



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**SİLİKON İMPLANT ÇEVRESİNDE GELİŞEN KAPSÜL
KONTRAKSİYONUNUN ÖNLENMESİNDE NİTEDANİB
VE PİRFENİDONUN ETKİSİ**

Nijat BABAEV

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Burak KAYA**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİLİKON İMPLANT ÇEVRESİNDE GELİŞEN KAPSÜL
KONTRAKSİYONUNUN ÖNLENMESİNDE NİTEDANİB
VE PİRFENİDONUN ETKİSİ**

Nijat BABAEV

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Burak KAYA**

**ANKARA
2022**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Silikon İmplant Çevresinde Gelişen Kapsül Kontraksiyonunun Önlenmesinde Nintedanib ve Pirfenidonun Etkisi**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu** tarafından, 08/09/2021 tarihinde, 2021-15-132 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nijat Babaev

Tarih: 3.03.2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Silikon İmplant Çevresinde Gelişen Kapsül Kontraksiyonunun Önlenmesinde Nintedanib ve Pirfenidonun Etkisi

ORJİNALLİK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **6**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **1**

YAYINLAR

% **1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Zehra YAŞAR, Erdoğan ÇETİNKAYA. "Current management of idiopathic pulmonary fibrosis", Tuberkuloz ve Toraks, 2015 Yayın	<% 1
8	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Nijat Babaev	Sınav tarihi: 04 / 04 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı : Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D		
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Burak Kaya	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Silikon implant çevresinde gelişen kapsül kontraksiyonunun önlenmesinde nintedanib ve pirfenidonun etkisi		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	
<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi		
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği	<input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR		
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>		

Prof. Dr. Serdar M. Gültan

Jüri Başkanı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burak Kaya

Jüri Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif
ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kemal Fındıkçıoğlu

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince her zaman babacan tavrıyla yanımda olup, her konuda desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serdar M. GÜLTAN'a, plastik cerrahide iyi fotoğraf çekebilmenin sırlarını öğreten, estetik algımı geliştiren ve cerrahi pratiğime katkı sağlayan Prof. Dr. Zeki CAN'a, mikrocerrahinin sırlarını öğrendiğim, özdeği ile meme rekonstrüksiyonunda pratik ve teknik gelişmeye sebep olan, yaratıcı fikir ve çözümleri ile bilimsel ufkumu genişleten Prof. Dr. Savaş SEREL'e, özveri ve bilgi birikiminin vermiş olduğu özgüvenle yaptığı her operasyonundan çok şey öğrendiğim ve uyguladığım, gerektiğinde hocamız gerektiğinde abimiz gibi davranarak her zaman yakın hissettiğim, tez danışmanım Doç. Dr. Burak KAYA'ya, bilgisini paylaştan tüm kıdemlilerime, özellikle de birlikte tartışarak çok şey öğrendiğim, yeteneği ile her zaman gurur duyduğum Dr. N. Sefa ÖZDEN'e ve birlikte belki de en çok zaman geçirdiğim ve çalıştığım yoldaşım olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim. Kliniği ikinci evim gibi hissettiren tüm sevgili klinik ve ameliyathane hemşire ekibine, klinik sekreterlerimize ve sağlık personelimize sonsuz teşekkür ederim.

Meslek hayatımın belki de dönüm noktasında müdahale ederek şu an başarılı bir şekilde operasyon yapabilmeme sebep olan Doç. Dr. Burak KAYA'ya ve Prof. Dr. Sinan BİLGİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tezin oluşmasında yardımlarından dolayı ameliyathane başhemşiresimiz Hilal KIŞ'a ve ameliyathane hemşiresimiz Sinem AYDIN'a, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda çalışan Nazlı AYDIN'a, istatistik kısmında desteğinden dolayı Dr. Merve ÖZDEN'e ve Dr. Şule PINARBAŞI'na teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği ve başarılarımın kaynağı olan anneme, babama, kardeşime teşekkürü bir borç bilirim. Tanıştığım günden bu yana sevgisini ve desteğini esirgemedi her konuda yanımda olan sevgili eşim Büşra'ya, hayat enerjim, motivasyon kaynağım kızım Defne'ye ve tabii plastik cerrahide steril pansumanın ne kadar önemli olduğunu anlatan, ilk hastam canım kedim Garfy'ye sonsuz teşekkürler.

Nijat BABAIEV

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu.....	iii
Kabul Onay Sayfası.....	iv
Önsöz.....	v
İçindekiler.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini.....	ix
Tablolar Dizini.....	xi
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Meme İmplantı.....	4
4.2. Kapsül Kontraksiyonu	5
4.2.1. Baker Sınıflaması.....	7
4.2.2. Kapsül Kontraksiyonu Patogenezi.....	7
4.2.3. Tedavi ve Profilaksi.....	9
4.3. Pirfenidon.....	11
4.4. Nintedanib.....	12
5. GEREÇ VE YÖNTEM	15
5.1. Grupların Belirlenmesi	15
5.2. İlaç Dozlarının Belirlenmesi ve Hazırlanması.....	15
5.3. Cerrahi Yöntem.....	17
5.3.1. Anestezi	17
5.3.2. Cerrahi	17

5.4. Hayvanların Bakımı, Takibi ve Ötenazi.....	19
5.5. Histopatolojik İncelemeler.....	20
5.6. İstatistiksel Analiz	21
6. BULGULAR	22
7. TARTIŞMA.....	35
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
9. KAYNAKLAR.....	41
10. EKLER	53



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
α-SMA	:	Alfa Düz Kas Aktin
cm	:	Santimetre
FDA	:	Food and Drug Administration (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi)
FGF	:	Fibroblast büyüme faktörü
HE	:	Hematoksilen-Eozin
IL-1	:	İnterlökin 1
IL-6	:	İnterlökin 6
İPF	:	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre
μ	:	Mikron
μm	:	Mikrometre
TGF-β	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TNF-α	:	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
PDGF	:	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Sol memede Baker evre 4 kapsül kontraksiyonu.....	6
Şekil.4.2.	Pirfenidonun kimyasal yapısı	11
Şekil 4.3.	Nintedanibin kimyasal yapısı	13
Şekil 5.1.	Pirfenidon (beyaz) ve Nintedanib (turuncu) ilacının hazırlanışı	16
Şekil 5.2.	Sıçanın cerrahiye hazırlanışı A. Operasyon sahasının cerrahi temizliği B. İnsizyon planı.....	17
Şekil. 5.3.	Silikon bloklardan hazırlanmış yuvarlak mini implant	18
Şekil 5.4.	Operasyon sonu, implant yerleştirildikten sonra	18
Şekil.5.5.	Kapsülün cilt ve implanla birlikte enblok çıkarılması A. Sırtta yapılan diseksiyon.....	19
Şekil.5.5.	(Devam) Kapsülün cilt ve implanla birlikte enblok çıkarılması B. Rezeksiyon materyali C. Rezeksiyon materyalinde kapsül dokusunun pensetle tutulması	20
Şekil 6.1.	Kontrol grubuna ait histolojik örnekler A. Kapsül (ok), subkapsüler gevşek bağ doku (yıldız), nevaskularizasyon (okbaşı), HE, x20 büyütme B. Kapsül kalınlığı, fibrositler (dörtgen), fibroblastlar (üçgen), inflamatuvar hücreler (yuvarlak), HE, x40 büyütme	22
Şekil 6.2.	Pirfenidon grubuna ait histolojik örnekler A. Kapsül (ok), subkapsüler gevşek bağ doku (yıldız) nevaskularizasyon (okbaşı), HE, x10 büyütme B. Kapsül kalınlığı, fibrositler (dörtgen), fibroblastlar (üçgen), inflamatuvar hücreler (yuvarlak), HE, x40 büyütme	23
Şekil 6.3.	Nintedanib grubuna ait histolojik örnekler A. Kapsül (ok), subkapsüler gevşek bağ doku (yıldız), HE, x20 büyütme B. Kapsül kalınlığı, fibrositler (dörtgen), fibroblastlar (üçgen), inflamatuvar hücreler (yuvarlak), HE, x40 büyütme	24
Şekil 6.4.	Gruplara göre kapsül kalınlıklarının, kollajen liflerin (yıldız) yoğunluğunun ve diziliminin farkını gösteren histolojik örnekler A. Kontrol grubu, Masson trikrom, x40 büyütme B. Pirfenidon grubu, Masson trikrom, x40 büyütme C. Nintedanib grubu, Masson trikrom, x40 büyütme	25
Şekil 6.5.	Kapsül kalınlığının gruplara göre dağılımı.....	26

Şekil 6.6.	İnflamatuvar hücre sayısının gruplara göre dağılımı.....	27
Şekil 6.7.	Kontrol grubu, aktin şiddetli pozitif hücreler (ok), α -SMA, x40 büyütme	29
Şekil 6.8.	Pirfenidon grubu, aktin az şiddetli pozitif hücreler (ok), α -SMA, x10 büyütme	30
Şekil 6.9.	Nintedanib grubu, aktin negatif, x20 büyütme	30
Şekil 6.10.	Kontrol grubu, TGF- β pozitif hücreler (ok), x40 büyütme	31
Şekil 6.11.	Pirfenidon grubu, TGF- β negatif, x40 büyütme	32
Şekil 6.12.	Nintedanib grubu, TGF- β negatif, x20 büyütme	32
Şekil 6.13.	Kontrol grubu, Col 3 pozitif (ok), x40 büyütme.....	33
Şekil 6.14.	Pirfenidon grubu, Col 3 pozitif (ok), x40 büyütme	34
Şekil 6.15.	Nintedanib grubu, Col 3 pozitif (ok), x40 büyütme	34

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Baker sınıflaması	7
Tablo 6.1. Gruplara göre kapsül kalınlığının değerlendirilmesi	26
Tablo 6.2. Gruplara göre inflamatuvar hücre sayısı değerlendirilmesi	27
Tablo 6.3. İnflamatuvar hücre skalasının gruplara göre yüzdesel dağılımı	28
Tablo 6.4. Gruplara göre inflamatuvar hücre skalası değerlendirilmesi	28
Tablo 6.5. Gruplara göre α -SMA değerlerinin değerlendirilmesi	29
Tablo 6.6. Gruplara göre TGF- β değerlerinin değerlendirilmesi	31
Tablo 6.7. Gruplara göre Col 3 değerlerinin değerlendirilmesi	33



1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Kapsül kontraksiyonu meme implantı çevresinde aşırı inflamasyon ve fibrozisle oluşan patolojik bir durumdur. Bu çalışmada amaç meme büyütme ve meme rekonstrüksiyonunda kullanılan implantların çevresinde gelişen kapsül kontraksiyonunu azaltmak için İdiopatik Pulmoner Fibrozis hastalığının tedavisinde kullanılan FDA onaylı nintedanib ve pifrenidon adlı ilaçların etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Deneyde 27 adet 280 – 300 gr ağırlığında dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar her grupta 9 adet olacak şekilde üçer gruba ayrıldı. Anestezi altında silikon bloklardan hazırlanan implantlar ratların sırt bölgesinden panniculus carnosus altına 2 cm insizyonla yerleştirildi. Birinci grup kontrol grubunu oluşturdu. İkinci grup pifrenidon grubunu oluşturdu ve postoperatif 1. günde gavaj yoluyla ilaç verilmeye başlandı. Üçüncü grubu nintedanib grubu oluşturdu ve postoperatif yine 1. günde gavaj yoluyla ilaç verilmeye başlandı. Tedaviler 8 hafta süreyle uygulandı. Ratlar 9. haftada sakrifiye edildi. Tüm gruplarda implantlar etrafında oluşan kapsül dokusu ile birlikte histolojik ve moleküler analizler için çıkarıldı. Gruplara göre kapsül kalınlığı, inflamatuvar hücre sayısı ve inflamatuvar skalası, α -SMA, TGF- β , Col 3 değerleri değerlendirildi.

Bulgular: Gruplara göre kapsül kalınlığı ($p<0,001$), inflamatuvar hücre sayısı ($p<0,001$) ve inflamatuvar skalası ($p<0,001$), α -SMA ($p<0,001$), TGF- β ($p<0,001$) değerleri, pifrenidon ve nintedanib deney grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bununla birlikte pifrenidon ve nintedanib deney grupları arasında kıyaslama yapıldığında nintedanib grubunda kapsül kalınlığı ($p<0,001$), α -SMA ($p<0,001$) değerleri düşük bulundu. Ayrıca Masson trikrom boyama ile histolojik örneklerde, kontrol grubunda deney gruplarına göre kollajen liflerin daha yoğun ve kalın, birbirine paralel ve düzenli yerleşimi gözlemlendi.

Sonuç: Bulgular pifrenidon ve nintedanib ilaçlarının implant kapsül kontraksiyonunu önlemesi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Nintedanib ve pifrenidon grubu kıyaslandığında, nintedanibin kapsül kontraksiyonunu önlemesinde daha etkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: kapsül kontraksiyonu, meme implantı, pifrenidon, nintedanib

2. ABSTRACT

Aim: Capsule contraction is a pathological condition caused by excessive inflammation and fibrosis around the breast implant. The aim of this study is to investigate the effects of FDA-approved drugs called nintedanib and pirfenidone, which are used in the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in order to reduce the capsule contraction around the implants used in breast augmentation and breast reconstruction.

Materials and methods: 27 female Wistar albino rats weighing 280 – 300 g were used in the experiment. Rats were divided into three groups, with 9 in each group. Implants prepared from silicone blocks were placed under the panniculus carnosus at the back of the rats with a 2 cm incision. The first group formed the control group. The second group formed the pirfenidone group, and the drug was started to be given by gavage on the 1st postoperative day. The third group formed the nintedanib group, and the drug was started to be given by gavage on the 1st postoperative day. The treatments were applied for 8 weeks. Rats were sacrificed at 9 weeks. In all groups, the capsule tissue formed around the implants was removed for histological and molecular analysis. Capsule thickness, inflammatory cell count and inflammatory scale, α -SMA, TGF- β , Col 3 values were evaluated according to the groups.

Results: Capsule thickness ($p<0.001$), number of inflammatory cells ($p<0.001$) and inflammatory scale ($p<0.001$), α -SMA ($p<0.001$), TGF- β ($p<0.001$) values, pirfenidone and nintedanib test according to groups was found to be lower in the control group than in the control group. However, when the comparison between the pirfenidone and nintedanib experimental groups was made, the capsule thickness ($p<0.001$) and α -SMA ($p<0.001$) values were found to be lower in the nintedanib group. In addition, in the histological samples with Masson trichrome staining, a denser and thicker, parallel and regular arrangement of collagen fibers was observed in the control group compared to the experimental groups.

Conclusions: Findings of the study showed that pirfenidone and nintedanib are effective in preventing implant capsule contraction. When nintedanib and pirfenidone groups are compared, nintedanib may be more effective in preventing capsule contraction.

Key Words: capsular contracture, breast implant, pirfenidone, nintedanib

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme implantları meme büyütme ve meme rekonstrüksiyonunda keşfedildiği günden itibaren başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (1). Bu kadar yaygın kullanım sonucu oluşabilecek komplikasyonlar da artmaktadır. Bu komplikasyonların başında kapsül kontraktürü gelmektedir (2). Kapsül kontraksiyonunu azaltmak amacıyla pürüklü yüzey implantlar daha popüler olmuştur (3, 4). Son yıllarda pürüklü yüzey implantlara bağlı gelişen meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalığı, meme implantlarında düz yüzeyli implantların kullanımını yeniden artırmıştır (5). Bu durum da son yıllarda kapsül kontraksiyonu konusunu bir daha gözden geçirilmesine sebep olmuştur. İmplant yerleştirilen hastalarda implant etrafında kapsül oluşur; kapsül vücudun implanta karşı verdiği yabancı cisim reaksiyonudur, yara iyileşme cevabıdır (6). Bu inflamasyonun şiddetli olması kontraktürle sonuçlanabilir. Bu kontraktürler hastada sertlik, şekil bozukluğu, ağrı gibi şikayetlere sebep olabilmekte, yarattığı bu rahatsızlıklar yanında, implantın çıkartılması veya değiştirilmesi gibi hem hasta için güçlük yaratan hem de ek maliyetle sonuçlanan ciddi sorunlara yol açabilmektedir.

Kapsül kontraksiyonunun önlenmesi amaçlanan bu çalışmada İdiopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) hastalığının tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onaylı olarak kullanılan nintedanib ve pirfenidon adlı ilaçlar kullanılmıştır.

İPF, halen etyolojisi bilinmeyen, kötü prognozlu, ileri derecede fibrozis ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir akciğer hastalığıdır (7). Bu hastalıkta bazıları bilinen ama çoğu bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro-yaralanmalar sonucu alveoler epitel ve bazal membran hasarı oluşur, interstisyel fibroblast proliferasyonu ve kronik atipik inflamasyon süreci ile ilerleyen bir fibrotik süreç başlar (8). Pirfenidon ve nintedanib ilaçları antifibrotik etkileri araştırılarak İPF üzerinde denenmiştir ve halihazırda en etkili iki tedavi olarak kullanılmaktadır (9-13). Kapsül kontraksiyonun fibrotik inflamasyon patogenezi göz önüne alınarak, İPF’de antifibrotik etki nedeniyle kullanılan pirfenidon ve nintedanib ilaçlarının kapsül kontraksiyonunun gelişme ihtimalini azaltması hedeflenmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Meme İmplantı

Meme implantları yaklaşık kırk yıldır hem estetik hem de rekonstrüktif amaçlarla kullanılmaktadır. 1963 yılında silikon dolgulu jel implantların piyasaya sürülmesiyle yapay implantların kalitesinde devrim yaşandı. İlk implantın tasarımı Cronin ve Gerow tarafından yapılmıştır. Yaptıkları tasarımda yumuşak ama sağlam bir silikon jel bileşiğinin etrafına düz ve ince bir kauçuk silikon elastomer (polisiloksizanlar) zarfı kullanmışlardır (14).

Silikon, tıbbi cihazlarda kullanılan, polimer yapıda implant materyellerinden olup, toksik, irritan, alerjen olmayan ve biodegradasyona uğramayan inert biyoreaktif bir materyaldir (15). Silikon silisyum atomu içeren maddenin keton ile reaksiyona girmesi ile oluşur. Polidimetilsiloksan, tıbbi kullanım için dimetilsiloksanın polimerizasyonu ile elde edilmiştir. Lineer zincir yapan dimetilsiloksandaki polidimetilsiloksan oluşmaktadır. Lineer zincir uzunluğu direkt olarak silikonun akıcılığını etkilemektedir. Kısa polimer zincirlerin bir araya gelmesiyle sıvı, zincirlerin uzaması ile jelöz silikon oluşmaktadır. Silikon polimerlerinin yan bağlarının artırılması ile zincirlerin birbirine bağlanması sonucuyla da katı silikon oluşmaktadır (16). Silikat, demir oksit, benzol peroksit gibi maddelerle polidimetilsiloksan zincir yapısı arasındaki boşlukların doldurulması işlemine "vulkanizasyon" adı verilir ve silikonun elastikiyet ve dayanıklılığını artırır (16). Trakeostomi tüplerinde, cerrahi iğnelerin kaplanması, dikiş ipliği veya kalp pillerinde, kalp kapakçıklarında, doğum kusurları için yüz implantlarında, gözler için yapay lenslerde, BOS şantlarında, yapay eklemlerde veya kateterlerde yüksek yoğunluklu silikon elastomerleri kullanılır (15-17).

İlk kullanıldığı zamandan günümüze kadar beş kuşak meme implantı üretilmiştir ve bu implantlar kalınlık, jel tipi, iç yapısı, şekillerine göre farklılık gösterir (18). İlk nesil implantlar (1962-1970), kalın, düz bir implant kabuğu ile çevrili yoğun ve viskoz bir silikon jel ile karakterize idi. İkinci nesil (1970-1982), düz, daha ince ve hafif geçirgen bir kabukla kaplanmış daha az çapraz bağlı jellerle (daha az viskoz) daha yuvarlak (19). Kapsül kontraktürü azaltmak için, üçüncü nesil implantlar (1982-1992), daha viskoz bir jel ve daha kalın, düz ya da pürüklü kabuk içeren ve daha az geçirgen elastomer bariyer ile geldi (20). Pürüklü yüzey ortaya çıktığında, dördüncü nesil cihazlar ortaya çıktı; kabuk kalınlığı artırıldı, daha yoğun çapraz

bağlı jellerle daha stabil implantlar üretildi (1993'ten günümüze) (21). İmplant yüzeyinin pürtüklü şekilde tasarlanması, pürtüklü implantların daha düşük kapsüler kontraktür oranları ile sonuçlandığını gösteren poliüretan (PU) kaplı köpük implantlarla ilgili deneyime bağlıydı. Son olarak, koheziv silikon jel dolgulu implantlar beşinci nesil olarak kabul edilebilir. Progresif nesillerdeki güncellemeler, kapsüler kontraktür insidansının azalmasıyla bağlantılıdır, ancak bunun tamamen implant tasarımından kaynaklanıp kaynaklanmadığı açık değildir (22, 23).

