



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİTANYUM KAPLI POLİPROPİLEN MESH
KULLANIMININ RADYOTERAPİ GÖREN İMPLANT
ETRAFINDAKİ KAPSÜL ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alperen TEKİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Serhan TUNCER

ANKARA

2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

TİTANYUM KAPLI POLİPROPİLEN MESH
KULLANIMININ RADYOTERAPİ GÖREN İMPLANT
ETRAFINDAKİ KAPSÜL ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alperen TEKİN

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Serhan TUNCER

Bu tez, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2018-15
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2018

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İmplant Materyalleri	4
2.2. İmplant Materyali Olarak Polimer Ailesinden Silikon	6
2.3. Meme Rekonstrüksiyonunda Destek Materyalleri	8
2.3.1. Meme Rekonstrüksiyonu için Titanyum Kaplı Polipropilen Mesh	9
2.4. Kapsül Formasyonu ve Kontraktürü	11
2.4.1. Kapsül Kontraktürü Nedenleri	13
2.4.1.1. Silikon ve Kapsül Kontraktürü	13
2.4.1.2. İmplant Yerleşimi ve Kapsül Kontraktürü	14
2.4.1.3. İmplant Yüzeyi ve Kapsül Kontraktürü	14
2.4.1.4. Bakteriyel Kolonizasyon ve Kapsül Kontraktürü	15
2.4.2. Kapsülün Histolojik Özellikleri:	15
2.4.3. Kapsül Kontraktürü Oluşumunu Önleme ve Tedavi:	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Gruplar ve Açıklamaları	19
3.2. Cerrahi Prosedür	21
3.3. Kapsül Dokusunun histolojik yöntem ile değerlendirilmesi	30
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Makroskobik Bulgular	32
4.2. Histolojik Bulgular	34
4.3. Histolojik Bulguların İstatistiksel Analizi	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
6. ÖZET	66
7. SUMMARY	68
8. KAYNAKLAR	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve en sık mortaliteye sahip olan maligniteler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Çeşitli tedavi prosedürleri olmasına rağmen, rutin kontrolünü aksatan kadınlar genelde ileri evre meme kanseri safhasında tanı almaktadırlar. Bundan dolayı, günümüzde, total mastektomi hala tedavi prosedürlerinin vazgeçilmez unsuru olarak yerini korumaktadır. Mastektomi sonrası meme onarımı, hastaların beden ve ruhen iyilik hallerini sağlamaktadır. Bundan dolayı hastalar tarafından yüksek oranda talep görmektedir. Mastektomi sonrası meme onarımı seçeneklerini 4 ana başlık altında toplayacak olursak;

1. İmplant temelli meme rekonstrüksiyonu (sadece implant veya doku genişletici sonrası implant),
2. Serbest ya da pediküllü öz doku aktarımı ile meme rekonstrüksiyonu,
3. Doku aktarımının implant ile birlikte kombine edildiği meme rekonstrüksiyonu,
4. Yağ greftiyle yapılan meme rekonstrüksiyonu şeklinde sınıflandırabiliriz.

Ancak yağ greft uygulamaları daha çok postoperatif düzensizlik ve asimetrisi gidermek için kullanılmaktadır (1).

İmplant ile gerçekleştirilen meme onarımı sonrasında implant etrafında kapsül adı verilen fibrotik bir doku oluşmaktadır. Bu doku zaman içerisinde çeşitli sebeplerle kalınlaşarak memede şekil değişikliğine, sertliğe, ağrıya ve kötü estetik sonuçlara sebep olabilmektedir. Bu durum klinikte kapsül kontraktürü olarak adlandırılmaktadır. Kapsül kontraktürü oluşumunun nedenlerini açıklamak için silikon jel moleküllerin protez kılıfını aşarak protez etrafındaki alana göç etmesi,

yabancı cisim reaksiyonu, otoimmün bağ doku hastalıkları, kapsül oluşumuna genetik yatkınlık, implantların yüzey karakteristikleri, hematoma gibi birçok sebep ortaya konmuş ancak kesin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (2, 3). Ayrıca bu kalınlaşma ek cerrahi prosedürlere sebep olduğundan dolayı hem hastanın hastanede kalma sürecini hemde tedavi maliyetini arttırmaktadır. Kapsül kontraktürü, adjuvan tedavi olarak radyoterapi uygulanan hastalarda daha sık oluşmaktadır. Meme büyütme sonrası görülme oranı %4-%60 arasında değişmektedir (4, 5).

Polipropilen meshler göğüs cerrahisi, genel cerrahi gibi bölümlerce çeşitli endikasyonlar çerçevesi içerisinde kullanılmaktadır. Ancak titanyum kaplı polipropilen meshler (TKPM) yan etkileri daha az olduğu ve izole olarak polipropilen meshlerden daha az fibrozis yaptığı için plastik cerrahi tarafından özellikle meme rekonstrüksiyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Rekonstrüksiyonda kullanılan protezin ekspozisyonunun azaltılması için -özellikle radyoterapi alan hastalarda- muhakkak kas altına konulması gerekir. Ancak protezin tamamının kas altına konulması hem kasın hem de protezin anatomik yapısı gereği mümkün olmadığından, protezin kas altında kalmayan kısmının sentetik meshler ya da biyolojik materyallerle desteklenmesi son yıllarda otoriteler tarafından sıkça kabul gören yöntemler arasında yer almaktadır. Güvenilir olması, kolay ulaşılabilmesi, daha az maliyetli olması gibi sebeplerden dolayı titanyum kaplı polipropilen meshler sıklıkla kullanılmaktadır ancak radyoterapi verilen olgularda titanyum kaplı polipropilen mesh ile desteklenen protezin oluşturduğu kapsüle, titanyum kaplı polipropilen meshin etkisini ortaya koyan herhangi bir deneysel ve klinik çalışma yayınlanmamıştır.

Hipotez: Son yıllarda TKPM'lerin, meme rekonstrüksiyonunda, cerrahlar tarafından yaygın olarak kabul görmüş materyaller arasında yer almasının en önemli sebeplerinden biri kullanımının kolay oluşudur. Bu durum, polipropilen mesh'in titanyum ile kaplanması sonucunda biyointegrasyonunun artmasına rağmen bükülebilirliğinin (fleksibilite) azalmamasından kaynaklanmaktadır (6).

TKPM ile yapılan sınırlı sayıda deneysel ve klinik çalışmalar bizlere bazı veriler sunmaktadır. Domuzlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada TKPM'in apoptoz ve proliferasyon gibi hücrel reaksiyonlara diğer mesh türlerine nazaran daha az reaktif etkisi olduğu gözlenmiştir (7). Düşük molekül ağırlıklı olan TKPM'in biyouyumluluğu ve biyointegrasyonunun çok iyi olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır(8).

İki aşamalı yapılan meme rekonstrüksiyonun ikinci aşamasında, doku genişletici çıkarılmadan önce yapılan fizik muayene değerlendirmesinde, estetik kriterler açısından kabul edilebilir bir sonuç yakalandığı, meshin neredeyse hiç palpe edilemediği görülmüştür. Vaka esnasında da, kapsül dokusu makroskobik olarak değerlendirildiğinde meshin, çevre dokuya çok iyi entegre olduğu görülmüştür. Mikroskobik değerlendirmede ise TKPM etrafında yeniden damarlanmanın ve kapiller damar göçünün oldukça arttığı gözlemlenmiştir (9).

Cilt koruyucu ya da nipple areola koruyucu mastektomi sonrası yapılan iki aşamalı rekonstrüksiyonun ikinci aşaması esnasında, doku genişletici sayesinde oluşturulan cep, protez ebatlarından bir miktar daha geniş olmaktadır. Bundan dolayı pektoral kasın retraksiyonunu önlemek, implantın özellikle kaudolateral yerdeğiştirmesine (malpozisyonuna) engel olmak, bottoming out deformitesini önüne geçmek ve meme altı oluşunu belirlemek için kullanımı olumlu sonuçlar vermiştir.

Ayrıca protezin tamamen kasla kapatıldığı rekonstrüksiyonlara göre morbiditeyi de önemli ölçüde azaltmaktadır. Maliyet açısından da özellikle biyolojik meshlere nazaran çok daha hesaplı bir rekonstrüksiyon seçeneği sunmaktadır (10).

Dietrich M. ve arkadaşlarının hastaları 2 gruba ayırarak yaptığı çalışmada birinci grup, protezin TKPM ile desteklendiği ikinci grup ise TKPM ile desteklenmeyip sadece implant kullanılarak cerrahisi yapılan gruptur. Bu iki grubun kapsül kontraktürleri karşılaştırıldığında TKPM kullanılmadan gerçekleştirilen implant temelli meme rekonstrüksiyonu vakalarının kapsül kontraktürü yüzdeleri, TKPM kullanılan gruba göre oransal olarak daha fazla olduğu görülmüştür (11).

Çalışmamızın amacı, yukarıdaki bilgiler ışığında TKPM kullanımının, RT sebebiyle meydana gelen kapsüler kontraktür yatkınlığını azaltabileceği öngörülmüş ve değerli bilgiler elde edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmplant Materyalleri

Plastik cerrahi uygulamalarında otojen dokuların kullanımı genellikle ilk seçenektir. Bildirilen ilk başarılı meme büyütme işlemi, 1895 yılında Czerny'nin gerçekleştirdiği parsiyel mastektomi yapılmış kadının sırtındaki lipom dokusunun, deforme olmuş meme dokusuna transfer edilmesidir(12). Daha sonraki yıllarda ise yine otolog lokal dermal yağ flepleri , omentum dokusu meme büyütme amacıyla kullanılmıştır(13).

Tıbbın birçok alanında implant materyalleri kullanılmaktadır. Yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilme ihtimali olduğundan kaynaklı uygun, iyi kanlanan bir cebe yerleştirilmesi en sağlıklı sonucu verecektir. Örneğin hastanın radyoterapi

hikayesinin olması, çevresel dokularda ciddi kanlanma azlığı ve implant üzerinde yeterli desteğe sahip bir yumuşak doku örtüsünün olmamasıyla sonuçlanmaktadır. İmplant için istenilen şartlarda cep oluşturulamaması, bazı klinik durumlarda implantın cildi delip açığa çıkmasına ve enfeksiyon gibi komplikasyonların oluşmasına neden olmaktadır. Bu durumlarda hastanın kendi öz dokusuyla yapılacak işlemler öncelik kazanmaktadır. Bunun yanında donör sahanın olmaması, ameliyat süresinin ve morbiditesini az olması, rezorbsiyona daha az uğramaları gibi özelliklerinden dolayı bazı seçilmiş vakalarda ve özel koşullarda implant materyalleri, hastanın öz dokusuna nazaran daha üstün olabilmektedir(14).

İmplant materyallerinin tıpta kullanımı 5000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. İnkâ öncülerinin kafatasındaki kemik eksikliklerini onarmak için altın ve gümüş plakalar kullandıkları görülmüştür(15).

İdeal implant, yabancı cisim reaksiyonu az, kolay şekil verilebilen ve bu şeklini muhafaza edebilen, doku iyileşmesine engel olmadığı gibi alerjik ya da karsinogenik olmayan, travmalara dayanıklı, biyouyumlu ve maliyet açısından uygun olmalıdır(16, 17).

İmplantlar kimyasal yapılarına göre 5 alt grupta;

1. Metaller
2. Polimerler
3. Seramikler
4. Yapıştırıcılar
5. Biyolojik materyaller

2.2. İmplant Materyali Olarak Polimer Ailesinden Silikon

Estetik ve rekonstrüksiyon amaçlı kullanılan meme implantları, silisyum (Si) ve oksijen (O) moleküllerinin belli sırayla yerleşimi ile oluşan bir polimer üyesidir. Tıpta kullanılan ve en tepkimesiz biyomateryaller arasında gösterilen Poli-dimetilsilakson (PDMS) ise silikon yapısında iki metil yan bağı içeren ve tıbbi amaçlı kullanılan silikon polimeridir. Jelin kendine özgü özellikleri, kullanılan PDMS'in ağırlık ve uzunluğuna göre şekillenir.

PDMS molekül ağırlığına göre düşük molekül ağırlıklı (<30 monomer) ve yüksek molekül ağırlıklı (> 30 monomer) olmak üzere 2 grupta incelenebilir. Düşük molekül ağırlıklı PDMS daha akışkan bir tavır sergilerken, yüksek molekül ağırlıklı PDMS daha sert kıvamda olmaktadır.

Meme rekonstrüksiyonu ve estetiğinde kullanılan silikonlar, hidroksilasyon evresinden geçerler ve metil yan bağları (-CH₃) yerlerini vinil yan bağlarına (CH=CH₂) bırakırlar. Daha sonra bu zincirler çapraz bağ yapar.

Silikon meme implantlarının dış kabukları (Shell) amorf, kristal yapıda olmayan, silis dolgusu ile güçlendirilmiş tamamiyle polimerize silikondan yapılmaktadır (7).

1961 yılında Uchida memeye büyütme amacıyla, memeye sıvı silikon enjeksiyonunu gerçekleştirmiştir. Ancak takibinde kronik inflamasyonun, memede yağ ve cilt nekrozlarının sık görülmesi ve yüksek mortaliteye neden olmasından dolayı memeye sıvı silikon enjeksiyonu terkedilmiştir (18).

Meme implantlarının cerrahi evrimsel süreci, silikon elastomer kabuğun çevrelediği bir alan içerisine salın ya da silikon jelin yerleştirildiği, 2 tabakadan oluşan bir implant üretimiyle başlamıştır

Cronin ve Brauer'in kalın ve düz yüzeyli (smooth) bir kılıfa (shell) sahip, orta visköz akışkanlıkta jel içeren, anatomik şekilli (teardrop), arka kısmında dakron sabitleme yamaları bulunan implantları 1. Nesil implant olarak bilinmektedir (1962-1970) (19). Ancak bu implantların kapsül kontraktür oranları %30-50 oranında geliştiği gösterilmiştir (20).

İkinci nesil silikon jel implantlar (1970-1982) daha ince silikon kılıf (shell) yapısına sahip, dakron yama içermeyen, birinci nesil implantlardan daha akışkan jel özelliği gösteren, yuvarlak şekilli implantlardır. Bu implantların ince kılıf yapısı, fazla akışkan özellikteki jelin, kılıftan, periprostetik, intrakapsüler alana sızmasına neden olmuştur (bleeding)(21).

İkinci nesil implantlarda yaşanan sıkıntının önüne geçebilme adına üçüncü nesil silikon jel implantların (1982) kılıf kısmı çok tabakalı silikon elastomerler kullanılarak güçlendirilmiş ve permeabilitesi azaltılmıştır (14).

1986 dan itibaren ise dördüncü nesil olarak adlandırılan implant yüzeyi, kapsül kontraktür oranını azaltması amacıyla pürütülenmiş (textured) yuvarlak ve anatomik formları bulunan implantlar kullanıma sunulmuştur (22).

1993 den sonra ise beşinci nesil olarak adlandırılan ve pürütülü yüzeye sahip olmasının yanı sıra içerisindeki jelin kohesivitesi arttırılmış 'formstable' olarak adlandırılan yuvarlak ve anatomik şekilli implantlar kullanılmaya başlanmıştır(23).

2.3. Meme Rekonstrüksiyonunda Destek Materyalleri

Meme rekonstrüksiyonunda, özellikle radyoterapi alan hastalarda protezin tamamının kas altında olması, uygun ebatlarda ve iyi kanlanan bir cebe yerleştirilmesi en güvenilir cerrahi seçenektir. Ancak çoğu zaman böyle bir cep oluşturulması mümkün olmayabilir. Ondan dolayı hem operasyon güvenliğine dair destek amaçlı hem de protez yerdeğiştirmesini (malpozisyonunu) engelleme amaçlı materyaller mevcuttur. Bu materyaller sentetik mesh ve biyolojik materyaller olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Sentetik mesh çeşitlerine örnek verecek olursak emilmeyen, monofilament yapıda, düşük molekül ağırlıklı, dış yüzeyi titanyum kaplı polipropilen mesh(TiLOOP® Bra), sıkı örgülü, kısmi emilebilen, üst kısmı polyglycol acid-caprolactone ile kaplanmış polipropilen mesh(SERAGYN® BR) %40'ı hızlı emilebilen, %60'ı yavaş emilebilen, tamamen emilebilmesine rağmen sentetik olarak üretildiği için sentetik mesh grubundan sayılan polimer yapılı, örgülü mesh (TIGR® Matrix) örnek olarak verilebilir(24).

Biyolojik matriksler ise aynı ya da farklı tür canlılardan elde edilen destek materyalleridir. Bu destek materyallere bazı örnekler verecek olursak;

- Antijenik hücrelerden temizlenmiş domuz kaynaklı asellüler dermal matriks (ADM) (Strattice™),
- DNA ve RNA'sı uzaklaştırılmış, gerim kuvvetini arttırmak için çapraz bağlar oluşturulmuş, domuz türevi kollojen matriks (Permacol™),

- Lipid, beyaz ve kırmızı kan hücrelerinin uzaklaştırılıp geride sadece steril elastin liflerinin bırakıldığı, çapraz bağ oluşturulmadan insan dermisinden üretilen destek materyal (ALLOMAX™),
- Geride kalan genomik materyalin yetersiz bir immün reaksiyon oluşturduğu insan cilt ve cilt altı dokusundan üretilen ve yeniden damarlanmayı (neovaskülarizasyonu) uyaran ADM (Epiflex®),
- Pencereli yapısıyla drenajı kolaylaştıran, Tip 3 kollojenden zengin, fetal sığır dermisinden üretilen ADM (SurgiMend® PRS),
- Kadaverik insan dermisinden üretilen (FlexHD®) destek yapı materyalleri kullanılan biyolojik materyallerden bazılarıdır(24).

2.3.1. Meme Rekonstrüksiyonu için Titanyum Kaplı Polipropilen Mesh

Tıbbi alanda prostetik materyaller ilk olarak 1890 yılında Theodor Billroth tarafından herni onarımı için kullanılmıştır(25). Bu materyallerin kullanımına dair ilk yayın ise 1924 yılında yine Theodor Billroth tarafından yayınlanmıştır(26). Bu zaman zarfında birçok materyal kullanılmış olup enfeksiyon, rejeksiyon ya da rekürrens sebebiyle kullanımlarından vazgeçilmiştir(27). Bu olumsuz sonuçların alınma sebebi cerrahlar tarafından örgülü materyallerin kullanması olarak düşünülmüştür. Dr. Francis Usher bu olumsuz sonuçları ekarte edeceğini düşündüğü naylon, orlon, teflon ve dacron gibi materyallerle çalışmalar yapmış ancak sepsis, rijidite, gerim kuvveti kaybı, yabancı cisim reaksiyonun gibi olumsuz sonuçlarla karşılaşmıştır(28).

1951’de, Gottlieb S. Titanyumu tavşanların ciltaltı dokusuna yerleştirerek yaptığı çalışmada titanyumun önceki materyaller kadar ciddi yabancı cisim reaksiyonlarına sebep olmadığını göstermiştir(29).

Aynı yıl Shaffer ve arkadaşları titanyumun için toksikolojik bir çalışma yapmış ve bunu yayınlamışlardır. Yan etkilerin en aza indirmek için ilk polipropilen meshli materyal olarak, Marlex ismiyle adlandırılan, polipropilen ve yüksek dansiteli polietilenden oluşan mesh kullanılmıştır (30).

Usher ve arkadaşları Ocak 1958’de naylon, orlon, teflon, dacron ve marlex’e yönelik toksikoloji çalışmasını yayınlamış, hemen ardından Aralık ayında da Marlex ile yaptığı insizyonel herni onarımının yayını yapmıştır(28, 31).

Titanyum kaplı polipropilen meshe ait ilk deneysel çalışma 2004 yılında Scheidbach ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır(7). Çalışma domuzlar üzerinde yapılan ekstrapéritoneal herni onarımına yönelik bir çalışmadır. Memede kullanımına yönelik ilk çalışma 2012 yılında Dieterich M. ve arkadaşları tarafından olgu sunumu olarak yapılmıştır(10).

Titanyum kaplı polipropilen meshin meme rekonstrüksiyonlarında en önemli kullanım endikasyonu proteze, özellikle de inframammaryan folda destek sağlamasıdır. Kullanım endikasyonlarına göre farklı özelliklerde titanyum kaplı polipropilen mesh (TKPM) bulunmaktadır. Prepektoral rekonstrüksiyonlar için TiLOOP® Bra Pocket, subpektoral rekonstrüksiyonlar için TiLOOP® Bra, mastopeksi ve meme asimetrisinin düzeltilmesi için ise TiLOOP® Bra MPX kullanılmaktadır. Biz implant temelli meme rekonstrüksiyonunu daha çok subpektoral planda yaptığımız için çalışmamızda TiLOOP® Bra kullanmayı uygun gördük. Yapısal özellikler açısından kullandığımız TiLOOP® Bra ekstra hafif ($16g/cm^2$), por çapı 1mm, 30-50nm ebatlarındadır. TiLOOP® Bra yapısal işlev olarak kas retraksiyonu engeller, kasın mümkün olduğunca işlevini korumasını sağlar, implantın en iyi pozisyonda kalmasına yardımcı olur, implant

malpozisyonunu önler, implant malpozisyonunu engellediği gibi implantın şeklini korumasınada yardımcı olur.

