

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

SİLİKON İMPLANT YERLEŞTİRİLMİŞ SIÇANLARDA
TGF- β 3'ÜN PERİPROSTETİK KAPSÜL KONTRAKTÜRÜNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR.BARIŞ ALTAYLI

DANIŞMAN
PROF.DR.BAHRİYE İNCİ GÖKALAN KARA

DENİZLİ
TEMMUZ 2022

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

SİLİKON İMPLANT YERLEŞTİRİLMİŞ SIÇANLARDA
TGF- β 3'ÜN PERİPROSTETİK KAPSÜL KONTRAKTÜRÜNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR.BARIŞ ALTAYLI

DANIŞMAN
PROF.DR.BAHRİYE İNCİ GÖKALAN KARA

DENİZLİ
TEMMUZ 2022

Prof. Dr. Bahriye İnci Gökalan Kara danışmanlığında Dr. Barış Altaylı tarafından yapılan "Silikon implant yerleştirilmiş sıçanlarda TGF-β3'ün periprostetik kapsül kontraktürüne etkisinin araştırılması" başlıklı tez çalışması/..../2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. İnci Gökalan Kara

ÜYE: Dr. Öğr. Üy. Rana Hakan Özcan

ÜYE: Dr. Öğr. Üy. Selman Hulusi Altundaz

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
..../..../2022

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Z. Melek
KÜÇÜKATAY
Dekan

TEŞEKKÜR

Tüm Plastik ve Rekonstrüktif cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca değerli deneyim ve birikimlerini paylaşarak bizleri yetiştiren; bu süreçte her türlü imkanı ve motivasyonu sağlayarak iyi bir hekim olmamda rol oynayan başta Anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Bahriye İnci Gökalan Kara'ya;

Tüm yoğunluğuna rağmen her daim bizlere yol gösteren, değerli bilgilerini ve tecrübelerini sabırla aktarmaya çalışan, bizlere sadece bir hoca değil adeta bir baba şefkatiyle yaklaşan, her daim bir güven kaynağı olarak arkamızda duran ve ışığıyla yolumuzu aydınlatan, mesleki hayatım boyunca görüşlerine ve yardımlarına her daim ihtiyaç duyacağım sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Hakan Özcan'a;

Bizlere her daim abilik yapan, yeni ufaklar açan ve farklı bakış açıları kazandıran, sabırlı ve özverili yaklaşımıyla cerrahi eğitimimde büyük katkıları olan, asistanlık eğitimin her aşamasında bana yardımcı olan sayın hocam Doç.Dr.Enver Arpacı'ya ;

Uzmanlık eğitimin boyunca çalışmaktan büyük zevk duyduğum ve ailem gibi gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve her zaman yanımda olduklarını bildiğim sevgili aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

No table of contents entries found.

SİMGELER ve KISALTMALAR

A.O	: Aritmetik ortalama
α -SMA	: Alfa düz kas aktin
BMP	: Kemik morfojenetik proteini
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cm	: Santimetre
ECM	: Ekstrasellüler matriks
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GDF	: Büyüme farklılaşma faktörü
gr	: Gram
HE	: Hematoksilen Eozin
IL-1	: İnterlökin – 1
IL-6	: İnterlökin – 6
kg	: Kilogram
LTGF- β	: Latent transforme edici büyüme faktörü beta
Max	: Maksimum
mg	: Miligram
μ g	: Mikrogram
μ L	: Mikrolitre
Max	: Maksimum
Med	: Medyan
Min	: Minimum
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ng	: Nanogram
SS	: Standart sapma
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1

PDMS	: Polidimetilsilakson
PGE-2	: Prostaglandin E2
SS	: Standart sapma
TBR-I	: Beyin transkripsiyon reseptör 1
TBR-II	: Beyin transkripsiyon reseptör 2
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TGF- β 1	: Transforme edici büyüme faktörü beta-1
TGF- β 2	: Transforme edici büyüme faktörü beta-2
TGF- β 3	: Transforme edici büyüme faktörü beta-3
TIMP	: Doku inhibitör metalloproteaz
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
UE	: Ultrason elastografi
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŒKİLLER DİZİNİ

No table of contents entries found.

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no

No table of contents entries found.

ÖZET

Silikon implant yerleştirilmiş sıçanlarda TGF- β 3'ün periprostetik kapsül kontraktürüne etkisi

Dr.Bariş Altaylı

Silikon meme implantları plastik cerrahide özellikle meme augmentasyonu ve meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Silikon meme implantları vücuda yerleştirildiklerinde alıcıda bir yabancı cisim reaksiyonu meydana gelir ve implant çevresinde kapsül oluşur. Oluşan bu kapsül formasyonu sonrası fibrozisin ilerlemesiyle kapsül kalınlaşır ve kontrakte olma özelliği kazanırsa kapsüller kontraktür meydana gelir. Kalınlaşan ve kontrakte olma özelliği kazanan kapsül implantın şeklini değiştirir ve bunun sonucunda memede ağrı, hassasiyet, distorsiyon ve şişlik gibi semptomlar oluşturur. İmplant çevresinde meydana gelen kapsül temelde yara iyileşme sürecinin bir sonucu olduğu için literatürde de daha önce denenmiş olan tedaviler bu yara iyileşme sürecinin mekanizmalarını hedef almış; bazı tedaviler yeterince etkin olamazken bazıları ise yan etki profilleri nedeniyle kullanıma girememiştir.

Kapsülün patofizyolojisinde kollagen ve ekstraselüler matriks birikimi, kapsüller kontraktürde ise kapsül içerisinde myofibroblast birikimi yer almaktadır. TGF- β 3 literatürde skarsız yara iyileşmesi üzerine etkinliği gösterilen bir moleküldür. Bu etkilerini de temelde inflasyon kaskadında matriks metalloproteinazların aktivasyonu ile kollagen ve ekstraselüler matriks birikimini inhibe ederek ve buna ek olarak fibroblast hücrelerinin myofibroblastlara dönüşümünü engelleyerek yapmaktadır. Biz de TGF- β 3'ün literatürde kanıtlanmış bu etkilerinden yola çıkarak histopatolojik olarak kapsül oluşumunu azaltacağını ve kapsüller kontraktür profilaksisinde kullanılabileceğini hipotez ettik. Bu hipotezin kanıtlanması amacıyla bir sıçan çalışması planladık. Toplamda 20 adet wistar albino türü sıçan, her grupta 5 sıçan olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Eşit hacimlerdeki silikon bloklar sıçanların sırt bölgelerinde açılan insizyonla panniculus carnosus kası altına yerleştirildi. Grup 1A ve Grup 2A'ya sadece silikon blok yerleştirildi; herhangi bir enjeksiyon uygulanmadı. Grup 1B ve Grup 2B'de ise açılan poşa TGF- β 3 enjekte edildi. TGF- β 3'ün erkenden dönemdeki etkisini görmek için Grup 1A ve Grup 1B 1.ayda, geç dönem etkisini görmek için Grup 2A ve Grup 2B 2.ayda sakrifiye edildi. Oluşan kapsül formasyonları

kapsül kalınlığı, neovaskülerizasyon, kronik inflamasyon, fibrozis ve myofibroblast yoğunluğu açısından histopatolojik olarak analiz edildi.

Histopatolojik analizler sonucunda kapsül kalınlığının, kronik inflamasyonun, fibrozisin ve myofibroblast yoğunluğunun TGF- β 3 uygulanan gruplarda daha az olduğu görüldü. Gruplar arasındaki bu farklılıklardan yalnızca kronik inflamasyon ve myofibroblast yoğunlukları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulgular ışığında TGF- β 3'ün kapsül oluşumunu azaltabileceği ve kapsüler kontraktürün profilaksisinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Silikon implant; kapsül, kapsül kontraktürü, TGF- β 3, yara iyileşmesi

SUMMARY

The effect of TGF- β 3 on periprosthetic capsular contracture in rats with silicone implants

Dr. Barış Altaylı

Silicone breast implants are commonly used in plastic surgery, particularly in breast augmentation and breast reconstruction surgeries. When silicone breast implants are placed in the body, a foreign body reaction occurs and a capsule forms around the implant. After capsula formation, the capsule thickens with the progression of fibrosis and if it gains the ability to contract, capsular contracture occurs. The thickened and contracted capsule changes the shape of the implant, causing symptoms such as pain, sensitivity, distortion and swelling in the breast. Since the capsule formed around the implant is a result of the wound healing process, treatments that have been tried before in the literature have targeted the mechanisms of this wound healing process; while some treatments were not effective enough, others could not be used because of their side-effect profiles.

Collagen and extracellular matrix deposition are involved in the pathophysiology of the capsule, and myofibroblast deposition in the capsule in capsular contracture. TGF- β 3 is a molecule that is effective in scarless wound healing in the literature. These effects are mainly exerted by inhibiting collagen and extracellular matrix accumulation through the activation of matrix metalloproteinases in the inflammation cascade, and also by inhibiting the transformation of fibroblast cells into myofibroblasts. Based on these effects demonstrated in the literature, we hypothesized that TGF- β 3 would reduce capsule formation histopathologically and could be used in the prophylaxis of capsular contracture. A rat study was planned to prove this hypothesis. A total of 20 Wistar albino rats were divided into 4 groups, with 5 rats in each group. Equal volumes of silicone blocks were placed below the panniculus carnosus muscle with an incision made in the dorsal region of the rats. Only silicon block was placed in Group 1A and Group 2A; any injection was not administered. In Group 1B and Group 2B, TGF- β 3 was injected into the opened pouch. Group 1A and Group 1B were sacrificed in the 1st month to see the effect of TGF- β 3 in the early period, and Group 2A and Group 2B were sacrificed in the 2nd month to

see the late effect. The formed capsule formations were analyzed histopathologically in terms of capsule thickness, neovascularization, chronic inflammation, fibrosis and myofibroblast density.

Histopathological analyses showed that, it was observed that capsule thickness, chronic inflammation, fibrosis and myofibroblast density were lower in the TGF- β 3 applied groups. There was no detected difference in terms of neovascularization. Among these group differences, only the difference between chronic inflammation and myofibroblast densities was statistically significant. Based on these results, it has been considered that TGF- β 3 could reduce capsule formation and could be used in the prophylaxis of capsular contracture.

Keywords: Silicone implants, capsul, capsular contracture, TGF- β 3, wound healing

GİRİŞ

Plastik cerrahi pratiğinde silikon meme protezleri meme augmentasyonu veya mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarında sıklıkla kullanılmaktadır[1]. Silikon meme implantları yerleştirildikten sonra vücudun doğal immun yanıtı neticesinde bir yabancı cisim reaksiyonu meydana gelir. Bu yabancı cisim reaksiyonunun etrafında gelişen fibrozisle kapsül formasyonu gelişir[2]. Normalde kapsül ince ve yumuşaktır; bu nedenle memenin şeklini etkilemez ve implantın konulan pozisyonda sabit kalmasını sağlar. Kapsül kontraktüründe ise kapsül içerisinde meydana gelen aşırı myofibroblast birikimi nedeniyle kapsül sertleşir, kalınlaşır ve sıkışır[3]. Kapsül kontraktürü memede distorsiyon, ağrı ve şişlik gibi semptomlara yol açar ve silikon meme implantı yerleştirilen hastalarda ameliyat sonrası görülen en sık komplikasyondur[4], [5].

Kapsüler kontraktürün etiyolojisi halen bilinmemektedir ve patogenezi hakkında çok sayıda görüş vardır. Bunlardan belli başlıları; cerrahi teknik, kullanılan implant tipi, subklinik enfeksiyon, yoğun inflamatuvar cevap ve yabancı cisim reaksiyonudur[6]–[10]. Kapsül reaksiyonunu ve kapsüler kontraktürü engellemek için literatürde daha önce sistemik steroidler[11], intrakapsüler steroidler[12], antibiyotikli yıkamalar[10], [13], implantın submusküler plana yerleştirilmesi[14], topikal mitomisin-C[15], lökotrien reseptör antagonistleri[16], [17] gibi tedaviler denenmiş fakat bu çalışmalarda tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir.

Silikon protezlerin yerleşimleri esnasında meydana gelen doku hasarı ve silikon protezlerin kendisi bir dizi inflamatuvar yanıt başlatır. Bu inflamatuvar yanıt ile kapsüler kontraktürün derecesi direkt olarak ilişkilidir.[18] Bu inflamatuvar yanıt interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), TNF-a, PDGF ve TGF- β tarafından yönetilir.[19], [20]. Bunlar içerisinde özellikle TGF- β bu inflamatuvar yanıt ve fibroziste rol oynayan temel mediatördür[19]. TGF- β ailesinin TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç üyesi bulunmaktadır. Bunlardan TGF- β 1 ve TGF- β 2 profibrotik özellik gösterirken TGF- β 3 bunların aksine doku iyileşmesi esnasında antifibrotik etki yapar [21]. TGF- β literatürde embriyolarda skarsız yara iyileşmesi ve oral mukozadaki skarsız iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Kapsül yapısı yara iyileşme

sürecinin bir sonucu olarak meydana geldiği için tedavisinde de yara iyileşme sürecini etkileyen tedaviler öne çıkmıştır.

Biz de bu çalışmamızda TGF- β 3'ün literatürdeki bu etkilerinden yola çıkarak silikon implant konulan rat'larda TGF- β 3'ün kapsül oluşumuna etkisini göstermeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

SİLİKON İMPLANTLAR

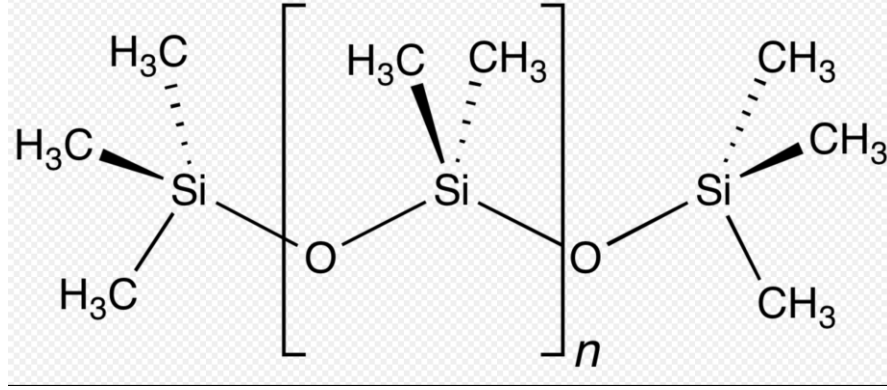
Silikon implantların yapısı

Tıbbi kullanım amaçlı silikon; polimer yapılı bir implant materyali olup kimyasal olarak dimetilsiloksanın polimerizasyonu ile elde edilen polidimetilsilaksondan (PDMS) oluşur.(Şekil 1) Silikon biyolojik olarak inerttir, vücut içerisinde çözünmeye uğramaz ve non-toksik yapıdadır. Silikon materyaller tıpta intravenöz tüpler, iğneler, flakon tıparaları, kalp pili elektrotları, kalp kapakçıkları, şant tüpleri, artroplastik protezleri, meme implantları ve fasiyal implantlar da dahil olmak üzere yaygın bir kullanım alanına sahiptir[22].

Silikonun mekanik özellikleri polimerin uzunluğu ve molekül ağırlığı değiştirilerek değiştirilebilir[23]. Sıvı silikonlar kısa polimer zincirlerinden meydana gelirken, jelöz silikonlar daha uzun polimer zincirlerinden meydana gelir. Polidimetilsilakson (PDMS) zincirlerinin çapraz bağlarının artırılmasıyla stabil formda, yüksek koheziviteye sahip silikon materyaller elde edilir.

Polidimetilsilaksonun (PDMS) kısa polimer zincirleriyle elde edilen formuyla düşük viskoziteli sıvı silikon ortaya çıkar. Sıvı silikonlar yumuşak doku dolgusu olarak yaygın olarak kullanılsa da ülserasyon, selülit, apse ve granulomlar da dahil olmak üzere çeşitli yan etkileri bulunmaktadır[24], [25]. Dimetil sülfoksitin daha uzun zincirler elde edecek şekilde polimerizasyonu, implant materyalleri için silikon jel oluşturmak amacıyla kullanılır.

1961 yılında Thomas Cronin ve Frank Gerow ilk silikon meme implantını tanıtarak günümüzde kullanılan salin ve silikon jel meme implantlarının prototipini ortaya koymuş oldu[26].



Şekil 1: Polidimetilsilaksonun yapısı

Silikon implant tipleri

Silikon meme implantları hem mevcut bir memenin estetik açıdan daha çekici bir görünümüne kavuşturulması amacıyla kozmetik olarak meme augmentasyonu ameliyatlarında hem de mastektomi ameliyatı sonrası ya da amasti gibi durumlarda meme rekonstrüksiyonu amacıyla kullanılır.

Meme implantı operasyonlarında temel amaç estetik beklentilerin karşılanması ve komplikasyonların en aza indirgenmesidir. İmplantla alakalı kapsüler kontraktür ve implant rüptürü gibi komplikasyonlar; implantların ilk kullanılmaya başladığı günden bugüne kadar değişimini ve gelişimini belirleyen temel faktörlerden biri olmuştur. Silikon meme implantları temel olarak bir dış yüzey ve bir iç dolgu maddesinden oluşur, ancak şekil, boyutlar, hacim, çapraz bağlama ve doku gibi çeşitli özelliklerde farklılık gösterir.

Silikon jel implantlar

İlk silikon jel implant 1961 yılında Cronin ve Gerow tarafından geliştirilmiştir[27]. Bu birinci nesil implantın dış yüzeyi kalın ve pürüzsüz bir silikon elastomerden oluşturulmuştur. İç dolgu malzemesinde ise orta viskozitede silikon jel kullanılmıştır. İmplant anatomik olarak şekillendirilmiştir (göz yaşı damlası) ve implantın uygun konumunu sabitlemek amacıyla arkasında Dacron sabitleme yamaları bulunmaktadır. Birinci nesil bu implantlar dış yüzeylerinin kalitesi ve iç dolgu materyalinin kohezivite eksikliği nedeniyle yüksek kapsül kontraktür oranlarına sahiptir. Bu durum implant üreticilerini ikinci nesil silikon jel implant üretimine itmiştir[28].

İkinci nesil implantlar kapsüler kontraktür oranının azaltılması amacıyla daha ince bir dış yüzeye sahiptir ve birinci nesilde kullanılan Dakron yamalar bu nesil implantlarda kullanılmamıştır. Daha doğal bir hissiyat vermesi amacıyla düşük viskositedeki silikon jel ile doldurulmuştur ve yuvarlak şekillidir. Bu implantlardaki ince kabuk ve düşük viskositedeki silikon jel bazı vakalarda mikroskobik olarak silikon jellerin periprotetik intrakapsüler boşluğa difüze olmasına neden olmuştur[29].

1980'li yıllarda üçüncü nesil silikon jel implantlar geliştirilmiştir. Bu implantlar periprotetik alana silikon jel difüzyonunun önlenmesi ve implant rüptürünün azaltılması amacıyla kalın bir dış yüzeye sahiptir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) 1992 yılında üçüncü nesil silikon jel implantların kullanımını geçici olarak kısıtlamasından sonra [30], [31] implant üreticileri daha visköz bir jel elde etmek amacıyla silikon çapraz bağlanma miktarını arttırdıkları dördüncü nesil silikon jel protezleri geliştirdiler.[9] Bu koheziv jel implantlarda sızıntı miktarı önemli ölçüde azaltılmıştı.[22]

Beşinci nesil implantlar, dördüncü nesil implantlarla neredeyse paralel olarak daha koheziv ve stabil formda bir jel ile üretilmiştir. Bu sayede daha doğal bir meme şekli oluşturmak ve daha az dalgalanmaya sebep olmak için anatomik olarak şekillendirilmiş implantların yapımına olanak sağlanmıştır[9].

Şişirilebilir salin implantlar

Şişirilebilir salin implantlar ile ilk meme augmentasyonu 1965 yılında Fransa'da Arion tarafından bildirilmiştir[32]. Bu yöntemin başlıca avantajları; implantın küçük bir insizyonla yerleştirilebilmesi ve bu nedenle daha az skar dokusuna yol açması, daha kısa operasyon süresi ve implant volümünün ayarlanabilir olması olmasıdır[33]. Genel olarak kapsül kontraktürü oranları silikon jel implantlara göre düşük olsa da; zamanla implantta sönme (deflation), yetersiz hacimle doldurulduklarında görünür yüzey kırışıklıkları, fazla hacimle doldurulduklarında küresel bir görünüm ve implant kenarında oyuk oluşumları gibi dezavantajlara sahiptir[34].

Çift lümenli implantlar

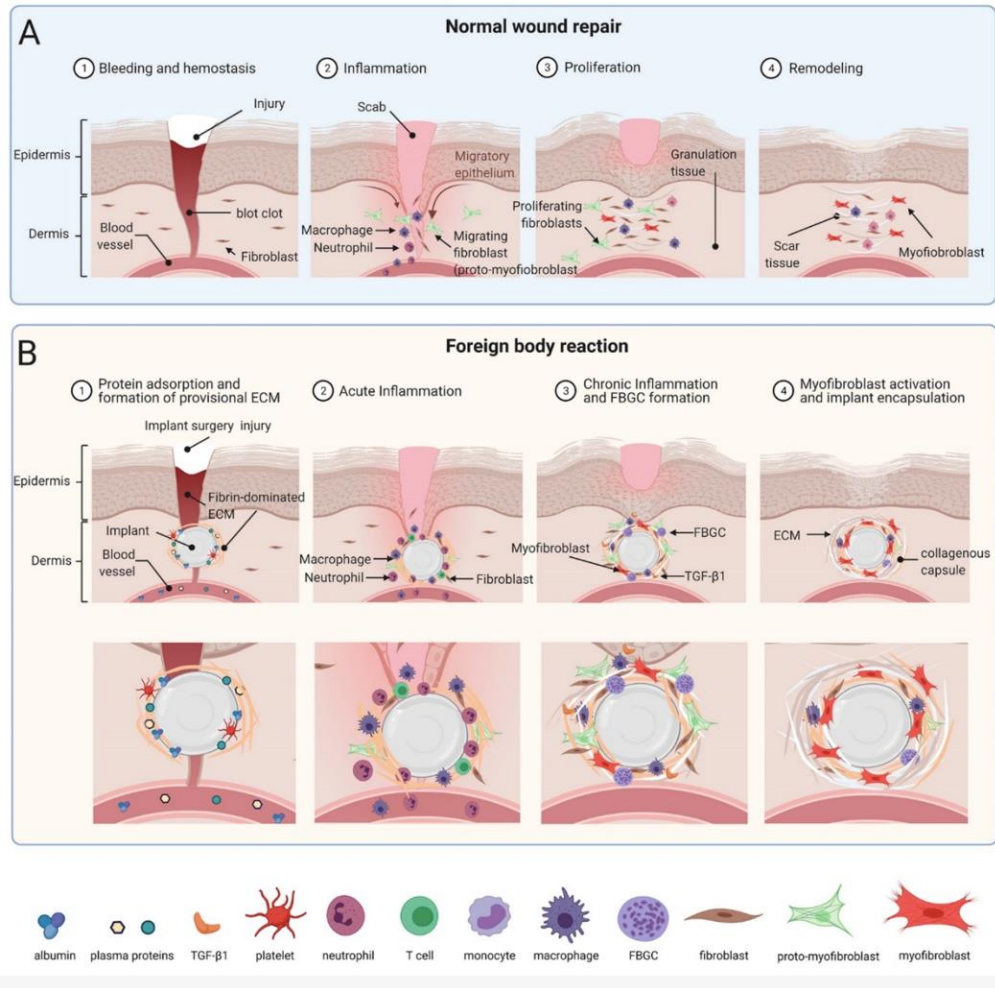
Orijinal çift lümenli implantlar; Hartley tarafından 1976 yılında kapsüler kontraktürün önlenmesi amacıyla geliştirilmiştir[35]. İç kısımda silikon jel ile doldurulmuş bir lümen ve onu çevreleyen dış kısımda şişirilebilir salin ile doldurulmuş bir lümeden

oluşmaktadır. Buradaki temel amaç silikon jel ile dolu lümenin çevresinde bir bariyer oluşturmaktır. Ayrıca salin içerisine steroid veya antibiyotik gibi kapsül kontraktürünü azaltan ilaçlar da eklenebilir.