Herhangi bir ameliyatta olduğu gibi, implant kullanılan meme ameliyatları birtakım riskler ve komplikasyonlara sahiptir. En sık görülen komplikasyon, Handel ve ark. tarafından yapılan 25 yıllık takip süresi içeren çalışmada tanımlandığı gibi kapsüler kontraktürdür, bununla birlikte implant rüptürü ve malpozisyonu da reoperasyon nedenleri olarak gösterilmektedir (24).

4.2. Kapsül Kontraksiyonu

Vücuda biyolojik olmayan materyallerin girmesi her zaman bir kapsül oluşumunu indükler, ancak kapsül oluşumu memede özellikle şiddetli olabilir. Kapsül kontraktürü, implanta karşı aşırı fibrotik yabancı cisim reaksiyonu sonucu oluştuğu düşünölen lokal bir komplikasyondur. Kollajen üretimi yoluyla fibrozise neden olan (25), aşırı sıkı ve ağrılı memelere (26) yol açan inflamatuvar bir reaksiyon olduğu düşünölmektedir. Çok şiddetliyse, bu komplikasyon yeniden ameliyat gerektirebilir (27) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Sol memede Baker evre 4 kapsül kontraksiyonu

Yapılan çalışmalarda, %2,8 ile %40 arasında değişen kapsüler kontraktür insidans oranlarını yayınlanmıştır (28-31). Kontraksiyon gelişimine kullanılan implantın tipi, yerleştirildiği poş, insizyonun yeri gibi faktörlerin etkisi araştırılmıştır. İmplantlar pektoral kasın altına veya gland dokusunun altına poş açılarak yerleştirilir. İnsizyonlar inframammarian, periareolar, transaksillar ve umblikal olabilir. Periareolar insizyon ve subglanduler yerleştirilen implant kapsül kontraktürü ihtimalini arttırmaktadır. Pürtüklü yüzey implantlarda kontraktür oranlarının daha az olduğu görülmüştür (32-34).

Çalışmalar arasında, kapsüler kontraktür gelişme oranlarını etkileyebilecek takip süreleri açısından geniş bir heterojenlik yelpazesinin yanı sıra, kullanılan implant tipinde ve kullanılan cerrahi tekniklerde standardizasyon eksikliği bulunmaktadır. İmplant bazlı meme cerrahisini takiben kapsül kontraktürü en sık görülen komplikasyon olmasına rağmen etiyojisi ve patogenezi henüz netlik kazanmamıştır (35). Kapsüler kontraktürü etkili bir şekilde tedavi etmek ve hatta önlemek için buna yol açan mekanizmaları anlamak önemlidir.

4.2.1. Baker Sınıflaması

Kapsül kontraktürü geleneksel olarak, hastadaki klinik bulgulara dayanan subjektif bir sınıflandırma sistemi olan Baker sınıflandırma sistemi kullanılarak sınıflandırılır. Bu sınıflamaya göre kapsül kontraktürü dörde ayrılır (Tablo 4.1).

Evre I ve II klinik olarak anlamlı değildir. Çünkü evre I kesinlikle doğal görünen ve hissedilen bir memeyi tanımlarken, evre II minimal kontraktürü olan bir memeyi tanımlar, hiçbir semptom yoktur. Evre III ve IV klinik olarak anlamlı ve semptomatiktir. Evre III hasta tarafından hissedilen bir miktar sertlik ile orta derecede kontraktürü ve evre IV hastada belirgin ve semptomatik olan ciddi kontraktürü tanımlar (36).

Tablo 4.1. Baker sınıflaması

Baker	Özellikler
Evre I	Normal, meme yumuşak, implant nonpalpabl
Evre II	Meme hafif katı, implant palpabl, gözle görünür deformite yok
Evre III	Meme sert, implant palpabl, gözle görünür deformite mevcut
Evre IV	Meme katı, deforme ve ağırlı, implant palpabl ve tüm sınırları gözle görünür

4.2.2. Kapsül Kontraksiyonu Patogenezi

Kapsül kontraktürünün esasen implantasyon sonrası oluşan aşırı fibrotik yabancı cisim reaksiyonu olduğu bilinmektedir. Bu fibrotik reaksiyon, implantın pozisyonunun korunmasına yardımcı olur, ancak aşırı olursa kontraksiyon gelişir ve memede ağrı ve şekil bozukluğuna yol açabilir (37).

Fibröz kapsül üç tabakadan oluşur. İç tabaka temas zonu olarak adlandırılır ve fibroblasttan yoğun bir şekilde implantla temas eden kısımdır. Kapsül içindeki fibroblast sayısının Baker evresi ile korele olduğu ve evre IV kapsülde fazla sayıda olduğu bildirilmiştir (38). Orta tabaka gevşek bağ dokusu ve iç vasküler ağdan oluşur. Dış tabaka sıkı bağ dokusu ve dış vasküler katmanı içerir. Bu yapıların arasında çeşitli inflamatuvar hücreler bulunmaktadır (37).

Mast hücrelerinin, kapsüler kontraktür patogenezindeki rolleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda, kapsül dokusu içindeki mast hücrelerinin renin, histamin ve dönüştürücü büyüme faktörü β -1 (TGF- β) eksprese ettiği gösterilmiştir (39, 40). Ek olarak, kapsüler fibroblast yüzey reseptörlerinde artış olması nedeniyle, mast hücrelerinin mast hücre degranülasyonunu takiben bir parakrin yol aracılığıyla komşu fibroblastları daha fazla aktive edebileceği ve bunun sonucunda kollajen üretiminde artış sonucu kapsül kontraktürü gelişebileceği bildirilmiştir (39, 40).

Kapsül kontraktürü gelişiminde miyofibroblastların rolü de araştırılmıştır. Miyofibroblastlar, kapsülün yüzey alanını azaltan bir kasılma kuvveti sağladığı düşünülen kasılma fibroblastlarıdır. Alfa düz kas aktin (α -SMA) üretiminin artması miyofibroblast aktivitesi ile korele olup kontraktür şiddetini gösteren bir diğer belirteçtir (41).

Mevcut literatürün çoğunluğu TGF- β 'nin rolüne odaklanmaktadır. Katzel ve ark., TGF- β 'nin bir 'ana şalter' olarak hareket edebileceğini ve daha sonra kapsüler kontraktüre yol açan bir dizi reaksiyona izin verebileceğini belirtmişlerdir (42). TGF- β , SMAD-3'ün (Small worm phenotype Mothers Against Decapentaplegic) fosforilasyonu yoluyla sinyal verir. Bu sinyal yolunun devre dışı bırakıldığı farelerde, radyoterapi sonrası kapsüller kontrol grubuna göre daha ince bulunmuştur. Tamoksifenle yapılan bir çalışmada, tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda, edilmeyenlere göre daha az TGF- β üretildiği, miyofibroblast kontraksiyonunun azaldığı ve Baker evre III ve IV kontraktür insidansının daha az olduğu gösterilmiştir (43). Enalapril ile yapılan bir çalışmada anjiyotensin 1 yolağı durdurularak sıçanlarda kapsül kalınlığı, TGF- β cevabı gibi değerler incelenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (44).

Diğer immünolojik ajanların da kapsüler kontraktür gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Bunlar arasında bağ dokusu büyüme faktörleri ve interlökinler 1, 4, 6, 10, 13 ve 21 bulunur ve bunların tümü fibrozisi teşvik eder (45). Bununla birlikte, etkilerinin tam olarak değerlendirilebilmesi için bireysel rolleri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Mevcut kanıtların çoğu bağışıklık sisteminin rolünü destekliyor gibi görünse de kapsüler kontraktürün enfeksiyonun ve bakteriyel film oluşumunun neden olduğu aşırı bir inflamatuvar yanıtta kaynaklanabileceği teorisi de yaygındır (46-52). Biyofilm; canlı doku yüzeyine veya implant gibi medikal materyallerin yüzeyine tutunarak çoğalan mikrobiyal toplulukların

oluşturduğu birlikteliktir. Doğada bulunan birçok bakteri türü serbest yüzen form (free-floating form, planktonic) ya da tutunmuş form (attached) halinde bulunurlar. Serbest yüzen formdaki bakterinin canlıya ya da vücuda yerleştirilen implant materyalinin solid yüzeyine tutunabilmesi ile biyofilm yaşam döngüsü başlar (53-55). Bu süreç üç aşamada gerçekleşir: bağlanma (attachment), olgunlaşma (maturation), dağılım (dispersion). İlk aşamada solid bir yüzey ile serbest yüzen bir bakteri formu arasında geri dönüşümlü olan bir etkileşim başlar. İlerleyen süreçte konak ile bakterinin dokuya özgü yapışma yeteneği sayesinde etkileşim gerçekleşerek biyofilm formu ile sonuçlanır (56). Biyofilm tabakası kronik inflamatuvar bir cevaba yol açar ve ilerleyen süreç içerisinde kapsüller fibrozis ve kontraktür oluşumuna neden olur (49, 57, 58).

Subklinik enfeksiyon sonucu kapsül kontraktürüne neden olan en sık izole edilen mikroorganizmanın normal cilt florasındaki koagülaz negatif stafilokok türleri, özellikle de *staphylococcus epidermidis* olduğu gösterilmiştir (51, 59). Diğer izole edilen organizmalar ise *propionibacterium acnes*, *staphylococcus aureus*, *streptococcus* türleri, *bacillus* türleri, *escherichia coli*, *mycobacterium* türleri, *cornebacterium* türleri ve *lactobasil* türleridir (49, 58, 60, 61). Deneysel çalışma olarak enfeksiyon teorisinin ilk incelenmesi Shah ve ark. tarafından tavşanlar üzerinde yapılan çalışma ile gösterilmiştir (62). Tavşanlarda *staphylococcus epidermidis* ile inoküle edilen grupta Baker sınıflamasına göre evre III / IV kapsül kontraktürü geliştiği, gelişen kapsülün kontrol grubuna göre 2-3 kat daha kalın olduğu saptanmıştır. Klinik çalışma olarak ilk incelemeyi Viriden ve ark. yapmış olup, kapsül kontraktürü gelişen implantların %56'sında bakteri saptamış ve baskın olan mikroorganizmanın *staphylococcus epidermidis* olduğunu bulmuşlardır (63). Enfeksiyon kaynağı olarak cerrahi teknik, implantın yerleştirilmesi sırasında cilt teması, meme duktusları ile temas ve hematoma oluşumu (yüksek demir içermesi yüzünden) potansiyel risk teşkil eder (64-67).

4.2.3. Tedavi ve Profilaksi

Kapsül kontraksiyonu tedavisi cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemlerle yapılır. Cerrahi olmayan yöntemler arasında masaj, antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler, kemoterapötik ajanlar, harici ultrason kullanımı yer almaktadır (21). Cerrahi, Baker evre III ve IV kontraktürlerde seçenек olup kapsülotomi veya kapsülektomi şeklinde yapılır. Her iki yöntemde rekürens oranlarının % 0-54 arasında değiştiği ve benzer olduğu gösterilmiştir (68).

Kapsül kontraksiyonu geliştikten sonra etkili tedavi genellikle cerrahidir. Bu yüzden en etkili yöntem kapsül kontraksiyonunun baştan gelişmesini önlemektir. Kapsüller kontraktürün kesin etiopatogenezi henüz anlaşılmamış olsa da bakteriyel kontaminasyon, film tabakası oluşması ve inflamatuvar yanıtın bir rolü var gibi görünmektedir. Mladick'in tanımladığı pudrasız eldivenle implanta dokunulması, karşı memenin cerrahi işlemine geçtiğinde eldivenlerin yeniden değiştirilmesi, implantın poşa yerleştirilmesinden önce cerrahi alanın yeniden dezenfekte edilmesi ve ekartörlerin poşa yerleştirilmeden dezenfekte edilmesi 'no touch' tekniği olarak bilinmekte ve günümüzde hala kullanılmaktadır (69). Wixtrom ve ark. tarafından yapılan çalışmada ekspoze meme başının bakteriyel kontaminasyon için potansiyel bir kaynak olduğu ve meme başlarının tegadermle kapatılmasının kontaminasyonu önemli derecede önlediği bildirilmiştir (70). Burkhardt ve ark. implantın yerleştirileceği poşun %5'lik povidon iyodin ile yıkanmasının bakteriyel kontaminasyonu etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir (71). Buna karşın 2000 yılında FDA povidon iyodin ile yıkamanın implant kılıfında zayıflamaya ve implantın deflasyonuna neden olduğunu belirtmiştir (72) Daha sonrasları antibiyotikli solüsyonların etkinliği de araştırılmıştır. Adams ve ark.'nın tariflediği 500 ml serum fizyolojik içerisine 50000 ünite Basitrasin, 1 gr Sefazolin ve 80 mg Gentamisin koyulması ile elde edilen solüsyonla poşun en az 5 dakika teması önerilmektedir (73). Lokal antibiyotik solüsyonların sistemik antibiyotik profilaksilere göre bakteriyel kolonizasyon ve biyofilm oluşumu açısından koruyuculuğunun daha etkili olduğu gösterilmiştir (74, 75). Antibiyotik irrigasyonu gibi profilaktik stratejiler, implantların antiseptik olarak yıkanması veya sistemik antibiyotik verilmesinin kapsüller kontraktür oranlarında herhangi bir farklılık yaratmadığını gösteren çalışmalar da mevcut (51, 76, 77).

İlaç yoluyla inflamatuvar yanıtın değiştirilmesinin kapsüller kontraktür insidansını azaltabileceği düşünülmektedir. Lökotrien antagonisti zafirlukast, kontraktür gelişimi üzerinde bir etkisi olup olmadığını araştırmak üzere etiket dışı kullanılmıştır. Hayvan çalışmaları, pürtüklü silikon implantların etrafına günde 5 mg/kg zafirlukast enjekte edildiğinde, kapsüllerin daha ince ve daha vasküler olduğunu ve daha düşük bir kollajen yoğunluğu içerdiğini bulmuştur. Bu bulgular ilacın kapsüller kontraktürü önleyebileceğini göstermektedir (78, 79).

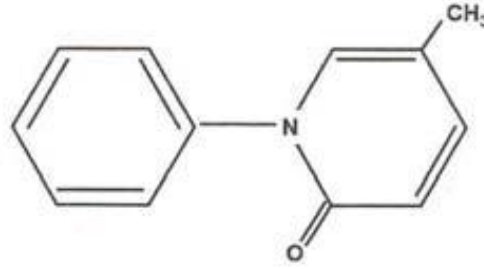
Botulinum toksin A'nın keloid ve hipertrofik skarı azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (80-84). İmplant kapsüllerinin histolojik olarak hipertrofik skar ve keloid dokusuna benzer

olduğu düşünülerek botulinum toksin A'nın kapsüler kontraktür üzerinde etkileri araştırılmıştır. İmplant ceplerine 0,5 mL (5 ünite) botulinum toksin A enjekte edilen sıçanlarda yapılan çalışmada, 6 hafta sonra kapsülün histopatolojik analizinde kapsül kalınlığının, inflamatuvar hücre sayısının ve TGF- β ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (85). Farelerde yapılan bir çalışma sonuçları da benzer bulgularla sonuçlanmıştır (86).

Yapışma önleyici bariyer solüsyonu (YÖBS) kapsüler kontraktür gelişimini azaltmadaki etkisi açısından incelenmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar umut verici sonuçlar göstermiştir. Silikon bloklarla birlikte 0,1ml YÖBS'ün kullanımının 4 hafta sonra kontrollerle karşılaştırıldığında, inflamatuvar hücre sayısında ve kapsül kalınlığında belirgin bir azalmaya yol açtığını bildirmiştir (87).

4.3. Pirfenidon

Pirfenidon molekül ağırlığı 185,22 gram/mol olan heterosiklik bir piridondur. Düşük molekül ağırlıklı sentetik non-peptid bir moleküldür (Şekil 4.2). Pirfenidonun Uluslararası Fizik ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne (IUPAC) göre ismi 5-metil-1-fenil-2- [1H]-piridindir. 2014 yılından bu yana İPF tedavisinde FDA onaylı olarak kullanılan ilk ilaçtır (88).



5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone

Şekil.4.2. Pirfenidonun kimyasal yapısı

Etki mekanizması tam anlamıyla çözülmüş olmasa da yapılan çalışmalara göre pirfenidonun, fibroblastları etkileyerek kemoatraktan bir madde olan TGF- β sentezini baskıladığı ve aynı zamanda TGF- β 'nın aktif formuna dönüşmesini sağlayan enzimleri de direk olarak inhibe ettiği, bu yolla fibroblast proliferasyonunu ve miyofibroblast diferansiyasyonunu engellediği düşünülmektedir (89). Pirfenidon interselüler adezyon moleküllerini downregüle

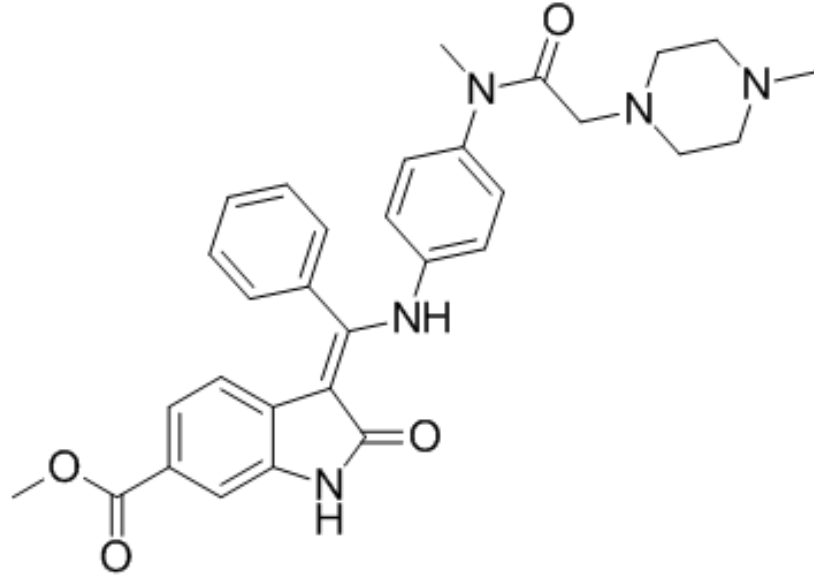
eder, aynı zamanda proinflatuar sitokinler olan Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α) ve interlökin-6'nın salınımı da baskılar (90). Deneysel hayvan modellerinde pirfenidonun proinflatuar sitokinler olan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), TNF- α ve Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü'nün (PDGF) seviyelerini azalttığı ve bu sayede antiinflatuar etkisinin de olduğu gösterilmiştir (91-94).

Pirfenidonun antifibrotik bir ilaç olarak farklı tıbbi amaçlarla kullanımı araştırılmıştır. Literatürde pirfenidonun akciğer fibrozisinin (95), abdominal yapışıklığın (96, 97), kavernoza fibrozisin (98), keloid progresyonunun (99), böbrek fibrozisinin (100) ve dupuytren kontraktürünün (101) önlenmesi için kullanımı yer almaktadır. Bunların yanı sıra bu çalışmaya benzer kapsül kontraktürünün önlenmesine yönelik başka bir çalışma da mevcuttur (102).