2.4. Kapsül Formasyonu ve Kontraktürü

İnsan vücuduna dışardan implante edilen her madde için savunma mekanizması olarak iki yol vardır. Birincisi yabancı maddeyi dışarı atmaya çalışmak (rejeksiyon), ikincisi ise; şayet yabancı maddeyi dışarı atamıyorsa yabancı maddenin etrafında kapsül adı verilen koruma amaçlı bir kılıf oluşturmaktır. İmplantasyonun erken 3-4 haftalık süreci, fagositoz kapasitesi yüksek, lizozom muhteviyatı fazla makrofajlardan ve multinükleer dev hücrelerden oluşan reaktif inflamatuvar faz olarak adlandırılır(32). Bu süreçte fibroblastlar nispeten daha az olmakla birlikte sıfır seviyesinde değildir. Fibroblastların az olması sebebiyle kollojen üretimi minimaldir. Bu süreçte asıl amaç yabancı cisim yıkıma uğratmak ve vücuttan atılımını sağlamaktır. Şayet implante edilen materyal yıkıma uğratılmayacak türden bir materyalse makrofajlar lizozomal etkinliklerini azaltılarak fibroblast proliferasyonunu artırmak için uygun mediyatörler üretmeye başlar. Yaklaşık olarak 6 ay boyunca üretilen kollojenler paralel demetler haline getirilir ve kapsül formasyonu oluşturulur. Koruma mekanizması ile oluşturulan kapsül nihai halini aldığı anda ise materyalin insan dokusuna teması engellenmiş olur.

Vücut yine koruma amaçlı olarak zamanla yabancı cisim temas yüzey alanını küçültmek amacıyla kapsül dokusu içerisinde bulunan myofibroblastların rol oynadığı ve kollajen liflerin kısılması ile sonuçlanan bir sürece girer. Kollojen lifler bu süreçte içerdeki yabancı cismin şekil değiştirebilme derecesine bağlı olmakla beraber, cismin şeklinin değişmesine neden olabilecek kadar kontraksiyona uğrayabilmektedir. Eğer kontraktıl kuvvetler yeteri kadar kuvvetli ise implantta şekil

değişikliğine, sert ve ağırlı meme dokusu oluşmasına sebep olur. Bu durum klinik olarak kapsül kontraktürü şeklinde adlandırılmaktadır (33).

Baker'ın 1975 yılında inspeksiyon, palpasyon ve ağrı kriterleri göz önüne alarak oluşturduğu, 1995 yılında Spear ile birlikte modifiye ettiği kapsül kontraktürü skorlama skalası mevcuttur (34).

Baker skorlamasına göre;

Grade 1: Meme normal yumuşaklığında, görünümü doğal boyutlarında ve doğal şeklindedir.

Grade 2: Meme dokusu normal kıvamına göre biraz sertleşmiş ancak görünümü doğaldır.

Grade 3: Meme dokusu normal kıvamına göre bariz sertleşmiş olup görünümünde de şekil bozukluğu mevcuttur.

Grade 4: Meme dokusu taş kıvamında olup dokunmakla ağırlıdır, görünümü ileri derecede kontrakte dir.

Baker sınıflandırmasında Grade 1 ve 2 seviyeleri kontrakte olmuş olarak değerlendirilmez iken Grade 3 ve 4 seviyeler kapsül kontraktürü olarak değerlendirilmektedir ve cerrahi prosedür ile düzeltmeye ihtiyaç duyarlar.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) kullanılarak kapsül kalınlık oranları ölçülerek kapsül kontraktürü tanısı konulabilir (35, 36). Zahavi ve ark. yapmış olduğu çalışmada Baker skoru 1 ve 2 için ortalama 1,14 mm, Baker skoru 3 ve 4 için ise 2,39 mm kapsül kalınlığı belirtilmiş ve MRG

değerlendirmesi ile bu değerler Baker skoru 1 ve 2 için 1,39 mm; Baker skoru 3 ve 4 için 2,62 mm olarak bildirilmiştir (37).

Bir diğer kapsül kontraktürü tespit metodu ise memenin kompresyona direncinin ve ne kadar sferik şekil aldığıının ölçülmesidir. Bu amaçla kompresometri, aplanometri ve tonometri cihazları kullanılmaktadır (20).

2.4.1. Kapsül Kontraktürü Nedenleri

Kapsül kontraktürünün sebebi birçok klinik ve deneysel çalışmaya rağmen net olarak ortaya konamamıştır. Literatüre bakıldığı zaman üzerinde durulan faktörler; kullanılan implant materyalin cinsi (filler material), implantın yerleştirildiği cep, implant yüzeyi, biyofilm tabakası ve bakteriyel enfeksiyon olmakla birlikte bu durum bize kapsül kontraktürünün multifaktöryel olduğunu düşündürmektedir (38).

2.4.1.1. Silikon ve Kapsül Kontraktürü

Literatürde yapılmış deneysel çalışmalarda silikon implant ya da salin implant kullanıldığında kapsül kontraktürü açısından anlamlı bir farkın olmadığını vurgulayan çalışmalar olmakla birlikte (39), silikon implantlarda daha yüksek oranda kapsül kontraktürü ortaya çıktığını vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (40-42).

McKinney ve Tresley'nin yaptığı 111 kadın hastanın retrospektif taramasında; silikon jel içeren implantların kapsül kontraktür oranları (baker skoru 3-4) ortalama 10,8 aylık takiplerinde %36, salin implant kullanılan hastaların ortalama 14,5 aylık takiplerinde ise bu oran %24 olarak bulunmuştur (43). Literatürde buna benzer salin implantlarda kapsül kontraktür oranlarının silikon jel implantlara göre daha az olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (44-47).

Silikon jel sızıntısı sebebiyle açığa çıkan mikropartiküllerin, myofibroblastları aşırı derecede uyardığı, bununda ilerleyen dönemlerde kapsül kontraktürüne neden olduğu düşünülmektedir (33, 48-50). Nitekim Chang ve arkadaşlarının, silikon sızıntısı az olan ‘Dow Corning Silastic 2’ implatlar ile konvansiyonel silikon implantları karşılaştırdığı çalışmasında; 56 tane silikon sızıntısı az olan implantta kapsül kontraktürü görülmezken, 50 tane olan konvansiyonel silikon implantların %14’ünde kapsül kontraktürü gelişmiştir (51). Bu bulgular silikon jel sızıntısının kapsül kontraktürü için bir risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir.

2.4.1.2. İmplant Yerleşimi ve Kapsül Kontraktürü

İmplantın submuskuler ya da subglanduler yerleşimli olmasının kapsül kontraktürü açısından bir fark yaratacağı birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır ve birçok çalışmada submuskuler plana yerleştirmenin kapsül kontraktür oranını azalttığı vurgulanmıştır (52-57). Vazquez ve ark. yapmış olduğu klinik retrospektif çalışmada submuskuler yerleşimli 96 implantın %9,4’ünde kapsül kontraktürü gelişmiş, subglanduler yerleşimli 100 implantın ise %58’inde kapsül kontraktürü geliştiği gösterilmiştir (58).

2.4.1.3. İmplant Yüzeyi ve Kapsül Kontraktürü

Günümüzde meme implantları yüzey yapısı olarak 3 başlık altında incelenmektedir; düz yüzeyli silikon (smooth) implant, pürüklü yüzeyli silikon (textured) implant ve poliüretan kaplı implant. Klinikte yapılmış birçok araştırma pürüklü yüzeye sahip implantların, düz yüzeye sahip implantlara göre daha az oranda kapsül kontraktürü oluşturduğunu göstermiştir (38, 59-63).

Ersek, kollajen liflerin düzensiz dizilmesine yol açması sebebiyle pürüklü yüzeyin, kapsül kontraktürünü azalttığını vurgulamıştır (60).

Hakelius ve Ohlsen'in 25 hasta üzerinde toplam 50 implant kullanarak yaptığı çalışmada, bir tarafa düz yüzeyli implant diğer tarafa pürüklü implant yerleştirilmiş(64); ilk 6 haftalık takiplerinde iki grup arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. 12 haftalık takipte pürüklü implantların anlamlı oranda daha yumuşak kıvamlı olduğu belirtilmiş ($p<0,05$), 52 haftalık takiplerinde bu anlamlı farklılığın daha da güçlendiğini gözlenmiş ($p<0,001$), 5 yıllık takibinde ise 17 tane düz yüzeyli (%68) implantın yerine pürüklü implantlar yerleştirildiği belirtilmiştir (62).

2.4.1.4. Bakteriyel Kolonizasyon ve Kapsül Kontraktürü

Biyofilm; ister canlı doku yüzeyine isterse implant gibi medikal materyallerin yüzeyine tutunarak çoğalan mikrobiyal toplulukların oluşturduğu birlikteliktir. Mikrobiyal biyofilmlerle ilişkilendirilen enfeksiyon tablolarının tedavisi oldukça zordur ve bu durum kronik hale gelebilmektedir (65-68). Meme implantları üzerinde oluşan biyofilm tabakasının kronik inflamatuvar cevaba yol açması, bu durumun ilerleyen süreç içerisinde kapsüller fibrozis ve kontraktür oluşumuna neden olduğu düşüncesini son yıllarda giderek arttırmıştır (69-74). Gerek deneysel gerekse klinik birçok çalışmada biyofilm ile kapsül kontraktürü arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2.4.2. Kapsülün Histolojik Özellikleri:

Fibröz kapsüller histolojik olarak 3 katmandan oluşmaktadır. En iç tabakada implant yüzeyinde temas halinde bulunan makrofaj ve fibroblastlar bulunmaktadır. Bazı vakalarda psödoepitelyal bir hücre tabakası diğer bir adıyla sinovia benzeri

metaplazi (SLM) bulunabilir. Bu tabakada çok çeşitli dev hücreler ve mononükleer makrofajlar bulunmaktadır. Sinovia benzeri metaplazinin günümüzde kapsül formasyonu oluşumunda kritik rol aldığı düşünülmektedir (75, 76). Bu tabakanın implant çevresinde, kapsülün en iç katmanında bulunma insidansı %40 ila %87 arasında olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (75-78). Bu tabakanın kapsüldeki fibrotik yeniden şekillenme aşamasının başlangıcını oluşturduğu belirtilmiştir (75). Kapsülün orta katmanında ise internal vasküler yapısı bulunan gevşek bağ dokusu bulunur. Dış tabakada ise eksternal vasküler yapısı olan yoğun bir bağ dokusu bulunur. Bu tabakada bulunan kollajenler, fibrotik ve kontrakte kapsüllerde sayıca artmış olarak görülür, ayrıca kapsüle paralel olarak dizilim gösterirler.

Kapsül kontraktürü klinik değerlendirmesinde kullanılan Baker derecelendirmesi, değerlendirmeyi yapan uzmanın tecrübesine ve yorumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Standart histolojik değerlendirme yapılarak kapsül kontraksiyonunun derecelendirilmesi nadiren yapılmaktadır. Kapsül kalınlığı, kollajen miktarı, fibroblast ve miyofibroblastların sayısı, proinflatuvar hücre yoğunluğu, kapsül içerisine dağılan silikon partikülleri, kalsifikasyon varlığı, sinovya benzeri metaplazi varlığı incelenerek histolojik değerlendirme yapılmaktadır (50, 79-81). Literatürde Wilflingseder, Baker klinik sınıflandırması ile eşlenen histolojik sınıflandırmayı tariflemiştir (82).

GRADE	BAKER	WILFINGSEDER
1	İmplant palpabl ve görünür değildir.	İnce ve kontrakte olmamış kapsül
2	İmplant hafif sert, görünür değil	Dev hücrelerin olmadığı konstrikte fibrozis
3	İmplant sert ve görünür halde	Dev hücrelerin olduğu konstrikte

		fibrozis
4	İmplant çok sert, deforme, palpasyonla ağrılı	İnflamatuvar hücre yoğunluğu, yabancı cisim granüloması, neovaskülarizasyon ve olası nöroma

Tablo 1. Kapsül kontraktürünün klinik ve histolojik sınıflandırılması

2.4.3. Kapsül Kontraktürü Oluşumunu Önleme ve Tedavi:

Kapsül kontraktürü insidansını azaltan birçok önleyici yöntem tariflenmiştir. Mladick'in tariflediği implantın pudrasız eldiven ile tutulması ve implant yerleştirilmeden önce insizyon sahasının tekrardan dezenfekte edilmesi, 'non-touch' tekniği günümüzde bakteriyel kontaminasyonu önleme açısından yaygın kabul görmüştür (83). Wixtrom ve ark. tarafından yapılan çalışmada 'Tegaderm nipple koruyucu' kullanımının endojen meme florası kaynaklı implant kontaminasyonunu azalttığı belirtilmiştir (84). Bir başka önleyici yöntem olarak memede, implantın yerleştirileceği cebin antibiyotik ya da antiseptik solüsyonlar ile yıkanması önerilmiştir. Povidon iyodin (%5'lik) ile yıkamanın bakteriyel kontaminasyonu etkili bir şekilde azalttığını gösteren Burkhardt'ın çalışmasına rağmen FDA 2000 yılında Povidon iyodin ile yıkamanın implant kılıfını zayıflattığı ve deflasyona neden olduğu belirtilmiştir (85). Günümüzde etkinliği gösterilen antibiyotikli solüsyon Adam ve ark. yapmış olduğu çalışmada gösterilen 500 ml serum fizyolojik içerisine 50000 ünite Basitrasin, 1 gr Sefazolin ve 80 mg Gentamisin koyulması ile elde edilen solüsyondur (86).

Profilaktik intravenöz antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda; lokal antibiyotik solüsyonları ile bakteriyel kolonizasyon ve biyofilm oluşumu

açısından koruyuculuğun sistemik antibiyotik profilaksilere göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hatta antibiyotiğin lokal kullanımının, antibiyotik direncini sistemik kullanıma göre azaltacağı öngörülmüştür (87, 88).

Jacombs ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, implantın, antibiyotik emdirilmiş mesh ile kullanımının biyofilm ve kapsül kontraktürü oluşumunu engellediği gösterilmiştir. *Staphylococcus Epidermidis* ile inoküle edilen 28 implantın yarısı antibiyotik emdirilmiş mesh ile yerleştirilmiştir. Antibiyotik mesh kullanılmayan grupta tüm implantlarda kapsül kontraktürü gözlenmiş (Baker grade 3-4), mesh kullanılan grupta ise hiçbir implantta kapsül kontraktürü izlenmemiştir. (Baker grade 1-2) (89). Bu alışma ile biyofilm oluşumunu erken aşamada antibiyotik emdirilmiş implantlar ile önlemenin klinik önemi vurgulanmıştır.

Seçilen cerrahi teknikte insizyon yerleşimi de implantın mikroorganizmalar ile kontaminasyonunda etkilidir (90). Wiener ve ark. yapmış olduğu retrospektif taramada meme altı oluğu insizyonu kullanımında (inframamarian fold) kapsül kontraktür insidansı %0,59 iken periareolar insizyonda insidans %9,5 olarak bulunmuştur. Periareolar insizyonda transglanduler diseksiyon yapılması meme bezi ve duktal yapılarının hasarlanmasına sebep olur. Böylece endojen meme florası implantı kontamine eder. Buna karşın inframamarian fold insizyonuyla yapılan cerrahide bu risk daha azdır (91).

Kronik inflamasyonu azaltmaya yönelik çeşitli ilaçların kapsül formasyonunu azaltıcı etkisi araştırılmıştır. Zafirlukasti pirfenidone, steroidlerin bu amaçla kullanımı ve kapsül formasyonunu azaltıcı etkileri gösterilmiştir (92, 93). Verascastillo Baker evre 3-4 kapsül kontraktürü gelişen hastalarda günde 1800 mg oral pirfenidone kullanılmasının kontraktürleri bir yıllık süre içerisinde Baker evre 1-2'ye

kadar indirgediğini göstermiştir (94).

Günümüzde kapsül kontraktürü gelişimini altın standart tedavi yöntemi total kapsülektomi ile birlikte implantın değiştirilmesi ve mümkünse implantın yerleştirildiği cebin, planın da değiştirilmesidir (90).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

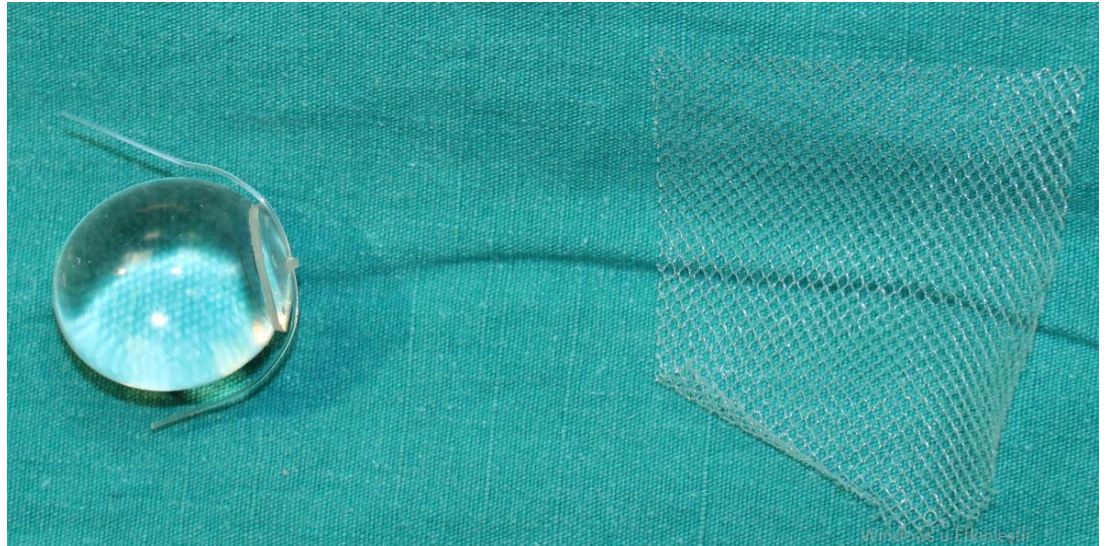
Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından G.Ü.ET-18.010 kod numaralı çalışma etik kurul onayı almış olup, deneyimiz Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde (GÜDAM) gerçekleştirilmiştir. Çalışmada toplam ağırlıkları 235 (+20) gr olan Wistar Albino türü dişi sıçanlar kullanıldı. Deneyde 5 ana grup ve her grupta 6'şar adet olmak üzere toplam 30 adet deney hayvanı kullanıldı.

3.1. Gruplar ve Açıklamaları

Çalışmada SEBBIN marka 25mm yüksekliğinde, 21mm çapında 6ml'lik 24 adet testis implantı kullanılmıştır. İmplant uygulanacak her hayvana 1 adet implant yerleştirilmiştir. 4 gruba implant yerleştirilmiş olup 1 grup kontrol grubu olarak dizayn edilmiştir.

1. **Grup:** Sıçanların sırt kısmına insizyon yapıldı, latissimus dorsi kası kaldırıldı ve insizyonlar dikildi.
2. **Grup:** Hayvanlara sırt kısmına insizyon yapıldı, latissimus dorsi kası kaldırıldı, latissimus dorsi kası altına implant yerleştirildi.

3. **Grup:** Gruptaki hayvanlara insizyon yapıldı, latissimus dorsi kası kaldırıldı, latissimus dorsi kası altına implant yerleştirildi. Operasyon gününden 15 gün sonra deneklere radyoterapi verildi.
4. **Grup:** Gruptaki hayvanlara insizyon yapıldı, latissimus dorsi kası kaldırıldı, latissimus dorsi kası altına implant yerleştirildi. Protezin kas ile örtülemeyen kısmı titanyum kaplı polipropilen mesh ile kapatıldı
5. **Grup:** Grup klinikle en fazla korelasyon gösteren gruptur. 4. Gruba ek olarak radyoterapi işlemi uygulandı. 5. Gruptaki hayvanlara insizyon yapıldı, latissimus dorsi kası kaldırıldı, latissimus dorsi kası altına implant yerleştirildi. Protezin kas ile örtülemeyen kısmı titanyum kaplı polipropilen mesh ile kapatıldı. Operasyon gününden 15 gün sonra deneklere radyoterapi verildi.



