

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM
DALI

NİASİN'İN KAPSÜLER KONTRAKTÜR OLUŞUMU ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Şükriye Beyza GENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Burçin ACUNER

ZONGULDAK
2025

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM
DALI

NİASİN'İN KAPSÜLER KONTRAKTÜR OLUŞUMU ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Şükriye Beyza GENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Burçin ACUNER

ZONGULDAK
2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki bilgi ve deneyimiyle bana ilham veren, bugünlere gelmemde büyük emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. A. Eksal KARGI'ya en içten şükranlarımı sunarım.

Tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Burçin ACUNER'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve yönlendirmeleriyle gelişimime katkı sunduğu, her zaman destekleyici yaklaşımıyla yanımda olduğu için sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında histopatolojik değerlendirmelerde desteklerini esirgemeyen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Emre IŞIK hocama teşekkür ederim.

İstatistiksel analiz sürecinde katkılarını sunan, Biyoistatistik bölümünden değerli hocamız Dr. Öğr. Üyesi Füzünan KÖKTÜRK'e minnettarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik pratiğimi geliştirmemde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan kıymetli kıdemlilerim Dr. Emrah IŞIKTEKİN, Dr. Gizem TÜRK ve Dr. Merve TORUN KARADERE'ye teşekkür ederim.

Zorlu uzmanlık sürecini birlikte göğüslediğim, tez sürecimde bana moral ve destek olan değerli yol arkadaşlarım Dr. Oğuzhan DURMUŞ ve Dr. Onur Alp KARAKAŞ'a içtenlikle teşekkür ederim.

İyi ve kötü hiçbir günümde beni yalnız bırakmayan, bu yolda bana daima destek olan arkadaşım Dr. Sümeyye KARAPINAR KURT'a varlığı için teşekkür ederim.

Deney sürecinde özveriyle yardımlarıyla büyük katkı sağlayan ekip arkadaşım Dr. Barış Taştan'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde birlikte uyum içinde çalıştığım, varlıklarıyla motivasyonumu artıran, desteğini her daim hissettiğim sevgili ekip arkadaşlarıma ve tüm yoldaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

Ve elbette... Hayatımın her anında yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren canım annem, babam ve kardeşime, bu yolculukta beni bir gün bile yalnız bırakmadıkları için kalpten teşekkür ederim. Sizlerin desteği olmasaydı bu başarı mümkün olmazdı.

Zonguldak 2025

Dr. Şükriye Beyza GENÇ

ÖZET

Şükriye Beyza GENÇ, Niasin'in Kapsüler Kontraktür Oluşumu Üzerine Etkileri, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpa Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2025.

Giriş: Kapsül kontraktürü, meme implant cerrahisi sonrasında sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri olup; gelişiminde kronik inflamasyon, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu rol oynamaktadır. Niasin (Vitamin B3, Nikotinik asit); anti-inflamatuar, antioksidan ve antifibrotik özellikleriyle dikkat çekmesine rağmen, literatürde implant çevresindeki kapsüler yanıt üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, silikon implant çevresinde kapsüler kontraktür gelişiminde antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik özellikleriyle bilinen niasinin etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu deneysel çalışmada, on aylık yirmi dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Hayvanların interskapular bölgesine steril koşullarda düz yüzeyli silikon implant yerleştirildi. Kontrol grubuna tedavi uygulanmazken, deney grubuna 12 hafta boyunca oral yolla 780 mg/kg/gün dozunda niasin verildi. Süre sonunda implant ve çevre dokular çıkarılarak histopatolojik incelemeye alındı. Kapsül kalınlığı, inflamasyon, hemosiderin birikimi ve yabancı cisim tipi dev hücre varlığı H&E boyama ile; kollajen organizasyonu ve fibrozis Masson-Trikrom boyama ile; miyofibroblast yoğunluğu ise α -SMA immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. Veriler Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri ile analiz edildi ($p<0.05$).

Bulgular: Niasin uygulanan grupta kapsül kalınlığı, yabancı cisim tipi dev hücre varlığı, kollajen dizilimi, fibrozis derecesi ve α -SMA yoğunluğu gibi parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0.05$) Buna karşılık, inflamasyon ve hemosiderin birikimi yönünden her ne kadar anlamlı bir azalma eğilimi görülse de, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Sonuç: Niasin uygulaması, silikon implant etrafında gelişen kapsüler doku yanıtını modüle ederek kapsül kalınlığını ve fibrotik yanıtı azaltmıştır. Elde edilen bulgular, niasinin anti-inflamatuar, antioksidan ve antifibrotik özellikleri sayesinde kapsüler kontraktür oluşumunu önlemede veya azaltmada potansiyel olarak etkili olabileceğini

göstermektedir. Bu doğrultuda, niasin gelecekte kapsüler kontraktürün önlenmesi amacıyla kullanılabilir umut vadeden bir ajan olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: *Kapsüler kontraktür, silikon implant, niasin, TGF- β , fibrozis, myofibroblast, inflamasyon.*



ABSTRACT

Şükriye Beyza GENÇ, The Effects of Niacin on Capsular Contracture Formation, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Medical Specialization Thesis, Zonguldak, 2025.

Introduction: Capsular contracture is a common complication following breast implant surgery, with chronic inflammation, fibrosis, and foreign body reaction playing key roles in its development. Although niacin (Vitamin B3, nicotinic acid) is known for its anti-inflammatory, antioxidant, and antifibrotic properties, no studies in the current literature have evaluated its effects on capsular response surrounding implants.

Objective: This study aimed to investigate the effects of niacin, known for its anti-inflammatory, antioxidant, and antifibrotic characteristics, on the development of capsular contracture around silicone implants.

Materials and Methods: Twenty 10-month-old female Wistar Albino rats were used in this experimental study. Smooth-surfaced silicone implants were placed in the interscapular region of the animals under sterile conditions. The control group received no treatment, while the experimental group was administered oral niacin at a dose of 780 mg/kg/day for 12 weeks. At the end of the study period, the implants and surrounding tissues were excised and subjected to histopathological examination. Capsule thickness, inflammation, hemosiderin accumulation and presence of foreign body-type giant cells were evaluated using Hematoxylin & Eosin staining; collagen organization and fibrosis were assessed using Masson's Trichrome staining; and myofibroblast density was evaluated through α -SMA immunohistochemical staining. Data were analyzed using the Mann-Whitney U and Chi-square tests ($p < 0.05$).

Results: In the niacin-treated group, statistically significant differences were observed in parameters such as capsule thickness, presence of foreign body-type giant cells, collagen alignment, fibrosis grade, and α -SMA density ($p < 0.05$). Although a reduction trend was noted in inflammation and hemosiderin accumulation, the differences were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Niacin administration modulated the capsular tissue response surrounding the silicone implant by reducing capsule thickness and fibrotic reaction. These findings suggest that niacin, through its anti-inflammatory, antioxidant, and antifibrotic properties, may have potential efficacy in preventing or mitigating capsular contracture. Accordingly, niacin may be considered a promising agent for the future prevention of capsular contracture.

Keywords: *Capsular contracture, silicone implant, niacin, TGF- β , fibrosis, myofibroblast, inflammation.*



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xvi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme ve İmplantlar	3
2.1.1. Tanım ve Etiyoloji	3
2.1.2. Meme İmplantlarının Tarihçesi	4
2.1.3. Meme implantlarının tipleri	5
2.1.4. Meme İmplantlarında Kullanılan Dolgu Malzemesi	6
2.1.5. Meme İmplantlarının Şekli	9
2.1.6. Meme İmplantlarının Yüzeyi	10
2.1.7. Meme Ölçümü ve İmplant Seçimi	13
2.1.8. İmplant İçin Pozisyon Seçimi	14
2.1.9. İmplant Yerleştirme İçin İnsizyon Seçimi	15
2.2. İmplantlı Meme Büyütme Komplikasyonları	16
2.3. Kapsül Kontraktürü	20
2.3.1. Kontraktür Oluşumu	20
2.3.2. Kontraktür Etiyopatogenezi	21
2.3.3. Kapsüler Kontraktürün Etiyolojisi	24
2.3.4. Kapsüler kontraktürün klinik etkileri	26
2.3.5. Kapsüler Kontraktürü Histolojisi	31
2.3.6. Kapsüler Kontraktürü Yönetimi	32
2.4. NİASİN (B3 Vitamini)	34

2.4.1. Tarihçe	34
2.4.2. Kimyasal Yapısı	35
2.4.3. Fizyolojik Rolü	36
2.4.4. Besinsel Kaynakları	37
2.4.5. Niasin Eksikliği	38
2.4.6. Tedavide Kullanımı	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Denekler	43
3.2. Deneyin Protokolü	45
3.2.1. İşlem Öncesi Hazırlık ve Anestezi	45
3.2.2. Silikon Blokların Hazırlanması	46
3.2.3. Cerrahi Sahanın Hazırlanması ve İmplantların Yerleştirilmesi	48
3.2.4. Niasin (B3 Vitamini) Tedavisi	52
3.2.5. Örneklerin Alınması ve Çalışmanın Sonlandırılması	54
3.3. Deneyin Değerlendirme Metotları	56
3.3.1. Makroskopik Değerlendirme	56
3.3.2. Histopatolojik İncelemeler	56
3.3.3. İstatistiksel Değerlendirme	58
4. BULGULAR	59
4.1. Makroskopik Bulgular	59
4.2. Histopatolojik Bulgular	59
4.2.1. Hematoksilen – Eozin ile değerlendirme	59
4.2.2. Masson Trikrom ile değerlendirme	63
4.2.3. α -Düz Kas Aktin İmmünohistokimyasal Boyama	65
4.3. İstatistiksel Bulgular	66
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	84
7. KAYNAKLAR	85

8. EKLER	97
Ek 1: Etik Kurul Kararı	97



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
AABS	Anti-adezyon Bariyer Solüsyonu
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADM	Aselüler Dermal Matris
ANGPTL4	Anjiyopoetin-Benzeri 4
α-SMA	Alfa Düz Kas Aktin
BIA-ALCL	Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (Meme anaplastik büyük hücreli lenfoma)
BR	Meme üst pol
CD	Cluster of differentiation
CL	Klavikula
CTGF	Connective tissue growth factor (Bağ dokusu büyüme faktörü)
EBW	Mevcut taban genişliği
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
H.E.	Hematoksilen Eozin
GPR109A	Niasin Reseptörü
IFN-γ	İnterferon- γ
IL	İnterleukin
IMD	Intermammary distance (memeler arası mesafe)
IMF	Inframammary fold (meme altı kıvrımı)
ISO	The International Organization for Standardization
LDL	Low-Density Lipoprotein, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAUDE	Manufacturer and User Facility Device Experience
M 1	Makrofaj 1
M 2	Makrofaj 2
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA	Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
μm	Mikrometre

N	Nipple
NAC	Nipple Areolar Complex
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NAD-P	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
NOS 2	Nitric oxide synthase 2
PDMS	Polimetilsiloksan
PMRT	Postmastectomy radiation therapy
PET-CT	Pozitron Emisyon Tomografisi
ROS	Reactive Oxygen Species
sICAM-1	Hücreler arası çözünür adezyon molekülü I
SN	Sternal notch
ST	Sternum ortası
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TBW	Gerçek taban genişliği
TDA	Toluen Diamin
TGF-β	Transforming growth factor (Transforme edici büyüme faktörü β)
Th	T Helper
TNF-α	Tissue necrosis factor (Doku öldürücü faktör)
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
WHO	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo numarası	Tablo Başlığı	Sayfa numarası
1	Farklı nesillerdeki meme implantlarının özellikleri	5
2	İmplant özellikleri.	6
3	Pürüzlü (yuvarlak şekilli) silikon implantlar: faydaları, sınırlamaları ve hasta seçiminde dikkate alınacak hususlar	11
4	Pürüzlü (yuvarlak şekilli) silikon implantlar: faydaları, sınırlamaları ve hasta seçiminde dikkate alınacak hususlar	12
5	Augmentasyon mamoplasti sonrası klinik Baker Sınıflandırılması	27
6	Protetik meme rekonstrüksiyonu sonrası Baker-Spear Sınıflandırması	28
7	Kapsül Kalınlığının (mikrometre) Değerlendirilmesi	66
8	İnflamasyon Derecelerinin Değerlendirilmesi	68
9	Gruplara göre hemosiderin birikimi sıklığı.	69
10	Yabancı Cisim Tipi Dev Hücre Varlığının Değerlendirilmesi.	70
11	Kollajen Diziliminin Değerlendirilmesi.	71
12	Gruplar arasında fibrozis derecelerinin karşılaştırılması.	72
13	Miyofibroblast Yoğunluğunun Değerlendirilmesi.	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil numarası	Şekil Başlığı	Sayfa numarası
1	Meme büyütme amacıyla geçmişte kullanılan sıvı dolgu materyallerinin (parafin, sıvı silikon vb.) enjeksiyonunda tercih edilen uygulama sistemlerinden biri.	3
2	Polidimetilsiloksan (PDMS) yapısal formülü.	7
3	Meme implantı yerleşim planları	15
4	Yabancı cisim reaksiyonunun başlaması ve implantasyon sonrası meme implantı etrafında fibröz bir kapsül oluşumunun temsili.	23
5	Kapsül kontraktür oluşum mekanizması.	24
6	Nikotinik asit (niasin) ve nikotinamid, vitamin B3'ün iki aktif formudur.	35
7	Niasinin Formları.	36
8	Niasinin vücutta sentezi.	37
9	Pellegra Hastalığının Klinik Görünümü.	40
10	Deneklerin için standartlaşmış çevresel koşullar.	44
11	Deneklerin gruplandırılması.	45
12	Preoperatif Traşlama ve Cerrahi Alan Çizimi Sonrası Denek Hazırlığı;	46
13	Bütün şekilde silikon blok.	47
14	Bütün silikon blok, her biri $1.0 \times 1.0 \times 0.5$ cm ölçülerinde olacak şekilde eşit parçalara bölünmüştür.	47
15	Silikon blokların hazırlanması ve sterilizasyonu.	48
16	Deneklerin İnsizyon Öncesi Hazırlanması (Grup 2)	49
17	Silikon İmplantın Poşa Steril Olarak Yerleştirilmesi (Grup 1)	50
18	İnsizyonun Kapatılmasından Sonraki Postoperatif Görünüm	51
19	Cerrahi Alanın Postoperatif Antiseptik Sprey Uygulanması	52
20	Deneyisel Uygulamalarda Kullanılan Niasin (Vitamin B3) Hammaddesi	53
21	Niasin Dozajının Hassas Terazî ile Tartılarak Hazırlanması	53

22	Silikon İmplantın En-blok Eksizyonu ve Cerrahi Alanın Görünümü;	54
23	En-blok Eksizyon Sonrası İmplant Ait Makroskopik Görünüm	55
24	Kontrol grubuna ait dokuda kapsül kalınlığının mikroskopik görünümü ve ölçüm çizgileri (x20).	59
25	Deney grubuna ait, silikon implant çevresinde oluşan fibröz kapsülün kalınlığı belirgin şekilde daha incedir.	60
26	Hematoksilen-Eozin (H&E) boyası ile boyanmış doku kesitlerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun mikroskopik görünümü.	61
27	Kontrol grubuna ait hematoksilen-eozin ile boyanmış doku kesitinde, perivasküler bölgede hemosiderin birikimi (sarı ok) izlenmektedir (x10).	62
28	Kontrol grubuna ait dokularda hematoksilen-eozin boyası ile izlenen yabancı cisim tipi dev hücre oluşumları (x20).	62
29	Masson Trikrom boyama ile kollajen dağılımı ve fibrozis şiddetinin karşılaştırılması (x20).	64
30	α -SMA immünohistokimyasal boyama ile elde edilen kesitler.	65
31	Kapsül Kalınlıklarını Gösteren Grafi.	67
32	İnflamasyon Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı	68
33	Hemosiderin Varlığının Gruplara Göre Dağılımı.	69
34	Yabancı cisim tipi dev hücrelerin gruplara göre dağılımını göstermektedir.	71
35	Kollajen Diziliminin Gruplara Göre Dağılımı.	72
36	Fibrozis şiddetinin gruplara göre dağılımı.	73
37	α -SMA Yoğunluğunu (Miyofibroblast Aktivitesi) Gösteren Grafik.	74
38	Niasinin antifibrotik etki mekanizması.	82

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme implantları, hem meme rekonstrüksiyonu hem de estetik meme büyütme amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. (1) İmplant dolgu materyali olarak sık şekilde kullanılan silikonun, toksik ve inflamatuvar olmadığı düşünülse de, meme implantlarının çeşitli lokal ve sistemik komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir. (2-4) Gelişebilecek komplikasyonlar arasında asimetri, kapsüler kontraktür, implantın ekspoze olması, hematoma, malpozisyon, dalgalanma, enfeksiyon, nekroz, rüptür, seroma ve meme implantına bağlı anaplastik büyük hücreli lenfoma (BIA-ALCL) yer almaktadır. Silikon implant çevresinde gelişen enkapsülasyon, vücudun yabancı cisme karşı verdiği fizyolojik bir yanıttır. Ancak bazı olgularda bu kapsül aşırı kalınlaşarak fibrotik bir yapıya dönüşür; bu durum *kapsüler kontraktür* olarak adlandırılır. (5)

Kapsüler kontraktür, meme implantı sonrasında en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir ve yüksek rekürrens oranına sahiptir. Miyofibroblast aktivasyonu ile ekstraselüler matriks artışı, implant çevresinde kapsül kalınlaşmasına, sertliğe ve kontraksiyona yol açar. (6) Her hastada bu komplikasyonun gelişmemesi, kontraktür oluşumunun altında yatan mekanizmaların tam olarak aydınlatılamamış olduğunu göstermektedir. (7)

Kapsül kontraktürü gelişmesi çok sayıda risk faktörünün etkili olduğu multifaktöriyel bir süreçtir. Emzirme, gebelik, ileri yaş, implantın kullanım süresinin uzunluğu, travma, hematoma, enfeksiyon, radyoterapi, silikon jel sızıntısı ve seroma oluşumu bu risk faktörleri arasında yer almaktadır. (8)

Kapsül oluşum sürecini kontrol etmek, engellemek veya azaltmak amacıyla yapılan müdahaleler beş temel yaklaşım üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu yaklaşımlar; implantın yüzey özellikleri ve anatomisinde biyo-uyumluluğu artırmaya yönelik değişiklikler yapılması, alıcının sistemik immün yanıtının kontrol altına alınması, implant materyalinin kimyasal özelliklerinin farklılaştırılması, lokal dokuların biyolojik yanıtının düzenlenmesi ve farklı cerrahi tekniklerin veya materyallerin tercih edilmesidir. (5)

Niasin (Vitamin B3), suda çözünebilen bir vitamindir. Vücutta nikotinik asit (piridin-3-karboksilik asit) ve nikotinamid (nikotinik asit amid) formlarıyla bulunur ve

çeşitli vitaminlerin koenzimi olarak önemli işlevler üstlenir. Eksikliği durumunda, dermatit, diyare ve demans ile seyreden pellegra hastalığı ortaya çıkabilir. Ayrıca, kolesterol ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde de önemli rol oynar. (9)

Niasinin anti-fibrotik özelliği, kronik tiyoseitamid ile indüklenmiş karaciğer fibrozisi modelinde ratlar üzerinde ve insan karaciğer stellat hücreleriyle yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, TGF- β ve onun aşağı akım düzenleyici faktörü olan bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. (10) Bleomisin ile deneysel olarak akciğer fibrozisi oluşturulan hamster modellerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, niasin uygulamasının fibroze yönelik etkileri değerlendirilmiş; bu kapsamda akciğer dokusunda hidroksiprolin birikiminin ve kolajen tip I ile III'ün gen düzeyindeki ifadesinin belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. (11)

Bu çalışmanın temel amacı, niasinin antifibrotik etkileri ile kapsüler kontraktür patogenezinde önemli bir role sahip olan TGF- β düzeylerini azaltma potansiyelinden yola çıkarak, silikon implant çevresinde gelişen fibrotik yanıt üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Elde edilen veriler doğrultusunda, estetik ve rekonstrüktif cerrahide yaygın olarak kullanılan implant cerrahisinde kapsüler kontraktür gelişimini azaltmaya yönelik katkı sağlamak ve literatüre yeni bir bakış açısı sunmak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme ve İmplantlar

2.1.1.Tanım ve Etiyoloji

Meme büyütme girişimlerinin ilk örneği 1895 yılında Czerny tarafından, hastanın sırt bölgesinden alınan lipom dokusunun kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. (12) Ardından, 1954 yılında Longacre, lokal dermal-yağ flepleri ile meme hacminin artırılmasına yönelik bir teknik tanımlamıştır. Takip eden dönemlerde ise omentum ve adipoz dokunun meme büyütme amacıyla kullanıldığı farklı yöntemler rapor edilmiştir. (7)

Meme implantlarının geliştirilmesinden önceki dönemde, meme büyütme amacıyla çeşitli enjekte edilebilir materyaller tercih edilmiştir. Gliserin, parafin, sıvı silikon ve öküz kıkırdığı bu dönemde kullanılan başlıca maddeler arasındadır. Şekil 1 de parafinin uygulanma şekli gösterilmiştir. Ancak enfeksiyon, granülom, silikonun migrasyonu, emboli, doku nekrozu gibi ciddi komplikasyonlar gelişmiş ve bazı olgularda bu durum mastektomiye kadar ilerlemiştir. Bu nedenlerle söz konusu uygulamalar zamanla terk edilmiştir (12)



Şekil 1: Meme büyütme amacıyla geçmişte kullanılan sıvı dolgu materyallerinin (parafin, sıvı silikon vb.) enjeksiyonunda tercih edilen uygulama sistemlerinden biri. (12)

Bu tür dolgu maddeleri enfeksiyon, granülom, doku nekrozu gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığı için zamanla terk edilmiştir. (12)

1950'li ve 1960'lı yıllarda, meme büyütme amacıyla poliüretan, politetrafloroetilen (Teflon) ve genişletilmiş polivinil alkol formaldehit (Ivalon süngeri) gibi katı alloplastik materyaller kullanılmıştır. Ancak bu maddelerin uygulandığı hastalarda sıkça karşılaşılan doku reaksiyonları, sertleşme ve estetik deformasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle bu uygulamalardan vazgeçilmiştir. (7) Silikon bazlı meme implantlarının ilk klinik kullanımı ise 1963 yılında Cronin ve Gerow tarafından gerçekleştirilmiştir. (12)

2.1.2. Meme İmplantlarının Tarihçesi

Modern meme implantları, plastik cerrahi pratiğinde hem estetik hem de rekonstrüktif işlemler için vazgeçilmez bir yere sahiptir. Bu implantların evrimi, 1960'lı yıllarda kalın silikon elastomer kabuğa sahip, yoğun silikon jel ile doldurulmuş ve arka kısmında Dacron yaması bulunan ilk nesil pürüzsüz protezlerle başlamıştır. Bu ilk jenerasyon implantlar sert yapıda olup, yüksek kapsül kontraktürü ve rüptür oranlarıyla dikkat çekmiştir. Aynı dönemde, implant yüzeyine poliüretan kaplama uygulamaları da gündeme gelmiştir. (13)

1970'li yıllarda geliştirilen ikinci nesil implantlar, daha ince kabuklu, düşük viskoziteli jel dolgulu ve Dacron yamasız olarak tasarlanmıştır; ancak bu modellerde silikon sızıntısı ve rüptür oranlarında artış gözlenmiştir. (13)

1980'lerin başında ise silikon sızıntısını önlemek ve implant bütünlüğünü arttırmak amacıyla, silika ile güçlendirilmiş, çok katmanlı ve daha kalın elastomer kabuklara sahip üçüncü nesil implantlar üretilmiştir. (13)

1990'ların başında piyasaya sunulan dördüncü nesil implantlar, kalın dış kabuk, daha koheziv jel dolgusu ve ilk kez dokulu yüzey özellikleri ile dikkat çekmiştir. (13)

Aynı on yılın sonunda geliştirilen beşinci nesil implantlar ise anatomik formda, yüksek derecede koheziv ve stabil jel dolgulu yapılar ile daha pürüzlü dış yüzeye sahip olacak şekilde tasarlanmıştır. Ancak bu dokulu implantların meme implantına bağlı

anaplastik büyük hücreli lenfoma (BIA-ALCL) ile ilişkilendirilmesi, bu ürünlerin kullanımını sınırlamaya başlamıştır. (13)

2010'lu yıllardan itibaren ise altıncı nesil implantlar ile birlikte biyomimetik yüzey yapıları, daha dayanıklı kabuklar ve gelişmiş yüzey tasarımları devreye girmiştir. (13) Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1: Farklı nesillerdeki meme implantlarının özellikleri (12-23)

Nesil	Yıl	Özellikler
Birinci Nesil	1962-1970	• 0.75 mm kalınlığında dış kabuk (iki parça) • Ortalama viskoziteye sahip bir silikon jel dolgusu • İmplantın konumunun korunması için arka yüzde yer alan Dakron yaması • Yüksek kapsül kontraktürü ve implant rüptürü oranları
İkinci Nesil	1970-1982	• 0.13 mm kalınlığında dış kabuk • İnce, daha geçirgen bir kabukla kaplanmıştı. • Dakron yama yok • Yuvarlak şekil • Daha az visküz bir silikon jel dolgu • Daha yumuşak bir dokunuş • Yüksek rüptür oranı
Üçüncü Nesil	1982-1992	• Mikroskobik silikon kaçaklarını önleme amaçlı çok katmanlı silikon elastomerden oluşan dış kabuk (0.28-30 mm) • Daha ince yapılı iç dolgu • Bu nesille birlikte silikon meme implantı ile meme büyütme operasyonu konusunda tartışmalar ortaya çıktı, 1992 yılında meme büyütme operasyonlarında silikon meme implantları kullanılmasına dair Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi onayının kaldırılması
Dördüncü Nesil	1993-2006	• 4. nesil silikon dolgu implantların piyasaya sürülmesi ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi tarafından silikon dolgulu implantlara uygulanan moratoryum döneminin sonlanması • Daha kalın kabuk (0.5 mm) ve daha visküz iç dolgu kullanılması
Beşinci Nesil	2012	• Daha koheziv bir jel • Dokulu dış kabuk • Daha visküz bir iç dolgu (yüksek çapraz bağlı, şekil koruyucu jel) • Yuvarlak ve anatomik şekil

2.1.3. Meme implantlarının tipleri

Meme implantları; içerdikleri dolgu materyaline, şekline, yüzey dokusuna ve odacık sayısına göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 2). Klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan implant tipi, tek odacıklı silikon implantlardır. Bu implantlar, dimetil

siloksan çapraz bağlı zincirlerinden oluşan sentetik bir polimer olan silikon jel ile doldurulmuş, silikon elastomer dış kılıfa sahiptir. Bu kombinasyon, implantın doğal bir yumuşaklık ve hareket kabiliyeti kazanmasını sağlar. İmplant şekli yuvarlak ya da anatomik formda olabilirken; dış yüzey pürüzsüz veya poliüretan kaplamalı dokulu yapıda tasarlanabilmektedir. (23)

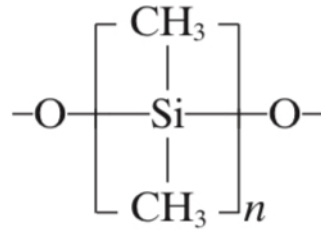
Tablo 2: İmplant özellikleri.

Kategori	Tip
Dolgu	Salin, Silikon, çeşitli (polivinil alkol sünger, lipid, vb.)
Şekil	Yuvarlak, anatomik
Yüzey	Pürüzsüz, dokulu
Odacık	Tek odacıklı, çok odacıklı

Tablo 2’de meme implantlarının dolgu materyali, şekli, yüzey yapısı ve odacık sayısına göre yapılan sınıflandırması yer almaktadır. Bu sınıflama, klinikte yaygın olarak kullanılan implantların temel özelliklerini özetlemektedir. Özellikle tek odacıklı silikon implantlar, dimetil siloksan bazlı yapıları sayesinde yumuşaklık ve hareket kabiliyeti açısından avantaj sağlamaktadır. (23)

2.1.4. Meme İmplantlarında Kullanılan Dolgu Malzemesi

Silikon, farklı uzunluklardaki polimetilsiloksan (PDMS) monomer zincirlerinden oluşan yarı inorganik bir polimer karışımıdır. Bu malzemenin fiziksel özellikleri, polimer zincirlerinin ortalama uzunluğu ile bu zincirler arasındaki çapraz bağlanma oranına bağlı olarak geniş bir varyasyon göstermektedir. (24)



Şekil 2: Polidimetilsiloksan (PDMS) yapısal formülü.