Pirfenidonun en sık görülen yan etkileri, cilt (döküntü %30, fotosensitivite %9) ve gastrointestinal sistemle (%19 dispepsi, %36 bulantı, %14 kusma, %29 diyare) ilişkilidir (103). Baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik bulgular, halsizlik ve karaciğer toksisitesi diğer yan etkileridir (104). Bu yan etkiler genellikle hafif ya da orta şiddette, tolere edilebilir olduğu, erken dönemde ortaya çıktığı ve zamanla şikayetlerin gerilediği bildirilmiştir (105). Gastrointestinal sistem yan etkilerinin önlenmesi için ilaçların yemek arasında alınması, kapsül ya da tabletlerin aralıklarla yutulması ve proton pompa inhibitörleri ile birlikte alınması önerilir (106). Cilt yan etkileri konusunda hasta bilgilendirilmeli, güneş ışığına çıkması kısıtlanmalı ve çıkarken mutlak koruyucu giysiler ve güneş kremleri kullanması önerilmelidir (105, 107). Yan etkiler doza bağlı olduğundan ilaç başlanırken düşük dozda başlanır ve tolere edilebilen maksimum doza haftalık doz artırımları ile ulaşılır. Ağır böbrek (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) ve karaciğer yetersizliği olanlarda kullanılmamalıdır (108). Bu yan etkiler açısından tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonları ilk 3 ay ayda bir, sonrasında 3-6 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir (108).

4.4. Nintedanib

BIBF 1120 geliştirme koduyla bilinen nintedanib, İPF'de kullanılan FDA onayı alan ikinci ilaçtır (109) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Nintedanibin kimyasal yapısı

Nintedanib, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR)-1 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR)-2 ATP-rekabetçi inhibitörü olarak tasarlanmış küçük bir moleküldür, yani bir tirozin kinaz inhibitörüdür (110). Bu reseptörlerin her ikisi de pro-anjiyogenik reseptör tirozin kinazlardır ve nintedanib kanser endikasyonları için bir anti-anjiyogenik ilaç olarak tasarlanmıştır (111). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolorektal kanser ve over kanseri dahil olmak üzere kanser endikasyonları için nintedanibin klinik gelişimi devam etmektedir. Nintedanib aynı zamanda PDGF reseptörü - α ve β inhibitörüdür, bu durum İPF tedavisi için değerlendirilmesine sebep olmuştur (110). İPF patofizyolojisi ile kanser biyolojisinin benzerlik teşkil etmesi bu süreçte etkin rol oynamıştır (112).

İki tekrarlı faz III INPULSIS® çalışmasında nintedanibin zorlu vital kapasitedeki (FVC) yıllık düşüş oranını azaltarak İPF'li hastalarda hastalık ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (13)

Ayrıca nintedanibin TGF- β tarafından indüklenmiş fibroblastların myofibroblastlara dönüşümünü, kollajen salınımı ve depolanmasını da inhibe ettiği bildirilmiştir (113).

Nintedanibin bleomisin ile oluşturulmuş akciğer fibrozisi sıçan modelinde ve insan akciğer fibroblastlarında antifibrotik etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (114).

Lin ve ark. insan tenon fibroblastları üzerinde yaptığı in vitro çalışmada nintedanibin fibrozis ve skar oluşumundaki hücre proliferasyonu ve migrasyonu, fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması ve kollajen kontraksiyonunu inhibe ederek insan tenon fibroblastlarında güçlü antifibrotik etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır (115).

Nintedanibin inflamasyonda rol alan IL-1 IL-6, TNF- α , TIMP-1 (metalloproteinaz doku inhibitörü) gibi mediatörlerin üretimini azaltarak anti-inflamatuar etkisi olduğu da bildirilmiştir (113, 116). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar nintedanibin güçlü anti-fibrotik ve anti-inflamatuar aktivitelerini göstermektedir.

Nintedanibin önemli yan etkileri diyare, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. En sık görülen yan etki orta-hafif şiddette diyaredir (%62,4). Başlangıçta tedaviye lopermid eklenerek bu yan etki kısmen önlenabilir. Bu şekilde kontrol altına alınamazsa doz azaltılmalıdır (100 mg günde iki kez) (117, 118). Çoğunlukla nintedanibin kesilmesini gerektirmeyen hafif diyareler görülsede, ağır diyare (%3,3) varsa ilaç kesilmelidir (119). Nintedanibin %90'ından fazlası safra/feçes yoluyla elimine edildiği için bilinen karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Karaciğer toksisitesi açısından hastalar izlenmelidir. Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve tedavi süresinde 3-6 aylık aralarla izlenmelidir (120).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 08/09/2021 tarihli ve 2021-15-132 karar numaralı etik kurul onayını takiben yapılmıştır. Çalışmada ağırlıkları 280-300 gr arasında değişen 27 adet Wistar albino dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiş ve barındırılmıştır. Tüm sıçanlar, sıcaklık kontrollü odalarda (22-24 °C), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsüne dikkat edilerek barındırılmış, sıçan yemi ve musluk suyuyla beslenmişlerdir. Çalışma boyunca hayvanların bakımı ve kullanımı için Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları tarafından belirlenen kurallara uyulmuştur. Histopatolojik incelemeler, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

5.1. Grupların Belirlenmesi

Gruplar, her grupta 9 sıçan olacak şekilde bir kontrol ve iki deney grubu olmak üzere üçe ayrıldı, dağılım rastgele yapıldı. Deney grupları pirfenidon ve nintedanib ilaç grubu olarak belirlendi.

Kontrol grubu; implantlar yerleştirildi, 9 hafta boyunca gözlem yapıldı, ek ilaç verilmedi.

Pirfenidon grubu; implantlar yerleştirildi, postoperatif 1. günden pirfenidon gavaj yoluyla verildi. Toplam 8 hafta ilaç verildi.

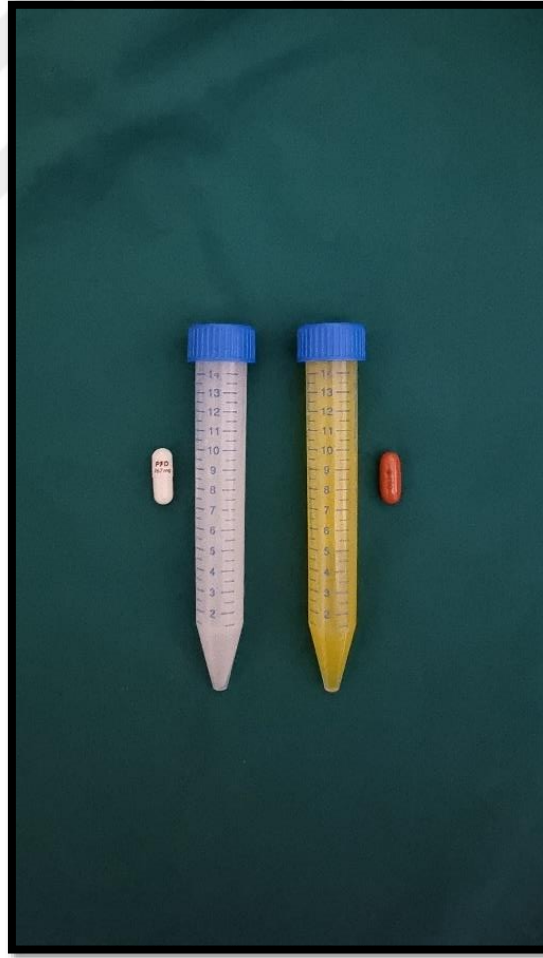
Nintedanib grubu; implantlar yerleştirildi, postoperatif 1. günden nintedanib gavaj yoluyla verildi. Toplam 8 hafta ilaç verildi.

5.2. İlaç Dozlarının Belirlenmesi ve Hazırlanması

Pirfenidon, 267 mg'lık içinde toz şeklinde olan kapsül (Esbriet®, 267mg kapsül, Roche, Winchester, Kentucky, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)) formlarından temin edildi. Bu tezde doz ayarlanması için FDA'nın pirfenidon için yayınladığı rehber (121) ve bleomisinle indüklenmiş akciğer fibrozisi oluşturulan ratlarda denenen pirfenidon çalışmaları (95, 122, 123) baz alınarak hesaplandı. Bu çalışmaların ışığında tedavi süresinin uzun olması da göz önüne alınarak olası yan etkileri önleyen ve antifibrotik etkinin de sağlandığı pirfenidon dozu günlük

100mg/kg şeklinde ayarlanmıştır. Günlük her kapsülde toz şeklinde ilaçtan distile su ile suspansiyon hazırlandı ve her rata 28mg/ml gavaj yoluyla günlük tek doz uygulandı.

Nintedanib, 150 mg'lık içinde sıvı şeklinde olan kapsül (Ofev®, 150 mg kapsül, Boehringer İngelheim, Eberbach, Almanya) formlarından temin edildi. Doz ayarlaması için FDA'ın nintedanib için yayınladığı rehber (124), bleomisin indüklenmiş akciğer fibrozisli ratlarda nintedanib doz araştırmasına yönelik iki çalışma (125, 126) ve rat modelinde peritoneal yapışıklık, korneal lenfanjiyenez ve pulmoner hipertansiyonda etkileri üzerine yapılan çalışmalar (127-129) baz alınarak hesaplandı. Bu çalışmalara istinaden tedavi süresinin uzun olması da göz önüne alınarak olası yan etkileri önleyen ve antifibrotik etkinin de sağlandığı nintedanib dozu günlük 50 mg/kg şeklinde ayarlanmıştır. Günlük her kapsülde sıvı şeklinde olan ilaçtan çözelti hazırlandı ve her rata 14mg/ml gavaj yoluyla günlük tek doz uygulandı (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Pirfenidon (beyaz) ve Nintedanib (turuncu) ilacının hazırlanışı

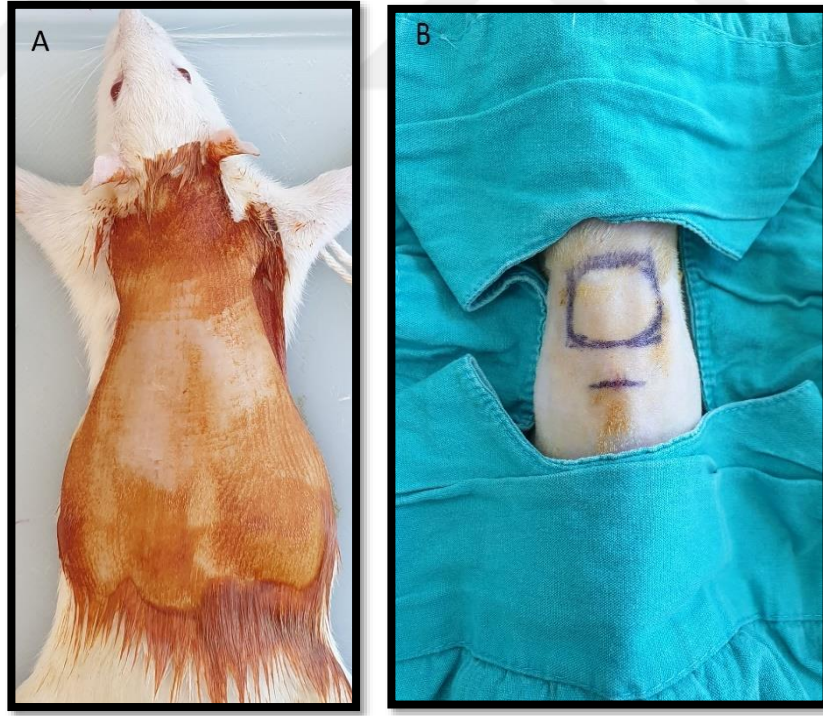
5.3. Cerrahi Yöntem

5.3.1. Anestezi

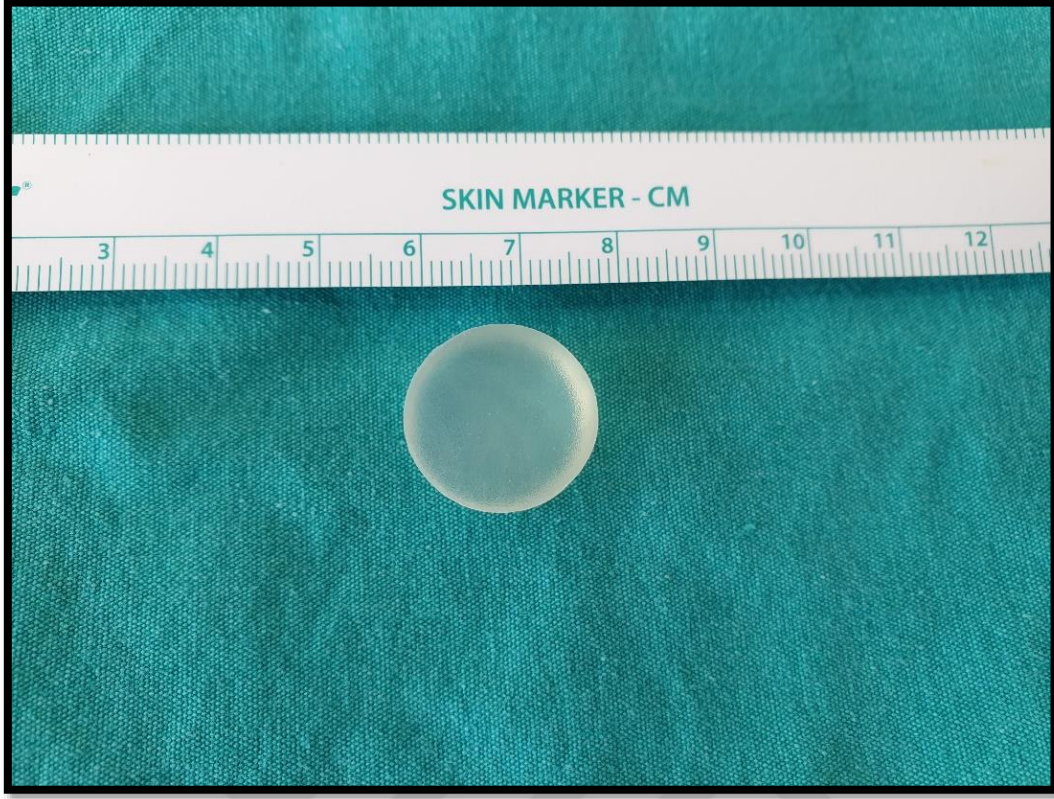
Cerrahi öncesi sıçanlara anestezi için 35 mg/kg ketamin (Ketalar®, Phizer, ABD) ve 5 mg/kg ksilazin (Xylazinbio 2%, Bioveta, Türkiye) intraperitoneal yolla verildi.

5.3.2. Cerrahi

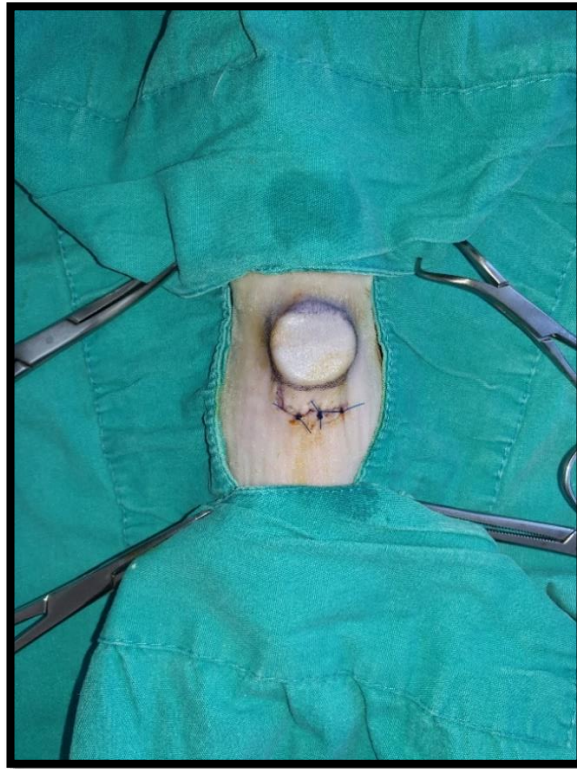
Anestezi uygulanan sıçanların sırt bölgesi tıraşlandı, povidon iyodin solüsyonu ile dezenfekte edildi, steril bir şekilde örtüldü (Şekil 5.2). Sıçanın dorsal tarafında subskapular kemik seviyesinde 2cm horizontal cilt insizyonu yapıldı. Sırt bölgesinde, panniculus carnosus altına ulaşıldı. Hemostaz sağlandıktan sonra daha önceden silikon bloklardan hazırladığımız 1,5x1,5x1cm boyutlarında mini implantlar yerleştirildi (Şekil 5.3) (Şekil 5.4). Cilt 4-0 prolene suture yardımıyla primer olarak kapatıldı. Daha sonra sıçanlar ayrı ayrı kafeslere alındı.



Şekil 5.2. Sıçanın cerrahiye hazırlanışı **A.** Operasyon sahasının cerrahi temizliği
B. İnsizyon planı



Şekil. 5.3. Silikon bloklardan hazırlanmış yuvarlak mini implant



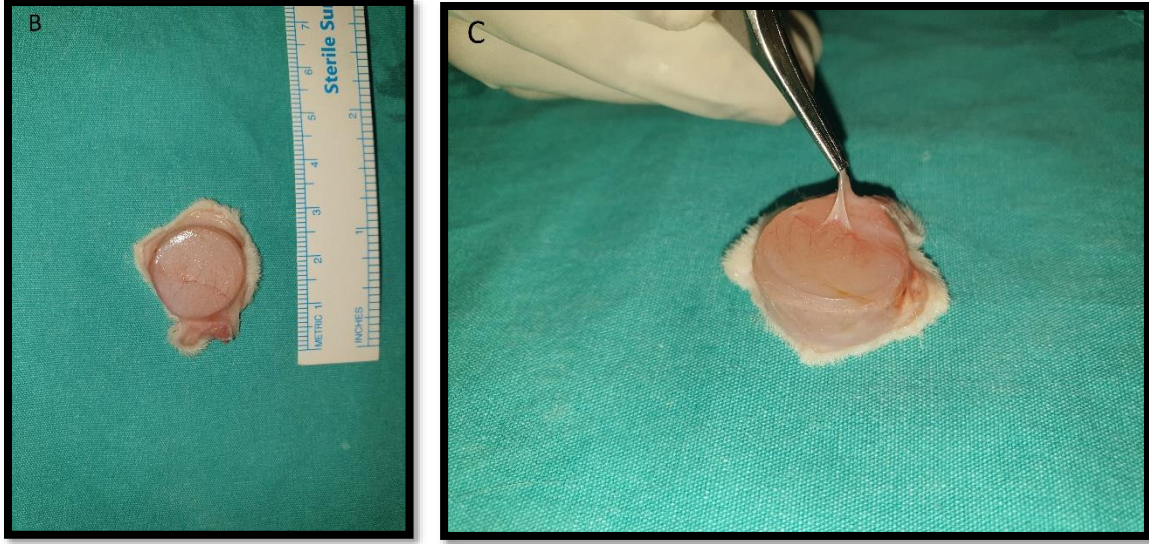
Şekil 5.4. Operasyon sonu, implant yerleştirildikten sonra

5.4. Hayvanların Bakımı, Takibi ve Ötenazi

Sıçanların cerrahi sonrası bakım ve takipleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Her gruba ait sıçanlar aynı kafeste toplam 9 hafta takip edildi. Bu süreçte deneklerde bir kayıp yaşanmadı veya bir komplikasyon gözlenmedi. Deneklere ötenazi uygulandıktan sonra, 3×3 cm insizyon ile kapsül, implant ve cilt birlikte eksize edildi (Şekil 5.5). Elde edilen örnekler %10'luk fosfat formaldehit içerisinde oda sıcaklığında saklandı ve inceleme için Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na transfer edildi.



Şekil.5.5. Kapsülün cilt ve implanla birlikte enblok çıkarılması A. Sırtta yapılan diseksiyon



Şekil.5.5. (Devam) Kapsülün cilt ve implanla birlikte enblok çıkarılması **B.** Rezeksiyon materyali **C.** Rezeksiyon materyalinde kapsül dokusunun pensetle tutulması

5.5. Histopatolojik İncelemeler

Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'na %10'luk fosfat formaldehit içinde transfer edilen örnekler parafin bloklara gömülerek, 5 µ kalınlığında kesitler alındı. Her örnekten birer kesit Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanarak histolojik olarak değerlendirildi.

Masson trikrom yöntemi: Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve bir saat etüvde (38°C) bekletildi. Kesitler ksilol ve dereceli alkol serilerinden (100-90-80-70) geçirilerek deparafinizasyon ve dehidrasyon yapıldı. Daha sonra sırasıyla hematoksilen, metil alkol, asit fuksin ve fosfotungustik asit ile muamele edilip her bir aşamadan sonra distile su veya akar suda yıkandı. Bu işlemleri takiben Light Green boyası uygulanarak dereceli alkollerden (96-100) ve ksilolden geçirildi ve entellan ile kapatıldı.