1982 yılında Cox-Uphoff tarafından reverse çift lümenli implantlar geliştirilmiştir[36]. Bu implantların iç kısmında salin ile şişirilebilir bir lümen dış kısmında ise silikon jel ile doldurulmuş bir lümen mevcuttur. Bu implantlar ile; önceki nesil çift lümenli implantlardaki kırışıklık sorununun ortadan kaldırılması ve daha yumuşak bir meme kontürüne olanak sağlamak amaçlanmıştır. Günümüzde mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu gerektiren ve cildin yetersiz olduğu olgularda kullanılan Becker doku genişletici protezler jel dolu dış lümen ve salin dolu iç lümen formunda tasarlanmış modifiye çift lümenli implantlardır[37].

Kapsül Formasyonu ve Kapsül Kontraktürü

Meme implantı yerleştirildiğinde vücudun doğal bir yanıtı olan yabancı cisim reaksiyonu meydana gelir. İmplant çevresinde meydana gelen bağışık yanıt makrofajlar, T lenfositler ve çeşitli sitokinleri içerir[38]. Zaman geçtikçe proinflatuar hücrelerin sayısı azalır ve implant çevresinde fibroblastlar birikir. Böylece fibröz kapsül oluşur.[39], [40] Normal yara iyileşmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan kapsül ince ve yumuşaktır bu nedenle memenin şeklini etkilemez ve implantın yerleştirildiği konumda kalmasını sağlar[41]. Kapsüller kontraktürde ise kapsül içerisinde aşırı myofibroblast birikimine bağlı olarak kapsül kalınlaşır, sertleşir ve kasılır[3]. (Şekil 2) Bu da memede sertleşme, distorsiyon ve ağrı gibi semptomlara yol açar. Kapsüller kontraktürün prevalansı meme augmentasyonu ameliyatlarında %5-%19 arasında[42], [43], meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarında ise %19-%25 arasında [44], [45] değişmektedir. Kapsüller kontraktür bu ameliyatlar sonrasında reoperasyonun en sık nedenidir ve yüksek nüks oranlarına sahiptir[42].



Şekil 2: Kapsül oluşumu

A) Normal yara iyileşmesi. B) İmplantın yerleştirilmesiyle akut inflamasyon, kronik inflamasyon ve kapsül gelişimi

Kapsülün histolojik özellikleri

Tüm kapsül dokuları benzer histolojik özellikler gösterirler. Kapsül dokusu temel olarak üç ayrı tabakadan meydana gelir.

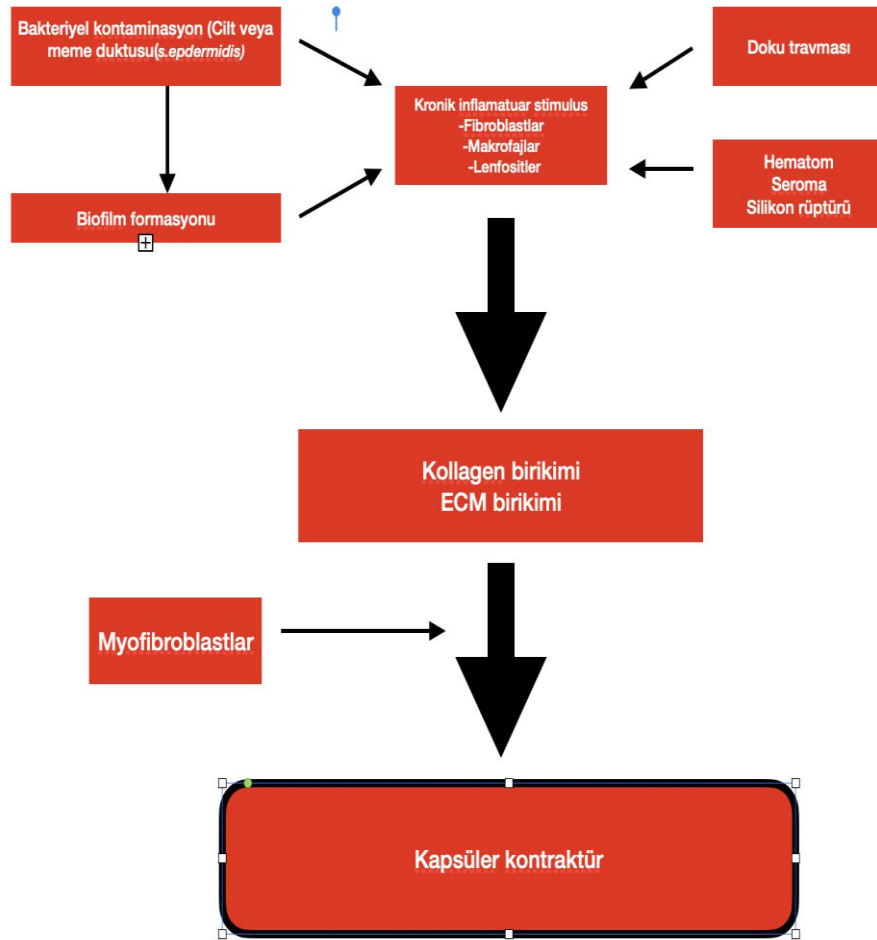
1.İç tabaka: Silikon implant yüzeyine bitişik olan bu tabaka makrofajlar ve fibroblastları içerir. İmplant-kapsül arayüzünde psödoepitelyal hücresel tabaka (sinovya benzeri metaplazi) vardır.

2.Orta tabaka: İnternal vasküler yapıları da içeren gevşek bağ dokusundan oluşur.

3.Dış tabaka: Kollajen lifleriyle birlikte, myofibroblastlar ve vasküler yapılardan oluşur. Kapsüler kontraktüre neden olduğu düşünülen tabakadır. Dış tabakadaki kollagen bantları fibroziste olduğu gibi kapsüler yüzeye paralel seyrederek[38].

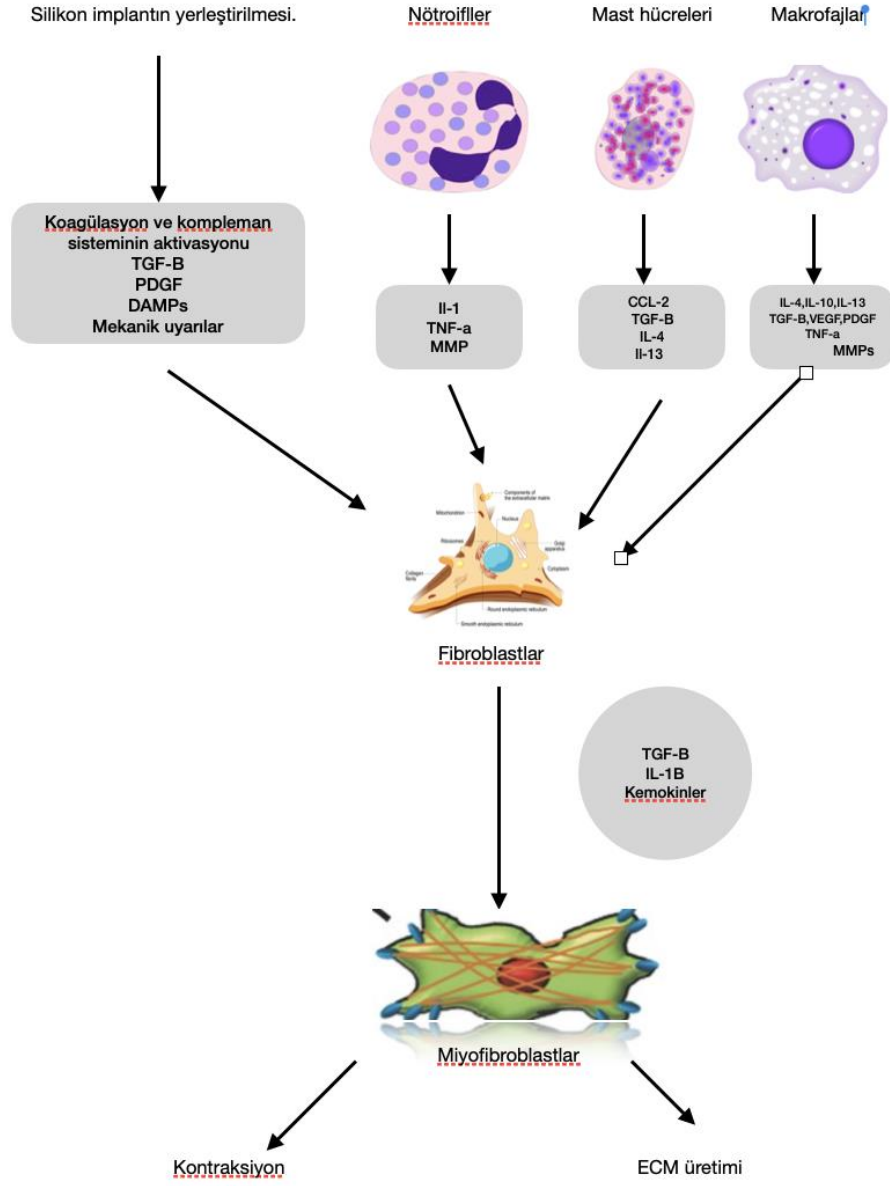
Kapsül kontraktürü nedenleri ve oluşum mekanizması

Kapsüler kontraktürün olası nedenleri hakkında birden fazla teori mevcuttur. Bunlar; hipertrofik skar teorisi, subklinik enfeksiyon teorisi, myofibroblastlar, yaş, silikon jel sızıntısı ve hematoma teorisi[46]. Hücresel düzeyde kapsüler kontraktüre; proteze ve protez çevresinde gelişen kapsül etrafında inflamasyon artışına yol açan herhangi bir neden sebep olabilir (Şekil 3) [46]. Bu nedenle hücresel düzeyde erken dönemdeki inflamatuvar yanıtın anlaşılması, kapsüler kontraktürün de anlaşılması açısından anahtar rol oynamaktadır.



Şekil 3: Kapsüler kontraktür patogenezi

Silikon implantların yerleştirilmesi esnasında meydana gelen doku hasarı inflamasyon sürecini başlatır. Bu akut yanıtla fibrin birikimi, provizyonel matriks üretimi, koagülasyon ve kompleman kaskadının aktivasyonu, trombositlerden büyüme faktörlerinin salınımı, sitokinler ve kemokinlerin salınımı meydana gelir[47], [48]. Koagülasyon ve kompleman kaskadındaki proteinler hem doğrudan silikon implant materyali ile etkileşime girerek hem de trombositler ile etkileşime girerek potansiyel olarak akut inflamasyonu şiddetlendirir[49]. Aktive olan trombositlerden salınan TGF- β gibi mediatörler nötrofilleri ortama çeker[50]. Nötrofiller IL-1 gibi fibrozisi indükleyen sitokinleri ve tümör nekroz faktör α (TNF- α)'yı, monistler ise fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi fibroblastlar için kemoatraktan ve mitojen özellik taşıyan faktörleri salgılar(Şekil 4) [51]. Makrofajlar VEGF gibi anjiyogenik özellikleri taşıyan molekülleri salgılar[52]. Fibroblastlar TGF- β tarafından aktive edilir ve doku hasarını takiben 72 saat sonra kollagen sentezi başlar[50]. Silikon implanta karşı gelişen bu akut yanıt genellikle 1 hafta içerisinde sona erer. Ancak implant bölgesinde monosit ve lenfositlerin varlığı nedeniyle kronik inflamasyon 3 hafta devam eder[53]. Fibroblast proliferasyonu ve neovaskülerizasyon sonucunda fibröz kapsül dokusunun öncüsü olan granülasyon dokusu meydana gelir[54]. Zamanla proinflatuar hücre sayısının azalması ve fibroblast proliferasyonu neticesinde meydana gelen kollajen üretimi ile fibröz kapsül oluşur. Normalde fibröz kapsül ince ve yumuşaktır; bu nedenle memenin şeklini etkilemez. Kapsüller kontraktürde ise kapsül içerisindeki baskın hücre nonkontrakte kapsüllerde olduğu gibi fibroblastlar değil myofibroblastlardır[3], [29], [55]–[57]. Kapsül içerisinde myofibroblastların neden olduğu tonik kontraktıl güç nedeniyle de kapsüller kontraktür meydana gelir[3].



Şekil 4: Silikon implanta karşı gelişen fibrotik yanıt

Kapsül kontraktürü klinik sınıflama ve ölçümü

Kapsüler kontraktürün varlığı ve şiddeti klinik olarak Baker tarafından yapılan klasifikasyon sistemiyle ölçülebilir. Bu yöntemde memenin şekli, dokusu ve hassasiyeti değerlendirilir[58].

Baker I: Meme yumuşak, implant ele gelmiyor.

Baker II: Meme sert, implant ele geliyor fakat şekil bozukluğu yok.

Baker III: Meme çok sert, implant ele geliyor ve gözle görülür şekil bozukluğu var.

Baker IV: Meme çok sert, ağırlı ve deforme, gözle görülür şekil bozukluğu var.

Bu sınıflandırmaya göre Baker I-II kabul edilebilir olarak değerlendirilirken Baker III-IV kabul edilemez olarak değerlendirilir ve cerrahi tedavi gerektirir.

Baker sınıflaması her ne kadar tanı için faydalı olsa da kapsüler kontraktürün klinik bulgulara dayanan sübjektif bir sınıflamadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) kapsül kalınlığının ölçümünde kullanılabilir[59], [60]. Bu yöntemler özellikle klinik tablonun ilerlemesiyle kapsüler kalınlığın ve sertliğin arttığı durumların teşhisinde faydalıdır[61]. Ultrason elastografi (UE), belirli bir kuvvete yanıt olarak doku sertliğini ölçebilen non-invaziv bir yöntemdir. Elastografi kapsüler kontraktürün ortalama sertliğini iki boyutlu olarak ölçer ve böylece kapsülün sertliği ve kalınlığı ortaya konur[61].

Memenin kompresyona direnci ve Laplace kanunlarına göre protezin şekil değişikliğinin ölçüldüğü teknikler de vardır. Bu amaçla kullanılan metodlar;

Kompresometri: Dinamometre aracılığıyla memenin kompresyon kabiliyetini ölçer.

Aplanometri: Memenin kompresyon kabiliyetini ölçmede kullanılır. Bu amaçla, üzerinde özel bir skalası olan, saydam ve yeterli ağırlıkta cam veya pleksiglas levha hazırlanmıştır. Ölçüm, meme levha üzerine yerleştirildikten sonra kompresyon kabiliyetinin değerlendirilmesi ilkesine dayanır.

Tonometri: Birbiri içinde hareket eden ve ilerleyen iki silindirin memeye bastırılması ile memenin direncini ölçen bir yöntemdir.

Kapsül kontraktürü oluşumunu önleme ve tedavi

Silikon meme implantı yerleştirilen her hastada kapsüler kontraktür gelişimini önlemek imkansız olsa da kapsüler kontraktür gelişme riskini azaltmanın çeşitli yolları mevcuttur.

Silikon meme implantı yerleştirildikten sonra meydana gelen hematoma oluşumu kapsüler kontraktür riskini artırır[62]–[64]. Bu nedenle hastaların preoperatif olarak hematoma gelişimi açısından risk yaratabilecek durumlar açısından taranmaları ve intraoperatif dikkatli kanama kontrolü fayda sağlar.

Büyük boyutlu implant seçimi kapsüler kontraktür gelişimi açısından risk yaratmaktadır. İmplant boyutu arttıkça implantın yerleştirildiği pošta doku gerilimi artar ve bu da yara iyileşmesini bozar. Yara iyileşmesindeki bozulma da kapsüler kontraktür gelişim riskini artırır[65]. Yapılan bir çalışmada 350 cc'den büyük boyutlu implantlardaki kapsüler kontraktür oranlarının; daha küçük boyutlu implantlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir[66].

Kullanılan implantın yüzey özellikleri kapsüler kontraktür riskini etkiler. Düzgün yüzeyli implantlardaki kapsüler kontraktür oranlarının pürüklü yüzeyli implantlara nazaran daha yüksek olduğu bulunmuştur[67], [68]. Pürüklü yüzey implantların yüzeyinde mikroskopik gözenekler mevcuttur. Bu gözenekler teorik olarak implantı çevreleyen kapsül dokusunun bozulmasını sağlar. Bu sayede kapsüler dokunun paralel seyirli kollajen lif oryantasyonu bozulur ve kontraktür gelişme riski azalır[20], [69], [70].

Silikon meme implantları pektoralis majör kası altına veya meme dokusu altına yerleştirilebilir. İmplant pektoral kas altına yerleştirildiğinde hem kasın hareketiyle proteze masaj benzeri etki yapması, hem de kasın varlığının bakteri kolonizasyonuna karşı bariyer etkisi göstermesi sayesinde kapsüler kontraktür gelişme riski azalır[71]–[74].

Subklinik enfeksiyon ile kapsül kontraktürü arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur[75]–[77]. Kapsüler kontraktür materyallerinde en sık izole edilen bakteri ise *Staphylococcus epidermidis*'tir[78]–[80]. Enfeksiyon için potansiyel kaynak alanları; (1) meme duktusları, (2) implant yüzeyinin kontaminasyonu, (3) cerrahi teknik, (4) hasta cilt florası ve bu floranın implantın yerleştirilmesi sırasında kontaminasyon yaratması, (5) hematoma, (6) meme glandında farklı bölge kaynaklı

(örn.dental operasyonlar) bakteriyemiler olarak sayılabilir[81]. İmplantın yerleştirileceği poşun lokal olarak antibiyotikli solüsyonlar ve betadine ile irigasyonunun kapsüler kontraktür gelişimini azaltan etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur[82], [83]. Adams ve ark. 50.000 U basitrasın, 1 gr sefazolin ve 80 mg gentamisin ve 500 ml salinden oluşan üçlü antibiyotik solüsyonunun implant poşuyla 5 dakika temasını önermektedirler[84]. Daha sonraki yapılan çalışmalarda Adams tarafından önerilen üçlü antibiyotik solüsyonuyla yapılan poş irigasyonunun kapsüler kontraktür riskini 4-5 kat azalttığı gösterilmiştir[85].

TGF- β 1; potent fibrotik, anjiyogenik ve ve inflamatuvar bir mediatördür[19]. Tüm fibrotik hastalıklarda oynadığı kilit role benzer şekilde kapsüler kontraktürde de benzer etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada TGF- β reseptör kinaz inhibitörünün (SD208) kapsül kontraktürünü önleyici etkisi gösterilmiştir[86].

Kapsüler kontraktürün standart tedavisi cerrahi olarak kapsülotomi veya kapsülektomidir[87].

TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BETA-3 (TGF- β 3)

TGF- β ailesi ve izoformlar

TGF- β süper ailesi; aktivin/inhibin, kemik morfogenetik proteinleri (bone morphogenetic proteins (BMPs)), büyüme farklılaşma faktörleri (growth differentiation factors (GDFs) ve TGF- β alt ailesi dahil olmak üzere geniş bir protein grubundan oluşur[88]. TGF- β süper ailesi büyüme, gelişme, yara iyileşmesi, doku hemostazı ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar[89], [90].

Memelilerde üç farklı gen tarafından kodlanan üç farklı TGF- β izoformu bulunur. Bunlar TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3'tür. Bu üç izoform yapısal olarak oldukça benzerdir (üç izoformda da dokuz adet korunmuş sistein kalıntısı vardır ve %76-80 oranında aminoasit homolojisi gösterirler) ve trombositler, makrofajlar, fibroblastlar ve tümör hücreleri de dahil olmak üzere çok çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenirler[91]. Bu izoformlar önce latent prekürsör molekül (LTGF- β) olarak sentezlenir; reseptöre bağlanma ve sinyal iletim yolağını aktive edebilmesi için olgun formlarına aktive olmaları gerekir[92]. TGF- β aktivasyonu sonrası spesifik

serin/treonin kinaz reseptörlerine bağlanarak sinyali plazma zarı boyunca iletir[93], [94]. TGF- β reseptör ailesinin, her biri sisteinden zengin ekstraselüler bir kısım ve kinaz etkili intraselüler kısımdan oluşan T β RI ve T β RII olmak üzere iki farklı üyesi vardır[91]. TGF- β molekülleri, T β RII üzerinden etki gösterirler.