Silikon implantlarda yaygın olarak kullanılan bu polimer, Si–O–Si omurgasına bağlı metil grupları sayesinde yüksek esneklik, biyouyumluluk ve termal stabilite sağlar. (24)

Sıvı silikonlar, daha kısa polimer zincirlerine ve daha düşük çapraz bağ oranına sahip yapılar olarak tanımlanır. Silikon jeller ise polimer zinciri uzunluğu, çapraz bağ sayısı ve yan zincirlerin miktarı değiştirilerek çeşitli viskozitelerde üretilebilmektedir. Zincirlerin uzamasıyla jel kıvamına sahip silikon yapılar elde edilirken; yan bağların artışıyla oluşan ağ yapısı sayesinde daha katı silikon formları oluşturulabilir. Jel formdaki silikon polimerlerinin çapraz bağlanması sonucunda esnek ve kauçuk benzeri özelliklere sahip elastomerik yapı ortaya çıkar. Bu silikon elastomerler; yüz implantları, doku ekspanderleri ve meme implantlarının dış kabuk üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Silikonun elastikiyet ve dayanıklılığını artırmak için uygulanan "vulkanizasyon" işlemi; silikat, demir oksit ve benzol peroksit gibi bileşiklerin, polidimetilsiloksan zincir yapıları arasındaki boşlukları doldurmasıyla gerçekleştirilir. (25)

İmplant teknolojisinin evrilmesiyle birlikte, kullanılan jel materyallerinin özellikleri kritik bir önem kazanmıştır. İlk nesil implantlarda, form stabilitesi düşük ve çapraz bağlanma oranı az olan elastomer yapılar tercih edilmiştir; bu durum, jel sızıntısı ve şekil bozuklukları gibi sorunlara yol açmıştır. Buna karşılık, beşinci nesil ve sonrası implantlarda artan çapraz bağlanma yoğunluğu sayesinde, daha dayanıklı, formunu koruyan, dalgalanma eğilimi azalmış ve rüptür durumunda bütünlüğünü büyük ölçüde muhafaza edebilen yapılar elde edilmiştir. (12)

İmplantın dış kabuğu içerisindeki jel dolum oranı, implantın fiziksel özelliklerini doğrudan etkileyen önemli bir parametredir. Doluluk oranı arttıkça implant daha sert hissedilirken; düşük dolum oranı, daha yumuşak bir doku hissi sunar. Günümüzde implant üreticileri, cerrahların farklı klinik ihtiyaçlara uygun seçim yapabilmesine olanak tanımak amacıyla, çeşitli jel viskoziteleri ve dolum yüzdesi seçenekleri sunmaktadır. Özellikle vücut yapısı ince olan bireylerde, yüzey dalgalanmasını (rippling) azaltmak amacıyla daha yüksek dolum oranına sahip yumuşak jel içeren implantların tercih edilmesi önerilmektedir. Mevcut implantların çoğu %80–90 doluluk oranına sahipken, yeni nesil jellerde bu oran %100'e yakın değerlere ulaşmaktadır. (12)

İkili jel konsepti, ilk olarak Allergan firması tarafından geliştirilmiş olup; anatomik protezlerde, implantın arka kısmında daha yumuşak bir jel, maksimum projeksiyon bölgesinde ise daha sert bir jel kullanılarak form stabilitesinin artırılması ve meme konturuna uyum yeteneğinin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Benzer bir tasarım anlayışıyla Polytech firmasının geliştirdiği Diagon jel implantları da bu teknolojiyi temel almaktadır. (26,27)

Establishment Labs firması, silikon elastomerin reolojik özelliklerini modifiye ederek Ergonomix jel teknolojisini geliştirmiştir. Bu jel, yerçekimi etkisine duyarlı yapısıyla meme içinde doğal doku hareketini taklit etmeyi amaçlar; ayakta durulduğunda alt kısma doğru yer değiştirirken, yatay pozisyonda üst bölgelere yönelir. Jel akışkanlığının artması, “bottoming out” olarak bilinen implant altına yer değiştirme komplikasyonunun yanı sıra revizyon cerrahisi gereksiniminde artışa neden olabilir. Bu riski azaltmak için inframamar sulkusun (IMF) cerrahi olarak dikkatli bir şekilde sabitlenmesi önerilmektedir. (28)

Son yıllarda dikkat çeken yenilikçi gelişmelerden biri, B-Lite implant teknolojisinin tanıtılması olmuştur. Bu implantlar, eşdeğer hacimli geleneksel silikon implantlara kıyasla yaklaşık %30 oranında daha hafif olacak şekilde tasarlanmıştır. Bu hafiflik özelliği; özellikle aktif yaşam süren bireyler, sporcular ve daha büyük hacimli implant tercih eden kadınlar için önemli avantajlar sunmaktadır. B-Lite implantlar, silikon jel içerisine entegre edilen hava dolu borosilikat mikrosferler sayesinde ağırlık azaltımı sağlar. Bu teknoloji yalnızca implantın hafiflemesini değil, aynı zamanda silikon jellere kıyasla daha düşük sızıntı ve daha az rippling (dalgalanma) riski sunar. Bu durum, özellikle vücut yapısı ince olan hastalarda kontur düzensizliklerinin

azaltılmasına katkı sağlar. Ayrıca, jelin içerdği hava yapısı sayesinde implantlar yüksek radyolojik geçirgenliğe sahip olup, görüntüleme tekniklerinde daha net değerlendirme yapılabilmesine ve olası malignite taramalarında daha doğru sonuçlar elde edilmesine olanak tanır. (29,30)

Salin (serum fizyolojik) içeren implantlar, 1992–2006 yılları arasında ABD'de silikon implantlara yönelik uygulanan moratoryum sürecinde önemli ölçüde popülerlik kazanmıştır. Bu dönemde, silikon implantların kullanımına getirilen kısıtlamalar nedeniyle salin, tek geçerli alternatif olarak öne çıkmış ve klinik kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak silikon üzerindeki bu sınırlamaların geçerli olmadığı ülkelerde silikon bazlı implantların geliştirilmesi ve kullanımı kesintisiz şekilde devam etmiştir. Salin implantlar, özellikle Kuzey Amerika dışındaki bölgelerde yaygın bir seçenek olarak benimsenmemiştir. Bu implantların dokusal doğallığının düşük olması, dalgalanma (rippling) oranlarının yüksekliği ve sık karşılaşılan deflasyon (hacim kaybı) gibi komplikasyonlar nedeniyle sınırlı kalmıştır. Günümüzde ise kullanımları belirgin şekilde azalmış olsa da bazı klinik durumlarda tercih edilmeye devam edilmektedir. (12)

2.1.5. Meme İmplantlarının Şekli

Yuvarlak ve anatomik meme implantları arasında çeşitli yapısal ve estetik farklılıklar bulunmaktadır. Anatomik implantlar, doğal meme konturunu daha yakından taklit eden formlarıyla özellikle doğal görünümlü sonuçlar hedeflenen hastalarda tercih edilmektedir. Buna karşılık, yuvarlak implantlar daha simetrik bir görünüm sağlamakta ve üst pol dolgunluğunu artırmaktadır. İmplantın şekli, yalnızca estetik sonuçları değil, aynı zamanda uygulanacak cerrahi tekniği de doğrudan etkileyebilir. Anatomik implantlarda rotasyon riski daha yüksek olduğundan, implant seçimi yapılırken hastanın anatomik yapısı, meme dokusu kalınlığı ve estetik beklentileri titizlikle değerlendirilmelidir. (12)

2.1.6. Meme İmplantlarının Yüzeyi

Günümüzde meme implantları temel olarak iki ana yüzey özelliğine göre sınıflandırılmaktadır: pürüzsüz ve dokulu implantlar. Başlangıçta en yaygın kullanılan

grup olan pürüzsüz yüzeyli implantlar, günümüzde yerini çeşitli yüzey teknolojilerine sahip dokulu implantlara bırakmıştır. Dokulu implant kategorisinde; Allergan firmasına ait Biocell yüzeyi, Mentor tarafından geliştirilen Siltex yüzeyi, Fransa menşeli Cereplas firmasının Cereform yüzeyi ve Almanya’da Polytech Health and Aesthetics GmbH tarafından üretilen poliüretan kaplamalı yüzey gibi farklı örnekler bulunmaktadır. (20)

Poliüretan kaplamalı dokulu implant yüzeyleri, hem kapsüler kontraktür riskini azaltmak hem de çevre meme dokusuna sıkı yapışarak “tek meme hissi” oluşturmak amacıyla geliştirilmiştir. (22) Dokulu implant tasarımının temelleri, poliüretan yüzeyli implantların kapsüler kontraktür oranlarını anlamlı şekilde düşürdüğüünün bildirilmesiyle atılmıştır. (21) Bu alandaki ilk örnek, 1968 yılında W. Pangman tarafından geliştirilen “Natural Y” isimli implanttır. Yaklaşık 1.5–2 mm kalınlığında poliüretan köpükle kaplı olan bu implant, zamanla 100.000’den fazla hastada meme büyütme amacıyla kullanılmıştır. Subglandüler yerleşimde %3.3 oranında kontraktür bildirilen bu implantlar, o dönemde oldukça umut verici sonuçlar sunmuştur. Ancak zamanla poliüretan kaplı implantların yapısal bileşenlerinin parçalanmasıyla inflamatuvar yanıt tetiklenmiş ve bu durum kapsül formasyonunu artırmıştır. (20)

1989 yılında fareler üzerinde gerçekleştirilen bir deneysel çalışmada, poliüretan içerikli implantların potansiyel olarak kanserojen metabolitler oluşturabileceği gösterilmiştir. Bu bulguların ardından, 1991 yılında poliüretan kaplı implantlar ABD pazarından geçici olarak çekilmiştir. Bununla birlikte, Bristol-Myers Squibb (New York, ABD) tarafından yürütülen ileri düzey araştırmalarda, poliüretan implant taşıyan hastaların idrarında tespit edilen serbest TDA (toluen diamin) seviyelerinin oldukça düşük olduğu ve buna bağlı ömür boyu kanser riskinin yaklaşık 400 milyonda bir gibi son derece düşük bir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Günümüzde, bu implantlar hâlâ kullanılmaktadır. Bu sürecin ardından Biocell ve Siltex gibi alternatif tekstür yüzeyli implantlar da klinik uygulamalara girmiştir. (20)

BIA-ALCL, plastik cerrahi alanında giderek daha fazla dikkat çeken bir komplikasyon haline gelmiştir. Her ne kadar nadir görülen bir hastalık olsa da, özellikle dokulu implantlarla olan ilişkisi nedeniyle klinik farkındalık artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, 2016 yılında BIA-ALCL’yi tanımlayarak bu hastalığı resmi olarak

sınıflandırmıştır. Son dönem verileri, özellikle ABD ve Avustralya gibi ülkelerde bildirilen vaka sayısında artış olduğunu göstermektedir. (22)

Dokulu implantlarla ilişkilendirilen BIA-ALCL gibi nadir ancak önemli komplikasyonlar, üreticileri implant yüzey teknolojilerinde yeni düzenlemelere yönlendirmiştir. Bu gelişmelerin sonucunda, özellikle mikrot textured yüzeye sahip implantlar son yıllarda daha fazla ön plana çıkmıştır. İmplant yüzey özelliklerine göre yapılan yeni sınıflandırmalar da bu süreci desteklemektedir. Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO) tarafından 2018 yılında yayınlanan ISO 14607:2018 standardına göre; yüzey pürüzlülüğü $10\ \mu m$ 'nin altında olan implantlar "pürüzsüz", $10-50\ \mu m$ arasında olanlar "mikrot textured" ve $50\ \mu m$ 'nin üzerindeki yüzeyler ise "makrot textured" olarak sınıflandırılmaktadır. (19)

Tablo 3: Pürüzlü (yuvarlak şekilli) silikon implantlar: faydaları, sınırlamaları ve hasta seçiminde dikkate alınacak hususlar (22)

Faydalar	Sınırlamalar	Hasta Seçiminde Dikkate Alınacak Hususlar
- Pürüzsüz yuvarlak silikon implantlar, doğal bir meme gibi yumuşak bir his ve hareket sağlar. - İmplantlar, cerrah tarafından kolayca yerleştirilebilir ve kesiler genellikle daha küçüktür. - Yeni nesil kohezyonlu pürüzsüz yuvarlak implantlarda, optimal dolgu sayesinde daha az rippling görülür. - İmplant; yerleştirme sırasında daha toleranslıdır ve zamanla daha iyi konumlanır. - Rekonstrüksiyon hastalarında, doğal bir his yaratabilir ve karşı memeye uyum sağlar. - Meme rekonstrüksiyonunda, implantın cebin içinde oluşturduğu gerilme kuvvetleri, özellikle radyoterapiye maruz kalmış dokularda daha doğal bir meme konturu elde edilmesine katkı sağlamaktadır.	- Özellikle prepektoral yerleştirildiğinde, kapsül kontraktürü oranları daha yüksektir. - İmplantlar genellikle lateral ve inferior malpozisyona eğilimlidir. - İmplant yerleşimi üzerinde kontrol azalabilir, bu da pozisyon stabilitesini etkileyebilir. - İmplant yerleşimi üzerindeki cerrahi kontrolün azalması, pozisyon stabilitesini olumsuz yönde etkileyebilir.	- Alt meme kıvrımının (IMF) yeniden konumlandırılmasına gerek duyulmayan hastalar - Üst pol dolgunluğu yeterli olup doğal görünümlü sonuç isteyen hastalar - Göğüs duvarı düzgün konturlara sahip olan hastalar - İnce yumuşak doku örtüsüne sahip olup kırışıklık (rippling) riski düşük olan hastalar

Tablo 4: Pürüzlü (yuvarlak şekilli) silikon implantlar: faydaları, sınırlamaları ve hasta seçiminde dikkate alınacak hususlar (22)

Faydaları	Sınırlamalar	Hasta Seçiminde Dikkate Alınacak Hususlar
☐ Sürtünme direnci sayesinde hareketi sınırlar ve implant cebinde stabilite sağlar ☐ Dokuya tutunarak alt kutupta zamanla oluşabilecek gerilmeyi azaltır ☐ İnferior meme kıvrımının (IMF) yeniden konumlandırılması gereken olgularda ve eğimli torasik yapıya sahip hastalarda implantın yerinde kalmasını destekler ☐ Subglandüler yerleşimlerde kapsüller kontraktür riskini azaltabilir ☐ Dokuya entegre şekilli implantlar, rotasyon (dönme) riskini minimize eder ☐ Rekonstrüktif cerrahide, özellikle prepektoral uygulamalarda, üst polde doğal bir kontur sağlar ve kırışıklık oluşumunu azaltır.	☐ Yerleştirme sırasında daha büyük bir cilt kesisi gerekebilir ☐ Cerrahi başarı için kesin ve kontrollü cep diseksiyonu zorunludur ☐ Uygun sonuçlar için ayrıntılı, dokuya özel cerrahi planlama gerektirir ☐ Kırışıklık (rippling) oluşma olasılığı düz implantlara göre daha yüksek olabilir ☐ Geç seroma ve çift kapsül oluşumu riski artmıştır ☐ Stabil implant yapısı, büyük veya sarkık meme dokularında “Snoopy deformitesi” (şelale görünümü) gelişme riskini artırabilir ☐ Küçük ancak artmış bir BIA-ALCL (anaplastik büyük hücreli lenfoma) ile ilişkilendirilme olasılığı mevcuttur	☐ Revizyon cerrahisi ve eğimli göğüs duvarında pozisyon stabilitesi sağlar ☐ Kapsül kontraktürü tedavisinde nüks riskini azaltır ☐ Augmentasyon mastopeksilerde ptozis ve doku gerilmesi deformitesini önler ☐ Yumuşak dokusu yetersiz hastalarda büyük implantlarda dokuya destek sağlar ☐ Rekonstrüksiyonda şekil, hacim, yükseklik ve projeksiyona göre kişisel uyum sunar ☐ Radyoterapi sonrası oluşan deformasyonlara karşı dirençlidir

2.1.7. Meme Ölçümü ve İmplant Seçimi

Meme büyütme cerrahisi öncesinde yapılan fizik muayenede, hastanın gövde yapısı ve torasik duvar morfolojisi ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Omuz hizası, skolyoz varlığı, kosta eğriliği ve sternum yapısı gibi anatomik özellikler implant seçiminde belirleyici olabilir. Skolyoz ve omurga rotasyonuna bağlı gelişen postüral bozukluklar, meme asimetrisine yol açabilir. Bunun yanı sıra, meme tabanı genişliği, meme başı ile IMF arasındaki mesafe ve meme dokusu kalınlığı gibi ölçümler de uygun implant tipinin belirlenmesinde dikkate alınması gereken parametrelerdir. (31)

Meme büyütme operasyonları öncesinde yapılan fizik muayenede, implant seçiminde doğru planlama için çeşitli antropometrik ölçümlerin dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Bu ölçümler arasında; gerçek taban genişliği (True Base Width, TBW) ve mevcut taban genişliği (Existing Base Width, EBW), meme başı ile alt meme kıvrımı (IMF) arasındaki mesafe (hem gevşek hem de maksimum gerilim altında), areola çapları (transvers ve vertikal), sternum çentiği ile meme başı arası

mesafe (SN–N) yer alır. Ayrıca, meme dokusu kalınlığını belirlemek amacıyla yandan, üstten ve medialden yapılan pinch testleri, meme başının elastikiyetini değerlendiren gerilme testi ve ptozisli hastalarda vertikal doku fazlalığı da göz önünde bulundurulmalıdır. (32, 33, 34)

Fizik muayene tamamlandıktan sonra, hasta anatomisine uygun implant seçimine geçilir. Bu süreçte cerrahın, hastanın beklenti ve estetik hedeflerini doğru analiz etmesi ve torasik yapıyı dikkatlice değerlendirmesi büyük önem taşır. Meme implantları üç boyutla tanımlanır: X (genişlik), Y (yükseklik) ve Z (projeksiyon). Bu boyutlar arasında en belirleyici ve tartışmasız olanı X'tir; çünkü taban genişliği, doğrudan hastanın meme tabanı ve doku kalınlığı ile uyumlu olmalıdır. Genişliği doğru belirlenmemiş bir implant; dalgalanma (rippling), görünürlük, lateral ya da medial kayma, aşırı alt konumlanma ve ciltte gerginlik gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, implant seçimi sırasında genişliğin optimum düzeyde belirlenmesi, komplikasyon riskini azaltmada temel unsurdur. (35, 36)

$$X = TBW - \text{Meme Dokusunun Kalınlığı}$$

$$\text{Meme Dokusunun Kalınlığı} = 1/2 (\text{Medial pinch kalınlık} + \text{Lateral pinch kalınlık})$$

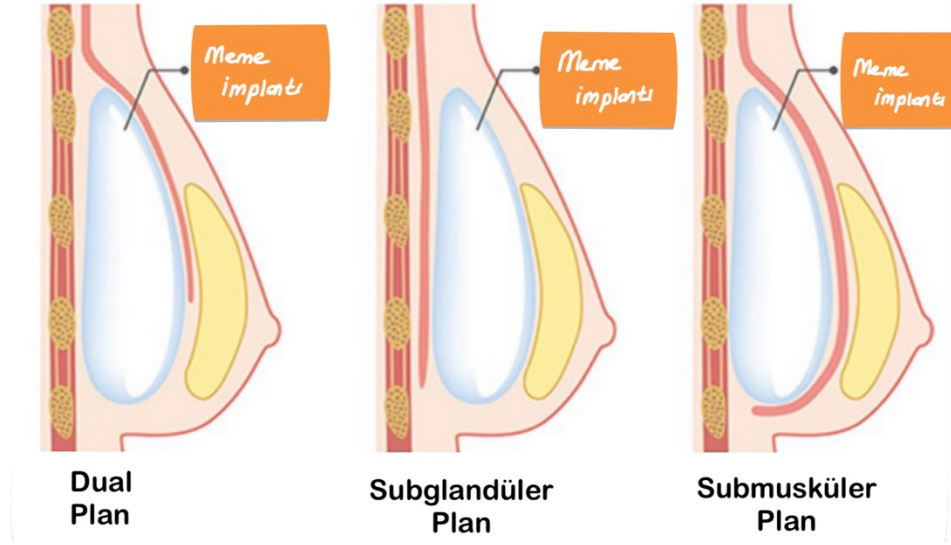
SN–N (sternal çentik–meme başı) ve CL–BR (klavikula–meme başı) mesafeleri, hastanın üst göğüs anatomisi ve projeksiyon düzeyi ile birlikte değerlendirildiğinde, implantın Y boyutunun (yükseklik) belirlenmesinde yol gösterici olur. Yuvarlak implantlarda X (genişlik) ve Y (yükseklik) değerleri eşittir. Üst gövde segmenti kısa olan ya da yüksek taban yapısına sahip hastalarda, çok geniş veya yüksek hacimli implantların kullanımı estetik uyumu bozabilir. Bu gibi durumlarda, doğru belirlenen bir X boyutu, yuvarlak implant seçildiğinde beklenenden daha yüksek bir Y değeriyle sonuçlanabilir. Böyle hastalarda, Y boyutu X'ten daha kısa olan anatomik (damla) implantlar tercih edilerek daha doğal ve dengeli bir görünüm sağlanabilir. (37)

2.1.8. İmplant İçin Pozisyon Seçimi

İmplantın anatomik olarak en uygun konuma yerleştirilmesi için hastanın yeterli yumuşak doku kalınlığına sahip olması kritik bir parametredir. Özellikle üst polde yapılan pinch testi, implantın subpektoral mi yoksa prepektoral (subglandüler/subfasyal) plana mı yerleştirileceğini belirlemede yol göstericidir. Rippling (dalgalanma) ve keskin implant kenarlarının belirginleşmesi gibi komplikasyonların önlenmesi için yeterli doku örtüsü gereklidir. Prepektoral yerleşim düşünülen hastalarda, genellikle üst pol bölgesinde minimum 2 cm'lik pinch kalınlığı tercih edilir. Bununla birlikte, hastanın yaşam tarzı, fiziksel aktivite düzeyi ve estetik beklentileri de planlamada dikkate alınmalıdır. Üst pol yumuşak doku kalınlığının yetersiz olduğu durumlarda ise, daha küçük ve düşük profilli implantlar tercih edilerek, yağ enjeksiyonu ile desteklenen kompozit augmentasyon stratejisi uygulanabilir. (38)

Subglandüler plana alternatif olarak subfasyal yerleşim son yıllarda daha fazla tercih edilmektedir. Bu teknik, teorik olarak implant ile meme parankimi arasında fasyal bir bariyer oluşturarak biofilm kontaminasyonu riskini azaltma potansiyeline sahiptir. (39)

Biplanar (dual plan) yerleşim tercih edildiğinde, daha doğal bir meme konturu elde edilebilir. Bu teknikte implant tamamen kas altına yerleştirilmez; alt kutbu, kısmen meme parankimiyle temas edecek şekilde pozisyonlandırılarak daha yumuşak bir geçiş ve estetik görünüm sağlanır. (40) Şekil 3'teki görselde yerleri gösterilmiştir.



Şekil 3: Meme implantı yerleşim planları – Dual plan, subglandüler plan ve submusküler plan. (40)

2.1.9. İmplant Yerleştirme İçin İnsizyon Seçimi

Meme implantı yerleştirilmesinde dört temel insizyon yaklaşımı tanımlanmıştır: inframamar (IMF), periareolar, transaksiller ve transumbilikal. Klinik pratikte en sık tercih edilen yöntem, meme altı katlantısından yapılan inframamar insizyondur. Bu yaklaşım, cerraha cep diseksiyonu sırasında geniş görüş alanı ve yüksek kontrol olanağı sunar; ayrıca her iki cep arasında simetriyi değerlendirme imkânı sağlar. Periareolar insizyondan farklı olarak, süt kanalları ve parankimal doku minimal düzeyde etkilenir, bu da duyu kaybı riskini azaltır. Aynı zamanda bakteriyel kontaminasyon ve dolayısıyla biofilm oluşum riskini azaltıcı etkisiyle de avantaj sağlamaktadır. (41)

2.2. İmplantlı Meme Büyütme Komplikasyonları

Hematom: İnsidansı, primer meme büyütme ameliyatlarından sonra yaklaşık %1 oranında görülmektedir. (42) En etkili korunma yöntemi, cerrahi sırasında dikkatli ve etkin bir hemostaz sağlamaktır. Kör veya künt diseksiyon teknikleri sonrasında yeterli hemostaz uygulanmaması, hematoma gelişme riskini artırır ve bu tekniklerden kaçınılmalıdır. Operasyon öncesinde hastalar, özellikle trombosit fonksiyonunu

etkileyen ilaçların kullanımı konusunda bilgilendirilmeli ve bu tür ajanlardan en az iki hafta öncesinden uzak durmaları önerilmelidir. Klinik olarak hematoma; ağrı, ödem, morarma (ekimoz) ve kol hareketine karşı artmış hassasiyet gibi semptomlarla kendini gösterir. Tedavi genellikle cerrahidir; hematoma boşaltılır, hemostaz yeniden sağlanır, implant cebi yıkanır ve dren yerleştirilir. Çoğu vakada implantın değiştirilmesine gerek duyulmaz. Cerrahi olmayan yöntemler genellikle önerilmez; zira bu durum iyileşme sürecinin uzamasına, enfeksiyona, yara problemlerine, meme asimetrisine ve kapsüller kontraktür gelişimine zemin hazırlayabilir (43).

Enfeksiyon: Primer meme büyütme ameliyatlarında enfeksiyon oranları %2'ye kadar çıkabilmektedir. (44) Meme parankim ve kanallarında bulunan bakteriler, operasyon alanına veya implant cebine girebilir. (45) Enfeksiyonun önlenmesi için çeşitli cerrahi manevralar uygulanabilir. Güncel önerilere göre operasyon öncesi cerrahi alan temizliği, MRSA dahil olmak üzere geniş etkili bir dezenfektan olan klorheksidin ile yapılmalıdır. Ayrıca, perioperatif antibiyotikler ve cebin antibiyotik ile yıkanması, implant kontaminasyonu ve enfeksiyon riskini azaltır. İmplant yerleştirme hunileri veya bariyer membranlar gibi minimal dokunma teknikleri; kontaminasyonu, enfeksiyonları ve potansiyel kapsül kontraktürünü azaltabilir. Standart tedavi; cerrahi eksplorasyon, kültür alma, cebin irrigasyonu ve debridmanı ile dren yerleştirilmesini içerir. Çoğu durumda, implant bu işlem sırasında çıkarılır ve 6 ay sonra yeniden yerleştirilir. Enfeksiyon sınırlı ve hasta stabil ise, uzun süreli antibiyotik tedavisi ile implantın korunması mümkün olabilir, ancak bu tedavi başarısız olursa implantın çıkarılması gerekecektir. (46,47)

Duyu değişiklikleri: Meme büyütme cerrahilerinde karşılaşılabilen komplikasyonlardan biridir. Traksiyon yaralanmaları, hematoma, inflamasyon veya özellikle pektoral fasyanın derin yüzeyinden geçerek memeye lateralden giren lateral interkostal kutanöz sinirin hasarı, meme başı duyusunda değişimlere yol açabilir. Bu durum, hipoestezi (azalmış duyuşsal algı) veya hiperestezi (aşırı hassasiyet) şeklinde ortaya çıkabilir. Nipple–areola kompleksi (NAC) duyusu, ağırlıklı olarak 4. interkostal sinirin anterior ve lateral kutanöz dalları aracılığıyla sağlanmaktadır. Literatürde, periareolar ve inframamar insizyonlar arasında NAC duyusunu etkileme açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, meme alt dış kadrana uzanan agresif lateral cep diseksiyonları, özellikle keskin diseksiyon teknikleri

kullanıldığında, interkostal sinir hasarı riskini artırarak duyuşal komplikasyonlara neden olabilmektedir. (48, 49).

Deflasyon ve implant rüptürü: Meme büyütme operasyonu geçiren hastaların, implantların ömür boyu dayanıklı olmayabileceğı konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Salin implantlarda dış kılıfın hasar görmesi, içeriğın çevre dokulara sızmasına yol açar; bu sızıntı genellikle zararsızdır ancak implantın hacmi hızla azalır ve işlevi kaybolur. Silikon implantlarda ise rüptür oranı implantın tipi ve yaşı ile doğrudan ilişkilidir. Zamanla silikon kılıfın dayanıklılığı azalır ve rüptür riski artar. Literatürde, silikon implantlarda 10 yıl içinde görülen rüptür oranları %10 ile %25 arasında değişmektedir. Beşinci nesil silikon implantlar, daha kohezif ve form-stabil jel yapıları sayesinde daha düşük rüptür oranlarına sahiptir. Tanısal olarak, silikon implant rüptürünün tespitinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi günümüzde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleridir. (50, 51).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yayımlanan kılavuzlara göre, meme implantı yerleştirilen hastalara cerrahiden sonraki üçüncü yıldan itibaren, her iki yılda bir manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile düzenli kontrol önerilmektedir. Bu protokol, özellikle silikon implant rüptürlerinin çoğu zaman “sessiz” seyretmesi nedeniyle erken tanı açısından kritik öneme sahiptir (52).

İmplant malpozisyonu: Kapsüler kontraktürden sonra en sık bildirilen ikinci komplikasyon olup, yönüne göre farklı klinik tablolarla ortaya çıkar. Malpozisyon; inferior (double-bubble deformitesi), lateral, superior veya medial (simmastı) yerleşim bozuklukları şeklinde sınıflandırılır.

- *Lateral:* Cebin aşırı lateral diseksiyonu veya göğüs duvarı asimetrisi sonucu oluşur.
- *Inferior (Double-Bubble):* IMF'nin yetersiz planlanması veya büyük implant kullanımıyla ilişkilidir.
- *Medial (Simmasti):* Medial cepte aşırı diseksiyon veya geniş tabanlı implant kullanımı sonucu gelişebilir.
- *Superior:* Alt kutup diseksiyonunun yetersizliği veya IMF'nin uygun oluşturulmaması nedeniyle oluşabilir.

İmplant malpozisyonlarının düzeltilmesinde, mevcut cebin yeniden şekillendirilmesi ya da yeni bir cep oluşturulması temel yaklaşımlardır. Bu kapsamda sütür kapsülorafi, kapsüler flepler gibi teknikler uygulanabilir; ayrıca neosubpektoral veya neosubglandüler yeni cepler hazırlanarak implant yerleşimi yeniden planlanabilir. Eski cep genellikle kapatılırken, yeni cep anatomik olarak uygun bir düzleme açılır. Onarım sürecinde, implantın stabilitesini artırmak amacıyla ADM veya sentetik mesh materyalleri destekleyici olarak kullanılabilir. Uygun boyutta implant seçimi de malpozisyonların önlenmesi ve tedavisinde kritik öneme sahiptir. (53)

Rippling (Dalgalanma): Yeterli yumuşak doku kalınlığı; implant cebinin yerleşimi ve rippling gibi komplikasyonların önlenmesinde kritik rol oynar. En iyi doku örtüsü, submusküler ya da dual plan yerleşimi ile sağlanır. Subpektoral cep; kapsül kontraktürü riskini azaltır, üst polde daha doğal bir eğim oluşturur ve implantı daha iyi destekler. (53)

Prepektoral yerleşimde ise üst polde en az 2 cm kalınlıkta doku gerekir. Bu yeterlilik sağlansa bile, zamanla yumuşak dokuda incelme ve alt polde gerilme görülebilir. İnce dokulu hastalarda salin, dokulu veya az dolu jel implantlar rippling riskini artırır. Bu durumun tedavisinde subpektoral yerleşim, daha kohezif silikon protez kullanımı, yağ enjeksiyonu ve ADM ile destek uygulamaları önerilir. (53)

Animasyon deformitesi: pektoral kas kontraksiyonu sırasında submusküler implantın geçici şekil bozukluğu göstermesiyle karakterizedir. Özellikle düzenli egzersiz yapan bireylerde bu durum daha belirgin hale gelir ve estetik kaygılara yol açabilir. Yapılan araştırmalar, bu deformitenin çoğunlukla hafif düzeyde olmakla birlikte yaklaşık %15 oranında görüldüğünü ortaya koymuştur (54). Distorsiyonun önlenmesi amacıyla, implantların subglandüler ya da subfasyal planlara yerleştirilmesi uygun bir strateji olarak değerlendirilmektedir (55). Şiddetli vakalarda, yeterli yumuşak doku örtüsü mevcutsa bu planlara geçişle düzeltme sağlanabilir. Alternatif olarak, dual planın genişletilmesiyle oluşturulan neosubpektoral cep içerisine implant yeniden konumlandırılabilir. Bu yaklaşımda, implant stabilitesini artırmak amacıyla kasın alt bölümüne ADM veya sentetik mesh materyalleri yerleştirilebilir (53).