Tüm kesitler ışık mikroskobu altında (Olympus BX51TF, Tokyo, Japonya) değerlendirilerek, Cellsens Standard (CellSens Version 510, Olympus, Şubat 2014) isimli yazılım aracılığıyla her kesitte 4 farklı noktadan kapsül kalınlıkları ölçüldü, inflamatuvar hücreleri sayıldı. Sayılan inflamatuvar hücreleri, çıkan değerlere göre;

- 0-4 hücre arası +1
- 4-10 hücre arası +2
- 10+ hücre +3

olarak skorlandı.

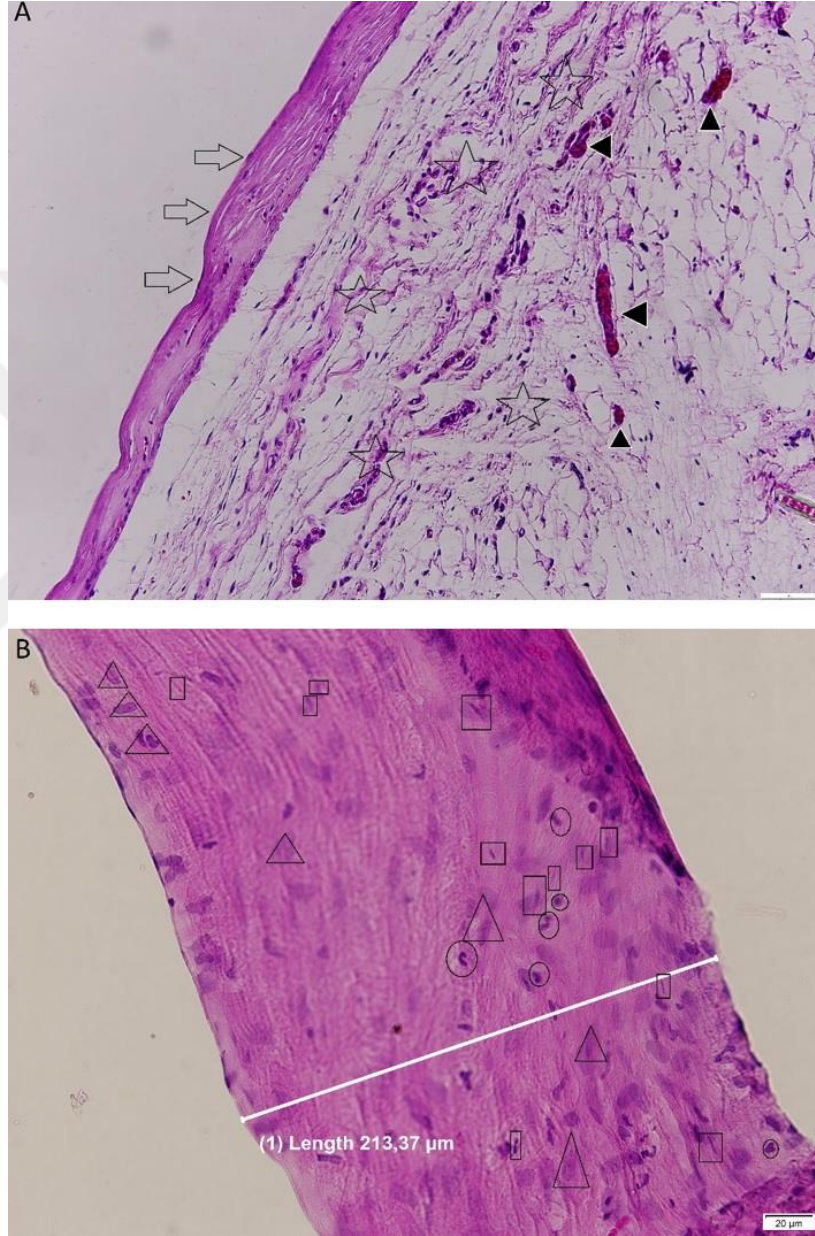
Birer kesit ise α -SMA (kullanıma hazır 1:800, Thermo Scientific, Kaliforniya, ABD), TGF- β (1/100, Thermo Scientific, Kaliforniya, ABD) ve Col 3 (1/200, Biorbyt, St. Louis, ABD) antikoları ile, indirekt immuneroksidaz tekniğine uygun şekilde boyandı ve immunoistokimyasal olarak değerlendirildi. İmmunohistokimyasal analizler için kesitler önce deparafinize, edilerek, dereceli alkollerden geçirildi. TGF- β ve Col 3 antikoları için 5 dakika sitrat buffer solüsyonu ve ısı (mikrodalga, 5 dk 800 Watt, 5 dk 600 Watt) uygulandı. Ardından her antikor peroksidaz aktivitesinin engellenmesi için %3'lük H₂O₂ çözeltisinde bekletildi ve sonrasında Ultra V Block, Primer antikor, anti-polyvalent keçi antikor ve HRP uygulandı. Ardından AEC kromojen ve arka plan boyaması için de hematoksilen kullanıldı. İmmunohistokimyasal boyamalar en şiddetli 3, en düşük 0 olarak skorlandı.

5.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS v 25 (International Business Machines; Statistical Package for Social Sciences version 25, Armonk, New York, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kapsül kalınlığı ortalaması, inflamatuvar hücre sayısı ortalaması, α -SMA, TGF- β ve Kollajen III değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık garfikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri) incelendi. Değişkenlerin tamamı normal dağılıma uymadığından tanımlayıcı analizler ortanca ve çeyrekler arası aralık, ordinal değişkenler ise frekans tabloları kullanılarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılıma uymadığından ve inflamatuvar hücre skalası ordinal veri olduğundan gruplar arasında Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırılma yapıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası farkı incelemede istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ kabul edildi.

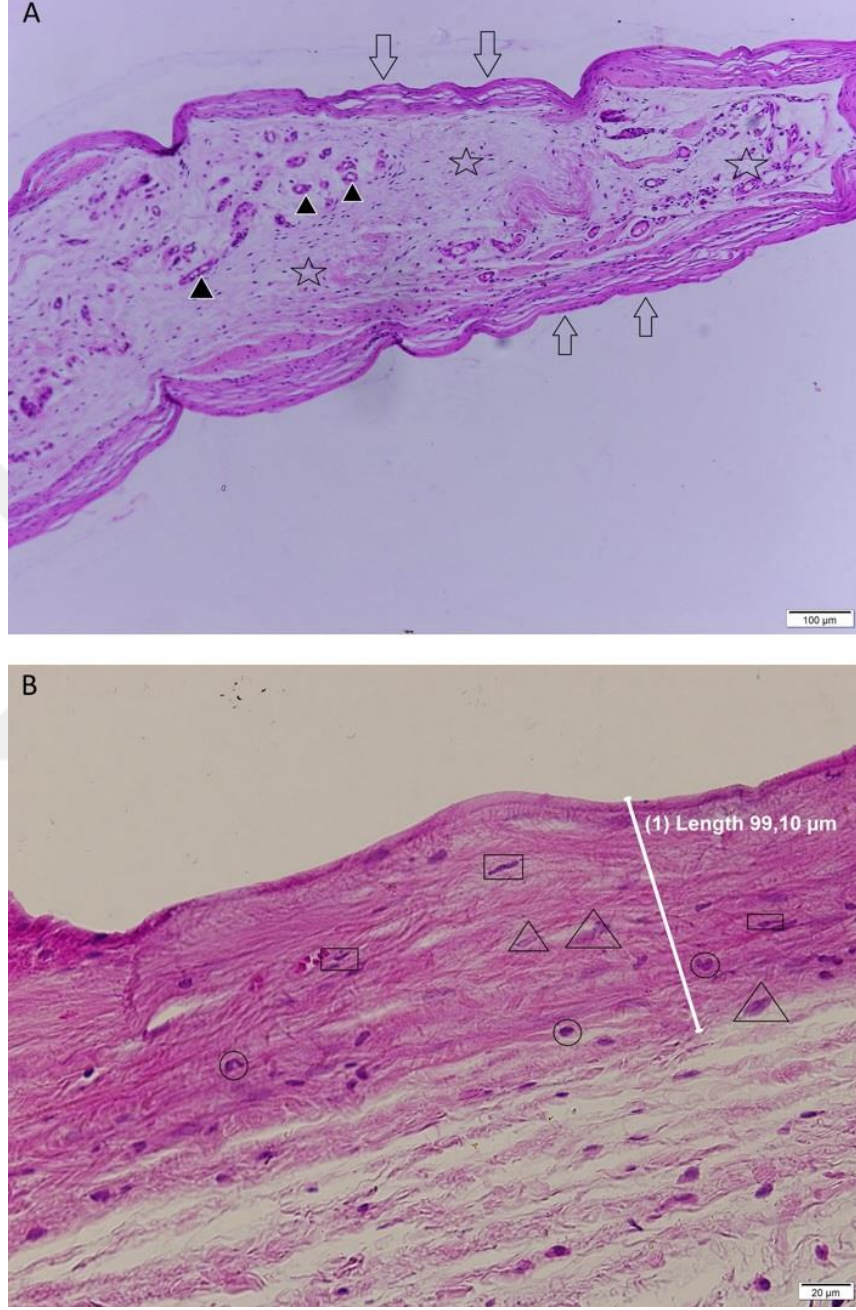
6. BULGULAR

Kontrol grubundaki hayvanlarda silikon materyal etrafında şekillenen kapsüllerde çok sayıda fibrosit ile birlikte sıkı kollajen iplikler, fibroblastlar ve mononükleer hücreler gözlemlendi. Fibröz doku kalınlığının yüksek olduğu dikkati çekti. Subkapsüler bölgede neovaskülarizasyon belirgindi (Şekil 6.1).



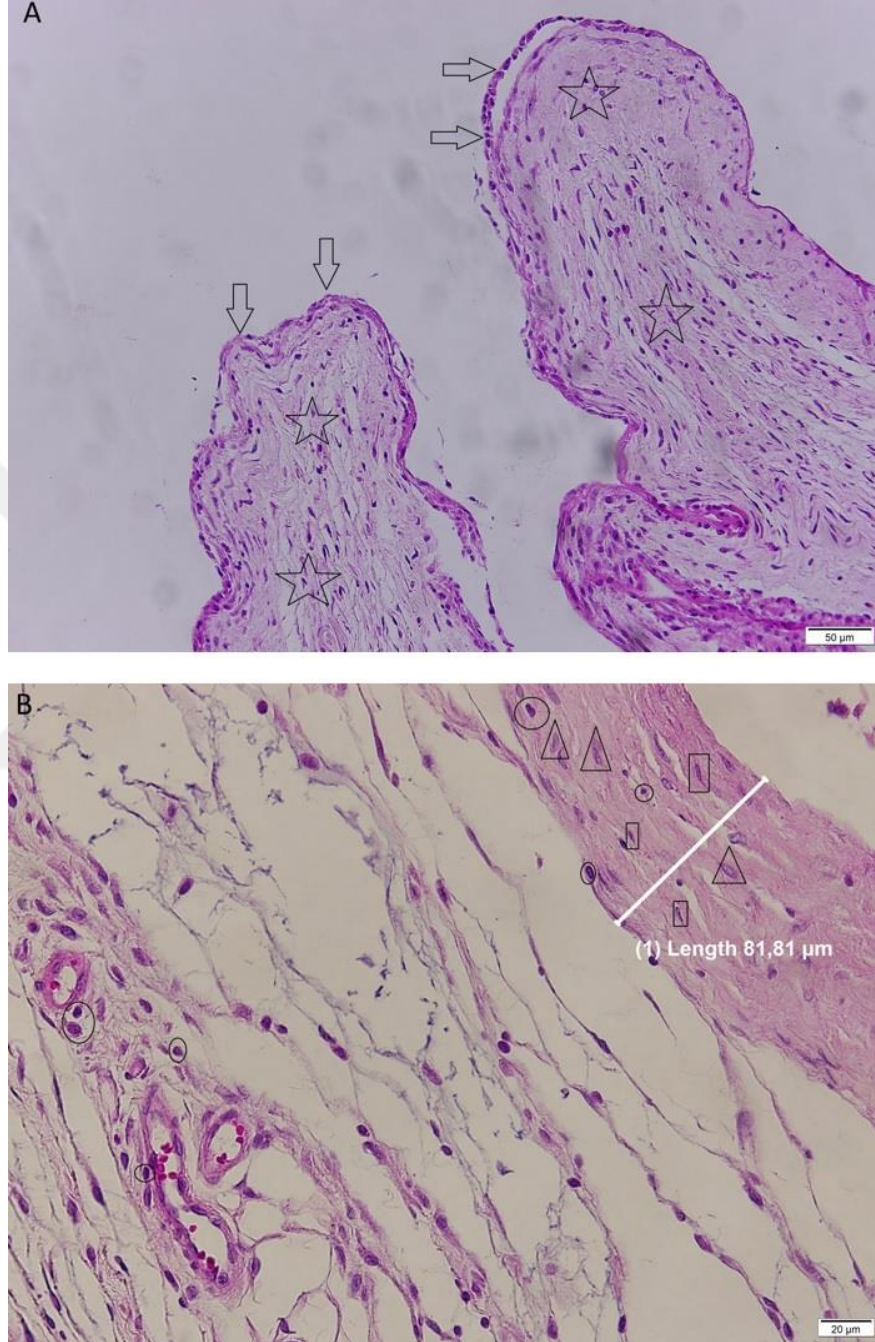
Şekil 6.1. Kontrol grubuna ait histolojik örnekler **A.** Kapsül (ok), subkapsüler gevşek bağ doku (yıldız), neovaskülarizasyon (okbaşı), HE, x20 büyütme **B.** Kapsül kalınlığı, fibrositler (dörtgen), fibroblastlar (üçgen), inflamatuvar hücreler (yuvarlak), HE, x40 büyütme

Pirfenidon uygulanmış olan gruptaki hayvanlarda kapsül kalınlıklarının ve kollajen bantların kontrol grubuna göre daha az olduğu dikkati çekti. Subkapsüler bölgede neovaskülarizasyon belirgindi, kapsülde inflamatuvar hücreler daha az gözlemlendi (Şekil 6.2).



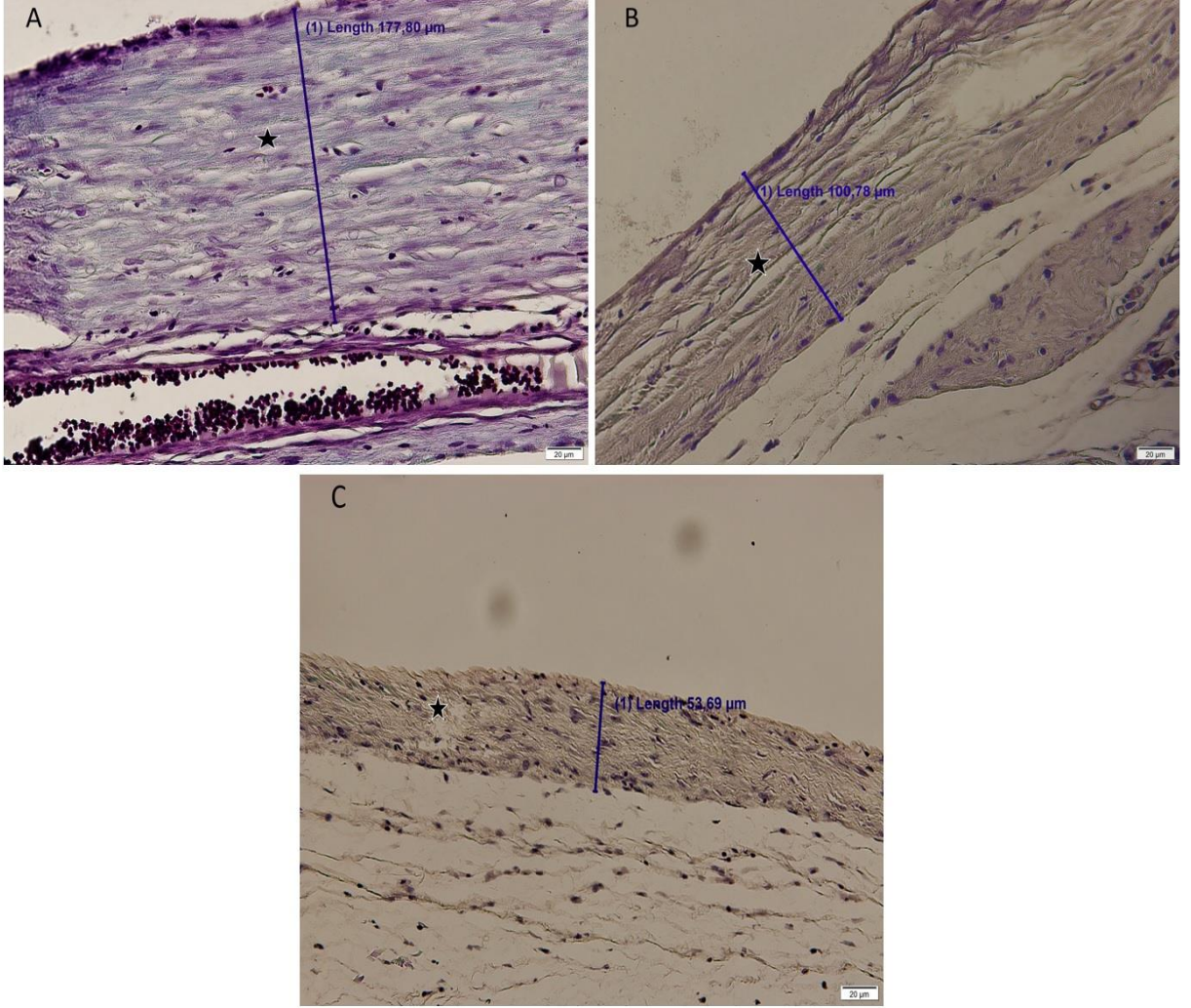
Şekil 6.2. Pirfenidon grubuna ait histolojik örnekler **A.** Kapsül (ok), subkapsüler gevşek bağ doku (yıldız) neovaskülarizasyon (okbaşı), HE, x10 büyütme **B.** Kapsül kalınlığı, fibrositler (dörtgen), fibroblastlar (üçgen), inflamatuvar hücreler (yuvarlak), HE, x40 büyütme

Nintedanib uygulanan gruptaki hayvanlarda kapsülün çok ince olduğu, kollajen bantlarının daha gevşek ve düzensiz şekillendiği tespit edildi. Neovaskülarizasyon belirgin olmayacak kadar çok az izlendi (Şekil 6.3).



Şekil 6.3. Nintedanib grubuna ait histolojik örnekler **A.** Kapsül (ok), subkapsüler gevşek bağ doku (yıldız), HE, x20 büyütme **B.** Kapsül kalınlığı, fibrositler (dörtgen), fibroblastlar (üçgen), inflamatuvar hücreler (yuvarlak), HE, x40 büyütme

Masson trikrom boyama ile yapılan histolojik incelemede, kontrol grubunda kollajenlerin kalın, sıkı, birbirine paralel ve düzenli dizilimi gözlemlendi. Pirfenidon grubunda kollajenlerin ince şekillendiği, yer yer paralel yerleşimli, yer yer düzensiz dizilimi gözlemlendi. Nintedanib grubunda kollajenlerin ince ve gevşek yerleşimi, çoğu yerde düzensiz, çok yönlü dizilimi gözlemlendi (Şekil 6.4).