TGF- β yolağındaki ikincil mesajcılar, Smad molekülleridir. Sitoplazmik bir ara molekül olan Smad'lar 3 grup halinde incelenmektedirler: reseptör ilişkili olan RSmadlar (Smad 1, 2, 3, 5 ve 8), ortak mediatör Co-Smadlar (Smad 4) ve inhibitör özellikte olan I-Smadlar (Smad 6 ve 7).[95]

Fibrozis

Fibrozis; etkilenen dokuda ekstraselüler matriksin aşırı birikimiyle karakterizedir; bu da sıklıkla normal fonksiyonun bozulmasına ve buna sekonder organ disfonksiyonuna yol açar. Çeşitli organlardaki fibrotik durumlara yol açan farklı etiyojiler olsa da fibrozis temelde kronik enfeksiyonlar, iskemi, alerjik ve otoimmün reaksiyonlar veya radyasyon hasarı gibi kronik inflamasyona yol açan faktörlerin bir sonucu olarak meydana gelir[96]. İnflamasyon erken evrelerde doku hasarının onarımı için gerekli olsa da; inflamatuvar yanıtın sona ermemesi fibrojenik büyüme faktörlerinin, kemokinlerin ve sitokinlerin sürekli salınımına neden olur[97]. Fibrozis sürecinin ana hücresi myofibroblastlardır.[98] Myofibroblastlar, fibroblastlarının fenotipik olarak modülasyonu ile oluşurlar ve kontraktil proteinler (α -düz kas aktin vb.) sentezleyebilirler. Myofibroblastlar aktive edildiklerinde yüksek miktarlarda matriks proteinlerini sentezlerler. Makrofajlar ve lenfositler fibroblast modülasyonunu indükleyen ve matriks üretimini regüle eden çeşitli mediatörler salarak fibrotik durumlarda temel düzenleyici roller oynarlar. Fibrotik durumlarda salınan mediatörler arasında TGF- β fibrozis sürecini aktive eden anahtar moleküldür.

TGF- β ailesinin fibrozisteki rolü

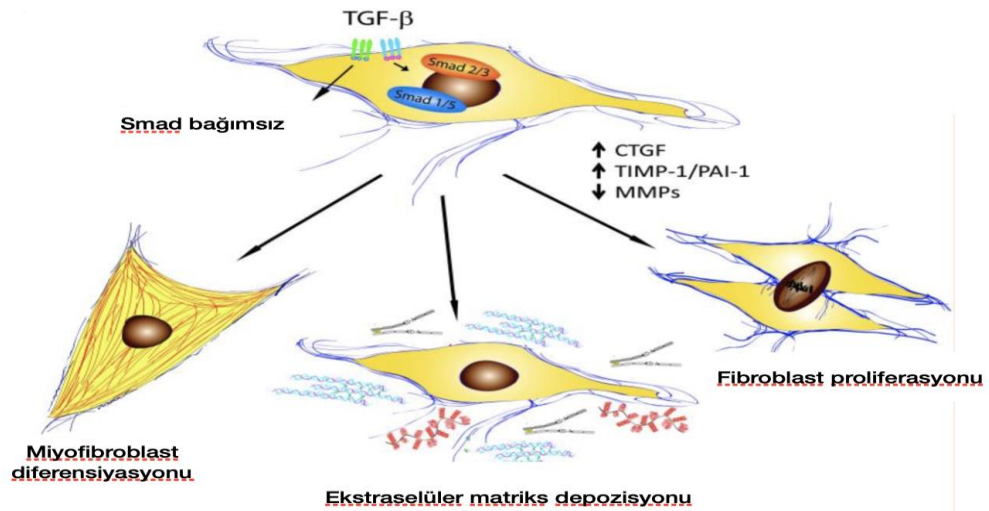
TGF- β 1 fibroblast fenotipi ve fonksiyonunun temel düzenleyicisidir. TGF- β stimülasyonu ile fibroblastlar aktive olur ve fibrozisin anahtar hücreleri olan myofibroblastlara dönüşürler(Şekil 5). Myofibroblast fenotipi gap junctionlar ve α -düz kas aktin (α -SMA), myozin gibi kontraktil proteinlerle karakterizedir[99]. TGF- β tarafından uyarılan α -düz kas aktin (α -SMA) sentezi Smad3 ara molekülü aracılığıyla

meydana gelir[100]. İyileşen yaralarda onarım için gerekli hücreler olan myofibroblastlar, patolojik koşullarda aktive olduklarında fibrozisin hücreSEL efektörleri haline gelirler.

TGF- β myofibroblast diferansiyasyonuna ek olarak ekstraselüler matriks birikimini de uyarır[101]. Buna ek olarak Smad3 aracılığıyla tip I kollagen gen transkripsiyonunu stimüle eder[96]. TGF- β ayrıca matriks metalloproteinazların (MMP) aktivitesini baskılar ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve doku inhibitör metalloproteinaz (TIMPs) gibi proteaz inhibitörlerinin sentezini uyarır[102], [103].

TGF- β 1; TGF- β ailesi içerisinde fibrozisi uyarıcı en önemli mediatör olsa da TGF- β 2 de fibrozisin güçlü bir uyarıcısıdır. TGF- β 2 fibrozisle seyreden karaciğer hastalıklarında safra yollarında birikir[104] ve buna ek olarak glokomdaki fibrozisle ilişkilendirilir[105].

TGF- β 3 ailenin diğer üyelerinden farklı olarak anti-fibrotik özellik gösterir. Yara iyileşmesi sırasında epidermal dermal hücre hareketliliğini kontrol eden anahtar moleküldür [106] ve TGF- β 1 ve TGF- β 2'den farklı olarak yaraların skarsız iyileşmesinde rol oynar.



Şekil 5: TGF- β 'nin fibroblast fenotip ve fonksiyonuna etkisi

TGF-β3'ün izoform spesifik etkileri

TGF-β3; TGF-β1 ve TGF-β2 ile aminoasit dizilimi açısından benzerlik gösterse de farklı etkilere sahiptir. Öncelikle TGF- β3 ailenin diğer üyelerinden farklı olarak cilt, dudak, oral ve laringeal mukoza gibi birçok farklı dokuda anti-fibrotik özellik göstermektedir[21]. TGF- β3'ün anti-fibrotik etkileri ilk olarak fare ve koyun fetüslerinde cerrahi bir yarık dudak modeli geliştirmek üzere yapılan deneyler sırasında yapılan gözlemlerle keşfedilmiştir[107], [108]. Bazı memeli türlerinde yapılan bu ve daha sonraki çalışmalarda gebeliğin ilk trimesteri ile ilk yarısı arasında fetal dokularda yapılan cilt insizyonlarının hiçbir iz bırakmadan mükemmel şekilde iyileştiği ve dermis dokusunun çevredeki yaralanmamış cilde benzer şekilde rejenere olabildiği gösterilmiştir[109]. Embriyonik dönemde oluşan yaralarda yüksek oranda TGF-β3 eksprese edilirken, TGF-β1 ve TGF-β2 miktarı son derece düşüktür. Buna karşın erişkin dönemdeki yaralarda yüksek oranda TGF-β1 ve TGF-β2 edilirken TGF-β3 rölatif olarak düşük miktarlarda eksprese edilmektedir[109].

Oral mukozadaki yaralar, cilt yaralarıyla kıyaslandıklarında çok daha hızlı iyileşmekte ve oluşan skar minimal olmaktadır. Oral mukozal ve cilt yaralarının karşılaştırıldığı bir çalışmada [110] oral mukozadaki yaraların 24 saatte reepitelize olduğu, kutanöz yaraların ise 5.günde halen tam olarak reepitelize olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada oral mukozada yaralanma sonrası 3. günde fibril formasyonu neredeyse yaralanmamış mukozayla benzerken, kutanöz yaralanmalarda 7. ve 14. günlerde oluşan fibriller daha küçük ve daha az uniform olarak gözlemlenmiştir. Bu veriler oral mukozanın cilde göre daha az skarla iyileştiği bilgisini desteklemektedir. Bu çalışmada yaralanmış oral mukozadaki TGF- β3 miktarının yaralanmamış oral mukozaya kıyasla 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir[110].

TGF- β3'ün yaralara eksojen olarak intradermal yolla enjeksiyonuyla; dokuda neovaskülerizasyonun arttığı, fibronektin ile tip 1 ve tip 3 kollagen birikiminin azaldığı ve kollagen liflerinin oryantasyonunun normal dokulara benzer şekilde organize olmasıyla birlikte skar oluşumunun azaldığı gösterilmiştir[111]. Benzer şekilde yaralarda TGF- β1 ve TGF- β2 aktivitesini mannoz 6 fosfatın kompetitif inhibisyonu yoluyla önlemenin skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir[109]. TGF-β1, TGF-β2 ve TGF- β3'ün tamamının nötralizasyonunun ise skar oluşumu iyileştirmediği

gözlemlenmiştir; bu da TGF- β 3 aktivitesinin önlenmesinin zararlı olabileceğini göstermektedir[111].

TGF- β 3'ün skar önleme mekanizması

Normal yara iyileşmesi sürecinde TGF- β 1 ve TGF- β 2 etkisi altında fibroblastlar fenotipik olarak myofibroblastlara farklılaşırlar. Myofibroblastlar kollagen ve ekstraselüler matriks proteinlerini (ECM) yara boşluğunda paralel bir düzende salgılar ve birleştirir, böylece anormal dermal ekstraselüler matriks birikimiyle karakterize skar dokusu meydana gelir. TGF- β 3 varlığında ise fibroblastların myofibroblastlara diferansiyasyonu sınırlanır[112]. Buna ek olarak TGF- β 3 ECM proteinlerini random paternde bir araya getirerek paralel olmayan bir dizilim meydana getirir (sepet örgüsü paterni) ve normal dermisin yapısına benzeyen bir mimari ortaya çıkar. Yara iyileşmesinin erken aşamasında dermisin normal sepet örgüsü paterninin oluşturulması hem kısa hem uzun vadeli skar iyileşmesinin temelinde yer almaktadır[113].

TGF- β 3 epitelyal hücre migrasyonunu uyararak yara iyileşmesini hızlandırır. Normal epitelyal-mezenkimal etkileşimin daha hızlı restore edilmesiyle de skar daha erken olgunlaşır ve azalır[113]. Buna ek olarak fibronektin ve tip 1 kollagen üretimini azaltırken ECM remodeling proteinlerinin (MMP 9,10,12,13) miktarını artırır; böylece aşırı ECM birikimi önlenir ve skar kantitatif olarak azalır[114]. Aşırı kollagen birikimin önlenmesiyle de normal cilde benzer yapıda ECM organizasyonu oluşur.

TGF- β 3'ün klinik kullanımı

Embriyo dokularındaki skarsız iyileşmeden yola çıkılarak TGF- β 3'ün skarsız iyileşmeden sorumlu sitokinlerden biri olduğu görüldükten sonra yapılan hayvan çalışmalarında insan rekombinant TGF- β 3'ün (avotermin, Juvista®) yaralara intradermal enjeksiyonun skar oluşumunu azalttığı görülmüştür. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda da insan rekombinant TGF- β 3'ün (avotermin, Juvista®) tam kalınlıkta cilt eksizyonları sonrası skar oluşumunu kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalttığı görülmüştür[106], [115].

GEREÇ ve YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından E-60758568-020-158301 sayılı çalışma etik kurul onayı almış olup, deneyler Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Yapılan bu çalışmada ortalama ağırlıkları 250 (± 20 gr) gr olan Wistar türü dişi albino sıçanlar kullanıldı. Toplam 2 ana grup ve 2 alt grup bulunmakta ve her bir grupta 5'er hayvan olmak üzere toplam 20 deney hayvanı kullanıldı.

GRUPLAR

2 ana, 2 alt grup olmak üzere toplamda 4 grup bulunmaktadır. (Tablo 1)

Grup 1

Bu grupta örnekler işlem sonrası 30. günde alınmıştır

1A) Sıçanların sırt bölgesinde açılan poşa yalnızca silikon blok yerleştirildi.
(5 sıçan)

1B) Sıçanların sırt bölgesinde açılan poşa silikon blok yerleştirildi ve TGF- $\beta 3$ enjekte edildi. (5 sıçan)

Grup 2

Bu grupta örnekler işlem sonrası 60.günde alındı.

2A) Sıçanların sırt bölgesinde açılan poşa yalnızca silikon blok yerleştirildi. (5 sıçan)

2B) Sıçanların sırt bölgesinde açılan poşa silikon blok yerleştirildi ve TGF- $\beta 3$ enjekte edildi. (5 sıçan)

Tablo 1: Gruplar

GRUPLAR	SİLİKON BLOK	SİLİKON BLOK + TGF- β 3
1A (1.AY)	+	
1B (1.AY)		+
2A (2.AY)	+	
2B (2.AY)		+

CERRAHİ İŞLEMLER

Anestezinin Uygulanışı

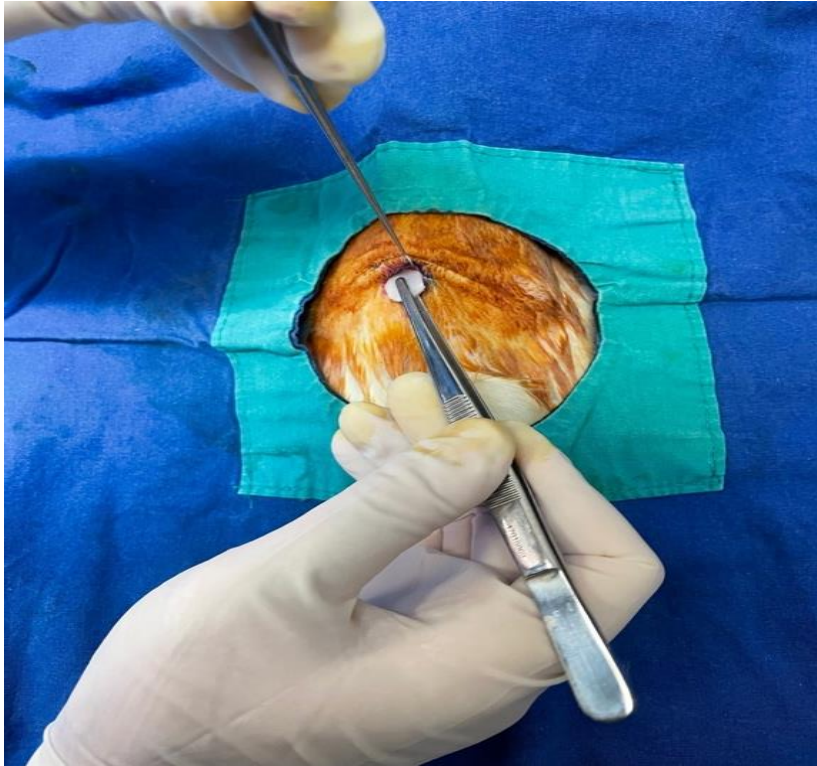
Tüm sıçanlarda 35 mg/kg ketamin, 5 mg/kg xylazin intraperitoneal yolla uygulanarak anestezi sağlandı.

Cerrahi Prosedür

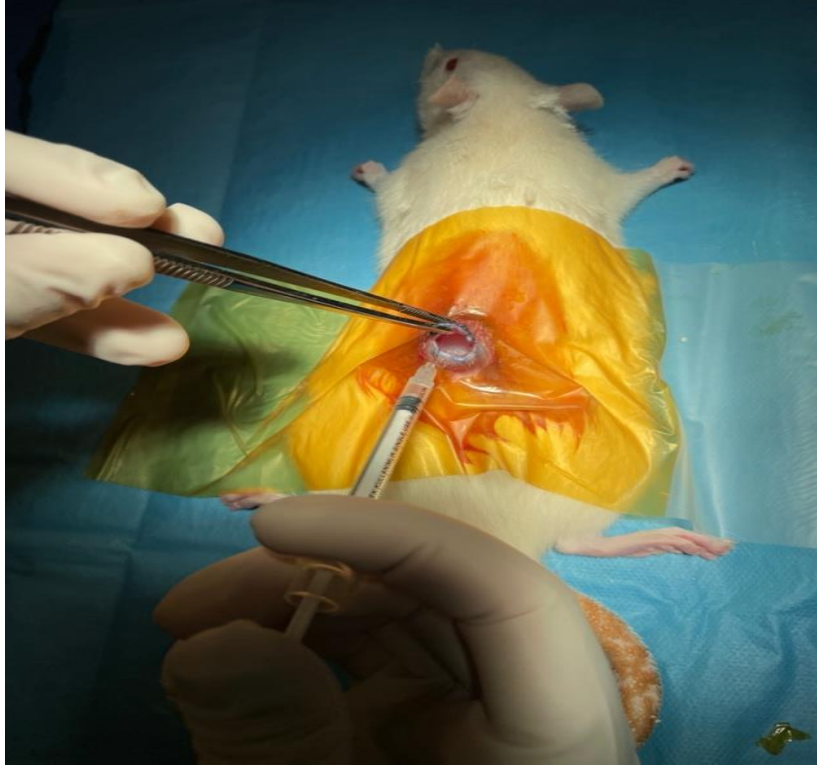
Anestezi sonrası sıçanların sırt bölgeleri traş edildi ve yapılacak insizyon yeri ve açılacak poş bölgesi işaretlendi(Şekil 6). Povidon iodin ile sırt bölgesi boyanarak dezenfeksiyon sağlandıktan sonra steril şekilde örtüldü. Sıçanın dorsal tarafında iliak kemik hizasının 1 cm yukarısında 1 cm boyutlu horizontal cilt insizyonu yapıldı. Yapılan diseksiyonla panniculus carnosus kası altına ulaşılarak 1x1 cm boyutunda poş oluşturuldu(Şekil 7). Hemostaz sağlandı. Grup 1B ve grup 2B'deki sıçanlara silikon blok yerleştirilmeden önce poşun tabanına, her iki yanına ve poşun tepesinde 1'er cm'lik her bölgeye literatürde TGF- β 3 ile ilgili yapılmış olan deneysel çalışmalar referans alınarak [113], [116] 100 ng/100 μ l/1 cm dozunda TGF- β 3 (PeproTech, İngiltere) enjekte edildi(Şekil 8 ve Şekil 9). Grup 1A ve Grup 1B'deki sıçanlarda ise açılan poşa 1x1 cm boyutlu silikon bloklar yerleştirildi. Tüm gruplarda panniculus carnosus kası silikon bloğun mobilizasyonunun önlenmesi amacıyla 5/0 vicryl ile sütüre edildi. Cilt 4/0 monocryl ile sütüre edildi(Şekil 10).



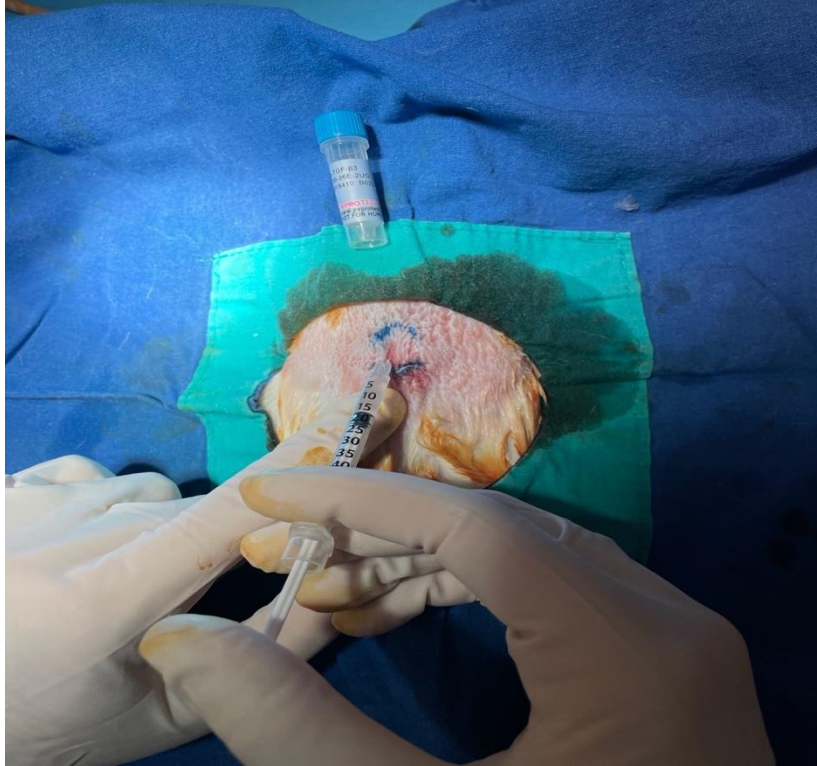
Şekil 6 : Sıçanda yapılacak insizyon ve açılacak poş bölgesinin işaretlenmesi



Şekil 7: Panniculus carnosus kası altına silikon bloğun yerleştirilmesi



Şekil 8: Silikon blok yerleştirildikten sonra TGF- β 3 uygulaması



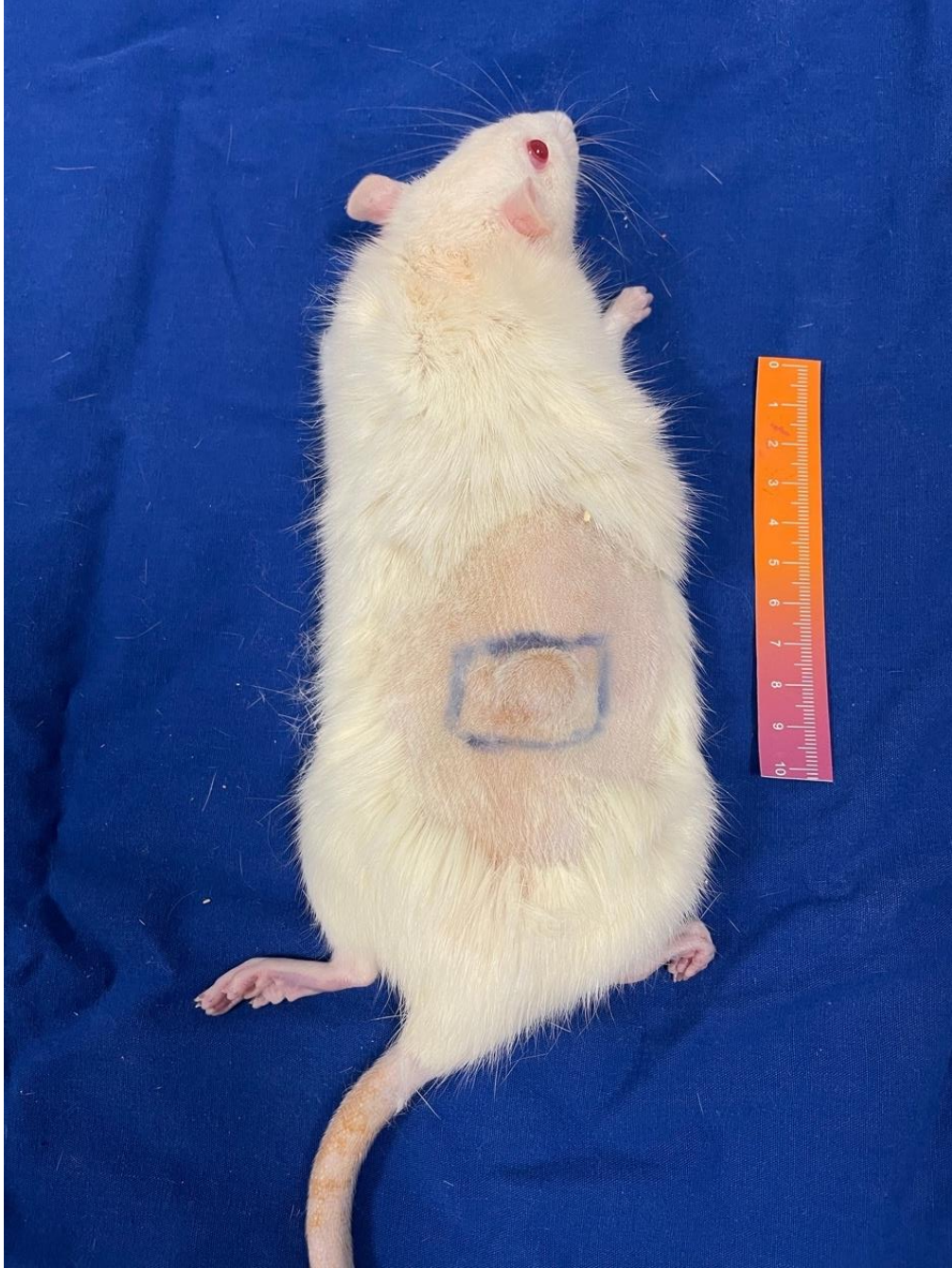
Şekil 9: Silikon blok yerleştirildikten sonra TGF- β 3 uygulaması



