ve biyofilm tabakasının kapsül dokusunda oluşturduğu histolojik değişiklikler değerlendirilmiştir. Biyofilm tabakası ve makrofaj-histiyosit cevabı, kapsül kontraktürünü düşündürecek bir histopatolojik bulgu olan kapsül kalınlığının artışı ile ilişkili en önemli sitolojik bulgudur. Biyofilm tabakası üretme özelliği bulunan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 ve *Cutibacterium acnes* ATCC 6919 patojenlerinin implant çevresine yerleşmesi, kapsül kalınlık artışına neden olmaktadır.

Kapsül kontraktürünün önlenmesi ve tedavi edilmesi için geniş çaplı moleküler düzeyde araştırmalar yapılmalıdır. Makrofaj-histiyosit aktivasyonunun ve biyofilm tabakası ile ilişkisinin incelenmesi; mikroorganizmaların prostetik materyaller ile adezyonunu engelleyecek, çevre dokuda biyofilm tabakası üretebilen *Staphylococcus epidermidis* ve *Cutibacterium acnes* bakterileri için uzun süreli bakterisidal ortam sağlayabilecek implantların üretimi, bu komplikasyonun önlenmesinde önemli bir adım olacaktır. İleride yapılacak çalışmalar ile kapsül kontraktürü nedeniyle çıkarılan meme implantlarındaki biyofilm tabakasından üretilen diğer mikroorganizmalar da dahil edilerek sürecin etyopatogenezine katkıda bulunulabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Bachour Y. Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going?. *Aesthetic Plast Surg.* 2021;45(3):1328-1337. doi:10.1007/s00266-021-02141-6
2. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ 3rd. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med.* 1997;336(10):677-682. doi:10.1056/NEJM199703063361001
3. Egeberg A, Sørensen JA. The impact of breast implant location on the risk of capsular contraction. *Ann Plast Surg* 2016; 77(2):255–259. doi:10.1097/SAP.0000000000000227
4. 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;36(3):297-309. doi:10.1093/asj/sjv177
5. Suseela BB, Thiruvoth FM, Penumadu P, Chittoria RK, Mohapatra DP, Kumar SH. An Alternative Method of Breast Implant Insertion. *Aesthet Surg J.* 2016;36(9):NP287-NP288. doi:10.1093/asj/sjw098
6. Adams WP Jr. Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed?. *Clin Plast Surg.* 2009;36(1):119-vii. doi:10.1016/j.cps.2008.08.007
7. Schreml S, Heine N, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Bacterial colonization is of major relevance for high-grade capsular contracture after augmentation mammoplasty. *Ann Plast Surg.* 2007;59(2):126-130. doi:10.1097/01.sap.0000252714.72161.4a
8. Dobke M, Hauch A, Crowley J. Subclinical Infection of the Silicone Breast Implant Surface as a Possible Cause of Capsular Contracture: A Follow-Up. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(4):1148-1150. doi:10.1007/s00266-020-01769-0
9. Czerny V. Plastic replacement of the breast with a lipoma. *Chir Kong Verhandl.* 1895;2:216.
10. Longacre JJ. Surgical reconstruction of the flat discoid breast. *Plast reconstr surg.* 1956;17:358–66.
11. Uchida J. Clinical application of crosslinked dimethyl polysiloxane, restoration of breast, cheeks, atrophy of infantile paralysis, funnel-shaped chest etc. *Jpn J Plast Reconstr Surg.* 1961;4:303.

12. Cronin, T., Augmentation mammoplasty: A new “natural feel” prosthesis., in Transactions of the Third International Congress of Plastic and Reconstructive Surgery 1964, Excerpta Medica: Amsterdam.
13. Atagi, T., Alloplastic materials, in Plastic Surgery, S. Mathes, Editor 2006, Saunders-Elsevier. p. 745.
14. Breitbart, A., Implant Materials, in Grabb & Smith's Plastic Surgery, C.H. Thorne, Editor 2010, Lippincott Williams & Wilkins. p. 58-65.