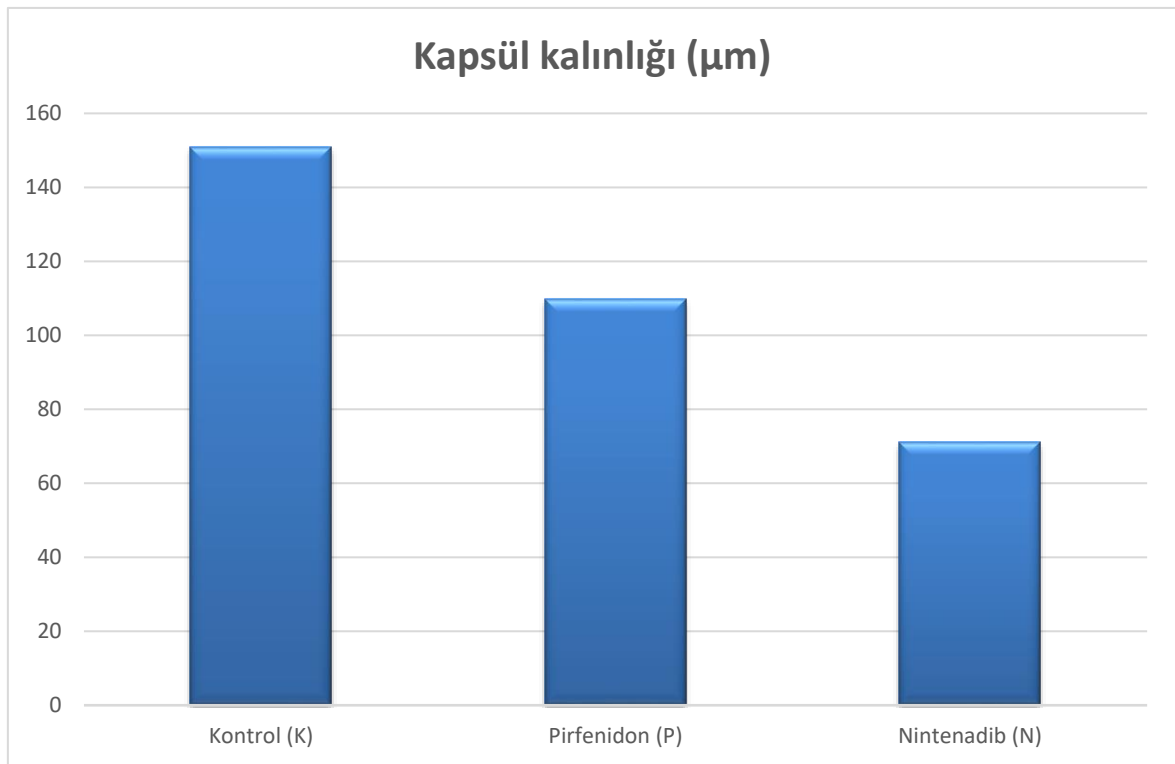


Şekil 6.4. Gruplara göre kapsül kalınlıklarının, kollajen liflerin (yıldız) yoğunluğunun ve diziliminin farkını gösteren histolojik örnekler **A.** Kontrol grubu, Masson trikrom, x40 büyütme **B.** Pirfenidon grubu, Masson trikrom, x40 büyütme **C.** Nintedanib grubu, Masson trikrom, x40 büyütme

Tablo 6.1. Gruplara göre kapsül kalınlığının değerlendirilmesi

Gruplar			p^*	İkili gruplar	p^*
	Ort	SS			
Kontrol (K)	151,05	24,21	<0,001	K-P	<0,001
Pirfenidon (P)	109,86	9,82		K-N	<0,001
Nintedanib (N)	71,09	21,78		P-N	<0,001

*Bonferroni düzeltmesi sonucu anlamlılık $p<0,017$ olarak kabul edilmektedir.



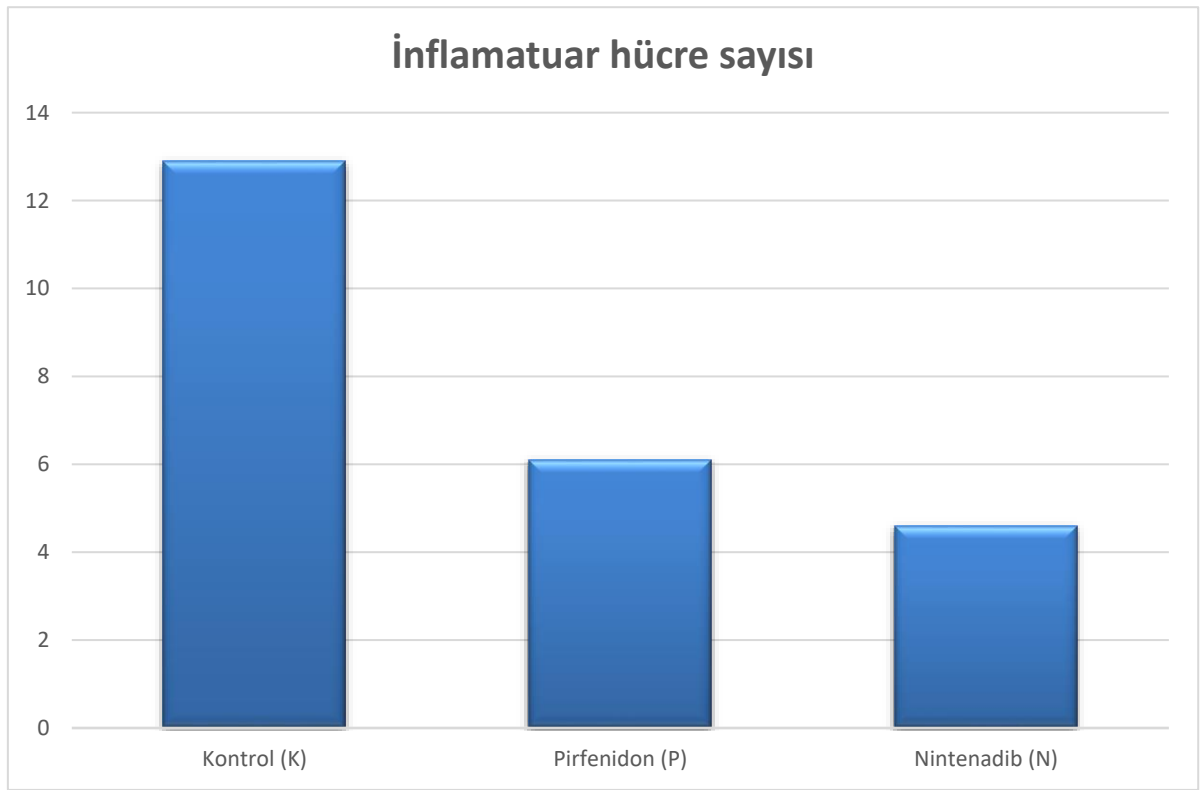
Şekil 6.5. Kapsül kalınlığının gruplara göre dağılımı

Gruplara göre kapsül kalınlığında kontrol grubunda kapsül kalınlığı en yüksek iken (ort \pm SS=151,05 \pm 24,21) nintedanib grubunun kapsül kalınlığı en düşüktür (ort \pm SS=71,09 \pm 21,78) ve gruplara arasında kapsül kalınlığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<0,001$). Bütün ikili gruplar arasında istatistiksel anlamlılık devam etmektedir ($p<0,001$) (Tablo 6.1) (Şekil 6.5).

Tablo 6.2. Gruplara göre inflamatuvar hücre sayısı değerlendirilmesi

Grup	İnflamatuvar Hücre Sayısı		p^*	İkili gruplar	p^*
	Ort	SS			
Kontrol (K)	12,9	1,5	<0,001	K-P	<0,001
Pirfenidon (P)	6	2,0		K-N	<0,001
Nintedanib (N)	5	2,1		P-N	0,27

*Bonferroni düzeltmesi sonucu anlamlılık $p<0,017$ olarak kabul edilmektedir.



Şekil 6.6. İnflamatuvar hücre sayısının gruplara göre dağılımı

Gruplara göre inflamatuvar hücre sayısı en yüksek kontrol grubunda iken (ort±SS=12,9±1,5) nintedanib grubunun inflamatuvar hücre sayısı en düşüktür (ort±SS=5±2,1) ve gruplara göre inflamatuvar hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<0,001$). Kontrol - pirfenidon grupları ve kontrol - nintedanib grupları arasında istatistiksel anlamlılık devam etmektedir ($p<0,001$) (Tablo 6.2) (Şekil 6.6).

Tablo 6.3. İnflamatuar hücre skalasının gruplara göre yüzdesel dağılımı

Grup	İnflamatuar Hücre Skalası	Sayı	Yüzde (%)
Kontrol	0-4	0	%0
	4-10	0	%0
	>10	9	%100
Pirfenidon	0-4	0	%0
	4-10	9	%100
	>10	0	%0
Nintendaib	0-4	4	%44,4
	4-10	5	%55,6
	>10	0	%0

Tablo 6.4. Gruplara göre inlamatuar hücre skalası değerlendirilmesi

İkili Karşılaştırmalar	<i>p</i> *
Nintedanib-Kontrol	<0,001
Nintedanib-Pirfenidon	0,02
Kontrol-Pirfenidon	<0,001

*Bonferroni düzeltmesi sonucu anlamlılık $p<0,017$ olarak kabul edilmektedir.

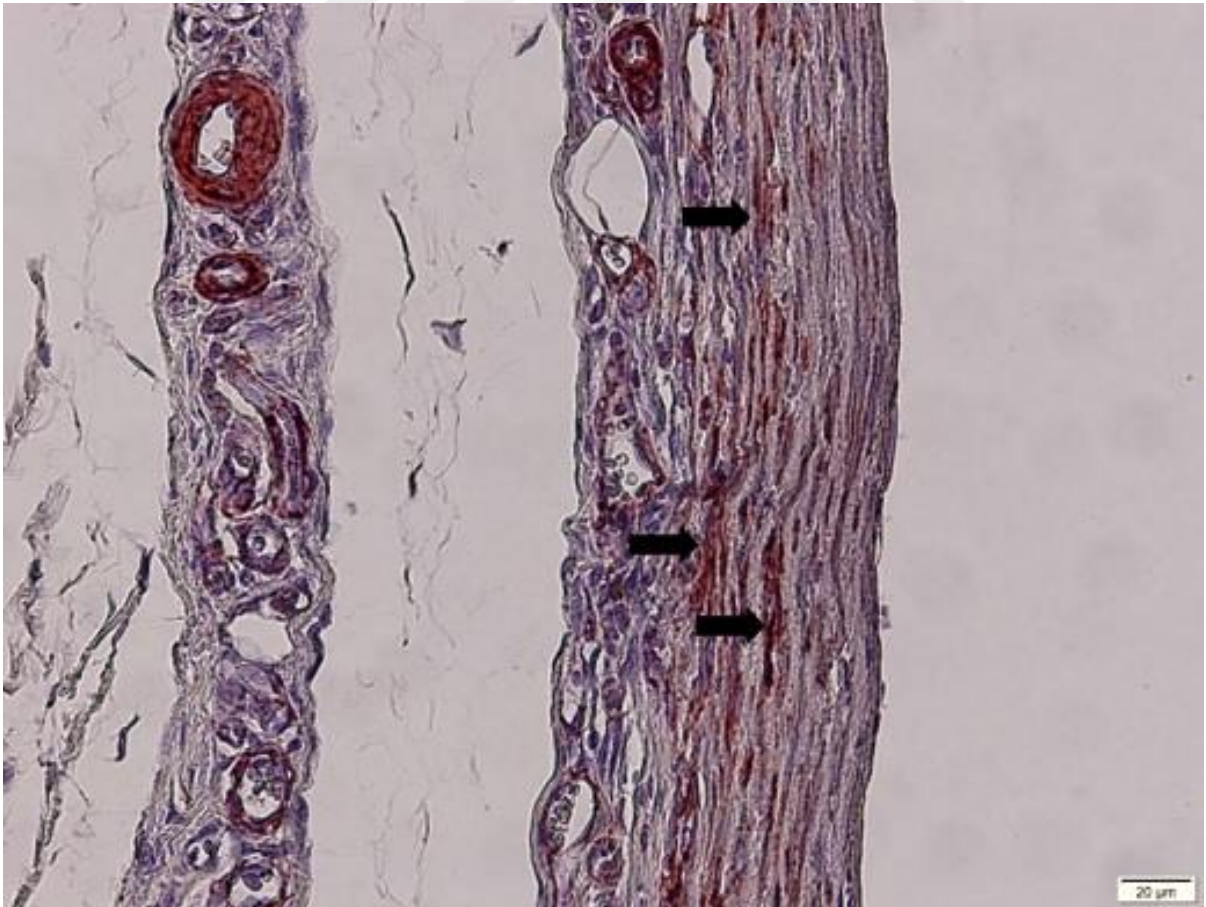
İnflamatuar hücre skalasının gruplara göre yüzdesel dağılımı Tablo 6.3'te gösterilmiştir. Gruplar arasında yangı hücre skalası değişkeni için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). İkili grup karşılaştırmaları arasında, kontrol grubu ile nintedanib ve pirfenidon grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 6.4).

Tablo 6.5. Gruplara göre α -SMA değerlerinin değerlendirilmesi

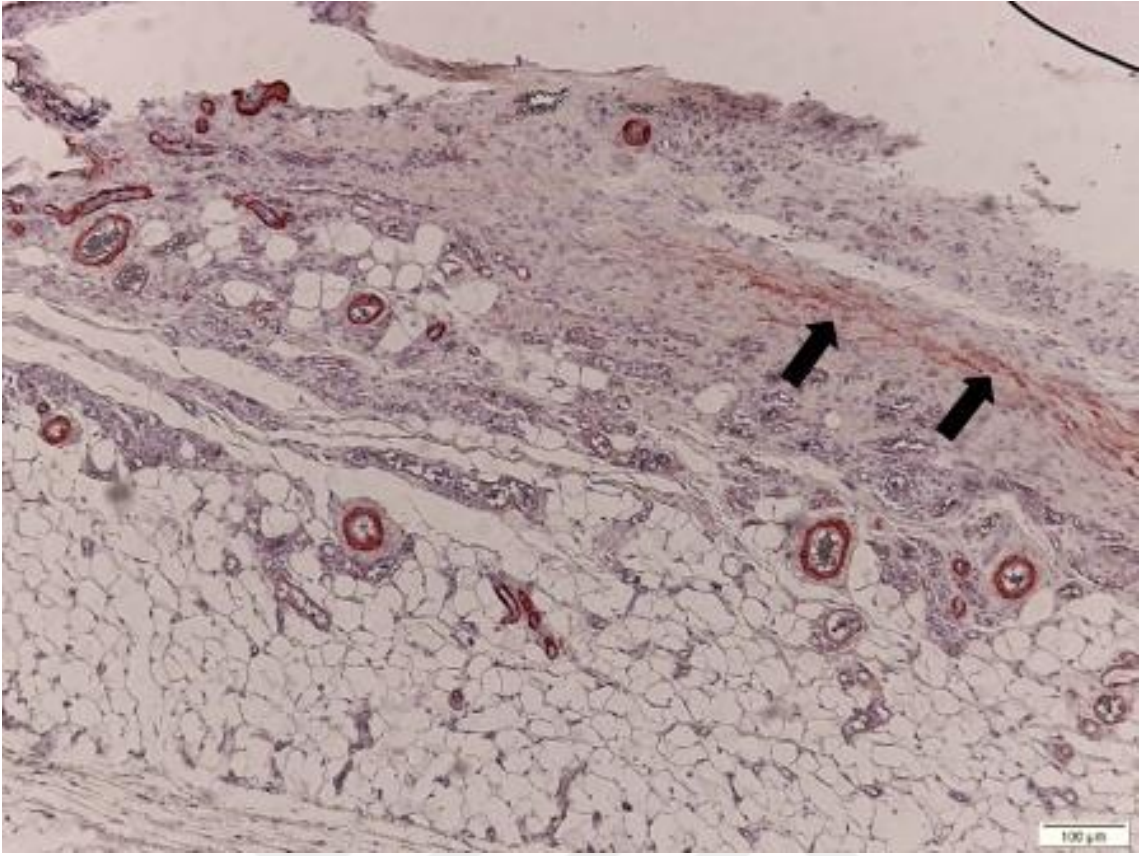
Grup	α -SMA		p^*	İkili gruplar	p^*
	Ort	SS			
Kontrol (K)	2,7	0,2	<0,001	K-P	<0,001
Pirfenidon (P)	1,1	0,3		K-N	<0,001
Nintedanib (N)	0,4	0,1		P-N	<0,001

*Bonferroni düzeltmesi sonucu anlamlılık $p<0,017$ olarak kabul edilmektedir.

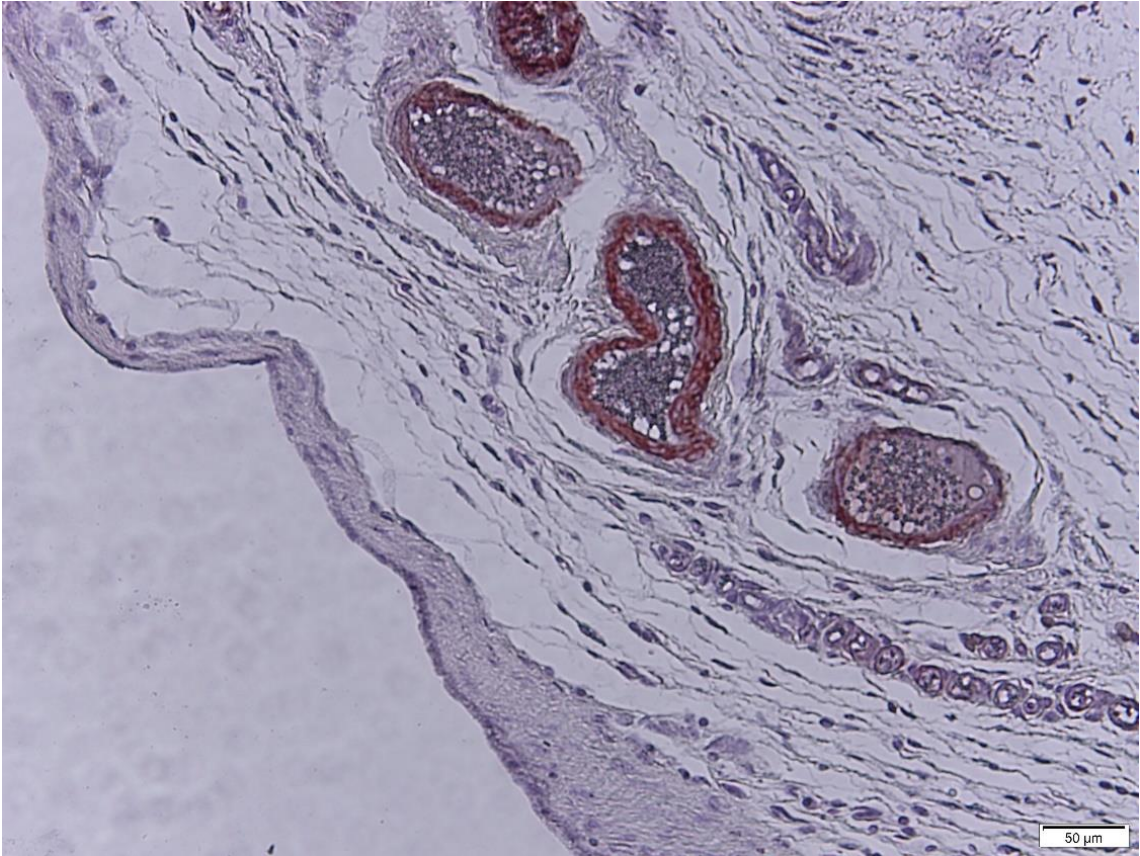
Gruplara göre α -SMA değerlendirildiğinde kontrol grubunda α -SMA değeri en yüksek iken (ort \pm SS=2,7 \pm 0,2) nintedanib grubunun α -SMA değeri en düşüktür (ort \pm SS=0,4 \pm 0,1) ve gruplara arasında α -SMA değerine göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<0,001$). Bütün ikili gruplar arasında istatistiksel anlamlılık devam etmektedir ($p<0,001$) (Tablo 6.5). α -SMA boyanan hücrelere ait histolojik örnekler Şekil 6.7, Şekil 6.8 ve Şekil 6.9’de gösterilmiştir.