Şekil 1. Çalışmamızda kullanılan Testiküler implant ve Titanyum Kaplı Polipropilen Mesh

GRUP ADI	İMLANT	TİLOOP	RT
----------	--------	--------	----

GRUP 1	-	-	-
GRUP 2	+		
GRUP 3	+		+
GRUP 4	+	+	
GRUP 5	+	+	+

Tablo 2. Deney grupları

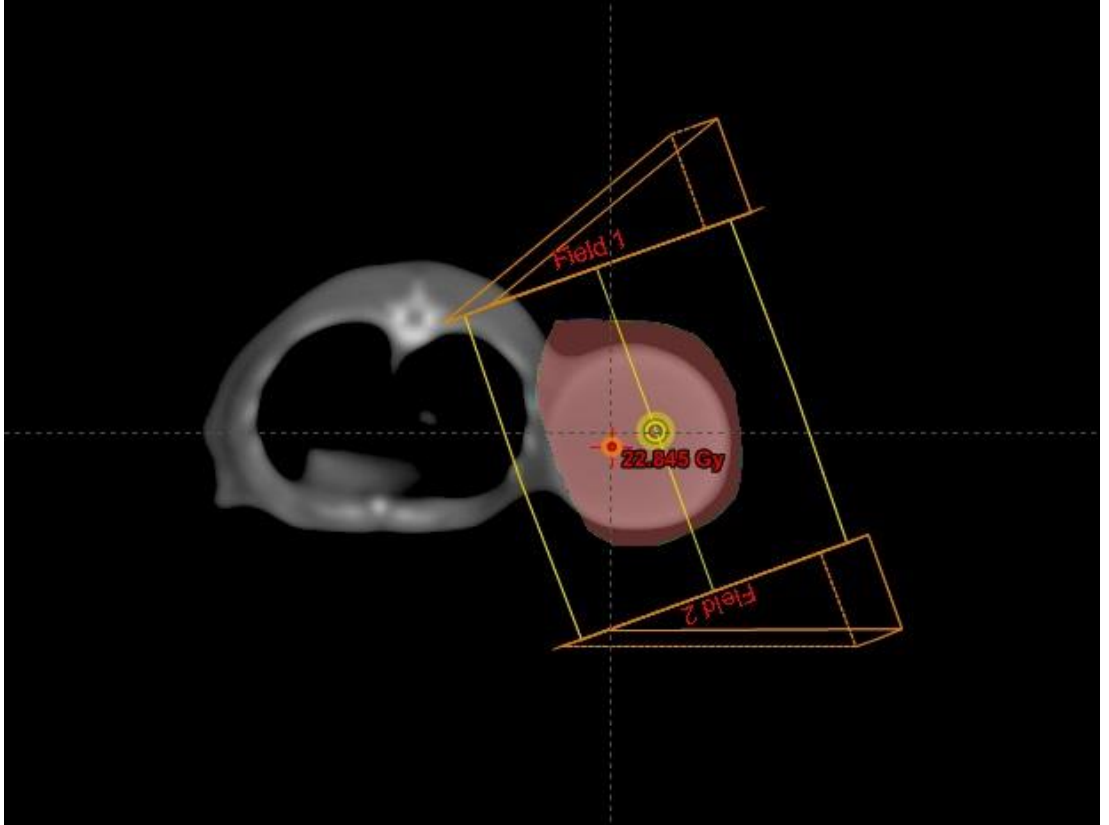
3.2. Cerrahi Prosedür

Tüm gruptaki sıçanlara cep hazırlama işlemi için aynı teknik uygulandı. 45mg/kg ketamin HCL ve 5 mg/kg xylazin intramuskuler uygulanarak uygun anestezi şartlarında tüm sıçanların dorsumu tıraş edildi. Povidon iyodin ile tüm sırt bölgesi temizlendikten sonra steril cerrahi alan, steril örtü ile örtüldü. Takiben cerrahi yapılacak deneklerin skapula kemiğinin 0.5cm'lik lateral kısmından skapula kemiğinin marginine uyacak obliklikte 2.5cm'lik insizyon ile cerrahiye başlandı. Cilt ve ciltaltı doku geçildikten sonra latissimus dorsi kasına ulaşıldı. 1. Grup hayvanların sırt bölgesine uygun planda insizyon yapıldı, latissimus dorsi kası kaldırıldı. Cilt kısmı uygun planlarda cilt altı ve cilt olacak şekilde dikildi. 2. Grup için cilt ve cilt altı insizyonları yapıp latissimus dorsi kası (LDK) ulaşıldı. LDK kaldırıldıktan sonra implant altına yerleştirildi. Ardından kasın retrakte olmasını engellemek adına LDK ciltaltına birkaç dikişle tutturuldu. Uygun planlarda ciltaltı ve cilt dikişleriyle insizyon kapatıldı. 3. Gruptaki hayvanlara uygun cerrahi temizliğin ardından 2.5cm'lik insizyon yapıldı. Cilt ve ciltaltı geçildikten sonra LDK'na ulaşıldı. LDK kaldırılıp altına implant yerleştirildi. LDK ciltaltı dokuya birkaç dikişle sabitlendikten sonra insizyonlar uygun planlarda ciltaltı ve cilt şeklinde primer

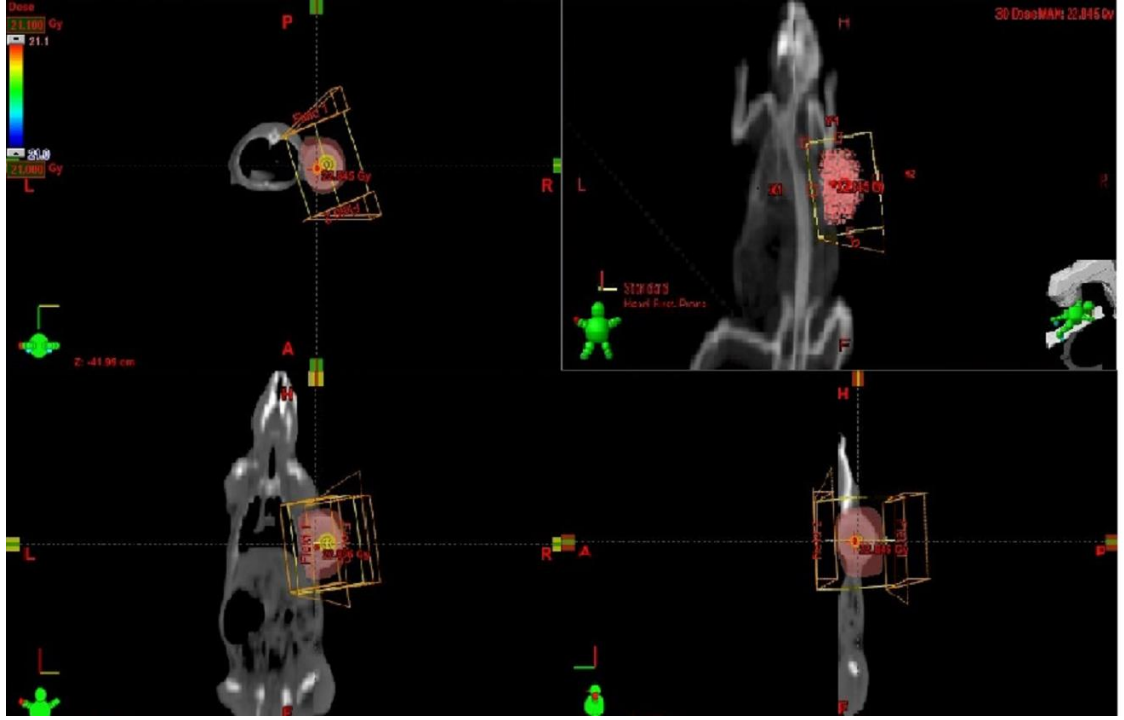
onarıldı. Operasyon gününden 15 gün sonra deneklere tek doz 21,5gy radyoterapi verilmesi planlandı. 4.Grupta hayvanlara uygun cerrahi temizliğin ardından 2.5cm'lik insizyon yapıldı. Cilt ve ciltaltı geçildikten sonra latissimus dorsi kasına ulaşıldı. Latissimus dorsi kası kaldırılıp altına implant yerleştirildi. Titanyum kaplı polipropilen mesh (TKPM) 'in bir kısmı kasın altına dikildi. İmplantın latissimus dorsi kası tarafından örtülmeyen, sadece cilt altında kalan kısmın tamamı ise titanyum kaplı polipropilen mesh ile kaplandı. İnsizyonlar uygun planlarda ciltaltı ve cilt şeklinde primer onarıldı. 5. Grup klinikle korelasyonu en fazla olan hayvan grubunu oluşturmaktadır. Hayvanlara uygun cerrahi temizliğin ardından 2.5cm'lik insizyon yapıldı. Cilt ve ciltaltı geçildikten sonra LDK'ına ulaşıldı. LDK kaldırılıp TKPM kasın altına dikildi ve bu kompleksin altına protez yerleştirildi. İmplantın LDK tarafından örtülmeyen, sadece cilt ile kapatılacağı alanların tamamı titanyum kaplı polipropilen mesh ile kaplandı. İnsizyonlar uygun planlarda ciltaltı ve cilt olaack şekilde primer onarıldı. 15 gün sonra deneklere tek doz 21,5 gy radyoterapi verilmesi planlandı. Hayvanların hepsi tekli kafeslere alındı ve 90 gün boyunca bakımlarına böyle devam edildi. Bütün hayvanlara operasyondan sonraki 5 gün boyunca ketoprofen 30mg/kg 1*1 olacak şekilde uygun analjezi sağlandı. 3. Ve 5. Gruba cerrahinin 15. Gününde insizyon hattında yara iyileşmesinin gözle görünür olduğuna karar verildi. 3. Ve 5. Gruptaki hayvanlar 15 günde radyoterapi verilmek adına anestezi altında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D.'na getirildi. Aneztezi sonrası, ratlar yüz üstü pozisyonda mavi strafor üzerine teker teker yerleştirildi. Siemens marka Somatom Sensetion Open model bilgisayarlı tomografi cihazı kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi(BT) görüntüleri alındı. Alınan tomografi görüntüleri Eclipse(versiyon 8.6) tedavi planlama sistemine aktarılarak üç boyutlu

görüntüleri oluşturuldu. Planlama sistemi kullanılarak ratların tanjansiyel tedavi planları oluşturuldu. Radyoterapi uygulaması, tek doz 21.5 Gray'lık tedavi dozu olacak şekilde Varian marka Clinac DHX model lineer hızlandırıcı tedavi cihazı ile 6 MV X- ışını verilerek gerçekleştirildi.

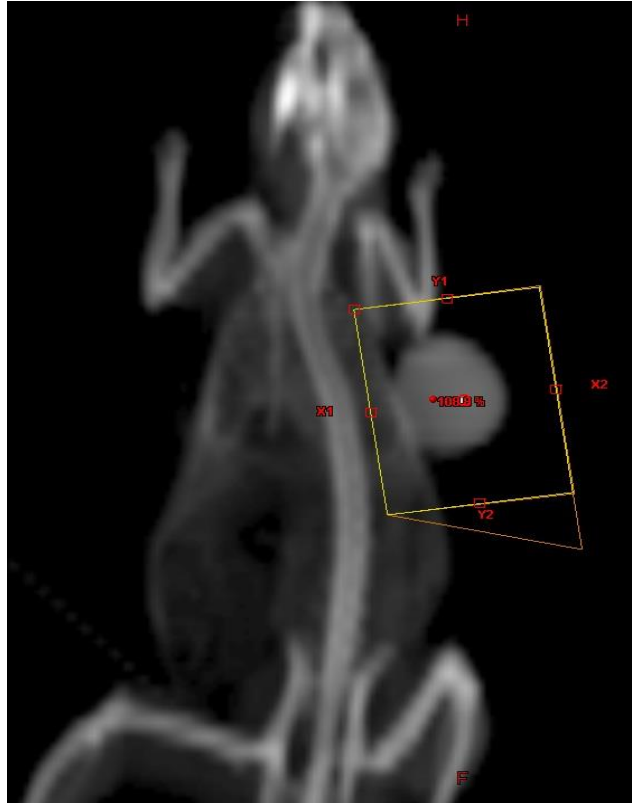
Ratların göğüs bölgesine yaklaşık 4x6 cm'lik bir alana; 6 MV X-ışını ile 300cGy/dakika doz hızında, 1.0 cm'lik bolus kullanılarak, 100 cm SAD (source axis distance) uzaklıktan, tanjansiyel tedavi alanı kullanılarak radyoterapi dozu uygulandı. Radyoterapi alan 3. ve 5. Gruba radyoterapiyi takiben 5 gün boyunca uygun analjezi sağlanması amacıyla 30mg/kg 1*1 olacak şekilde analjezi sağlandı.



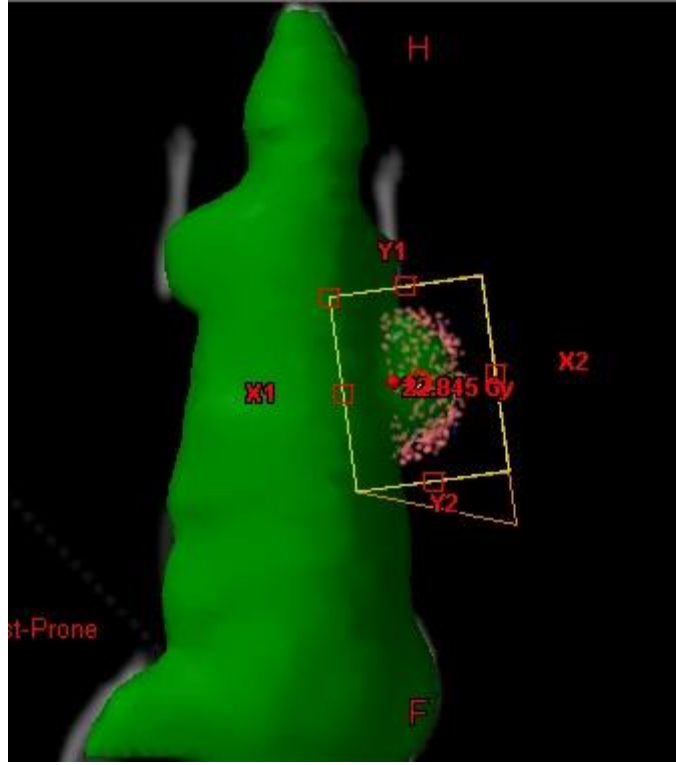
Şekil 2: Tanjansiyel tedavi alanı (planlama tekniği)



Şekil 3: Tedavi planlarının transversa, frontal, sagittal ve BEV (beam eye view) görüntüsü

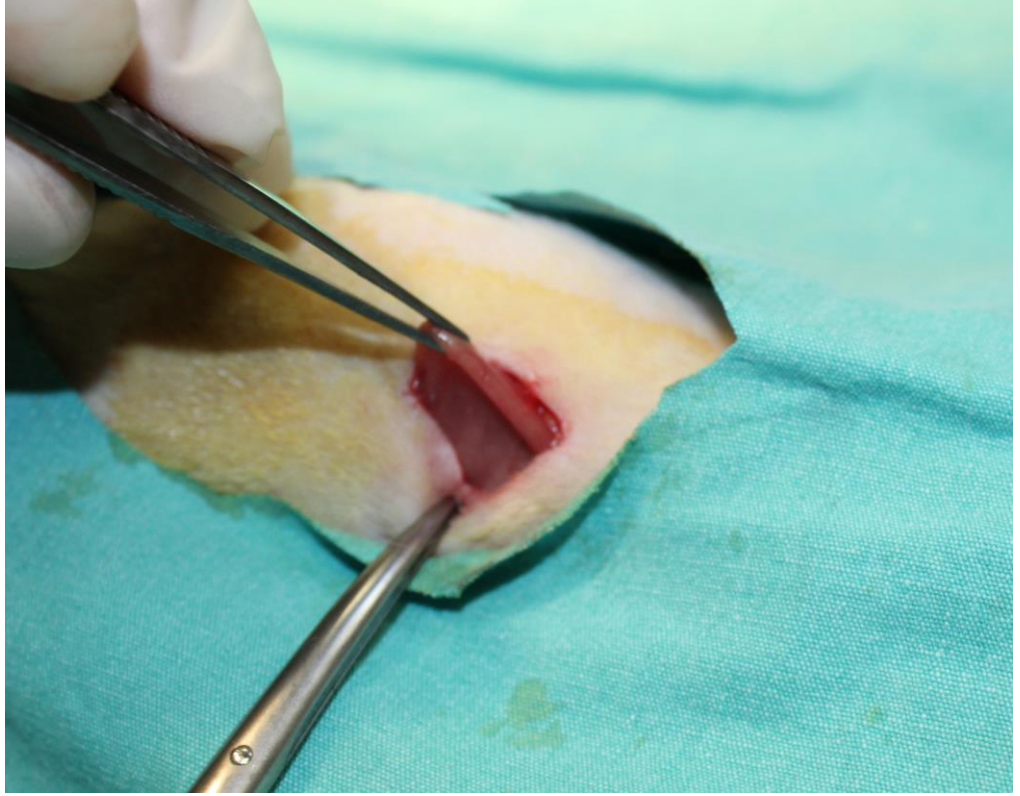


Şekil 4: Tedavi alanı BEV (beam eye view) görüntüsü



Şekil 5: Tedavi yüzey alanı görüntüsü

Tüm gruplar için bekleme süresi olan 3 ay (90 gün) dolduktan sonra uygun anestezi işlemi gerçekleştirildi. Steril şartlarda sırt bölgesinde bulunan eski insizyon hatlarından girilerek implantlar etrafında oluşan kapsül dokusu ile beraber çıkarıldı. Spesmenlerin kapsül dokusunun histolojik değerlendirilmesi için %4'lük nötral formaldehitte (pH= 7,4) tespit edildi. Dokular alındıktan sonra intrakardiyal kan alınması ile sıçanların ötenazileri sağlandı.



Şekil 6: İnsizyon sonrası Latissimus Dorsi kasının belirlenmesi



Şekil 7: Sıçan sağ taraf sırt bölgesi kas altı diseksiyon planı



Şekil 8: Sıçan sağ taraf Latissimus Dorsi Kası ve diseksiyon planı



Şekil 9: Sıçan sağ taraf sırt bölgesi kas altına implantın yerleştirilmesi



Şekil 10: Sıçan sağ taraf sırt bölgesi kas altına diğer bir implantın yerleştirilmesi



Şekil 11: Hazırlanan cepte Latissimus Dorsi Kası altına TİLOOP'un sabitlenmesi



Şekil 12: Tilooop altına protezin yerleştirilmesi



Şekil 13: İmplantlar yerleştirildikten sonra sıçan dorsumu

3.3. Kapsül Dokusunun histolojik yöntem ile değerlendirilmesi

Dokular diseksiyon sonrası %4'lük nötral formaldehitte (pH= 7,4) tespit edildi. Artan alkol serisinden sonra ksilole alındı. Ardından parafin bloklar haline getirildi. Parafin bloklardan 4 mmlik kesitler alındı. Kesitler 56°C'de 2 saat deparafinizasyon sonrası ksilole alındı. Azalan alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edilen kesitler hematoksilin eozin ve Masson'un üçlü boyaması (Moslab, LOT:14082018) kullanılarak boyandı. Üçlü boyama basamakları şu şekilde gerçekleştirildi:

1. Weigert demirli hematoksilinle 10 dakika boyandı.
2. Distile suyla yıkandıktan sonra Ponceu-asit fuksin ile 15 dakika boyandı.
3. Distile suyla yıkanadıktan sonra 10 dakika fosfomolibdik- fosfotungstik asit solüsyonunda bekletildi.
4. Yıkanmadan anilin mavisine aktarılan kesitler 5 dakika boyandı.
5. Distile suyla yıkandı.
6. Alkol serisinde dehidrate edilen kesitler ksilole alındı. Entellan ile kapatıldı.

Kesitler DM 4000 Leica Germany Görüntülü Analiz Sistemleri ve ImageJ programıyla değerlendirildi. Kapsül kalınlıkları en az beş farklı yerden ölçülerek ortalamaları hesaplandı. Harrell ve arkadaşlarının histolojik skorlaması uyarlanarak değerlendirme yapıldı(95).

Doku Sınırındaki Hücre Katları	
1	1-4
2	5-9
3	10-30
4	>30
İnflamatuvar Yanıt	
1	Fibröz doku, kollajen lifler yoğunlukta
2	Fibröz doku, kollajen lif yoğunluğu az, fibroblastlar fazla
3	Fibroblastların yanı sıra inflamatuvar hücrelerin izlendiği granülasyon dokusu
4	İnflamatuvar hücreler yoğun, bağ doku organizasyonu bozulmuş, kollajen lifler az ya da görünmüyor.
Kapsül Yüzey Skoru	
1	Fibroblastlar
2	İzole makrofaj/yabancı cisim dev hücre toplulukları
3	Tek kat makrofaj/yabancı cisim dev hücreleri
4	Çok katlı makrofaj/yabancı cisim dev hücreleri
Doku Organizasyonu	
1	Sıkı düzenli bağ doku organizasyonu
2	Kan damarları ve fibroblastların yoğun olduğu, yer yer makrofajların izlendiği gevşek bağ dokusu
3	Yoğun inflamatuvar hücrelerin yanı sıra bağ dokusu izleniyor
4	İnflamatuvar hücrelerden oluşan granülasyon dokusu, bağ doku izlenmiyor.