Şekil 10: Silikon blok yerleştirildikten sonraki görünüm

Cerrahi İşlemler Sonrası Takip ve Ötenazi

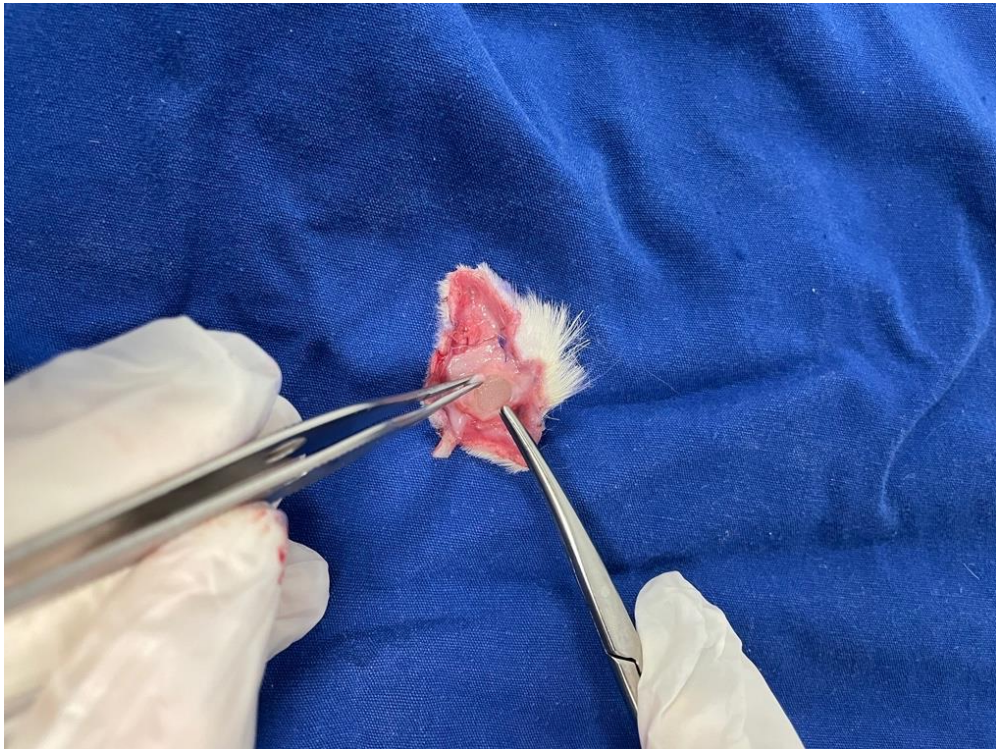
Sıçanlara uygulanan cerrahi sonrası bakım ve takipleri Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Sıçanlar gruplara ayrıldıktan sonra her kafeste bir sıçan olacak şekilde, 1.gruptaki sıçanlar 30 gün, 2.gruptaki sıçanlar 60 gün boyunca takip edildi. Takip süreleri boyunca herhangi bir komplikasyon veya kayıp yaşanmadı. Takip sürelerinin sonunda genel anestezi altında hayvanlara ötenazi uygulandıktan sonra 2x2 cm'lik insizyon yardımıyla cilt, kapsül ve silikon blok enbloc eksize edildi (Şekil 11, Şekil 12 ve Şekil 13). Eksize edilen materyalden kapsül dokusu; silikon blok, cilt ve cilt altından ayrılarak fotoğraflandıktan sonra oda sıcaklığında %10 formaldehit içerisinde saklandı.



Şekil 11: Silikon bloğun ve yapılacak insizyonun işaretlenmesi



Şekil 12: Enblok çıkartılmış silikon blok, kapsül, cilt altı ve cilt dokusu



Şekil 13: Kapsülün ayrılması ve implantın görüntüsü

PATOLOJİK İNCELEMELER

Alınan örnekler makroskopik inceleme ve fotoğraflama sonrası %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Preparatlar oluşan etraf dokular ve kapsül ile birlikte transvers olarak 3 mm kalınlığında kesilip parafin bloklara gömüldü ve blokların daha sonra her birinden mikrotom ile alınan kesitleri Hematoksilen- Eozin (H.E.), Masson Trikrom ve aktin ile boyandı. Histolojik incelemeler yine cerrahi prosedüre yabancı bir patolog tarafından yapıldı. Değerlendirilen alanlardan alınan dijital görüntüler ışık mikroskobu altında (Olympus BX51) 4x büyütmede kapsül kalınlığı, neovaskularizasyon, fibrozis, kronik inflamasyon ve myofibroblast yoğunluğu açısından değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, medyan (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bağımsız grup incelemesi için Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

MAKROSKOPİK BULGULAR

Grup 1A ve 1B 'deki toplam 10 hayvan uygun koşullarda 1 ay takip edildi. Grup 2A ve 2B'deki toplam 10 hayvan 2 ay boyunca uygun koşullarda takip edildi. Gruplardaki hayvanların hiçbirinde yara detaşmanı, implant ekspozisyonu, enfeksiyon ve implant malpozisyonu gözlemlenmedi. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra eksize edilen silikon bloklar ve kapsül dokuları değerlendirildi. İncelemede tüm gruplarda silikon bloklar etrafında ince bir kapsül yapısının oluştuğu görüldü(Şekil 14 ve Şekil 15). Grup 2A ve 2B'de kapsül dış tabakada vasküler yapıların belirgin olduğu görüldü(Şekil 16 ve Şekil 17).



Şekil 14 : Silikon blok ve etrafında oluşan kapsül yapısının görünümü



Şekil 15: Silikon blok ve etrafındaki kapsül yapısı



Şekil 16: Grup 2A'da kapsül çevresinde artmış vaskülerizasyon



Şekil 17: Grup 2B'nin kapsül görünümü ve vasküler yapılar

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

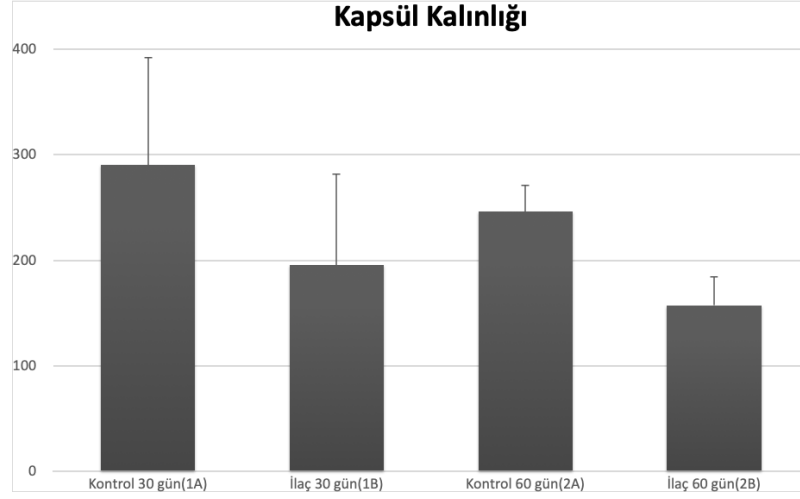
Kapsül Kalınlığı

Mikroskopik incelemede silikon bloklar etrafında sirküler olarak oluşan kapsül kalınlığı birbirine eşit uzaklıktaki 6 ayrı noktadan mikrometre olarak ölçüldü (1 mikrometre = 1/1000 milimetre). En ince kapsül yapısı 96,60 mikrometre ile grup 1B’de görülürken (Şekil 20) en kalın kapsül yapısı 396,30 mikrometre ile grup 1A ‘da ölçüldü (Şekil 19). Grup 2A’daki kalınlaşmış kapsül yapısı (Şekil 21) ve Grup 2B’deki ince kapsül yapısı (Şekil 22) gösterilmiştir Tüm gruplar birbiri ile kıyaslandığında tüm gruplar arasında ; Grup 1 ile 2, Grup 1 ile 3, Grup 1 ile 4, Grup 2 ile 3, Grup 2 ile 4, Grup 3 ile 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p = 0,055). (Tablo 2)

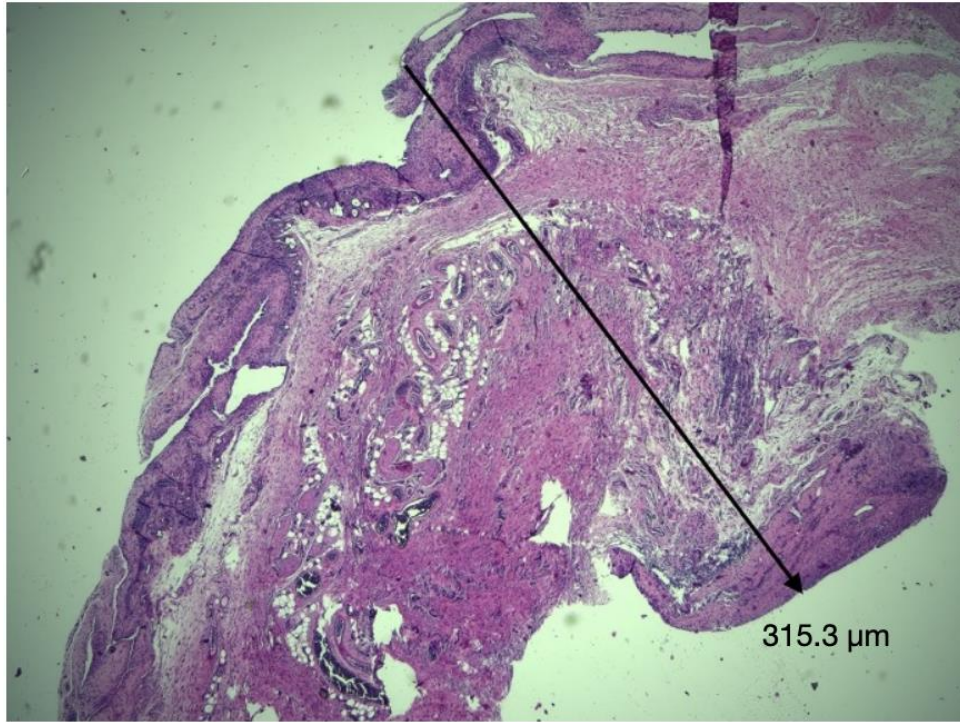
Kapsül kalınlığı değerlerinde 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiş olmasına karşın kontrol 30 gün (Grup 1A) değerlerinin klinik olarak diğer gruplara göre yüksek olduğu, ilaç 60 gün (Grup 2B) değerlerinin de klinik olarak diğer gruplara göre düşük olduğu gözlenmiştir. Grup 1A ile Grup 1B ; Grup 2A ile de Grup 2B’de kendi aralarında karşılaştırıldığında her iki grupta da TGF- β 3 uygulanan gruplardaki kapsül kalınlığının kontrol grubuna göre daha ince olduğu görülmüştür.(Şekil 18)

Tablo 2: Grupların ortalama kapsül kalınlıkları ve standart sapmaları

		Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)	P
Kapsül Kalınlığı	A.O. \pm S.S	290,34 \pm 102,35	195,48 \pm 86,53	246,02 \pm 25,22	157,52 \pm 27,56	0.055
	Med (min - maks)	313 (145 - 396,3)	203,4 (96,6-315,3)	238,1 (216 - 281,7)	145,1 (133,9- 203,2)	



Şekil 18: Grupların ortalama kapsül kalınlıkları ve standart sapma değerleri



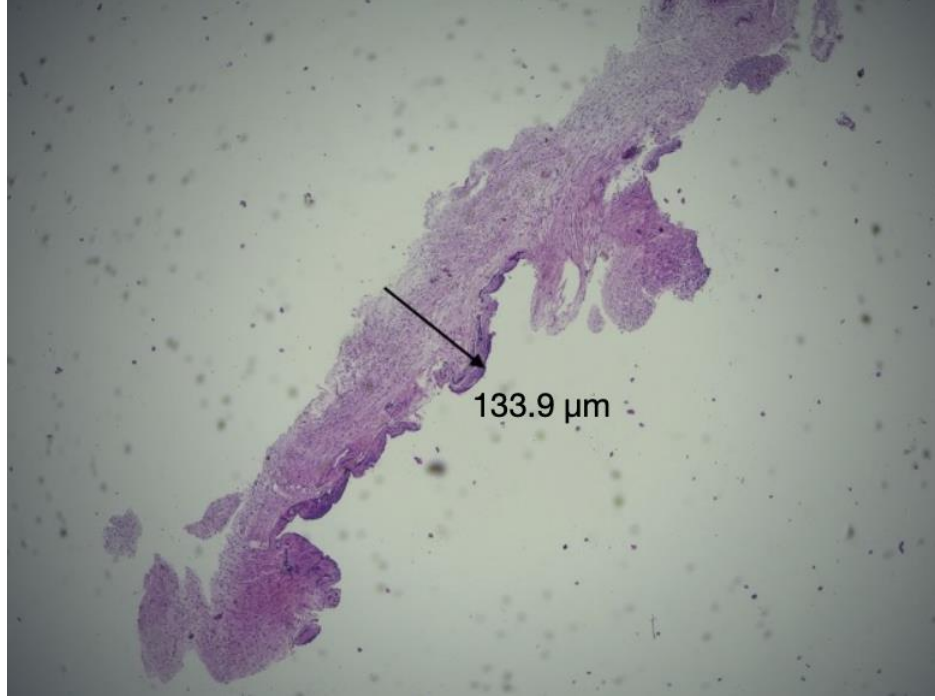
Şekil 19: Grup 1A'da kalınlaşmış kapsül yapısı



Şekil 20: Grup 1B'de ince kapsül yapısı



Şekil 21: Grup 2A'da kalınlaşmış kapsül yapısı



Şekil 22: Grup 2B’de ince kapsül yapısı

Vasküler Proliferasyon

İlaç grubu ve kontrol grupları hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafından elde edilen doku kesitlerinde vasküler proliferasyon semikantitatif olarak değerlendirilmiş olup 0,1,2,3 olarak skorlanmıştır. Bu değerlendirmede;

0 : Hiç yok

1: Hafif

2: Orta

3: Yoğun vasküler proliferasyon olarak kabul edilmiştir.(Tablo 3)

Vasküler proliferasyon skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(Tablo 4 ve Tablo 5).

Şekil 23’teki grafikteki grupların vasküler proliferasyon oranları, Şekil 24’te vasküler proliferasyona ait histopatolojik görüntü gösterilmiştir.

Tablo 3 : Gruplarda semikantitatif olarak değerlendirilen vasküler proliferasyon skorları

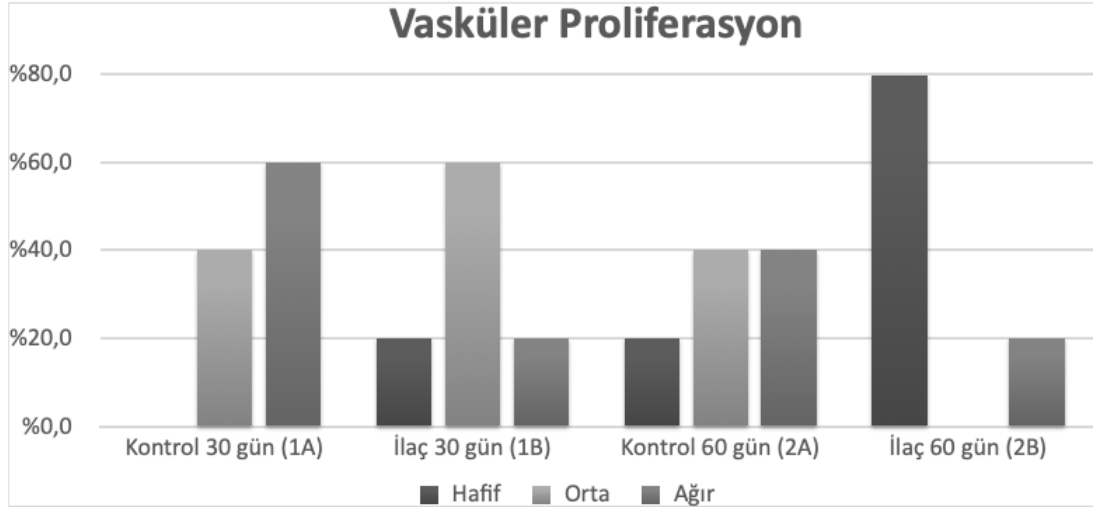
Sıçanlar	30. Gün Kontrol Grubu (Grup 1A) Vasküler Proliferasyon	30. Gün İlaç Grubu (Grup 1B) Vasküler Proliferasyon	60. Gün Kontrol Grubu (Grup 2A) Vasküler Proliferasyon	60. Gün İlaç Grubu (Grup 2B) Vasküler Proliferasyon
1	3	3	1	1
2	2	2	2	1
3	3	1	2	1
4	3	2	3	1
5	2	2	3	3

Tablo 4: Grupların ortalama vasküler proliferasyon skorları, standart sapma değerleri ve Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

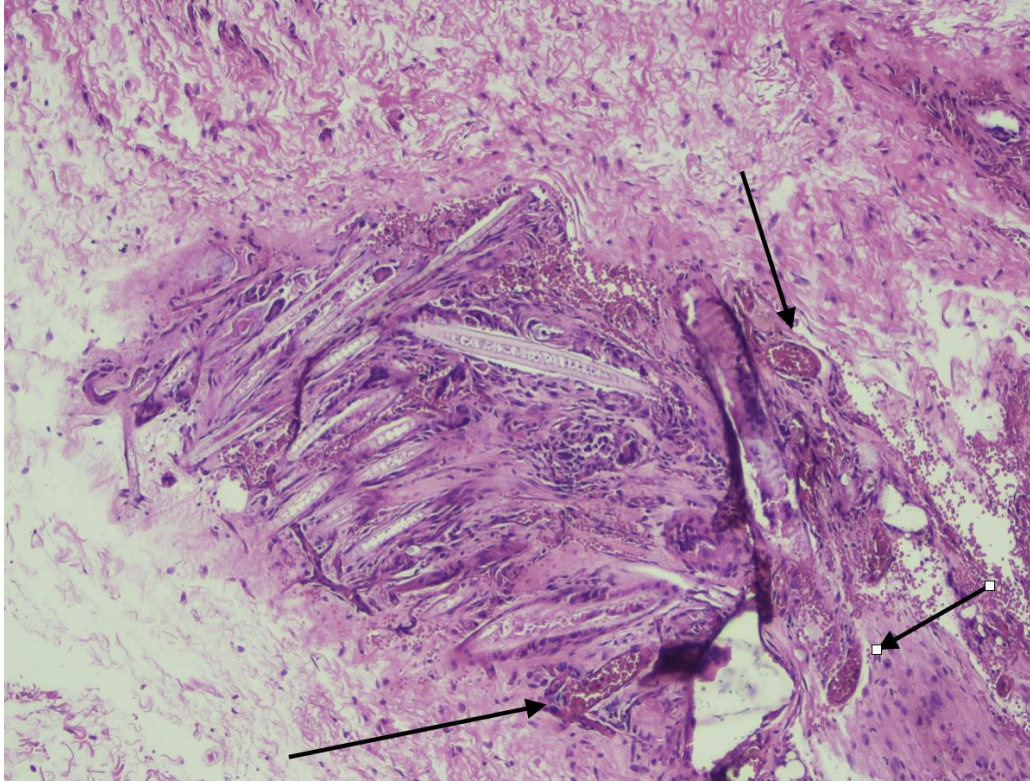
		Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)	p
Vasküler Proliferasyon	A.O. ± S.S	2,6 ± 0,55	2 ± 0,71	2,2 ± 0,84	1,4 ± 0,89	0.148
	Med (min - maks)	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	

Tablo 5: Grupların vasküler proliferasyon skorları
(1: hafif, 2: orta, 3: yoğun)

		Gruplar				Total	p	
		Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)			
Vasküler Proliferasyon	1	n	0	1	1	4	0.061	
		%	%0,0	%20,0	%20,0	%80,0		%30,0
	2	n	2	3	2	0		7
		%	%40,0	%60,0	%40,0	%0,0		%35,0
	3	n	3	1	2	1		7
		%	%60,0	%20,0	%40,0	%20,0		%35,0



Şekil 23: Grupların vasküler proliferasyon skorlarının oransal dağılımı



Şekil 24: Vasküler proliferasyon alanları
(H&E boyama 4x büyütme)

Kronik enflamasyon

İlaç grubu ve kontrol grupları hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafından elde edilen doku kesitlerinde kronik enflamasyon semikantitatif olarak değerlendirilmiş olup 0,1,2,3 olarak skorlanmıştır. Bu değerlendirmede;

0 : Hiç yok

1: Hafif

2: Orta

3: Yoğun kronik enflamasyon olarak kabul edilmiştir. (Tablo 6)

Kronik enflamasyon skorlarında 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Grup 2B’de (ilaç 60. gün) elde edilen skorların Grup 1A (kontrol 30. gün) ve Grup 1B’de (ilaç 30. gün) elde edilen skorlara göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür(Tablo 7 ve Tablo 8).