15. Oymak, O., Silikonun kimyasal yapısı, protez çeşitleri, kapsül, in Meme Protezleri ve Silikon 1992, OPC: İstanbul. p. 9-77.
16. Cunningham B. The Mentor Core Study on Silicone MemoryGel Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7 Suppl 1):19S-29S. doi:10.1097/01.prs.0000286574.88752.04
17. Stevens WG, Harrington J, Alizadeh K, et al. Five-year follow-up data from the U.S. clinical trial for Sientra's U.S. Food and Drug Administration-approved Silimed® brand round and shaped implants with high-strength silicone gel. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:973–981
18. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(1 Suppl):12S-17S. doi:10.1097/PRS.0000000000000348
19. Yager JS, Chaglassian T. Polyester as a bioimplantable material. *Ann Plast Surg.* 1998;40(5):502-505. doi:10.1097/00000637-199805000-00010
20. Spear SL, Elmaraghy M, Hess C. Textured-surface saline-filled silicone breast implants for augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(4):1542-1554.
21. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. *Clin Plast Surg.* 2009;36(1):1-v. doi:10.1016/j.cps.2008.08.001
22. Hartley, J.H., Specific applications of the double lumen prosthesis. *Clin Plast Surg.* 1976. 3(2): p. 247-63.
23. Ellenberg, A.H., Steroids in breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1983. 71(2): p. 282-3.
24. Cronin TD, Greenberg RL. Our experiences with the silastic gel breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg.* 1970;46:1–7
25. Legrand AP, Marinov G, Pavlov S, et al. Degenerative mineralization in the fibrous capsule of silicone breast implants. *J Mater Sci Mater Med.* 2005;16(5):477-485. doi:10.1007/s10856-005-6989-0
26. Thomsen JL, Christensen L, Nielsen M, et al. Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast

- protheses. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(1):38-41. doi:10.1097/00006534-199001000-00007
27. Ashley FL. Further studies on the natural-Y breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg.* 1972;49(4):414-419. doi:10.1097/00006534-197204000-00009
  28. Ramachandran K. Breast augmentation. *Indian J Plast Surg.* 2008;41(Suppl):S41-S47.
  29. Hester TR Jr, Ford NF, Gale PJ, et al. Measurement of 2,4-toluenediamine in urine and serum samples from women with Mème or Replicon breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(5):1291-1298. doi:10.1097/00006534-199710000-00035
  30. Chan SC, Birdsell DC, Gradeen CY. Urinary excretion of free toluenediamines in a patient with polyurethane-covered breast implants. *Clin Chem.* 1991;37(12):2143-2145.
  31. de la Peña-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Back to the future: a 15-year experience with polyurethane foam-covered breast implants using the partial-subfascial technique. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(2):331-338. doi:10.1007/s00266-011-9826-5
  32. Danino AM, Basmacioglu P, Saito S, et al. Comparison of the capsular response to the Biocell RTV and Mentor 1600 Siltex breast implant surface texturing: a scanning electron microscopic study. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108(7):2047-2052. doi:10.1097/00006534-200112000-00032
  33. Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(2):327e-337e. doi:10.1097/PRS.0b013e31823aeacf
  34. Cheriyan T, Guo L, Orgill DP, Padera RF, Schmid TM, Spector M. Lubricin in human breast tissue expander capsules. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012;100(7):1961-1969. doi:10.1002/jbm.b.32763
  35. Ginsbach G, Busch LC, Kühnel W. The nature of the collagenous capsules around breast implants; light and electron microscopic investigations. *Plast Reconstr Surg.* 1979;64(4):456-464. doi:10.1097/00006534-197910000-00004
  36. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, et al. Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(1):275-284. doi:10.1097/01.prs.0000264398.85652.9a
  37. Shin BH, Kim BH, Kim S, Lee K, Choy YB, Heo CY. Silicone breast implant modification review: overcoming capsular contracture. *Biomater Res.* 2018;22:37. Published 2018 Dec 20. doi:10.1186/s40824-018-0147-5

38. Baker JL Jr, Chandler ML, LeVier RR. Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants. *Plast Reconstr Surg*. 1981;68(6):905-912. doi:10.1097/00006534-198112000-00010