Şekil 6.7. Kontrol grubu, aktin şiddetli pozitif hücreler (ok), α -SMA, x40 büyütme



Şekil 6.8. Pirfenidon grubu, aktin az şiddetli pozitif hücreler (ok), α -SMA, x10 büyütme



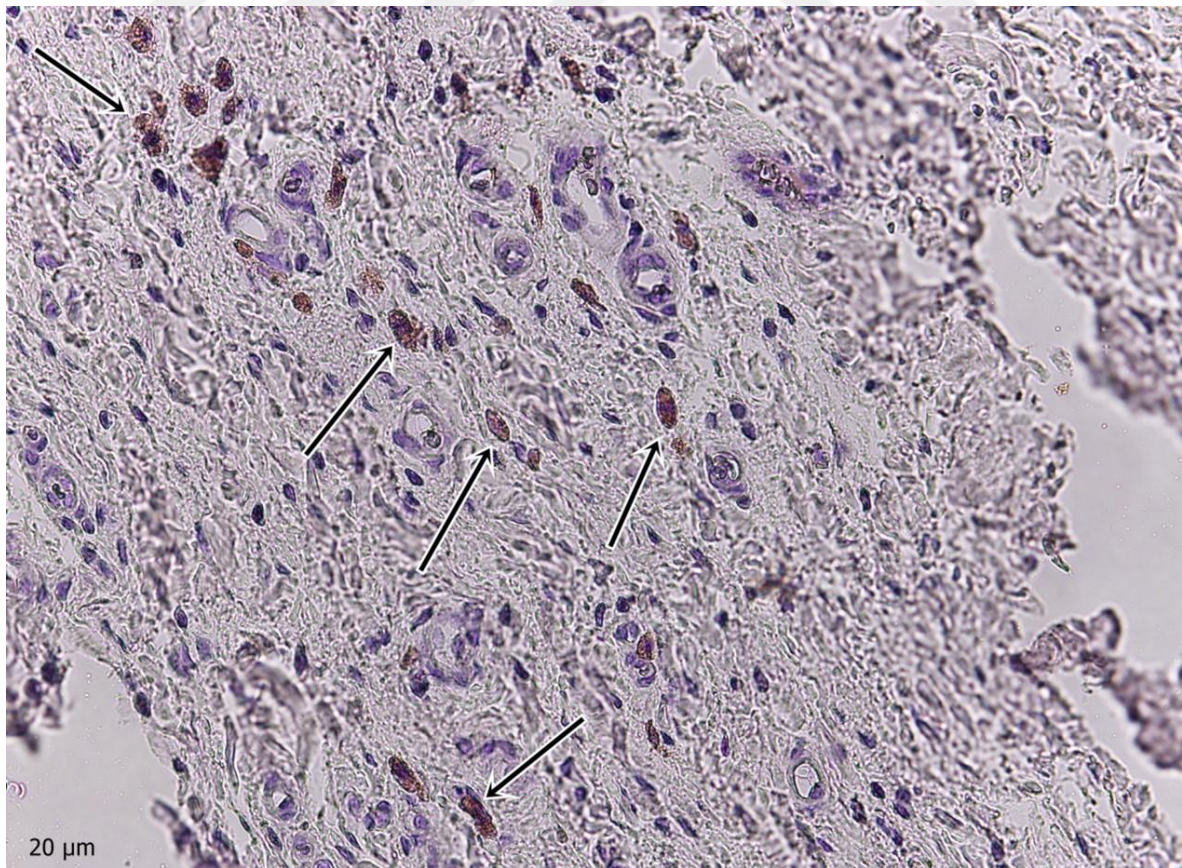
Şekil 6.9. Nintedanib grubu, aktin negatif, x20 büyütme

Tablo 6.6. Gruplara göre TGF- β değerlerinin değerlendirilmesi

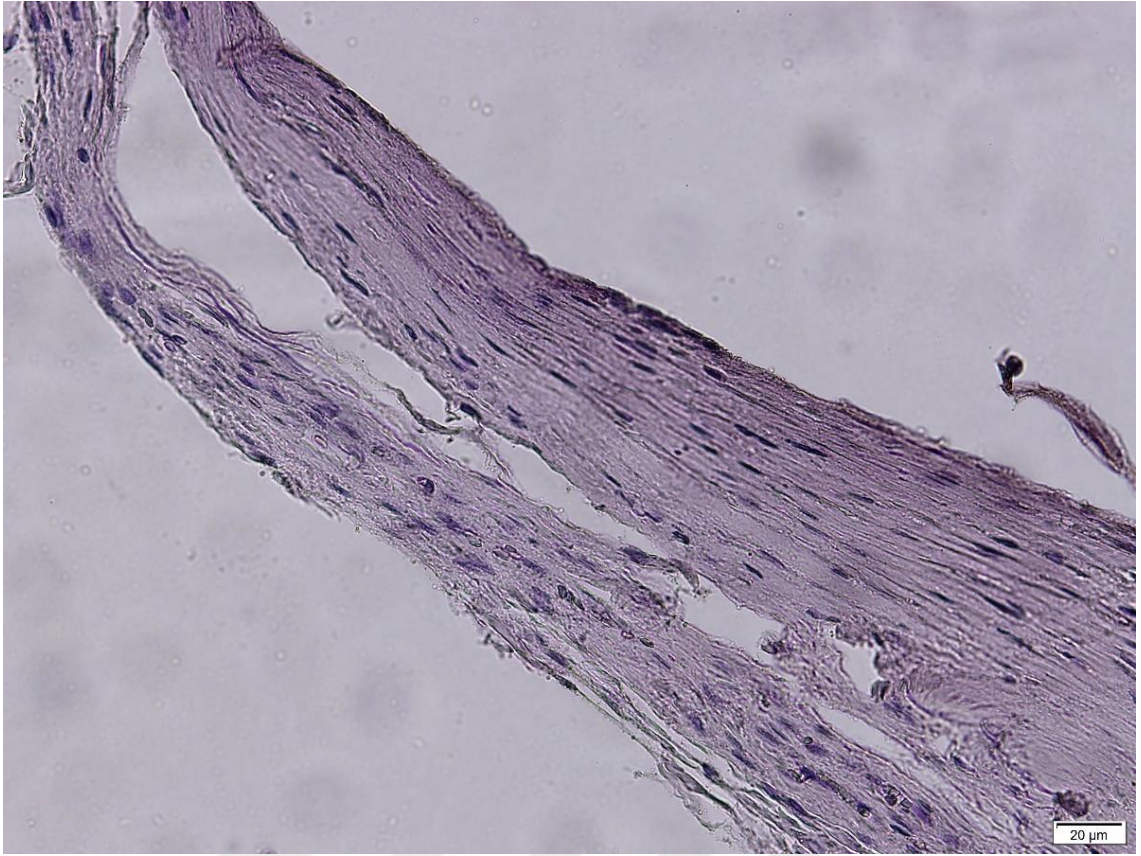
Grup	TGF- β		p^*	İkili gruplar	p^*
	Ort	SS			
Kontrol (K)	2,2	0,2	<0,001	K-P	<0,001
Pirfenidon (P)	0,5	0,1		K-N	<0,001
Nintedanib (N)	0,4	0,1		P-N	0,49

*Bonferroni d¼zeltmesi sonucu anlamlılık $p<0,017$ olarak kabul edilmektedir.

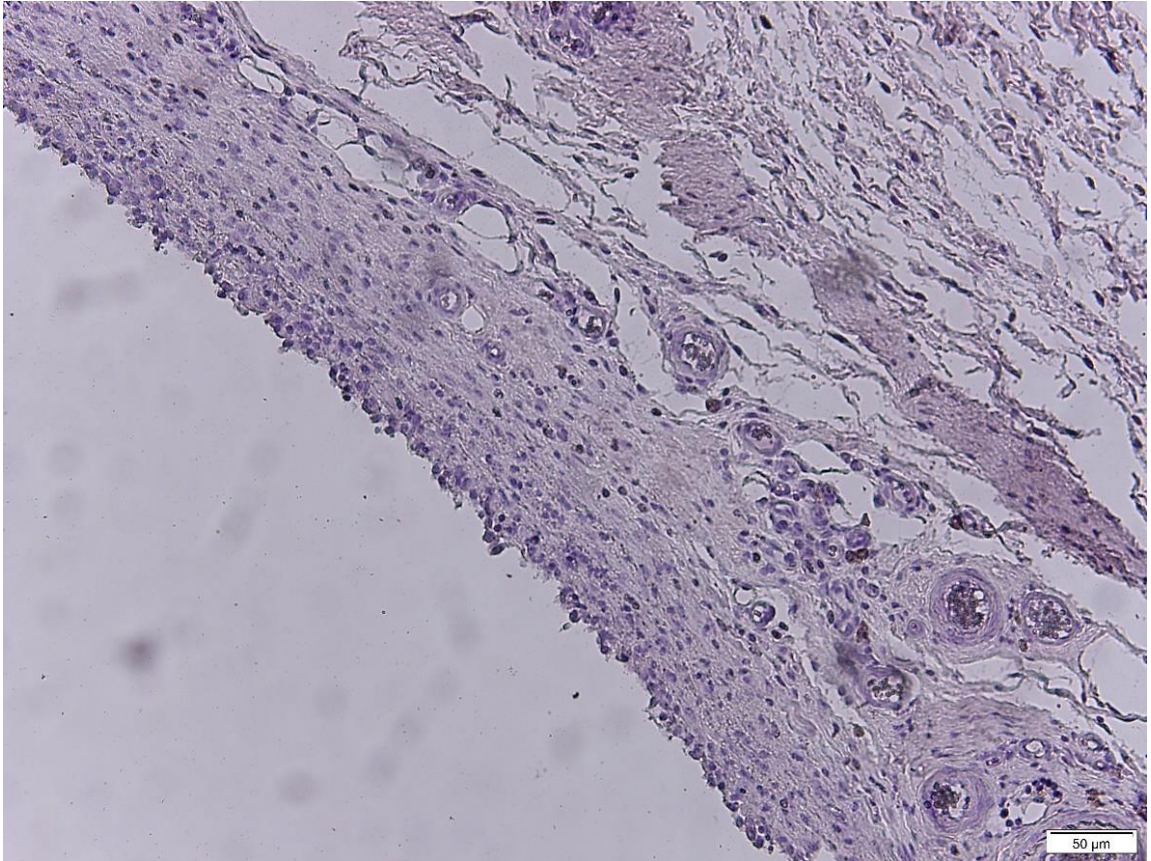
Gruplara g¼re TGF- β değeri değerlendirildiğinde kontrol grubunda TGF- β değeri en y¼ksek iken (ort \pm SS=2,2 \pm 0,2) nintedanib grubunun TGF- β değeri en d¼ş¼kt¼r (ort \pm SS=0,4 \pm 0,1) ve gruplara arasında TGF- β değerine g¼re istatikselsel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<0,001$). Kontrol - pirfenidon grupları ve kontrol - nintedanib grupları arasında istatikselsel anlamlılık devam etmektedir ($p<0,001$) (Tablo 6.6). TGF- β boyanan ve boyanmayan h¼crelere ait histolojik g¼rnekler Şekil 6.10, Şekil 6.11 ve Şekil 6.12’de g¼sterilmiřtir



Şekil 6.10. Kontrol grubu, TGF- β pozitif h¼creler (ok), x40 b¼y¼tme



Şekil 6.11. Pirfenidon grubu, TGF- β negatif, x40 büyütme



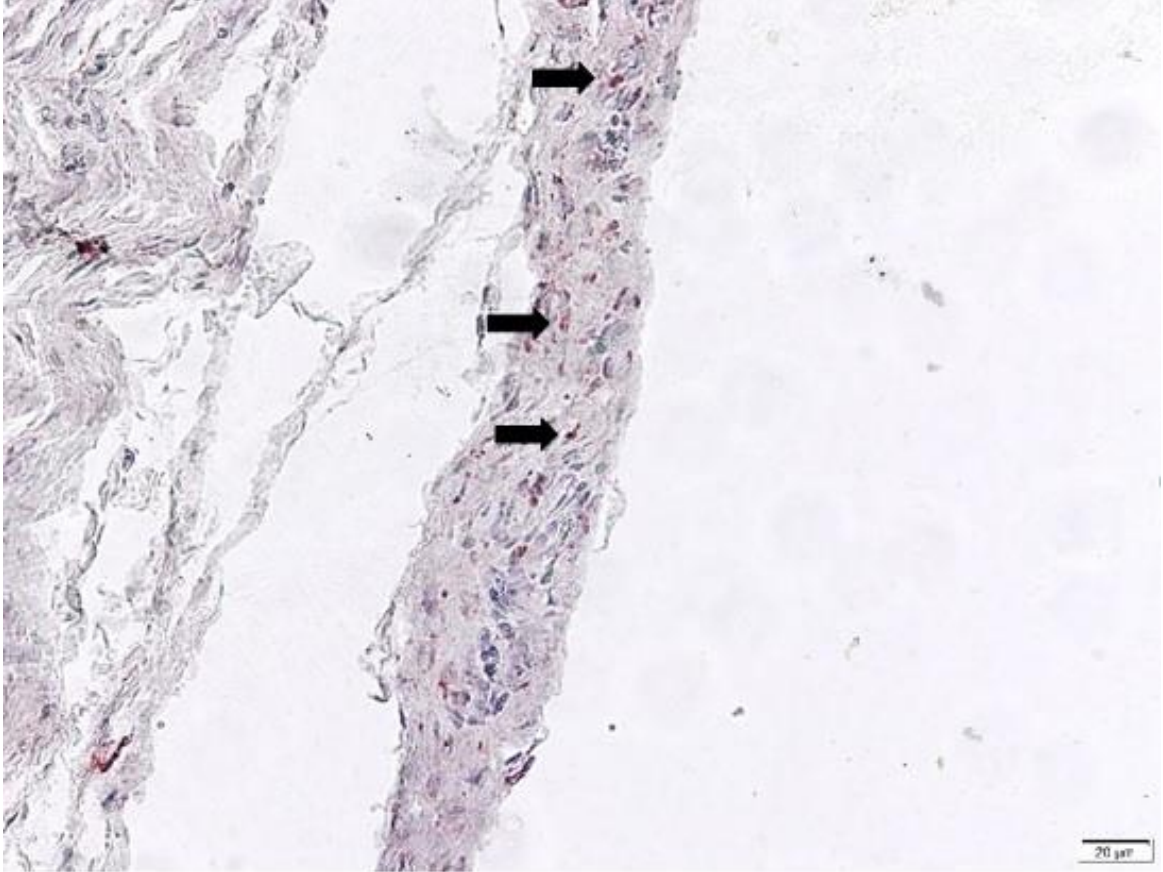
Şekil 6.12. Nintedanib grubu, TGF- β negatif, x20 büyütme

Tablo 6.7. Gruplara göre Col 3 değerlerinin değerlendirilmesi

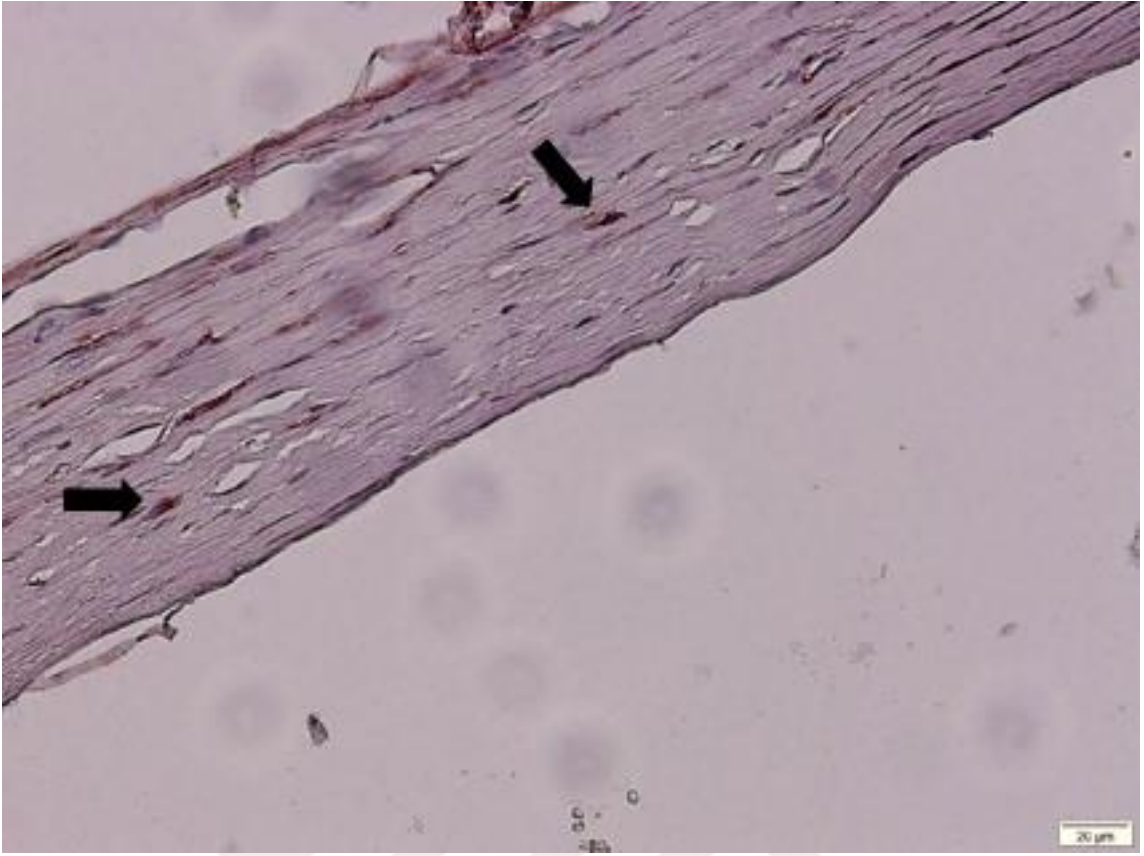
Grup	Col 3		p^*	İkili gruplar	p^*
	Ort	SS			
Kontrol (K)	1,1	0,6	0,002	K-P	0,54
Pirfenidon (P)	0,9	0,4		K-N	0,003
Nintedanib (N)	2,4	0,2		P-N	0,002

*Bonferroni düzeltmesi sonucu anlamlılık $p<0,017$ olarak kabul edilmektedir.