BIA-ALCL (Meme implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma): Son yıllarda, meme implantı taşıyan bireylerde nadir görülen ancak klinik açıdan önemli olan BIA-ALCL vakalarına ilişkin farkındalık belirgin şekilde artmıştır. Bu tablo

genellikle geç dönemde gelişir ve periprostetik sıvı birikimi, kapsüle bağlı kitle oluşumu, ciltte erozyon, lenf nodu tutulumu ya da revizyon cerrahisi sırasında tesadüfi saptanabilir. Hem silikon hem de salin içerikli implantlarla ilişkili olmasına rağmen, olguların büyük kısmında dokulu yüzeyli implant geçmişi dikkat çekmektedir. (56) Bu durum üzerine, 2019 yılında Allergan firması Biocell yüzeyli implantlarını küresel ölçekte geri çağırmıştır. (57)

Patogeneizde, silikon partikülleri veya mikrobiyal kontaminasyon kaynaklı kronik inflamatuvar süreçlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. (58) İmplant cerrahisinden bir yıl ya da daha uzun süre sonra gelişen geç dönem seroma olgularında, görüntüleme kılavuzluğunda sıvı aspirasyonu yapılmalı; alınan örnekler mikrobiyolojik kültür, akım sitometrisi ve CD30 immünmarkırı açısından titizlikle incelenmelidir. (59)

Kitle eşlik eden geç dönem seroma ve kapsüler kontraktür vakaları, mutlaka BIA-ALCL açısından araştırılmalıdır. Bulgular enfeksiyon ya da malignite ile doğrudan ilişkili olmasa dahi, çoğu durumda cerrahi girişim önerilir. İmplantın değiştirilip değiştirilmemesine bakılmaksızın total kapsülektomi uygulanmalıdır. BIA-ALCL tanısı doğrulandığında ise, en bloc kapsülektomi zorunlu hale gelir. Ek olarak, PET-CT ile evreleme yapılmalı ve bu değerlendirme sonucuna göre kemoterapi veya radyoterapi gibi adjuvan tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. (60)

Seroma: genellikle küçük damar sızıntıları sonucu inflamatuvar plazma sıvısının lokal olarak birikmesiyle ortaya çıkan seröz nitelikte bir sıvı koleksiyonudur. Kitle etkisi genellikle minimal olsa da, kapsüler kontraktür gelişme riskini artırması nedeniyle klinik açıdan dikkatle değerlendirilmelidir. Tanısal doğruluk ve müdahale amacıyla ultrasonografi eşliğinde drenaj uygulanması önerilmektedir. (61)

2.3. Kapsül Kontraktürü

2.3.1. Kontraktür Oluşumu

Silikon meme implantları, estetik amaçlı büyütme ya da onkolojik nedenlerle yapılan rekonstrüktif cerrahilerde yaklaşık yarım asırdır güvenle kullanılmaktadır. (5)

Vücut bu yabancı cismi tanıdığı anda çevresinde ince bir fibröz kapsül oluşturarak fizyolojik bir yanıt verir. Ancak bazı olgularda bu kapsül zamanla kalınlaşır ve implant çevresinde kasılarak deformiteye neden olabilir. Bu tablo *kapsüler kontraktür* olarak tanımlanır ve hastalarda ağrı, şekil bozukluğu ya da sertlik gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Literatürde bildirilen sıklığı %2,8 ile %20,4 arasında değişmektedir. (62) Bu patolojik sürecin kesin nedeni henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Mevcut kanıtlar multifaktöriyel bir etiyolojiye işaret etmektedir. (5) Bazı hastalarda ciddi kontraktür gelişmesine karşın, benzer koşullarda diğerlerinde gelişmemesi bu durumu desteklemektedir. Öne sürülen teoriler arasında en fazla kabul görenler, *mikrobiyal kontaminasyon sonucu gelişen inflamasyon* (enfeksiyon hipotezi) ve *skar dokusu oluşumunu tetikleyen hücresel yanıtlar* (hipertrofik skar teorisi) olarak öne çıkmaktadır. (63)

Hipertrofik skar hipotezi, kapsüler dokuda myofibroblast aktivasyonunun, skar dokusu birikimi ve kontraktür oluşumuna yol açtığını öne sürmektedir. (64) Silikon jel, kan ürünleri veya seroma gibi inflamatuvar uyaranlar bu süreci tetikleyebilirken; implant yerleşimi sırasında kapsül çevresinde biriken toz, lif ve yabancı partiküller de bu yanıtı şiddetlendirebilir. Bunun yanı sıra, *enfeksiyon temelli görüş*, implant yüzeyinde gelişen fark edilmesi güç biyofilm yapılarının kronik inflamatuvar süreçleri uyarak kapsüler fibrozise katkı sağlayabileceğini ileri sürer. Bu yapılar, bağışıklık hücrelerinin etkinliğini sınırlayarak inflamasyonun çözülmesini engelleyebilir. (53)

İmplant çevresindeki dokuda bulunan myofibroblastlar, aktin ve miyozin gibi kasılabilir filamanlar içerir. Bu hücreler kapsül dışında dağınık şekilde bulunurken, intrakapsüler alanda düzensiz, küçük kümeler hâlinde ve birbirleriyle temas etmeyecek biçimde yerleşir. (64) Normal iyileşme sürecinde, kollajen organizasyonu korunur ve myofibroblastlar, kasılma ve apoptoz yoluyla süreçten çekilir. Ancak bu sürecin aksaması; travma, yabancı cisim reaksiyonu veya diğer dışsal etkenlerle birlikte kapsüler kontraktür gelişimine zemin hazırlayabilir. Myofibroblastların fibroblastlarla etkileşimi, düzenli kollajen liflerinin oluşumuna ve sert bir kapsül yapısının gelişimine neden olur. Bu liflerin senkronize kasılması, myofibroblastların kasılma kapasitesiyle doğrudan ilişkilidir. (65,66)

Myofibroblastların yapısı, işlevleri ve aktivitelerine ilişkin en detaylı çalışmalardan biri Coleman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, kapsüler kontraktürün granülasyon dokusu benzeri bir yanıtla ilişkili olduğunu ve in vitro gözlenen kasılma özelliklerinin, klinikte izlenen kontraktür belirtileriyle örtüştüğünü ortaya koymuştur. Ayrıca implant etrafında gelişen kapsülün, aktif bir üç boyutlu yara iyileşme sürecini yansıttığı sonucuna ulaşılmıştır. (67).

2.3.2. Kontraktür Etyopatogenezi

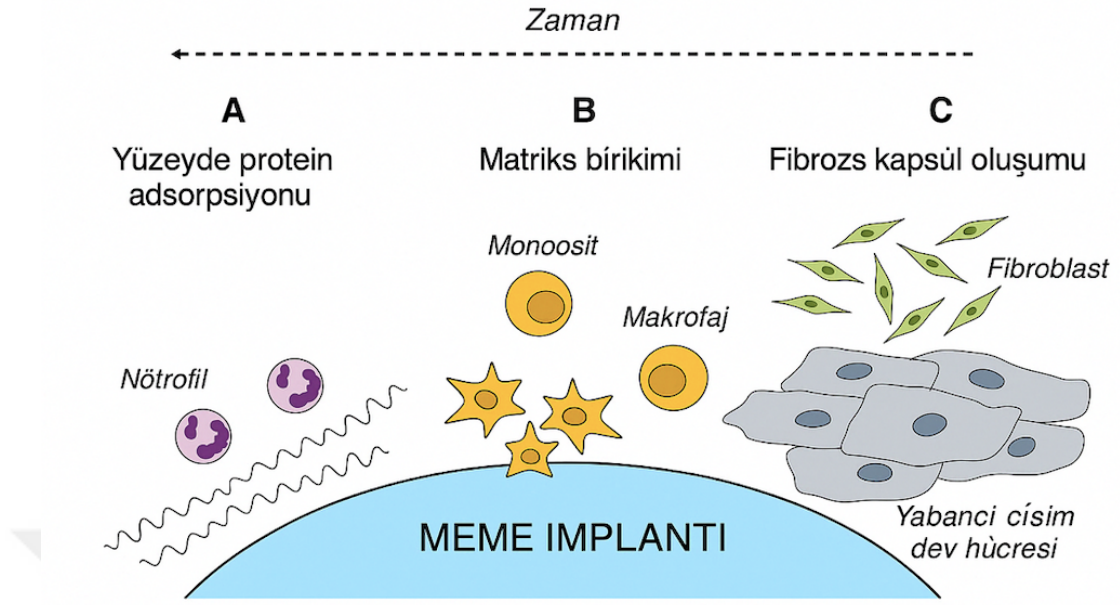
Kapsüler kontraktürün hücresel ve moleküler kökeni: Meme implantı çevresinde gelişen kapsül oluşumu, implant yerleştirilmesini takiben başlayan ve belirli aşamalardan geçen tipik bir yabancı cisim yanıtıdır. Bu süreç; kan ile materyal arasında ilk temas, geçici yüzey matriksi oluşumu, akut ve kronik inflamatuvar evreler, yabancı cisim dev hücresi oluşumu ve nihayetinde fibröz kapsül gelişimi şeklinde ilerler. Oluşan kapsül genellikle üç katmanlı bir yapı sergiler: İçte, fibroblastlar, T lenfositleri ve makrofajlardan zengin hücresel bir tabaka; ortada gevşek bağ dokusundan meydana gelen damarsal bir tabaka; dışta ise yoğun bağ dokusundan oluşan üçüncü bir damarsal katman bulunur. Bu yabancı cisim tepkisi, inflamasyonun düzenleyici mekanizmaları tarafından kontrol altında tutulur. Ancak, implantın zamanla yer değiştirmesi (mikromobilité), yüzeyinde oluşan biyofilm yapıları ve silikon partiküllerinin çevre dokulara sızması gibi çevresel faktörler, inflamatuvar süreci uzatarak kronikleşmesine neden olabilir. Sonuç olarak, bu durum kapsüler fibrozis oluşumunu teşvik eden sürekli bir iltihabi ortam yaratır. (68)

Yabancı cisim reaksiyonunun inflamatuvar evresi, pektoral kas ve meme glandı gibi çevre dokuların damar yapılarından kaynaklanan doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin implant yüzeyine yönelmesiyle başlar. (69) Bu erken dönemde makrofajlar kapsüler bölgede baskın hücre popülasyonu haline gelir. Makrofajlar genel olarak iki fenotipe ayrılır: proinflamatuvar özellik gösteren M1 ve doku onarımını destekleyen M2 tipi. M1 makrofajları, bakteriyel ürünler, interferon-gamma (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi sinyallerle aktive olan CD68⁺ NOS2⁺ hücrelerdir. Bu aktivasyon STAT3 ve NF- κ B yolları üzerinden gerçekleşir ve sonuç

olarak bu hücreler TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasında rol oynar. (68) M1 makrofajları genellikle inflamasyonun erken döneminde yoğun olarak bulunur ve apoptoz, nekroz veya hücre artıkları gibi kalıntıların temizlenmesinde görev alır. Buna karşılık, M2 fenotipindeki makrofajlar, reaksiyonun daha geç fazlarında baskın hale gelir ve inflamatuvar yanıtta fibrotik kapsül oluşumuna geçiş sürecini yönlendirirler. (70)

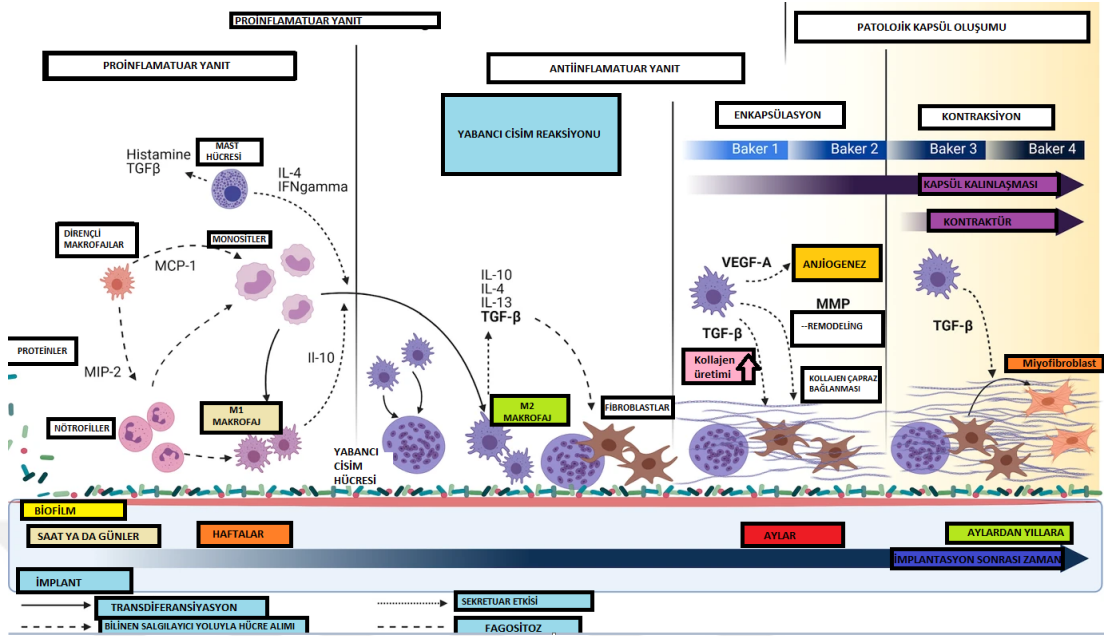
M2 makrofajları, IL-4 ve IL-13 sitokinlerinin etkisiyle aktive olan CD68⁺ CD206⁺ fenotipine sahip hücrelerdir. Bu hücreler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne bağlanan ligandlar gibi çeşitli biyolojik mediyatörleri salgılayarak fibroblastların ilgili bölgeye göçünü teşvik eder, yeni damar oluşumunu destekler ve ekstraselüler matriksin sentezini artırır. Bu fenotipin baskın olduğu durumlarda kapsüller kontraktür oluşumu daha sınırlı düzeyde kalırken, aksine uzun süreli M1 makrofaj aktivitesi doku fibrozisini tetikleyici bir rol oynar. (68)

Th1, Th17 ve Th2 efektör T hücrelerinin oluşturduğu adaptif bağışıklık yanıtları, meme implantlarına bağlı kapsül inflamasyonu ve fibrotik süreçlerin gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Th1 hücreleri, proinflamatuvar özellikler taşıyan ve özellikle M1 makrofaj fenotipi ile ilişkilendirilen bir yanıt oluşturur. Bu hücreler başlıca interferon- γ (IFN- γ) üretir ve bu sitokin, kapsüller kontraktür gelişimini destekleyen bir mikroçevre yaratır. Th2 hücreleri ise IL-4 ve IL-13 salgılayarak M2 makrofaj aktivasyonu ile ilişkilidir ve daha onarıcı, fibrojenik yönelimli bir bağışıklık profilini temsil eder. Öte yandan Th17 hücreleri de proinflamatuvar yanıtın bir parçası olup, Th1 ile birlikte çalışarak kapsüller kontraktür gelişimine katkı sağlar. Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonunun belirgin olduğu kapsüller dokularda, TGF- β , IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi sitokinlerin ekspresyon düzeyleri artmıştır. Bu sitokin profili, inflamatuvar sürecin fibrotik bir yanıtla sonuçlanmasına aracılık eder. (68)



Şekil 4: Yabancı cisim reaksiyonunun başlaması ve implantasyon sonrası meme implantı etrafında fibröz bir kapsül oluşumunun temsili.

Yabancı cisim reaksiyonunun ilk aşamasında, nötrofiller implantın yüzeyine çekilir ve yüzeye proteinler adsorbe olur (A). Bu protein tabakası makrofaj ve monositleri çeker, bu hücreler implantın etrafında bir matriks tabakası oluşturmaya başlar (B), ardından yabancı cisim dev hücreleri birleşir ve fibroblastları çekerek implantı kapsüle eden kollajen I ve III üretir (C). (71)



Şekil 5: Kapsül kontraktür oluşum mekanizması.

Normal yara iyileşme süreci, proinflamatuar yanıtın antiinflamatuar faza geçerek tamamlanırken, implant varlığında bu süreç bozulabilir. Yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olarak M1/M2 makrofajlar, Th1/Th2/Th17 hücreleri ve çeşitli sitokinler (IL-4, IL-13, TGF- β , TNF- α vb.) devreye girer. Sürecin kronikleşmesi, fibroblast aktivasyonu, miyofibroblast dönüşümü ve kollajen birikimi ile patolojik kapsül oluşumuna yol açar. Bu hücre ve moleküler mekanizmalar, kapsül kontraktür gelişiminde temel rol oynamaktadır. (72)

M1 ve M2 makrofaj yanıtlarının yanı sıra Th1, Th2 ve Th17 gibi efektör T hücreleri aracılığıyla şekillenen adaptif bağışıklık süreçleri ile ilişkili sitokin profili, meme implantına bağlı kapsül dokusunun inflammatuar yanıtı ve bunun sonucunda gelişen kapsül kontraktür patogeneğinde belirleyici rol oynamaktadır. (68)

2.3.3. Kapsül Kontraktürün Etiyolojisi

Kapsül kontraktür gelişimini açıklamak için iki ana teori öne sürülmüştür:

1. Subklinik bakteriyel enfeksiyon/biyofilm.
2. Kronik inflamasyon. (68)

Subklinik bakteriyel enfeksiyon/biyofilm: Biyofilmler; canlı dokular, implant yüzeyleri ve tıbbi cihazlar gibi ortamlarda gelişebilen, yüzeye tutunmuş mikroorganizma topluluklarıdır. Bu mikroorganizmaların oluşturduğu yapılar konvansiyonel tedavilere dirençli olmaları nedeniyle çoğu zaman kalıcı ve kronik enfeksiyonlara neden olabilir. Meme implantları; geniş yüzey alanları, hidrofilik özellikleri ve konak savunma mekanizmalarının zayıflaması nedeniyle biyofilm gelişimine elverişli bir ortam oluşturur. Bakterilerin yüzeye tutunmasıyla başlayan bu süreçte, bağışıklık sistemi yanıtı olarak makrofajlar ve lenfositler devreye girer; ancak bu hücresel yanıt, patojenleri ortadan kaldıramadığı durumda inflamasyonun kronikleşmesine neden olur. Böylece periprostetik bölgede süregelen iltihap, zamanla fibrozis gelişimini tetikleyerek kapsüler kontraktür oluşumuna zemin hazırlar. (73)

Literatürdeki veriler, açık kapsülotomi geçiren hastalarda gözlenen subakut periprostetik enfeksiyonların kapsüler kontraktür gelişimiyle bağlantılı olabileceğini ortaya koymuştur. Bu olgularda en sık izole edilen mikroorganizmalar arasında *Propionibacterium acnes*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi bakteriler yer almaktadır. Özellikle *Staphylococcus* türleri, implant çevresinde sık karşılaşılan patojenlerdendir. Bu ilişki doğrultusunda, cerrahlar operasyon sırasında implant ve çevresini antimikrobiyal solüsyonlarla yıkamayı tercih ederek kontraktür gelişme riskini azaltmayı hedeflemişlerdir. (68)

Kronik inflamasyon: Kapsüler kontraktür oluşumunda etkili olduğu düşünülen önemli mekanizmalardan biri, hipertrofik skar sürecine benzer şekilde ilerleyen kronik inflamasyondur. Bazı olgularda, periprostetik kapsülde fibrozisi tetikleyen proinflamatuvar medyatörlerin artmış seviyeleri tespit edilmiştir. Hematom ya da implant cebinde biriken kan, inflamatuvar sitokinlerin artışına ve dolayısıyla enfeksiyon riskinin yükselmesine neden olabilir. (74) Klinik bulgular, hematom varlığının kapsüler kontraktür gelişimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. (68) Benzer şekilde, seroma veya cep enfeksiyonları da bu süreci destekleyen faktörler arasında yer alır. (75) İmplantın yapısı da önem taşır; özellikle eski nesil silikon implantlarda sızıntı ve rüptür oranlarının yüksek olması nedeniyle inflamasyon ve kontraktür insidansı artmıştır. (76) Ayrıca, keloid veya hipertrofik skar gelişimine yatkın bireylerde bağışıklık sisteminin aşırı tepkisel yanıtlar vermesi, kapsüler kontraktür oluşum riskini artırabilir. Bu bireylerde, sistemik dolaşımda proinflamatuvar sitokin

düzeylerinin genellikle yüksek olduğu ve bunun da bağ dokusu aşırı yanıtını tetikleyerek fibrotik kapsül gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. (68,74)

Radyasyon: Kapsüler kontraktür gelişiminde önemli bir etken de postmastektomi radyoterapidir (PMRT). Bu tedavi yalnızca kapsül oluşumunu tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda çevre yumuşak dokularda belirgin fibrotik değişikliklere neden olur. Gerek prepektoral gerekse subpektoral yerleşimli implantlarda kontraktür insidansının arttığı gösterilmiştir. Prepektoral uygulamalarda PMRT alan hastalarda kapsüler kontraktür oranı %16,1 iken, radyoterapi almayan grupta bu oran %3,5'tir. Subpektoral rekonstrüksiyon yapılanlarda ise PMRT alanların %52,2'sinde kapsüler kontraktür gelişmişken, radyoterapi uygulanmayanlarda bu oran yine %3,5 olarak bildirilmiştir. (77) Subpektoral yerleşim sonrası uygulanan PMRT, pektoralis majör kası üzerinde skar formasyonu oluşturarak ağrı artışı, implantın pozisyonunun bozulması ve daha sık kapsüler kontraktür gelişimine yol açar. Ayrıca, PMRT ile subpektoral rekonstrüksiyon yapılan bireylerde, PMRT alan prepektoral gruba kıyasla Baker derecelendirmesine göre (III–IV) anlamlı ölçüde daha yüksek ve daha ciddi kontraktür insidansı gözlenmiştir. (68)

Histopatolojik incelemeler, radyoterapi uygulanmış kapsüllerde artmış elastin birikimi ve yoğun hücresel infiltrasyon varlığını ortaya koymuştur. Buna karşın, kolajen yoğunluğu ile α -düz kas aktin boyanması açısından radyasyon uygulanmamış dokularla karşılaştırıldığında belirgin bir fark saptanmamıştır. (78) Ayrıca, radyasyonun neden olduğu kalın ve fibrotik cilt yapısı ile pektoralis majör kasının anormal adezyonları, kapsüler kontraktürden klinik olarak ayırt edilmelidir. (68)

2.3.4. Kapsüler kontraktürün klinik etkileri

Kontraktür sınıflandırılması: Klinik olarak kapsüler kontraktür; memede sertlik, şekil bozukluğu, implantın pozisyonunun değişmesi ve buna bağlı meme asimetrisi gibi bulgularla kendini gösterebilir. Bazı olgularda ağrı ve hassasiyet de eşlik edebilir. Bu belirtiler tek başına ya da birlikte görülebilir ve cerrahi sonrasında farklı zamanlarda, çeşitli hızlarda gelişebilir. Kontraktürle ilişkili semptomların ortaya çıkış biçimi oldukça çeşitlidir. 1978 yılında Baker tarafından tanımlanan sınıflama sistemi, kapsüler kontraktür değerlendirmesinde halen en sık başvuru yöntemidir.

Ancak, son literatürde Modifiye Baker sınıflamasının semptomlarla klinik bulgular arasındaki uyumsuzluk ve değerlendirme sürecindeki subjektiflik nedeniyle yeterince güvenilir olmadığı ifade edilmektedir. Bu durum, daha objektif kriterlere dayalı yeni bir değerlendirme sistemine ihtiyaç duyulduğunu gündeme getirmiştir. (79)

Kapsüler kontraktürün değerlendirilmesinde fizik muayeneye dayalı ve hekimin deneyimine bağlı olarak değişken duyarlılığa sahip Baker sınıflaması, tüm sınırlılıklarına rağmen klinik pratikte yaygın şekilde kullanılmaktadır. (80)

Tablo 5: Augmentasyon mamoplasti sonrası klinik Baker Sınıflandırılması (79)

Baker Sınıflaması	
I	İmplant çevresinde oluşan kapsül, elle muayene ve gözle incelemede fark edilmez.
II	Kapsül hafifçe serttir, elle muayenede fark edilir ancak dışarıdan gözle görülemez. Genellikle estetik açıdan sorun yaratmaz.
III	Kapsül belirgin şekilde serttir ve dışarıdan gözle de fark edilebilir. Meme şekli değişmiş olabilir
IV	Kapsül çok serttir, görünümde ciddi bozulma vardır ve çoğu zaman ağrıya neden olur

Tablo 6: Protetik meme rekonstrüksiyonu sonrası Baker-Spear Sınıflandırması (68)

Baker-Spear Sınıflandırması (Rekonstrüksiyon)	
IA	Yumuşak, görünmeyen implant
IB	Yumuşak ama görünen implant
II	Hafif sertliğe sahip implant
III	Orta sertlikte implant
IV	Aşırı sert ve semptomatik meme

Kapsül kalınlığının histopatolojik bulgularla karşılaştırılmasına imkân tanıyacak geçerli bir sınıflandırma sisteminin bulunmaması, Wilflingseder'in önerdiği ancak zamanla terk edilen temel sistemin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu doğrultuda, kapsül morfolojisini klinik gözlemlerle ilişkilendiren yeni bir histolojik sınıflandırma önerilmiştir. Geliştirilen sistem, kapsüller kontraktürün patofizyolojik sürecini daha iyi anlamayı ve ileride yapılacak çalışmalara zemin oluşturmayı hedeflemektedir. Histolojik analizde; inflamasyon düzeyi, kollajen birikimi, fibroblast ve myofibroblast yoğunluğu, kapsül kalınlığı, sinoviyal metaplazi varlığı, kalsifikasyon ve silikon partiküllerinin tespiti gibi kriterlerin dikkate alınması gerekmektedir. (80,81)

Kapsül kontraktürüne katkıda bulunan faktörler: Kapsül kontraktürü gelişme riskini azaltmaya yönelik olarak cerrahi uygulamanın farklı aşamalarında çeşitli önleyici stratejiler benimsenmektedir. Bu yaklaşımların temel amacı, implant çevresinde bakteriyel kontaminasyon olasılığını düşürerek inflamatuvar yanıtın şiddetini azaltmak ve böylece kapsüller fibrozis gelişimini engellemektir. (68)

Preoperatif hazırlık: Operasyon öncesi dönemde, bakteriyel bulaşı azaltmak amacıyla titiz hijyen protokolleri uygulanmalıdır. Hastalarda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) taşıyıcılığı açısından tarama yapılmalı; pozitif bireylerde beş gün süreyle topikal mupirosin ve günlük klorheksidin banyosu önerilmelidir. Tüm hastalara, cerrahiden bir gün önce antiseptik banyolar yaptırılmalı; ameliyat sabahı

klorheksidinle cilt dezenfeksiyonu sağlanmalıdır. Ayrıca, meme başı bölgesine özel steril örtüler yerleştirilerek süt kanallarının potansiyel kontaminasyonu engellenmelidir. Cerrahi profilaksi kapsamında uygun antibiyotik uygulaması da zamanında gerçekleştirilmelidir. (45)

Cerrahi teknik: Kapsüler kontraktür gelişiminde uygulanan cerrahi yöntemin önemli bir rolü vardır. İnsizyonun lokalizasyonu, implantın konumlandırıldığı cep düzeyi ve protezin manipülasyon şekli, periprostetik fibrotik yanıt üzerinde belirleyici olabilir. Özellikle meme büyütme prosedürlerinde inframammaryal insizyon tercih edilmesi, periareolar kesiye kıyasla daha düşük kontraktür oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bu farklılık, meme başı ve areola çevresindeki endojen mikrobiyal flora ile temasın azalması sayesinde enfeksiyon riskinin düşmesiyle açıklanmaktadır. (82)

Meme implantlarının yerleştirildiği anatomik düzlem, kapsüler kontraktür gelişiminde belirleyici bir faktördür. Güncel meta-analiz ve sistematik derlemelerde, estetik amaçlı operasyonlarda submusküler yerleşimde kapsül kontraktürü oranı %1,9 iken, subglandüler yerleşimde bu oran %9,6'ya çıkmaktadır. Öte yandan, meme rekonstrüksiyonu uygulamalarında tablo tersine dönmektedir; bu grupta subpektoral planda kontraktür oranı %13,9 iken, prepektoral yerleşimde %8,7 oranında görülmektedir. (68)

Ameliyat sırasında uygulanan teknikler ve implant manipülasyonları, kapsül kontraktürü gelişimini önlemek amacıyla "14 nokta planı" kapsamında belirli kurallar çerçevesinde düzenlenmiştir. Bu planın ilk adımları; uygun profilaktik antibiyotik kullanımı, periareolar kesi tercihinden kaçınılması, meme başı çevresine steril örtü yerleştirilmesi, subpektoral cebin travmadan uzak diseksiyonu, dikkatli hemostaz sağlanması ve hem implantın hem de cebin antibiyotik solüsyonu ile yıkanması gibi uygulamaları içermektedir. Takip eden aşamalar ise implantın dış ortamla temas süresinin en aza indirilmesi, steril eldiven ve alet değişimi gibi enfeksiyon riskini azaltmaya yönelik önlemleri kapsamaktadır. İmplant yerleştirilirken huni veya bariyer sistemlerinin kullanılması, bakteri kolonizasyonunu önleyici etkisiyle öne çıkmaktadır. Nitekim yapılan bir çalışmada, Keller hunisinin periareolar kesiyle birlikte kullanılması durumunda kapsül kontraktürü gelişiminde %87 oranında azalma sağlandığı bildirilmiştir. (83)

Cebin antimikrobiyal solüsyonlarla irrigasyonu, literatürde sıkça vurgulanan enfeksiyon önleyici yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bu amaçla kullanılan klasik

formülasyonlardan biri olan ve “altın standart” olarak tanımlanan Adams’ın üçlü antibiyotik solüsyonu; 1 gram sefazolin, 80 mg gentamisin, 50.000 IU basitrasin ve 500 mL serum fizyolojikten oluşmaktadır. Bu kombinasyon, implant çevresinde bakteriyel kontaminasyonu azaltarak kapsüler kontraktür gelişme riskini en aza indirmeyi hedefler. (84) Bununla birlikte, güncel in vitro araştırmalar, yalnızca povidon-iyot içeren veya bu ajanla desteklenmiş üçlü antibiyotik solüsyonlarının, planktonik bakteri formları ile biyofilm oluşumunu baskılamada daha yüksek etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, implant çevresi enfeksiyonlarını önlemede povidon-iyotun güçlü bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır. (68)

İmplantın dış ortamla temasını ve mikrobiyal bulaşmayı önlemek amacıyla insizyonun her katmanı dikkatlice ve anatomik plana uygun şekilde kapatılmalıdır. (85) Literatürde postoperatif meme masajının kapsüler kontraktürün önlenmesinde etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Öte yandan, son çalışmalar traneksamik asidin implant cebine topikal uygulanmasının, kontraktür gelişme riskini azaltabileceğini ortaya koymuştur. (68)

İmplant faktörü: Dokulu implantların kullanımı, BIA-ALCL gelişimi ile ilgili güvenlik kaygıları nedeniyle geçmişte önemli ölçüde azalmış olsa da, yakın zamanda geliştirilen mikro ve nanoteksli implantlar sayesinde yeniden cerrah ve hastalar tarafından tercih edilebilir hale gelmiştir. (86) Literatürde, bu implantların pürüzsüz yüzeyli olanlara kıyasla daha düşük kapsüler kontraktür oranlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bunun olası nedeni, düz yüzeyli implantların, kapsül içindeki fibroblastların düzgün bir şekilde hizalanmasına ve buna bağlı olarak kolayca kasılmalarına imkan tanınmasıdır. Dokulu implantların üretimindeki temel amaç ise, bu düzenli fibroblast dizilimini engellemek suretiyle kasılmayı önleyerek kapsüler kontraktür riskini azaltmaktır. Öte yandan, pürüzsüz implantların fibroblast ve kolajen liflerinin daha düzenli bir şekilde organize olmasına izin vererek kontraktür gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Subglandüler yerleşim planında, dokulu implantların kapsüler kontraktür insidansını daha belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. (68) Bununla birlikte, meme rekonstrüksiyonu amacıyla yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz, kontraktür oranları açısından pürüzsüz ve dokulu implantlar arasında anlamlı bir fark bulmamış; ancak dokulu implantların kullanıldığı grupta enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğuna işaret etmiştir. (87)

2.3.5. Kapsüler Kontraktürü Histolojisi

Meme implantasyonu sonrasında ilk 1 ila 3 hafta içinde organizmanın savunma yanıtı olarak gelişen yabancı cisim reaksiyonu sonucunda fibröz kapsül formasyonu başlamaktadır. Kapsüler kontraktürün gelişim sürecini doğru değerlendirebilmek için, implant yerleşimini takiben aktive olan inflamatuvar süreçler ile kollajen birikimine bağlı fibrotik dokunun oluşumunun iyi anlaşılması gerekmektedir. Literatürde yer alan çeşitli çalışmalar, bu kontraktürün klinik olarak gözlemlenen belirtileri ile histopatolojik bulgular arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. (88)