39. Brand KG. Foam-covered mammary implants. *Clin Plast Surg*. 1988;15(4):533-539.
40. Handel N, Jensen JA, Black Q, Waisman JR, Silverstein MJ. The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96(7):1521-1533. doi:10.1097/00006534-199512000-00003
41. Safran T, Nepon H, Chu CK, et al. Current Concepts in Capsular Contracture: Pathophysiology, Prevention, and Management. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):189-197. doi:10.1055/s-0041-1731793
42. Baker Jr JL: Augmentation mammoplasty. In: Owsley Jr JQ, Peterson RA, editors. *Symposium on Aesthetic Surgery of the Breast*. St Louis: Mosby; 1979.
43. Gylbert LO. Applanation tonometry for the evaluation of breast compressibility. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1989;23(3):223-229. doi:10.3109/02844318909075122
44. Hoflehner, H., Pierer, G., Ratschek, M., Rehak, P., Scharnag, E. Subjective and objective assessment of capsular contracture: Results obtained with textured silicone implants and histological correlation. *European Journal of Plastic Surgery* 17 (1994): 69-74.
45. Zahavi A, Sklair ML, Ad-El DD. Capsular contracture of the breast: working towards a better classification using clinical and radiologic assessment. *Ann Plast Surg*. 2006;57(3):248-251. doi:10.1097/01.sap.0000221614.32176.9a
46. Cairns TS, de Villiers W. Capsular contracture after breast augmentation--a comparison between gel- and saline-filled prostheses. *S Afr Med J*. 1980;57(23):951-953.
47. Reiffel RS, Rees TD, Guy CL, Aston SJ. A comparison of capsule formation following breast augmentation by saline-filled or gel-filled implants. *Aesthetic Plast Surg*. 1983;7(2):113-116. doi:10.1007/BF01571115
48. Chang L, Caldwell E, Reading G, Wray RC Jr. A comparison of conventional and low-bleed implants in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1992;89(1):79-82.
49. Jarrett JR, Cutler RG, Teal DF. Subcutaneous mastectomy in small, large, or ptotic breasts with immediate submuscular placement of implants. *Plast Reconstr Surg*. 1978;62(5):702-705. doi:10.1097/00006534-197811000-00006
50. Puckett CL, Croll GH, Reichel CA, Concannon MJ. A critical look at capsule contracture in subglandular versus subpectoral mammary

- augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 1987;11(1):23-28. doi:10.1007/BF01575478
51. Biggs TM, Yarish RS. Augmentation mammoplasty: retropectoral versus retromammary implantation. *Clin Plast Surg.* 1988;15(4):549-555.
  52. Shen Z, Chen X, Sun J. A comparative assessment of three planes of implant placement in breast augmentation: a Bayesian analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019;72(12):1986–1995.
  53. Gutowski KA, Mesna GT, Cunningham BL. Saline-filled breast implants: a Plastic Surgery Educational Foundation multicenter outcomes study. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(4):1019-1027. doi:10.1097/00006534-199709001-00028
  54. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(2):303-306. doi:10.1007/s00266-007-9061-2
  55. Courtiss EH, Goldwyn RM, Anastasi GW. The fate of breast implants with infections around them. *Plast Reconstr Surg.* 1979;63(6):812-816.