Şekil 25’teki grafikte grupların kronik inflamasyon oranları gösterilmiştir.

Tablo 6: Gruplar arasında semikantitatif olarak değerlendirilen kronik enflamasyon skorları

Sıçanlar	30. Gün Kontrol Grubu (Grup 1A) Kronik Enflamasyon	30. Gün İlaç Grubu (Grup 1B) Kronik Enflamasyon	60. Gün Kontrol Grubu (Grup 2A) Kronik Enflamasyon	60. Gün İlaç Grubu (Grup 2B) Kronik Enflamasyon
1	3	1	1	1
2	2	2	1	1
3	2	2	1	1
4	2	2	2	1
5	1	3	2	1

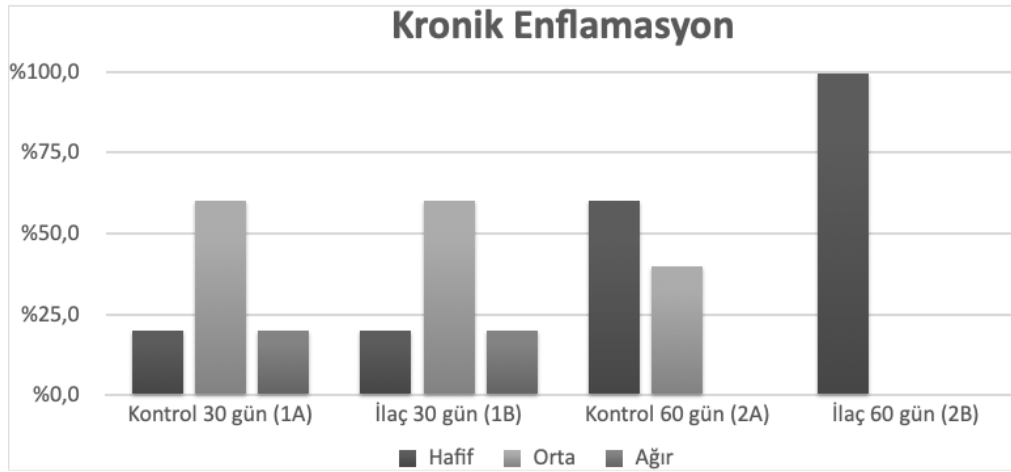
Tablo 7: Grupların ortalama kronik inflamasyon skorları, standart sapma değerleri ve Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

		Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)	p
Kronik Enflamasyon	A.O. ± S.S	2 ± 0,71	2 ± 0,71	1,4 ± 0,55	1 ± 0	0.039*
	Med (min - maks)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)	

Tablo 8: Grupların kronik enflamasyon skorları

(1: hafif, 2: orta, 3: yoğun)

			Gruplar				Total	p
			Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)		
VaskülerProliferasyon	1	n	1	1	3	5	10	
		%	%20,0	%20,0	%60,0	%100,0	%50,0	
	2	n	3	3	2	0	8	
		%	%60,0	%60,0	%40,0	%0,0	%40,0	
	3	n	1	1	0	0	2	
		%	%20,0	%20,0	%0,0	%20,0	%100	



Şekil 25: Grupların kronik enflamasyon skorlarının oransal dağılımı

Fibrozis

İlaç grubu ve kontrol grupları hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafından elde edilen doku kesitlerinde fibrozis semikantitatif olarak değerlendirilmiş olup 0,1,2,3 olarak skorlanmıştır. Bu değerlendirmede;

0 : Hiç yok

1: Hafif

2: Orta

3: Yoğun fibrozis olarak kabul edilmiştir.(Tablo 9)

Gruplar arasındaki fibrozis skorları değerlendirildiğinde dört grup arasında anlamlı farklılık elde edilmemiş olmasına karşın; Grup 1B'deki ortalama fibrozis

skorunun grup 1A'ya göre; Grup 2B'deki ortalama fibrozis skorunun da Grup 2A'dan düşük olduğu görülmüştür.(Tablo 10 ve Tablo 11)

Şekil 26'daki grafikte grupların fibrozis skorlarının oransal dağılımı şekil 27'de fibrozisin histopatolojik görünümü gösterilmiştir.

Tablo 9: Gruplar arasında semikantitatif olarak değerlendirilen fibrozis skorları

Sıçanlar	30. Gün Kontrol Grubu (Grup 1A) Fibrozis	30. Gün İlaç Grubu (Grup 1B) Fibrozis	60. Gün Kontrol Grubu (Grup 2A) Fibrozis	60. Gün İlaç Grubu (Grup 2B) Fibrozis
1	1	2	2	3
2	3	2	3	1
3	3	2	3	2
4	3	2	3	3
5	2	1	2	1

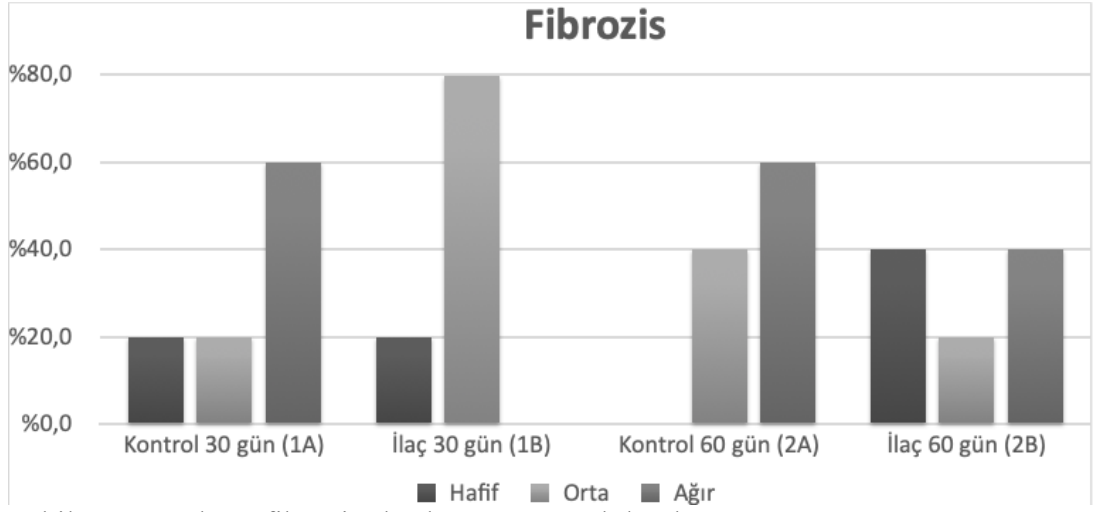
Tablo 10: Grupların ortalama fibrozis skorları, standart sapma değerleri ve Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

		Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)	p
Fibrozis	A.O. ± S.S	2,4 ± 0,89	1,8 ± 0,45	2,6 ± 0,55	2 ± 1	0.303
	Med (min - maks)	3 (1 - 3)	2 (1 - 2)	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	

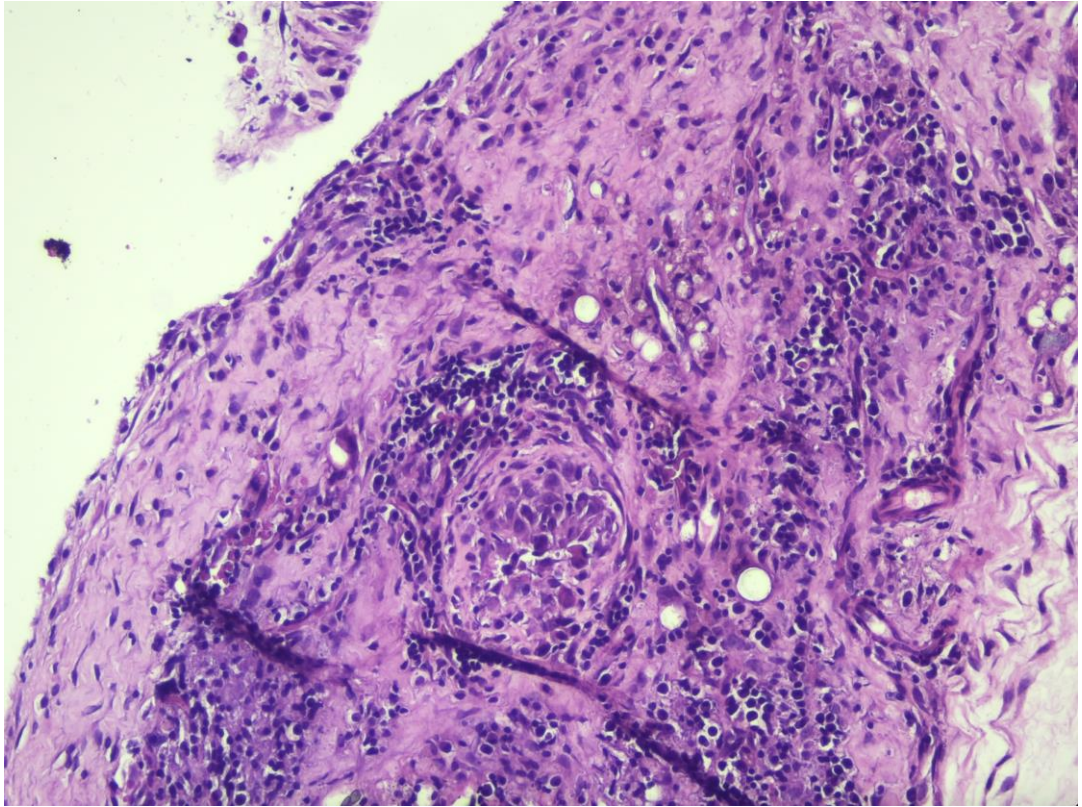
Tablo 11: Grupların fibrozis skorları

(1: hafif, 2: orta, 3: yoğun)

		Gruplar				Total	p
		Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)		
Fibrozis	1	n	1	1	0	2	0.108
		%	%20,0	%20,0	%0,0	%40,0	
	2	n	1	4	2	1	
		%	%20,0	%80,0	%40,0	%20,0	
	3	n	3	0	3	2	
		%	%60,0	%0,0	%60,0	%40,0	



Şekil 26: Grupların fibrozis skorlarının oransal dağılımı



Şekil 27: Fibrozis
(H&E boyama, 4x büyütme)

Myofibroblast Yoğunluğu

İlaç grubu ve kontrol grupları hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafından elde edilen doku kesitlerinde myofibroblast yoğunluğu semikantitatif olarak değerlendirilmiş olup 0,1,2,3 olarak skorlanmıştır. Bu değerlendirmede;

0 : Hiç yok

1: Hafif

2: Orta

3: Yoğun myofibroblast yoğunluğu olarak kabul edilmiştir.(Tablo 12)

Gruplar arasındaki myofibroblast skorları değerlendirildiğinde Grup 2A'daki myofibroblast skorlarının grup 1B ve grup 2B'den yüksek olduğu görülmüştür. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.(p=0.033) (Tablo 13 ve Tablo 14)

Şekil 28'deki grafikte grupların myofibroblast yoğunluklarının oransal dağılımı, Şekil 29'da myofibroblastların histopatolojik görüntüsü gösterilmiştir.

Tablo 12: Gruplar arasında semikantitatif olarak değerlendirilen myofibroblast yoğunlukları

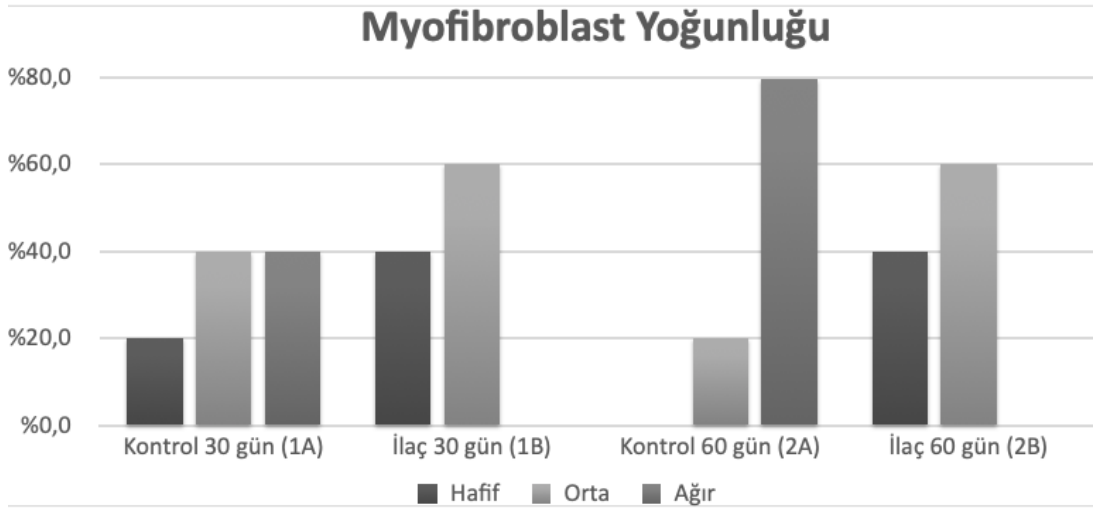
Sıçanlar	30. Gün Kontrol Grubu (Grup 1A) Myofibroblast yoğunluğu	30. Gün İlaç Grubu (Grup 1B) Myofibroblast yoğunluğu	60. Gün Kontrol Grubu (Grup 2A) Myofibroblast yoğunluğu	60. Gün İlaç Grubu (Grup 2B) Myofibroblast yoğunluğu
1	1	2	2	3
2	3	2	3	1
3	3	2	3	2
4	3	2	3	3
5	2	1	2	1

Tablo 13: Grupların ortalama myofibroblast yoğunluğu skorları, standart sapma değerleri ve Kruskal-Wallis varyans analizi ile hesaplanmış p değeri

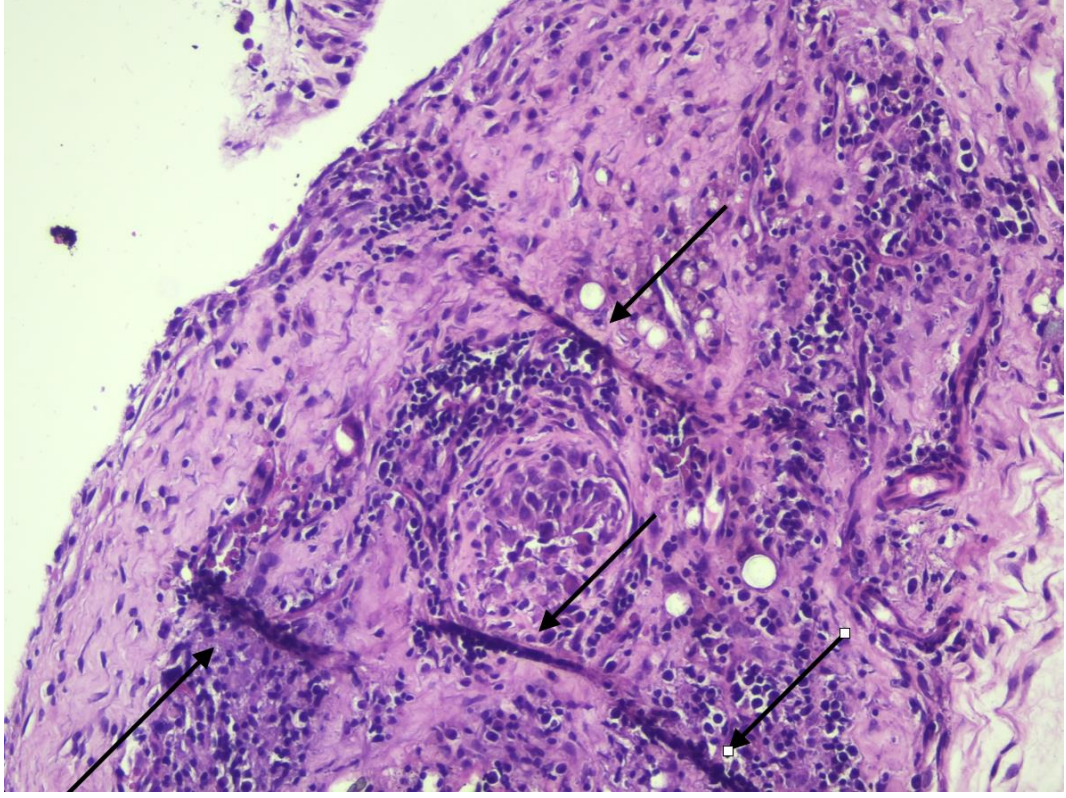
		Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)	p
Myofibroblast Yoğunluğu	A.O. ± S.S	2,2 ± 0,84	1,6 ± 0,55	2,8 ± 0,45	1,6 ± 0,55	0.033*
	Med (min - maks)	2 (1 - 3)	2 (1 - 2)	3 (2 - 3)	2 (1 - 2)	

Tablo 14: Grupların myofibroblast yoğunluğu skorları
(1: hafif, 2: orta, 3: yoğun)

			Gruplar				Total	p
			Kontrol 30 gün (1A)	İlaç 30 gün (1B)	Kontrol 60 gün (2A)	İlaç 60 gün (2B)		
Fibrozis	1	n	1	2	0	2	5	0.034*
		%	%20,0	%40,0	%0,0	%40,0	%25,0	
	2	n	2	3	1	3	9	
		%	%40,0	%60,0	%20,0	%60,0	%45,0	
	3	n	2	0	4	0	6	
		%	%40,0	%0,0	%80,0	%0,0	%30,0	



Şekil 28: Grupların myofibroblast yoğunluklarının oransal dağılımı



Şekil 29: Myofibroblastların görünümü
(H&E boyama, 4x büyütme)

TARTIŞMA

Tıbbi kullanım amaçlı silikon; polimer yapılı bir implant materyali olup kimyasal olarak dimetilsiloksanın polimerizasyonu ile elde edilen polidimetilsilaksondan (PDMS) oluşur. Silikon biyolojik olarak inert bir maddedir, vücut içerisinde çözünmeye uğramaz ve non-toksik yapıdadır. Plastik cerrahi pratiğinde ise silikon meme implantları özellikle meme augmentasyonu ve mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarında kullanılmaktadır.

Meme implantı yerleştirildiğinde vücudun doğal bir yanıtı olan yabancı cisim reaksiyonu meydana gelir. Bu yabancı cisim reaksiyonunu bir dizi inflamatuvar süreç takip eder ve sonuç olarak fibröz kapsül yapısı meydana gelir. Normal yara iyileşmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan kapsül ince ve yumuşaktır; bu nedenle memenin şeklini etkilemez ve implantın yerleştirildiği konumda kalmasını sağlar[41]. Kapsüller kontraktürde ise kapsül içerisinde aşırı myofibroblast birikimine bağlı olarak kapsül kalınlaşır, sertleşir ve kasılır[3]. Bu da memede sertleşme, distorsiyon ve ağrı gibi semptomlara yol açar. Kapsüller kontraktürün prevalansı meme augmentasyonu ameliyatlarında %5-%19 arasında[42], [43], meme rekonstrüksiyonu ameliyatlarında ise %19-%25 arasında [44], [45] değişmektedir. Kapsüller kontraktür bu ameliyatlar sonrasında reoperasyonun en sık nedenidir ve yüksek nüks oranlarına sahiptir[42]. Kapsüller kontraktür Baker kalsifikasyonuna göre dört evreye ayrılır. Evre 1 normal ve yumuşak meme, Evre 2 minimal sertleşmiş meme, Evre 3 orta düzeyde sertleşmiş ve memede görünür olarak bazı deformiteler mevcut, Evre 4'te ise sert, ağrılı ve distorte olmuş meme görünümü mevcuttur[117]. Klinik olarak Baker Evre 3 ve 4 genellikle cerrahi müdahale gerektirir[118], [119]. Cerrahi tedavide kapsülektomi, implantın yerleştirildiği bölgenin değiştirilmesi ve implant değişimi altın standart tedaviler olarak kabul edilir[46], [120]–[122].

Kapsüller kontraktürün olası nedenleri hakkında birden fazla teori mevcuttur. Bunlar; hipertrofik skar teorisi, subklinik enfeksiyon teorisi, myofibroblastlar, yaş, silikon jel sızıntısı ve hematoma teorisi[46]. Hücresel düzeyde kapsüller kontraktüre; proteze ve protez çevresinde gelişen kapsül etrafında inflamasyon artışına yol açan herhangi bir neden sebep olabilir[46]. Bu nedenle hücresel düzeyde erken dönemdeki inflamatuvar yanıtın anlaşılması, kapsüller kontraktürün de anlaşılması açısından anahtar rol oynamaktadır. Kapsüller kontraktür gelişiminde periprotetik inflamasyonu

etkileyen birçok faktör multifaktöriyel olarak etki yapmaktadır. Bakteriyemi, doku travması ve kan gibi inflamasyonu arttırıcı faktörler olduğu gibi; antibiyotik irrigasyonları, iyi cerrahi teknik, implant tipi, masaj ve vitaminler gibi inflamasyonu azaltıcı faktörler vardır. Tüm bu faktörlerin net dengesi patolojik olarak kapsüler kontraktür gelişimini belirlemektedir.

Kapsüler kontraktürün önlenmesi ile alakalı yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Yapılan cerrahi işlem ile alakalı faktörler göz önüne alındığında implantın subareolar insizyonla yerleştirilmesi; submamaryan insizyona göre kapsüler kontraktür gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadır[123]. İmplantın yerleştirildiği plan bir diğer önemli faktördür. Literatürde yapılan çalışmalarda implantın pektoral kas altına yerleştirildiği vakalarda; subglandüler yerleştirilen vakalara göre kapsüler kontraktür gelişimin daha az olduğu gösterilmiştir[72], [124]. Bunun da olası nedeni pektoral kasın kendisinin protez için bir bariyer görevi görmesi ve buna ek olarak pektoral kasın hareketleriyle bir masaj etkisi oluşturması olarak belirtilmiştir[68]. Handel ve ark. yaptıkları bir çalışmada postoperatif hematoma gelişen hastalarda kapsüler kontraktür oranlarının arttığını ve kapsüler kontraktür gelişim zamanının da daha erken olduğunu göstermişlerdir[66]. Bu nedenle ameliyat sırasında dikkatli hemostaz sağlamak oldukça önem taşımaktadır. Blount ve ark. yaptıkları bir çalışmada meme implantıyla beraber antibiyotik ile irrigasyon uyguladıkları 260 hastanın yalnızca 1 tanesinde kapsüler kontraktür gelişirken; antibiyotik irrigasyonu uygulanmayan 591 hastanın 23 tanesinde kapsüler kontraktür geliştiğini göstermişlerdir[125]. Subklinik enfeksiyonun kapsüler kontraktür gelişiminde rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır[13], [76]. Bu nedenle hem implantın yerleştirileceği poşun antibiyotikli irrigasyonlarla yıkanması, hem de postoperatif antibiyotik tedavisi kapsüler kontraktür gelişme riskini azaltacaktır.