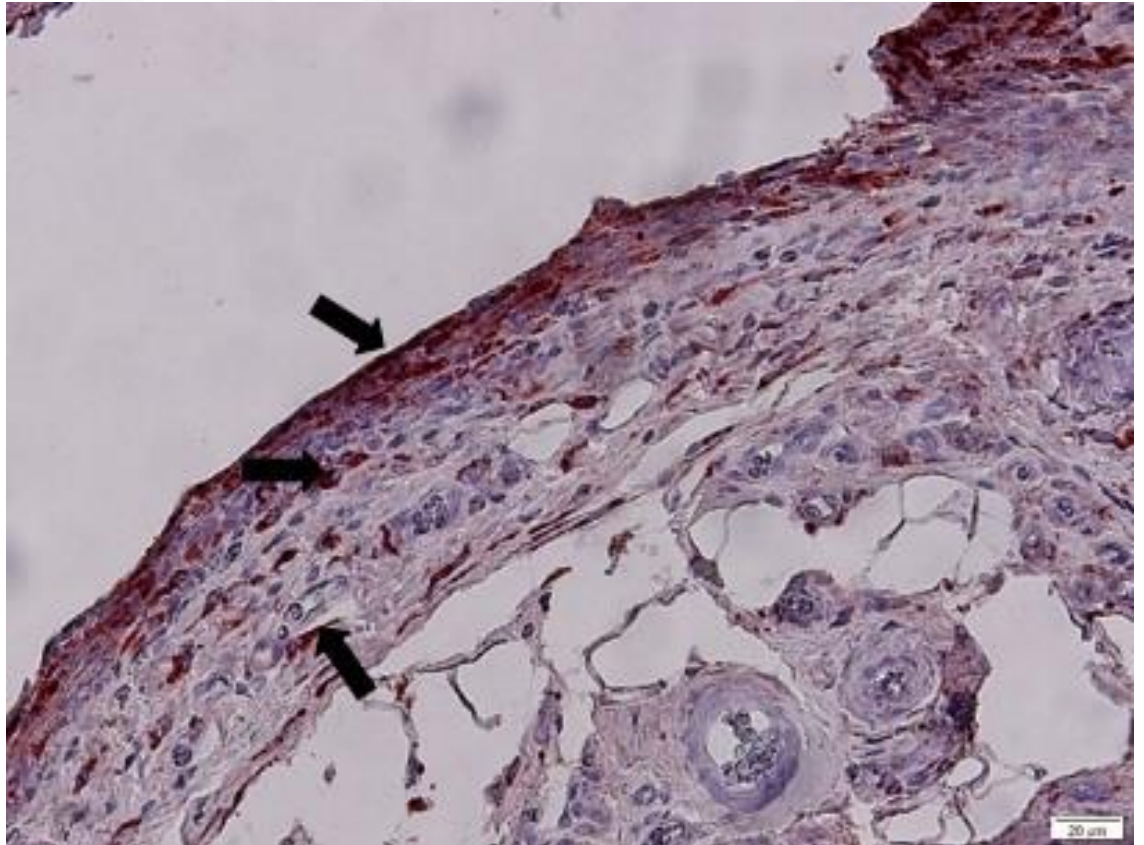
Gruplara göre Col 3 değeri değerlendirildiğinde nintedanib grubunda Col 3 değeri en yüksek iken ($\text{ort}\pm\text{SS}=2,4\pm 0,2$) pirfenidon grubunun Col 3 değeri en düşüktür ($\text{ort}\pm\text{SS}=0,9\pm 0,4$) ve gruplara arasında Col 3 değerine göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p=0,002$). Pirfenidon – nintedanib grupları ve kontrol - nintedanib grupları arasında istatistiksel anlamlılık devam etmektedir ($p=0,002$, $p=0,003$) (Tablo 6.7). Col 3 boyanan hücrelere ait histolojik örnekler Şekil 6.13, Şekil 6.14 ve Şekil 6.15'te gösterilmiştir



Şekil 6.13. Kontrol grubu, Col 3 pozitif (ok), x40 büyütme



Şekil 6.14. Pirfenidon grubu, Col 3 pozitif (ok), x40 büyütme



Şekil 6.15. Nintedanib grubu, Col 3 pozitif (ok), x40 büyütme

7. TARTIŞMA

Meme implantları meme büyütme ve meme rekonstrüksiyonunda keşfedildikleri günden itibaren çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1). Meme implantlarının kullanımına bağlı en sık oluşan komplikasyonların başında kapsül kontraktürü gelmektedir (2). Kapsül oluşumu madalyonun iki yüzü gibidir, bir taraftan protezi saran ve koruyan dış zarf görevi görmekte, diğer taraftan kapsül formasyonunun aşırı gelişmesi kontraktür oluşturmaktadır. Bu kontraktür hastalarda sertlik, şekil bozukluğu, ağrı gibi şikayetlere sebep olmaktadır. Baker bu kontraksiyonu skorlamıştır (36). Evre III / IV kontraktürler için kapsülotomi, kapsülektomi, implant çıkarılması veya değişimi gibi ek cerrahi işlemler gerektirmektedir. Reoperasyon sonrası komplikasyon ve nüks gelişmesi, ek maliyet gibi durumlar kapsül kontraksiyonunu hastalar için güçlük yaratan ciddi bir sorun haline dönüştürmektedir. Kapsül kontraksiyonunun en başlıca çözümü oluşmasını baştan engellemektir, bu yüzden hastalığın etiyojisi ve patogenezi her zaman araştırma konusu olmuştur. Etiyojisi kesin olmasa da kapsül kontraksiyonunun gelişmesinde yerleştirilecek poşun yeri, insizyon seçimi ve implant tipi gibi faktörlerin etkisi araştırılmıştır (32-34). Periareolar insizyonun ve subglanduler poşun kontraksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir. Düz yüzey implantların pürtüklü yüzey implantlara göre daha çok kontraksiyon geliştirdiği bulunmuştur. Bu yüzden pürtüklü yüzey implantlar daha popüler olmuştur ve 5 kuşak implant üretimi yapılmıştır (18-21). Son yıllarda tanımlanan meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalığının etiyojisinde pürtüklü yüzey implantlar risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (5). Bu durum düz yüzey implantların tekrar popüler olmasını sağlamıştır. Düz yüzey implant kullanımının artmasıyla kapsül kontraktürü daha da güncel bir konu olmuştur. Kapsül kontraktürünün patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmasa da temelde ortaya sürülen iki teori mevcuttur; bunlar subklinik enfeksiyon sonucu biofilm tabaka oluşumu ve yabancı cisime karşı yara iyileşmesindeki hipertrofik skar ve keloide benzer aşırı reaksiyon teorileridir (6). Subklinik enfeksiyon teorisine göre birçok çalışma geliştirilmiştir ve etken olarak cilt ve endojen meme dokusu florasyndan kaynaklanan mikroorganizmaların olduğu gösterilmiştir (48-51, 58-63). Bu sebeple sterilizasyon şartlarına dikkat edilmesi, implantın yerleştirileceği vücut bölgesinin antibiyotikli solüsyonlarla irrigasyonu edilmesi, profilaktik antibiyotik tedavisi gibi kapsül kontraksiyonunu önlemeye yönelik çalışmalar literatürde yaygındır (69-75). Hipertrofik skar teorisi baz alınarak yara iyileşmesini modüle eden veya baskılayan ajanların da profilaksi amaçlı çalışmaları mevcuttur (78, 79, 85-

87). Bizim çalışmamızda akciğerin İPF hastalığında kullanılan 2 ilaç; pirfenidon ve nintedanib kapsül kontraksiyonu üzerinde etkileri araştırılmıştır.

Kapsül, vücudun yabancı materyallere karşı oluşturduğu fibrotik yabancı cisim reaksiyonudur. Kapsül kontraktüründe klinik problem bu fibrotik dokunun, yara iyileşmesindeki hipertrofik skar ve keloide benzer aşırı cevabıdır (6). Fibrozis formasyonu, 6 adımda gerçekleşen immun reaksiyon sonucu gelişir; bu aşamalar kan-biyomateryal etkileşimi, geçici matriks oluşumu, akut inflamasyon, kronik inflamasyon, granülasyon dokusu ve fibrötik kapsül gelişimidir (130). Kapsül formasyonun istenmeyen bu aşırı şekli kapsül kontraktürü olarak adlandırılır. Bu fibrotik yanıtta inflamatuvar hücreler, sitokinler, IL-1, IL-6, TNF- α , PDGF, VEGF ve TGF- β gibi büyüme faktörleri aracılık eder (131-133). TGF- β 'nın temel olarak kronik inflamasyon sırasındaki fibrozis prosedürüne katkıda bulunduğu bilinmektedir ve TGF- β , akut inflamasyon fazında trombosit degranülasyonu sırasında gözlenir (134). TGF- β , uzun süreli inflamasyondan sorumludur ve fibröz kapsül oluşumuna neden olur (135, 136). Miyofibroblastların kontraktür gelişiminde doğrudan bir rolü olduğu, kontrakte ve ciddi şekilde deforme olmuş kapsülde daha yüksek α -SMA üretimi yapan miyofibroblastların varlığı ile gösterilmiştir (137, 138). Yine miyofibroblastların sayısının da kontraktürün şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda da TGF- β üretimi, miyofibroblast belirteci olarak α -SMA üretimi, fibrozisi ve kontraksiyonu gösteren belirteç olarak kullanılmıştır ve kontrol grubuna göre pirfenidon ve nintedanib ilaç grubunda anlamlı olarak ($p < 0,001$) daha az bulunmuştur.

Pirfenidon etki mekanizması tam anlamıyla çözülmüş olmasa da, fibroblastları etkileyerek kemoatraktan bir madde olan TGF- β sentezlenmesini baskıladığı ve aynı zamanda TGF- β 'nın aktif formuna dönüşmesini sağlayan enzimleri de direk olarak inhibe ettiği, bu yolla da fibroblast proliferasyonunu ve miyofibroblast diferansiyasyonunu engellediği gösterilmiştir (89). Pirfenidon interselüler adezyon moleküllerini downregüle ettiği, aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-6'nın salınımı baskıladığı bulunmuştur (90). Yapılan deneysel hayvan modellerinde pirfenidonun proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF- α ve PDGF seviyelerini azalttığı bulunmuştur (91-94). Bu sayede antifibrotik etkiyle birlikte antiinflamatuvar etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Nintedanib, FGFR-1, VEGF reseptörü ve PDGF reseptörünün ATP-rekabetçi inhibitörü olarak tasarlanmış tirozin kinaz inhibitörüdür (110). Ayrıca nintedanibin TGF- β tarafından indüklenmiş fibroblastların

myofibroblastlara dönüşümünü, kollajen salınımı ve depolanmasını da inhibe ettiği bildirilmiştir (113, 115). Yine nintedanibin büyüme faktörleri reseptörlerini bloke ederek ve IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak potansiyel bir antiinflamatuvar etkisinin olduğu da gösterilmiştir (113, 116). Pirfenidon ve nintedanibin etki mekanizmalarına bakıldığında, bu ilaçların çalışmamızda kapsül kontraksiyonu değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılan TGF- β üretimine ve myofibroblast belirteci olarak α -SMA üretimine ait sonuçları anlamlı olarak etkilemesi şaşırtıcı değildir. Ayrıca çalışmada ilaç gruplarında inflamatuvar hücre sayısı da anlamlı olarak ($p<0,001$) daha az bulunmuştur. Bu bulgu nintedanib ve pirfenidonun antifibrotik özelliğinin yanında antiinflamatuvar özelliğini destekler niteliktedir.

Nintedanib İPF tedavisinde kullanılmadan önce kanser tedavisi için potansiyel antianjiyojenik ilaç olarak üretilmiştir (111). Antianjiyojenik etkilerini VEGF reseptörü inhibisyonu sonucu neovaskülarizasyonu engelleyerek yaptığı düşünülmektedir (110). Çalışmamızda grupların histolojik örnekleri incelendiğinde, nintedanib grubuna ait histolojik örneklerde neovaskülarizasyonun diğer gruplara göre az olması, nintedanibin antianjiyojenik etkilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda kollajen liflerinin yoğunluğu ve dizilimi histolojik olarak incelenmiştir. Bui ve ark. yaptığı çalışmada kapsül kontraksiyonun Baker skorlamasını kapsüllerin histolojik morfolojisi ile ilişkilendirdi ve kollajen liflerin yoğunluk ve dizilimindeki farkların kapsül kontraksiyonunu etkilediği sonucuna vardı (137). Çalışmada Baker skoru yüksek ağır kontrakte olmuş kapsüllerde yoğun, sıkı ve birbirine paralel yerleşmiş kollajenler mevcutken, yumuşak kapsüllerde kollajenler gevşek, çok yönlü ve sicim benzeri ince lifler şeklinde bulundu. Yazarlar ayrıca, kollajen liflerinin yoğunluk ve paralel dizilimini etkileyecek müdahalelerin kapsül kontraksiyon insidansı ve şiddetini azaltabileceğini vurguladı. Çalışmamızda Masson trikrom boyama ile histolojik örneklerde, kontrol grubunda kollajenler yoğun, sıkı ve birbirine paralel, düzenli olarak görülmesine rağmen, pirfenidon grubunda kollajenler daha ince ve daha az düzenli bulunmuştur. Nintedanib grubunda ise kollajenlerin diğer iki gruba göre daha gevşek, daha ince, daha az paralel, yer yer çok yönlü şeklinde dizilimi dikkati çekmiştir (Şekil 6.4).

Literatürde kapsül kontraksiyonunun önlenmesinde profilaktik ilaç çalışmaları yaygındır. Örnek olarak zafirlukastla yapılan çalışmada ilaç verilen grupta kapsüllerin daha ince ve daha

vasküler olduğu bulunmuştur (78, 79). Botulinum toksin A ile yapılan çalışmada daha düşük bir kolajen yoğunluğu olduğu, kapsül kalınlıklarının daha az olduğu, TGF- β üretiminin düşük olduğu gösterilmiştir (85). Yapışma önleyici bariyer solüsyonu (YÖBS) ile yapılan çalışmada deney grubu sıçanlarda inflamatuvar hücre sayısında ve kapsül kalınlığında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir (87). Sıçanlarda lipozomla iletilen prednizolon ile yapılan çalışmada kollajen yoğunluğu, miyofibroblastlar ve kapsül kalınlığının ilaç grubunda daha az olduğu anlamlı olarak bulunmuştur (140). Bu çalışmalarda kapsül kalınlıkları kontraksiyonla korele olan bir belirteç olarak kullanılmıştır. Kapsül kalınlığı ile kapsül kontraksiyonu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bakker ve ark. büyütme mamoplasti operasyonu sonrası 20 periprostetik kapsülün histolojik incelemesinde, Baker evre IV kaspüllerin Baker evre I kapsüllere göre kapsül kalınlıklarının 3,3 kat daha fazla olduğunu bulmuştur (141). Buna benzer başka bir çalışmada, büyütme mamoplasti operasyonu sonrası 25 kapsülün morfolojik incelemesinde, Baker evre II-IV kaspüllerin Baker evre I kapsüllere göre daha kalın olduğu gösterilmiştir (142). Kang ve ark. ise yaptığı çalışmayla kapsül kalınlığı ile kapsül kontraksiyonu arasında bir ilişki olmadığını iddia etmiştir (143). Çalışmamızda gruplara göre kapsül kalınlıkları değerlendirilmiştir; nintedanib ve pirfenidon ilaç gruplarında kontrol grubuna göre kapsül kalınlıkları anlamlı olarak ($p<0,001$) daha az bulunmuştur.

Col 3 değerlerine bakıldığında kontrol ve pirfenidon grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Nintedanib grubunda ise anlamlı olarak hem kontrol grubuna göre ($p=0,003$) hem de pirfenidon grubuna göre ($p=0,002$) daha fazla bulunmuştur. Tip III kolajen birçok bağ dokusunda bulunan homotrimerik fibril oluşturucu bir kolajendir ve yara iyileşmesinde dokuların fiziksel özelliklerinin düzenlenmesinde rol oynar (144, 145). Col3A1 gen mutasyonuna uğratılmış, tip III kollajen üretemeyen farelerde yapılan çalışmada, kollajen III üretiminin olmaması, kutanöz yara iyileşmesinde miyofibroblast farklılaşmasını ve skar dokusu oluşumunu artırdığı bulunmuştur ve böylece tip III kollajen varlığının kontrakte skar dokusu üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (146). Yine yapılan başka bir çalışmada keloid dokusu gibi kötü iyileşen dokularda kollajen I'in aşırı artması ve kollajen III'ün miktarının azalması söz konusu olduğu gösterilmiştir (147). Keloid ve hipertrofik skar gibi anormal iyileşen yaralarda tip 1 kollajenin tip III kollajene oranında aşırı artış söz konusu olduğu bilinmektedir (148). Nintedanib ve pirfenidonun kollajen fibril üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, nintedanibin İPF fibroblastlarına karşı donör sağlıklı akciğer fibroblastları üzerinde

kollajen III ekspirasyonuna sebep olan Col3A1 transkripsiyonunu artırdığı gösterilmiştir (149). Bizim çalışmamızda nintedanib grubunda Col 3 değerlerinin yüksek olmasının sebebi bu olabilir. Bundan başka Col 3 miktarının diğer gruplara göre daha yüksek miktarda saptanması, nintedanibin inflamasyon sürecini yavaşlatması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ama bu varsayımlar Col 3'ün nintedanibde daha yüksek bulunmasını tam açıklamamaktadır. Bizim çalışmamızda tip I kollajen değerlerine bakılmamıştır ve bu yüzden nintedanib ve pirfenidonun kollajen metabolizması üzerinde etkilerine yorum yapmak için tip I kollajen değerlerini de barındıran gen çalışmaları gibi ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde pirfenidon kapsül kontraksiyonu üzerinde etkisine dair iki adet çalışma mevcuttur. Bunlardan biri Gancedo ve ark. tarafından 2008 yılında sıçanlar üzerinde yapılmıştır ve pirfenidonun kapsül kontraksiyonunu engellediği gösterilmiştir (102). Diğer çalışma insanlarda yapılan bir çalışma olup, kontrollü, prospektif pilot çalışmadır (150). Baker sınıflamasına göre evre III / IV kapsül kontraktürü olan 20 hastaya 6 ay boyunca günlük 1800mg doz pirfenidon verilmiştir. İlaç grubundaki tüm kontraktür olan memelerde Baker skorlamasında azalma görülmüş ve sonraki ilaçsız 6 aylık takipte nüks izlenmemiştir. Kontrol grubunu ise kapsülotomi grubu oluşturmuş ve kontrol grubunda tüm memelerde nüks olmuştur. Ayrıca çalışmada kapsül kontraksiyonu oluşan tüm hastaların hepsi profibrojenik homozigot TGF- β polimorfizmine sahip olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak çalışma kapsül kontraksiyonu tedavisinde, pirfenidonun kapsülotomi gibi cerrahi müdahalelere göre daha iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız nintedanibin kapsül kontraksiyonu üzerinde etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda nintedanib grubunda kapsül kalınlığı ($p<0,001$) ve α -SMA ($p<0,001$) değerleri pirfenidon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu bulgu nintedanibin pirfenidona göre kapsül kontraksiyonu üzerinde daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

İPF hastalığında antifibrotik özelliği ile kullanılan pirfenidon ve nintedanib adlı ilaçların kapsül kontraksiyonu önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ilaçların 8 haftalık etkileri araştırılmıştır. Kapsül kontraksiyonunun kronik inflamatuvar bir süreç olmasını gözönüne alırsak, daha uzun bir süreçte bu ilaçların kapsül kontraksiyonu üzerine etkilerini araştırmakta fayda vardır. Aynı zamanda ilaçların dozları için referans alınan değerler, yapılan çalışmalar doğrultusunda baz alınmıştır ve seçilen dozlar hayvanlarda herhangi bir istenmeyen yan etki oluşturmamıştır. Buna rağmen kapsül kontraksiyonu için seçilen dozlar tartışılır, farklı doz aralıklarında çalışmalara ihtiyaç vardır. Pirfenidonun insanlar üzerinde yapılan çalışmasında kapsül kontraksiyonu üzerinde etkin olduğu saptanmıştır. Nintedanib ile yapılacak buna benzer insan çalışmaları, ilacın kapsül kontraksiyonu üzerindeki etkilerini daha da aydınlatacaktır. Bütün bu gelişmeler sonucunda nintedanib ve pirfenidonun kapsül kontraksiyonu önlenmesinde kullanılabilir bir tedavi haline geleceğine inanıyoruz.

9. 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. Bengtson BP. Complications, reoperations, and revisions in breast augmentation. *Clin Plast Surg.* 2009;36 (1):139-56, viii.
3. Bachour Y, Bargon CA, de Blok CJM, Ket JCF, Ritt M, Niessen FB. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71 (9):e29-e48.
4. Tandon VJ, DeLong MR, Ballard TN, Clemens MW, Brandt KE, Kenkel JM, et al. Evolving Trends in Textured Implant Use for Cosmetic Augmentation in the United States. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142 (6):1456-61.
5. Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Rodríguez-Olivares E, Iribarren-Moreno R, Contreras-Bulnes L, Vallarta-Rodríguez A, et al. Breast Implant and Anaplastic Large Cell Lymphoma Meta-Analysis. *J Invest Surg.* 2017;30 (1):56-65.
6. Maxwell G, Hartley R. Breast augmentation. In: Mathes S, editor. *Plastic surgery.* 6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 1-33.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183 (6):788-824.
8. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134 (2):136-51.
9. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171 (9):1040-7.
10. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE, Jr., Noble PW, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31 (3):198-205.
11. Marijic P, Schwarzkopf L, Schwettmann L, Ruhnke T, Trudzinski F, Kreuter M. Pirfenidone vs. nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *Respir Res.* 2021;22 (1):268.

12. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377 (9779):1760-9.
13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370 (22):2071-82.
14. Zele DV, Heymans O. Breast Implants A Review. *Acta Chirurgica Belgica*. 2004;104 (2):158-65.
15. Breitbart AS, Ablaza VJ. Implant Materials. In: Grabb and Smith (Ed.) *Plastic Surgery. General*, Chapter 4.: Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia, PA; 1997. p. 39-46
16. Oymak O. Meme protezleri ve silikon. Giriş, silikonun kimyası, protez çeşitleri, kapsül. 1992. 9-11, 5-23, 31-47, 65-77 p.
17. Flood J, Hobar PC. Implantation: Bone, cartilage and alloplastics. *Selected Readings in Plastic Surgery*. 1995.
18. Derby BM, Codner MA. Textured Silicone Breast Implant Use in Primary Augmentation: Core Data Update and Review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135 (1):113-24.
19. Calobrace MB, Capizzi PJ. The biology and evolution of cohesive gel and shaped implants. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134 (1 Suppl):6s-11s.
20. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134 (1 Suppl):12s-7s.
21. Adams WP, Jr. Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *Clin Plast Surg*. 2009;36 (1):119-26, vii.
22. Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, Slicton A, Maxwell GP. Style 410 highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120 (7 Suppl 1):40s-8s.
23. Cunningham B. The Mentor Study on Contour Profile Gel Silicone MemoryGel Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120 (7 Suppl 1):33s-9s.
24. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A Long-Term Study of Outcomes, Complications, and Patient Satisfaction with Breast Implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;117 (3):757-67.
25. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials*. 2003;24 (6):1101-9.