  56. Li S, Chen L, Liu W, Mu D, Luan J. Capsular Contracture Rate After Breast Augmentation with Periareolar Versus Other Two (Inframammary and Transaxillary) Incisions: A Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(1):32-37. doi:10.1007/s00266-017-0965-1
  57. Vazquez B, Given KS, Houston GC. Breast augmentation: a review of subglandular and submuscular implantation. *Aesthetic Plast Surg.* 1987;11(2):101-105. doi:10.1007/BF01575494
  58. Zhai P, Wu Y, Yang D, Ma W, Zhai Y, Xie H. A systematic review and meta-analysis of capsular contracture rate after breast augmentation with textured and smooth breast prostheses. *Gland Surg.* 2022 Jan;11(1):166-174. doi: 10.21037/gS-21-835. PMID: 35242678; PMCID: PMC8825532.
  59. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(2):95-108. doi:10.1038/nrmicro821
  60. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in Implant Infections: Its Production and Regulation. *The International Journal of Artificial Organs.* 2005;28(11):1062-1068. doi:10.1177/039139880502801103
  61. Arciola CR, Campoccia D, Speziale P, Montanaro L, Costerton JW. Biofilm formation in Staphylococcus implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials.* 2012;33(26):5967-5982. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.05.031

62. Pajkos A, Deva AK, Vickery K, Cope C, Chang L, Cossart YE. Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(5):1605-1611. doi:10.1097/01.PRS.0000054768.14922.44
63. Dobke MK, Svahn JK, Vastine VL, Landon BN, Stein PC, Parsons CL. Characterization of microbial presence at the surface of silicone mammary implants. *Ann Plast Surg.* 1995;34(6):563-571. doi:10.1097/00000637-199506000-00001
64. Rieger UM, Pierer G, Lüscher NJ, Trampuz A. Sonication of removed breast implants for improved detection of subclinical infection. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(3):404-408. doi:10.1007/s00266-009-9333-0
65. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(3):835-842. doi:10.1097/PRS.0b013e3181e3b456
66. Shah Z, Lehman JA Jr, Tan J. Does infection play a role in breast capsular contracture?. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(1):34-42. doi:10.1097/00006534-198107000-00007
67. Virden CP, Dobke MK, Paul Stein, Lowell Parsons C, Frank DH. Subclinical Infection of the Silicone Breast Implant Surface as a Possible Cause of Capsular Contracture. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(4):1141-1147. doi:10.1007/s00266-020-01816-w
68. Deva AK, Adams WP Jr, Vickery K. The role of bacterial biofilms in device-associated infection. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:13191328.
69. Sauer K, Stoodley P, Goeres DM, et al. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(10):608-620. doi:10.1038/s41579-022-00767-0
70. Heilmann C, Schweitzer O, Gerke C, Vanittanakom N, Mack D, Götz F. Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Mol Microbiol.* 1996;20(5):1083-1091. doi:10.1111/j.1365-2958.1996.tb02548.x
71. Tormo MÁ, Knecht E, Götz F, Lasa I, Penadés JR. Bap-dependent biofilm formation by pathogenic species of *Staphylococcus*: evidence of horizontal gene transfer?. *Microbiology (Reading).* 2005;151(Pt 7):2465-2475. doi:10.1099/mic.0.27865-0
72. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3281-3290. doi:10.1128/JCM.37.10.3281-3290.1999

73. Metzinger SE, Homsy C, Chun MJ, Metzinger RC. Breast Implant Illness: Treatment Using Total Capsulectomy and Implant Removal. *Eplasty*. 2022;22:e5. Published 2022 Mar 16.
74. G., Tunney M.M., Patrick S., Gorman S.P., Nixon J.R. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials*. 2003;24:3221–3227.
75. Bayston R, Ashraf W, Barker-Davies R, et al. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* on biomaterials in vitro and in vivo: impact on diagnosis and treatment. *J Biomed Mater Res A*. 2007;81(3):705-709. doi:10.1002/jbm.a.31145
76. Rieger UM, Mesina J, Kalbermatten DF, et al. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. *Br J Surg*. 2013;100(6):768-774. doi:10.1002/bjs.9084
77. Rieger UM, Djedovic G, Pattiss A, et al. Presence of Biofilms on Polyurethane-Coated Breast Implants: Preliminary Results. *J Long Term Eff Med Implants*. 2016;26(3):237-243. doi:10.1615/JLongTermEffMedImplants.2016016851