Fibrotik kapsül oluşumu sürecinde, kapsül genellikle üç farklı yapısal tabakadan meydana gelir. En içte yer alan tabaka, implant yüzeyiyle doğrudan temas hâlinindedir ve fibroblast yoğunluğu bakımından oldukça zengindir. Bu bölüm tek katmanlı olabileceği gibi, çok katmanlı bir yapıya da sahip olabilir. Özellikle yabancı cisim reaksiyonunun gözlemlendiği durumlarda, bu iç tabakada makrofajlar da yer alır. Orta tabaka, gevşek bağ dokusu yapısıyla birlikte iç vasküler ağı içerirken; dış tabaka daha sıkı bağ dokusu elemanlarından oluşur ve dış vasküler ağ ile ilişkilidir. Bu üç tabaka içerisinde çeşitli inflamatuvar hücreler ile birlikte T ve B lenfositleri de bulunmaktadır. (89)

Histopatolojik veriler, Baker evresi ileri düzeyde olan kapsüllerdeki fibroblast yapılarının, sağlıklı meme dokusundaki fibroblastlardan yapısal ve fonksiyonel açıdan farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle kontrakte kapsüllerde, fibroblastların kontraktil protein düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir ve bu durumun, kronik inflamasyon süreçlerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. (90) Kollajen organizasyonu ve dağılımı incelenirken, mast hücrelerinin varlığı inflamatuvar yanıtın önemli bir bileşeni olabileceklerini düşündürmüştür. (91) Mast hücrelerinin fibroblastlara yakın lokalizasyon göstermesi, bu hücreleri fibrozisin temel aktörlerinden biri hâline getirmiştir. Ek olarak, mast hücrelerinin renin, anjiyotensin II, histamin ve TGF- β gibi profibrotik mediatörleri salgılaması ve bu mediatörlere ait reseptörlerin fibroblastlar üzerinde bulunması, aralarındaki etkileşimi desteklemektedir. (92)

Prantl ve çalışma arkadaşları, periprostetik bölgede gözlenen silikon partiküllerinin miktarının, fagositoz yapan makrofajların sayısının ve inflamatuvar cevabın şiddetinin, kapsül kalınlığı üzerinde belirleyici rol oynadığını göstermiştir. (81) Ayrıca, histolojik incelemelerde kollajen fibril düzeni, miyofibroblast birikimi ve

kapsül kalınlığı gibi parametrelerin, klinik düzeyde gözlenen kapsül sertliğiyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu mekanizmalara yönelik müdahaleler, kapsüler kontraktürün önlenmesinde ya da azaltılmasında potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebilir. (65)

Serum hyaluronan düzeyleri, dolaşımdaki immün komplekslerin miktarı, prokollojen tip III düzeyi, antipolimer antikor konsantrasyonları ve hücreler arası çözünür adezyon molekülü I (sICAM-1) gibi biyokimyasal göstergelerin, kapsüler kontraktür gelişimi sonrasında anlamlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir. (93) Bu artışların, klinik değerlendirme için kullanılan Baker sınıflandırması ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Periprostetik kapsüllerin histopatolojik analizlerini içeren çalışmalarda ise kollajen fibrillerin organizasyonu, miyofibroblast birikimi ve kapsülün kalınlığı gibi parametrelerin, kontraktüre bağlı olarak gözlenen sertlik derecesiyle örtüştüğü tespit edilmiştir. (65,94)

Düz yüzeye sahip meme implantlarında, fibroblastların periprostetik bölgede düzlemsel bir dizilim sergilediği ve bu şekilde yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Bu implantlara bağlı gelişen fibrotik kapsül oluşumunda, fibroblastların mikroskopik düzeyde dağınık ve dalgalı bir düzen içerisinde yerleştiği saptanmış, bu hücresel düzenin ilerleyen süreçte sinovyal benzeri epitel formasyonunu teşvik edebileceği öne sürülmüştür. (95,96) Öte yandan, pürüzlü yüzeye sahip implantların kullanımıyla birlikte, fibroblastların daha derin dokulara doğru dağınık bir biçimde göç ettiği ve bu nedenle belirgin bir eksen boyunca hizalanamadıkları rapor edilmiştir. (95)

2.3.6. Kapsüler Kontraktürü Yönetimi

Kapsülün cerrahi modifikasyonu: Kapsüler kontraktür tedavisinde altın standart, tam kapsülektomiyle birlikte implantın değiştirilmesi ve yerinin değiştirilmesidir. Ancak bu işlem, özellikle submüsküler planda uygulandığında, morbidite riskini artırır ve daha zordur. Açık kapsülotomi, kapsülün cerrahi olarak gevşetilmesini sağlar. Her iki yöntemin nüks oranı %0–54 arasında değişmekte olup, kapsülektomi ile kapsülotomi arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Tam ve parsiyel kapsülektomi sonuçları ise literatürde çelişkilidir. İmplant yerinin değiştirilmesi, yalnızca cerrahi müdahaleye göre daha düşük nüks oranlarıyla

ilişkilidir. (97) Ayrıca, implantın değiştirilmesinin (yer değişikliği yapılsa da yapılmasa da) kontraktür riskini azalttığı gösterilmiştir. Cerrahi müdahalenin, kontraktür stabil hale geldikten 3–6 ay sonra yapılması önerilmektedir. (98)

Aselüler Dermal Matriks (ADM): Kapsülektomi sonrası kapsüler kontraktür tedavisinde ADM (Acellular Dermal Matrix) kullanımı, nüks oranlarını azaltma potansiyeliyle dikkat çekmektedir. (99) Başlangıçta mastektomi sonrası yumuşak doku desteği amacıyla geliştirilen ADM, inferior pektoral askı göreviyle rektus ve serratus fasyası diseksiyonu ihtiyacını azaltmıştır. Subpektoral düzlemde yapılan çalışmalarda ADM ile kapsüler kontraktür insidansı %4 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir. (100)

ADM'nin kontraktürü iki temel mekanizma ile engellediği düşünülmektedir: inflamatuvar hücrelerin implantla etkileşimini sınırlandırması ve kapsül içindeki dinamik gerilimi azaltması. Hayvan modelleri, ADM kaplı implantların daha ince kapsül geliştirdiğini göstermektedir. (101)

Rekonstrüktif meme cerrahisinde, ADM genellikle ilk aşamada doku genişletici ile birlikte yerleştirilir. İkinci cerrahi aşamada ise kapsülotomi prosedürleri uygulanarak kapsüler kontraktür sorunu ele alınır. Son dönemde yayımlanan bir derlemede, prepektoral yerleşimli rekonstrüksiyonlarda kullanılan çeşitli cerrahi mesh materyallerini (sentetik, ksenograft ve allograft kaynaklı) mesh kullanılmayan yöntemlere kıyasla kapsüler kontraktür oranlarını anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir. (102)

DeneySEL ve tıbbi önlemler: Kapsüler kontraktür gelişiminde inflamatuvar süreçlerin önemli bir rol oynaması nedeniyle, çeşitli deneySEL farmakolojik ajanlar araştırma konusu olmuştur. Antifibrotik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olan pirfenidonun, TGF- β düzeylerini düzenleyerek kapsüler kontraktürü azaltma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. (103) Yapılan çalışmalar, bu ilacın mevcut kapsülün şiddetini azalttığını ve tedavi sonlandırıldıktan sonra dahi etkisinin devam ettiğini ortaya koymuştur. Öte yandan, lökotrien antagonistleri de kontraktürün önlenmesi ve tedavisinde umut vaat eden ajanlar arasında yer almaktadır. Montelukast ve zafirlukast gibi ajanların kullanıldığı güncel bir meta-analiz, bu ilaçların kapsüler kontraktür tedavisinde anlamlı fayda sağladığını göstermektedir. (104)

Ayrıca, miyofibroblastlarda östrojen reseptörlerinin tespit edilmesi, antiöstrojenik ilaçların bu süreçte potansiyel modölatör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Meme rekonstrüksiyonu geçirmiş bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, antiöstrojenik tedavi almayan grupta III–IV derece kontraktür insidansının belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu ($p<0.001$) rapor edilmiştir. Bu bulgu, östrojenin baskılanmasının kontraktür gelişimini önlemede etkili olabileceğini desteklemektedir. (94)

Hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda ise E vitamini, kolşisin, botulinum toksini, kitin, kolajenazlar, omega-3 yağ asitleri ve doksisisiklin gibi çeşitli ajanların kapsüler kontraktür oluşumunu engelleme potansiyeli taşıdığı öne sürülmüştür. Ancak, bu ajanların çoğunun insan denemelerinde yeterince test edilmediği ve klinik uygulamaya geçmeden önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmalıdır. Söz konusu tedavi yaklaşımlarına yönelik süregelen araştırmalar, implantlarla ilişkili fibrotik komplikasyonların biyolojik temelini hedef alarak morbiditeyi azaltma potansiyeli açısından umut verici bulunmaktadır. (68)

2.4. NİASİN (B3 Vitamini)

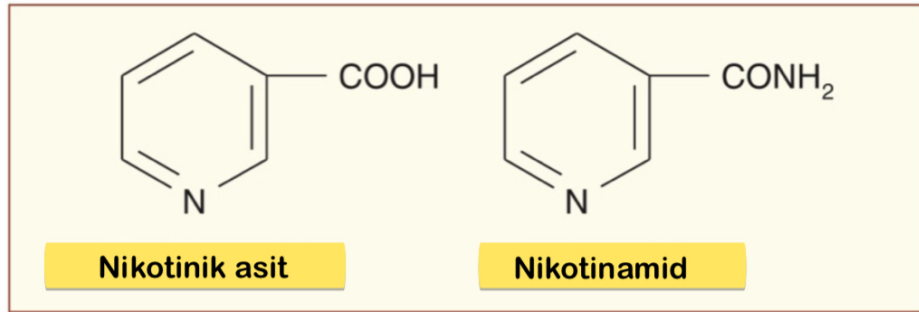
2.4.1. Tarihçe

Pellegra ilk kez 1735 yılında İspanyol hekim Don Gaspar Casal tarafından tanımlanmış, 1771 yılında ise İtalyan araştırmacı Frapolli tarafından B3 vitamini (niacin) eksikliğine bağlı gelişen bir dermatoz olarak adlandırılmıştır. Mısırın Amerika'dan Avrupa'ya getirilmesiyle birlikte hastalık Avrupa kıtasında görülmeye başlamış; 19. yüzyılda yaşanan kıtlıklar ve mısır tarımının yaygınlaşmasıyla tüm kıtaya hızla yayılmıştır. Sonrasında Afrika'ya ulaşan pellegra, ABD'de Kuzey-Güney Savaşı sonrasında yoksul kesimlerde ciddi bir sağlık sorunu hâline gelmiştir. Dr. Goldberg'in yaptığı çalışmalar, düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin diyetine et ve sebze eklenmesinin hastalığın görülme sıklığını azaltıp klinik semptomları geriletliğini ortaya koymuştur. Başlangıçta protein eksikliğiyle ilişkilendirilen bu hastalığın, 1937 yılında yapılan araştırmalar sonucunda aslında nikotinamid eksikliğinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. II. Dünya Savaşı sonrasında

ABD’de yaşam standartlarının yükselmesiyle birlikte pellegra büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Ancak günümüzde hastalık, Afrika’nın bazı bölgelerinde, Hindistan’da ve Pakistan’da halen endemik olarak görülmektedir. (105)

2.4.2. Kimyasal Yapısı

Nikotinik asit, kimyasal olarak piridin halkasına sahip bir bileşiktir ve yapı açısından nikotine benzemekle birlikte, fizyolojik etkileri tamamen farklıdır. Suda çözünebilen, beyaz renkli kristal bir formda bulunan bu bileşik, ısıya ve ışığa karşı dirençli olması nedeniyle en stabil vitaminlerden biri olarak kabul edilmektedir. Vücutta genellikle nikotinamid formuna dönüşerek bulunur ve bu nedenle “niasin” olarak adlandırılır. “Niasin” terimi, “nikotinik asit vitamini” ifadesinden türetilmiştir. Kimyasal adıyla nikotinik asit, piridin-3-karboksilik asit olarak tanımlanırken; niasinamid ya da diğer adıyla nikotinik asit amid, bu bileşiğin amid türevidir ve moleküler formülü $C_6H_5NO_2$, molekül ağırlığı ise 123,11 g/mol’dür. (106) Şekil 6’da kimyasal yapısı işaret edilmiştir.



Şekil 6: Nikotinik asit (niasin) ve nikotinamid, vitamin B3’ün iki aktif formudur.

Her iki yapı da piridin halkası içerir; ancak nikotinik asitte karboksil (-COOH), nikotinamidde ise amid (-CONH₂) grubu bulunur. Bu küçük yapısal fark, biyolojik etkilerinde belirleyici rol oynayabilir. (106)

A. Nikotinik Asit ve Nikotinamid

Nikotinik Asit

Kimyasal yapı: $C_6H_5NO_2$

Fonksiyonel grup: $COOH$

Nikotinamid

Kimyasal yapı: $C_6H_5N_2O$

Fonksiyonel grup: $CONH_2$

B. Niasinin Koenzim Formları

OH grubu taşıyan yapı →

NAD

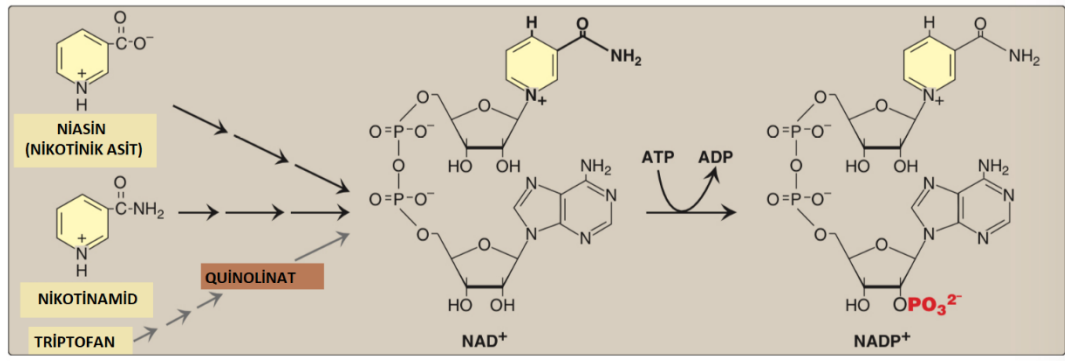
PO_4^{2-} grubu taşıyan yapı →

$NADP$

Şekil 7: Niasinin Formları. Niasin, nikotinik asit ve nikotinamid formlarında bulunur. Bu bileşikler, hücrel metabolizmanın temel redoks koenzimleri olan NAD ve NADP'nin öncülüdür. NAD, hidrojen transferi yapan temel koenzimdir; NADP ise özellikle anabolik reaksiyonlarda rol oynar. Kimyasal yapılarıdaki $COOH$ ve $CONH_2$ grupları, koenzim fonksiyonlarını belirleyen temel yapılarıdır. (107)

2.4.3. Fizyolojik Rolü

Nikotinamid, NAD (nikotinamid adenin dinükleotid) ve NADP (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) koenzimlerinin yapısında yer alır ve hücrel düzeyde oksijen kullanımını sağlayan solunum enzimlerinin işlevselliğine katkı sunar. Bu vitaminin eksikliği durumunda, özellikle deri ve gastrointestinal sistemde gözlenen değişikliklerin tam olarak nasıl ortaya çıktığı hâlen net biçimde açıklanamamıştır. Nikotinamidin biyosentezi ve metabolik yıkımıyla ilgili süreçler ilgili şekilde şematik olarak gösterilmiştir. (106)



Şekil 8: Niasinin vücutta sentezi.

Triptofan aminoasidinden türeyen biyokimyasal yolak, serotonin ve melatonin gibi nörotransmitterlerin yanı sıra niasin (vitamin B3) sentezini de kapsamaktadır. Karaciğerde gerçekleşen bu metabolik süreçte, kinürenin yolu aracılığıyla niasin üretimi sağlanır ve bu sentezde birçok enzimatik basamak rol oynar. Niasin sentezi, özellikle protein alımının yetersiz olduğu durumlarda vücut için kritik önem taşır. (106)

2.4.4. Besinsel Kaynakları

Nikotinik asit, vücutta esansiyel bir amino asit olan triptofandan sentezlenebilmektedir. Yaklaşık 60 mg triptofan, 1 mg nikotinik asit üretimine karşılık gelmektedir. Süt ve yumurta gibi bazı besinlerin pellegra hastalarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir; bu besinler düşük nikotinik asit içeriğine sahip olsa da, yüksek miktarda triptofan barındırdıkları için faydalıdır. Öte yandan, besinlerdeki nikotinik asidin biyoyararlanımı sınırlı olabilir. Özellikle mısırda, nikotinik asit “niasetin” adı verilen bağlı formda bulunduğundan biyolojik olarak aktif değildir. Ancak, mısır alkalik çözeltilerle (örneğin sodalı suyla) işlem gördüğünde nikotinik asit serbest hale geçerek emilebilir hâle gelir. Bu nedenle, geleneksel olarak mısırı bu şekilde hazırlayan Meksika toplumlarında pellegra nadiren görülmektedir. Benzer şekilde, Arizona yerlilerinin kül içinde pişirdikleri mısır sayesinde pellegra görülme sıklığı düşüktür.

Batı tipi diyetlerde günlük nikotinik asit alımının yaklaşık yarısı, triptofan metabolizması yoluyla sağlanmaktadır. FAO ve WHO tarafından 1967 yılında

yayımlanan önerilere göre, her 1000 kilokaloriye karşılık 6.6 mg nikotinik asit eşdeğeri (doğrudan ya da triptofan kaynaklı) alınması gerekmektedir. Ortalama günlük ihtiyaç ise 10–14 mg düzeyindedir. Bu miktarın yalnızca triptofandan sağlanması gerektiğinde, yaklaşık 600 mg triptofan tüketimi gereklidir. Ayrıca gebelik döneminde östrojen hormonları, triptofanın nikotinik aside dönüşümünü artırarak bu biyokimyasal süreci hızlandırmaktadır. Ancak protein alımı yetersiz olduğunda, vücut triptofanı farklı metabolik ihtiyaçlar için kullanabilir ve bu da niasin eksikliğine zemin hazırlayabilir. (106)

2.4.5. Niasin Eksikliği

Nikotinik asit eksikliği yalnızca yetersiz beslenme sonucu değil, aynı zamanda triptofan metabolizmasını bozan çeşitli durumlar neticesinde de ortaya çıkabilmektedir. Bu durumlar arasında karsinoid tümörler, izoniyazid tedavisi ve Hartnup hastalığı öne çıkmaktadır. Nikotinik asidin gastrointestinal sistemden emilimi oldukça etkin olduğu için, malabsorbsiyon sendromlarında eksikliği nadir olarak gözlenmektedir. Niasin eksikliği genellikle fotoekspoz olan (güneş gören) deri bölgelerinde dermatit şeklinde belirti verirken; mukozalarda eritem, glossit ve stomatit gibi inflamatuvar bulgular da sıkça görülmektedir. Ürogenital sistemde ise inflamasyonla seyreden semptomlar gelişebilir. Buna ek olarak, mental gerilik, bulantı, kusma, karın ağrısı ve kramplar gibi gastrointestinal belirtiler de yaygın olarak rapor edilmiştir. Nörolojik belirtiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi ve depresyon dikkat çekerken, pek çok hastada hepatik yağlanma da saptanabilmektedir. (105)

Nikotinik asit eksikliği, klinik olarak *pellegra* adı verilen tabloya neden olur ve bu hastalık, mısırın temel besin kaynağı olduğu toplumlarda halk arasında “mısır hastalığı” olarak da adlandırılır. Mısır, hem düşük düzeyde nikotinik asit içermesi hem de içerdiği nikotinik asidin biyolojik olarak inaktif bağlı formda bulunması nedeniyle besin değeri açısından yetersiz bir kaynaktır. Ayrıca mısırdaki zein proteininin triptofan açısından fakir olması, hem doğrudan nikotinik asit alımını hem de triptofan üzerinden sentezlenen endojen niasin üretimini sınırlar. Nikotinik asit alımının düşük olduğu bireylerde, lösün içeriği yüksek gıdaların tüketilmesi de pellegra riskini artırabilir. Bunun nedeni, lösünün hücre içine girişte triptofan ile rekabete girerek,

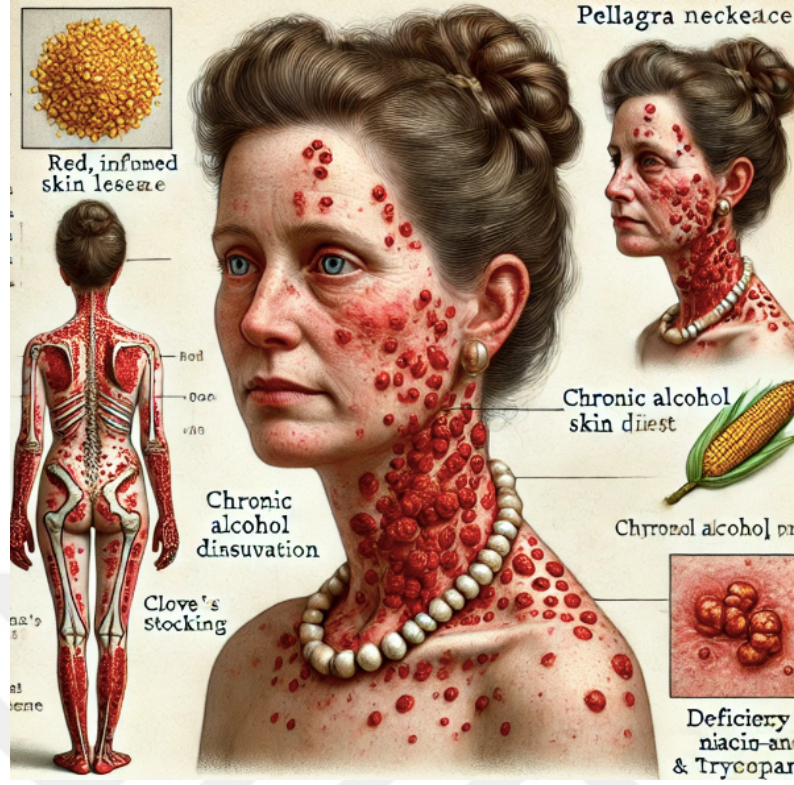
triptofan düzeylerini düşürmesidir. Örneğin, Hindistan'da *süpürge otu darısı* (*Sorghum vulgare*) ile beslenen topluluklarda pellegra vakalarının sık görülmesi, bu besinin yüksek lösin içeriğine bağlanmaktadır. Pellegra ile birlikte genellikle başka vitamin eksiklikleri de gözlemlenmektedir. (105)

Pellegra'nın klinik bulguları üç ana başlık altında sınıflandırılmaktadır:

Dermatolojik bulgular (Dermatit): Güneş ışığına maruz kalan bölgelerde, güneş yanığını andıran eritemli lezyonlar, kabarık ve kaşıntılı plaklar şeklinde cilt reaksiyonları gelişir. İleri vakalarda bu lezyonlara su dolu veziküller ve kabuklanma eşlik edebilir. Daha uzun süreli ancak hafif seyreden olgularda ise lezyonlar hiperpigmente olup deride kalınlaşma görülür. Özellikle Afrika'daki endemik bölgelerde, boyun ve kollarda belirgin cilt kalınlaşmaları dikkat çekicidir.

Gastrointestinal belirtiler: Pellegra'da sindirim sistemi genellikle dispepsi ve ishale etkilenir. Her ne kadar ishal hastalığın üç ana bulgusundan biri olarak kabul edilse de, tüm vakalarda görülmeyebilir.

Nörolojik ve oral belirtiler: Sinir sistemine ait bulgular arasında titreme, huzursuzluk, depresyon ve ağır olgularda demans yer alır. Pellegra'nın en karakteristik bulgularından bazıları ağız mukozasında ortaya çıkar: ağızda yanma hissi, dudak ve dil kenarlarında hiperemi ve ödem, dilin üst yüzeyinde kızarıklık, diş eti iltihabı ve tükürük bezlerinin büyümesiyle birlikte artmış salivasyon bu belirtiler arasında sayılabilir.



Şekil 9: Pellegra Hastalığının Klinik Görünümü

Bu görsel, niasin (B3 vitamini) ve triptofan eksikliğine bağlı gelişen Pellegra hastalığını göstermektedir. Tipik olarak görülen dermatit, yüz, boyun (Casal's necklace), el ve ayaklarda eldiven-çorap tarzı dağılım ile karakterizedir. Görsel ayrıca hastalığın başlıca nedenleri olan mısır ağırlıklı beslenme ve kronik alkol tüketimini de simgelerle göstermektedir.

Ayrıca, tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniyazid ilacının, özellikle B6 vitamini desteği verilmediği durumlarda, sekonder niasin eksikliğine yol açabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte, alkol bağımlılığı olan bireylerde ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında da pellegra sıkça görülmekte olup, çoğu zaman diğer vitamin eksiklikleri ile birlikte seyretmektedir. (105)

Karsinoid tümörler, aşırı miktarda serotonin üretimine yol açtıkları için nikotinik asit eksikliğine neden olabilir. Bu durum, triptofanın büyük bir kısmının serotonin sentezine yönlendirilmesiyle açıklanmaktadır; dolayısıyla niasin üretimi için gerekli triptofan miktarı azalır. Bunun yanı sıra, kalıtsal bir metabolik bozukluk olan Hartnup hastalığı, triptofanın barsak ve böbreklerdeki transport mekanizmalarında işlev bozukluğuna yol açar. Bu bozukluk, triptofanın yeterli emilememesi ve aynı

zamanda böbreklerden aşırı miktarda atılmasıyla sonuçlanır. Sonuç olarak, nikotinik asit eksikliği gelişir ve bu bireylerde görülen pellegra benzeri semptomlar genellikle nikotinik asit takviyesi ile klinik olarak belirgin iyileşme gösterir. (106)

2.4.6. Tedavide Kullanımı

Primer ve sekonder pellegra tedavisinin temel hedefi, B3 vitamini olarak da bilinen nikotinik asidin yerine konmasıdır. Yüksek doz nikotinik asit uygulamaları, geçici olarak vazodilatasyona bağlı yanma ve karıncalanma hissi gibi etkiler oluşturabilirken; nikotinik asit amid formu bu tür yan etkileri oluşturmaz ve genellikle daha iyi tolere edilir. Tedavi sürecinde sıklıkla, her dört saatte bir 100 mg dozunda oral tabletler uygulanır ve klinik semptomlarda birkaç gün içerisinde belirgin iyileşme sağlanır. Pellegra ile sıklıkla birlikte görülebilen diğer vitamin eksiklikleri de göz önünde bulundurularak, tedaviye multivitamin takviyesi de eklenmektedir. Klinik iyileşmenin ardından bireylerin beslenme alışkanlıkları düzenlenmeli ve sürdürülebilir sağlıklı diyet programları uygulanmalıdır. Ayrıca, triptofan ve lizin açısından zenginleştirilmiş bir mısır türü olan “opaque-2”nin geleneksel mısır çeşitlerinin yerine kullanılması yönündeki çalışmalar devam etmektedir. (105)

Nikotinik asit, vazodilatör etkisi sayesinde özellikle arteriyel yetersizlik durumlarında tedavi amacıyla kullanılmaktadır; ancak bu genişletici etki, esas olarak deri kapillerlerinde gözlemlenir. Ayrıca yağ hücrelerinde lipoliz sürecini baskılayarak serbest yağ asitlerinin dolaşıma geçişini sınırlar. Bu özelliği sayesinde yüksek doz kullanımlarda LDL ve VLDL düzeylerini azaltarak hiperlipidemi tedavisinde yararlı olmaktadır. Tedaviye genellikle günde dört kez 50 mg dozunda başlanmakta, ardından 2–3 haftalık bir sürede doz artırılarak günde üç kez 1 grama kadar çıkarılabilmektedir. Nikotinik asidin kolestiramin ile birlikte kullanımı, hiperkolesterolemi yönetiminde daha etkili sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte, tedavi sırasında sık karşılaşılan yan etkiler mevcuttur: genel rahatsızlık hissi, gastrointestinal yakınmalar ve hepatotoksisite potansiyeli en belirgin olanlardandır. Ayrıca, serum ürik asit düzeylerinde artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Şizofreni ve mental gerilik gibi nöropsikiyatrik durumların tedavisinde ise anlamlı bir fayda sağlamadığı ifade edilmiştir. (108)

Niasin, ilaç kaynaklı reaktif oksijen türlerinin yol açtığı NAD ve ATP kayıplarını telafi etme kapasitesine sahiptir. Bu özelliği, özellikle ilaçla indüklenen akciğer fibrozisi modellerinde değerlendirilmiştir. Bleomisin ile tedavi edilen hamsterlara niasin uygulandığında, akciğer dokusundaki hidroksiprolin birikiminin azaldığı ve fibrotik bulgularda iyileşme gözlemlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca, bronkoalveolar lavaj sıvısında bulunan inflamatuvar hücrelerin sayısında da anlamlı bir azalma saptanmıştır. %2.5 oranında niasin içeren bir diyetle beslenen hayvanlarda, bleomisin uygulamasının ardından kolajen tip I ve III genlerinin transkripsiyon seviyelerinde düşüş meydana geldiği belirlenmiştir. (109)

Niasinin antifibrotik bir ajan olarak potansiyeli, kronik tiyotiamid kaynaklı karaciğer fibrozisi modellerinde hem sıçanlar üzerinde hem de insan karaciğer stellat hücrelerinde değerlendirilmiştir. Arauz ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen deneysel araştırmalarda, tiyotiamid ile oluşturulan karaciğer fibrozisinin niasin uygulamasıyla belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Niasin, karaciğer enzimlerinin yükselmesini engelleyerek ve TGF- β salınımını baskılayarak hepatik fibrozisin ilerlemesini önlemiştir. Ayrıca, insan primer stellat hücreleriyle yapılan in vitro çalışmalarda, niasinin TGF- β ya da hidrojen peroksit aracılığıyla indüklenen fibrotik süreçleri inhibe ettiği belirlenmiştir. (110)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel hayvan modeli çalışması, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 14.03.2024 tarihli ve 2024-08-14/03 numaralı protokolle etik onay alındıktan sonra başlatılmıştır. Araştırma, 17 Temmuz ile 15 Ekim 2024 tarihleri arasında ZBEÜ Tıp Fakültesi bünyesindeki Hayvan Deneyleri Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Denekler

Bu çalışmada denek olarak, her biri yaklaşık 300 gram ağırlığında, on aylık, yetişkin dişi Wistar Albino cinsi toplam 20 sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele yöntemle iki eşit gruba ($n=10$) ayrılmıştır:

1. **Kontrol Grubu ($n=10$):** Sırt bölgesine standart cerrahi teknikle silikon blok yerleştirilen sıçanlardan oluşmaktadır.
2. **Deney Grubu ($n=10$):** Aynı şekilde sırt bölgesine silikon implant yerleştirilen sıçanlara, ek olarak, oral yolla günde tek doz olacak şekilde 780 mg/kg dozunda niasin (B3 vitamini) uygulanmıştır. Bu uygulama, toplam 12 hafta boyunca kesintisiz olarak sürdürülmüştür. (22)

Deneklere, birbirini takip eden ardışık günlerde iki ayrı grup hâlinde ve steril koşullar altında sırt bölgesine silikon blok yerleştirme işlemi uygulanmış, ardından cerrahi insizyonlar kapatılmıştır. Her bir grup için cerrahi girişimin yapıldığı gün “0. gün” olarak tanımlanmıştır.