Kapsüler kontraktür gelişiminde implanta ait risk faktörleri de vardır. Henriksen ve ark. yaptıkları bir çalışmada implant volümü arttıkça kapsüler kontraktür gelişim riskinin de arttığını göstermişlerdir[73]. İmplant boyutu arttıkça implantın yerleştirildiği poşta doku gerilimi artar ve bu da yara iyileşmesini bozar. Yara iyileşmesindeki bozulma da kapsüler kontraktür gelişim riskini arttırır[65]. Yapılan bir başka çalışmada da 350 cc'den büyük boyutlu implantlardaki kapsüler kontraktür oranlarının; daha küçük boyutlu implantlara göre daha yüksek olduğu

gösterilmiştir.[66] İmplant yüzeyi kapsüler kontraktür gelişimini etkileyen bir diğer faktördür. Pürtüklü yüzeyli implantlarda oluşan skarın yönü farklı vektörlerde olmaktadır. Bu da kapsüler kontraktür gelişimi azaltmaktadır.[68]

Kapsüler kontraktürün önlenmesi ve tedavisinde bazı cerrahi dışı tedaviler denenmiştir. Kapsül yapısının yara iyileşme sürecinin bir sonucu olarak meydana geldiği için tedavisinde de yara iyileşme sürecini etkileyen tedaviler öne çıkmıştır. Bu anlamda yapılan erken dönem çalışmalarda sistemik steroidler denenmiş fakat sistemik yan etkiler ortaya çıkmıştır. İntrakapsüler triamnisalon uygulamasının kapsüler kontraktürde etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır[12], [126], [127]. Schonfienza ve ark. yaptıkları bir çalışmada Baker Grade IV kapsüler kontraktürü olan 25 hastaya ultrason eşliğinde intrakapsüler triamnisalon uygulaması yapmış ve hastaların tamamında kapsül kalınlığında azalma ve hastaların semptomlarında iyileşme gözlenmiştir[128]. Alerji ve astım tedavilerinde kullanılan lökotrien reseptör antagonistleri Zafirlukast ve Montelukast; astım tedavisi alan hastalarda yara iyileşmesinde etkili bulunmuş ve bu faydalı yan etkisi dolayısıyla kapsüler kontraktür tedavisinde de denenmiştir[129]. Reid ve ark. yaptıkları bir çalışmada kapsüler kontraktürü olan 23 hastada günde iki kez oral 20 mg Zafirlukast uygulamış bu hastaların %75.7'sinde parsiyel ya da tam iyileşme gözlemlemiştir[130]. Zafirlukast kullanımının umut veren bu sonuçlarına rağmen ciddi karaciğer yetmezliği nadir görülen fakat çok ciddi bir komplikasyondur. Bu nedenle Zafirlukast kullanımının karaciğer yetmezliği ile alakalı bu yan etkileri tam olarak anlaşılana dek meme implantı sonrası kapsüler kontraktürün tedavisinde endike değildir[131]. Pirfenidon anti-inflamatuar ve anti-fibrotik özelliklere sahip bir ilaçtır. 2006 yılında yapılan bir çalışmada 10 rat'lık bir grupta 8 hafta süreyle pirfenidon kullanımının inflamasyonu, kapsül kalınlığını ve kapsüler kontraktürü azalttığı gösterilmiştir[132]. Vitamin E yara iyileşmesinin özellikle inflamatuvar fazını inhibe eden bir moleküldür. Bu nedenle literatürde yapılan deneysel çalışmalarda kapsüler kontraktürün önlenmesi amacıyla kullanılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir[133], [134]. Deneysel çalışmalarda, implant poşuna topikal olarak Mitomisin-C uygulamasının kapsül yapısındaki fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini azaltarak kapsüler kontraktür gelişimini önlediği gösterilmiştir[15], [135]. Ancak antineoplastik olarak kullanılan bu ilacın mevcut yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kapsüler kontraktürün önlenmesi

amacıyla kullanımı endike değildir. İnsan amniyon sıvısından elde edilen hyalüronik asidin yara iyileşmesi sürecinde mononükleer fagosit ve lenfositlerin aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. İnsan amniyon sıvısında hyalüronik asit içeriğinin yüksek konsantrasyonda bulunmasından yola çıkılarak deney hayvanlarında silikon implant çevresine insan amniyon sıvısı enjekte edilmiş; kapsül kalınlığının ve fibroblast sayısının azalarak kapsüler kontraktürün önlendiği gösterilmiştir[136]. Amniyon sıvısının elde edilmesi teknik açıdan zor olduğundan bu amaçla kullanımı da sınırlıdır.

Yapılan çalışmalarda meme implantı çevresindeki yara iyileşme sürecinin vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi akut inflamasyonu takip eden kollagen sentezi şeklinde olduğu gösterilmiştir[40]. Protez çevresinde gelişen kapsül yapısının kesin etiolojisi ne olursa olsun; yoğun kollagen birikimi vücuttaki diğer fibrotik hastalıklardan farksızdır[19]. Akciğer fibrozisi, karaciğer sirozu, glomerulonefritler, hipertrofik skar ve skleroderma artmış TGF- β 1 ve TGF- β 2 salınımıyla karakterizedir[137]–[139].

Memelilerde üç farklı gen tarafından kodlanan üç farklı TGF- β izoformu bulunur. Bunlar TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3'tür. Bu üç izoform yapısal olarak oldukça benzerdir (üç izoformda da dokuz adet korunmuş sistein kalıntısı vardır ve %76-80 oranında aminoasit homolojisi gösterirler) ve trombositler, makrofajlar, fibroblastlar ve tümör hücreleri de dahil olmak üzere çok çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenirler[91]. TGF- β ailesinden TGF- β 1 fibroblast fenotipi ve fonksiyonunun temel düzenleyicisidir. TGF- β stimülasyonu ile fibroblastlar aktive olur ve fibrozisin anahtar hücreleri olan myofibroblastlara dönüşürler. İyileşen yaralarda onarım için gerekli hücreler olan myofibroblastlar, patolojik koşullarda aktive olduklarında fibrozisin hücresel efektörleri haline gelirler. Birçok çalışmada implant çevresinde gelişen hipertrofik sirkumferensiyel skar dokusunun myofibroblastlar tarafından oluşturulduğu gösterilmiştir[140], [141]. Bu veriye benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada periprostetik kapsül dokusunda TGF- β 1 ve TGF- β 2'nin arttığı gösterilmiştir[19].

TGF- β 3 ; TGF- β ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak cilt, dudak, oral ve laringeal mukoza gibi birçok farklı dokuda anti-fibrotik özellik göstermektedir[21]. Bazı memeli türlerinde yapılan çalışmalarda gebeliğin ilk trimesteri ile ilk yarı arasında fetal dokularda yapılan cilt insizyonlarının hiçbir iz bırakmadan mükemmel

şekilde iyileştiği ve dermis dokusunun çevredeki yaralanmamış cilde benzer şekilde rejenere olabildiği gösterilmiştir[109]. Embriyonik dönemde oluşan yaralarda yüksek oranda TGF- β 3 eksprese edilirken, TGF- β 1 ve TGF- β 2 miktarı son derece düşüktür. Buna karşın erişkin dönemdeki yaralarda yüksek oranda TGF- β 1 ve TGF- β 2 eksprese edilirken TGF- β 3 rölaf olarak düşük miktarlarda eksprese edilmektedir[109]. Biz de bu çalışmamızda TGF- β 3'ün literatürde gösterilen skar önleyici etkilerinden yola çıkarak; TGF- β 3'ün silikon implant yerleştirilmiş rat'larda kapsül oluşumuna etkisini araştırdık. Bu amaçla; toplamda 20 adet rat; her grupta 5 adet rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Tüm ratların dorsal bölgelerinde panniculus carnosus kası altında açılan poşlara silikon bloklar yerleştirildi. Grup 1B ve grup 2B'deki sıçanlara silikon blok yerleştirilmeden önce poşun tabanına, her iki yanına ve poşun tepesine 1'er cm'lik her bölgeye 100 ng/100 μ l/1 cm dozunda TGF- β 3 (PeproTech, İngiltere) enjekte edildi. TGF- β 3 dozu belirlenirken literatürde TGF- β 3 ile yapılmış deneysel çalışmalar referans olarak kullanıldı[113], [142]. Grup 1A ve Grup 2A'daki sıçanlarda ise açılan poşa silikon blok yerleştirilerek insizyonlar kapatıldı. Literatürde ratlarla yapılan diğer deneysel kapsül modellerinden yola çıkılarak takip süreleri 30 gün (Grup 1) ve 60 gün (Grup 2) olarak belirlendi[143], [144]. Takip süreleri sonunda rat'larda silikon implant çevresinde gelişen kapsül dokusu histopatolojik olarak incelendi.

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda TGF- β 3 uygulanan Grup 1B ve Grup 2B'de kapsül kalınlığının; Grup 1A ve Grup 2A'ya nazaran daha ince olduğu görüldü. Kollagen oluşumunu gösteren bir parametre olan kapsül kalınlığının TGF- β 3 uygulanan rat'larda daha ince olması TGF- β 3'ün antiskar etkisini ortaya koymaktadır. TGF- β 3 ile ilgili yapılan deneysel bir çalışmada TGF β 3'ün epitelyal hücre migrasyonunu uyarak normal epitelyal-mezenkimal bileşkeyi daha hızlı restore ettiği, böylece skar matürasyonunu hızlandırarak skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir[113]. Yine aynı çalışmada rat'larda oluşturulan cilt skarlarında TGF- β 3'ün yara bölgesinde myofibroblast miktarını azalttığı, bu sayede de aşırı ekstraselüler matriks (ECM) ve kollagen birikimini azalttığı ve ECM birikimini normal cilde benzer şekilde düzenlediği gösterilmiştir. Buna ek olarak TGF- β 3'ün ekstraselüler matriks (ECM) remoedling molekülleri olan matriks metalloproteinaz 9-10-12 ve 13'ün ekspresyonunu arttırdığı; böylelikle aşırı kollagen birikimi önlediği gösterilmiştir[145], [146]. TGF- β 3'ün literatürde gösterilen bu etkileri bizim

çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarla benzerdir. Çalışmamızın bir rat çalışması olması ve rat sayısının kısıtlı olması nedeniyle aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında yapılan karşılaştırmada anjiyogenez açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anjiyogenez yara iyileşmesinin proliferatif fazının önemli komponentlerinden biri olup yara bölgesinde onarım sağlayan hücrelere besin ve oksijen taşınmasını kolaylaştırmaktadır[147]. Birçok çalışma yara iyileşmesi için anjiogenezin önemini vurgulamaktadır. Yapılan bir çalışmada anjiogenezin uyarılmasının yara iyileşmesini arttırdığı bulunurken[148] bir başka çalışmada da anjiogenezde bozulmanın yara iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir[149]. Anjiyogenez genel anlamda yara iyileşmesini hızlandırır; fetal dokularda yapılan çalışmalarda TGF- β 1, PDGF, FGF, IL-8 ve PGE-2 gibi anjiyogenezi indükleyen moleküllerin skarsız iyileşme sırasında daha düşük seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir[150]–[153]. Literatürde TGF- β ailesinin anjiyogeneze etkisiyle alakalı çok sayıda çalışma olsa da sonuçlar genelde birbirleriyle uyumsuzdur. Bu çalışmaların bazılarında TGF- β 'nin anjiogenezi arttırdığı gösterilirken [154]–[157], bazılarında ise anti-anjiogenik etkileri olduğu gösterilmiştir[158]–[160].

Kapsül kontraktürü altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak kronik inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Kapsül yapısının hücresel komponentleri makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve myofibroblastlardır[87]. Kapsül yapısındaki bu hücreler çeşitli interlökinleri ve TGF- β 1 gibi profibrotik mediatörleri üretirler[161]. Subklinik enfeksiyon, bakteriyel biofilm, hematoma ve seroma gibi çeşitli tetikleyici faktörlerin devam eden inflamatuvar yanıtı açtıkları ve bu nedenle kapsüller kontraktürün meydana geldiği düşünülmektedir[162]. Bu nedenle kapsüller kontraktürün önlenmesi ve tedavisinde inflamasyona yol açan bu faktörlerin minimize edilmesi ve buna ek olarak steroidler, lökotrien reseptör antagonistleri, antibiyotik kaplı meshler gibi anti-inflamatuvar tedaviler denenmiştir[11], [122], [163]. Literatürde TGF- β 3'ün anti-inflamatuvar etkilerinin gösterildiği çok sayıda çalışma mevcuttur[106], [109], [164]. Basu ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve güncel kapsül kontraktürü çalışmalarında kullanılan inflamasyon şiddeti skalası 0'dan 3'e kadar kullanılan semikantitatif bir skorlama sistemidir[165], [166]. İnflamatuvar hücre miktarı yerine elde edilen preparatlarda birçok alandan inflamasyon şiddetinin

skorlanmasının daha nicel bir değerlendirme sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda TGF- β 3 uygulanan 2.ay grubunda (Grup 2B) kronik inflamasyonun Grup 2A ve Grup 1B'ye nazaran daha az olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuç erken dönemde uygulanan TGF - β 3'ün yara iyileşmesinin erken basamaklarına etki ederek kronik inflamasyonu baskılayıcı etkisini ortaya koymaktadır. Bulduğumuz bu sonuç TGF- β 3'ün literatürde gösterilen anti-inflamatuar etkileriyle benzerdir.

TGF- β 1; fibroblast fenotipi ve fonksiyonunun temel düzenleyicisidir. TGF- β 1 stimülasyonu ile fibroblastlar aktive olur ve fibrozisin anahtar hücreleri olan myofibroblastlara dönüşürler. İyileşen yaralarda onarım için gerekli hücreler olan myofibroblastlar, patolojik koşullarda aktive olduklarında fibrozisin hücrel efektörleri haline gelirler. TGF- β 3 ailenin diğer üyelerinden farklı olarak anti-fibrotik özellik gösterir. Yara iyileşmesi sırasında epidermal dermal hücre hareketliliğini kontrol eden anahtar moleküldür [106] ve TGF- β 1 ve TGF- β 2'den farklı olarak yaraların skarsız iyileşmesinde rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda da Grup 1 ve Grup 2'deki sıçanlar kendi aralarında kıyaslandıklarında TGF- β 3 uygulanan gruplardaki (Grup 1B ve Grup 2B) ortalama fibrozis miktarının kontrol gruplarına (Grup 1A ve Grup 2A) nazaran daha düşük olduğu görülmüştür; fakat aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bazı memeli türlerinde yapılan çalışmalarda gebeliğin ilk trimesteri ile ilk yarısı arasında fetal dokularda yapılan cilt insizyonlarının hiçbir iz bırakmadan mükemmel şekilde iyileştiği ve dermis dokusunun çevredeki yaralanmamış cilde benzer şekilde rejenere olabildiği gösterilmiştir[109]. Embriyonik dönemde oluşan yaralarda yüksek oranda TGF- β 3 ekspresyone edilirken, TGF- β 1 ve TGF- β 2 miktarı son derece düşüktür. Buna karşın erişkin dönemdeki yaralarda yüksek oranda TGF- β 1 ve TGF- β 2 edilirken TGF- β 3 rölatif olarak düşük miktarlarda ekspresyone edilmektedir[109]. Bizim çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar TGF- β 3'ün fibrozisi azaltıcı etkisini literatürle benzer şekilde ortaya koymuştur fakat çalışmanın bir rat çalışması olması ve denek sayısının kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Kapsüller kontraktürün gelişmesinde sorumlu tutulan temel hücre myofibroblastlardır[57]. Literatürde yer alan çok sayıda deneysel çalışmada kontrakte kapsül yapısındaki yüksek miktarda myofibroblast birikimi gösterilmiştir[135], [167]–

[169]. Normal yara iyileşmesi sürecinde TGF- β 1 ve TGF- β 2 etkisi altında fibroblastlar fenotipik olarak myofibroblastlara farklılaşırlar. Myofibroblastlar kollagen ve ekstraselüler matriks proteinlerini (ECM) yara boşluğunda paralel bir düzende salgılar ve birleştirir, böylece anormal dermal ekstraselüler matriks birikimiyle karakterize skar dokusu meydana gelir. TGF- β 3 varlığında ise fibroblastların myofibroblastlara diferansiyasyonu sınırlanır[112]. Bizim çalışmamızda da 60 günlük kontrol grubundaki (Grup 2A) myofibroblast yoğunluğunun TGF- β 3 uygulanan 30 günlük (Grup 1B) ve 60 günlük (Grup 2B) gruplara nazaran daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.(p=0.033) Bu bulgu da literatürde gösterilen TGF- β 3'ün myofibroblast diferansiyasyonunu azaltıcı etkisini desteklemektedir.

Meme implantı çevresinde kapsül oluşumunu engellemek amacıyla son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle yara iyileşmesi ve fibrozisin hücrel mekanizmaları üzerine yoğunlaşmıştır[153]. İmplant yerleştirilirken oluşan doku travması ve implanta karşı gelişen lokal reaksiyon; kollagen ve diğer ECM proteinlerinin üretimini tetikleyen bir süreci başlatır ve sonucunda kapsüler kontraktür gelişir[154]. Tıpkı yara iyileşmesinde olduğu gibi periprostetik fibrozis sürecinde de TGF- β 1 ve TGF- β 2'nin artmış salınımı gösterilmiştir. Literatürde TGF- β 1 ve TGF- β 2'nin doğrudan veya dolaylı inhibisyonuyla inflamuar yanıt, ekstraselüler matriks üretimi ve fibrozisin azaldığı deneysel çalışmalar mevcuttur[111]. Bu çalışmaya benzer şekilde yapılan bir çalışmada periprostetik fibrozis ve kapsüler kontraktür gelişiminin önlenmesi amacıyla TGF- β 1'in inhibitör peptid kullanılmış ve periprostetik fibrozisin azaldığı gösterilmiştir[170]. TGF- β 3'ün kendi sahip olduğu anti-skar etkiler dışında yara iyileşmesi sırasında TGF- β 1'i bloke edici etkiyle de skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir[21].

Kapsüler kontraktür patofizyolojisinde en önemli teorilerden bir tanesi de hipertrofik skar teorisi. Hipertrofik skar myofibroblastların artmış proliferasyonu ile karakterizedir. İmplant çevresinde artmış myofibroblastlar kontraktil hipertrofik skara yol açar ve bunun sonucunda kapsüler kontraktür gelişir. TGF- β 3 klinik ve deneysel çalışmalarda hipertrofik skarın önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir[116], [171]. Bizim

çalışmamızda da TGF- β 3'ün myofibroblast yoğunluğunu azaltıcı bu etkisi kapsüler kontraktür profilaksisinde kullanılabileceğini göstermiştir.

İmplant çevresindeki yara dokusunda skar oluşumu ve kapsül gelişimi implantın yerleştirilmesinden aylar sonra meydana gelebilen; birçok moleküler ve hücresel sürecin iç içe geçtiği bir süreçtir. Buna karşın TGF- β 3'ün skar önleyici etkisi için yaralanmanın akut fazında uygulanması gerektiği belirtilmiştir.[113] Biz de yaptığımız çalışmada implantın yerleştirildiği erken aşamada TGF- β 3'ü uygulayarak inflamasyon kaskadının erken basamaklarına etki etmeyi hedefledik.

SONUÇ

TGF- β 3 insan vücudunda hali hazırda bulunan, literatürde daha önce farklı klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmış olan ve bilinen bir yan etkisi olmayan güvenli bir moleküldür. Literatürde özellikle skarsız yara iyileşmesi konusunda etkinliği kanıtlanmış olan TGF- β 3; kapsüler kontraktürün profilaksisinde hiç kullanılmamıştır.

İmplant çevresindeki yara dokusunda skar oluşumu ve kapsül gelişimi implantın yerleştirilmesinden aylar sonra meydana gelebilen; birçok moleküler ve hücrel sürecin iç içe geçtiği bir süreçtir. Buna karşın TGF- β 3'ün skar önleyici etkisi için yaralanmanın akut fazında uygulanması gerektiği belirtilmiştir.[113]

Biz de yaptığımız çalışmada implantın yerleştirildiği erken aşamada TGF- β 3'ü uygulayarak inflamasyon kaskadının erken basamaklarına etki etmeyi hedefledik. Yaptığımız çalışmanın sonucunda da TGF- β 3'ün myofibroblast yoğunluğunu ve kronik enflamasyonu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TGF- β 3'ün kapsül kalınlığını ve fibrozisi azaltıcı etkisi gösterilmiştir.

Sonuç olarak TGF- β 3'ün myofibroblast yoğunluğunu azaltarak skar oluşumunu önlediği ve bu etkisi ile de kapsüler kontraktür profilaksisinde kullanılabileceği gösterilmiştir.