78. Washer LL, Gutowski K. Breast implant infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;261:111-125.
79. Macadam SA, Mehling BM, Fanning A, et al. Nontuberculous mycobacterial breast implant infections. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(1):337-344. doi:10.1097/01.prs.0000244924.61968.d2
80. Vinh DC, Rendina A, Turner R, Embil JM. Breast implant infection with *Mycobacterium fortuitum* group: report of case and review. *J Infect*. 2006;52(3):e63-e67. doi:10.1016/j.jinf.2005.07.004
81. Del Pozo JL, Tran NV, Petty PM, et al. Pilot study of association of bacteria on breast implants with capsular contracture. *J Clin Microbiol*. 2009;47(5):1333-1337. doi:10.1128/JCM.00096-09
82. Bryers JD. Medical biofilms. *Biotechnol Bioeng*. 2008;100(1):1-18. doi:10.1002/bit.21838
83. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual review of materials research*. 2001;31:30.
84. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*. 1997;14:216-248. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x

85. Van De Water L, Varney S, Tomasek JJ. Mechanoregulation of the Myofibroblast in Wound Contraction, Scarring, and Fibrosis: Opportunities for New Therapeutic Intervention. *Advances in wound care*. 2013;24:122-141.
86. Switalski LM, Patti JM, Butcher W, Gristina AG, Speziale P, Höök M. A collagen receptor on *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with septic arthritis mediates adhesion to cartilage. *Mol Microbiol*. 1993;7(1):99-107. doi:10.1111/j.1365-2958.1993.tb01101.x
87. Talay SR, Valentin-Weigand P, Jerlstrom PG, Timmis KN, Chhatwal GS. Fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes*: sequence of the binding domain involved in adherence of streptococci to epithelial cells. *Infect Immun*. 1992;609:3837-3844.
88. Giordano S, Peltoniemi H, Lilius P, Salmi A. Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study. *Aesthet Surg J*. 2013;33(5):675-680. doi:10.1177/1090820X13491490
89. Adams WP Jr, Conner WC, Barton FE Jr, Rohrich RJ. Optimizing breast-pocket irrigation: the post-betadine era. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(6):1596-1601. doi:10.1097/00006534-200105000-00049
90. Pfeiffer P, Jørgensen S, Kristiansen TB, Jørgensen A, Hölmich LR. Protective effect of topical antibiotics in breast augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Aug;124(2):629-634. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181addc68. PMID: 19644284.
91. Drinane JJ, Kortes MJ, Bergman RS, Folkers BL. Evaluation of Antibiotic Irrigation Versus Saline Irrigation in Reducing the Long-Term Incidence and Severity of Capsular Contraction After Primary Augmentation Mammoplasty. *Ann Plast Surg*. 2016 Jan;77(1):32-6. doi: 10.1097/SAP.0000000000000302. PMID: 25144414.
92. Adams WP Jr, Culbertson EJ, Deva AK, R Magnusson M, Layt C, Jewell ML, Mallucci P, Hedén P. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42,000 Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Sep;140(3):427-431. doi: 10.1097/PRS.0000000000003575. PMID: 28841597.
93. Jacombs A, Allan J, Hu H, Valente PM, Wessels WL, Deva AK, Vickery K. Prevention of biofilm-induced capsular contracture with antibiotic-impregnated mesh in a porcine model. *Aesthet Surg J*. 2012 Sep;32(7):886-91. doi: 10.1177/1090820X12455429. PMID: 22942116.
94. Bastos EM, Neto MS, Alves MT, et al. Histologic analysis of zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants. *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31(5):559-565. doi:10.1007/s00266-006-0257-7



95. Burkhardt BR, Fried M, Schnur PL, Tofield JJ. Capsules, infection, and intraluminal antibiotics. *Plast Reconstr Surg*. 1981;68(1):43-49. doi:10.1097/00006534-198107000-00010
96. Burkhardt BR, Dempsey PD, Schnur PL, Tofield JJ. Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg*. 1986;77(6):919-932.