26. Dolores W, Christian R, Harald N, Hildegunde P, Georg W. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *Journal of Autoimmunity*. 2004;23 (1):81-91.
27. Prantl L, Pöppl N, Horvat N, Heine N, Eisenmann-Klein M. Serologic and Histologic Findings in Patients with Capsular Contracture After Breast Augmentation with Smooth Silicone Gel Implants: Is Serum Hyaluronan a Potential Predictor? *Aesthetic Plastic Surgery*. 2005;29 (6):510-8.
28. Blount AL, Martin MD, Lineberry KD, Kettaneh N, Alfonso DR. Capsular contracture rate in a low-risk population after primary augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J*. 2013;33 (4):516-21.
29. Codner MA, Mejia JD, Locke MB, Mahoney A, Thiels C, Nahai FR, et al. A 15-year experience with primary breast augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127 (3):1300-10.
30. Sevin A, Sevin K, Senen D, Deren O, Adanali G, Erdogan B. Augmentation mammoplasty: retrospective analysis of 210 cases. *Aesthetic Plast Surg*. 2006;30 (6):651-4.
31. Spear SL, Murphy DK. Natrelle round silicone breast implants: Core Study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133 (6):1354-61.
32. Stevens WG, Nahabedian MY, Calobrace MB, Harrington JL, Capizzi PJ, Cohen R, et al. Risk factor analysis for capsular contracture: a 5-year Sientra study analysis using round, smooth, and textured implants for breast augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132 (5):1115-23.
33. Stutman RL, Codner M, Mahoney A, Amei A. Comparison of breast augmentation incisions and common complications. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36 (5):1096-104.
34. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32 (2):303-6.
35. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Arch Plast Surg*. 2015;42 (5):532-43.
36. Spear SL, Baker JL, Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96 (5):1119-23; discussion 24.
37. 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.
38. Prantl L, Angele P, Schreml S, Ulrich D, Pöppl N, Eisenmann-Klein M. Determination of serum fibrosis indexes in patients with capsular contracture after augmentation with smooth silicone gel implants. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118 (1):224-9.

39. Brazin J, Malliaris S, Groh B, Mehrara B, Hidalgo D, Otterburn D, et al. Mast cells in the periprosthetic breast capsule. *Aesthetic Plast Surg.* 2014;38 (3):592-601.
40. Isenberg JS. Time spent before the mast: an emerging role for mast cells in prosthetic breast implant capsule formation. *Aesthetic Plast Surg.* 2014;38 (4):815-6.
41. Bui JM, Perry T, Ren CD, Nofrey B, Teitelbaum S, Van Epps DE. Histological Characterization of Human Breast Implant Capsules. *Aesthetic Plastic Surgery.* 2015;39 (3):306-15.
42. Katzel EB, Koltz PF, Tierney R, Williams JP, Awad HA, O'Keefe RJ, et al. The impact of Smad3 loss of function on TGF- β signaling and radiation-induced capsular contracture. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127 (6):2263-9.
43. 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):308-15.
44. Zimman OA, Toblli J, Stella I, Ferder M, Ferder L, Inserra F. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120 (7):2025-33.
45. Marques M, Brown SA, Cordeiro ND, Rodrigues-Pereira P, Cobrado ML, Morales-Helguera A, et al. Effects of fibrin, thrombin, and blood on breast capsule formation in a preclinical model. *Aesthet Surg J.* 2011;31 (3):302-9.
46. 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.
47. Galdiero M, Larocca F, Iovene MR, Francesca M, Pieretti G, D'Orlando V, et al. Microbial Evaluation in Capsular Contracture of Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141 (1):23-30.
48. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117 (3):757-67; discussion 68-72.
49. Pajkos A, Deva AK, Vickery K, Cope C, Chang L, Cossart YE. Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111 (5):1605-11.
50. Snell L, Brown M. Breast Implant Capsules and Subclinical Infection. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2009;124 (4S):38.
51. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126 (3):835-42.

52. Tran NV, Del Pozo JL, Petty PM, Johnson CH, Walsh MF, Bite U, et al. Bacteria on Breast Implants Are Associated with Capsular Contracture. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;124 (4S):38-9.
53. Arciola CR, Campoccia D, Speziale P, Montanaro L, Costerton JW. Biofilm formation in *Staphylococcus* implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials*. 2012;33 (26):5967-82.
54. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs*. 2005;28 (11):1062-8.
55. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2 (2):95-108.
56. Rosan B, Lamont RJ. Dental plaque formation. *Microbes Infect*. 2000;2 (13):1599-607.
57. Dobke MK, Svahn JK, Vastine VL, Landon BN, Stein PC, Parsons CL. Characterization of microbial presence at the surface of silicone mammary implants. *Ann Plast Surg*. 1995;34 (6):563-9; discussion 70-1.
58. Schreml S, Heine N, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Bacterial colonization is of major relevance for high-grade capsular contracture after augmentation mammoplasty. *Ann Plast Surg*. 2007;59 (2):126-30.
59. Marques M, Brown SA, Cordeiro ND, Rodrigues-Pereira P, Cobrado ML, Morales-Helguera A, et al. Effects of coagulase-negative staphylococci and fibrin on breast capsule formation in a rabbit model. *Aesthet Surg J*. 2011;31 (4):420-8.
60. Del Pozo JL, Tran NV, Petty PM, Johnson CH, Walsh MF, Bite U, et al. Pilot study of association of bacteria on breast implants with capsular contracture. *J Clin Microbiol*. 2009;47 (5):1333-7.
61. Washer LL, Gutowski K. Breast implant infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26 (1):111-25.
62. Shah Z, Lehman JA, Jr., Tan J. Does infection play a role in breast capsular contracture? *Plast Reconstr Surg*. 1981;68 (1):34-42.
63. Virden CP, Dobke MK, Stein P, Parsons CL, Frank DH. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 1992;16 (2):173-9.
64. Baker JL, Jr., Chandler ML, LeVier RR. Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants. *Plast Reconstr Surg*. 1981;68 (6):905-12.

65. Mladick RA. Significance of *Staphylococcus epidermidis* causing subclinical infection. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115 (5):1426-7; author reply 7-8.
66. Pittet B, Montandon D, Pittet D. Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis*. 2005;5 (2):94-106.
67. Rouault TA. Microbiology. Pathogenic bacteria prefer heme. *Science*. 2004;305 (5690):1577-8.
68. Swanson E. Open Capsulotomy: An Effective but Overlooked Treatment for Capsular Contracture after Breast Augmentation. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2016;4 (10):e1096-e.
69. Mladick RA. "No-touch" submuscular saline breast augmentation technique. *Aesthetic Plast Surg*. 1993;17 (3):183-92.
70. Wixtrom RN, Stutman RL, Burke RM, Mahoney AK, Codner MA. Risk of Breast Implant Bacterial Contamination From Endogenous Breast Flora, Prevention With Nipple Shields, and Implications for Biofilm Formation. *Aesthetic Surgery Journal*. 2012;32 (8):956-63.
71. Burkhardt BR, Dempsey PD, Schnur PL, Tofield JJ. Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg*. 1986;77 (6):919-32.
72. Yalanis GC, Liu E-W, Cheng H-T. Efficacy and Safety of Povidone-Iodine Irrigation in Reducing the Risk of Capsular Contracture in Aesthetic Breast Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136 (4):687-98.
73. Adams WP, Jr., Conner WC, Barton FE, Jr., Rohrich RJ. Optimizing breast-pocket irrigation: the post-betadine era. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107 (6):1596-601.
74. Arad E, Navon-Venezia S, Gur E, Kuzmenko B, Glick R, Frenkiel-Krispin D, et al. Novel rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected silicone breast implants: a study of biofilm pathogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131 (2):205-14.
75. Gylbert L, Asplund O, Berggren A, Jurell G, Ransjö U, Ostrup L. Preoperative antibiotics and capsular contracture in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1990;86 (2):260-7; discussion 8-9.
76. Drinane JJ, Bergman RS, Folkers BL, Kortess MJ. Revisiting Triple Antibiotic Irrigation of Breast Implant Pockets: A Placebo-controlled Single Practice Cohort Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1 (7):e55.
77. Steiert AE, Boyce M, Sorg H. Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies. *Med Devices (Auckl)*. 2013;6:211-8.

78. Bastos EM, Sabino Neto M, Garcia EB, Veiga DF, Han YA, Denadai R, et al. Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. *Acta Cir Bras.* 2012;27 (1):1-6.
79. Spano A, Palmieri B, Taidelli TP, Nava MB. Reduction of capsular thickness around silicone breast implants by zafirlukast in rats. *Eur Surg Res.* 2008;41 (1):8-14.
80. Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y, Pavicic T, Ruzicka T, Schaubert J. Botulinum toxin A for the treatment of keloids. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25 (6):313-8.
81. Uyesugi B, Lippincott B, Dave S. Treatment of a painful keloid with botulinum toxin type A. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89 (2):153-5.
82. Xiaoxue W, Xi C, Zhibo X. Effects of botulinum toxin type A on expression of genes in keloid fibroblasts. *Aesthet Surg J.* 2014;34 (1):154-9.
83. Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61 (9):1128-9.
84. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124 (5):275e-7e.
85. Kim YS, Hong JW, Yoon JH, Hwang YS, Roh TS, Rah DK. Botulinum toxin A affects early capsule formation around silicone implants in a rat model. *Ann Plast Surg.* 2015;74 (4):488-95.
86. Lee SD, Yi MH, Kim DW, Lee Y, Choi Y, Oh SH. The effect of botulinum neurotoxin type A on capsule formation around silicone implants: the in vivo and in vitro study. *Int Wound J.* 2016;13 (1):65-71.
87. Lew DH, Yoon JH, Hong JW, Tark KC. Efficacy of antiadhesion barrier solution on periimplant capsule formation in a white rat model. *Ann Plast Surg.* 2010;65 (2):254-8.
88. Adamali HI, Maher TM. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:261-72.
89. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci.* 2014;58:13-9.
90. Cain WC, Stuart RW, Lefkowitz DL, Starnes JD, Margolin S, Lefkowitz SS. Inhibition of tumor necrosis factor and subsequent endotoxin shock by pirfenidone. *Int J Immunopharmacol.* 1998;20 (12):685-95.
91. Carter NJ. Pirfenidone: in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs.* 2011;71 (13):1721-32.

92. Iyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation. *Inflammation*. 2000;24 (5):477-91.
93. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol*. 2002;446 (1-3):177-85.
94. Oku H, Nakazato H, Horikawa T, Tsuruta Y, Suzuki R. Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha, enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. *Eur J Pharmacol*. 2002;446 (1-3):167-76.
95. Song X, Yu W, Guo F. Pirfenidone suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis and periostin expression in rats. *Exp Ther Med*. 2018;16 (3):1800-6.
96. Bayhan Z, Zeren S, Kocak FE, Kocak C, Akcılar R, Kargı E, et al. Antiadhesive and anti-inflammatory effects of pirfenidone in postoperative intra-abdominal adhesion in an experimental rat model. *J Surg Res*. 2016;201 (2):348-55.
97. Hasdemir PS, Ozkut M, Guvenal T, Uner MA, Calik E, Koltan SO, et al. Effect of Pirfenidone on Vascular Proliferation, Inflammation and Fibrosis in an Abdominal Adhesion Rat Model. *J Invest Surg*. 2017;30 (1):26-32.
98. Cinar O, Bolat MS, Erdem S, Kaymaz E, Demirkiran ED, Girgin R, et al. The effect of an antifibrotic agent, pirfenidone, on penile erectile function in an experimental rat model of ischemic priapism. *Int J Impot Res*. 2020;32 (2):232-8.
99. Satish L, Evdokiou A, Geletu E, Hahn JM, Supp DM. Pirfenidone inhibits epithelial-mesenchymal transition in keloid keratinocytes. *Burns Trauma*. 2020;8:tkz007.
100. Al-Bayati MA, Xie Y, Mohr FC, Margolin SB, Giri SN. Effect of pirfenidone against vanadate-induced kidney fibrosis in rats. *Biochem Pharmacol*. 2002;64 (3):517-25.
101. Zhou C, Liu F, Gallo PH, Baratz ME, Kathju S, Satish L. Anti-fibrotic action of pirfenidone in Dupuytren's disease-derived fibroblasts. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17 (1):469.
102. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, Rincón AR, Armendáriz-Borunda J. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32 (1):32-40.
103. Yaşar Z, Çetinkaya E. İdiopatik pulmoner fibroziste güncel tedavi yaklaşımı. *Tüberküloz ve Toraks*. 2015;63 (4):278-90.
104. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159 (4 Pt 1):1061-9.

105. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE, Jr., Leff JA, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19 (5):740-7.
106. Chaudhuri N, Duck A, Frank R, Holme J, Leonard C. Real world experiences: pirfenidone is well tolerated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014;108 (1):224-6.
107. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment. *Respiration*. 2017;93 (5):363-78.
108. Use CfMPfH. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London, UK: European Medicines Agency. 2006.
109. Saito S, Alkhatib A, Kolls JK, Kondoh Y, Lasky JA. Pharmacotherapy and adjunctive treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *J Thorac Dis*. 2019;11 (Suppl 14):S1740-s54.
110. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45 (5):1434-45.
111. Varone F, Sgalla G, Iovene B, Bruni T, Richeldi L. Nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19 (2):167-75.
112. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J*. 2010;35 (3):496-504.
113. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349 (2):209-20.
114. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2019;54 (3).
115. Lin X, Wen J, Liu R, Gao W, Qu B, Yu M. Nintedanib inhibits TGF- β -induced myofibroblast transdifferentiation in human Tenon's fibroblasts. *Mol Vis*. 2018;24:789-800.
116. Gad ES, Salama AAA, El-Shafie MF, Arafa HMM, Abdelsalam RM, Khattab M. The Anti-fibrotic and Anti-inflammatory Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Nintedanib in Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Rats. *Inflammation*. 2020;43 (1):123-34.
117. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9 (Suppl 1):179-85.

118. Milger K, Kneidinger N, Neurohr C, Reichenberger F, Behr J. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur Respir J.* 2015;46 (4):1217-21.
119. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21 (5):479-89.
120. Ingelheim B. OFEV (nintedanib) US Prescribing Information. September; 2019.
121. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/022535Orig1s000PharmR.pdf: Food and drug administration. Pharmacology/Toxicology NDA review and evaluation ESBRIET (Pirfenidone).; 2014.
122. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *European Journal of Pharmacology.* 2008;590 (1):400-8.
123. Schaefer CJ, Ruhmundt DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev.* 2011;20 (120):85-97.
124. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000PharmR.pdf: Food and drug administration. Pharmacology/Toxicology NDA/BLA review and evaluation OVEF (nintedanib).; 2014.
125. Baily J, Serrano OP, Marsden A, Briggs M, Love I, Madden S, et al. Pharmacokinetics and Efficacy of Nintedanib in a Repetitive Bleomycin Challenge Model of Rat Lung Fibrosis. C65 DIFFUSE PARENCHYMAL LUNG DISEASES: BASIC AND CLINICAL STUDIES. p. A5424-A.
126. Pittelli MG, Pitozzi V, Caruso P, Bonatti M, Aquino G, Biagetti M, et al. Effect of Nintedanib in a rat model of lung fibrosis induced by single or double bleomycin administration. *European Respiratory Journal.* 2017;50 (suppl 61):PA2956.
127. Fu Y, Gong T, Tsao J, Sang M, Zhao H, Zhang X, et al. Nintedanib, a multitarget tyrosine kinase inhibitor, suppresses postoperative peritoneal adhesion formation in a rat model. *Surgery.* 2021;170 (3):806-12.
128. Lin T, Gong L. Inhibition of lymphangiogenesis in vitro and in vivo by the multikinase inhibitor nintedanib. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1147-58.
129. Tsutsumi T, Nagaoka T, Yoshida T, Wang L, Kuriyama S, Suzuki Y, et al. Nintedanib ameliorates experimental pulmonary arterial hypertension via inhibition of endothelial mesenchymal transition and smooth muscle cell proliferation. *PLoS One.* 2019;14 (7):e0214697.

130. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT, editors. Foreign body reaction to biomaterials. Seminars in immunology; 2008: Elsevier.
131. Lossing C, Hansson HA. Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91 (7):1277-86.
132. Vieira VJ, d'Acampora AJ, Marcos ABW, Di Giunta G, de Vasconcellos ZAA, Bins-Ely J, et al. Vascular endothelial growth factor overexpression positively modulates the characteristics of periprosthetic tissue of polyurethane-coated silicone breast implant in rats. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126 (6):1899-910.
133. Wells AF, Daniels S, Gunasekaran S, Wells KE. Local increase in hyaluronic acid and interleukin-2 in the capsules surrounding silicone breast implants. *Ann Plast Surg.* 1994;33 (1):1-5.
134. Santibañez Juan F, Quintanilla M, Bernabeu C. TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Science.* 2011;121 (6):233-51.
135. Kuhn A, Singh S, Smith PD, Ko F, Falcone R, Lyle WG, et al. Periprosthetic breast capsules contain the fibrogenic cytokines TGF-beta1 and TGF-beta2, suggesting possible new treatment approaches. *Ann Plast Surg.* 2000;44 (4):387-91.
136. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöpl N, Eisenmann-Klein M, Schwarze H, et al. Clinical and Morphological Conditions in Capsular Contracture Formed around Silicone Breast Implants. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2007;120 (1).
137. 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):306-15.
138. Noskovicova N, Hinz B, Pakshir P. Implant Fibrosis and the Underappreciated Role of Myofibroblasts in the Foreign Body Reaction. *Cells.* 2021;10 (7).
139. Hwang K, Sim HB, Huan F, Kim DJ. Myofibroblasts and capsular tissue tension in breast capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34 (6):716-21.
140. Moreira M, Fagundes DJ, de Jesus Simões M, Taha MO, Perez LM, 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):417-25.
141. de Bakker E, van den Broek LJ, Ritt M, Gibbs S, Niessen FB. The Histological Composition of Capsular Contracture Focussed on the Inner Layer of the Capsule: An Intra-Donor Baker-I Versus Baker-IV Comparison. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42 (6):1485-91.

142. Prantl L, Pöppel N, Horvat N, Heine N, Eisenmann-Klein M. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: is serum hyaluronan a potential predictor? *Aesthetic Plast Surg.* 2005;29 (6):510-8.
143. Kang SH, Sutthiwanjampa C, Heo CY, Kim WS, Lee SH, Park H. Current Approaches Including Novel Nano/Microtechniques to Reduce Silicone Implant-Induced Contracture with Adverse Immune Responses. *Int J Mol Sci.* 2018;19 (4).
144. Liu SH, Yang RS, al-Shaikh R, Lane JM. Collagen in tendon, ligament, and bone healing. A current review. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 (318):265-78.
145. Romanic AM, Adachi E, Kadler KE, Hojima Y, Prockop DJ. Copolymerization of pNcollagen III and collagen I. pNcollagen III decreases the rate of incorporation of collagen I into fibrils, the amount of collagen I incorporated, and the diameter of the fibrils formed. *J Biol Chem.* 1991;266 (19):12703-9.
146. Volk SW, Wang Y, Mauldin EA, Liechty KW, Adams SL. Diminished type III collagen promotes myofibroblast differentiation and increases scar deposition in cutaneous wound healing. *Cells Tissues Organs.* 2011;194 (1):25-37.
147. Patrick Abergel R, Pizzurro D, Meeker CA, Lask G, Matsuoka LY, Minor RR, et al. Biochemical Composition of the Connective Tissue in Keloids and Analysis of Collagen Metabolism in Keloid Fibroblast Cultures. *Journal of Investigative Dermatology.* 1985;84 (5):384-90.
148. Friedman DW, Boyd CD, Mackenzie JW, Norton P, Olson RM, Deak SB. Regulation of Collagen Gene Expression in Keloids and Hypertrophic Scars. *Journal of Surgical Research.* 1993;55 (2):214-22.
149. Knüppel L, Ishikawa Y, Aichler M, Heinzelmann K, Hatz R, Behr J, et al. A Novel Antifibrotic Mechanism of Nintedanib and Pirfenidone. Inhibition of Collagen Fibril Assembly. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57 (1):77-90.
150. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, Muñoz-Valle JF, Lucano-Landeros S, Guerrero Santos J, et al. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: association of TGF- β polymorphisms. *Ann Plast Surg.* 2013;70 (1):16-22.

10. EKLER