Tablo 3. Harrel ve arkadaşlarının histolojik skorlaması skalası

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar

paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında sürekli değişkenler medyan değer (çeyrekler arası fark), minimum ve maksimum değer ile sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 30 hayvan 5 grupta incelenmiştir. Grupların ikili karşılaştırmaları arasında ölçülen sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi araştırılmıştır.

Ölçülen aktin, TGF- β 2 , Kollojen 3, CD68 ve kapsül kalınlığının Toplam kapsül skoru ile ilişkisi Spearman Korelasyon testi ile incelenmiştir

Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

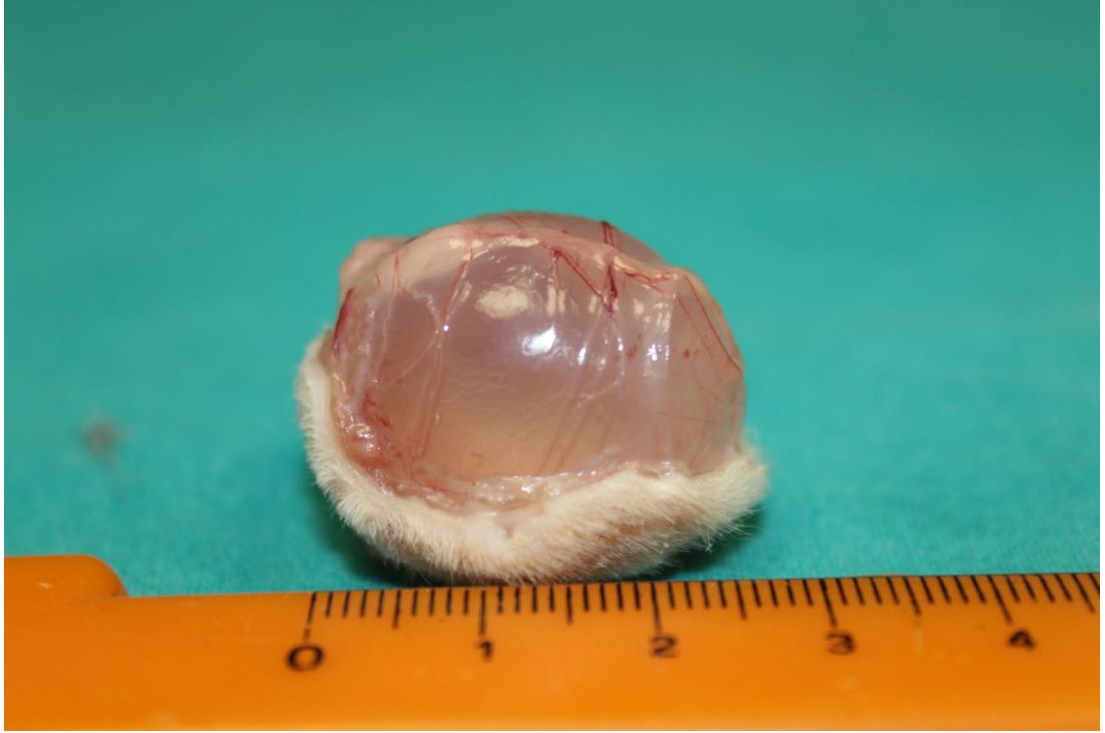
4.1. Makroskobik Bulgular

Üç ay boyunca tüm hayvanların bakımı uygun koşullarda yapıp hayvanlar ayrı kafeslerde takip edildi. Gruplardaki hayvanların hiçbirinde yara yeri açılması, implant ekspozisyonu ve yer değiştirmesi gözlemlenmedi. Üçüncü ay sonun Baker kapsül kontraktörü skorlaması yapılarak klinik değerlendirme gerçekleştirildi. Baker skorlamasını deneysel çalışmaya uyarladığımızda; inspeksiyonla implantta şekil değişikliği olmayan ve palpasyonda yumuşak doğal kıvamında tespit edilen implantların Baker skoru 1 olarak, inspeksiyonla şekilde deformite tespit edilmeyen ancak palpasyonda kıvamı hafif sertleşmiş olarak tespit edilen implantların Baker

skoru 2 olarak, inspeksiyonla implantın daha hacimli görüldüğü, palpasyonda belirgin sertlik olan implantların Baker skoru 3 olarak ve inspeksiyonda ileri derecede şişkin görünümlü, palpasyonda taş kıvamında sert olan implantların Baker skoru 4 olarak değerlendirilmiştir. Grupların hiçbirinde grade3–grade4 kapsül kontraktürü düşündürecek bulguya rastlanmamakla birlikte özellikle radyoterapi alan hayvanların bazılarında grade2 kapsül kontraktürüne rastlanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 14: TKPM uygulanmış deneğin sakrifiye edilmesi sonrası kapsülde TKPM görülmesi ve kapsül dokusunun vaskülarizasyonu



Şekil 15: Protez ve kapsül dokusunun bütünüyle eksize edilmesi

4.2. Histolojik Bulgular

Kesitler DM 4000 Leica Germany Görüntülü Analiz Sistemleri ve ImageJ programıyla değerlendirildi. Kapsül kalınlıkları en az beş farklı yerden ölçülerek ortalamaları hesaplandı (μm). Kesitler implant etrafında ki inflamatuvar yanıt, kapsül etrafındaki hücresel dağılım, doku organizasyonu, α -Smooth Muscle Actin (αSMA), Kollajen 3, TGF- β ve makrofaj göstergesi olan CD68 miktarları ve dağılımları değerlendirildi. Kapsül etrafındaki inflamatuvar yanıt, kapsül etrafındaki hücresel dağılım, doku organizasyonu Harrell'in şablonuna göre birden dörde kadar derecelendirildi, her bir parametre öncelikle ayrı ayrı sonra toplam skor olarak değerlendirildi. (Tablo 3)

Sakrifiye edilen hayvanlardan toplam 30 adet kesit, 24 adet kapsül yapısı Masson Trikrom 3'lü boyama yapılarak histolojik olarak incelendi. Tablo 4'te histolojik değerlendirmelere yönelik veriler, Tablo 5'te ise perikapsüler değişimlere yönelik veriler verilmiştir. Tablonun ilk sütununda ki birinci rakam grubu ikinci

rakam ise

deneğin

grup

içindeki

sırasını

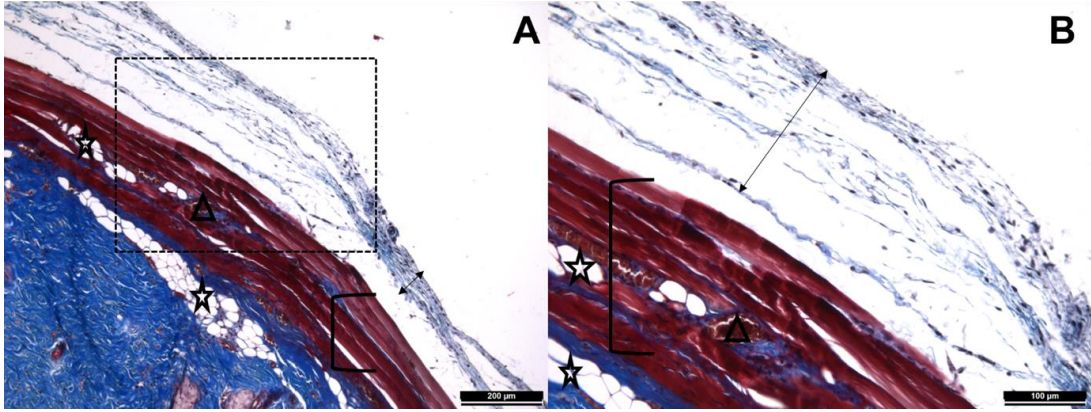
belirtmekte

dir.

Grup - Hayvan	α -SMA	TGF β	KOLLOJEN 3	CD68
1-1	7,879	10,74	7,4	94,74
1-2	6,458	12,048	4,62	142,085
1-3	5,73	10,075	2,579	72,069
1-4	5,306	13,29	4,92	164,08
1-5	5,6233	16,643	3,405	214,055
1-6	4,1059	13,245	6,283	245,178
2-1	12,2533	32,613	18,988	430,64
2-2	10,6093	34,197	16,885	342,32
2-3	11,9285	12,91	10,12	500,315
2-4	16,406	21,842	11,801	802,238
2-5	12,785	19,764	12,308	623,07
2-6	10,9418	18,401	12,779	280,817
3-1	17,1113	42,95	10,155	239,539
3-2	18,4779	36,376	13,665	301,252
3-3	14,6127	18,525	12,366	149,626
3-4	12,8813	24,021	12,57	72,347
3-5	17,2364	19,244	14,537	198,802
3-6	14,532	16,278	13,536	75,853
4-1	19,311	21,711	15,859	361,7
4-2	13,91	18,478	18,876	78,555
4-3	18,843	29,38	13,474	654,867
4-4	26,22	22,108	15,761	720,935
4-5	21,178	22,1	15,982	1204,192
4-6	19,802	25,751	21,645	534,153
5-1	13,692	25,5	14,806	359,049
5-2	17,268	21,093	18,948	578,302
5-3	20,584	23,044	14,53	382,368
5-4	17,455	24,078	13,221	396,902
5-3	14,256	25,368	25,713	559,03
5-6	12,9383	15,067	18,64	753,287

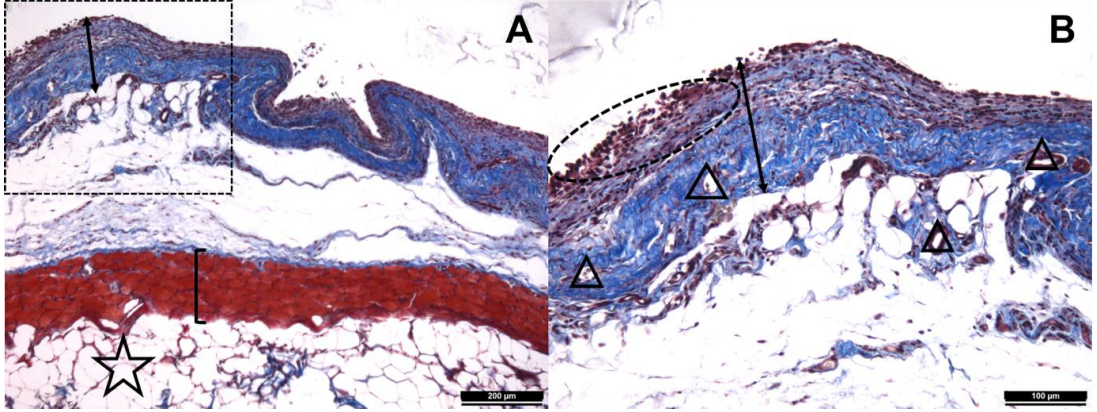
Tablo 4: Histolojik parametrelere ilişkin veriler

Tüm incelenen spesimenlerde kapsül dokusunun aralarında fibroblastların izlendiği, paralel düzenlenmiş kollajen liflerin olduğu, bazı örneklerde inflamatuvar hücre infiltrasyonun olduğu görüldü. Kapsül dokusunda vasküler yapılar izlendi. Grup 1'de (sham cerrahi) deri, deri altı yağ dokusu, iskelet kası ve kollajenöz bağ dokusu yapısında fasya izlendi. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmedi



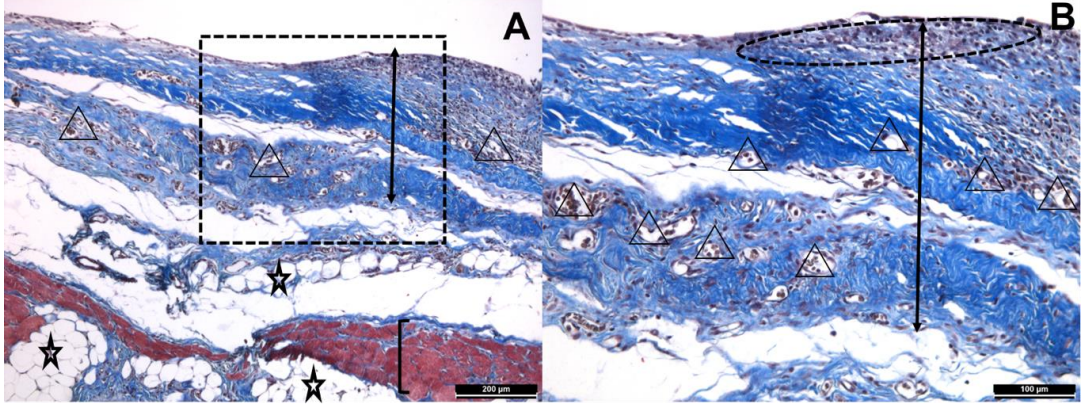
Şekil 16: Grup 1'den örnek resimler (Masson'un üçlü boyaması). Resim A'da dikdörtgenle çevrelenmiş bölgenin büyütülmüş şekli B'de gösterilmektedir. Bağ doku çift taraflı okla($\leftrightarrow$), kas dokusu sol köşeli ayraçla([), adipoz doku yıldızla (*), vasküler yapılar üçgenle($\triangle$) işaretlenmiştir.

Grup 2’de (implant), kapsül dokusunun aralarında fibroblastların izlendiği paralel düzenlenmiş kollajen liflerden oluştuğu, bazı örneklerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu görüldü. Kapsül dokusunda vasküler yapılar izlendi.



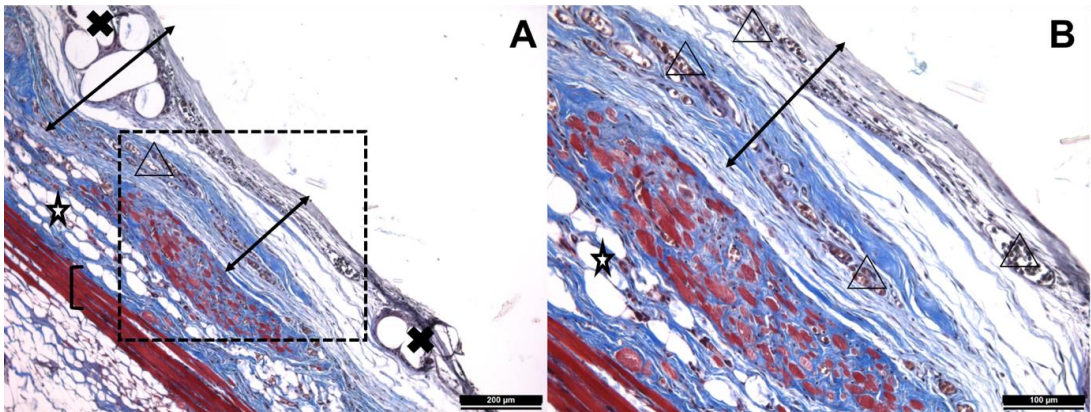
Şekil 17: Grup 2’den örnek resimler (Masson’un üçlü boyaması). Resim A’da dikdörtgenle çevrelenmiş bölgenin büyütülmüş şekli B’de gösterilmektedir. Kapsüle ait bağ doku çift taraflı okla ($\leftrightarrow$), kas dokusu sol köşeli ayraçla ([], adipoz doku yıldızla (*), vasküler yapılar üçgenle ($\triangle$) işaretlenmiştir. Resim B’de elipsle çevrelenmiş alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmekte, infiltrasyon kapsül boyunca aynı yoğunlukta devam etmemektedir.

Grup 3’ te (implant ve radyoterapi) kapsül dokusu organizasyonunun benzer olduğu, ancak inflamatuvar yanıtın grup 2’den az ve kapsül yüzeyinde fibroblastların daha baskın olduğu görüldü.



Şekil 18: Grup 3'ten örnek resimler (Masson'un üçlü boyaması). Resim A'da dikdörtgenle çevrelenmiş bölgenin büyütülmüş şekli B'de gösterilmektedir. Kapsüle ait bağ doku çift taraflı okla (↔), kas dokusu sol köşeli ayraçla ([], adipoz doku yıldızla (*), vasküler yapılar üçgenle (△) işaretlenmiştir. Resim B'de elipsle çevrelenmiş alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmekte, infiltrasyon kapsül boyunca aynı yoğunlukta devam etmemektedir.

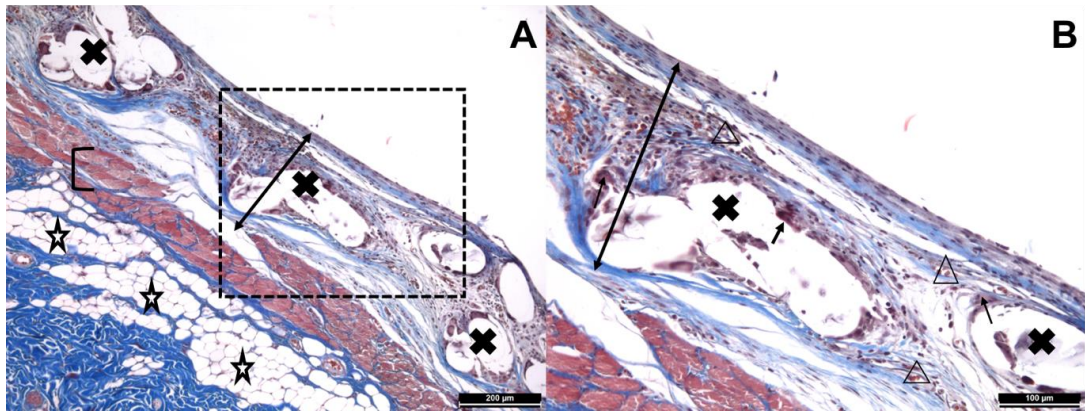
Grup 4'te (implant ve TKPM) kapsül doku organizasyonunun benzer olduğu izlendi. Bazı örneklerde TKPM kalıntılarının varlığı ve bu kalıntıların etrafında makrofajlar ve yabancı cisim dev hücrelerinin olduğu görüldü.



Şekil 19: Grup 4'ten örnek resimler (Masson'un üçlü boyaması). Resim A'da dikdörtgenle çevrelenmiş bölgenin büyütülmüş şekli B'de gösterilmektedir. Kapsüle ait bağ doku çift taraflı

okla (↔), kas dokusu sol köşeli ayraçla ([], adipoz doku yıldızla (*), vasküler yapılar üçgenle (△), TKPM kalıntıları çarpıyla (x) işaretlenmiştir.

Grup 5'te (implant, TKPM ve radyoterapi) doku organizasyonunun benzer olduğu, TKPM kalıntılarına makrofaj ve yabancı cisim dev hücrelerinin eşlik ettiği görüldü. İnflamatuvar yanıt ise daha az izlendi.



Şekil 20: Grup 5'ten örnek resimler (Masson'un üçlü boyaması). Resim A'da dikdörtgenle çevrelenmiş bölgenin büyütülmüş şekli B'de gösterilmektedir. Kapsüle ait bağ doku çift taraflı okla (↔), kas dokusu sol köşeli ayraçla ([], adipoz doku yıldızla (*), vasküler yapılar üçgenle (△), TKPM kalıntıları çarpıyla (x), yabancı cisim dev hücreleri tek taraflı okla (→) işaretlenmiştir.