İmplantın yerleştirildiği erken aşamada TGF- β 3 uygulanması, yapılacak klinik çalışmalarla da desteklendiği takdirde kapsüler kontraktürün önlenmesinde klinik kullanım için önerilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] “Regulatory History of Breast Implants in the U.S. Food and Drug Administration. 25-9-2013. 20-9-2015. Ref Type: Electronic Citation.”
- [2] R. M. Gayou, “A histological comparison of contracted and non-contracted capsules around silicone breast implants”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 63, sy 5, ss. 700-707, May. 1979, doi: 10.1097/00006534-197905000-00015.
- [3] C. Lossing ve H.-A. Hansson, “Peptide Growth Factors and Myofibroblasts in Capsules Around Human Breast Implants”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 91, sy 7, ss. 1277-1286, Haz. 1993.
- [4] W. G. Stevens *vd.*, “Five-year follow-up data from the U.S. clinical trial for Sientra’s U.S. Food and Drug Administration-approved Silimed® brand round and shaped implants with high-strength silicone gel”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 130, sy 5, ss. 973-981, Kas. 2012, doi: 10.1097/PRS.0b013e31826b7d2f.
- [5] “Incidence and Severity of Short-Term Complications After Bre... : Annals of Plastic Surgery”.
https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Fulltext/2003/12000/Epidemiological_Investigation_of_Local.00001.aspx (erişim 22 Şubat 2022).
- [6] M. Kamel, K. Protzner, V. Fornasier, W. Peters, D. Smith, ve D. Ibanez, “The peri-implant breast capsule: an immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery”, *J. Biomed. Mater. Res.*, c. 58, sy 1, ss. 88-96, 2001, doi: 10.1002/1097-4636(2001)58:1<88::aid-jbm130>3.0.co;2-7.
- [7] L. Prantl, P. Angele, S. Schreml, D. Ulrich, N. Pöpl, ve M. Eisenmann-Klein, “Determination of Serum Fibrosis Indexes in Patients with Capsular Contracture after Augmentation with Smooth Silicone Gel Implants”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 118, sy 1, ss. 224-229, Tem. 2006, doi: 10.1097/01.prs.0000220462.28928.83.
- [8] D. T. Netscher, G. Weizer, P. Wigoda, L. E. Walker, J. Thornby, ve D. Bowen, “Clinical Relevance of Positive Breast Periprosthetic Cultures Without Overt Infection”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 96, sy 5, ss. 1125-1129, Eki. 1995.
- [9] W. G. Stevens *vd.*, “Clinical experience with a fourth-generation textured silicone gel breast implant: a review of 1012 Mentor MemoryGel breast implants”, *Aesthet. Surg. J.*, c. 28, sy 6, ss. 642-647, Ara. 2008, doi: 10.1016/j.asj.2008.09.008.
- [10] S. Schreml, N. Heine, M. Eisenmann-Klein, ve L. Prantl, “Bacterial Colonization Is of Major Relevance for High-Grade Capsular Contracture After Augmentation Mammoplasty”, *Ann. Plast. Surg.*, c. 59, sy 2, ss. 126-130, Ağu. 2007, doi: 10.1097/01.sap.0000252714.72161.4a.
- [11] A. H. Ellenberg, “Steroids in breast implants”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 71, sy 2, ss. 282-283, Şub. 1983, doi: 10.1097/00006534-198302000-00041.
- [12] H. H. Caffee ve D. S. Rotatori, “Intracapsular injection of triamcinolone for prevention of contracture”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 92, sy 6, ss. 1073-1077, Kas. 1993, doi: 10.1097/00006534-199311000-00012.
- [13] B. R. Burkhardt, P. D. Dempsey, P. L. Schnur, ve J. J. Tofield, “Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 77, sy 6, ss. 919-932, Haz. 1986.
- [14] B. Vazquez, K. S. Given, ve G. C. Houston, “Breast augmentation: a review

- of subglandular and submuscular implantation”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 11, sy 2, ss. 101-105, 1987, doi: 10.1007/BF01575494.
- [15] M. B. Nava *vd.*, “Role of Mitomycin C in Preventing Capsular Contracture in Implant-Based Reconstructive Breast Surgery: A Randomized Controlled Trial”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 139, sy 4, ss. 819-826, Nis. 2017, doi: 10.1097/PRS.0000000000003170.
- [16] E. M. Bastos *vd.*, “Histologic analysis of zafirlukast’s effect on capsule formation around silicone implants”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 31, sy 5, ss. 559-565, Eki. 2007, doi: 10.1007/s00266-006-0257-7.
- [17] A. Spano, B. Palmieri, T. P. Taidelli, ve M. B. Nava, “Reduction of capsular thickness around silicone breast implants by zafirlukast in rats”, *Eur. Surg. Res. Eur. Chir. Forsch. Rech. Chir. Eur.*, c. 41, sy 1, ss. 8-14, 2008, doi: 10.1159/000121501.
- [18] N. Poepl, S. Schreml, F. Lichtenegger, A. Lenich, M. Eisenmann-Klein, ve L. Prantl, “Does the surface structure of implants have an impact on the formation of a capsular contracture?”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 31, sy 2, ss. 133-139, Nis. 2007, doi: 10.1007/s00266-006-0091-y.
- [19] A. Kuhn *vd.*, “Periprosthetic breast capsules contain the fibrogenic cytokines TGF-beta1 and TGF-beta2, suggesting possible new treatment approaches”, *Ann. Plast. Surg.*, c. 44, sy 4, ss. 387-391, Nis. 2000, doi: 10.1097/0000637-200044040-00006.
- [20] R. M. Brohim, P. A. Foresman, P. K. Hildebrandt, ve G. T. Rodeheaver, “Early tissue reaction to textured breast implant surfaces”, *Ann. Plast. Surg.*, c. 28, sy 4, ss. 354-362, Nis. 1992, doi: 10.1097/0000637-199204000-00010.
- [21] Z. Chang, Y. Kishimoto, A. Hasan, ve N. V. Welham, “TGF- β 3 modulates the inflammatory environment and reduces scar formation following vocal fold mucosal injury in rats”, *Dis. Model. Mech.*, c. 7, sy 1, ss. 83-91, Oca. 2014, doi: 10.1242/dmm.013326.
- [22] G. S. Brody, “On the safety of breast implants”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 100, sy 5, ss. 1314-1321, Eki. 1997, doi: 10.1097/00006534-199710000-00039.
- [23] G. S. Brody, “Silicone technology for the plastic surgeon”, *Clin. Plast. Surg.*, c. 15, sy 4, ss. 517-520, Eki. 1988.
- [24] M. Singh, I. H. Solomon, M. S. Calderwood, ve S. G. Talbot, “Silicone-induced Granuloma After Buttock Augmentation”, *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*, c. 4, sy 2, s. e624, Şub. 2016, doi: 10.1097/GOX.0000000000000618.
- [25] H. D. Loustau, H. F. Mayer, ve L. Catterino, “Dermolipectomy of the thighs and buttocks to solve a massive silicone oil injection”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 33, sy 4, ss. 657-660, Tem. 2009, doi: 10.1007/s00266-008-9229-4.
- [26] D. Van Zele ve O. Heymans, “Breast implants. A review”, *Acta Chir. Belg.*, c. 104, sy 2, ss. 158-165, Nis. 2004, doi: 10.1080/00015458.2004.11679528.
- [27] T. D. Cronin ve R. O. Brauer, “Augmentation mammoplasty”, *Surg. Clin. North Am.*, c. 51, sy 2, ss. 441-452, Nis. 1971, doi: 10.1016/s0039-6109(16)39388-4.
- [28] T. D. Cronin ve R. L. Greenberg, “Our experiences with the silastic gel breast prosthesis”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 46, sy 1, ss. 1-7, Tem. 1970.
- [29] J. L. Thomsen *vd.*, “Histologic Changes and Silicone Concentrations in Human Breast Tissue Surrounding Silicone Breast Prostheses”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 85, sy 1, ss. 38-41, Oca. 1990.
- [30] I. K. Cohen, “Impact of the FDA ban on silicone breast implants”, *J. Surg. Oncol.*, c. 56, sy 1, ss. 1-1, 1994, doi: 10.1002/jso.2930560102.

- [31] R. E. Stompler, "Breast Implants and the FDA: Past, Present, and Future", *Plast. Surg. Nurs.*, c. 13, sy 4, ss. 185-187, Winter 1993.
- [32] H. G. Arion, "Retromammary prosthesis", US3860969A, 21 Ocak 1975
Erişim: 07 Mart 2022. [Çevrimiçi]. Erişim adresi:
<https://patents.google.com/patent/US3860969A/en>
- [33] P. Regnault *vd.*, "CLINICAL TRIAL AND EVALUATION OF A PROPOSED NEW INFLATABLE MAMMARY PROSTHESIS", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 50, sy 3, ss. 220-226, Eyl. 1972.
- [34] "The Evolution of Breast Implants - ClinicalKey".
<https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0094129808000862?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0094129808000862%3Fshowall%3Dtrue&referrer=> (erişim 07 Mart 2022).
- [35] J. H. Hartley, "Specific applications of the double lumen prosthesis", *Clin. Plast. Surg.*, c. 3, sy 2, ss. 247-263, Nis. 1976.
- [36] G. A. Colon, "The reverse double-lumen prosthesis--a preliminary report", *Ann. Plast. Surg.*, c. 9, sy 4, ss. 293-297, Eki. 1982, doi: 10.1097/00000637-198210000-00004.
- [37] H. Becker, "The Expandable Mammary Implant", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 79, sy 4, ss. 631-637, Nis. 1987.
- [38] L. Prantl *vd.*, "Clinical and Morphological Conditions in Capsular Contracture Formed around Silicone Breast Implants", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 120, sy 1, ss. 275-284, Tem. 2007, doi: 10.1097/01.prs.0000264398.85652.9a.
- [39] J. A. Nemecek ve V. L. Young, "How safe are silicone breast implants", *South. Med. J.*, c. 86, sy 8, ss. 932-944, Ağu. 1993, doi: 10.1097/00007611-199308000-00017.
- [40] E. Domanskis ve J. Q. Owsley, "Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 58, sy 6, ss. 689-693, Ara. 1976, doi: 10.1097/00006534-197612000-00006.
- [41] M. Embrey, E. E. Adams, B. Cunningham, W. Peters, V. L. Young, ve G. L. Carlo, "A review of the literature on the etiology of capsular contracture and a pilot study to determine the outcome of capsular contracture interventions", *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 23, sy 3, ss. 197-206, Haz. 1999, doi: 10.1007/s002669900268.
- [42] S. L. Spear, D. K. Murphy, A. Slicton, P. S. Walker, ve for the I. S. B. I. U. S. S. Group, "Inamed Silicone Breast Implant Core Study Results at 6 Years", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 120, sy 7, s. 8S, Ara. 2007, doi: 10.1097/01.prs.0000286580.93214.df.
- [43] B. P. Bengtson, B. W. Van Natta, D. K. Murphy, A. Slicton, G. P. Maxwell, ve for the S. 410 U. S. C. C. S. Group, "Style 410 Highly Cohesive Silicone Breast Implant Core Study Results at 3 Years", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 120, sy 7, s. 40S, Ara. 2007, doi: 10.1097/01.prs.0000286666.29101.11.
- [44] L. R. Hölmich *vd.*, "Long-Term Cosmetic Outcome After Breast Implantation", *Ann. Plast. Surg.*, c. 59, sy 6, ss. 597-604, Ara. 2007, doi: 10.1097/SAP.0b013e31803c7c78.
- [45] M. Marques *vd.*, "Long-Term Follow-Up of Breast Capsule Contracture Rates in Cosmetic and Reconstructive Cases", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 126, sy 3, ss. 769-778, Eyl. 2010, doi: 10.1097/PRS.0b013e3181e5f7bf.
- [46] "Capsular Contracture: What is It? What Causes It? How Can It Be Prevented

and Managed? - ClinicalKey”.

<https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0094129808000916?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0094129808000916%3Fshowall%3Dtrue&referrer=> (erişim 09 Mart 2022).

[47] M. M. Markiewski, B. Nilsson, K. Nilsson Ekdahl, T. E. Mollnes, ve J. D. Lambris, “Complement and coagulation: strangers or partners in crime?”, *Trends Immunol.*, c. 28, sy 4, ss. 184-192, 2007, doi: 10.1016/j.it.2007.02.006.

[48] J. S. Boateng, K. H. Matthews, H. N. E. Stevens, ve G. M. Eccleston, “Wound healing dressings and drug delivery systems: a review”, *J. Pharm. Sci.*, c. 97, sy 8, ss. 2892-2923, Ağu. 2008, doi: 10.1002/jps.21210.

[49] M. B. Gorbet ve M. V. Sefton, “Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes”, *Biomaterials*, c. 25, sy 26, ss. 5681-5703, Kas. 2004, doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.023.

[50] S. R. Beanes, C. Dang, C. Soo, ve K. Ting, “Skin repair and scar formation: the central role of TGF-beta”, *Expert Rev. Mol. Med.*, c. 5, sy 8, ss. 1-22, Mar. 2003, doi: 10.1017/S1462399403005817.

[51] L. A. Borthwick, T. A. Wynn, ve A. J. Fisher, “Cytokine mediated tissue fibrosis”, *Biochim. Biophys. Acta*, c. 1832, sy 7, ss. 1049-1060, Tem. 2013, doi: 10.1016/j.bbadis.2012.09.014.

[52] A. S. Jaipersad, G. Y. H. Lip, S. Silverman, ve E. Shantsila, “The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 63, sy 1, ss. 1-11, Oca. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.019.

[53] H.-S. Bae, H.-Y. Son, J. P. Lee, H. Chang, ve J.-U. Park, “The Role of Periostin in Capsule Formation on Silicone Implants”, *BioMed Res. Int.*, c. 2018, s. 3167037, Nis. 2018, doi: 10.1155/2018/3167037.

[54] J. M. Anderson, A. Rodriguez, ve D. T. Chang, “Foreign body reaction to biomaterials”, *Semin. Immunol.*, c. 20, sy 2, ss. 86-100, Nis. 2008, doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004.

[55] G. Ginsbach, L. C. Busch, ve W. Kühnel, “The nature of the collagenous capsules around breast implants; light and electron microscopic investigations”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 64, sy 4, ss. 456-464, Eki. 1979, doi: 10.1097/00006534-197910000-00004.

[56] R. Rudolph, J. Abraham, T. Vecchione, S. Guber, ve M. Woodward, “Myofibroblasts and free silicon around breast implants”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 62, sy 2, ss. 185-196, Ağu. 1978, doi: 10.1097/00006534-197808000-00006.

[57] K. Hwang, H. B. Sim, F. Huan, ve D. J. Kim, “Myofibroblasts and capsular tissue tension in breast capsular contracture”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 34, sy 6, ss. 716-721, Ara. 2010, doi: 10.1007/s00266-010-9532-8.

[58] J. E. Mara ve J. J. Baker, “Diagnosis and treatment of masses in the augmented breast”, *Rocky Mt. Med. J.*, c. 75, sy 5, ss. 255-257, Eki. 1978.

[59] A. Zahavi, M. L. Sklair, ve D. D. Ad-El, “Capsular contracture of the breast: working towards a better classification using clinical and radiologic assessment”, *Ann. Plast. Surg.*, c. 57, sy 3, ss. 248-251, Eyl. 2006, doi: 10.1097/01.sap.0000221614.32176.9a.

[60] P. Rzymiski, M. Kubasik, M. Gaca, ve T. Opala, “Is the shear wave sonographic elastography correlated with pain after breast augmentation with silicone implants an indication of inflammatory activity? A preliminary report”,

- Videosurgery Miniinvasive Tech.*, c. 6, sy 4, ss. 217-225, Ara. 2011, doi: 10.5114/wiitm.2011.26255.
- [61] Y. Sowa *vd.*, “Evaluation of the severity of capsular contracture using elastography after breast implant reconstruction”, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, c. 66, sy 1, ss. 1-6, 2017, doi: 10.3233/CH-16210.
- [62] Y. Bachour, C. A. Bargon, C. J. M. de Blok, J. C. F. Ket, M. J. P. F. Ritt, ve F. B. Niessen, “Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature”, *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS*, c. 71, sy 9, ss. e29-e48, Eyl. 2018, doi: 10.1016/j.bjps.2018.05.022.
- [63] M. de Kerckhove ve Y. Iwahira, “Risk Factors for Capsular Contracture: A Retrospective Study in Immediate Reconstruction versus Delayed Reconstruction”, *Plast. Reconstr. Surg. – Glob. Open*, c. 8, sy 5, s. e2864, May. 2020, doi: 10.1097/GOX.0000000000002864.
- [64] M. A. Codner *vd.*, “A 15-year experience with primary breast augmentation”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 127, sy 3, ss. 1300-1310, Mar. 2011, doi: 10.1097/PRS.0b013e318205f41b.
- [65] S. Akaishi, R. Ogawa, ve H. Hyakusoku, “Keloid and hypertrophic scar: neurogenic inflammation hypotheses”, *Med. Hypotheses*, c. 71, sy 1, ss. 32-38, 2008, doi: 10.1016/j.mehy.2008.01.032.
- [66] N. Handel, J. A. Jensen, Q. Black, J. R. Waisman, ve M. J. Silverstein, “The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 96, sy 7, ss. 1521-1533, Ara. 1995, doi: 10.1097/00006534-199512000-00003.
- [67] B. M. Derby ve M. A. Codner, “Textured Silicone Breast Implant Use in Primary Augmentation: Core Data Update and Review”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 135, sy 1, ss. 113-124, Oca. 2015, doi: 10.1097/PRS.0000000000000832.
- [68] N. Handel, M. J. Silverstein, J. A. Jensen, A. Collins, ve K. Zierk, “Comparative Experience with Smooth and Polyurethane Breast Implants Using the Kaplan-Meier Method of Survival Analysis”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 88, sy 3, ss. 475-481, Eyl. 1991.
- [69] A. C. Abramo, V. R. De Oliveira, M. C. Ledo-Silva, ve E. L. De Oliveira, “How texture-inducing contraction vectors affect the fibrous capsule shrinkage around breasts implants?”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 34, sy 5, ss. 555-560, Eki. 2010, doi: 10.1007/s00266-010-9495-9.
- [70] S. R. Taylor ve D. F. Gibbons, “Effect of surface texture on the soft tissue response to polymer implants”, *J. Biomed. Mater. Res.*, c. 17, sy 2, ss. 205-227, Mar. 1983, doi: 10.1002/jbm.820170202.
- [71] J. D. Namnoum, J. Largent, H. M. Kaplan, M. G. Oefelein, ve M. H. Brown, “Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type”, *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, c. 66, sy 9, ss. 1165-1172, Eyl. 2013, doi: 10.1016/j.bjps.2013.04.046.
- [72] J. A. Largent, N. R. Reisman, H. M. Kaplan, M. G. Oefelein, ve M. L. Jewell, “Clinical trial outcomes of high- and extra high-profile breast implants”, *Aesthet. Surg. J.*, c. 33, sy 4, ss. 529-539, May. 2013, doi: 10.1177/1090820X13484035.
- [73] T. F. Henriksen *vd.*, “Surgical Intervention and Capsular Contracture After Breast Augmentation: A Prospective Study of Risk Factors”, *Ann. Plast. Surg.*, c. 54, sy 4, ss. 343-351, Nis. 2005, doi: 10.1097/01.sap.0000151459.07978.fa.

- [74] S. L. Spear, D. K. Murphy, ve O. behalf of the A. S. B. I. U. S. C. C. S. Group, “Natrele Round Silicone Breast Implants: Core Study Results at 10 Years”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 133, sy 6, ss. 1354-1361, Haz. 2014, doi: 10.1097/PRS.0000000000000021.
- [75] B. R. Burkhardt, M. Fried, P. L. Schnur, ve J. J. Tofield, “Capsules, infection, and intraluminal antibiotics”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 68, sy 1, ss. 43-49, Tem. 1981, doi: 10.1097/00006534-198107000-00010.
- [76] B. R. Burkhardt, “DETECTION OF SUBCLINICAL INFECTIONS IN SIGNIFICANT BREAST IMPLANT CAPSULES”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 113, sy 1, s. 448, Oca. 2004, doi: 10.1097/01.PRS.0000100600.39532.EC.
- [77] B. Carlesimo, E. Cigna, P. Fino, A. Ruscioni, F. Tariciotti, ve S. Staccioli, “Antibiotic Therapy of Transaxillary Augmentation Mammoplasty”, *In Vivo*, c. 23, sy 2, ss. 357-362, Mar. 2009.
- [78] J. W. Costerton, L. Montanaro, ve C. R. Arciola, “Biofilm in implant infections: its production and regulation”, *Int. J. Artif. Organs*, c. 28, sy 11, ss. 1062-1068, Kas. 2005, doi: 10.1177/039139880502801103.
- [79] J. W. Costerton, P. S. Stewart, ve E. P. Greenberg, “Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections”, *Science*, c. 284, sy 5418, ss. 1318-1322, May. 1999, doi: 10.1126/science.284.5418.1318.
- [80] R. M. Donlan, “Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process”, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, c. 33, sy 8, ss. 1387-1392, Eki. 2001, doi: 10.1086/322972.
- [81] M. Galdiero *vd.*, “Microbial Evaluation in Capsular Contracture of Breast Implants”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 141, sy 1, ss. 23-30, Oca. 2018, doi: 10.1097/PRS.00000000000003915.
- [82] S. Giordano, H. Peltoniemi, P. Lilius, ve A. Salmi, “Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study”, *Aesthet. Surg. J.*, c. 33, sy 5, ss. 675-680, Tem. 2013, doi: 10.1177/1090820X13491490.
- [83] W. P. Adams, J. L. Rios, ve S. J. Smith, “Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 118, sy 7 Suppl, ss. 46S-52S, Ara. 2006, doi: 10.1097/01.prs.0000185671.51993.7e.
- [84] W. P. Adams, W. C. Conner, F. E. Barton, ve R. J. Rohrich, “Optimizing breast pocket irrigation: an in vitro study and clinical implications”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 105, sy 1, ss. 334-338; discussion 339-343, Oca. 2000, doi: 10.1097/00006534-200001000-00051.
- [85] W. P. Adams, W. C. Conner, F. E. Barton, ve R. J. Rohrich, “Optimizing breast-pocket irrigation: the post-betadine era”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 107, sy 6, ss. 1596-1601, May. 2001, doi: 10.1097/00006534-200105000-00049.
- [86] Z. Diao, H. Fu, C. Nie, L. Hao, D. Yang, ve W. Chen, “Controlled release of transforming growth factor-beta receptor kinase inhibitor from thermosensitive Chitosan-based hydrogel: Application for prevention of capsular contracture”, *Chin. Med. J. (Engl.)*, c. 124, sy 2, ss. 284-290, Oca. 2011, doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.02.025.
- [87] H. Headon, A. Kasem, ve K. Mokbel, “Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice”, *Arch. Plast. Surg.*, c. 42, sy 5, ss. 532-543, Eyl. 2015, doi: 10.5999/aps.2015.42.5.532.