Tüm deney süresince, her iki grup ve tüm denekler için çevresel koşullar standartlaştırılmıştır. Sıçanlar; 23–25 °C sıcaklıkta, %55 bağıl nem oranına sahip odalarda, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüyle sürdürülen sabit bir ışık rejiminde tutulmuştur. Denekler, yiyecek ve suya sınırsız erişimi olan kafeslerde, her bir kafeste 5 hayvan bulunacak şekilde barındırılmış ve gözlemlenmiştir.



Şekil 10: Deneklerin için standartlaşmış çevresel koşullar. Denek sıçanlar, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık döngüsüne sahip, 23–25 °C sıcaklık ve %55 bağıl nem oranında standart çevresel koşullarda tutulmuş; her kafeste 5 hayvan olacak şekilde, yiyecek ve suya sınırsız erişim sağlanarak izlenmiştir.

Deneyin başlangıç ve sonlandırma günlerinde gerçekleştirilen tüm uygulamalar, her bir grup için ayrı ayrı olacak şekilde aşama aşama fotoğraflanarak belgelenmiştir. On ikinci haftanın sonunda, sıçanlardaki implantların bulunduğu bölgeler ve cerrahi sahalar, *panniculus carnosus* tabakası da dâhil olmak üzere, üzerlerindeki deri ile birlikte en-blok olarak çıkarılmış ve histopatolojik inceleme amacıyla hazırlanmıştır. Tüm hayvanlar, her grup için ayrı ayrı olmak üzere deneyin 12. haftası tamamlandığında sakrifiye edilmiştir.

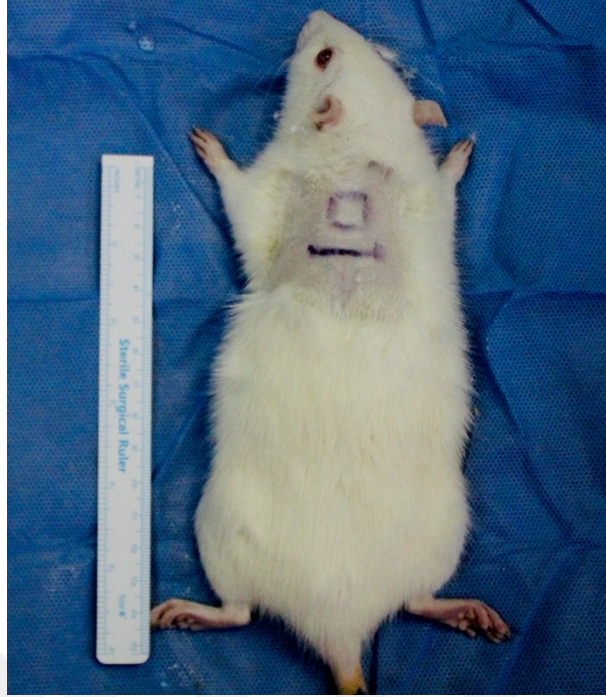


Şekil 11: Deneklerin gruplandırılması. Her kafeste 5 hayvan olacak şekilde, yiyecek ve suya sınırsız erişim sağlanarak izlenmiş sıçanlar.

3.2. Deneyin Protokolü

3.2.1. İşlem Öncesi Hazırlık ve Anestezi

Tüm sıçanlara, deneyin başlangıç günü (0. gün) ve 12. haftanın sonunda olmak üzere, silikon blokların yerleştirilmesi, insizyonların kapatılması ve histopatolojik örneklerin alınarak sakrifiye işleminin gerçekleştirilmesi amacıyla anestezi uygulaması yapılmıştır. Genel anestezi, intramüsküler yolla uygulanan 50 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer) ve 10 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Vetaxyl®, Vetagro) karışımı ile sağlanmıştır. Anestezi sonrası tüm sıçanların dorsal bölgelerindeki tüyler tamamen traş edilerek cerrahi öncesi işaretlemeler gerçekleştirilmiştir.



Şekil 12: Preoperatif Traşlama ve Cerrahi Alan Çizimi Sonrası Denek Hazırlığı;

Cerrahi işlemler öncesinde, sıçan sırt bölgesi traşlanmış ve planlanan insizyon bölgeleri steril kalem ile işaretlenmiştir. Rutin preoperatif hazırlık prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirilen bu aşamada, çizim alanı implant yerleşimi için anatomik referans olacak şekilde merkezlenmiştir. Yan tarafta yer alan cetvel, referans ölçüm için kullanılmıştır.

3.2.2. Silikon Blokların Hazırlanması

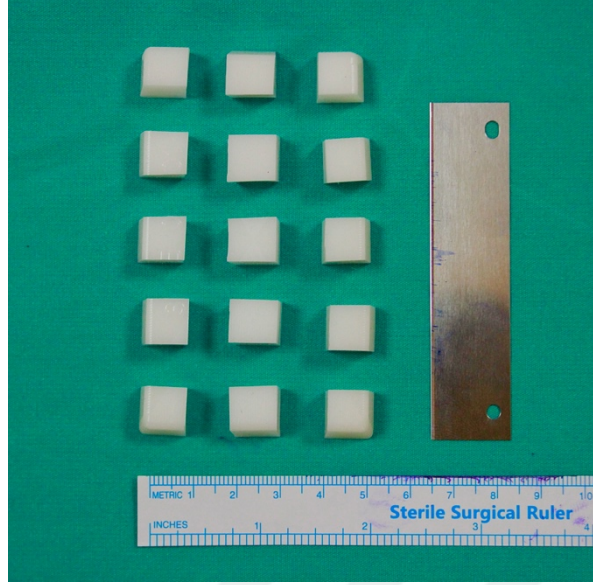
Silikon blok (5.0 x 3.0 x 1.0 cm; Invotec International, ABD), 1 x 1 x 0.5 cm boyutlarında parçalara, yüzeyleri pürüzsüz olacak şekilde bölünmüştür. Operasyon sırasında steril olarak kullanılabilmesi için her parça, temiz bir açık tepside, yüksek hızlı ekipman sterilizatörü (otoklav) ile 8 dakika süreyle 270 °F (130 °C) ve 30 psi'de sterilize edilmiş ve sterilitesi bozulmayacak şekilde ayrı ayrı paketlenmiştir.



Şekil 13: Bütün şekilde silikon blok. Steril ambalajlı olarak temin edilen, $5.0 \times 3.0 \times 1.0$ cm boyutlarındaki medikal sınıf silikon blok materyalinin operasyon öncesi bütün formdaki görünümü. Ürün üzerinde üretici bilgileri, lot numarası ve sterilizasyon koşulları yer almaktadır.



Şekil 14: Bütün silikon blok, her biri $1.0 \times 1.0 \times 0.5$ cm ölçülerinde olacak şekilde eşit parçalara bölünmüştür.



Şekil 15: Silikon blokların hazırlanması ve sterilizasyonu. Görselde yer alan silikon bloklar, $5.0 \times 3.0 \times 1.0$ cm boyutlarında olup, her biri $1.0 \times 1.0 \times 0.5$ cm ölçülerinde, pürüzsüz yüzeye sahip parçalara ayrılmıştır. Bu parçalar, cerrahi işlem sırasında steril koşullarda kullanılabilmeleri amacıyla yüksek basınçlı otoklavda, 270°F (130°C) sıcaklık ve 30 psi basınç altında 8 dakika süreyle sterilize edilmiştir. Sterilizasyon işleminin ardından her bir parça, kontaminasyonu önleyecek şekilde bireysel olarak paketlenerek saklanmıştır.

3.2.3. Cerrahi Sahanın Hazırlanması ve İmplantların Yerleştirilmesi

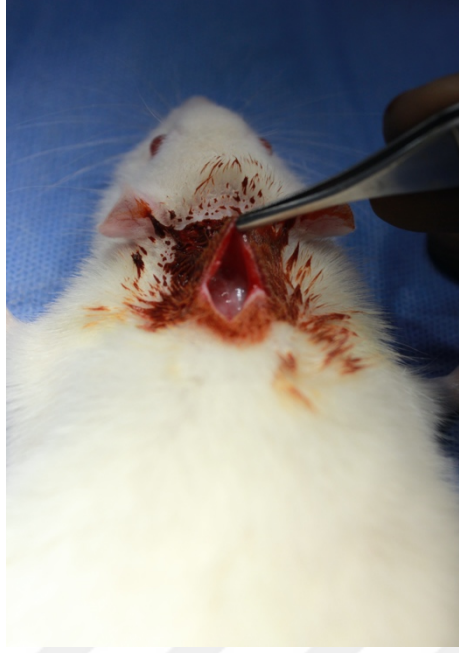
Genel anestezinin yeterliliği, iskelet ve çene kas tonusu değerlendirilerek kontrol edildikten sonra, sıçanların sırt bölgesindeki tüyler traş edilmiştir. Cerrahi bölge, polivinilpirolidon iyot (Baticonol®, Dermosept) solüsyonu ile dezenfekte edilmiştir. Dezenfeksiyonun ardından, her bir denek steril örtü serili cerrahi alana yerleştirilmiş ve dört ekstremitesi hareketsiz kalacak şekilde sabitlenmiştir.



Şekil 16: Deneklerin İnsizyon Öncesi Hazırlanması (Grup 2)

Sırt bölgesi traş edilip steril gazlı bez ile temizlendikten sonra %10 povidon-iyot solüsyonu ile antisepsi sağlanmış ve cerrahi bölge insizyona hazır hale getirilmiştir. Görselde insizyon bölgesi steril örtü üzerinde gösterilmiştir. Tüm işlemler etik kurul onayı doğrultusunda, hayvan refahı esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

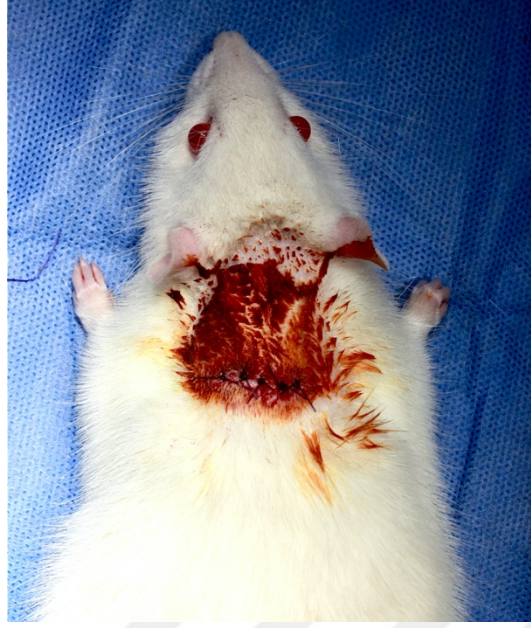
Sıçanların torakodorsal bölgelerinde, her iki skapulanın yaklaşık 1 cm altına denk gelecek şekilde, cilt ve *panniculus carnosus* tabakasını içeren 1.5 cm uzunluğunda yatay bir insizyon gerçekleştirilmiştir. Cerrahi olarak steril hâlde hazırlanan silikon implantların yerleştirilebilmesi amacıyla, bu insizyondan itibaren üst yöne doğru 1.5 × 1.5 cm boyutlarında bir implant poşu oluşturulmuştur.



Şekil 17: Silikon İmplantın Poşa Steril Olarak Yerleştirilmesi (Grup 1)

Torakodorsal bölgede, cilt altı diseksiyonla oluşturulan 1.5×1.5 cm'lik implant poşuna, steril olarak hazırlanmış silikon implantın cerrahi alet yardımıyla dikkatlice yerleştirilmesi gösterilmektedir. Bu işlem, aseptik teknik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, implantın deri altına stabil şekilde yerleştirilmesini amaçlamaktadır. Görsel Grup 1'e ait bir deneği temsil etmektedir.

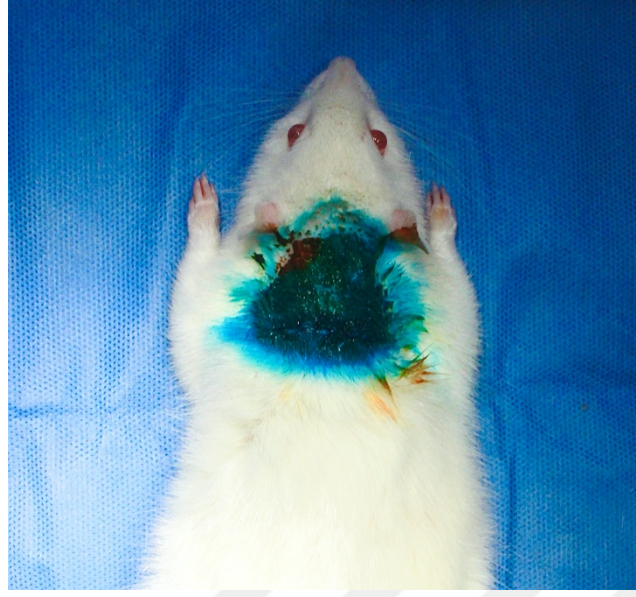
Steril koşullarda hazırlanan silikon implantlar, sıçanların torakodorsal bölgesinde oluşturulan implant poşlarına yerleştirildikten sonra, insizyon alanı anatomik katmanlara uygun şekilde kapatılmıştır. Kapanma işlemi sırasında hem gömülü intradermal hem de primer sütür teknikleri uygulanarak cerrahi alanın uygun şekilde onarımı sağlanmıştır.



Şekil 18: İnsizyonun Kapatılmasından Sonraki Postoperatif Görünüm

Silikon implantın subkutan poş içerisine yerleştirilmesini takiben, insizyon hattı uygun suture tekniği ile kapatılmıştır. Görselde, cilt ve pannikulus karnosus tabakasının kapatıldığı ve hemostazın sağlandığı postoperatif görünüm yer almaktadır. İşlem, aseptik cerrahi prensiplerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Denek, steril örtü üzerinde supin pozisyonda izlenmektedir.

Silikon implantların yerleştirilmesini takiben, sıçanların torakodorsal bölgesindeki cerrahi insizyon, anatomik katmanlara uygun biçimde 3/0 ve 4/0 kalınlıkta yuvarlak iğneli polidioksanon suture materyalleri kullanılarak kapatılmıştır. Dikiş işleminin ardından cerrahi saha yeniden steril solüsyon ile temizlenmiş ve 4.63 gram ksitetrasikline eşdeğer miktarda 5 gram oksitetrasiklin hidroklorür içeren aerosol formundaki antibakteriyel sprey süspansiyonu (Neo-Caf®, İntervet) uygulanmıştır. Son olarak, sıçanlar iyileşme sürecini konforlu şekilde geçirebilmeleri amacıyla kuru ve temiz kafes ortamına alınmıştır.



Şekil 19: Cerrahi Alanın Postoperatif Antiseptik Sprey Uygulanması

3.2.4. Niasin (B3 Vitamini) Tedavisi

Kontrol grubundaki (Grup 1) deneklere herhangi bir farmakolojik ya da cerrahi uygulama yapılmamıştır. Deney grubunu oluşturan ikinci gruptaki sıçanlara ise, silikon implantların yerleştirilmesini takiben, 780 mg/kg dozunda niasin (Pars Niasin B3 vitamini) serum fizyolojik içerisinde çözündürülerek oral gavaj yöntemi ile uygulanmıştır. Bu uygulama, kesintisiz olarak 12 hafta boyunca sürdürülmüş ve sürenin sonunda tüm denekler sakrifiye edilmiştir. Sakrifiye işleminin ardından, her bir gruba ait kapsüler dokular makroskopik olarak incelenmiş ve histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. (111)



Şekil 20: Deneysel Uygulamalarda Kullanılan Niasin (Vitamin B3) Hammaddesi

Çalışmada sistemik uygulama amacıyla kullanılan niasin (Vitamin B3) maddesi, 1 kg'lık ambalajda temin edilmiştir. Ürün, Dmrsuren Kimya Ltd. Şti. tarafından sağlanmış olup, aktif bileşeni saf niasin (%99+) formundadır. Deneysel protokol kapsamında çözelti hazırlanarak doz ayarlamaları bu hammaddeden yapılmıştır. Ürün etiketi üzerinde üretim ve kalite kontrol bilgileri mevcuttur.

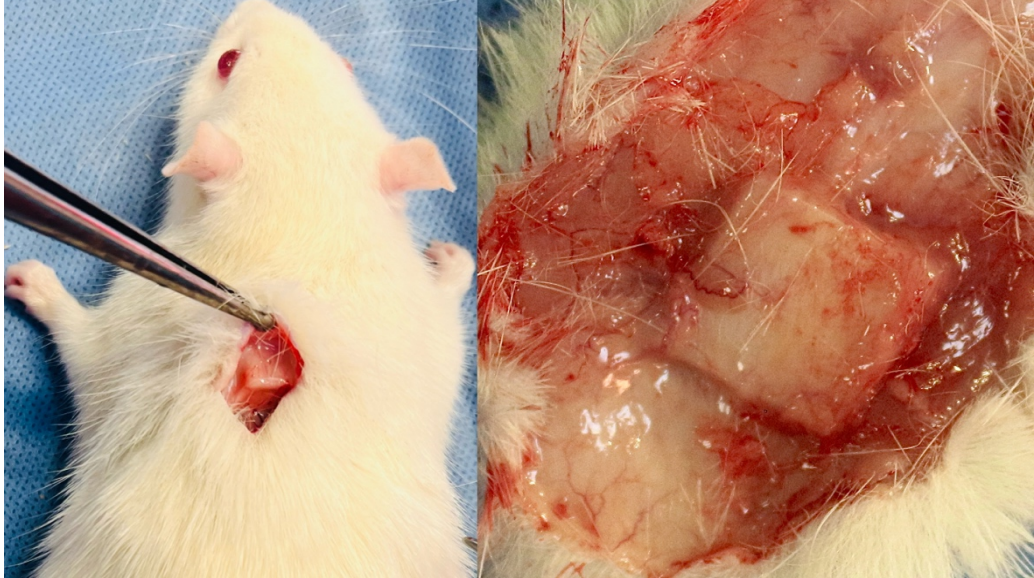


Şekil 21: Niasin Dozajının Hassas Terazî ile Tartılarak Hazırlanması

Deney gruplarına uygulanacak niasin (Vitamin B3) dozları, her sıçanın vücut ağırlığına göre ayrı ayrı hesaplanmış ve hassas elektronik terazi ile ölçülerek tartılmıştır. Tartılan niasin, uygulama öncesinde steril biyolojik çözelti içerisinde tamamen çözündürülerek homojen hale getirilmiştir. Bu süreç, dozlama hatalarını önlemek ve uygulama standardizasyonunu sağlamak amacıyla yapılmıştır.

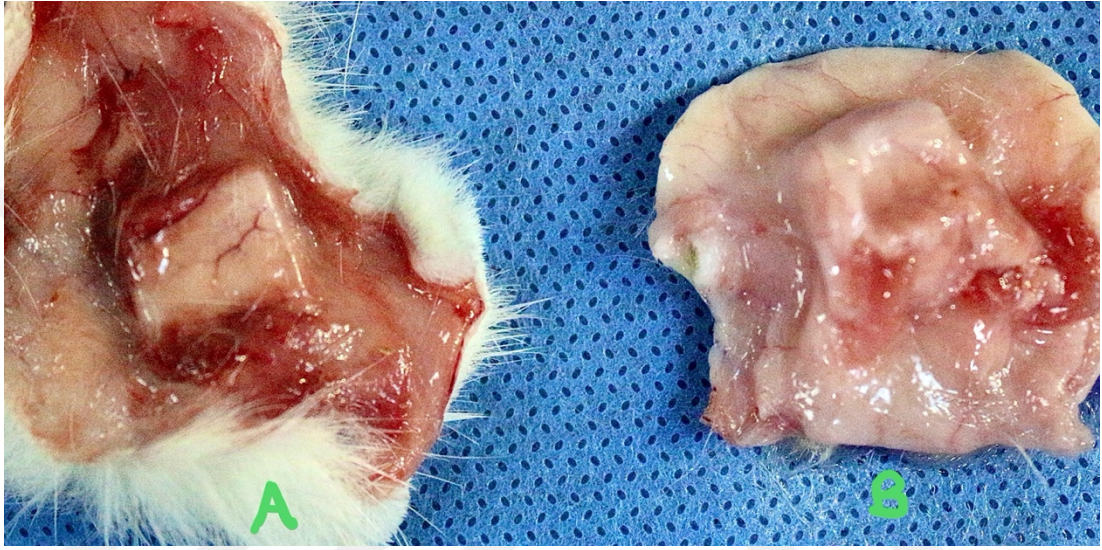
3.2.5. Örneklerin Alınması ve Çalışmanın Sonlandırılması

Çalışmaya dahil edilen her iki grup sıçan, ilk uygulamanın ardından geçen 12 haftalık sürenin sonunda, makroskopik ve mikroskopik değerlendirmelere yönelik örneklemeler öncesinde, yüksek doz anestezi altında fotoğraflama işlemleri tamamlanarak genel anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile etik kurallara uygun şekilde ötenazi edilmiştir. Ardından cerrahi alan uygun biçimde temizlenmiş ve implantların çevresindeki dokular ile *panniculus carnosus* tabakası dahil olacak şekilde, tüm yapı en-blok olarak çıkarılarak analiz için hazırlanmıştır.



Şekil 22: Silikon İmplantın En-blok Eksizyonu ve Cerrahi Alanın Görünümü;

Deney sonunda, implant ve çevresindeki kapsüler dokular, bozulmadan çıkarılabilmesi amacıyla en-blok eksizyon tekniğiyle alınmıştır. Sol taraftaki görselde, sırt bölgesinden çıkarılan implantlı dokunun cerrahi diseksiyonu görülmekte; sağ taraftaki görselde ise kapsül ve çevre dokuların implant ile ilişkili yapısal görünümü yer almaktadır. Eksize edilen materyal histopatolojik değerlendirme için %10 formalin içinde tespit edilmiştir.



Şekil 23: En-blok Eksizyon Sonrası İmplant Ait Makroskopik Görünüm: A: Grup 1, B: Grup 2.

Eksizyon sonrası elde edilen dokular, her iki gruba ait implant ve kapsüler doku komplekslerini göstermektedir. A (Grup 1) numaralı örnekte daha kalın kapsüler yapı izlenirken, B (Grup 2) numaralı örnekte nispeten daha ince ve düzenli doku yapısı gözlenmektedir.

Çalışma süresince her iki grupta da denek kaybı veya implant ekspozisyonu gibi herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Prosedürlerden kaynaklanan tüm tıbbi atıklar, Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun şekilde bertaraf edilmiştir.

En-blok olarak elde edilen doku örnekleri, %10'luk formaldehid solüsyonu içerisinde 48 saat süreyle fikse edilmiştir. Fiksasyonun ardından, implantlar dahil olacak şekilde dokulardan 4 mm kalınlığında kesitler hazırlanmıştır. Rutin doku takip işlemleri tamamlandıktan sonra, bu örnekler mikrotom kullanılarak 5 mikrometre (μm) kalınlığında seri kesitler hâline getirilmiştir. Hazırlanan kesitler üzerinde Masson trikrom,

Hematoksilen-Eozin (H&E) ve α -düz kas aktini (α -SMA) için immünohistokimyasal boyama protokolleri uygulanmıştır. Bu yöntemler, kapsül dokusunun yapısal ve hücresel özelliklerinin ayrıntılı histopatolojik değerlendirilmesini mümkün kılmıştır.

3.3. Deneyin Değerlendirme Metotları

3.3.1. Makroskopik Değerlendirme

Tüm örneklerde gerçekleştirilen makroskopik incelemelerde, her bir dokuda belirgin kapsül formasyonunun geliştiği gözlemlenmiştir. Her iki grupta da silikon implant çevresinde kapsül oluşumunun yanı sıra belirgin vaskülarizasyonun mevcut olduğu makroskopik olarak tespit edilmiştir.

3.3.2. Histopatolojik İncelemeler

Toplam 20 adet doku örneği, sıçanlardan alınmasının ardından %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonunda 48 saat süreyle fiksede edilmiştir. Fiksasyon sürecinin ardından, makroskopik incelemeler amacıyla her bir örnek gruplarına ve bireysel deneklerine özel kodlarla tanımlanarak işaretlenmiştir.

En-blok çıkarılan örneklerden, silikon implantı da kapsayacak şekilde 4 mm kalınlığında kesitler hazırlanmış; ardından bloklama ve parafinleme işlemleri uygulanmıştır. Tüm örneklerden mikrotom aracılığıyla 5 mikrometre (μ m) kalınlığında kesitler alınmıştır.

Histopatolojik analiz kapsamında: kapsül kalınlıkları, inflamasyon şiddeti, hemosiderin birikimi, dev hücre içeren yabancı cisim reaksiyonları, kollajen fibril dizilimleri, fibrozis skoru ve α -SMA yoğunluğu (miyofibroblast yoğunlukları) sistematik olarak değerlendirilmiştir.

Hematoksilen-Eozin (H.E.) boyama:

Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanmış doku kesitlerinde kapsül kalınlığı, inflamasyon derecesi, hemosiderin varlığı ve dev hücre içerikli yabancı cisim reaksiyonları detaylı olarak incelenmiştir. Tüm mikroskopik analizler Zeiss Axio Imager

A2 mikroskobu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnflamatuvar yanıt, nötrofil sayısına göre şu şekilde sınıflandırılmıştır: yok (-), hafif (+, nötrofil sayısı < 20), orta (++, nötrofil sayısı 20–300) ve şiddetli (+++, nötrofil sayısı > 300).

Masson Trikrom Boyama:

Masson Trikrom boyama işlemi, Trichrome Staining Kit kullanılarak formalinle fikse edilmiş ve parafin bloklara gömülmüş dokular üzerinde gerçekleştirilmiştir. Boyama işlemi, VENTANA BenchMark Special Stains otomatik slayt boyama sistemi aracılığıyla, üretici protokolüne uygun şekilde uygulanmıştır. Elde edilen preparatlar, Zeiss Axio Imager A2 mikroskobu ile mikroskopik olarak incelenmiştir.

Masson Trikrom ile boyanmış kesitlerde kolajen liflerinin dizilimi değerlendirilmiş; lifler “rastgele ve düzensiz (dezorganize)” veya “paralel ve düzenli (organize)” olarak iki ana grupta sınıflandırılmıştır. Ayrıca fibrotik doku artışının derecesini değerlendirmek amacıyla, fibrozis skoru aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- (+) *Hafif fibrozis* – kolajen birikimi sınırlı, düzensiz ve ince tabakalar halinde
- (++) *Orta düzey fibrozis* – belirgin kolajen artışı, liflerde kalınlaşma ve sınırlı organizasyon
- (+++) *Şiddetli fibrozis* – yoğun ve organize kolajen birikimi, liflerin kalınlaşarak kompakt kapsül oluşurması

Her örnek, bu kriterlere göre bireysel olarak değerlendirilmiş ve her iki grup için karşılaştırmalı analiz yapılmıştır.

Alfa-Düz Kas Aktin Boyama:

Alfa-düz kas aktin (α -SMA) immünohistokimyasal boyama, Cell Marque Smooth Muscle Actin (1A4) Mouse Monoklonal Antikoru kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Boyama işlemi, Ventana Roche otomatik slayt boyama sistemine uygun olarak formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku kesitleri üzerinde uygulanmıştır. Zeiss Axio Imager A2 mikroskobu kullanılarak yapılan mikroskopik incelemelerde, α -SMA ekspresyonu temelinde miyofibroblast yoğunluğu değerlendirilmiştir.

Alfa-SMA pozitif hücrelerin doku içindeki yoğunluğuna göre yapılan sınıflandırma şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

- 0 (negatif) – boyanma yok,
- 1 (+) – düşük yoğunlukta pozitif hücre varlığı,
- 2 (++) – orta düzeyde yaygın pozitiflik,
- 3 (+++) – yüksek yoğunlukta miyofibroblast ekspresyonu.

Tüm preparatlar bu skorlama sistemine göre bireysel olarak analiz edilmiştir ve gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır.

3.3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS (Versiyon 29.0, IBM Corp.) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortanca değer (minimum–maksimum aralık) şeklinde, kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler açısından iki grubun karşılaştırılmasında *Ki-kare testi*, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise *Mann–Whitney U testi* uygulanmıştır. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

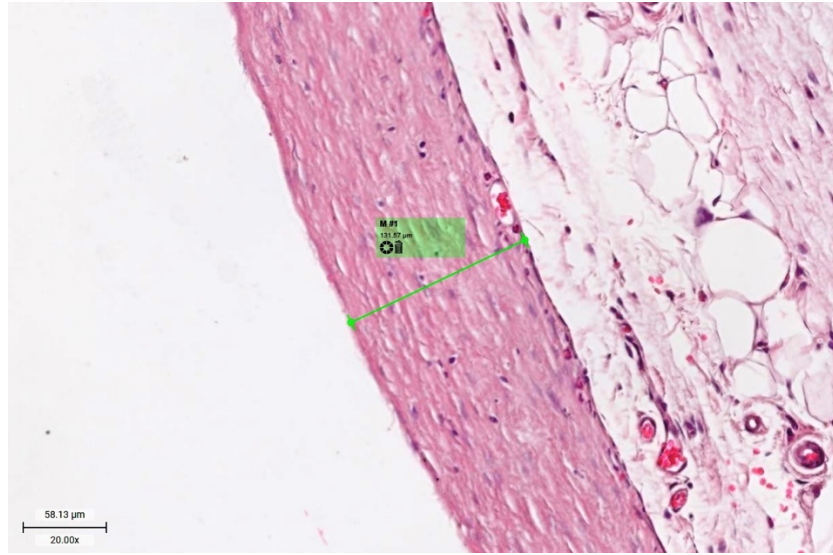
4.1. Makroskopik Bulgular

Makroskopik değerlendirme sonucunda, incelenen tüm patolojik örneklerde belirgin kapsül oluşumu tespit edilmiştir.

4.2. Histopatolojik Bulgular

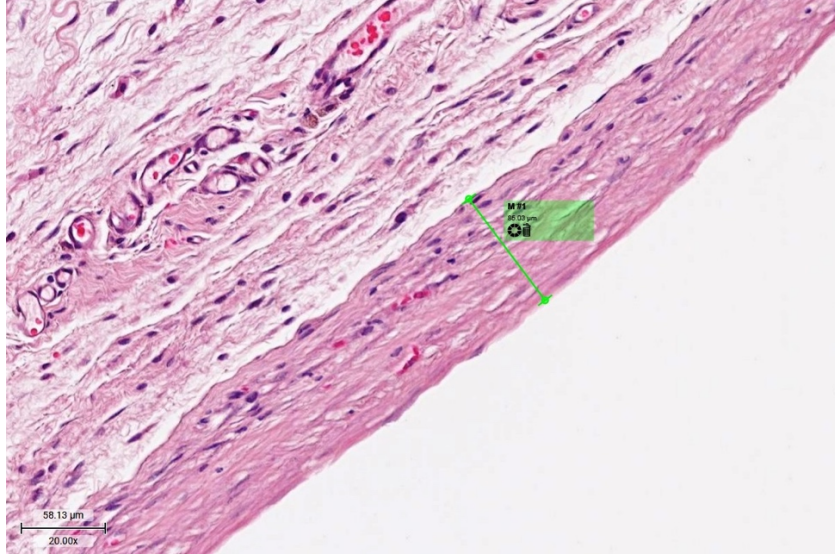
4.2.1. Hematoksilen – Eozin ile değerlendirme

Kapsül kalınlığı: Kontrol grubu için kapsül kalınlığı değerleri ortalaması en düşük 62,32 μm ile en yüksek 178,32 μm olarak saptanmıştır. Deney grubu için kapsül kalınlığı değerleri ortalaması en düşük 45,15 μm ile en yüksek 120 μm olarak saptanmıştır. Bu bulgular, niasin uygulamasının kapsül kalınlığını azaltıcı yönde etkili olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 24: Kontrol grubuna ait dokuda kapsül kalınlığının mikroskopik görünümü ve ölçüm çizgileri (x20).