	GRUP	İNFLAMATUVAR YANIT	KAPSÜL YÜZEYİ HÜCRESEL DAĞILIM	DOKU ORGANİZASYONU	HÜCRESEL SIRALAMA	TOPLAM SKOR
Ortalama	2	2.67	2.17	1.17	1.33	6.00
	3	2.17	1.83	1.33	1,33	5.33
	4	3.00	2.50	1.50	1,83	7.00
	5	1.33	2.00	1.00	1,1667	4.33
Ortanca	2	2.50	2.00	1.00	1.00	5.50
	3	1.50	1.50	1.00	1.00	4.00
	4	3.00	2.50	1.50	2.00	7.00
	5	1.00	2.00	1.00	1.00	4.00
Standart Sapma	2	0.816	0.408	0.408	0.51640	1.55
	3	1.47	0.983	0.516	0,51640	2.94

	4	1.10	0.548	0.548	0,75277	2.19
	5	0.516	0.632	0.00	0.40825	1.03
En küçük değer	2	2	2	1	1.00	5
	3	1	1	1	1.00	3
	4	2	2	1	1.00	5
	5	1	1	1	1.00	3
En büyük değer	2	4	3	2	2.00	9
	3	4	3	2	2.00	9
	4	4	3	2	3.00	9
	5	2	3	1	2.00	6

Tablo 5: Perikapsüler değişiklikleri gösteren veriler

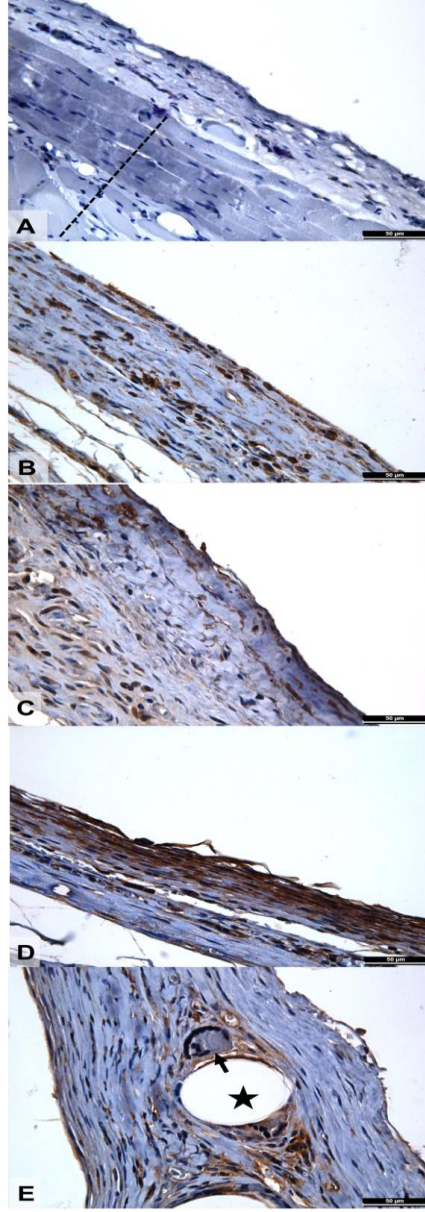
4.3. Histolojik Bulguların İstatistiksel Analizi

Değerlendirme parametrelerimizden α -SMA, anti-aktin antikoruyla değerlendirildi. Yapılan immunohistokimyasal inceleme sonrasında, aktin pozitif alanların kapsül alanına oranı hesaplandı. Grup 4 ve 5'te TKPM kalıntıları izlendi. Bu kalıntıların etrafı dışında aktin pozitif hücrelerin kapsül eksenine paralel seyrettiği görüldü. Ortalama aktin pozitif alan yüzdesinin sham cerrahi grubunda (grup 1: %0,585) en düşük olduğu, implant ve TKPM grubunda (grup 4: %19,9) ise en yüksek olduğu görüldü. İmplant sonrası radyoterapi uygulamasının ortalama aktin pozitif alan yüzdesinde artışla sonuçlandığı görüldü (grup 3: %15,8). İmplant ve TKPM uygulaması sonrası radyoterapi alan grupta (grup 5: %16) ortalama değer grup 4'ten az, grup 3'ten ise fazla bulundu. Aktin immunohistokimyasal incelemesine ilişkin örnekler **Şekil21**'te verilmiştir.

Tablo 6'da gruplar arasında aktin düzeylerinin karşılaştırma sonuçları sunulmuştur. Sham cerrahi uygulanan Grup 1'in aktin düzeylerinin Grup 2,3,4, ve 5'den istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,004$, $p=0,004$ ve $p=0,004$). İmplant uygulanan grupta (Grup 2) aktin

düzeylerinin ise Grup 3,4, ve 5'den istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,006$ ve $p=0,016$). Implant ve RT uygulanan Grupta (Grup 3) ise aktin düzeyi implant ve TKPM kullanılan gruba göre (Grup 4)'e göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,037$). Aktin düzeyleri açısından Grup 3 ile Grup 5 arasında ve Grup 4 ile Grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ve **Şekil 22**'de grafiği verilmiştir.

Grup 2'nin Grup 3,4,5'e göre aktin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olması bize TKPM'in ve RT'nin aktin düzeylerini cerrahi girişime oranla daha çok artırdığını düşündürmüştür. Grup 3'ün aktin düzeyinin Grup 4'ten anlamlı olarak düşük olması ise TKPM'in RT'ye göre aktin düzeyini daha fazla artırdığını düşündürmektedir. Aktin düzeyleri açısından Grup 3 ile Grup 5 arasında ve Grup 4 ile Grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen en yüksek aktin düzeyi Grup 5'te bulunmuştur.

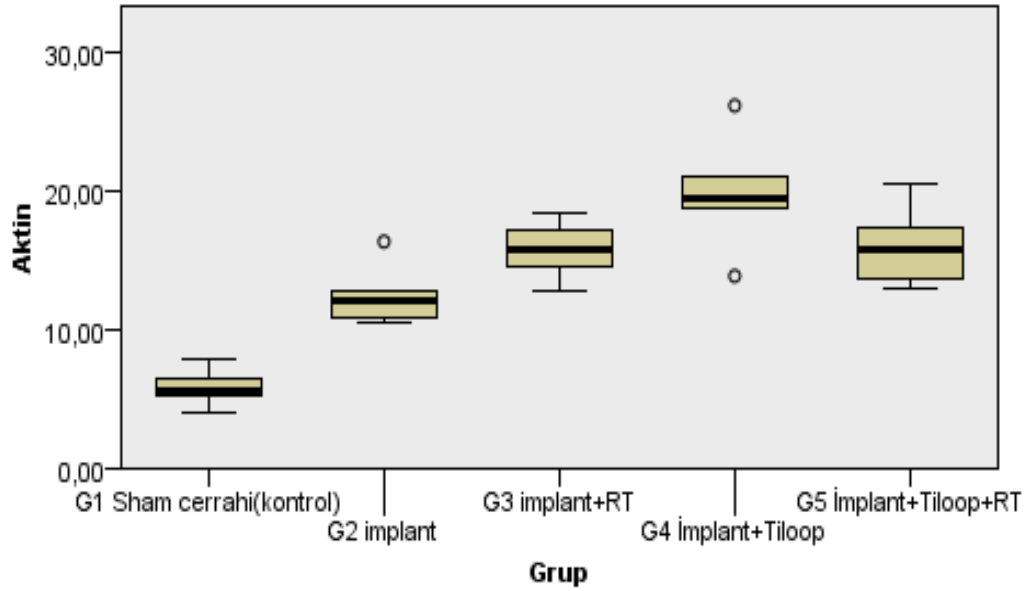


Şekil 21: Anti-aktin antikoruyla yapılan immünohistokimyasal incelemeye ilişkin örnekler (A: Grup 1, B: Grup 2, C: Grup 3, D: Grup 4, E: Grup 5, 400x büyütme). Aktin pozitif hücreler kahverengi olarak izlenmektedir. A'da kas dokusu kesik çizgiyle gösterilmiştir. Diğer kesitlerde kapsüle ait bağ doku görülmektedir. E'de kesitten geçen tiloop bölgesi yıldızla, etrafında görülen yabancı cisim dev hücresi ise okla gösterilmiştir.

n=30	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 1 (n=6)	5,67 (5,00-6,81)	4,11	7,88	G ₁ vs. G ₂ : 0,004 G ₁ vs. G ₃ : 0,004
Grup 2 (n=6)	12,09(10,86-13,69)	10,61	16,41	G ₁ vs. G ₄ : 0,004 G ₁ vs. G ₅ : 0,004
Grup 3 (n=6)	15,86(14,12-17,55)	12,88	18,48	G ₂ vs. G ₃ : 0,016 G ₂ vs. G ₄ : 0,006 G ₂ vs. G ₅ : 0,016
Grup 4 (n=6)	19,56(17,61-22,44)	13,91	26,22	G ₃ vs. G ₄ : 0,037 G ₃ vs. G ₅ :0,873
Grup 5 (n=6)	15,76(13,50-18,24)	12,94	20,58	G ₄ vs. G ₅ :0,078

IRQ: Çeyrekler arası fark
¹ Mann-Whitney U testi

Tablo 6: Gruplar Arasında Aktin Düzeylerinin Değerlendirilmesi



Şekil 22: Grupların aktin düzeylerine ait Box-Plot Grafiği (°: Uç değeri)

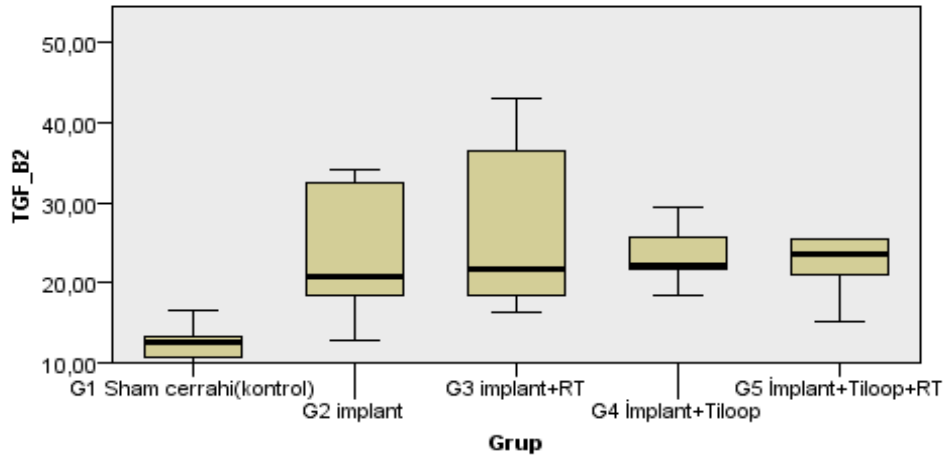
Değerlendirme parametrelerimizden TGF- β , Anti-TGF- β antikorları kullanılarak değerlendirildi. Yapılan immünohistokimyasal inceleme sonrasında TGF- β pozitif alan yüzdesi hesaplandı. Ortalama TGF- β yüzdesi grup 1’de en düşük (%12,7), grup 3’de ise en yüksek (%26,2) olarak bulundu. Grup 2’de (%23,3) ve grup 4’te (% 23,3) eşit, grup 5’te ise daha düşüktü (%22,4). TGF- β immünohistokimyasal incelemesine ilişkin örnekler **Şekil 24’te** verilmiştir.

Tablo 7’de gruplar arasında TGF- β düzeylerinin karşılaştırma sonuçları sunulmuştur. Sham cerrahi uygulanan Grup 1’in TGF- β düzeylerinin Grup 2,3,4, ve 5’den istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,016, p=0,006, p=0,004 ve p=0,006) (**Tablo 7**)

n=30	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 1 (n=6)	12,65 (10,57-14,13)	10,08	16,65	G ₁ vs. G ₂ : 0,016 G ₁ vs. G ₃ : 0,006
Grup 2 (n=6)	20,80(17,03-33,01)	12,91	34,20	G ₁ vs. G ₄ : 0,004 G ₁ vs. G ₅ : 0,006
Grup 3 (n=6)	21,63(17,96-38,02)	16,28	42,95	G ₂ vs. G ₃ :0,631 G ₂ vs. G ₄ :0,631
Grup 4 (n=6)	22,10(20,90-26,66)	18,48	29,38	G ₂ vs. G ₅ :0,749 G ₃ vs. G ₄ :1,000
Grup 5 (n=6)	23,56(19,59-25,40)	15,07	25,50	G ₃ vs. G ₅ :1,000 G ₄ vs. G ₅ :0,873

IRQ: Çeyrekler arası fark
¹ Mann-Whitney U testi

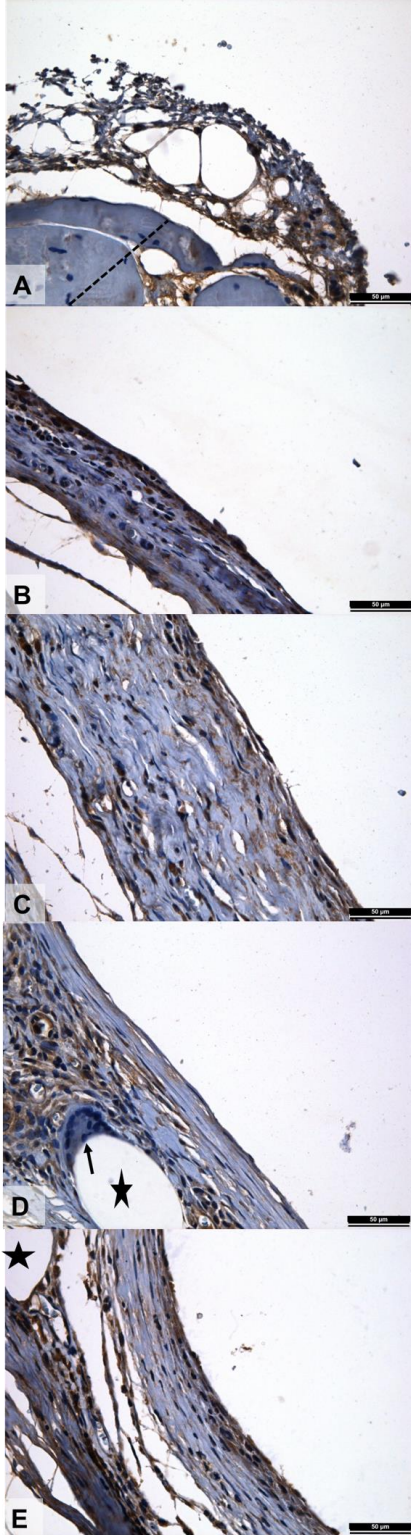
Tablo 7: Gruplar Arasında TGF- β_2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi



Şekil 23: Grupların TGF- β_2 düzeylerine ait Box-Plot Grafiği

Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’in kendi aralarında yapılan iki grup karşılaştırmalarında TGF- β düzeylerinin gruplar arasında benzer olduğu saptanmıştır ve istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Gruplara ait grafik ise **Şekil 23’de** Box-Plot grafiğinde verilmiştir.

Şekil 24: TGF-beta antikoruyla yapılan immünohistokimyasal incelemeye ilişkin örnekler (A: Grup 1, B: Grup 2, C: Grup 3, D: Grup 4, E: Grup 5, 400x büyütme). TGF-beta pozitif alanlar kahverengi olarak izlenmektedir. A’da kas dokusu kesik çizgiyle

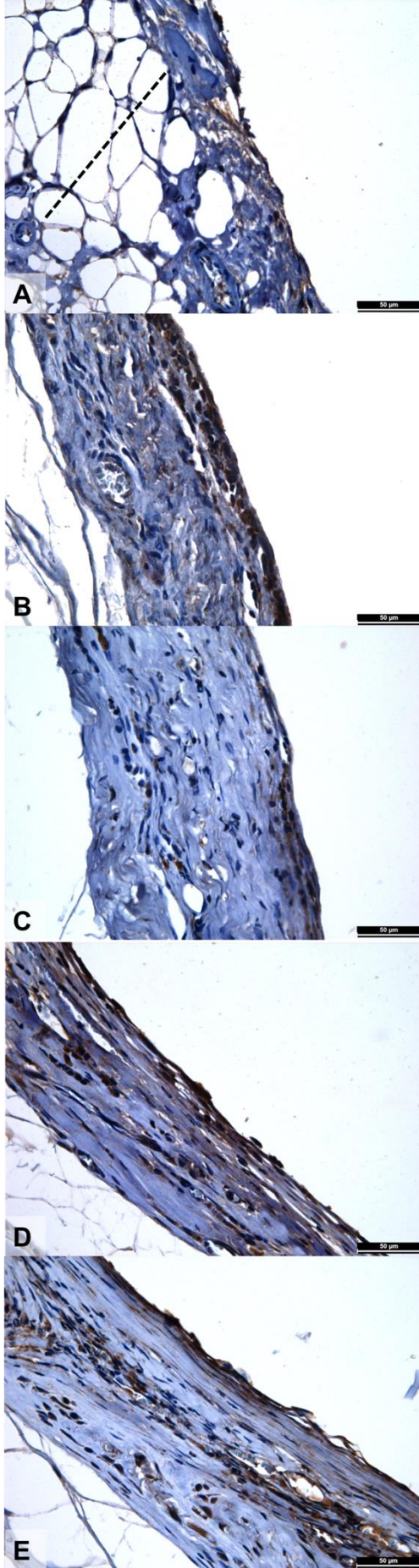


Değerlendirme parametrelerimizden bir diğeri olan Kollojen 3, Anti- kollajen 3 antikoruyla belirlenmiştir. Yapılan immünohistokimyasal inceleme sonrasında

kollajen 3 pozitif alan yüzdesi hesaplandı. Ortalama kollajen 3 yüzdesi grup 1’de en düşük (%4,87), grup 5’te ise en yüksek (%17,6) bulundu. Grup 2’de (%13,8) ortalama yüzde grup 1’den yüksek, grup 3(%12,8) ve 4 (%16,9)’ten ise düşük bulundu. Kollajen 3 immunohistokimyasal incelemesine ilişkin örnekler **Şekil 25**’te verilmiştir.

Tablo 3’te gruplar arasında kollojen-3 düzeylerinin karşılaştırma sonuçları sunulmuştur. Sham cerrahi uygulanan Grup 1’in kollojen düzeylerinin Grup 2, 3, 4 ve 5’ten istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,004$, $p=0,004$ ve $p=0,004$), (**Şekil 26**). Ayrıca Grup 3’ün Kollojen-3 düzeyinin Grup 4 ve Grup 5’den istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,016$ ve $p=0,025$). Yapılan diğer iki grup karşılaştırmalarında gruplar arasında Kollojen 3 düzeylerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır.

Grup 2’nin Kollojen 3 seviyesinin Grup 3’ten az olması istatistiksel olarak anlamlı değilken, Grup 3’ün Grup 4’ten anlamlı düzeyde az olması TKPM’in RT’ye nazaran Kollojen 3’ü daha fazla arttırdığını göstermiştir. Aynı şekilde Grup 3 ve Grup 5 arasında anlamlı olarak Grup 3’te düşük olması TKPM’in yine Kollojen 3’ü anlamlı seviyede arttırdığını göstermiştir.

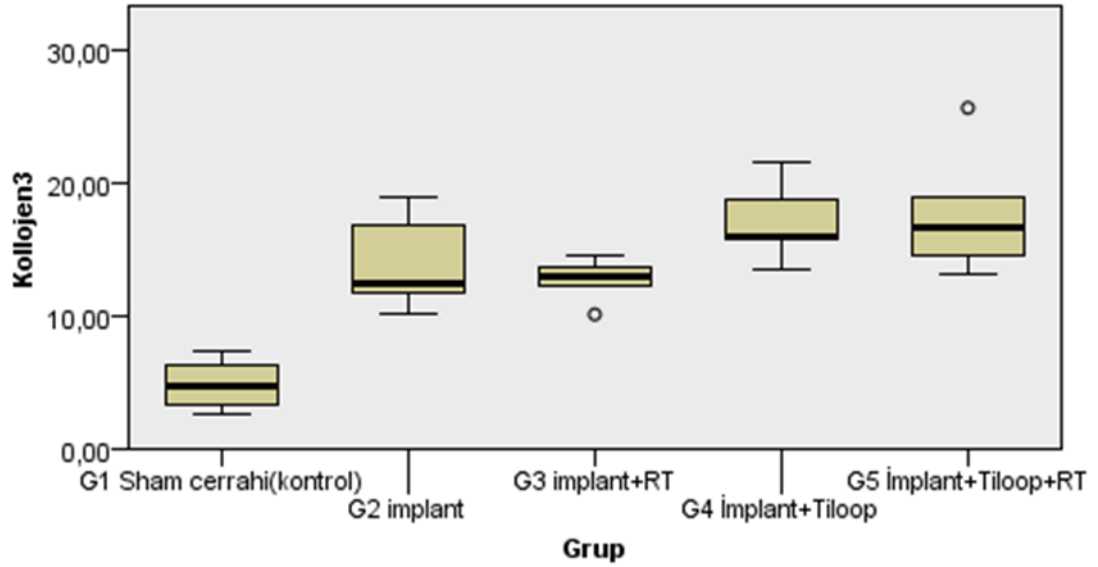


Şekil 25: Kollajen 3 antikoruyla yapılan immünohistokimyasal incelemeye ilişkin örnekler (A: Grup 1, B: Grup 2, C: Grup 3, D: Grup 4, E: Grup 5, 400x büyütme). Kollajen 3 pozitif alanlar kahverengi olarak izlenmektedir. A'da adipoz doku kesik çizgiyle gösterilmiştir. Diğer kesitlerde kapsüle ait bağ doku görülmektedir

n=30	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 1 (n=6)	4,77(3,20-6,56)	2,58	7,40	G ₁ vs. G ₂ : 0,004 G ₁ vs. G ₃ : 0,004 G ₁ vs. G ₄ : 0,004 G ₁ vs. G ₅ : 0,004
Grup 2 (n=6)	12,54(11,38-17,41)	10,12	18,99	G ₂ vs. G ₃ :0,873 G ₂ vs. G ₄ :0,150 G ₂ vs. G ₅ :0,109
Grup 3 (n=6)	13,05(11,81-13,88)	10,16	14,54	G ₃ vs. G ₄ : 0,016 G ₃ vs. G ₅ : 0,025
Grup 4 (n=6)	15,92(15,19-19,57)	13,47	21,65	G ₄ vs. G ₅ :0,873
Grup 5 (n=6)	16,72(14,20-20,64)	13,22	25,71	

IRQ: Çeyrekler arası fark
¹ Mann-Whitney U testi

Tablo 8: Gruplar Arasında Kollojen 3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi



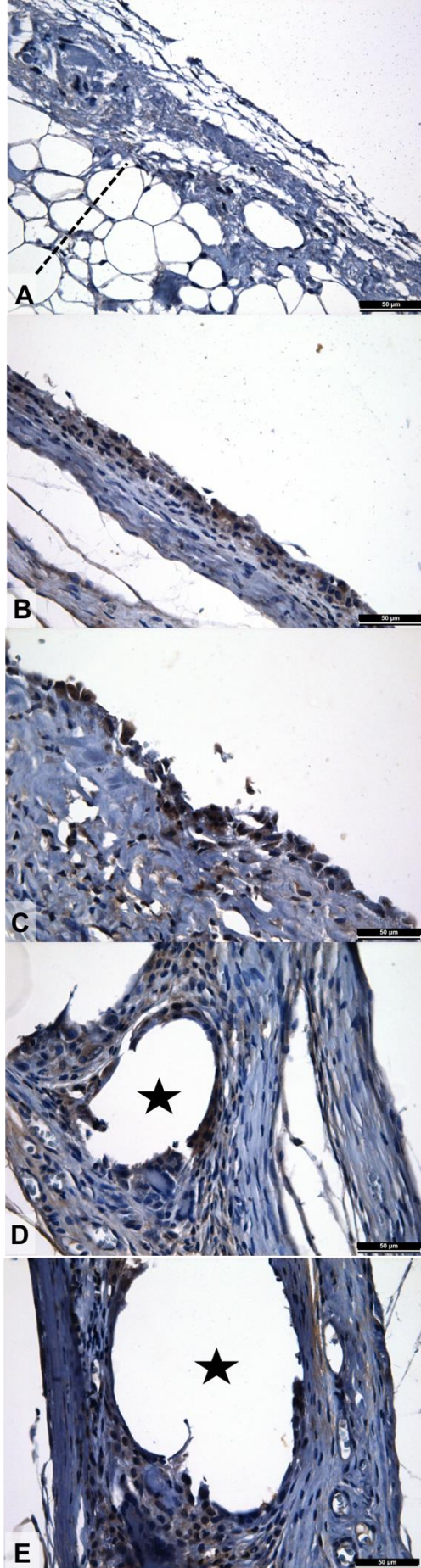
Şekil 26: Grupların Kollojen 3 düzeylerine ait Box-Plot Grafiği (° : Uç değer)

Değerlendirme parametrelerimizden bir diğeri makrofaj göstergesi olan CD 68. CD 68 seviyesi, Anti CD68 antikoruna yardımıyla değerlendirilmiştir. Yapılan immunohistokimyasal inceleme sonrasında birim alanda (1 mm²) CD68 pozitif

hücreler hesaplandı. Ortalama CD68 pozitif hücre sayısı grup 1’de en düşük (155/mm²) bulundu. Grup 2’de (497/mm²) görülen artışın, grup 4’te devam ettiği (592/mm²), grup 3 (173/mm²) ve 5’te (505/mm²) ise azalma olduğu görüldü. CD68 immunohistokimyasal incelemesine ilişkin örnekler **Şekil 27’de** verilmiştir.