- [88] L. Kubiczikova, L. Sedlarikova, R. Hajek, ve S. Sevcikova, “TGF- β – an excellent servant but a bad master”, *J. Transl. Med.*, c. 10, sy 1, s. 183, Eyl. 2012, doi: 10.1186/1479-5876-10-183.
- [89] J. Massagué, S. W. Blain, ve R. S. Lo, “TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders”, *Cell*, c. 103, sy 2, ss. 295-309, Eki. 2000, doi: 10.1016/s0092-8674(00)00121-5.
- [90] G. I. Patterson ve R. W. Padgett, “TGF beta-related pathways. Roles in *Caenorhabditis elegans* development”, *Trends Genet. TIG*, c. 16, sy 1, ss. 27-33, Oca. 2000, doi: 10.1016/s0168-9525(99)01916-2.
- [91] D. Javelaud ve A. Mauviel, “Mammalian transforming growth factor- β s: Smad signaling and physio-pathological roles”, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, c. 36, sy 7, ss. 1161-1165, Tem. 2004, doi: 10.1016/S1357-2725(03)00255-3.
- [92] M. H. Barcellos-Hoff ve T. A. Dix, “Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1”, *Mol. Endocrinol. Baltim. Md*, c. 10, sy 9, ss. 1077-1083, Eyl. 1996, doi: 10.1210/mend.10.9.8885242.
- [93] L. Attisano ve J. L. Wrana, “Signal transduction by the TGF-beta superfamily”, *Science*, c. 296, sy 5573, ss. 1646-1647, May. 2002, doi: 10.1126/science.1071809.
- [94] W. Chen ve S. M. Wahl, “TGF-beta: receptors, signaling pathways and autoimmunity”, *Curr. Dir. Autoimmun.*, c. 5, ss. 62-91, 2002, doi: 10.1159/000060548.
- [95] A. Moustakas ve C.-H. Heldin, “The regulation of TGF β signal transduction”, *Development*, c. 136, sy 22, ss. 3699-3714, Kas. 2009, doi: 10.1242/dev.030338.
- [96] A. Biernacka, M. Dobaczewski, ve N. G. Frangogiannis, “TGF- β signaling in fibrosis”, *Growth Factors Chur Switz.*, c. 29, sy 5, ss. 196-202, Eki. 2011, doi: 10.3109/08977194.2011.595714.
- [97] T. A. Wynn, “Cellular and molecular mechanisms of fibrosis”, *J. Pathol.*, c. 214, sy 2, ss. 199-210, Oca. 2008, doi: 10.1002/path.2277.
- [98] B. Hinz, S. H. Phan, V. J. Thannickal, A. Galli, M.-L. Bochaton-Piallat, ve G. Gabbiani, “The myofibroblast: one function, multiple origins”, *Am. J. Pathol.*, c. 170, sy 6, ss. 1807-1816, Haz. 2007, doi: 10.2353/ajpath.2007.070112.
- [99] J. J. Tomasek, G. Gabbiani, B. Hinz, C. Chaponnier, ve R. A. Brown, “Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling”, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, c. 3, sy 5, ss. 349-363, May. 2002, doi: 10.1038/nrm809.
- [100] M. Dobaczewski *vd.*, “Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction”, *Circ. Res.*, c. 107, sy 3, ss. 418-428, Ağu. 2010, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.216101.
- [101] R. A. Ignatz ve J. Massagué, “Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix.”, *J. Biol. Chem.*, c. 261, sy 9, ss. 4337-4345, Mar. 1986, doi: 10.1016/S0021-9258(17)35666-1.
- [102] M. Schiller, D. Javelaud, ve A. Mauviel, “TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing”, *J. Dermatol. Sci.*, c. 35, sy 2, ss. 83-92, Ağu. 2004, doi: 10.1016/j.jdermsci.2003.12.006.
- [103] A. Mauviel, “Transforming growth factor-beta: a key mediator of fibrosis”, *Methods Mol. Med.*, c. 117, ss. 69-80, 2005, doi: 10.1385/1-59259-940-0:069.
- [104] S. Milani, H. Herbst, D. Schuppan, H. Stein, ve C. Surrenti, “Transforming

- growth factors beta 1 and beta 2 are differentially expressed in fibrotic liver disease.”, *Am. J. Pathol.*, c. 139, sy 6, ss. 1221-1229, Ara. 1991.
- [105] “The Role of TGF- β 2 and Bone Morphogenetic Proteins in the Trabecular Meshwork and Glaucoma | Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics”. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jop.2013.0220> (erişim 01 Mayıs 2022).
- [106] N. L. Occlleston, H. G. Laverty, S. O’Kane, ve M. W. J. Ferguson, “Prevention and reduction of scarring in the skin by Transforming Growth Factor beta 3 (TGFbeta3): from laboratory discovery to clinical pharmaceutical”, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, c. 19, sy 8, ss. 1047-1063, 2008, doi: 10.1163/156856208784909345.
- [107] M. T. Longaker *vd.*, “Studies in fetal wound healing, VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation”, *J. Pediatr. Surg.*, c. 25, sy 1, ss. 63-68; discussion 68-69, Oca. 1990, doi: 10.1016/s0022-3468(05)80165-4.
- [108] D. J. Whitby ve M. W. Ferguson, “The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal and adult mice”, *Dev. Camb. Engl.*, c. 112, sy 2, ss. 651-668, Haz. 1991, doi: 10.1242/dev.112.2.651.
- [109] M. W. J. Ferguson ve S. O’Kane, “Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention”, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, c. 359, sy 1445, ss. 839-850, May. 2004, doi: 10.1098/rstb.2004.1475.
- [110] M. E. Schrementi, A. M. Ferreira, C. Zender, ve L. A. DiPietro, “Site-specific production of TGF-beta in oral mucosal and cutaneous wounds”, *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. Eur. Tissue Repair Soc.*, c. 16, sy 1, ss. 80-86, Şub. 2008, doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00320.x.
- [111] M. Shah, D. M. Foreman, ve M. W. Ferguson, “Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring”, *J. Cell Sci.*, c. 108 (Pt 3), ss. 985-1002, Mar. 1995.
- [112] G. Serini ve G. Gabbiana, “Modulation of alpha-smooth muscle actin expression in fibroblasts by transforming growth factor-beta isoforms: an in vivo and in vitro study”, *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. Eur. Tissue Repair Soc.*, c. 4, sy 2, ss. 278-287, Haz. 1996, doi: 10.1046/j.1524-475X.1996.40217.x.
- [113] N. L. Occlleston *vd.*, “Discovery and development of avotermin (recombinant human transforming growth factor beta 3): a new class of prophylactic therapeutic for the improvement of scarring”, *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. Eur. Tissue Repair Soc.*, c. 19 Suppl 1, ss. s38-48, Eyl. 2011, doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00711.x.
- [114] R. Hosokawa, K. Nonaka, M. Morifuji, L. Shum, ve M. Ohishi, “TGF-beta 3 decreases type I collagen and scarring after labioplasty”, *J. Dent. Res.*, c. 82, sy 7, ss. 558-564, Tem. 2003, doi: 10.1177/154405910308200714.
- [115] A. Nauta, G. C. Gurtner, ve M. T. Longaker, “The evolving role of avotermin in scar prevention”, *Expert Rev. Dermatol.*, c. 6, sy 2, ss. 149-152, Nis. 2011, doi: 10.1586/edm.11.9.
- [116] M. W. J. Ferguson *vd.*, “Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies”, *Lancet Lond. Engl.*, c. 373, sy 9671, ss. 1264-1274, Nis. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60322-6.
- [117] S. L. Spear ve J. L. Baker, “Classification of capsular contracture after

- prosthetic breast reconstruction”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 96, sy 5, ss. 1119-1123; discussion 1124, Eki. 1995.
- [118] J. B. Tebbetts, “‘Out points’ criteria for breast implant removal without replacement and criteria to minimize reoperations following breast augmentation”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 114, sy 5, ss. 1258-1262, Eki. 2004, doi: 10.1097/01.prs.0000136802.91357.cf.
- [119] A. Araco, R. Caruso, F. Araco, J. Overton, ve G. Gravante, “Capsular contractures: a systematic review”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 124, sy 6, ss. 1808-1819, Ara. 2009, doi: 10.1097/PRS.0b013e3181bf7f26.
- [120] D. A. Hidalgo ve J. A. Spector, “Breast augmentation”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 133, sy 4, ss. 567e-583e, Nis. 2014, doi: 10.1097/PRS.0000000000000033.
- [121] S. L. Spear, M. E. Carter, ve J. C. Ganz, “The correction of capsular contracture by conversion to ‘dual-plane’ positioning: technique and outcomes”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 112, sy 2, ss. 456-466, Ağu. 2003, doi: 10.1097/01.PRS.0000070987.15303.1A.
- [122] M. Costagliola, B. S. Atiyeh, ve F. Rampillon, “An Innovative Procedure for the Treatment of Primary and Recurrent Capsular Contracture (CC) Following Breast Augmentation”, *Aesthet. Surg. J.*, c. 33, sy 7, ss. 1008-1017, Eyl. 2013, doi: 10.1177/1090820X13502035.
- [123] W. Peters, E. Keystone, ve D. Smith, “Factors affecting the rupture of silicone-gel breast implants”, *Ann. Plast. Surg.*, c. 32, sy 5, ss. 449-451, May. 1994, doi: 10.1097/00000637-199405000-00001.
- [124] J. D. Namnoum, J. Largent, H. M. Kaplan, M. G. Oefelein, ve M. H. Brown, “Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type”, *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, c. 66, sy 9, ss. 1165-1172, Eyl. 2013, doi: 10.1016/j.bjps.2013.04.046.
- [125] A. L. Blount, M. D. Martin, K. D. Lineberry, N. Kettaneh, ve D. R. Alfonso, “Capsular Contracture Rate in a Low-Risk Population After Primary Augmentation Mammoplasty”, *Aesthet. Surg. J.*, c. 33, sy 4, ss. 516-521, May. 2013, doi: 10.1177/1090820X13484465.
- [126] H. H. Caffee, “Intracapsular injection of triamcinolone for intractable capsule contracture”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 94, sy 6, ss. 824-828, Kas. 1994, doi: 10.1097/00006534-199411000-00011.
- [127] H. H. Caffee, “Capsule injection for the prevention of contracture”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 110, sy 5, ss. 1325-1328, Eki. 2002, doi: 10.1097/01.prs.0000025628.86133.ee.
- [128] L. M. Sconfienza *vd.*, “Ultrasound-guided percutaneous injection of triamcinolone acetate for treating capsular contracture in patients with augmented and reconstructed breast”, *Eur. Radiol.*, c. 21, sy 3, ss. 575-581, Mar. 2011, doi: 10.1007/s00330-010-1921-5.
- [129] S. L. Schlesinger, R. Ellenbogen, M. N. Desvigne, S. Svehlak, ve R. Heck, “Zafirlukast (Accolate): A new treatment for capsular contracture”, *Aesthet. Surg. J.*, c. 22, sy 4, ss. 329-336, Tem. 2002, doi: 10.1067/maj.2002.126753.
- [130] R. R. Reid, S. D. Greve, ve L. A. Casas, “The effect of zafirlukast (Accolate) on early capsular contracture in the primary augmentation patient: a pilot study”, *Aesthet. Surg. J.*, c. 25, sy 1, ss. 26-30, Şub. 2005, doi: 10.1016/j.asj.2004.12.003.
- [131] M. Malahias, D. J. Jordan, L. C. Hughes, S. Hindocha, ve A. Juma, “A literature review and summary of capsular contracture: An ongoing challenge to

- breast surgeons and their patients”, *Int. J. Surg. Open*, c. 3, ss. 1-7, Oca. 2016, doi: 10.1016/j.ijso.2016.04.001.
- [132] M. Gancedo, L. Ruiz-Corro, A. Salazar-Montes, A. R. Rincón, ve J. Armendáriz-Borunda, “Pirfenidone Prevents Capsular Contracture After Mammary Implantation”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 32, sy 1, ss. 32-40, Oca. 2008, doi: 10.1007/s00266-007-9051-4.
- [133] J. L. Baker, “The effectiveness of alpha-tocopherol (vitamin E) in reducing the incidence of spherical contracture around breast implants”, *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 68, sy 5, ss. 696-699, Kas. 1981, doi: 10.1097/00006534-198111000-00004.
- [134] H. H. Caffee, “Vitamin E and capsule contracture”, *Ann. Plast. Surg.*, c. 19, sy 6, ss. 512-514, Ara. 1987, doi: 10.1097/00000637-198712000-00006.
- [135] J. Frangou ve M. Kanellaki, “The effect of local application of mitomycin-C on the development of capsule around silicone implants in the breast: an experimental study in mice”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 25, sy 2, ss. 118-128, Nis. 2001, doi: 10.1007/s002660010108.
- [136] N. K. M D, U. Cobanoğlu, O. Ambarcioğlu, U. Topal, ve N. Kutlu, “Effect of amniotic fluid on peri-implant capsular formation”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 29, sy 3, ss. 174-180, Haz. 2005, doi: 10.1007/s00266-004-0135-0.
- [137] T. Y. Lee, G. S. Chin, W. J. Kim, D. Chau, G. K. Gittes, ve M. T. Longaker, “Expression of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 proteins in keloids”, *Ann. Plast. Surg.*, c. 43, sy 2, ss. 179-184, Ağu. 1999.
- [138] S. O’Kane ve M. W. Ferguson, “Transforming growth factor beta s and wound healing”, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, c. 29, sy 1, ss. 63-78, Oca. 1997, doi: 10.1016/s1357-2725(96)00120-3.
- [139] X. Wang, P. Smith, L. L. Pu, Y. J. Kim, F. Ko, ve M. C. Robson, “Exogenous transforming growth factor beta(2) modulates collagen I and collagen III synthesis in proliferative scar xenografts in nude rats”, *J. Surg. Res.*, c. 87, sy 2, ss. 194-200, Ara. 1999, doi: 10.1006/jsre.1999.5757.
- [140] I.-K. Kim, S. O. Park, H. Chang, ve U. S. Jin, “Inhibition Mechanism of Acellular Dermal Matrix on Capsule Formation in Expander-Implant Breast Reconstruction After Postmastectomy Radiotherapy”, *Ann. Surg. Oncol.*, c. 25, sy 8, ss. 2279-2287, Ağu. 2018, doi: 10.1245/s10434-018-6549-8.
- [141] O. Colak, K. Ozer, A. Dikmen, H. Ozakinci, ve O. Ozkaya, “Evaluation of Safe Systemic Immunosuppression Created with Dexamethasone in Prevention of Capsular Contracture: A Glance to Distinct Perspectives with Toll-Like Receptors”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 42, sy 4, ss. 1133-1143, Ağu. 2018, doi: 10.1007/s00266-018-1119-9.
- [142] D. Cox, “Transforming growth factor-beta 3.”, *Cell Biol. Int.*, c. 19, sy 5, ss. 357-372, May. 1995, doi: 10.1006/cbir.1995.1082.
- [143] M. Moreira, D. J. Fagundes, M. de Jesus Simões, M. C. B. M. de Oliveira, I. T. Dos Santos Previdelli, ve A. C. Moreira, “Zafirlukast pocket delivery impairs the capsule healing around textured implants in rats”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 33, sy 1, ss. 90-97, Oca. 2009, doi: 10.1007/s00266-008-9245-4.
- [144] F. H. Mendes, F. Viterbo, ve L. DeLucca, “The influence of external ultrasound on the histologic architecture of the organic capsule around smooth silicone implants: experimental study in rats”, *Aesthetic Plast. Surg.*, c. 32, sy 3, ss. 442-450, May. 2008, doi: 10.1007/s00266-007-9063-0.
- [145] R. Derynck ve Y. E. Zhang, “Smad-dependent and Smad-independent

- pathways in TGF- β family signalling”, *Nature*, c. 425, sy 6958, Art. sy 6958, Eki. 2003, doi: 10.1038/nature02006.
- [146] Y. E. Zhang, “Non-Smad pathways in TGF-beta signaling”, *Cell Res.*, c. 19, sy 1, ss. 128-139, Oca. 2009, doi: 10.1038/cr.2008.328.
- [147] J. L. Jiajia Zhao, “The Expression Level of TGF- β 1, TGF- β 3 and VEGF in Transplanted Oral Mucosal and Cutaneous Wounds”, *Clin. Microbiol. Open Access*, c. 04, sy 02, 2015, doi: 10.4172/2327-5073.1000198.
- [148] R. D. Galiano *vd.*, “Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells”, *Am. J. Pathol.*, c. 164, sy 6, ss. 1935-1947, Haz. 2004, doi: 10.1016/S0002-9440(10)63754-6.
- [149] J. Michaels *vd.*, “Topical vascular endothelial growth factor reverses delayed wound healing secondary to angiogenesis inhibitor administration”, *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. Eur. Tissue Repair Soc.*, c. 13, sy 5, ss. 506-512, Eki. 2005, doi: 10.1111/j.1067-1927.2005.00071.x.
- [150] A. B. Roberts *vd.*, “Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, c. 83, sy 12, ss. 4167-4171, Haz. 1986, doi: 10.1073/pnas.83.12.4167.
- [151] F. Ishikawa *vd.*, “Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor”, *Nature*, c. 338, sy 6216, ss. 557-562, Nis. 1989, doi: 10.1038/338557a0.
- [152] R. Montesano, J. D. Vassalli, A. Baird, R. Guillemin, ve L. Orci, “Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, c. 83, sy 19, ss. 7297-7301, Eki. 1986, doi: 10.1073/pnas.83.19.7297.
- [153] D. M. Form ve R. Auerbach, “PGE2 and angiogenesis”, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N.*, c. 172, sy 2, ss. 214-218, Şub. 1983, doi: 10.3181/00379727-172-41548.
- [154] F. Viñals ve J. Pouyssegur, “Transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) promotes endothelial cell survival during in vitro angiogenesis via an autocrine mechanism implicating TGF-alpha signaling”, *Mol. Cell. Biol.*, c. 21, sy 21, ss. 7218-7230, Kas. 2001, doi: 10.1128/MCB.21.21.7218-7230.2001.
- [155] S. Sankar, N. Mahooti-Brooks, L. Bensen, T. L. McCarthy, M. Centrella, ve J. A. Madri, “Modulation of transforming growth factor beta receptor levels on microvascular endothelial cells during in vitro angiogenesis”, *J. Clin. Invest.*, c. 97, sy 6, ss. 1436-1446, Mar. 1996, doi: 10.1172/JCI118565.
- [156] D. C. Darland ve P. A. D’Amore, “TGF beta is required for the formation of capillary-like structures in three-dimensional cocultures of 10T1/2 and endothelial cells”, *Angiogenesis*, c. 4, sy 1, ss. 11-20, 2001, doi: 10.1023/a:1016611824696.
- [157] L. F. Fajardo, S. D. Prionas, H. H. Kwan, J. Kowalski, ve A. C. Allison, “Transforming growth factor beta1 induces angiogenesis in vivo with a threshold pattern”, *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.*, c. 74, sy 3, ss. 600-608, Mar. 1996.
- [158] S. Cheifetz, H. Hernandez, M. Laiho, P. ten Dijke, K. K. Iwata, ve J. Massagué, “Distinct transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor subsets as determinants of cellular responsiveness to three TGF-beta isoforms”, *J. Biol. Chem.*, c. 265, sy 33, ss. 20533-20538, Kas. 1990.
- [159] W. H. Cheung, K. M. Lee, K. P. Fung, P. Y. Lui, ve K. S. Leung, “TGF-beta1 is the factor secreted by proliferative chondrocytes to inhibit neo-angiogenesis”, *J.*

Cell. Biochem. Suppl., c. Suppl 36, ss. 79-88, 2001.

[160] L. Beck ve P. A. D'Amore, "Vascular development: cellular and molecular regulation", *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, c. 11, sy 5, ss. 365-373, Nis. 1997.

[161] D. Wolfram *vd.*, "Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions", *J. Autoimmun.*, c. 23, sy 1, ss. 81-91, Ağu. 2004, doi: 10.1016/j.jaut.2004.03.005.

[162] A. E. Steiert, M. Boyce, ve H. Sorg, "Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies", *Med. Devices Auckl. NZ*, c. 6, ss. 211-218, Ara. 2013, doi: 10.2147/MDER.S49522.

[163] Y. Wang, J. Tian, ve J. Liu, "Suppressive Effect of Leukotriene Antagonists on Capsular Contracture in Patients Who Underwent Breast Surgery with Prosthesis: A Meta-Analysis", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 145, sy 4, ss. 901-911, Nis. 2020, doi: 10.1097/PRS.0000000000006629.

[164] A. Yoshimura, Y. Wakabayashi, ve T. Mori, "Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF- β ", *J. Biochem. (Tokyo)*, c. 147, sy 6, ss. 781-792, Haz. 2010, doi: 10.1093/jb/mvq043.

[165] C. B. Basu, M. Leong, ve M. J. Hicks, "Acellular cadaveric dermis decreases the inflammatory response in capsule formation in reconstructive breast surgery", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 126, sy 6, ss. 1842-1847, Ara. 2010, doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f44674.

[166] D. Yu, K. R. Hanna, R. D. LeGallo, ve D. B. Drake, "Comparison of Histological Characteristics of Acellular Dermal Matrix Capsules to Surrounding Breast Capsules in Acellular Dermal Matrix-Assisted Breast Reconstruction", *Ann. Plast. Surg.*, c. 76, sy 5, ss. 485-488, May. 2016, doi: 10.1097/SAP.0000000000000368.

[167] J. L. Baker, M. L. Chandler, ve R. R. LeVier, "Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 68, sy 6, ss. 905-912, Ara. 1981, doi: 10.1097/00006534-198112000-00010.

[168] É. M. Bastos *vd.*, "Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats", *Acta Cirúrgica Bras.*, c. 27, ss. 01-06, Oca. 2012, doi: 10.1590/S0102-86502012000100001.

[169] G. B. Stark, M. Göbel, ve K. Jaeger, "Intraluminal cyclosporine A reduces capsular thickness around silicone implants in rats", *Ann. Plast. Surg.*, c. 24, sy 2, ss. 156-161, Şub. 1990, doi: 10.1097/0000637-199002000-00009.

[170] R. Ruiz-de-Erenchun, J. Dotó de las Herrerías, ve B. Hontanilla, "Use of the transforming growth factor-beta1 inhibitor peptide in periprosthetic capsular fibrosis: experimental model with tetraglycerol dipalmitate", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 116, sy 5, ss. 1370-1378, Eki. 2005, doi: 10.1097/01.prs.0000181694.07661.0d.

[171] J. Bush, K. So, T. Mason, N. L. Occeleston, S. O'Kane, ve M. W. J. Ferguson, "Therapies with emerging evidence of efficacy: avotermin for the improvement of scarring", *Dermatol. Res. Pract.*, c. 2010, s. 690613, 2010, doi: 10.1155/2010/690613.