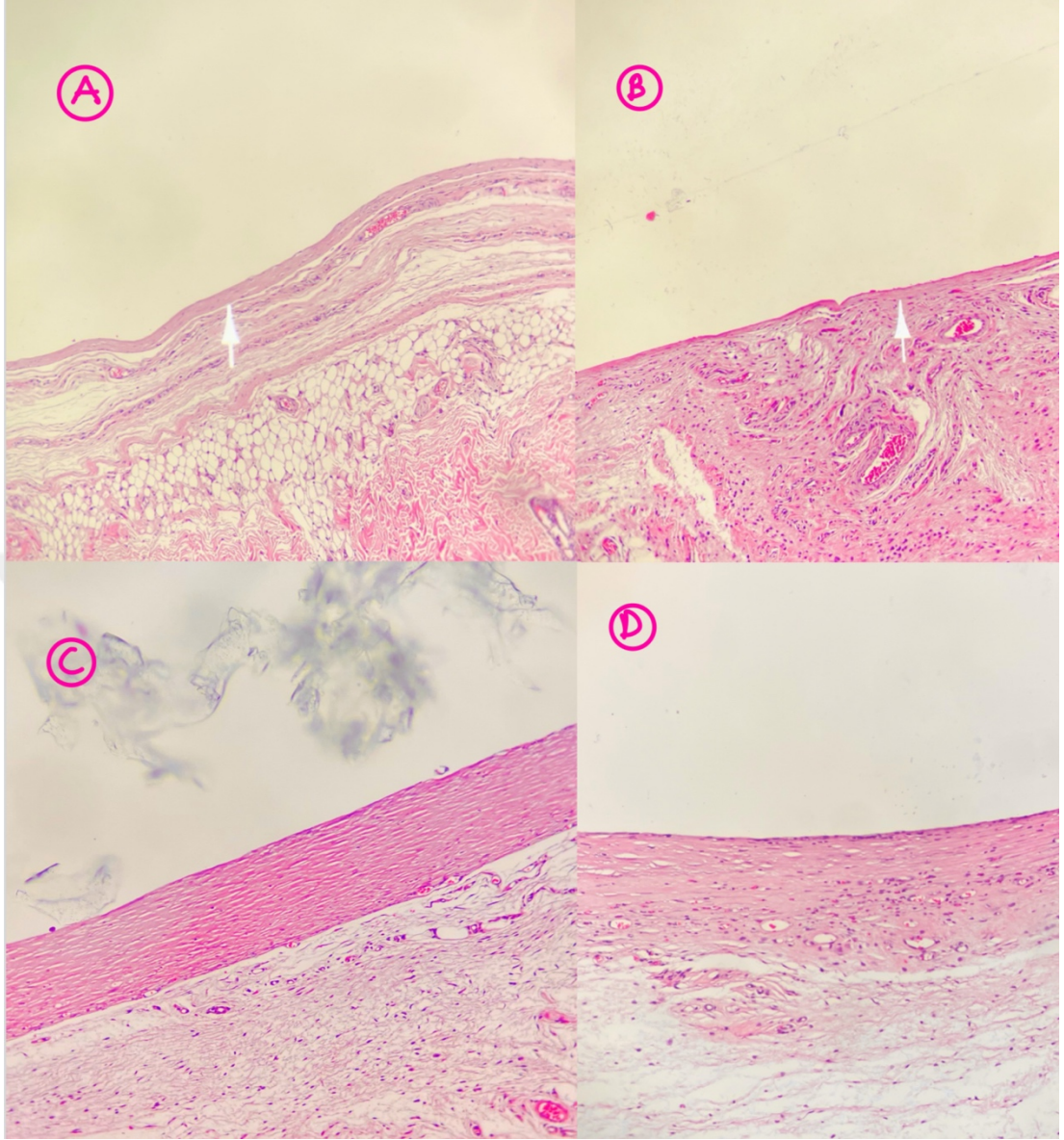
Kapsül, bağ doku liflerinden oluşan organize bir yapı şeklinde izlenmekte olup, kalınlığı mikrometre (μm) cinsinden belirlenmiştir.



Şekil 25: Deney grubuna ait, silikon implant çevresinde oluşan fibröz kapsülün kalınlığı belirgin şekilde daha incedir.

Mikroskopik değerlendirme sonucunda, kapsül dokusu gevşek yapılı, düzensiz kolajen lifleri içeren ve daha az organize görünümde izlenmiştir. Kapsül kalınlığı ölçümleri, ortalama 45,15 µm ile kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş; bu durum niasinin antifibrotik etkisinin histolojik olarak da desteklendiğini göstermektedir.

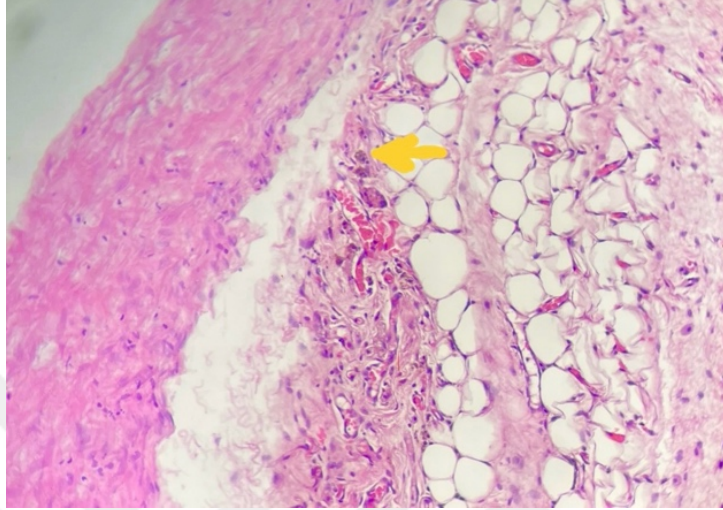
İnflamasyon: Her iki grup arasında inflamasyon dereceleri, sözel sınıflandırmaya göre ("-", "+", "++", "+++") değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ağır inflamasyon (+++) gözlenen iki örnek bulunurken, niasin uygulanan deney grubunda hiçbir örnekte şiddetli inflamasyon izlenmemiştir. Deney grubunda inflamatuvar yanıt daha çok hafif (+) ve orta (++) düzeyde dağılmıştır.



Şekil 26: Hematoksilen-Eozin (H&E) boyası ile boyanmış doku kesitlerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun mikroskopik görünümü.

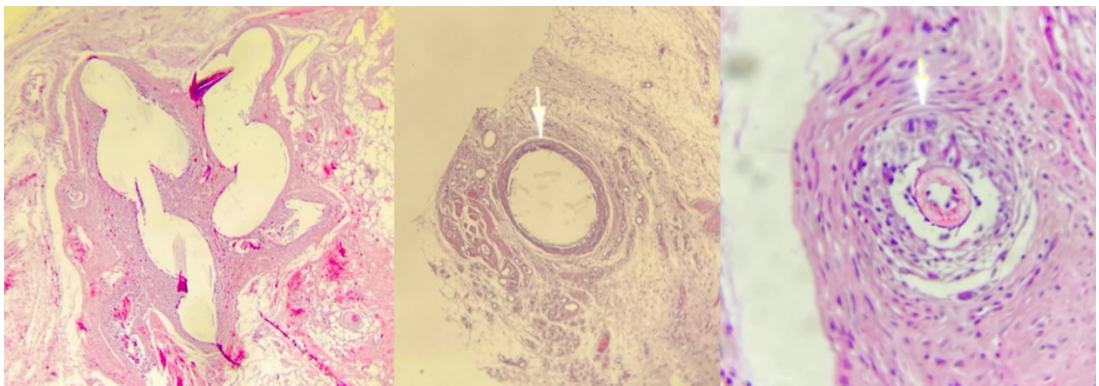
(A) ve (B) panellerinde inflamasyonun daha yoğun olduğu bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ve interstisyel ödem dikkat çekmektedir (ok ile işaretli). (C) ve (D) panellerinde ise inflamatuvar hücre varlığının daha sınırlı olduğu, bağ dokusu bileşenlerinin daha düzenli dağılım gösterdiği gözlenmektedir. Bu görüntüler, inflamasyon düzeylerinin histopatolojik varyasyonlarını niteliksel olarak ortaya koymaktadır.

Hemosiderin: Kapsüler doku örneklerinin histopatolojik analizinde, her iki grupta da hemosiderin birikimi tespit edilmiş; ancak kontrol grubundaki örneklerde daha yaygın olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 27: Kontrol grubuna ait hematoksilin-eozin ile boyanmış doku kesitinde, perivasküler bölgede hemosiderin birikimi (sarı ok) izlenmektedir (x10).

Yabancı cisim tipi dev hücre: H-E ile boyanmış preparatların mikroskopik incelemesinde, her iki grupta da yabancı cisim tipi dev hücrelerin varlığı gözlemlenmiş olup, kontrol grubunda daha fazla sayıda denekte bu hücrelerin yer aldığı tespit edilmiştir.

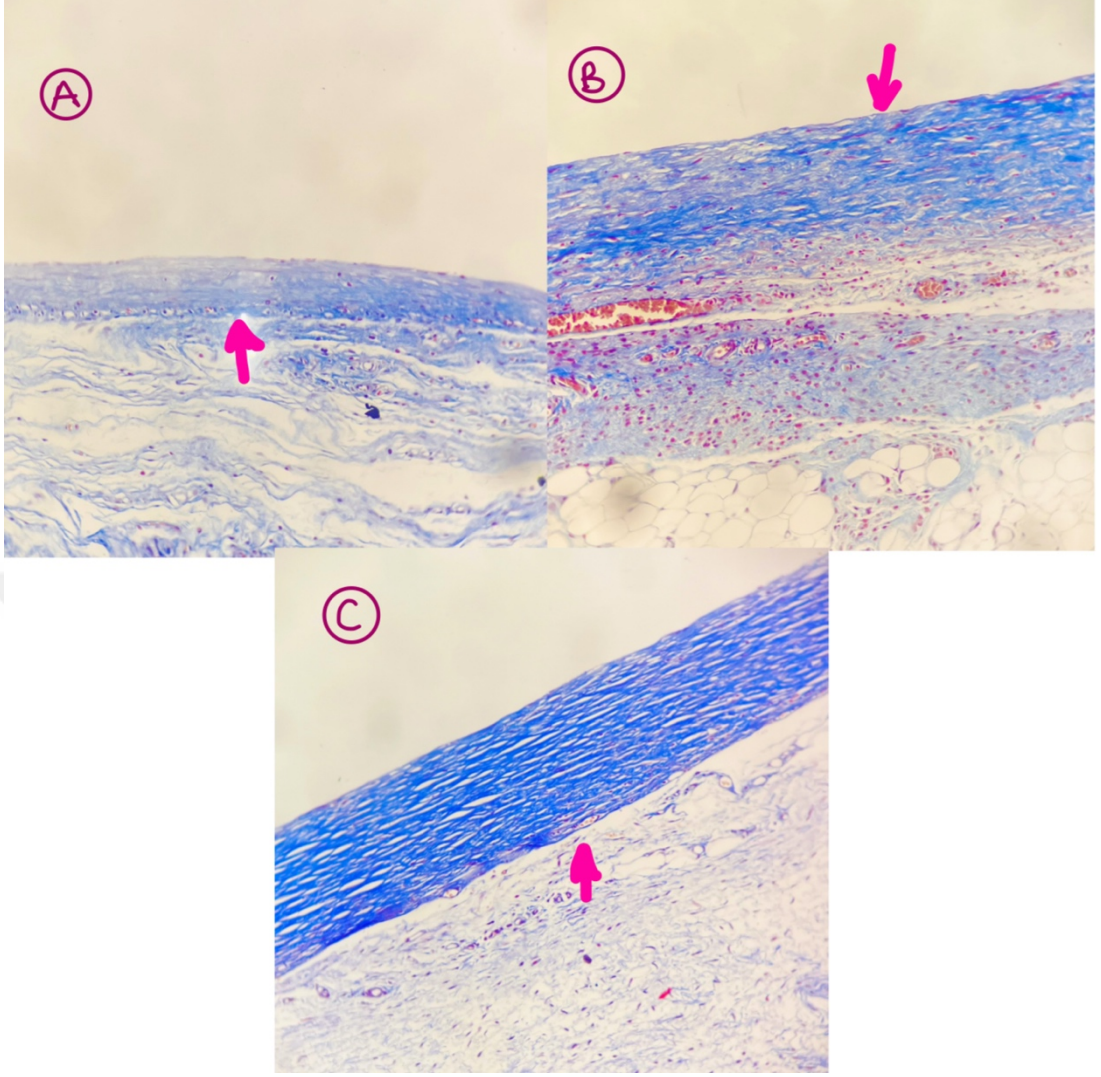


Şekil 28: Kontrol grubuna ait dokularda hematoksilin-eozin boyası ile izlenen yabancı cisim tipi dev hücre oluşumları (x20).

Dev hücreler, silikon partiküller etrafında makrofajların füzyonu ile oluşmuş olup, çok çekirdekli yapıdadır (ok ile işaretli).

4.2.2. Masson Trikrom ile değerlendirme

Bu çalışmada, kollajen yapılarının histolojik olarak incelenmesi amacıyla Masson Trikrom boyama yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemle elde edilen doku kesitlerinde, kontrol grubunda kollajen liflerinin daha yoğun boyandığı, kompakt bir dizilim gösterdiği ve liflerin birbirine paralel, organize bir yapı oluşturduğu izlenmiştir. Buna karşılık, deney grubunda uygulanan niasin tedavisinin ardından kollajen liflerinin daha seyrek, gevşek yerleşimli ve düzensiz (dezorganize) bir dağılım sergilediğı gözlemlenmiştir. Ayrıca, liflerin boyanma yoğunluğu kontrol grubunda daha yüksek olup fibrotik dokunun daha belirgin olduğu saptanmıştır. Deney grubunda ise bu fibrotik yanıtın baskılandığı ve kollajen birikiminin sınırlı düzeyde kaldığı değerlendirilmiştir.

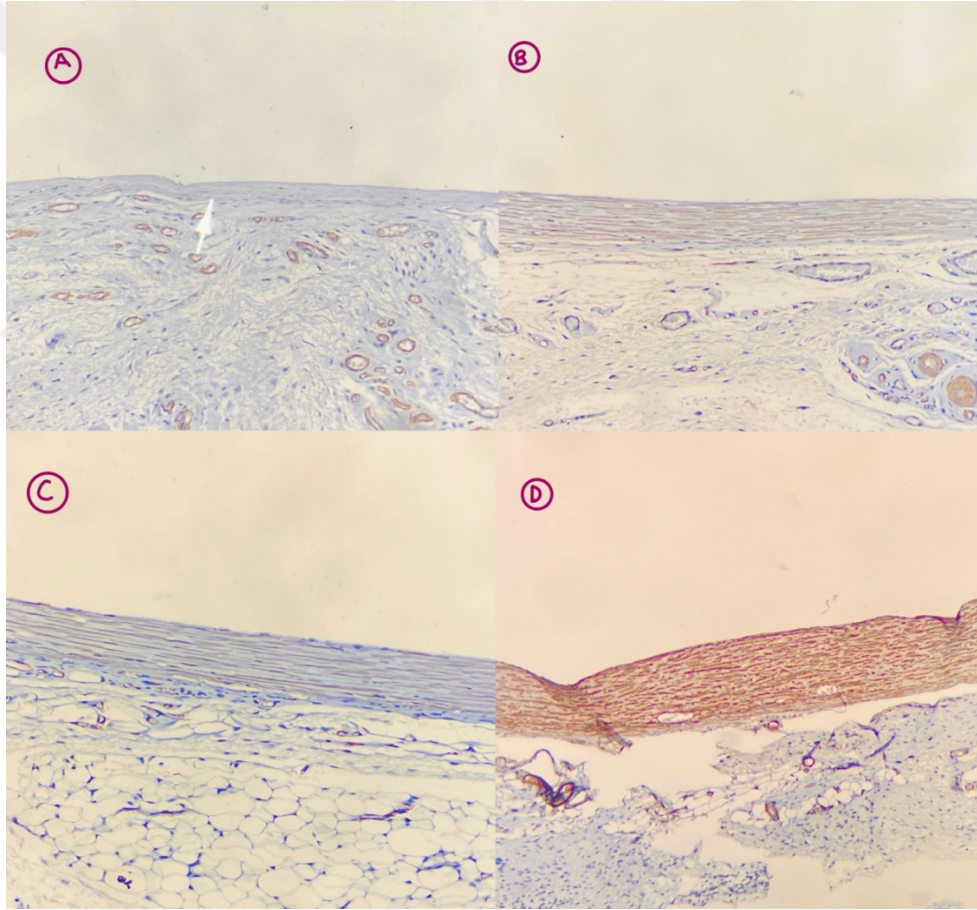


Şekil 29: Masson Trikrom boyama ile kollajen dağılımı ve fibrozis şiddetinin karşılaştırılması (x20).

(A) Deney (niasin) grubuna ait kesitte, kollajen liflerinin *dağınık ve gevşek* yerleştiği izlenmektedir. Bu yapı, düşük düzey fibrozis (skor 1) ile uyumlu olup, niasinin antifibrotik etkisini yansıtmaktadır. (B) Kontrol grubuna ait kesitte, lifler *daha koyu mavi*, kompakt bir şekilde izlenmektedir; ancak belirgin bir paralel organizasyon gözlenmez. Bu örnekte *orta şiddette fibrozis (skor 2)* izlenmiştir. (C) Yine kontrol grubuna ait bu kesitte, lifler belirgin şekilde *paralel-organize ve yoğun* şekilde yerleşmiştir. Bu düzenli lif formasyonu, *ileri düzey fibrozis (skor 3)* ile ilişkilidir.

4.2.3. α -Düz Kas Aktin İmmünohistokimyasal Boyama

α -SMA immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre, kontrol grubundaki dokularda myofibroblast yoğunluğu belirgin şekilde artmış ve çoğu örnekte ağır düzey (+++) pozitiflik göstermiştir. Buna karşın, niasin uygulanan deney grubunda bu yoğunluğun büyük ölçüde azaldığı ve hafif (+) düzeyde sınırlı odaklarda görüldüğü saptanmıştır. Mikroskopik incelemede, kontrol grubundaki kesitlerde yoğun aktin pozitifliği ile birlikte fibröz kapsül boyunca yaygın myofibroblast birikimi gözlenmiştir (Şekil 30). Niasin grubunda ise bu hücrelerin aktivitesinin baskılandığı ve kapsüler alanın daha az yoğunlukta aktin ekspresyonu gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 30: α -SMA immünohistokimyasal boyama ile elde edilen kesitler.

(A, B): Deney (niasin) grubuna ait kesitlerde α -SMA boyanması zayıf, myofibroblast yoğunluğu azalmış. (C, D): Kontrol grubuna ait kesitlerde yoğun myofibroblastik aktivite (+++) izlenmektedir.

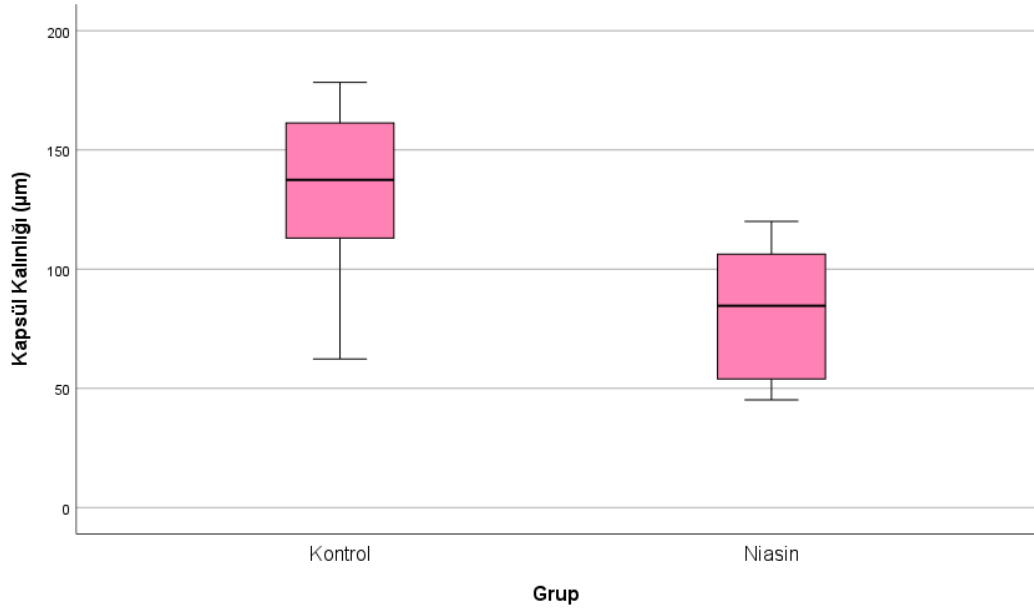
4.3. İstatistiksel Bulgular

Kapsül kalınlığına yönelik yapılan histometrik değerlendirmede, kontrol grubundaki bireylerde kapsül dokusunun belirgin şekilde daha kalın olduğu saptanmıştır. Ortalama kalınlık kontrol grubunda 129.98 μm iken, niasin uygulanan grupta bu değer 84.00 μm olarak ölçülmüştür.

İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$) Ayrıca minimum ve maksimum değerler açısından da dikkat çekici bir dağılım gözlenmiştir; kontrol grubunda maksimum kapsül kalınlığı 178.32 μm 'ye kadar ulaşırken, niasin grubunda bu değer 120.00 μm ile sınırlı kalmıştır. Bu veriler, niasin uygulamasının kapsüler fibrozis sürecini baskılayarak kapsül kalınlığını anlamlı düzeyde azalttığını göstermektedir.

Tablo 7: Kapsül Kalınlığının (mikrometre) Değerlendirilmesi

Kapsül Kalınlığı						
Denek	Ortalama	n	Standart Sapma	Median	Minimum	Maximum
Kontrol Grubu	129.9890	10	36.59722	137.4600	62.32	178.32
Niasin grubu	84.0010	10	26.89948	84.6550	45.15	120.00
Toplam	106.9950	20	39.16290	107.8800	45.15	178.32



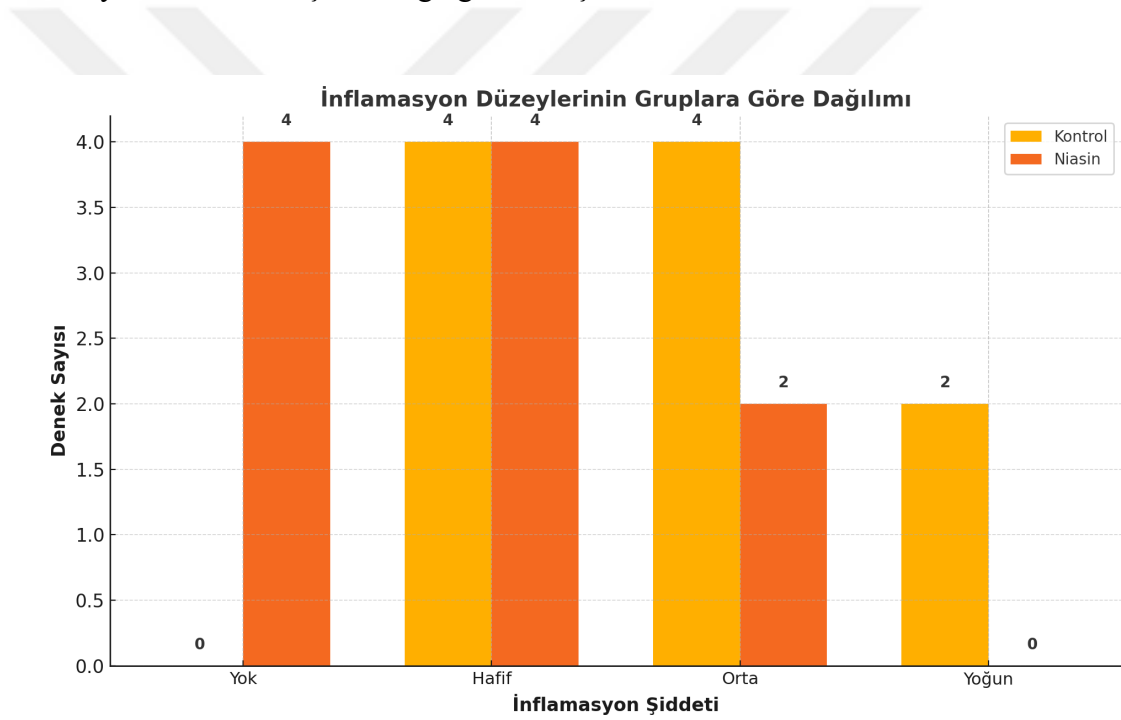
Şekil 31: Kapsül Kalınlıklarını Gösteren Grafi.

İnflamasyon: Grup 2 (niasin uygulanan) inflamasyon düzeylerine ilişkin yapılan değerlendirmede, olguların %40'ında hiç inflamasyon görülmezken, %40'ında hafif, yalnızca %20'sinde orta düzeyde inflamasyon saptanmıştır. Buna karşılık, kontrol grubunda hiç inflamasyon saptanmamış olgu bulunmazken, %40'ında orta ve %20'sinde yoğun inflamasyon gözlenmiştir. Elde edilen bulgular, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da ($p=0.080$), niasin uygulamasının inflamatuvar yanıtı baskılayarak daha düşük düzeyde inflamasyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu durum, niasinin anti-inflamatuvar etkisini destekleyici nitelikte yorumlanabilir.

Tablo 8: İnflamasyon Derecelerinin Değerlendirilmesi

			İnflamasyon Derecesi				Toplam
			Yok	Hafif	Orta	Yoğun	
Grup	Grup 1 (Kontrol)	<i>n</i>	0	4	4	2	10
		%	0.0%	40.0%	40.0%	20.0%	100.0%
	Grup 2 (Niasin)	<i>n</i>	4	4	2	0	10
		%	40.0%	40.0%	20.0%	0.0%	100.0%
Toplam		<i>n</i>	4	8	6	2	20
		%	20.0%	40.0%	30.0%	10.0%	100.0%
p=0.080							

İnflamasyon skorları değerlendirildiğinde, Grup 2’de inflamasyon düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.



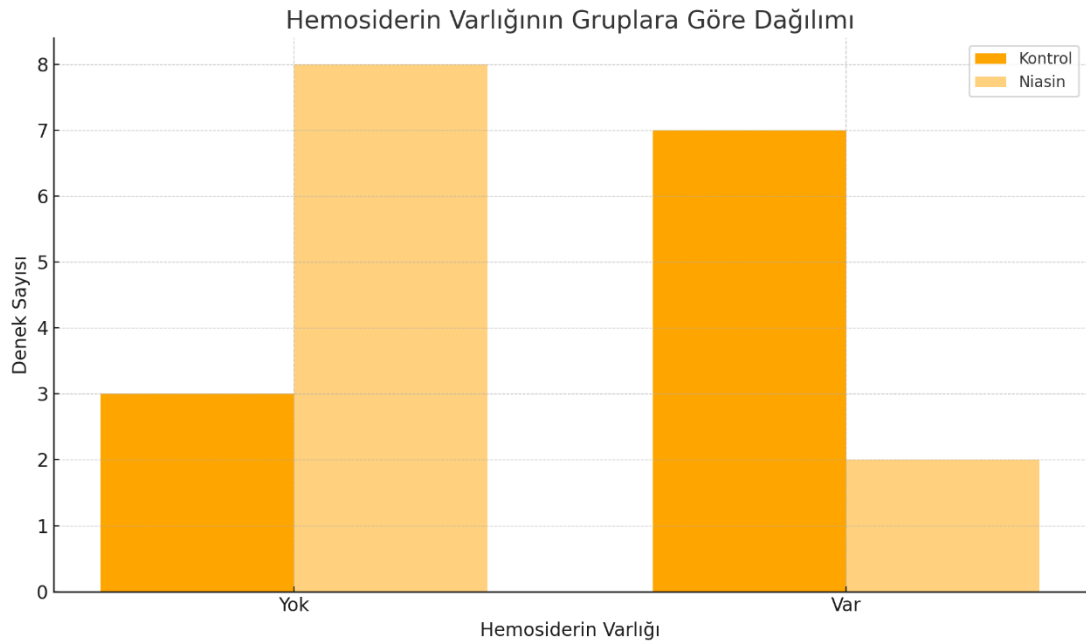
Şekil 32: İnflamasyon Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı

İnflamasyon şiddetinin gruplara göre dağılımını gösteren grafikte, niasin grubunda 'yok' ve 'hafif' inflamasyon düzeylerinin baskın olduğu, kontrol grubunda ise 'orta' ve 'yoğun' inflamasyon oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, niasin uygulamasının inflamatuvar yanıtı azaltmada etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hemosiderin: Niasin uygulanan grupta hemosiderin birikimi, kontrol grubuna kıyasla daha az sıklıkla gözlenmiştir. Kontrol grubunda %70 oranında hemosiderin pozitifliği saptanırken, niasin grubunda bu oran %20 ile sınırlı kalmıştır. Bu bulgular, niasinin olası antiinflamatuvar etkileri ve mikrovasküler stabilizasyon sağlayıcı özellikleri sayesinde hemoraji ve hemosiderin birikimini azaltabileceğini düşündürmektedir. Ancak gruplar arası bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.072)

Tablo 9: Gruplara göre hemosiderin birikimi sıklığı.

			Hemosiderin Varlığı		Toplam
			Yok	Var	
Grup	Grup 1 (Kontrol)	<i>n</i>	3	7	10
		%	30.0%	70.0%	100.0%
	Grup 2 (Niasin)	<i>n</i>	8	2	10
		%	80.0%	20.0%	100.0%
Toplam		<i>n</i>	11	9	20
		%	55.0%	45.0%	100.0%
p=0.072					

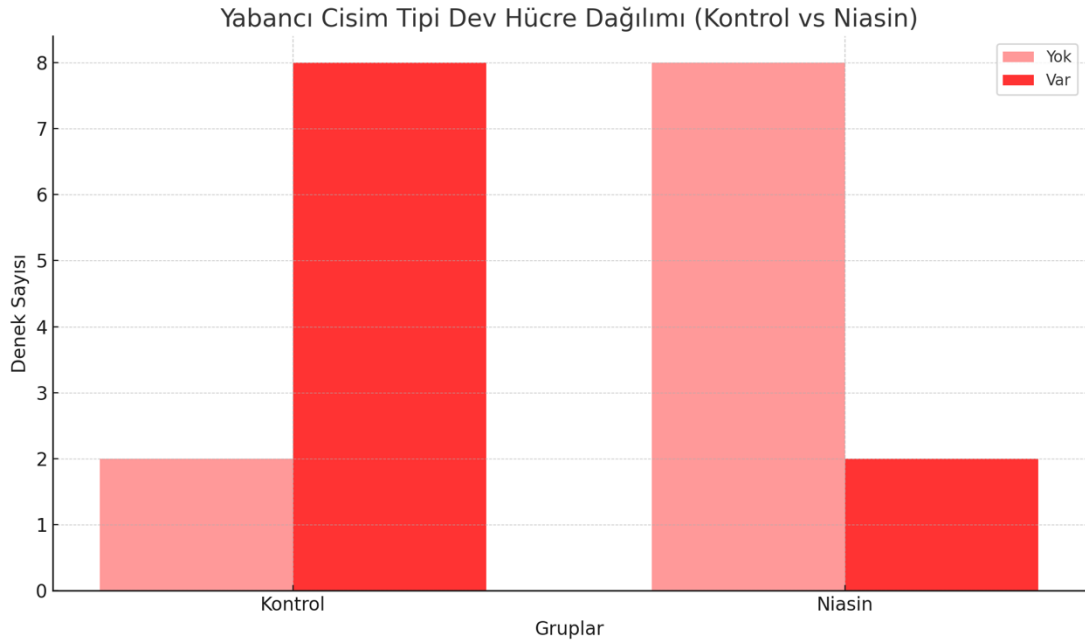


Şekil 33: Hemosiderin Varlığının Gruplara Göre Dağılımı.