Gruplar arasında CD68 düzeyleri değerlendirildiğinde; Grup 1’in CD68 düzeylerinin Grup 2, Grup 4 ve Grup 5’ten istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,004, p=0,037 ve p=0,004) (**Tablo 9**), (**Şekil 28**). Ayrıca Grup 3’ün CD68 düzeylerinin Grup 4 ve Grup 5’den daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu bulunmuştur (sırasıyla p=0,025 ve p=0,004).

Grup 2 ve Grup 3 arasında CD 68 seviyelerinin Grup 3’te anlamlı seviyede düşük olması bize RT’nin makrofaj proliferasyonunu inhibe ettiğine yönelik bir bulgu vermiştir. Grup 5’e RT verilmesine rağmen Grup 1 ile arasında anlamlı seviyede yüksek CD 68 seviyesi olması ise TKPM’in yabancı cisim reaksiyonunun sonucu olduğunu düşündürmüştür. Grup 4 ile Grup 5 arasında Grup 5’in CD 68 seviyesi düşük olmasına rağmen bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmaması TKPM’in yabancı cisim reaksiyonunun RT’ye rağmen yüksek olduğunu bize tekrardan göstermiştir.

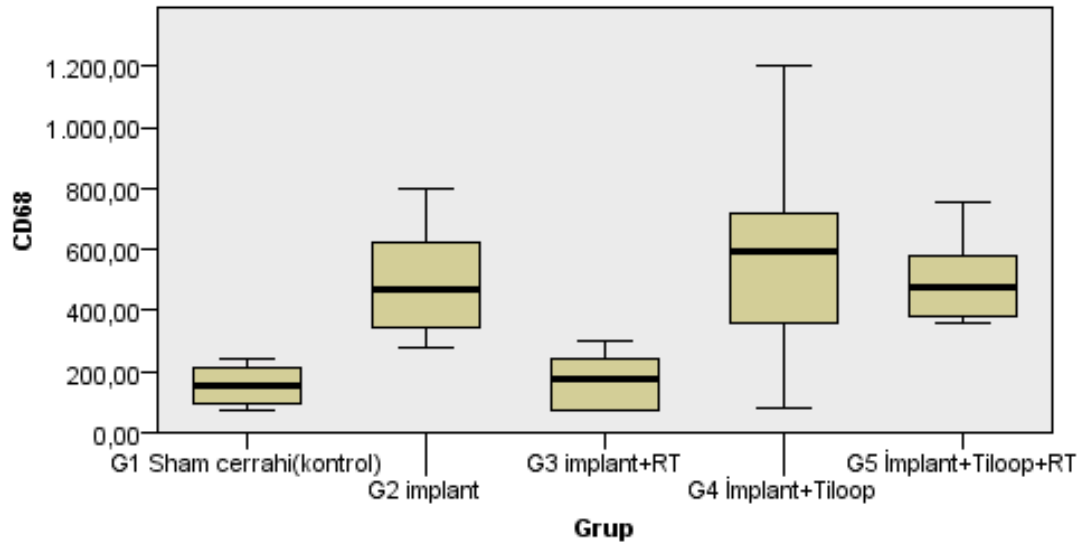


Şekil 27: Anti-CD68 antikoruyla yapılan immünohistokimyasal incelemeye ilişkin örnekler (A: Grup 1, B: Grup 2, C: Grup 3, D: Grup 4, E: Grup 5, 400x büyütme). CD68 pozitif hücreler kahverengi olarak izlenmektedir. A'da adipoz doku kesik çizgiyle gösterilmiştir. Diğer kesitlerde kapsüle ait bağ doku görülmektedir. D ve E'de kesitten geçen tiloop bölgesi yıldızla gösterilmiştir.

n=30	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 1 (n=6)	153,08(89,07-221,84)	72,07	245,18	G ₁ vs. G ₂ : 0,004 G ₁ vs. G ₃ :0,749
Grup 2 (n=6)	465,48(326,94-667,86)	280,82	802,24	G ₁ vs. G ₄ : 0,037 G ₁ vs. G ₅ : 0,004
Grup 3 (n=6)	174,21(74,98-254,97)	72,35	301,25	G ₂ vs. G ₃ : 0,006 G ₂ vs. G ₄ :0,522
Grup 4 (n=6)	594,51(290,92-841,75)	78,56	1204,19	G ₂ vs. G ₅ :0,873 G ₃ vs. G ₄ : 0,025
Grup 5 (n=6)	477,97(376,54-622,05)	15,07	753,29	G ₃ vs. G ₅ : 0,004 G ₄ vs. G ₅ :0,749

IRQ: Çeyrekler arası fark
¹ Mann-Whitney U testi

Tablo 9: Gruplar Arasında CD68 Düzeylerinin Değerlendirilmesi



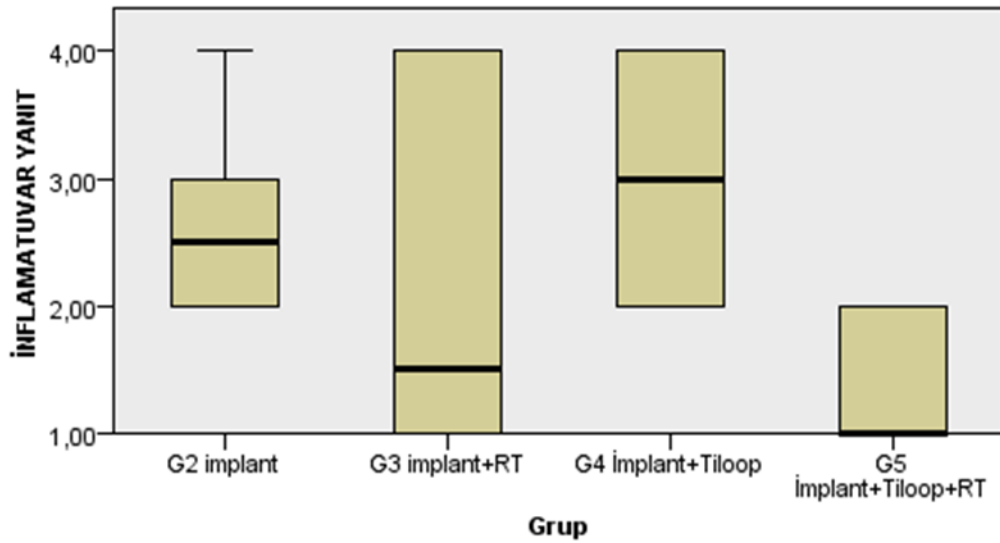
Şekil 28: Grupların CD68 düzeylerine ait Box-Plot Grafiği

Gruplar arasında inflamatuvar yanıt değerlendirildiğinde; Grup 2 ve Grup 4'ün inflamatuvar yanıt skorlarının Grup 5'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,011$) (**Tablo 10**) (**Şekil 23**). Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grup 3 ve Grup 5'in inflamatuvar yanıtları arasında istatistiksel

olarak anlamı bir fark bulunamamıştır. TKPM kullanılmasına rağmen Grup 5'in ortalama inflamatuvar yanıt skoru daha düşük olarak bulunmuştur.

n=24	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 2 (n=6)	2,5(2,0-3,25)	2,0	4,0	G ₂ vs. G ₃ :0,362 G ₂ vs. G ₄ :0,600 G ₂ vs. G ₅ : 0,011 G ₃ vs. G ₄ :0,201 G ₃ vs. G ₅ :0,367 G ₄ vs. G ₅ : 0,011
Grup 3 (n=6)	1,5(1,0-4,0)	1,0	4,0	
Grup 4 (n=6)	3,0(2,0-4,0)	2,0	4,0	
Grup 5 (n=6)	1,0(1,0-2,0)	1,0	2,0	
IRQ: Çeyrekler arası fark ¹ Mann-Whitney U testi				

Tablo 10: Grup Grafiği Gruplar Arasında İnflamatuvar Yanıt Skoru Değerlendirilmesi

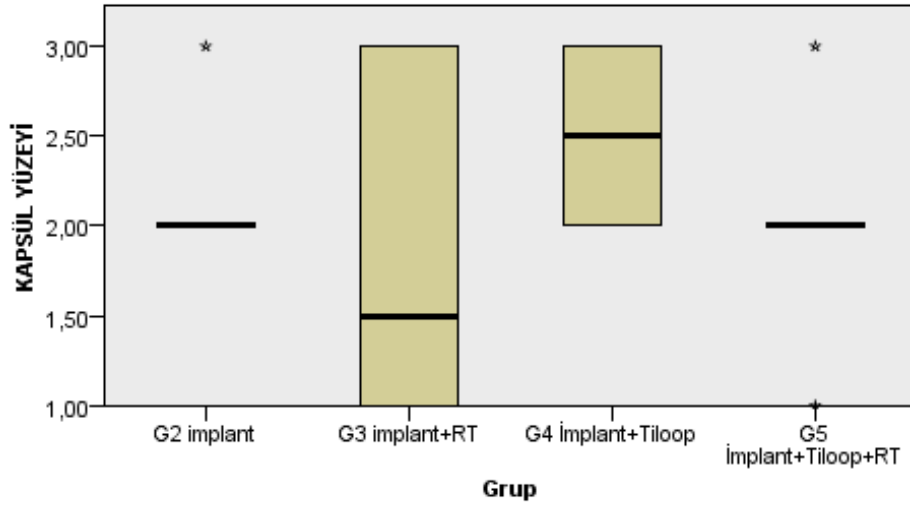


Şekil 29: Grupların İnflamatuvar Yanıt Skoru değerlerine ait Box-Plot

Tablo 11’de grupların kapsül yüzeyi skoru karşılaştırma sonuçları sunulmuştur. Gruplar arasında kapsül yüzeyi skoru değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

n=24	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 2 (n=6)	2,0(2,0-2,25)	2,0	3,0	G ₂ vs. G ₃ :0,434 G ₂ vs. G ₄ :0,241 G ₂ vs. G ₅ :0,598 G ₃ vs. G ₄ :0,201 G ₃ vs. G ₅ :0,670 G ₄ vs. G ₅ :0,171
Grup 3 (n=6)	1,5(1,0-3,0)	1,0	3,0	
Grup 4 (n=6)	2,5(2,0-3,0)	2,0	3,0	
Grup 5 (n=6)	2,0(1,75-2,25)	1,0	3,0	
IRQ: Çeyrekler arası fark ¹ Mann-Whitney U testi				

Tablo 11: Gruplar Arasında Kapsul Yüzeyi Skoru Değerlendirilmesi



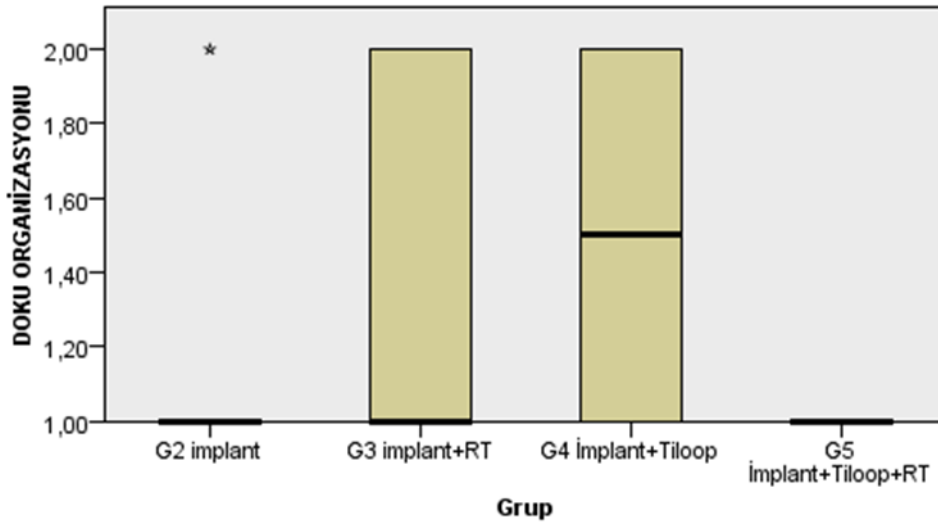
Şekil 30: Grupların Kapsül Yüzeyi Skoru değerlerine ait Box-Plot Grafiği

(* :Aşırı uç değer)

Tablo 12’de grupların doku organizasyonu skoru karşılaştırma sonuçları sunulmuştur. Gruplar arasında doku organizasyonu skoru değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

n=24	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 2 (n=6)	1,0(1,0-1,25)	1,0	2,0	G ₂ vs. G ₃ :0,523 G ₂ vs. G ₄ :0,241 G ₂ vs. G ₅ :0,317 G ₃ vs. G ₄ :0,575 G ₃ vs. G ₅ :0,138 G ₄ vs. G ₅ :0,056
Grup 3 (n=6)	1,0(1,0-2,0)	1,0	2,0	
Grup 4 (n=6)	1,5(1,0-2,0)	1,0	2,0	
Grup 5 (n=6)	1,0(1,0-1,0)	1,0	1,0	
IRQ: Çeyrekler arası fark ¹ Mann-Whitney U testi				

Tablo 12: Gruplar Arasında Doku Organizasyonu Skoru Değerlendirilmesi



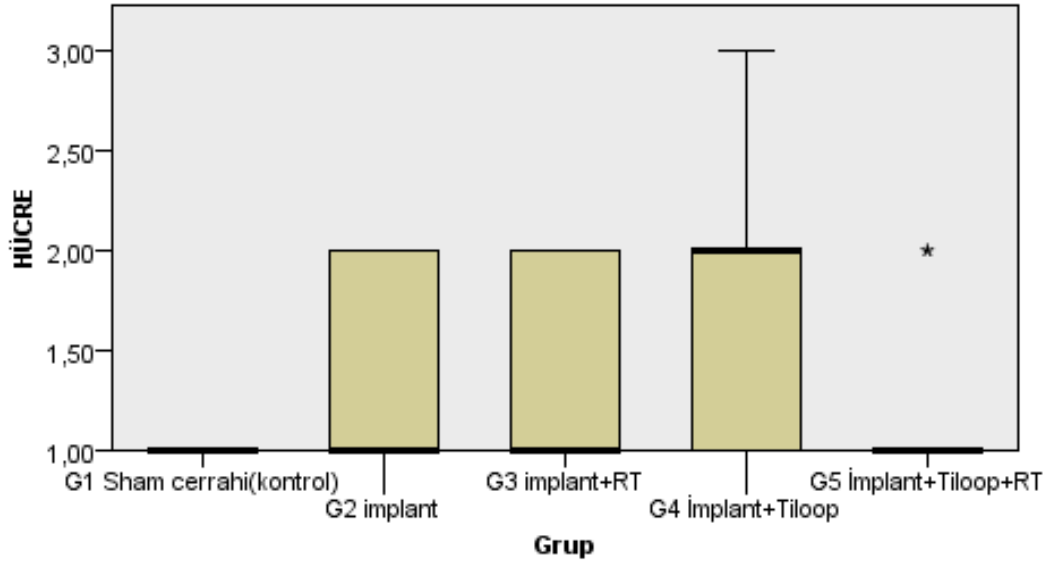
Şekil 31: Grupların Doku Organizasyonu Skoru değerlerine ait Box-Plot Grafiği

*:Aşırı uç değer

Tablo 8’de grupların hücre skoru karşılaştırma sonuçları sunulmuştur. Gruplar arasında hücre skoru değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

n=24	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 2 (n=6)	1,0(1,0-2,0)	1,0	2,0	G ₂ vs. G ₃ :1,000 G ₂ vs. G ₄ :0,212 G ₂ vs. G ₅ :0,523 G ₃ vs. G ₄ :0,212 G ₃ vs. G ₅ :0,523 G ₄ vs. G ₅ :0,083
Grup 3 (n=6)	1,0(1,0-2,0)	1,0	2,0	
Grup 4 (n=6)	2,0(1,0-2,25)	1,0	3,0	
Grup 5 (n=6)	1,0(1,0-1,25)	1,0	2,0	
IRQ: Çeyrekler arası fark ¹ Mann-Whitney U testi				

Tablo 13: Gruplar Arasında Hücre Skoru Değerlendirilmesi



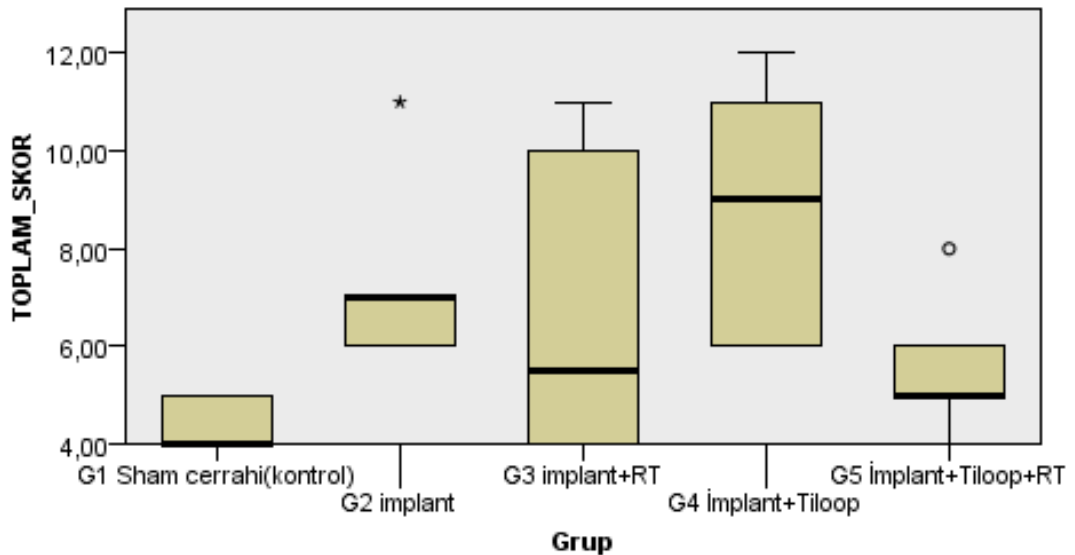
Şekil 32: Grupların Hücre skoru değerlerine ait Box-Plot Grafiği