97. Goossens H. Antibiotic resistance and policy in Belgium. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 2000;62(5):439-469.
98. Carlesimo B, Cigna E, Fino P, Rusciani A, Tariciotti F, Staccioli S. Antibiotic therapy of transaxillary augmentation mammoplasty. *In Vivo*. 2009;23(2):357-362.
99. Walker JN, Pinkner CL, Pinkner JS, Hultgren SJ, Myckatyn TM. The Detection of Bacteria and Matrix Proteins on Clinically Benign and Pathologic Implants. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(2):e2037. Published 2019 Feb 8. doi:10.1097/GOX.0000000000002037
100. Bachour Y, Poort L, Verweij SP, et al. PCR Characterization of Microbiota on Contracted and Non-Contracted Breast Capsules. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(4):918-926. doi:10.1007/s00266-019-01383-9
101. Bergmann PA, Tamouridis G, Lohmeyer JA, et al. The effect of a bacterial contamination on the formation of capsular contracture with polyurethane breast implants in comparison with textured silicone implants: an animal study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(10):1364-1370. doi:10.1016/j.bjps.2014.05.040
102. Kossovsky N, Hegggers JP, Parsons RW, Robson MC. Acceleration of capsule formation around silicone implants by infection in a guinea pig model. *Plast Reconstr Surg*. 1984;73(1):91-98. doi:10.1097/00006534-198401000-00021
103. Miller KE, Hontanilla B, Cabello A, Marre D, Armendariz L, Leiva J. The effect of late infection and antibiotic treatment on capsular contracture in silicone breast implants: A rat model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(1):70-76. doi:10.1016/j.bjps.2015.08.027
104. Larsen A, Rasmussen LE, Rasmussen LF, et al. Histological Analyses of Capsular Contracture and Associated Risk Factors: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2021;45(6):2714-2728. doi:10.1007/s00266-021-02473-3
105. 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. doi:10.1016/s0142-9612(02)00429-5

106. Park JU, Ham J, Kim S, et al. Alleviation of capsular formations on silicone implants in rats using biomembrane-mimicking coatings. *Acta Biomater.* 2014;10(10):4217-4225. doi:10.1016/j.actbio.2014.07.007
107. Kuriyama E, Ochiai H, Inoue Y, et al. Characterization of the Capsule Surrounding Smooth and Textured Tissue Expanders and Correlation with Contracture. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(7):e1403. Published 2017 Jul 25. doi:10.1097/GOX.0000000000001403
108. Ji L, Wang T, Tian L, Song H, Gao M. Roxatidine inhibits fibrosis by inhibiting NF- $\kappa$ B and MAPK signaling in macrophages sensing breast implant surface materials. *Mol Med Rep.* 2020;21(1):161-172. doi:10.3892/mmr.2019.10815
109. Mendes PR, Bins-Ely J, Lima EA, Vasconcellos ZA, d'Acampora AJ, Neves RD. Histological study on acute inflammatory reaction to polyurethane-coated silicone implants in rats. *Acta Cir Bras.* 2008;23(1):93-101. doi:10.1590/s0102-86502008000100015
110. Rubino C, Mazzarello V, Farace F, et al. Ultrastructural anatomy of contracted capsules around textured implants in augmented breasts. *Ann Plast Surg.* 2001;46(2):95-102. doi:10.1097/00000637-200102000-00001
111. Vieira VJ, d'Acampora AJ, Marcos ABW, et al. Vascular endothelial growth factor overexpression positively modulates the characteristics of periprosthetic tissue of polyurethane-coated silicone breast implant in rats. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):1899-1910. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f446d5
112. Latorre MC, Alcalá L, Castellano M, et al. The role of biofilm production in *Cutibacterium acnes* strains isolated from breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022;75(5):1765-1779. doi:10.1016/j.bjps.2021.08.014