Yabancı Cisim Tipi Dev Hücre Varlığı: Çalışmada, her iki gruptaki doku örneklerinde yabancı cisim tipi dev hücre oluşumu gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda yer alan 10 denekten 8'inde (%80) dev hücre varlığı tespit edilmişken, *niasin grubunda* bu oran yalnızca 2 denekle (%20) sınırlı kalmıştır. Dev hücrelerin histolojik yerleşim bölgeleri her iki grupta da benzer olmakla birlikte, niasin uygulamasının bu hücresel yanıt üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan Ki-kare testi sonucunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.025$).

Tablo 10: Yabancı Cisim Tipi Dev Hücre Varlığının Değerlendirilmesi.

			Yabancı Cisim Tipi Dev Hücre Varlığı		Toplam
			Yok	Var	
Grup	Grup 1 (Kontrol)	<i>n</i>	2	8	10
		%	20.0%	80.0%	100.0%
	Grup 2 (Niasin)	<i>n</i>	8	2	10
		%	80.0%	20.0%	100.0%
Toplam		<i>n</i>	10	10	20
		%	50.0%	50.0%	100.0%
p=0.025					

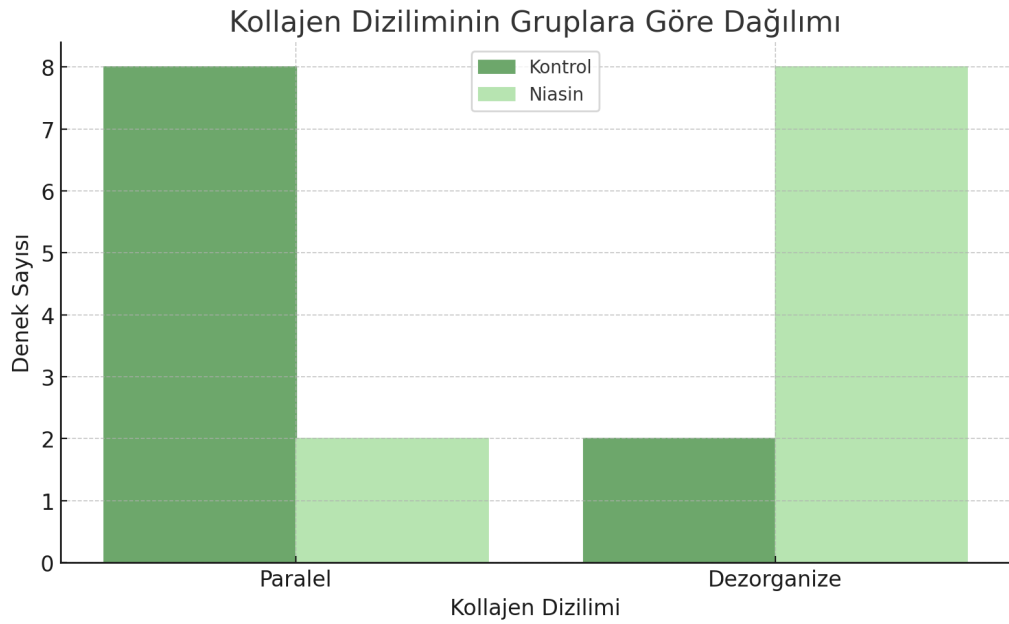


Şekil 34: Yabancı cisim tipi dev hücrelerin gruplara göre dağılımını göstermektedir.

Kollajen dağılımı: Masson Trikrom boyama ile değerlendirilen kollajen diziliminde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.025$). Kontrol grubunda kollajen lifleri daha çok paralel-organize şekilde izlenirken (%80), deney (niasin) grubunda dezorganize yerleşim (%80) baskın olarak gözlenmiştir. Bu dağılım, iki grup arasında kollajen organizasyon yapısının belirgin şekilde farklılaştığını ortaya koymaktadır. ($p<0.05$)

Tablo 11: Kollajen Diziliminin Değerlendirilmesi.

			Kollajen Dizilimi		Toplam
			Paralel	Dezorganize	
Grup	Grup 1 (Kontrol)	<i>n</i>	8	2	10
		%	80.0%	20.0%	100.0%
	Grup 2 (Niasin)	<i>n</i>	2	8	10
		%	20.0%	80.0%	100.0%
Toplam		<i>n</i>	10	10	20
		%	50.0%	50.0%	100.0%
P = 0.025					



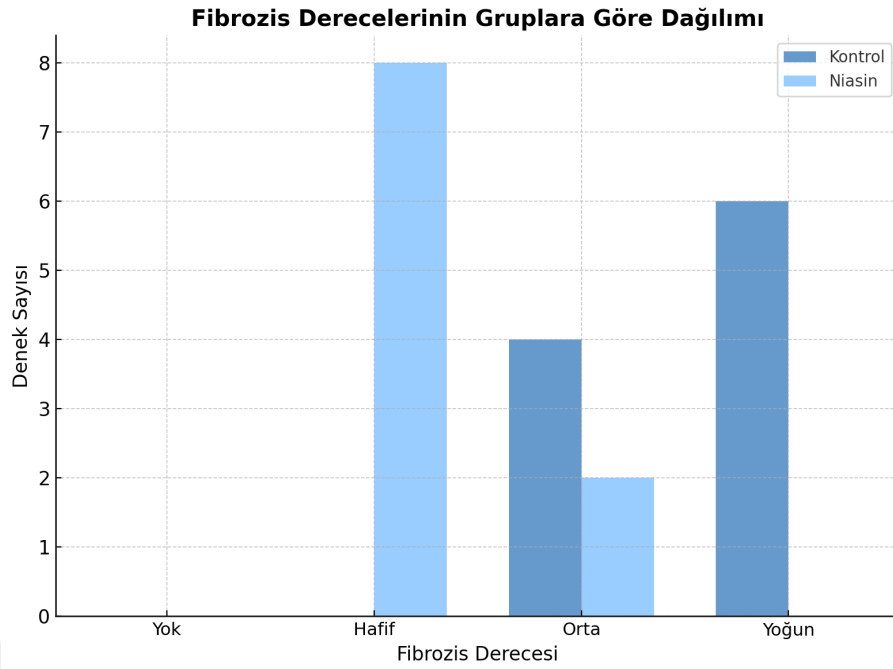
Şekil 35: Kollajen Diziliminin Gruplara Göre Dağılımı.

Fibrosis Derecesi: Çalışmada gruplar arası fibrosis şiddeti karşılaştırıldığında, kontrol grubunda fibrotik yanıtın daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu grupta olguların %60'ında yoğun fibrosis, %40'ında ise orta düzeyde fibrosis saptanmıştır. Buna karşın, niasin verilen deney grubunda olguların büyük çoğunluğunda (%80) yalnızca hafif fibrosis izlenmiş, yoğun fibrosis ise hiç gözlenmemiştir. Elde edilen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00065$). İkili karşılaştırmalar sonunda, hafif ve ağır skorları bakımından her iki grup birbirinden farklı (her ikisi için de $p<0.001$). Orta skoru bakımından gruplar benzer bulundu ($p=0.317$).

Tablo 12: Gruplar arasında fibrosis derecelerinin karşılaştırılması.

			Fibrozis Derecesi				Toplam
			Yok	Hafif	Orta	Yoğun	
Grup	Grup 1 (Kontrol)	<i>n</i>	0	0	4	6	10
		%	0.0%	0.0%	40.0%	60.0%	100.0%
	Grup 2 (Niasin)	<i>n</i>	0	8	2	0	10
		%	0.0%	80.0%	20.0%	0.0%	100.0%
Toplam		<i>n</i>	0	8	6	6	20
		%	0.0%	40.0%	30%	30%	100.0%
p=0.00065, p<0.05							

Niasin grubunda hafif fibrosis baskınken, kontrol grubunda yoğun fibrosis oranı daha yüksektir ($p<0.05$).



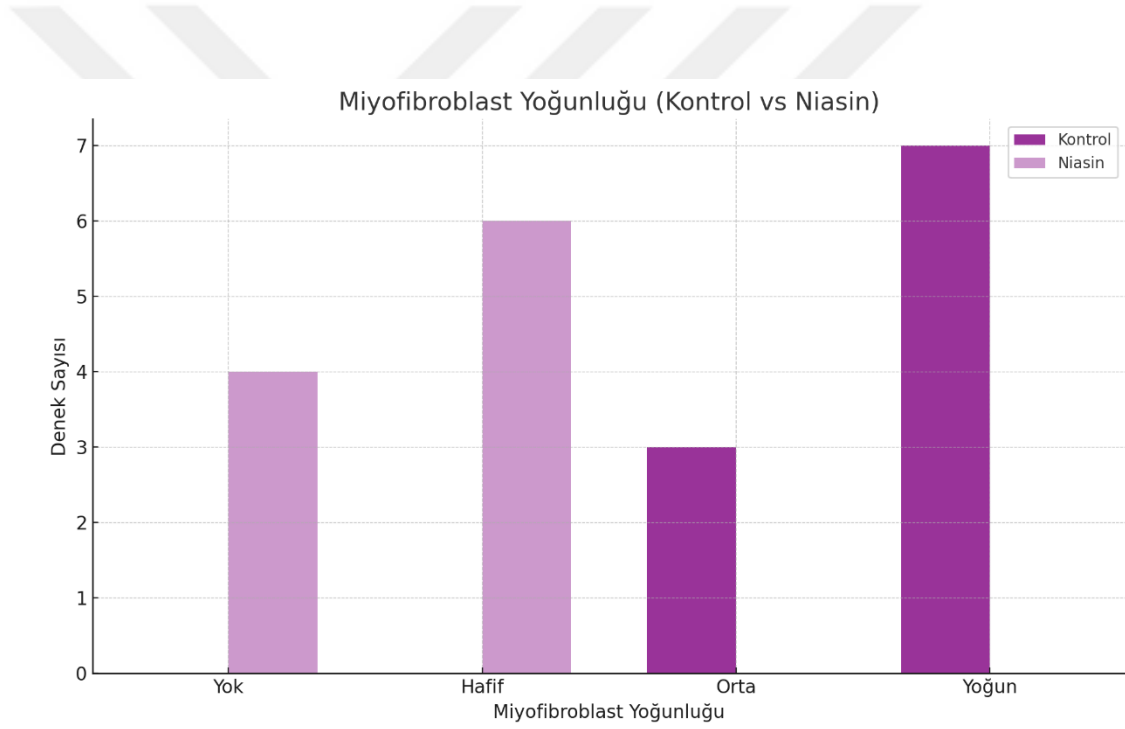
Şekil 36: Fibrozis şiddetinin gruplara göre dağılımı.

Niasin grubunda hafif fibrozis oranı belirgin şekilde yüksek olup, kontrol grubunda ise yoğun fibrotik yanıt daha baskındır.

α -SMA yoğunluğu (miyofibroblast aktivitesi): Çalışmada α -SMA immünohistokimyasal boyama yöntemi ile gruplar arası miyofibroblast yoğunluğu değerlendirilmiştir. Hazırlanan kesitler, yoğunluk düzeylerine göre yok, hafif, orta ve yoğun olarak sınıflandırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre kontrol grubunda miyofibroblast yoğunluğu belirgin şekilde daha yüksek düzeyde izlenmiş, deney (niasin) grubunda ise hafif düzeyde sınırlı bir dağılım göstermiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p=0.00017$) İkili karşılaştırmalar sonunda, sadece orta kategorisi bakımından iki grup arasındaki fark anlamlı değil ($p=0.057$). Yok kategorisi bakımından ikili karşılaştırmaya ait p değeri $p=0.027$), hafif kategorisi bakımından ikili karşılaştırmaya ait p değeri $p=0.003$, ağır kategorisi bakımından ikili karşılaştırmaya ait p değeri ($p<0.001$).

Tablo 13: Miyofibroblast Yoğunluğunun Değerlendirilmesi.

			α -SMA Yoğunluğu (Miyofibroblast Aktivitesi)				Toplam
			Yok	Hafif	Orta	Yoğun	
Grup	Grup 1 (Kontrol)	<i>n</i>	0	0	3	7	10
		%	0.0%	0.0%	30.0%	70.0%	100.0%
	Grup 2 (Niasin)	<i>n</i>	4	6	0	0	10
		%	40.0%	60.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Toplam		<i>n</i>	4	6	3	7	20
		%	20.0%	30.0%	15.0%	35.0%	100.0%
p değeri: 0.00017							



Şekil 37: α -SMA Yoğunluğunu (Miyofibroblast Aktivitesi) Gösteren Grafik.

5. TARTIŞMA

Günümüzde silikon meme implantları, gerek kozmetik gerekse rekonstrüktif amaçlarla cerrahi uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu implantların kullanımına bağlı olarak gelişen kapsüler kontraktür, günümüzde hala çözüm bekleyen önemli klinik komplikasyonlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Söz konusu komplikasyonun altta yatan nedeni tam olarak netleştirilememekle birlikte, birden çok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıktığı ve dolayısıyla karmaşık bir patofizyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. (112)

Silikon implantların vücuda yerleştirilmesinin ardından, çevre dokuda zamanla gelişen fibröz yapı, organizmanın bu yabancı materyale karşı oluşturduğu biyolojik yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta fizyolojik bir iyileşme sürecinin parçası olarak kabul edilen bu yanıt, bazı olgularda aşırı fibrotik doku birikimine yol açarak patolojik bir tabloya, yani kapsül kontraktürüne evrilebilmektedir. Higgins ve çalışma arkadaşları, bu sürecin aslında dokunun doğal yanıt mekanizmalarıyla ilişkili, ancak bazı koşullarda aşırıya kaçan bir yabancı cisim tepkisi olduğunu vurgulamışlardır. (113)

Periprostetik kapsül, implantın yerleştirildiği anatomik bölgede mekanik bütünlüğü sağlamak açısından fizyolojik bir rol üstlenmektedir. Ancak bu yapı zaman içinde anormal kalınlık ve yoğunluğa ulaştığında, bireylerde elle muayenede sertlik, lokal hassasiyet, periyodik ağrı ve belirgin şekil bozuklukları gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Mempin ve çalışma arkadaşları, biyouyumlu implantların çevresinde zamanla gelişen immün yanıtın, progresif fibrozis ile sonuçlandığını; bu sürecin ise genellikle belirli tabakalar halinde düzenlenen fibrotik doku formasyonlarıyla tanımlandığını belirtmişlerdir. (114)

Shin ve çalışma arkadaşlarının yaptığı kapsamlı incelemede, kapsüler kontraktür gelişiminde kollajen liflerinin düzenlenme biçiminin belirleyici bir faktör olduğu ifade edilmiştir. Özellikle liflerin paralel yönde hizalanmasının, kapsül dokusunun mekanik sertliğini artırarak kontraktür riskini yükselttiği vurgulanmıştır. Buna karşılık, düzensiz ve çok yönlü lif organizasyonunun daha esnek ve yumuşak kapsül oluşumuna katkı sağladığı, dolayısıyla fibrotik yanıtın daha hafif

seyredebileceği belirtilmiştir. Bu bulgular, kollajen mimarisinin sadece yapısal değil, aynı zamanda biyomekanik sonuçlar doğurduğunu ortaya koymaktadır. (115)

Montemurro ve çalışma arkadaşları, kapsüler kontraktürün önlenmesine yönelik yaklaşım seçeneklerini beş ana strateji çerçevesinde değerlendirmiştir. Bu kapsamda önerilen yöntemler; implant yüzeyinin ve formunun doku uyumunu artıracak biçimde yeniden tasarlanması, sistemik immün yanıtın farmakolojik ya da biyolojik yollarla modülasyonu, implant materyalinin kimyasal özelliklerinde yapılacak yenilikler, periprostetik doku tepkilerinin kontrol edilmesi ve cerrahi prosedürlerde kullanılan tekniklerin ve malzemelerin daha etkili hale getirilmesidir. (116)

Kapsül kontraktürünü sınırlamaya yönelik önerilen yaklaşımlar arasında, implant yüzeyi ve şeklinin modifikasyonu dikkate değer bir yer tutmaktadır. Glicksman'ın çalışmasında, silikon implantların biyolojik çevre ile daha uyumlu hale gelmesini sağlamak amacıyla çeşitli kaplama materyalleri kullanılarak yüzeyin mikro ve makro ölçekte yeniden düzenlenmesi önerilmiştir. Öte yandan, Liu ve arkadaşları, bu tür yüzey değişikliklerinin implantın çevre dokularla etkileşimini değiştirdiğini ve bu yolla hücresel düzeyde gelişen inflamatuvar süreçlerin baskılanarak kontraktür riskinin azaltılabileceğini belirtmişlerdir. (101, 117)

Son yıllarda literatürde artan sayıda çalışma, pürüzlü yüzey yapısına sahip silikon implantların, düzgün yüzeyli (smooth) modellere kıyasla, BIA-ALCL gelişme olasılığını artırabileceğini bildirmiştir. (118) Bu potansiyel riskin fark edilmesiyle birlikte, pürüzlü implantların tercih oranında belirgin bir düşüş yaşanmış; buna karşın düz yüzeyli implantlara olan eğilim yeniden artış göstermiştir. Ancak düz implantların daha yüksek kapsül kontraktürü insidansı ile ilişkili olması, bu grup için koruyucu stratejilerin geliştirilmesini yeniden ön plana çıkarmıştır. Kapsül kontraktürünün altında yatan patofizyolojik süreçlerden biri de konak dokunun sistemik immün yanıtıdır. Bu nedenle, inflamatuvar cevabın düzenlenmesi amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar üzerinde yoğunlaşan araştırmalar, olası önleyici tedavi modellerinin oluşturulmasına katkı sağlamıştır. (119)

Bu bağlamda; bağışıklık baskılayıcı ajanlar (siklosporin (120), prednizolon (121)), inflamasyonu hedefleyen moleküller (deksametazon (122), kolşisin (123)), antioksidan ve fibrozisi sınırlayıcı özellikleri ile bilinen mesna (124), ve lökotrien sinyal yollarını inhibe eden antagonist ajanlar olan montelukast ve zafirlukast (125)

gibi çok çeşitli moleküller, farklı biyolojik yollar üzerinden kapsül kontraktürü sürecini baskılamada etkinlik göstermiştir. Bu literatür ışığında biz de çalışmamızda, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkileri çeşitli deneysel sistemlerde gösterilmiş olan niasin molekülünün, kapsül kontraktürünün patogeneze etkilerini incelemeyi hedefledik. (11,110)

Niasin, B3 vitamini ailesine ait ve organizmada aktif rol oynayan bir bileşiktir. Geleneksel olarak serum lipid düzeylerini düzenleyici etkileriyle bilinse de, son yıllarda özellikle inflamasyon, oksidatif stres ve fibrotik süreçler üzerindeki potansiyel düzenleyici etkileriyle araştırmalarda daha fazla ön plana çıkmıştır. (125) Sahip olduğu bu çok yönlü biyolojik etkiler sayesinde niasin, birçok fibroproliferatif hastalık modelinde potansiyel bir tedavi ajanı olarak değerlendirilmektedir. (11)

Arauz ve çalışma arkadaşlarının (2015) deneysel karaciğer fibrozisi modeliyle yürüttükleri çalışmada da gözlemlenmiştir. Araştırma bulgularına göre, niasin tedavisi uygulanan gruplarda, fibrojeniz sürecinde *önemli sinyal molekülleri olan TGF- β ve onun aşağı akım regülatörü CTGF'nin gen ekspresyon seviyelerinde belirgin bir azalma* meydana gelmiştir. Ayrıca, fibrozisin başlatıcı hücrelerinden biri olan hepatik stellat hücrelerin aktivitesinin baskılandığı, bunun da ekstraselüler matriks birikimini sınırladığı belirtilmiştir. *α -SMA düzeyleri ile birlikte, MMP-2 ve MMP-9 gibi matriks yıkımından sorumlu metalloproteinazların aktivitesinde de gerileme* tespit edilmiştir. Bu veriler, niasinin antifibrotik etkisinin yalnızca oksidatif stresin kontrolüyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda pro-fibrotik sinyal yollarının baskılanmasını da içerdiğini göstermektedir. (125,126)

Niasinin çok yönlü biyolojik etkilerinden yola çıkarak, implant çevresinde oluşabilecek aşırı fibrotik yanıtların bu molekül aracılığıyla kontrol altına alınabileceğini değerlendirmek üzere bu çalışmayı tasarladık. Araştırmamızın temel çıkış noktası, niasinin bilinen anti-inflamatuvar ve antifibrotik özelliklerinin kapsül kontraktürü oluşum süreci üzerinde düzenleyici bir etki yaratabileceği varsayımına dayanmaktadır. Literatür taramamızda, niasinin silikon implant sonrası gelişen periprostetik kapsüler yanıt üzerine doğrudan değerlendirilmiş bir modelde kullanılmadığını saptamamız, bu çalışmanın alana özgün bir katkı sunmasını mümkün kılmıştır. Böylece, hem yeni bir terapötik yaklaşımın araştırılması hem de bu alandaki bilgi boşluğunun doldurulması hedeflenmiştir.

Klinik değerlendirme sürecinde, kapsül kontraktürünün şiddetini değerlendirmek üzere Baker sınıflandırmasından yararlanılmış ve bu sistem, deneysel modelimize uyarlanmıştır. Buna göre; görünümde herhangi bir deformite olmayan ve palpasyonda yumuşak karakterde değerlendirilen implantlar Evre 1, yalnızca hafif sertlik gözlenenler Evre 2, şekil bozukluğu ile birlikte bariz sertlik gösteren olgular Evre 3 ve ileri düzeyde sertlik ile birlikte belirgin morfolojik deformasyon sergileyen vakalar ise Evre 4 olarak tanımlanmıştır.

Çalışma bulgularımıza göre, her iki gruptaki implantların da Evre 1 veya 2 düzeyinde kaldığı gözlenmiştir. Bu durumun, implantın yerleştirildiği anatomik cebin yeterli genişlikte olması ve buna bağlı olarak mekanik gerilim ve sürtünmenin düşük seviyelerde seyretmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Böylece fibrotik kapsül gelişimi minimal düzeyde kalmıştır. Literatürde bu durumu açıklamaya yönelik geliştirilen teorilerden biri, Akaishi ve arkadaşlarının (2008) ortaya koyduğu nörojenik inflamasyon hipotezidir. Bu yaklaşım, mekanik baskıya maruz kalan dokularda, sinir uçları tarafından salınan nöropeptitlerin inflamatuvar sitokin düzeylerini ve TGF- β ekspresyonunu artırarak fibrotik süreci tetikleyebileceğini ileri sürmektedir. Bu olaylar zinciri, skar dokusunun kalınlaşması ve hipertrofik yapıya dönüşmesiyle sonuçlanabilmektedir. Çalışmamızda kapsül dokusunun sınırlı kalınlıkta olması, bu tip mekanik uyarının düşük seviyede gerçekleştiğini ve dolayısıyla bu patofizyolojik sürecin baskılandığını düşündürmektedir. (127)

Yang ve çalışma arkadaşları (2013), silikon implantların etrafında gelişen kapsüller kontraktür sürecine yönelik olarak gerçekleştirdikleri deneysel modelde, bu durumun altında yatan biyolojik mekanizmaları detaylı biçimde irdelemişlerdir. Özellikle kollajen liflerinin düzeni, myofibroblast içeriği, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, TGF- β düzeyleri ve kapsül kalınlığı gibi histopatolojik parametrelerin süreç üzerindeki belirleyici rolleri vurgulanmıştır. Araştırmada, montelukast ve anti-adezyon bariyer solüsyonunun (AABS) hem tekil hem de kombine biçimde uygulandığı dört farklı deney grubu karşılaştırılmıştır. (128)

Çalışmamızda, niasin uygulanan grupta kapsül kalınlığı anlamlı düzeyde daha ince olarak ölçülmüştür (ortalama: 84.0 μ m), kontrol grubunda ise bu değer 129.9 μ m'ye kadar ulaşmıştır. ($p < 0.05$) Kapsül kalınlığı, implant çevresinde gelişen fibrotik sürecin yoğunluğunu yansıtan önemli bir histometrik parametredir ve esas olarak

kollajen içeriği ile ilişkilidir. Kollajen lifleri, ekstraselüler matriksin yapısal bütünlüğünü sağlayan temel bileşenler olup, bu liflerin biyokimyasal göstergesi olarak hidroksiprolin ön plana çıkar. Hidroksiprolin düzeyi, doğrudan kollajen senteziyle orantılıdır ve doku düzeyinde artışı genellikle artmış fibrotik yanıtla sonuçlanmaktadır.

Bu bağlamda, Lasky ve Ortiz'in (2001) bleomisinle indüklenen akciğer fibrozisi modelinde yaptığı deneysel çalışmada, niasin uygulanan gruplarda dokuların *hidroksiprolin* içeriğinde belirgin bir azalma raporlanmıştır. Bu azalma, kollajen birikiminde kayda değer bir düşüş ile sonuçlanmış ve bu süreçte transkripsiyon düzeyinde *tip I ve tip III kollajen gen ekspresyonlarının baskılandığı ortaya konmuştur*. Dolayısıyla hidroksiprolin düzeyindeki düşüş, yalnızca biyokimyasal bir gösterge değil; aynı zamanda doku düzeyinde fibrotik mimarinin yeniden düzenlenmesini temsil eden önemli bir mekanizmanın parçası olarak değerlendirilmektedir. (109)

Çalışmada inflamasyon parametresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p = 0.080$). Bununla birlikte, niasin uygulanan grupta inflamasyonun hiç gözlenmediği olguların oranı %40'a ulaşmış, buna karşın kontrol grubunda "hiç inflamasyon" izlenmemiştir. Ayrıca, kontrol grubunda yoğun inflamasyon oranı %20'ye ulaşırken, niasin grubunda bu şiddette inflamatuvar yanıt izlenmemiştir. İstatistiksel anlamlılık eşiği aşılmamış olsa da, bu eğilim biyolojik açıdan dikkate değerdir ve niasinin inflamatuvar süreçler üzerindeki düzenleyici potansiyelini yansıtabilir.

Niasinin anti-inflamatuvar etkileri, literatürde özellikle *NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)* üzerinden düzenlenen proinflamatuvar gen ekspresyonlarının baskılanması ile ilişkilendirilmiştir. Jeong ve arkadaşlarının (2015) hemorajik şok sonrası akut akciğer hasarı modelinde yürüttükleri deneysel çalışmada, niasinin TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinleri anlamlı düzeyde baskıladığı ve bu etkilerin reaktif oksijen türlerine bağlı NF- κ B aktivitesini inhibe etmesiyle gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı modelde glutatyon antioksidan sisteminin (GSH/GSSG) desteklendiği ve oksidatif stres düzeyinin anlamlı şekilde azaldığı rapor edilmiştir. (129)

Bu moleküler mekanizmalar doğrultusunda değerlendirildiğinde, deneysel modelimizde niasin grubunda saptanan düşük inflamasyon oranları, biyolojik olarak anlamlı bir eğilim göstermektedir. Niasin, reaktif oksijen türlerini azaltarak ve NF- κ B yolaklarını baskılayarak sitokin salınımını kontrol altına almakta; bu da histolojik düzeyde daha düşük inflamatuvar skorlara yansımaktadır. Dolayısıyla, istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamış olsa dahi, bu durum niasinin anti-inflamatuvar etkilerinin histopatolojik düzeyde belirli bir karşılık bulunduğunu düşündürmekte; ilgili literatür bulgularıyla da bu eğilim desteklenmektedir.

Çalışmamızda, kontrol grubunda hemosiderin birikimi daha yüksek oranlarda gözlenmiş olmasına rağmen, niasin uygulanan grupta bu birikim belirgin şekilde azalmıştır. Ancak, elde edilen bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0.072$). Buna rağmen, hemosiderin birikiminde gözlenen bu düşüş, niasinin mikrovasküler sızıntıları ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu sınırlandırıcı etkileriyle uyumlu bir biyolojik eğilim göstermektedir. Niasinin damar geçirgenliğini azaltıcı ve oksidatif stresi baskılayıcı etkisi sayesinde, eritrosit ekstrasvazasyonuna bağlı demir yükünün ve dolayısıyla hemosiderin oluşumunun da dolaylı olarak sınırlandığı düşünülmektedir. Bu durum, *niasinin antioksidan ve vasküler stabiliteyi destekleyici etkilerinin* histopatolojik bir yansıması olarak değerlendirilebilir. (129)

Bir diğer parametre olan yabancı cisim tipi dev hücre oluşumu, implant çevresinde gelişen kronik inflamatuvar sürecin histopatolojik bir göstergesi olup, özellikle makrofajların füzyonu ile meydana gelmektedir. (130) Bu sürecin merkezinde TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , VEGF ve MCP-1 gibi çeşitli proinflamatuvar mediatörler yer almaktadır. TNF- α ve IL-1 β makrofajları aktive ederken, TGF- β fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü ve kollajen sentezini uyarır. MCP-1 monosit kemotaksisini artırır; VEGF ise vasküler permeabiliteyi ve inflamatuvar hücrelerin dokuya erişimini kolaylaştırır. (129) Bu mediatörlerin pek çoğu NF- κ B sinyal yolu üzerinden regüle edilmektedir. Niasinin ise bu yolu inhibe ederek TNF- α , IL-6 ve IL-1 β ekspresyonunu baskıladığı, reaktif oksijen türlerinin etkilerini sınırladığı gösterilmiştir. (131) Bu etkileriyle niasin, yalnızca fibrotik ve vasküler yanıtı değil, aynı zamanda yabancı cisim reaksiyonunun temel moleküler mekanizmalarını da baskılayabilecek potansiyele sahiptir.

Bu moleküler mekanizmalar ışığında, çalışmamızda da *niasin uygulanan grupta yabancı cisim tipi dev hücre varlığı anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur* (%20 vs. %80; $p = 0.025$). Bu azalma, niasinin TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörleri NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak inhibe etmesiyle açıklanabilir. *Niasin, yalnızca akut inflamasyonu değil, aynı zamanda kronik yabancı cisim yanıtını da sınırlandırarak* kapsüler kontraktür sürecini baskılayabilecek potansiyele sahiptir.