* :Aşırı uç değer

Gruplar arasında toplam skor değerlendirildiğinde; Grup 2 ve Grup 4'ün toplam skorlarının Grup 5'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,039$ ve $p=0,026$). Diğer iki grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. **(Tablo 14) (Şekil 25).**

n=24	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 2 (n=6)	7,0(6,0-8,0)	6,0	11,0	G ₂ vs. G ₃ :0,289 G ₂ vs. G ₄ :0,452 G ₂ vs. G ₅ : 0,050 G ₃ vs. G ₄ :0,104 G ₃ vs. G ₅ :0,742 G ₄ vs. G ₅ : 0,023
Grup 3 (n=6)	5,5(4,0-10,25)	4,0	11,0	
Grup 4 (n=6)	9,0(6,0-11,25)	6,0	12,0	
Grup 5 (n=6)	5,0(4,75-6,50)	4,0	8,0	
IRQ: Çeyrekler arası fark ¹ Mann-Whitney U testi				

Tablo 14: Gruplar Arasında Kapsül Total Skoru Değerlendirilmesi



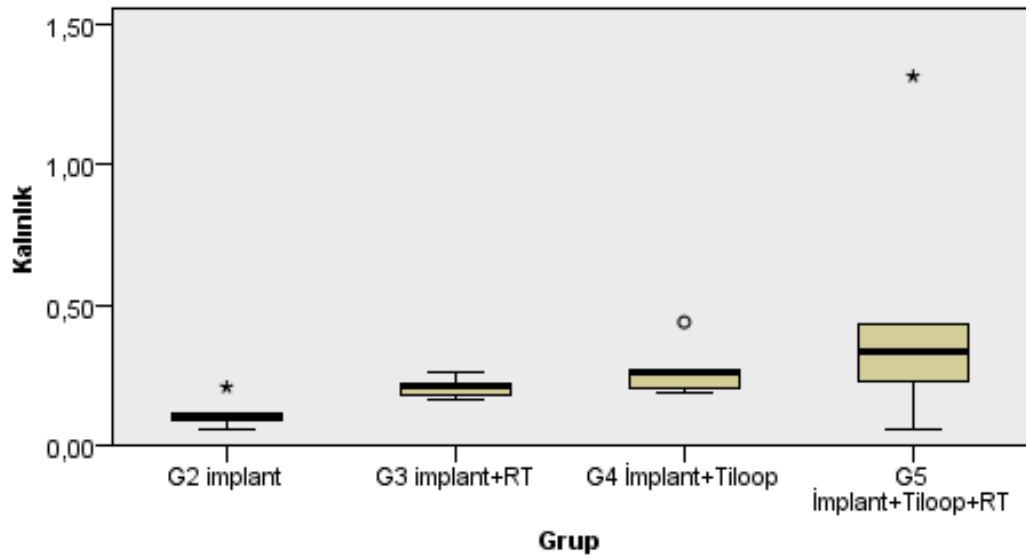
Şekil 33: Grupların Kapsül Total Skoru değerlerine ait Box-Plot Grafiği

°: Uç değer

Grupların kapsül kalınlıkları değerlendirildiğinde; Grup 2'nin kapsül kalınlığının Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in kapsül kalınlığından istatistiksel olarak anlamlı daha az olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,010$ ve $p=0,037$). Diğer iki grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo 14), (Şekil 26).

n=30	Medyan(IRQ)	Minimum	Maksimum	p-değeri ¹
Grup 2 (n=6)	0,09(0,08-0,14)	0,06	0,21	G ₂ vs. G ₃ : 0,010 G ₂ vs. G ₄ : 0,010 G ₂ vs. G ₅ : 0,037 G ₃ vs. G ₄ :0,200 G ₃ vs. G ₅ :0,078 G ₄ vs. G ₅ :0,423
Grup 3 (n=6)	0,21(0,18-0,23)	0,16	0,26	
Grup 4 (n=6)	0,26(0,20-0,31)	0,19	0,44	
Grup 5 (n=6)	0,33(0,19-0,65)	0,06	1,31	
IRQ: Çeyrekler arası fark ¹ Mann-Whitney U test				

Tablo 14: Gruplar Arasında Kapsül Kalınlık Değerlendirilmesi



Şekil 34: Grupların Kapsül kalınlık değerlerine ait Box-Plot Grafiği

°: Uç değer * :Aşırı uç değer

Çalışmaya alınan 24 hayvanın (Grup 1 hariç) histolojik kapsül skorlamasından aldıkları toplam skorun kapsül kalınlığı, aktin, TGF- β , Kollojen 3 ve

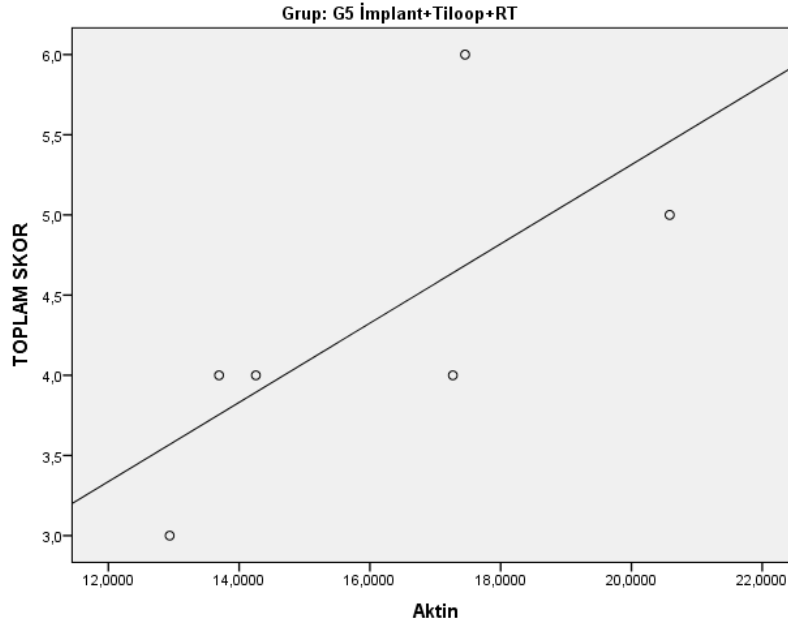
CD68 düzeyleri ile ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 15). Hayvanların aktin düzeyleri ile toplam kapsül skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Gruplar içerisinde ayrı ayrı ilişki ayrıca analiz edildiğinde sadece Grup 5'te ölçülen aktin düzeyleri ile toplam kapsül skoru arasında mükemmel düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0,880$; $p=0,021$), (**Şekil 35**).

Bu çalışmada hayvanların TGF- β_2 , Kollojen 3, CD68 düzeylerinin ve kapsül kalınlığının toplam kapsül skoru ile arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde sadece Grup 5'teki hayvanlarda kapsül kalınlığı ile toplam skor arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Buna göre Grup 5'teki hayvanların kapsül kalınlığı arttıkça ilişkili bir şekilde toplam kapsül skorlarının da yükseldiği görülmüştür ($r=0,941$; $p=0,005$), (**Şekil 36**)

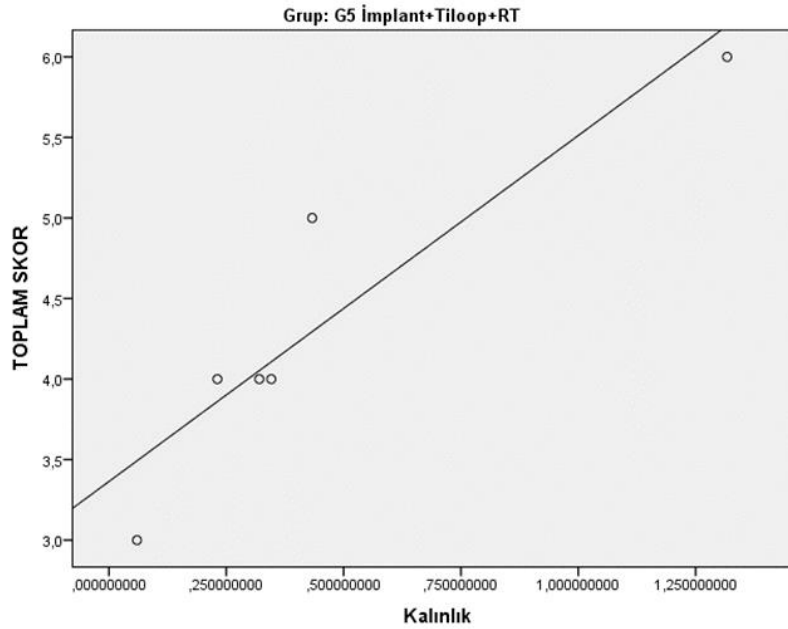
	Toplam(n=24)	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
Aktin	0,024(0,911)	0,031(0,954)	-0,154(0,770)	-0,098(0,854)	0,880(0,021)
TGF- β_2	-0,150(0,484)	-0,772(0,072)	0,309(0,552)	-0,683(0,135)	0,334(0,518)
Kollojen 3	-0,198(0,354)	-0,772(0,072)	0,123(0,816)	-0,098(0,854)	-0,698(0,123)
CD68	-0,067(0,755)	0,123(0,816)	-0,247(0,637)	-0,488(0,326)	-0,577(0,231)
Kalınlık	-0,012(0,955)	0,432(0,392)	-0,247(0,637)	0,098(0,854)	0,941(0,005)

r_s : Spearman korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri $r \leq 0,30$ ise zayıf ilişki, $0,30-0,50$ ise orta ve $r \geq 0,50$ kuvvetli ilişki söz konusudur(1).

Tablo 15: Grupların Toplam Kapsül Skorlarının Bazı parametrelerle ilişkisi



Şekil 35: Grup 5 içerisinde ölçülen aktin düzeylerinin toplam kapsül skoru ile ilişkisi
($r=0,880$; $p=0,021$)



Şekil 36: Grup 5 içerisinde ölçülen kapsül kalınlıklarının toplam kapsül skoru ile ilişkisi
($r=0,941$; $p=0,005$)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Geç tanı alan ileri evre meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve en sık mortaliteye sahip maligniteler arasına ilk sıralarda yer almaktadır. Mastektomi sonrası meme onarımı, hastaların beden ve ruhen iyilik hallerini sağlayan, son yıllarda artan oranlarda talep edilen cerrahilerdir. Tedavi aşamasında malignitenin evre ve derecesine göre RT sık kullanılan, hasta yaşam sürecini uzatan ancak implant temelli meme rekonstrüksiyonunu çok bilinmeyenli zor bir denklem haline getiren bir tedavi prosedürüdür.

İmplant temelli yapılan rekonstrüksiyonlarda kapsül kontraktürü başa çıkılması en zor durumlardan biridir. Peki kapsül formasyonu nedir? Kapsül formasyonu aslında vücudun kendini korumaya yönelik oluşturduğu fibrotik bir yabancı cisim reaksiyonudur. Kapsül kontraktüründe klinik problem bu fibrotik dokunun, yara iyileşmesindeki hipertrofik skar ve keloide benzer aşırı cevabının oluşmasıdır (96). Kapsül kontraktürü etiyolojisi henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Bu durumu ortaya koymak için birçok klinik ve deneysel çalışma yürütülmüş olsa da etiyolojisi kesin değildir. Literatüre bakıldığında zaman üzerinde durulan faktörler; kullanılan implant materyalin cinsi, implantın yerleştirildiği cep, implant yüzeyi, biyofilm tabakası ve bakteriyel enfeksiyon olmakla birlikte bu durum bize kapsül kontraktürünün multifaktöryel olduğunu düşündürmektedir (33). Ancak günümüzde bu tetikleyici etmenler içerisinde, implant yüzeyinde oluşan biyofilm tabakasının yol açtığı subklinik enfeksiyon ve bunun oluşturduğu inflamatuvar sürecin uzun dönemde kapsül kontraktürüne neden olduğu kanısı ön plana çıkmaktadır (97).

Biyofilm tabaka sıklıkla polimikrobiyaldır. *Staphylococcus Epidermidis* cilt ve endojen meme florasında bulunan bir bakteridir ve kapsül kontraktürü nedeniyle çıkartılan implantlardan en sık izole edilen organizmadır (69, 71, 72, 98, 99).

Tamboto ve ark. domuzlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada biyofilm ve kapsül kontraksiyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Meme bezi altına yerleştirilen ve *Staphylococcus Epidermidis* ile inoküle edilen ceplerin %72,2 sinde biyofilm tespit edilmiştir. Bakteri inokülasyonu yapılan poşlara yerleştirilen implantlarda %77,8 oranında kapsül kontraktürü (Baker grade 3-4) tespit edilmiştir. Bu çalışma ile biyofilm oluşmasının kapsül kontraktürü oluşma riskini dört kat arttırdığı sonucuna varılmıştır (100).

Klinik olarak kapsül kontraktürünü Baker skorlaması ile değerlendiriyoruz. Baker skorlamasını deneysel çalışmaya uyarladığımızda; inspeksiyonla implantta şekil değişikliği belirli olmayan ve palpasyonda yumuşak doğal kıvamında tespit edilen implantların Baker skoru 1 olarak, inspeksiyonla şekilde deformite tespit edilmeyen ancak palpasyonda kıvamı hafif sertleşmiş olarak tespit edilen implantların Baker skoru 2 olarak, inspeksiyonla implantın daha şişkin ve yuvarlak görüldüğü, palpasyonda belirgin sertlik olan implantların Baker skoru 3 olarak ve inspeksiyonda ileri derecede şişkin ve yuvarlak görünümlü, palpasyonda taş kıvamında sert olan implantların Baker skoru 4 olarak değerlendirilmiştir. Klinik değerlendirme sonuçlarına bakacak olursak sadece RT alan grup içerisinde ki bazı deneklerde Baker2 skoru olan hayvanlara rastlanmıştır. Baker skoru 3-4 olan hiçbir hayvana rastlanmamıştır.

5 grubun yer aldığı çalışmamızda TKPM'in RT alan kapsüle etkisini araştırma adına α -SMA, Kollojen 3, TFG β , CD68 bakılmıştır. Parametrelerin

istatistiksel değerlerine bakacak olursak 1. Grubun α -SMA düzeyleri diğer 4 gruptaki hayvanların aktin düzeylerinden düşük bulunmuştur ve istatistiksel olarakta anlamlı olacak şekilde raporlanmıştır. Grup 2'nin α -SMA düzeyleri Grup 3, Grup 4, Grup 5'ten anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,006$ ve $p=0,016$). Bu durum bize RT'nin de TKPM'de α -SMA düzeylerini anlamlı olarak artırdığını göstermektedir. İmplantın  zerine sadece RT verilen Grup 3 ile TKPM kullanılan Grup 4 arasında ki ilişkiye bakacak olursak Grup 3' n α -SMA düzeyleri anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır($p=0,037$). Buda aslında TKPM'in RT'ye oranla α -SMA düzeyini daha çok artırdığını göstermektedir. Protez  zerine sadece TKPM uygulanan Grup 4 ile TKPM ve RT uygulanan Grup 5'in α -SMA düzeyleri kıyaslandığında aralarında ki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber Grup 4' n α -SMA düzeyi daha yüksek bulunmuştur ($p=0,078$). Sonuç olarakta TKPM, kapsül kontraktür öngörüsü oluşturan α -SMA düzeyini anlamlı ölçüde artırmaktadır.

Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TFG- β 'nin RT'ye bağlı fibrozisi başlattığı, ilerlettiği ve kalıcılığını sağlayan en önemli mediyatör olduğu vurgulanmıştır(101). Bu bilgi ışığında TFG- β 'yı değerlendirecek olursak Sham Grubu olan Grup 1 dışında hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Hiçbir grup arasında anlamlı fark olmamasına rağmen TFG β değerinin en çok arttığı grup Grup 5 olarak gözlemlenmiştir. Grup 3 ile Grup 4 arasında da anlamlı fark olmasa bile Grup 3' n TFG β değeri Grup 4'ten azdır ($p=1,000$). Buda bize TKPM'in TFG β değerini RT'ye nazaran daha çok artırdığını göstermektedir (medyan değerler: Grup 3: 21,63 – Grup 4: 22,10).

Kollojen 3 seviyesine bakacak olursak Grup 3'ün Kollojen 3 seviyesi ile Grup4'ün kollojen seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde Grup 4 lehine sonuçlanmıştır ($p=0,016$). TKPM, α -SMA ve TFG β 'da olduğu gibi RT'ye nazaran Kollojen 3 seviyesini daha çok arttırmıştır Grup 3 ile Grup 5'in kollojen 3 değerleri arasında istatistiksel olarak bir anlamlı fark bulunmuştur ve bu anlamlı fark Grup 5'te bulunan Kollojen 3 seviyesinin daha yüksek olmasından kaynaklanmıştır ($p=0,025$). Grup 4 ile Grup 5'in Kollojen 3 değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark olmasa da Grup 5'in Kollojen 3 değeri Grup 4'ten fazladır. Buda TKPM'in ve RT'nin sinerjistik etkisinden doğmaktadır.

Makrofaj göstergesi olan CD68 düzeyleri değerlendirildiğinde Grup 2'nin Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Grup 1 ile Grup 3'ün arasındaki CD68 oranı Grup 3 lehine olsada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,749$). Sonuçta makrofajlar bölünebilme yeteneğine sahip hücreler olduğundan dolayı RT'den olumsuz etkilenmişlerdir. Nguyen ve arkadalarının 2018 yılında ki yayınlarında radyasyon sonrası hücrelerde apoptoz ve durgunluk (senescence) görülebildiğini savunması bu sonucu destekler niteliktedir(102). Grup 3 ile Grup 5 arasında CD68 oranları Grup 5'te daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir ($p=0,004$). Her iki grupta RT almasına rağmen Grup5'in yüksek olması TKPM'in enflamasyonu artırdığına yönelik bir bulgu vermiştir.

Grupların kapsül kalınlıkları değerlendirildiğinde; Grup 2'nin kapsül kalınlığının Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in kapsül kalınlığından istatistiksel olarak anlamlı daha az olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,010$ ve $p=0,037$). Diğer iki grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Grup 3'ün kapsül kalınlığı ile Grup 2'nin kapsül kalınlığı karşılaştırıldığında Grup3'ün istatistiksel olarak anlamlı fazla olmasının sebebi RT verilmesine bağlanmıştır. Grup2 ile Grup 4 arasında ki değerin istatistiksel olarak anlamlı oluşunun Grup 4 lehine olması, TKPM'in kapsül kalınlığını artırdığına işaret etmektedir. Değerlendirme içerisinde Grup5'in Grup 3 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı farkı olamamasına rağmen en yüksek kapsül kalınlığı RT ve TKPM'in birlikte uygulandığı Grup 5'te olması her iki faktöründe sinerjistik etki yaptığını düşündürmektedir. Ancak kapsül kalınlığının değişimi dinamik bir süreç olduğundan kaynaklı 3 aylık bir süre net sonuç alınması açısından yeterli bir süre olmayabilir. Literatürde bu düşüncemizi destekleyen çalışmalarda vardır. Siggelkow ve ark. yapmış olduğu klinik çalışmada; kapsül kalınlık artışı ile kapsül kontraktürü klinik semptomları arasında bir korelasyon olduğu vurgulanmış olsada, kapsül kalınlığının implantın vücutta kalma süresi ile ve implante edilen hastanın yaşının ileri olması ile doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (75).

Harrell'in skorlaması içerisindeki parametrelerden biri olan inflamatuvar yanıt değerlendirmesi; fibröz doku, kollojen lif miktarı ve dizilimi ile inflamatuvar hücre yoğunluğuna göre yapılmaktadır. Grup 2 ile Grup 5 arasında ki inflamatuvar yanıt miktarı Grup 2 lehine olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$). Grup 4 ile Grup 5 arasında ki inflamatuvar yanıt skoru Grup 4 lehine olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$). En düşük inflamatuvar yanıt RT alan gruplarda görülmüştür. Bu da RT'nin yan etkisi olacak şekilde beklenen bir sonuçtur.

Harrell'in skalası içerisindeki kapsül yüzey skoru değerlendirilmesi fibroblast yoğunluğu, izole makrofaj olması ve makrofaj sırasının tek katlı ya da çok katlı

olmasına göre yapılmaktadır. Bu değerlendirme de herhangi bir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Harrel skalası içerisinde diğer bir değerlendirme parametresi doku organizasyonuna göre yapılmaktadır. Doku organizasyonunun değerlendirilmesi bağ dokusunun sıkı olmasına veya makrofajların yer aldığı gevşek bağ dokusuna, kan damarları yoğunluğuna inflamatuvar hücrelerden oluşan granülasyon dokusu derecesine göre yapılmaktadır. Spesmenlerde, kapsül dokusu aralarında fibroblastların izlendiği paralel düzenlenmiş kollajen liflerden oluştuğu, bazı örneklerde inflamatuvar hücre infiltrasyonun olduğu, yani skalada 3 puan verilen durumun baskın olduğu izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Harrell'in skalasına göre değerlendirme parametrelerinden sonuncusu hücresel tabaka sıralamasına göre yapılıyor. Hücre tabakasının 1-4, 5-9, 10-30 ve 30'dan fazla olmak üzere 4 puanlama derecesi var. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber RT alan gruplarda daha düşük olmaya meyilli olduğu görülüyor.

Skorlamanın total sonucu değerlendirildiğinde Grup 2 ve Grup 5'te istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,05$). Grup 4 ile Grup 5 arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,023$).

Sonuç olarak TKPM'in biyoyumluluğu ve doku integrasyonu çok iyi olmasına, kapsül kontraktürünü azaltan yayınları bulunmasına rağmen, α -SMA, Kollojen 3, CD68 değerlerini, RT'den bile istatistiksel olarak anlamlı seviyede artırdığı görülüyor. Bu artışın uzun dönemde kapsül kontraktürü oluşma riskini

tetikleyebileceği öngörülüyor. Bundan dolayı RT alacak mastektomi hastalarına, TKPM ile birlikte erken rekonstrüksiyon yapılması düşünülüyorsa, kar-zarar oranını göz önünde bulundurulmalı ve TKPM kullanımı için dikkatli şekilde karar verilmelidir.

6. ÖZET

Kapsül formasyonu, vücuda herhangi bir yabancı cisim implantasyonu sonucu oluşan ve beklenen bir süreçtir. Kapsül kontraktürü ise oluşan bu kapsül formasyonunun ilerleyici bir hal almasıdır. Gerek meme rekonstruksiyonu gereksede estetik amaçlı meme cerrahilerinde karşılaştığımız kapsül kontraktürü hem cerrah için hem de hasta için süreci uzatan ve zorlaştıran bir etkidir.

İmplant bazlı rekonstrüksiyonlarda vücuda kalıcı bir yabancı madde yerleştirildiğinden dolayı kapsül etrafında ki yumuşak doku ve cilt yeteri kadar sağlıklı ve kalın olmalıdır. RT meme kanseri olgularında tedavi basamakları için önemli bir yer tuttuğundan dolayı protez üstündeki dokuyu daha sert, frajil ve sağlıksız bir hale getirmektedir. Tercihen kas altına koyduğumuz protezimiz her hastanın anatomik yapısı kendi içerisinde farklılıklar gösterebildiğinden kaynaklı her zaman, tümüyle kas altına yerleştirilemeyebiliyor. Bundan dolayı TKPM gibi implanta destek olacak materyallere ihtiyaç duyabiliriz.

Çalışmamızda titanyum kaplı polipropilen meshin radyoterapili implant etrafındaki kapsüller değişikliğe etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu amaçla 5 gruptan oluşan 30 adet Wistar Albino cinsi ratın kullanıldığı bir deney modeli oluşturulacaktır.

1. Gruba sadece insizyon yapılacak ve insizyonlar dikilecektir.
2. Gruptaki hayvanların latissimus dorsi kası altına implant yerleştirilecektir.
3. Gruptaki hayvanların latissimus dorsi kası altına implant yerleştirilecek insizyonlar dikilecektir. Operasyon gününden 15 gün sonra deneklere radyoterapi verilecektir.
4. Gruptaki hayvanların latissimus dorsi kası kaldırılıp altına implant yerleştirilecek, protezin kasın örtmediği kısmı titanyum kaplı polipropilen mesh ile kapatılacaktır
5. Gruptaki hayvanların latissimus dorsi kası altına implant yerleştirilecek, kasın örtmediği implant bölgesi titanyum kaplı polipropilen mesh ile kapatıldıktan sonra insizyonlar dikildi. Operasyon gününden 15 gün sonra deneklere radyoterapi verildi. Tüm gruplar 3. Ayın sonunda sakrifiye edildi. İmplant ve kapsüle ait klinik değerlendirme Baker skorlaması ile, kapsül histolojisi masson üçlü boyası ile, perikapsüler enflamasyon etkisi ise Harrell'in skorlaması ile değerlendirildi.

Gruplarda sadece RT alanlarda Baker skoru 2 olan hayvanlar görüldü. Baker 3 ve Baker 4 skoru olan hayvan görülmedi. Enflamatuvar yanıtın değerlendirildiği skorlamada total skorlamada Grup 2 ve Grup 5 arasında anlamlı fark görülmüştür.

Histolojik değerlendirmede Masson Trikrom boyamada TKPM'in bulunduğu α SMA, Kollojen 3, CD 68 değerleri Grup 3'te Grup 4'te anlamlı olarak fazla bulunmuştur. RT ve TKPM'in ayrı değerlendirmesinde TKPM'in bu parametreleri daha fazla artırdığı görülmüştür.

7. SUMMARY

Capsule formation is a process expected to occur by any foreign body implantation. Capsule contracture is the progressive state of this capsule formation. The capsule contracture that we encounter in breast surgeries for both breast reconstruction and aesthetic purposes is a factor that makes the process more difficult for both the surgeon and the patient.

Since a permanent foreign matter is implanted in the implant-based reconstructions, soft tissue around the capsule and the skin should be sufficiently healthy and thick. As RT holds an important place for treatment steps in breast cancer patients, it makes tissue on the prosthesis harder, fragile and unhealthy. Our prosthesis which we preferably placed under the muscle might not always be completely placed under the muscle, because the anatomical structure of because the anatomical structure of each patient may differ from each other. Therefore, we may need materials to support the implant like TKPM.

In our study, we aimed to evaluate the effect of titanium coated polypropylene mesh on the capsular change around the implant after radiotherapy. For this purpose, experimental model consisting of 5 groups will be formed, in which 30 Wistar Albino rats used.

Group 1: Only incisions will be made and incisions will be stitted in the group.

Group 2: Implant will be placed under the latissimus dorsi muscle of the animals in the group.

Group 3: Implant will be placed under the latissimus dorsi muscle of the animals, incisions will be stitted in the group. The subjects will receive radiotherapy 15 days after the operation.

Group 4: The latissimus dorsi muscle of the animals in the group will be elevated and the implant will be placed, the part of the prosthesis that is not covered by the muscle will be covered with titanium coated polypropylene mesh.

Group 5: Implants will be placed under the latissimus dorsi muscle of the animals in the group, the incisions will be stitted after covering non-muscle-covered implant area with titanium coated polypropylene mesh. The subjects will receive radiotherapy 15 days after the operation.

All groups were sacrificed at the end of the 3rd month. Clinical evaluation of the implant and capsule was evaluated by Baker scoring, capsule histology was evaluated by Masson Tricrom dye, pericapsular inflammation effect was evaluated by Harrel scoring.

Animals having Baker Score 2 were seen in which only RT received in the groups. Animals having Baker 3 and Baker 4 score were not seen. In the scoring that is the evaluation of the inflammatory response, there was a significant difference in total scores between Group 2 and Group 5.

In the histological evaluation, TKPM existing values of α SMA, Collagen 3, CD 68 in the Masson Trichrome dyeing were found to be significantly higher in Group 3 than Group 4. In the separte evaluation of RT and TKPM, it is seen that TKPM increases these parameters more.

8. KAYNAKLAR

Uncategorized References

1. Cordeiro PG, Snell L, Heerdt A, McCarthy C. Immediate tissue expander/implant breast reconstruction after salvage mastectomy for cancer recurrence following lumpectomy/irradiation. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(2):341-50.
2. Adams Jr WPJCips. Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? 2009;36(1):119-26.
3. Gabriel A, Maxwell GPJCips. The evolution of breast implants. 2015;42(4):399-404.
4. Gampper TJ, Khoury H, Gottlieb W, Morgan RFJAops. Silicone gel implants in breast augmentation and reconstruction. 2007;59(5):581-90.
5. Gabriel SE, Woods JE, O'fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJJNEJoM. Complications leading to surgery after breast implantation. 1997;336(10):677-82.
6. Kim JYS, Mlodinow AS. What's New in Acellular Dermal Matrix and Soft-Tissue Support for Prosthetic Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(5S Advances in Breast Reconstruction):30s-43s.
7. Scheidbach H, Tamme C, Tannapfel A, Lippert H, Kockerling F. In vivo studies comparing the biocompatibility of various polypropylene meshes and their handling properties during endoscopic total extraperitoneal (TEP) patchplasty: an experimental study in pigs. *Surgical endoscopy*. 2004;18(2):211-20.
8. Scheidbach H, Tannapfel A, Schmidt U, Lippert H, Kockerling F. Influence of titanium coating on the biocompatibility of a heavyweight polypropylene mesh. An animal experimental model. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 2004;36(5):313-7.
9. Dieterich M, Dieterich H, Timme S, Reimer T, Gerber B, Stubert J. Using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP((R)) Bra) for implant-based breast reconstruction: case report and histological analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;286(1):273-6.
10. Dieterich M, Paepke S, Zwiefel K, Dieterich H, Blohmer J, Faridi A, et al. Implant-based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP Bra): a multicenter study of 231 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(1):8e-19e.
11. Dieterich M, Angres J, Stubert J, Stachs A, Reimer T, Gerber B. Patient-Reported Outcomes in Implant-Based Breast Reconstruction Alone or in Combination with a Titanium-Coated Polypropylene Mesh - A Detailed Analysis of

- the BREAST-Q and Overview of the Literature. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(7):692-701.
12. Maxwell GP, Gabriel AJP, surgery r. The evolution of breast implants. 2014;134(1S):12S-7S.
 13. Longacre JJP, Surgery R. Correction of the hypoplastic breast with special reference to reconstruction of the “nipple type breast” with local dermo-fat pedicle flaps. 1954;14(6):431-41.
 14. Breitbart AS, Ablaza VJJG, Smith’s Plastic Surgery tEPL-R. Implant materials. 1997:39-46.
 15. Longacre J, DeStefano GJP, Surgery R. Reconstruction of extensive defects of the skull with split rib grafts. 1957;19(3):186-200.
 16. Cumberland VJTMjoA. A preliminary report on the use of prefabricated nylon weave in the repair of ventral hernia. 1952;1(5):143.
 17. Scales JTJPotRSOM. Tissue reactions to synthetic materials. 1953;46(8):647-52.
 18. Maxwell GP, Gabriel AJCips. The evolution of breast implants. 2009;36(1):1-13.
 19. Cronin TD, Brauer RO. Augmentation mammoplasty. *Surgical Clinics of North America*. 1971;51(2):441-52.
 20. E. AE. Alloderm ile sarılı silikon implantlarda radyoterapi sonrası kapsül gelişiminin incelenmesi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
 21. Thomsen JL, Christensen L, Nielsen M, Brandt B, Breiting VB, Felby S, et al. Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast prostheses. 1990;85(1):38-41.
 22. Ashley FLJP, surgery r. Further studies on the natural-Y breast prosthesis. 1972;49(4):414-9.
 23. Ramachandran KJIJoPSOPotAoPSol. Breast augmentation. 2008;41(Suppl):S41.
 24. Dieterich M, Faridi A. Biological Matrices and Synthetic Meshes Used in Implant-based Breast Reconstruction - a Review of Products Available in Germany. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(11):1100-6.
 25. Billroth T. The Medical Sciences in the German Universities: a study in the history of civilization: The Macmillan company; 1924.
 26. Baylón K, Rodríguez-Camarillo P, Elías-Zúñiga A, Díaz-Elizondo JA, Gilkerson R, Lozano KJM. Past, present and future of surgical meshes: a review. 2017;7(3):47.
 27. Chowbey P. Endoscopic repair of abdominal wall hernias: Byword Books Private Limited; 2012.
 28. Usher FC, FRIES JG, OCHSNER JL, Tuttle LJAaos. Marlex mesh, a new plastic mesh for replacing tissue defects: II. Clinical studies. 1959;78(1):138-45.
 29. Leventhal GS. Titanium, a metal for surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1951;33-a(2):473-4.
 30. Shaffer CB, Carpenter CP, Critchfield FH, Nair JH, 3rd, Franke FR. A toxicological study of some polypropylene (polyoxypropylene) glycols. *AMA archives of industrial hygiene and occupational medicine*. 1951;3(5):448-53.

31. Usher FC, Hill JR, Ochsner JL. Hernia repair with Marlex mesh. A comparison of techniques. *Surgery*. 1959;46:718-24.
32. Brand KG. Foam-covered mammary implants. *Clin Plast Surg*. 1988;15(4):533-9.
33. 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.
34. Spear SL, Baker JL, Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96(5):1119-23; discussion 24.
35. Nachbar JM, Orrison WW, Jr. Validation of quantification of breast implant capsule surface area and volume using magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg*. 1991;27(4):321-6.
36. Leibman AJ. Imaging of complications of augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1994;93(6):1134-40.
37. Zahavi A, Sklair ML, Ad-El DD. Capsular contracture of the breast: working towards a better classification using clinical and radiologic assessment. *Ann Plast Surg*. 2006;57(3):248-51.
38. Handel N, Jensen JA, Black Q, Waisman JR, Silverstein MJ. The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96(7):1521-33.
39. Lilla JA, Vistnes LM. Long-term study of reactions to various silicone breast implants in rabbits. *Plast Reconstr Surg*. 1976;57(5):637-49.
40. Barker DE, Retsky M, Schulz SL. The new low bleed mammary prosthesis: an experimental study in mice. *Aesthetic Plast Surg*. 1981;5(1):85-91.
41. Barker DE, Retsky M, Searles SL. New low-bleed implant--Silastic II. *Aesthetic Plast Surg*. 1985;9(1):39-41.
42. Vistnes LM, Bentley JW, Fogarty DC. Experimental study of tissue response to ruptured gel-filled mammary prostheses. *Plast Reconstr Surg*. 1977;59(1):31-4.
43. McKinney P, Tresley G. Long-term comparison of patients with gel and saline mammary implants. *Plast Reconstr Surg*. 1983;72(1):27-31.
44. Cairns TS, de Villiers W. Capsular contracture after breast augmentation--a comparison between gel- and saline-filled prostheses. *S Afr Med J*. 1980;57(23):951-3.
45. Reiffel RS, Rees TD, Guy CL, Aston SJ. A comparison of capsule formation following breast augmentation by saline-filled or gel-filled implants. *Aesthetic Plast Surg*. 1983;7(2):113-6.
46. Asplund O. Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1984;73(2):270-5.
47. Gylbert L, Asplund O, Jurell G. Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85(3):373-7.
48. Winding O, Christensen L, Thomsen JL, Nielsen M, Breiting V, Brandt B. Silicon in human breast tissue surrounding silicone gel prostheses. A scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray investigation of normal, fibrocystic and peri-prosthetic breast tissue. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1988;22(2):127-30.

49. Thomsen JL, Christensen L, Nielsen M, Brandt B, Breiting VB, Felby S, et al. Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast prostheses. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(1):38-41.
50. Gayou RM. A histological comparison of contracted and non-contracted capsules around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1979;63(5):700-7.
51. Chang L, Caldwell E, Reading G, Wray RC, Jr. A comparison of conventional and low-bleed implants in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1992;89(1):79-82.
52. Biggs TM, Yarish RS. Augmentation mammoplasty: retropectoral versus retromammary implantation. *Clin Plast Surg.* 1988;15(4):549-55.
53. Gutowski KA, Mesna GT, Cunningham BL. Saline-filled breast implants: a Plastic Surgery Educational Foundation multicenter outcomes study. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(4):1019-27.
54. Jarrett JR, Cutler RG, Teal DF. Subcutaneous mastectomy in small, large, or ptotic breasts with immediate submuscular placement of implants. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62(5):702-5.
55. Peters W, Smith D, Fornasier V, Lugowski S, Ibanez D. An outcome analysis of 100 women after explantation of silicone gel breast implants. *Ann Plast Surg.* 1997;39(1):9-19.
56. Puckett CL, Croll GH, Reichel CA, Concannon MJ. A critical look at capsule contracture in subglandular versus subpectoral mammary augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 1987;11(1):23-8.
57. Woods JE, Irons GB, Jr., Arnold PG. The case for submuscular implantation of prostheses in reconstructive breast surgery. *Ann Plast Surg.* 1980;5(2):115-22.
58. Vazquez B, Given KS, Houston GC. Breast augmentation: a review of subglandular and submuscular implantation. *Aesthetic Plast Surg.* 1987;11(2):101-5.
59. Coleman DJ, Foo IT, Sharpe DT. Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. *Br J Plast Surg.* 1991;44(6):444-8.
60. Ersek RA. Molecular impact surface textured implants (MISTI) alter beneficially breast capsule formation at 36 months. *J Long Term Eff Med Implants.* 1991;1(2):155-69.
61. Ersek RA. Rate and incidence of capsular contracture: a comparison of smooth and textured silicone double-lumen breast prostheses. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(5):879-84.
62. Hakelius L, Ohlsen L. Tendency to capsular contracture around smooth and textured gel-filled silicone mammary implants: a five-year follow-up. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(6):1566-9.
63. Pollock H. Breast capsular contracture: a retrospective study of textured versus smooth silicone implants. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91(3):404-7.
64. Hakelius L, Ohlsen L. A clinical comparison of the tendency to capsular contracture between smooth and textured gel-filled silicone mammary implants. *Plast Reconstr Surg.* 1992;90(2):247-54.
65. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(2):95-108.
66. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs.* 2005;28(11):1062-8.
67. Bryers JD. Medical biofilms. *Biotechnol Bioeng.* 2008;100(1):1-18.

68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Rieger UM, Pierer G, Luscher NJ, Trampuz A. Sonication of removed breast implants for improved detection of subclinical infection. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(3):404-8.
74. Rieger UM, Mesina J, Kalbermatten DF, Haug M, Frey HP, Pico R, et al. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. *Br J Surg*. 2013;100(6):768-74.
75. 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.
76. Bergmann PA, Liodaki ME, Mauss KL, Lange T, Gebhard M, Mailander P, et al. [Histological and immunohistochemical study of capsular contracture in an animal model--a comparison of two implants according to a modification of Wilflingseder's classification]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2012;44(4):220-6.
77. Kamel M, Fornasier VL, Peters W. Cartilaginous metaplasia in the capsule of a Dacron-backed silicone gel breast prosthesis. *Ann Plast Surg*. 1999;42(2):202-6.
78. Copeland M, Choi M, Bleiweiss IJ. Silicone breakdown and capsular synovial metaplasia in textured-wall saline breast prostheses. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94(5):628-33; discussion 34-6.
79. Peters W, Pritzker K, Smith D, Fornasier V, Holmyard D, Lugowski S, et al. Capsular calcification associated with silicone breast implants: incidence, determinants, and characterization. *Ann Plast Surg*. 1998;41(4):348-60.
80. Siggelkow W, Gescher DM, Siggelkow A, Klee D, Malik E, Rath W, et al. In vitro analysis of modified surfaces of silicone breast implants. *Int J Artif Organs*. 2004;27(12):1100-8.
81. Raso DS, Greene WB. Silicone breast implants: pathology. *Ultrastruct Pathol*. 1997;21(3):263-71.
82. Poepl N, Schreml S, Lichtenegger F, Lenich A, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Does the surface structure of implants have an impact on the formation of a capsular contracture? *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31(2):133-9.
83. Mladick RA. "No-touch" submuscular saline breast augmentation technique. *Aesthetic Plast Surg*. 1993;17(3):183-92.

84. 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. *Aesthet Surg J.* 2012;32(8):956-63.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Gylbert L, Asplund O, Berggren A, Jurell G, Ransjo U, Ostrup L. Preoperative antibiotics and capsular contracture in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86(2):260-7; discussion 8-9.
89. Jacombs A, Allan J, Hu H, Valente PM, Wessels WL, Deva AK, et al. Prevention of biofilm-induced capsular contracture with antibiotic-impregnated mesh in a porcine model. *Aesthet Surg J.* 2012;32(7):886-91.
90. 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.
91. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(2):303-6.
92. Bastos EM, Neto MS, Alves MT, Garcia EB, Santos RA, Heink T, et al. Histologic analysis of zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(5):559-65.
93. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, Rincon AR, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(1):32-40.
94. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, Munoz-Valle JF, Lucano-Landeros S, Guerrerosantos J, et al. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: association of TGF-beta polymorphisms. *Ann Plast Surg.* 2013;70(1):16-22.
95. Harrell AG, Novitsky YW, Cristiano JA, Gersin KS, Norton HJ, Kercher KW, et al. Prospective histologic evaluation of intra-abdominal prosthetics four months after implantation in a rabbit model. 2007;21(7):1170-4.
96. Maxwell P. Breast Augmentation. In: Mathes S, editor. *Plastic Surgery: Saunders-Elsevier*; 2006. p. 1-33.
97. Bergmann PA, Tamouridis G, Lohmeyer JA, Mauss KL, Becker B, Knobloch J, et al. The effect of a bacterial contamination on the formation of capsular contracture with polyurethane breast implants in comparison with textured silicone implants: an animal study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(10):1364-70.
98. Shah Z, Lehman JA, Jr., Tan J. Does infection play a role in breast capsular contracture? *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(1):34-42.
99. Ahn CY, Ko CY, Wagar EA, Wong RS, Shaw WW. Microbial evaluation: 139 implants removed from symptomatic patients. *Plast Reconstr Surg.* 1996;98(7):1225-9.

100. 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.
101. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(2):277-90.
102. Nguyen HQ, To NH, Zadigue P, Kerbrat S, De La Taille A, Le Gouvello S, et al. Ionizing radiation-induced cellular senescence promotes tissue fibrosis after radiotherapy. A review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018;129:13-26.