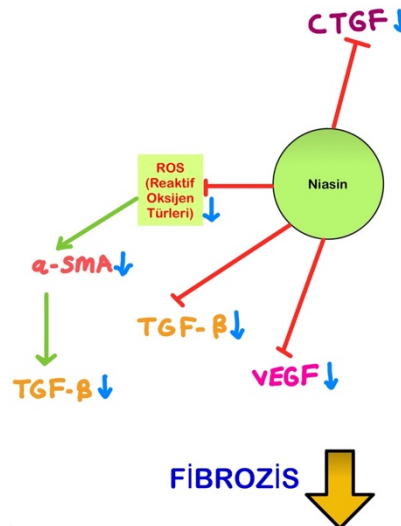
Ayrıca kollajen organizasyonu açısından dikkat çekici bir farklılık gözlenmiştir. Kontrol grubunda %80 oranında paralel kollajen dizilimi izlenirken, niasin uygulanan grupta bu oran yalnızca %20'de kalmış; bunun yerine %80 oranında dezorganize lif yapısı baskın bulunmuştur ($p = 0.025$, $p < 0.05$). Bu dağılım, niasinin lif mimarisini yeniden şekillendirerek daha düzensiz fakat biyomekanik olarak daha esnek bir matriks oluşumunu desteklediğini düşündürmektedir. Literatürde de bu ilişki desteklenmektedir. Shin ve arkadaşlarının (2018) çalışmasında, paralel kollajen diziliminin daha kalın ve rijit kapsül dokusu ile ilişkili olduğu, buna karşılık düzensiz yerleşimin daha az fibrotik yanıtla seyrettiği bildirilmiştir. (115)

Fibrozis patofizyolojisinin merkezinde, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşüm süreci yer almakta olup, bu dönüşümün en belirgin göstergelerinden biri α -SMA (alfa-smooth muscle actin) ekspresyonudur. α -SMA, miyofibroblastların sitoskeletal yapısında yer alan karakteristik bir protein olup, bu hücrelerin kollajen sentezi ve doku kontraktilesinden sorumlu temel aktörler olduğunu göstermektedir. α -SMA, miyofibroblastların sitoskeletal yapısında yer alan karakteristik bir protein olup, bu hücrelerin *kollajen sentezi ve doku kontraktilesinden* sorumlu temel aktörler olduğunu göstermektedir. Bu dönüşüm süreci genellikle TGF- β (*transforming growth factor-beta*) gibi profibrotik sitokinlerin aracılığıyla düzenlenmektedir. (132)

Arauz ve arkadaşlarının (2015) deneysel karaciğer fibrozisi modelinde ortaya koyduğu gibi, niasin uygulaması TGF- β ve α -SMA ekspresyonlarını anlamlı şekilde baskılamış; bu durum, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü sınırlandırarak fibrotik doku oluşumunun önüne geçmiştir. (125) Her ne kadar çalışmamızda TGF- β düzeyi doğrudan değerlendirilmemiş olsa da, *α -SMA immünohistokimyasal boyama sonuçlarımız*, niasinin bu süreci inhibe ettiğini güçlü biçimde desteklemektedir.

Söz konusu biyolojik etkinin histopatolojik yansıması da yine çalışmamızın *fibrosis derecesi verilerinde* net biçimde ortaya konmuştur. Niasin uygulanan grupta olguların %80'inde yalnızca hafif fibrozis gözlenmiş, yoğun fibrozis saptanmamıştır. Buna karşılık, kontrol grubunda olguların %60'ında yoğun fibrozis, %40'ında ise orta düzeyde fibrozis izlenmiştir. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.00065$, $p < 0.05$). Bu durum, α -SMA ve TGF- β ekspresyonundaki azalma ile fibrotik yanıt şiddetinin düşmesi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. (132) Sonuç olarak; niasin, fibroblast-miyofibroblast dönüşüm sürecini baskılayarak α -SMA ekspresyonunu azaltmakta ve bu sayede fibrozis derecesini hem hücresel hem dokusal düzeyde anlamlı biçimde düşürmektedir. Bu bulgular, literatür desteğiyle birlikte değerlendirildiğinde, niasinin *antifibrotik etkinliğini* güçlü biçimde doğrulamaktadır. (125)

Nitekim, elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, *niasin uygulanan grupta α -SMA ekspresyonu anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur*. Deneklerin %40'ında α -SMA boyanması hiç gözlenmemiş, %60'ında ise yalnızca hafif düzeyde saptanmıştır. Buna karşın kontrol grubunda örneklerin %70'inde “yoğun”, %30'unda ise “orta” düzeyde α -SMA yoğunluğu tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p = 0.00017$, $p < 0.05$).



Şekil 38: Niasinin antifibrotik etki mekanizması.

Niasin; ROS (reaktif oksijen türleri) düzeylerini düşürerek TGF- β , VEGF ve CTGF gibi fibrojenезle ilişkili mediatörlerin ekspresyonunu baskılar. Ayrıca, α -SMA düzeylerini azaltarak miyofibroblast aktivasyonunu engeller. Bu yolların bütüncül inhibisyonu sonucunda fibrotik süreç zayıflar ve fibrozis azalır. (129,130,131)

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan birçok histopatolojik parametre arasında, inflamasyon ve hemosiderin birikimi dışında kalan tüm ölçütlerde niasin uygulamasının anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır. Her ne kadar inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hemosiderin düzeylerinde niasin grubunda belirgin bir azalma eğilimi gözlenirse de, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0.080$ ve $p = 0.072$). Bu durumun başlıca nedenleri arasında sınırlı örneklem büyüklüğü ($n = 10$ grup başına) ve uygulanan doz-zaman protokolünün niasinin maksimum farmakolojik etkisini ortaya koymak için yetersiz kalmış olması yer almaktadır. Literatürde niasinin farmakodinamik etkinliğinin zamana bağlı olarak belirginleştiği bildirilmiş olup, uygulama süresinin uzatıldığı ve örneklem büyüklüğünün artırıldığı modellerde daha güçlü sonuçların elde edilebileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda, istatistiksel anlamlılık elde edilememiş olsa dahi gözlenen biyolojik eğilimler, niasinin kapsül kontraktürü sürecindeki düzenleyici etkilerini destekleyen niteliktedir.

Hayvan modelleri, biyolojik mekanizmaları anlamak ve yeni tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek için kritik öneme sahip ön klinik araçlardır. Bu çalışmada elde edilen veriler, niasinin kapsül kontraktürü gelişimini azaltıcı yönde potansiyel taşıdığını göstermiştir. Özellikle inflamasyon, fibrozis ve miyofibroblast yoğunluğu gibi histopatolojik parametrelerde elde edilen bulgular, niasinin anti-inflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik etkilerinin periprostetik dokular üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bu etkiler, yalnızca deneysel hayvan modeline dayanmaktadır.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışma, niasinin silikon implant çevresinde gelişen kapsüler kontraktür sürecine olan etkilerini kapsamlı bir şekilde irdeleyen literatürdeki ilk model uygulamalardan biri olması bakımından özgünlük arz etmektedir.

Niasin, anti-inflamatuar, antifibrotik ve anti-antioksidan özellikleriyle birçok histopatolojik parametreyi anlamlı şekilde iyileştirmiştir. İnflamasyon ve hemosiderin birikimi anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da, gözlenen azalma eğilimleri biyolojik olarak dikkate değerdir. Bu durumun, örneklem sayısının sınırlılığı (n=10) ve uygulama süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Niasinin etkilerinin zamanla belirginleştiği göz önüne alındığında, daha uzun süreli uygulamalar ya da farklı doz protokolleriyle bu parametrelerde de istatistiksel anlamlılığa ulaşılabilceği öngörülmektedir. Bulgular, niasinin kapsüler kontraktürün önlenmesi açısından potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini güçlü biçimde desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Henriksen TF, Hölmich LR, Friis S, McLaughlin JK, Fryzek JP, Pernille Høyer A, et al. The Danish Registry for Plastic Surgery of the Breast: establishment of a nationwide registry for prospective follow-up, quality assessment, and investigation of breast surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111 (7):2182-9; discussion 90-1.
2. de BM, van Leeuwen FE, Hauptmann M et al (2018) Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol* 4(335):341
3. Pool SMW, Wolthuisen R, Moues-Vink CM (2018) Silicone breast prostheses: a cohort study of complaints, complications, and explantations between 2003 and 2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 71:1563–1569
4. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC et al (2019) US FDA Breast implant postapproval studies: long-term outcomes in 99,993 patients. *Ann Surg* 269:30–36
5. Bachour Y. Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going ?. *Aesthetic Plastic Surgery.* Volume 45, pages 1328–1337, (2021)
6. Boyd, Carter J. MD, MBA; Chiodo, Michael V. MD , Lisiecki, Jeffrey L. MD , Wagner, Ryan D. MD; Rohrich, Rod J. MD . Systematic Review of Capsular Contracture Management following Breast Augmentation: An Update. *Plastic and Reconstructive Surgery* 153(2):p 303e-321e, February 2024.
7. Gabriel A, Maxwell GP. The Evolution of Breast Implants. *Clin Plast Surg.* 2015;42(4):399-404.
8. Frenkiel BA, Temple-Smith P, Kretser D De, Southwick GJ. Follistatin and the breast implant capsule. *Plast Reconstr Surg- Glob Open.* 2017;5(3):1-9.
9. Ali AH, Mundi M, Koutsari C, Bernlohr DA, Jensen MD. Adipose tissue free fatty acid storage in vivo: effects of insulin versus niacin as a control for suppression of lipolysis. *Diabetes.* 2015 Aug.

10. Moti L. Kashyap, MD, MS, FNLA, FAHA, Shobha Ganji, PhD, Naresh K. Nakra, PhD, Vaijinath S. Kamanna, PhD. Niacin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) : novel use for an old drug?. *Journal of Clinical Lipidology*. 2019 Nov-Dec;13(6):873-879.
11. Lasky JA, Ortiz LA. Antifibrotic therapy: It's not how old you are, it's how you respond. *Proc Am Thorac Soc*. 2001;98(4):898–903.
12. Malluci P, Bistoni G. Current status of breast implants. In: Neligan PC, editor. *Plastic Surgery*. Volume 5: *Breast*. 1st ed. Elsevier; p. 13–27.
13. Santanelli di Pompeo F, Paolini G, Firmani G, Sorotos M. History of breast implants: back to the future. *JPRAS Open*. 2022 Mar;32:166–77.
14. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. *Clin Plast Surg*. 2009;36(1):1-13, v.
15. Maxwell GP, Gabriel A. Breast implant design. *Gland Surg*. 2017;6(2):148-53.
16. Barr S, Bayat A. Breast Implant Surface Development: Perspectives on Development and Manufacture. *Aesthetic Surgery Journal*. 2011;31(1):56-67.
17. Brohim RM, Foresman PA, Hildebrandt PK, Rodeheaver GT. Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Ann Plast Surg*. 1992 ve 28(4):354-62.
18. Abramo AC, De Oliveira VR, Ledo-Silva MC, De Oliveira EL. How texture-inducing contraction vectors affect the fibrous capsule shrinkage around breasts implants? *Aesthetic Plast Surg*. 2010 ve 34(5):555-60.
19. Shin Hyuk Kang, MD, PhDa, Bradley P. Bengtson, MDb, Chan Yeong Heo, MD, PhDc. Various Properties of Silicone Breast Implant Surfaces and Multimodal Techniques fo r the Func tional Surface Modification. *Clinics in plastic surgery*. 2021 Jan;48(1).
20. Barr S, Bayat A. Breast implant surface development: perspectives on development and manufacture. *Aesthet Surg J*. 2011 Jan;31(1):56–7.
21. Handel N, Jensen JA, Black Q, et al. The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 1995 ve 96:1521–1533.
22. Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG. Long term safety of textured and smooth breast implants. *Aesthetic Surg J*. 2017; 37(7):1-11.

23. Kanae K, Miyake, Debra M, Ikeda, Dung H, Nguyen and Bruce L. Daniel. Breast implants and the reconstructed breast. *Breast Imaging: The Requisites*. Chapter 9, 357-396
24. Brody GS. Silicone technology for the plastic surgeon. *Clin Plast Surg*. 1988;15(4):517-20.
25. Oymak O. Meme protezleri ve silikon. Giriş, silikonun kimyası, protez çeşitleri, kapsül. 1992;9-11, 15-23, 31-47, 65-77 OPC, İstanbul.
26. Riggio E: Breast augmentation with extra-projected and high-cohesive Dual-Gel Prosthesis 510: a prospective study of 75 consecutive cases for a new method (the Zenith system). *Aesthetic Plast Surg*. 2012; 36: pp. 866-878.
27. Stan C, Biggs T: The diagon/gel implant: a preliminary report of 894 cases. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017; 5: pp. e1393.
28. Hong P, Kim SS, Jeong C, et. al.: Four-year interim results of the safety of augmentation mammoplasty using the Motiva Ergonomix™ Round Silksurface: a multicenter, retrospective study. *Aesthetic Plast Surg* 2021; 45: pp. 895-903.
29. Govrin-Yehudain J, Dvir H, Preise D, Govrin-Yehudain O, Govreen-Segal D: Lightweight breast implants: a novel solution for breast augmentation and reconstruction mammoplasty. *Aesthet Surg J*. 2015; 35: pp. 965-971.
30. Orel GY, Noam C, Jacky GY: Five-year safety and satisfaction with the lightweight breast implant. *Aesthet Surg J*. 2022; 42: pp. 261-272
31. Hall-Findlay EJ: The three breast dimensions: analysis and effecting change. *Plast Reconstr Surg* 1632; 2010: pp. 125.
32. Tebbetts JB, Adams WP: Five critical decisions in breast augmentation using five measurements in 5 minutes: the high five decision support process. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: pp. 2005-2016.
33. Adams WP: The process of breast augmentation: four sequential steps for optimizing outcomes for patients. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: pp. 1892-1900.
34. Lee MR, Unger JG, Adams WP: The tissue-based triad: a process approach to augmentation mastopexy. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134: pp. 215.
35. Adams WP, Mckee Daniel: Matching the implant to the breast: a systematic review of implant size selection systems for breast augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138: pp. 987.

36. Kortesis BG, Bharti G: Maximizing aesthetics and patient selection utilizing Natrelle Inspira line implants in aesthetic breast surgery. *Plast Reconstr Surg* 2019; 144: pp. 30S.
37. Malluci P, Bistoni G. Preoperative assessment of the aesthetic breast patients. In: Neligan PC, editor. *Plastic Surgery. Volume 5: Breast*. 1st ed. Elsevier; p. 1–12.
38. Salibian AA, Frey JD, Bekisz JM, Choi M, Karp NS: Fat grafting and breast augmentation: a systematic review of primary composite augmentation. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019; 24: pp. e2340.
39. Graf RM, Bernardes A, Rippel R, Araujo LR, Damasio RC, Auersvald A: Subfascial breast implant: a new procedure. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: pp. 904-908.
40. Steinbrech DS, Lerman OZ. *Breast Implants: Background, Safety and General Considerations*. Elsevier Inc.; 2006.
41. Galdiero M, Larocca F, Iovene MR, et. al.: Microbial evaluation in capsular contracture of breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141: pp. 23.
42. Hidalgo DA, Spector JA: Breast augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133: pp. 567e-583e.
43. Williams C, Aston S, Rees TD: The effect of hematoma on the thickness of pseudosheaths around silicone implants. *Plast Reconstr Surg* 1975; 56: pp. 194-198.
44. Codner MA, Mejia JD, Locke MB, et. al.: A 15-Year Experience with Primary Breast Augmentation. *Plast Reconstr. Surg* 2011; 127: pp. 1300-1310.
45. Wixtrom RN, Stutman RL, Burke RM, et. al.: Risk of breast implant bacterial contamination from endogenous breast flora, prevention with nipple shields, and implications for biofilm formation. *Aesthet Surg J* 2012; 32: pp. 956-963.
46. Sforza M, Andjelkov K, Husein R, et. al.: Will 1-stage implant salvage after periprosthetic breast infection ever be routine? A 6-year successful experience. *Aesthet Surg J* 2014; 34: pp. 1172-1178.
47. Spears SL, Howard MA, Boehmler JH, et. al.: The infected or exposed breast implant: management and treatment strategies. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: pp. 1634-1644.
48. Mofid MM, Klatsky SA, Singh NK, et. al. Nipple–areola complex sensitivity after primary breast augmentation: a comparison of periareolar and inframammary incision approaches. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: pp. 1694-1698.

49. Okwueze MI, Spear ME, Zwyghuizen AM, et. al. Effect of augmentation mammoplasty on breast sensation. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: pp. 73-83.
50. Spears S, Murphy D, Slicton A: Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: pp. 8S-16S.
51. Maxwell GP, Van Natta BW, Murphy DK, et. al. Natrelle style 410 form-stable silicone breast implants: core study results at 6 years. *Aesthet Surg J* 2012; 32: pp. 709-717.
52. Wang D, Xiong S, Ai T, Tang D, Zeng N, Wu M, et al. Imaging of the Silicone Implant with a 3D SPACE MR Sequence: The Accuracy for Estimating Implant Volume and Reconstructing Implant Deformation in Breast Surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2021 Feb;45(1):108-117.
53. Calobrace MB, Mays CJ. Prevent and Management of Complications Following Breast Augmentation and Mastopexy. In: Nelligan JC, editor. *Plastic Surgery*. Volume 5: Breast. 3 rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 92-101.
54. Spears SL, Schwartz J, Dayan JH, et. al. Outcome assessment of breast distortion following submuscular breast augmentation. *Aesthet Plast Surg* 2009; 33: pp. 44-48.
55. Graf R, Pace DT, Damasio RC, et al. Subfascial breast augmentation. In: Eisenmann-Klein M, Neuhann-Lorenz C, editors. *Innovations in Plastic and Aesthetic Surgery*. New York: Springer; 2008. p. 406–13. (Chapter 50).
56. Clemens MW. Discussion: The epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand confirms the highest risk for grade 4 surface breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2019 May;143(5):1295–7.
57. U.S. Food and Drug Administration. FDA takes action to protect patients from risk of certain textured breast implants, requests Allergan voluntarily recall certain breast implants and tissue expanders from market [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2019 Jul 24 [cited 2020 Oct 3]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-protect-patients-risk-certain-textured-breast-implants-requests-allergan>.
58. Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL, Pennington DG, Deva AK: Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135: pp. 319-329.

59. Clemens MW, Brody GS, Mahabir RC, et. al.: How to diagnose and treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141: pp. 586e-599e.
60. Collins MS, Miranda RN, Medeiros LJ, et. al.: Characteristics and treatment of advanced breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2019 Mar; 143: pp. 41S-50S.
61. Stutman RL, Codner M, Mahoney A, Amei A. Comparison of breast augmentation incisions and common complications. *Aesthetic Plast Surg*. 2012 Oct;36(5):1096- 104
62. Larsen A, Rasmussen LE, Rasmussen LF, Weltz TK, Hemmingsen MN, Poulsen SS, et al. Histological analyses of capsular contracture and associated risk factors: a systematic review. *Aesthet Plast Surg*. 2021 Dec;45(6):2714–28.
63. Adams WP, Haydon MS, Ranieri J, et al. A rabbit model for capsular contracture: development and clinical implications. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117: 1214-1219; discussion 1220-1221.
64. Baker J, Chandler M, Levier R, et. al. Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68: pp. 913-914.
65. Bui JM, Perry T, Ren CD, Nofrey B, Teitelbaum S, Van Epps DE. Histological characterization of human breast implant capsules. *Aesthetic Plast Surg*. 2015;39(3):306-315.
66. Hwang K, Sim HB, Huan F, Kim DJ. Myofibroblasts and capsular tissue tension in breast capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(6):716-721.
67. Coleman DJ, Sharpe DT, Naylor IL. The role of the contractile fibroblast in the capsules around tissue expanders and implants. *Br J Plast Surg* 1993; 46: 547-56.
68. Safran T, Nepon H, Chu CK, Winocour S, Murphy AM, Davison PG, et al. Current concepts in capsular contracture: pathophysiology, prevention, and management. *Semin Plast Surg*. 2021;35:189–97.
69. Klopffleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *J Biomed Mater Res A* 2017;105(03):927–940.
70. Bygd HC, Forsmark KD, Bratlie KM. The significance of macrophage phenotype in cancer and biomaterials. *Clin Transl Med* 2014;3(01):62.

71. Guimier E, Carson L, David B, Lambert JM, Heery E, Malcolm RK. Pharmacological approaches for the prevention of breast implant capsular contracture. *Wound Healing/Plastic Surgery*. 2022 Dec;280:129–50.
72. Dyck C, Isaac KV, Edelstein-Keshet L. Models for implant-induced capsular contracture post breast cancer surgery. *Bull Math Biol*. 2024;86(7).
73. 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.
74. Kim L, Castel N, Parsa FD. Case of late hematoma after breast augmentation. *Arch Plast Surg* 2018;45(02):177–179.
75. Dower R, Turner ML. Pilot study of timing of biofilm formation on closed suction wound drains. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(5):1141–6.
76. Moyer HR, Ghazi BH, Losken A. The effect of silicone gel bleed on capsular contracture: a generational study. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(04):793–800.
77. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M, Hodyl C, McConnell D, Ott Young A. Impact of postmastectomy radiation therapy in prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2018;25(10):2899–2908.
78. Moyer HR, Pinell-White X, Losken A. The effect of radiation on acellular dermal matrix and capsule formation in breast reconstruction: clinical outcomes and histologic analysis. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(02):214–221.
79. de Bakker E, Rots M, Buncamper ME, Niessen FB, Smit JM, Winters HAH, Özer M, de Vet HCW, Mullender MG. The Baker Classification for Capsular Contracture in Breast Implant Surgery Is Unreliable as a Diagnostic Tool. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Nov;146(5):956-962.
80. Poepl N, Schreml S, Lichtenegger F, Lenich A, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Does the surface structure of implants have an impact on the formation of a capsular contracture? *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31(2):133-139.
81. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöpl N, Eisenmann-Klein M, Schwarze H, Fuchtmeier B. Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jul;120(1):275-284.

82. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32(02):303–306.
83. Flugstad NA, Pozner JN, Baxter RA, et al. Does Implant Insertion with a Funnel Decrease Capsular contracture? A preliminary report. *Aesthet Surg J* 2016;36(05):550–556.
84. Adams WP Jr, Culbertson EJ, Deva AK, et al. Macrot textured breast implants with defined steps to minimize bacterial contamination around the device: experience in 42,000 implants. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(03):427–431.
85. Mirzabeigi MN, Mericli AF, Ortlip T, et al. Evaluating the role of postoperative prophylactic antibiotics in primary and secondary breast augmentation: a retrospective review. *Aesthet Surg J* 2012; 32(01):61–68.
86. Munhoz AM, Clemens MW, Nahabedian MY. Breast implant surfaces and their impact on current practices: where we are now and where are we going? *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(10): e2466
87. Han SE, Lee KT, Bang S. Comprehensive comparison between shaped versus round implants for breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Aesthet Surg J* 2021;41(01):34–44
88. 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.
89. Wolfram D, Rainer C, Niederegger H, Piza H, Wick G. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J Autoimmun*. 2004;23(1):81-91.
90. Kyle DJ, Bayat A. Enhanced Contraction of a Normal Breast-Derived Fibroblast-Populated Three-Dimensional Collagen Lattice via Contracted Capsule Fibroblast-Derived Paracrine Factors: Functional Significance in Capsular Contracture Formation. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(5):1413- 1429.
91. Moyer KE, Ehrlich HP. Capsular contracture after breast reconstruction: collagen fiber orientation and organization. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(4):680-685.
92. Brazin J, Malliaris S, Groh B, et al. Mast cells in the periprosthetic breast capsule. *Aesthetic Plast Surg*. 2014;38(3):592-601.

93. Steiert AE, Boyce M, Sorg H. Capsular contracture by silicone breast implants: Possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies. *Med Devices Evid Res.* 2013;6(1):211-218.
94. Persichetti P, Segreto F, Carotti S, Marangi GF, Tosi D, Morini S. Oestrogen receptor-alpha and -beta expression in breast implant capsules: experimental findings and clinical correlates. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(3):308-315.
95. Barr S, Hill E, Bayat A. Current implant surface technology: an examination of their nanostructure and their influence on fibroblast alignment and biocompatibility. *Eplasty.* 2009 Jun 16;9: e22.
96. Barr S, Hill E, Bayat A. Patterning of novel breast implant surfaces by enhancing silicone biocompatibility, using biomimetic topographies. *Eplasty.* 2010;10: e31.
97. Swanson E. Open capsulotomy: an effective but overlooked treatment for capsular contracture after breast augmentation. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;4(10): e1096.
98. Wan D, Rohrich RJ. Revisiting the management of capsular contracture in breast augmentation: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(03):826–841.
99. Namnoum JD, Moyer HR. The role of acellular dermal matrix in the treatment of capsular contracture. *Clin Plast Surg* 2012;39(02): 127–136.
100. Salzberg CA, Ashikari AY, Berry C, Hunsicker LM. Acellular dermal matrix-assisted direct-to-implant breast reconstruction and capsular contracture: a 13-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138(02):329–337.
101. Liu J, Hou J, Li Z, Wang B, Sun J. Efficacy of acellular dermal matrix in capsular contracture of implant-based breast reconstruction: a single-arm meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg* 2020;44(03): 735–742.
102. Wagner RD, Braun TL, Zhu H, Winocour S. A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019;72(07):1051–1059.
103. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, et al. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: association of TGF- β polymorphisms. *Ann Plast Surg* 2013;70(01):16–22.

- 104.Graf R, Ascenço ASK, Freitas RDS, et al. Prevention of capsular contracture using leukotriene antagonists. *Plast Reconstr Surg* 2015;136(05):5 92–596.
- 105.Robert K. Murray, Darly K. Granner, Peter A. Mayes, Victor W. Radwell. Harper’ın Biyokimyası. Barığ Kitabevi.
- 106.Yenson M. Vitaminlerin biyofonksiyonları. İstanbul: Ė.Ü.T.F. Biyokimya AD; 1984.
- 107.Gasperı V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb;20(4):974.
- 108.Gülen Ş. Vitaminlerin fizyolojik fonksiyonları. İstanbul: B.Ü.T.F. Fizyoloji AD; 2007. Fizyoloji Ders Notları.
- 109.Lasky, J. A., & Ortiz, L. A. (2001). Antifibrotic Therapy for the Treatment of Pulmonary Fibrosis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 322(4), 213–221.
- 110.Kashyap ML, Ganji S, Nakra NK, Kamanna VS. Niacin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Novel use for an old drug?. *Journal of Clinical Lipidology.* 2019 Nov-Dec;13(6):873-879.
- 111.Condé-Green A, Wu I, Graham I, Chae JJ, Drachenberg CB, Singh DP, Holton L, Slezak S, Elisseeff J. Comparison of 3 techniques of fat grafting and cell supplemented lipotransfer in athymic rats: a pilot study. *Aesthet Surg J.* 2013 Jul;33(5):713-21.
- 112.Calobrace MB, Mays C. An Algorithm for the Management of Explantation Surgery. *Clin Plast Surg.* 2021 Jan;48(1):1-16.
- 113.Higgins DM, Basaraba RJ, Hohnbaum AC, et al. Localized immunosuppressive environment in the foreign body response to implanted biomaterials. *Am J Pathol* 2009; 175:161–70.
- 114.Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Deva A, Vickery K. The A, B and C's of Silicone Breast Implants: Anaplastic Large Cell Lymphoma, Biofilm and Capsular Contracture. *Materials (Basel).* 2018 Nov 28;11(12):2393.
- 115.Shin BH, Kim BH, Kim S, Lee K, Choy YB, Heo CY. Silicone breast implant modification review: overcoming capsular contracture. *Biomater Res.* 2018 Dec 20; 22:37.

- 116.Montemurro P, Hedén P, Behr B, Wallner C. Controllable Factors to Reduce the Rate of Complications in Primary Breast Augmentation: A Review of the Literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 May 1.
- 117.Glicksman CA. Implant Shell Characteristics: The Science Behind the Surface. *Clin Plast Surg.* 2021 Jan;48(1):79-86.
- 118.Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Rodriguez-Olivares E, et al. Breast Implant and Anaplastic Large Cell Lymphoma Meta-Analysis. *J Invest Surg.* 2017;30(1):56-65.
- 119.Wang Y, Tian J, Liu J. Suppressive Effect of Leukotriene Antagonists on Capsular Contracture in Patients Who Underwent Breast Surgery with Prosthesis: A Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Apr;145(4):901–911.
- 120.Stark GB, Göbel M, Jaeger K. Intraluminal cyclosporine A reduces capsular thickness around silicone implants in rats. *Ann Plast Surg.* 1990;24(2):156-161.
- 121.Moreira M, Fagundes DJ, de Jesus Simões M, Taha MO, Perez LMN, Bazotte RB. The effect of liposome-delivered prednisolone on collagen density, myofibroblasts, and fibrous capsule thickness around silicone breast implants in rats. *Wound Repair Regen.* 2010;18(4):417-425.
- 122.Colak O, Ozer K, Dikmen A, Ozakinci H, Ozkaya O. Evaluation of Safe Systemic Immunosuppression Created with Dexamethasone in Prevention of Capsular Contracture: A Glance to Distinct Perspectives with Toll-Like Receptors. *Aesthetic Plast Surg.* 2018 Aug;42(4):1133-1143.
- 123.Acuner B, Baser NT, Aslan G, Terzioglu A, Caydere M, Ustun H, Görgü M. The Effects of Colchicine-Impregnated Oxidized Regenerated Cellulose on Capsular Contracture. *Surg Innov.* 2017 Oct;24(5):417-422.
- 124.Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB. The effectiveness of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) in reducing capsular formation around implants in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5):1455-1461; discussion 1462-1463.
- 125.Arauz J, Moreno MG, Cortés-Reynosa P, Salazar EP, Muriel P. Role of oxidative stress in the antifibrotic effects of nicotinic acid in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2015;283(2):102-110.

126. Arauz J, Ramos-Tovar E, Muriel P. Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: from bench to bedside. *Ann Hepatol.* 2015;14(4):1–13.
127. Akaishi S, Ogawa R, Hyakusoku H. Keloid and hypertrophic scar: neurogenic inflammation hypotheses. *Med Hypotheses.* 2008;71(1):32-38.
128. Yang JD, et al. The Effect of Montelukast and Antiadhesion Barrier Solution on the Capsule Formation after Insertion of Silicone Implants in a White Rat Model. *Eur Surg Res.* 2013;51(3-4):146-155.
129. Jeong KY, Suh GJ, Kwon WY, Kim KS, Lee HJ, Kim JH, et al. The therapeutic effect and mechanism of niacin on acute lung injury in a rat model of hemorrhagic shock: Down-regulation of the reactive oxygen species–dependent NF-κB pathway. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(2):247–255.
130. Schoberleitner I, Lackner M, Coraca-Huber D, Runggaldier D, Moazedi-Fuerst F, Pierer G. SMI-Capsular fibrosis and biofilm dynamics: molecular mechanisms, clinical implications, and antimicrobial approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11675.
131. Su G, Sun G, Liu H, Li L, Wang Y. Niacin suppresses progression of atherosclerosis by inhibiting vascular inflammation and apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Med Sci Monit.* 2015; 21:4081–4089.
132. Tomasek, J. J., Gabbiani, G., Hinz, B., Chaponnier, C., & Brown, R. A. (2002). Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(5), 349–363.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 14/03/2024
TOPLANTI NO : 2024/02

- 6- Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Burçin ACUNER'in sorumluluğunda yürütülecek olan ve Arş. Gör. Dr. Şükriye Beyza GENÇ, Arş. Gör. Onur Alp KARAKAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Emre IŞIK ile Dr. Öğr. Üyesi Fûrûzan KÖKTÜRK'ün yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı 2024-08-14/03 Protokol no'lu "Niasin'in Kapsüler Kontraktür Oluşumu Üzerine Etkileri" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

AŞLI GİBİDİR

Prof. Dr. Emine YILMAZ CAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı