**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik**

**ANA BİLİM DALI**

**SIÇAN MODELİNDE PLASMA AKTİVASYONU İLE HİDROFİLİK HALE GETİRİLMİŞ MEME İMPLANT ZARLARININ ANTİBAKTERİYEL AJANLARLA MUAMELE EDİLEREK PERİPROSTATİK KAPSÜL ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BÜŞRA GEDİK TOPRAK**

DANIŞMAN

PROF. DR. BAHRİYE İNCİ GÖKALAN KARA

**DENİZLİ-2024**

**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik**

**ANA BİLİM DALI**

**SIÇAN MODELİNDE PLASMA AKTİVASYONU İLE HİDROFİLİK HALE GETİRİLMİŞ MEME İMPLANT ZARLARININ ANTİBAKTERİYEL AJANLARLA MUAMELE EDİLEREK PERİPROSTATİK KAPSÜL ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BÜŞRA GEDİK TOPRAK**

DANIŞMAN

PROF. DR. BAHRİYE İNCİ GÖKALAN KARA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’nin 29.08.2023 tarih ve 2023TIPF016 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ-2024**

**Prof. Dr. Bahriye İnci Gökalan Kara danışmanlığında Dr. Büşra Gedik Toprak tarafından yapılan “Sıçan Modelinde Plasma Aktivasyonu İle Hidrofilik Hale Getirilmiş Meme İmplant Zarlarının Antibakteriyel Ajanlarla Muamele Edilerek Periprostatik Kapsül Üzerine** **Etkisinin Araştırılması” başlıklı tez çalışması 13.09.2024 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**

**ÜYE**

**ÜYE**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım**.

**…/…/…**

(gün/ay/yıl)

**Prof. Dr.**

**Pamukkale Üniversitesi**

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecimde üzerimde emeği bulunan, desteklerini esirgemeyen ve her türlü imkanı ve motivasyonu sağlayan, bütün süreçlerimde yanımda olan ve elinden gelen herşeyi yapan başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Bahriye İnci GÖKALAN KARA hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde iyi insan, iyi hekim, iyi cerrah olabilmem için bana ışık tutan manevi babam, hocam Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Hakan ÖZCAN'a tüm yardımları için sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmanın; mikrobiyolojik aşamasında destek olan değerli Prof. Dr. İlknur Kaleli ve çalışma arkadaşım Dr. Burhan ÖZKAN’a ve patoloji ayağında sonuçlarımızı birlikte değerlendirdiğimiz saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Emel KILIÇARSLAN ve çalışma arkadaşım Dr. Nursinem ALKAN’a teşekkür ederim. Ayrıca çalışmanın, plasma aktivasyonu işleminde yardımlarını esirgemeyen değerli Prof. Dr. Cem Çelebi hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma sürecinde bana hastanede ekip ruhunu öğreten ve beraber çalışmaktan zevk aldığım ameliyathane personelimiz Himmet GÜLDAŞ, ameliyathane ve poliklinik hemşiremiz Mine DOĞAN ŞEN ve Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi uzmanlık eğitim sürecimde beraber çalıştığım ve çalışmamda da beni yalnız bırakmayan, her zaman aradığımda yardımıma koşan bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Beni yetiştiren, büyük emekleri bulunan aileme, her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve hissettiğim sevgili annem Nilgün GEDİK’e, babam İlhami GEDİK’e, ablam Solmaz Damla GEDİK ALTUN’a, hep yanımda olan en büyük destekçim sevgili eşim Yusuf TOPRAK’a ve hayat neşem, kızım Elis Nil TOPRAK’a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa no

ONAY SAYFASI………………………………………………………….............III

[TEŞEKKÜR](#_Toc172987797)…………………………………………………………………….....ıv

[İÇİNDEKİLER……………………………………………………………..](#_Toc172987798)...........V

[SİMGELER VE KISALTMALAR…………………………………………….](#_Toc172987799)VIıı

[ŞEKİLLER DİZİNİ](#_Toc172987800)……………………………………………………………......x

[TABLOLAR DİZİNİ](#_Toc172987801)………….………………………………………….............xıı

[ÖZET](#_Toc172987802)……………………………………………………………………………..xııı

[SUMMARY](#_Toc172987803)……………………………………………………………………….Xv

[1.GİRİŞ………………………………………………………………………………1](#_Toc172987804)

[2. GENEL BİLGİLER 2](#_Toc172987805)

[**2.1. MEME İMPLANTLARI VE TARİHÇESİ………………………………………………………………………2**](#_Toc172987806)

[**2.2**. **SİLİKON** **İMPLANTLARDA** **KAPSÜL FORMASYONU VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ………………………………………………….....3**](#_Toc172987807)

[**2.2.1.Kapsül Formasyonu………………………………………………3**](#_Toc172987808)

[**2.2.2. Kapsül Kontraktürü Tanımı ve Nedenleri**……………………....**4**](#_Toc172987809)

[**2.2.3. Kapsül Kontraktürü Histopatolojisi**……………………………..**5**](#_Toc172987810)

[**2.2.4. Kapsül Kontraktürü Etyolojisi**…………………………………..**6**](#_Toc172987811)

**2.2.5. Kapsül Kontraktürü Klinik Sınıflama ve Ölçüm Yöntemleri.....8**

***Subjektif Ölçüm Yöntemi………………………………………….*8**

***Objektif Ölçüm Yöntemleri………………………………………..*9**

**2.2.6. Kapsül Kontraktürü Tedavi Yöntemleri……………………….9**

**2.2.7. Kapsül Kontraktürünü Önlemeye Yönelik Adımlar…………10**

**2.3. İNTRAOPERATİF ANTİBAKTERİYAL SOLÜSYONLARIN MEME İMPLANTINDAKİ YERİ………………………………………………..12**

**2.4. İMPLANTLARIN PLASMA AKTİVASYONU MEKANİZMASI…13**

[**3. GEREÇ ve YÖNTEM…………………………………………………………...15**](#_Toc172987814)

**3.1 GRUPLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ……………………………….16**

**3.1.1. Grup A…………………………………………………………...16**

**3.1.2. Grup B: Staphylococcus Aureus Kontaminasyon Grubu……17**

**3.1.3. Grup C: Pseudomonas Aeruginosa Kontaminasyon Grubu…17**

**3.2. AÇIKLAMALAR……………………………………………………….18**

**3.2.1. Grupların Amacı………………………………………………..18**

**3.2.2. Yıkama İşlemi…………………….……………………………..18**

**3.2.3. Deney Hayvanlarının Kullanımı……………………………….18**

**3.3. PLASMA AKTİVASYONU……………………………………………19**

**3.4. BAKTERİ SUŞLARININ HAZIRLANMASI………………………...20**

**3.4.1. Bakteri Disklerinin Hazırlanması……………………………...20**

**3.5. CERRAHİ İŞLEMLER………………………………………………...21**

**3.5.1. Anestezinin Uygulanışı…………………………………….……21**

**3.5.2. Cerrahi Prosedür…………………………………………….….21**

**3.5.3. Cerrahi İşlem Sonrası Takip ve Ötenazi………….…………...22**

**3.6. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME………………………….…………23**

**3.6.1. Makroskopik İnceleme ve Doku Takibi………………….……23**

**3.6.2. Mikroskopik İnceleme ve Takip…………………………..……24**

**3.7. İSTATİKSEL ANALİZ……………………………………………..…..26**

[4.BULGULAR……………………………………………………………….….….27](#_Toc172987815)

**4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR………………………………….…....27**

**4.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER SONUCU ELDE EDİLEN BULGULAR………………………………………………………………….…....29**

**4.2.1. Kapsül Kalınlığı…………………………………………….......29**

***Posthoc Analiz Sonuçları…………………………………….…*30**

**4.2.2. Fibrozis Değerlendirmesi………………………………….…...32**

***Posthoc Analiz Sonuçları……………………………….………*34**

**4.2.3. Ortalama İnflamasyon Şiddeti Skoru………………………....35**

***Posthoc Analiz Sonuçları………………………………….….…*37**

**4.2.4. Neovaskülarizasyon……………………………………..………37**

***Posthoc Analiz Sonuçları………………………………..……....*39**

**4.2.5. Ortalama Mast Hücre Sayısı………………………..………….40**

***Posthoc Analiz Sonuçları……………………………..………....*41**

**4.2.6. Yabancı Cisim Dev Hücre Sayısı…………………………........42**

[5. TARTIŞMA…………………………………………….…………………….....44](#_Toc172987816)

[6. SONUÇLAR………………………………………………….………………....55](#_Toc172987817)

7. [KAYNAKLAR…………………………………………………….……………56](#_Toc172987818)

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADM : Aselüler dermal matriks

BIA-ALCL : Meme implantıyla ilişkili anaplastic büyük hücreli lenfoma

BSS : Baker sınıflama sistemi

BT : Bigisayarlı tomografi

Cfu : Colony forming units

COX-2 : Siklooksijenaz-2

FDA : ABD gıda ve ilaç idaresi

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

g : Gram

IL-1 : İnterlökin-1

ISO : Uluslararası standardizasyon örgütü

KK : Kapsül kontraktürü

mg : Milligram

ml : Mililitre

µl : Mikrolitre

µm : Mikrometre

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

n : Gözlem sayısı

NSAI : Nonsteroid antiinflamatuar

ORT : Ortalama

P. aeuroginosa : Pseudomonas aeuroginosa

PDGF : Trombosit kökenli büyüme faktörü

S. aureus : Staphylococcus aureus

SS : Standart sapma

TGFβ : Transforme edici büyüme faktörü beta

TNFα : Tümör nekrozis faktör alfa

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vasküler endoteliyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

[Şekil 1 Biyofilm büyümesinin aşamaları: geri dönüşümlü bağlanma, geri dönüşümsüz bağlanma, büyüme ve farklılaşma, yayılma……………………7](#_Toc172986984)

[Şekil 2 Subklinikal enfeksiyon ve kapsüler kontraktür………………….7](#_Toc172986985)

[Şekil 3 Oksijen plasması ile polidimetilsiloksan(PDMS) yüzeyinin hidrofilizasyonu………………………………………………………………14](#_Toc172986986)

**Şekil** **4** Meme implant zarı………………………………………………**17**

[Şekil 5 Plasma aktivasyon cihazı……………………………………….20](#_Toc172986987)

**Şekil 6** Bakteriyal kontaminasyon için hazırlanan S. aureus ve P. Aeuroginosa suşları………………………………………………………………………...**20**

**Şekil 7** Cerrahi işlem öncesi hazırlık…………………………………...**22**

**Şekil 8** Panniculus carnosus altında poş oluşturularak, implant zarının yerleştirilmesi………………………………………………………………...**22**

**Şekil 9** İmplant çıkarılması……………………………………………..**23**

**Şekil 10** Makroskopik görünüm………………………………………….**27**

**Şekil 11** Grup A masroskopik görünüm………………………………….**28**

**Şekil 12** Grup B makroskopik görünüm………………………………….**28**

**Şekil 13** Grup C makroskopik görünüm………………………………….**29**

**Şekil 14** Ortalama kapsül kalınlığının gruplara göre dağılımı……………**31**

**Şekil 15** Kapsül kalınlığının histopatolojik örnekleri…………………….**32**

**Şekil 16** Fibrozisin histopatolojik örnekleri………………………………**35**

**Şekil 17** İnflamasyon şiddetinin histopatolojik örnekleri………………...**37**

**Şekil 18** Neovaskülarizasyonun histopatolojik örnekleri…………………**40**

**Şekil 19** Ortalama mast hücre sayısının gruplara göre dağılımı…………..**42**

**Şekil 20** CD 117 ile boyanmış mast hücresinin histopatolojik örneği…….**42**

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

[Tablo 1 Kapsül kontraktürü için baker sınıflandırması…………...………8](#_Toc172987251)

[Tablo 2 Kapsül kontraktürü önlemleri…………………………………...1](#_Toc172987252)1

[Tablo 3 Grupların genel özellikle………………………………………..19](#_Toc172987253)

[Tablo 4 Grupların ortalama kapsül kalınlığı ve istatiksel analizi………..31](#_Toc172987254)

[Tablo 5 Grupların fibrozis yönünden değerlendirilmesi…………………33](#_Toc172987255)

[Tablo 6 Grupların fibrozis dereceleri ve istatiksel analizi.…………….....34](#_Toc172987256)

[Tablo 7 Grupların ortalama inflamasyon skorunun değerlendirilmesi…...36](#_Toc172987257)

[Tablo 8 Grupların inflamasyon skoru ve istatiksel analizi………………..36](#_Toc172987258)

[Tablo 9 Grupların neovaskülarizasyon yönünden değerlendirilmesi...…..38](#_Toc172987259)

[Tablo 10 Grupların neovaskülarizasyon dereceleri ve istatiksel analizi…..39](#_Toc172987260)

[Tablo 11 Grupların mast hücre sayısı ortalaması yönünden kıyaslanması..41](#_Toc172987261)

[Tablo 12 Grupların ortalama yabancı cisim dev hücre sayısı analizi……. 43](#_Toc172987262)

**ÖZET**

Sıçan Modelinde Plasma Aktivasyonu İle Hidrofilik Hale Getirilmiş Meme İmplant Zarlarının Antibakteriyel Ajanlarla Muamele Edilerek Periprostatik Kapsül Üzerine Etkisinin Araştırılması

Dr. Büşra GEDİK TOPRAK

Kapsüler kontraktür oluşumu için bir takım teoriler öne sürülmüştür. Ayrıca, subklinik enfeksiyonun rolü hemklinik hem de preklinik çalışmalardan destek almıştır ve patojenik yol olduğu konusunda geniş bir kabul vardır.

Göğüs implantı yerleştirme sırasında kontaminasyonu azaltmak için antibakteriyel irrigasyonlar kullanılmaktadır. Meme implantı yüzeyinin hidrofobik özelliği antibakteriyal irrigasyonlar için sınırlayıcı faktör olmaktadır. Hidrofobik özellik solüsyonun akması nedeniyle, irrigasyonun etkisinin azalmasına veya tamamen yok olmasına yol açabilir. İmplantın yüzeyinin plazma aktivasyonu, yüzey özelliklerini hidrofobikten hidrofiliğe değiştirir, böylece antibakteriyel irrigasyonların implant yüzeyine geçici olarak tutunmasını mümkün kılar.

Çalışmamızda meme implantı uyguladığımız ratlarda, implantın plazma aktivasyonu ile yüzey özelliğini değiştirerek, hidrofobik halden hidrofilik hale getirmeyi, böylece antibakteriyal irrigasyonu daha etkili kılarak biofilm ve periprostetik kapsül formasyonunu azaltacağı hipotez edildi. Bu hipotezin kanıtlanması amaçlanarak çalışma sıçan modeli olarak tasarlandı. Her grup rastgele 6 sıçan içerecek şekilde 3 ana, 10 alt grup olarak planlandı. GrupA, GrupB, GrupC olmak üzere bakteri suşu ve kontaminasyonuna göre 3 ana grup oluşturuldu. Ana gruplar implant zarının plasma aktivasyonu ve antibakteriyal solüsyonun türüne göre alt gruplara ayrıldı. Her sıçanın sırt bölgesinde iliak kemik hizasında insizyon yapılarak, panniculus carnosus altında açılan poşa düzgün yüzeyli yuvarlak implant zarları yerleştirildi. A1 kontrol grubu olarak belirlendi ve sadece salin ile muamele edilerek açılan poşa yerleştirildi. Yüzeyi aktifleşen implantlar zarları, salin veya antibakteriyal solüsyon ile muamele edildikten sonra klinik enfeksiyonlardan elde edilen Staphylococcus.aureus ve Pseudomonas aeruginosa içeren plaklardan kontaminasyon sağlanarak poşlara yerleştirildi. 3 ay sonra implant ve etrafındaki kapsüller çıkarıldı. Kapsüller makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Materyaller ortalama kapsül kalınlığı, ortalama inflamasyon şiddeti skoru, fibrosis, ortalama mast hücre sayısı, neovaskülarizasyon ve ortalama yabancı cisim dev hücre sayısı açısından değerlendirildi. Ortalama mast hücre sayısı, ortalama kapsül kalınlığı, ortalama inflamasyon şiddeti skoru, fibrozis ve neovaskülarizasyon en düşük plasma aktivasyonu yapılan ve kontaminasyonu olmayan A2 ile plasma aktivasyonu yapılan, gentamisinle yıkanan ve P.aeruginosa’yla kontamine C3 gruplarında saptandı. Değerler en yüksek S. Aureus’la kontamine ve plasma aktivasyonu yapılmayan B1 grubundaydı.

Plazma aktivasyonu, implant yüzeyini hidrofilik yaparak antibakteriyal solüsyonlarla kombine edildiğinde, bakteriyel adezyonu ve biofilm oluşumunu zorlaştırmış, ortalama kapsül kalınlığını, ortalama inflamasyon skorunu, fibrozisi, ortalama mast hücre sayısını ve neovaskülarizasyonu önemli ölçüde azaltmıştır

Anahtar kelimeler: kapsül kontraktürü, meme protezi, plasma aktivasyon yöntemi

**SUMMARY**

**The Effect Of Supporting Hydrophilic Silicone İmplants With Antibacterial Agents By Plasma Activation On Periprostatic Capsule Formation In The Rat Models**

Dr Büşra GEDİK TOPRAK

Several theories have been proposed for the formation of capsular contracture. Additionally, the role of subclinical infection has been supported by both clinical and preclinical studies, and there is broad acceptance that it is a pathogenic pathway.

Antibacterial irrigations are used to reduce contamination during breast implant placement. The hydrophobic nature of the breast implant surface is a limiting factor for antibacterial irrigations. This hydrophobic property can cause the solution to run off, leading to a reduction or complete loss of the irrigation's effect. Plasma activation of the implant surface changes its properties from hydrophobic to hydrophilic, thereby allowing the temporary adherence of antibacterial irrigations to the implant surface.

In our study, using a rat model, three main groups (A, B, C) with 10 subgroups (6 rats each) were created based on bacterial strain and contamination. Implants were placed in pockets under the panniculus carnosus. Group A1 served as the control, treated with saline only. Plasma-activated implants were treated with saline or antibacterial solution, then contaminated with Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa before placement. After 3 months, implants and capsules were analyzed macroscopically and microscopically. Plasma activation with antibacterial solutions significantly reduced bacterial adhesion, biofilm formation, average capsule thickness, inflammation, fibrosis, mast cell count, and neovascularization. The lowest values were in the A2 (plasma-activated, no contamination) and C3 (plasma-activated, gentamicin, P. aeruginosa) groups, while the highest values were in the B1 (S. aureus, no plasma activation) group.

Plasma activation combined with antibacterial solutions made the implant surface hydrophilic, thereby hindering bacterial adhesion and biofilm formation, and significantly reducing average capsule thickness, average inflammation score, fibrosis, average mast cell count, and neovascularization.

Key Word: Breast implants, capsuler contracture, plasma activation prosedure

1.GİRİŞ

Meme implantları kullanılarak meme büyütme ve meme rekonstrüksiyonu, plastik cerrahide en sık yapılan işlemler arasındadır[1]. Periprostetik kapsülün kontraktürü(KK) ile ilişkili implant distorsiyonu, anormal sertlik ve ağrı, operasyon sonrası en yaygın komplikasyon olmaya devam etmektedir[1, 2]. KK oluşumu için bir takım teoriler öne sürülmüştür. Bununla birlikte, subklinik enfeksiyonun rolü hem klinik hem de preklinik çalışmalardan destek almıştır ve artık implantların yüzeyindeki bakteriyel biyofilmin KK gelişimine giden başlıca patojenik yol olduğu konusunda geniş bir kabul vardır[2-6].

Meme implantı yerleştirme sırasında implant kontaminasyonunu azaltmak için antibakteriyel irrigasyon kullanan bazı çalışmalar sonuçların iyi olduğunu göstermektedir[7]. Meme implantı yüzeyinin hidrofobik özelliği antibakteriyal irrigasyonlar için sınırlayıcı faktör olmaktadır. İmplant yüzeyinin hidrofobikliğinin bir sonucu olarak, sıvı akar ve çok azı implant yüzeyi ile ilişkili kalır. Bu nedenle irrigasyonun etkisinin çoğu ya azalır ya da tamamen kaybolur[8]. Silikon meme implantının yüzeyinin plazma aktivasyonu, yüzey özelliklerini su iticiden (hidrofobik) su emiciye (hidrofilik) değiştirir, böylece antibakteriyel irrigasyon maddelerinin implant yüzeyine geçici olarak tutunmasını mümkün kılar. Bu etki "plazma aktivasyonu" olarak adlandırılır ve bu teknoloji daha önce dental implantları içeren birkaç farklı çalışmada incelenmiştir[9-13].

Biz de bu çalışmamızda silikon meme implantı uyguladığımız rat'larda implantın plazma aktivasyonu ile yüzey özelliğini değiştirerek, hidrofobik halden hidrofilik hale getirmeyi ve bu yöntemle antibakteriyal irrigasyonu daha etkili hale getirerek biofilm ve periprostetik kapsül formasyonu üzerindeki azaltıcı etkiyi incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme İmplantları ve Tarihçesi

Silikonlar, yani silikon-oksijen yapısına sahip sentetik polimerler olan polisiloksanlar, 1930'larda geliştirilerek, ilk kez 1940'ların sonlarında plastik cerrahi uygulamalarında kullanılmaya başlandı. Başlangıçta yara örtüsü olarak kullanılan silikonlar, su itici özellikleri nedeniyle tercih edilmekteydi. Zamanla, intravenöz tüpler, kateterler, kalp pilleri ve yapay kalp kapakçıkları gibi biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir biyomateryal haline geldiler[14]. 1960'ların başında Cronin ve Gerow, silikon elastomer kabuklar ve silikon jel dolgular içeren ilk göğüs implantlarını tanımladılar[14, 15]. Modern meme implantlarının geliştirilmesi ve kullanıma sunulması, 1960'lardan bu yana milyonlarca kadının meme implantı ameliyatı geçirmesine olanak tanımaktadır. Bu ameliyatlar, kozmetik cerrahi amaçlarıyla meme şekli ve görünümünü iyileştirmek ya da profilaktik veya küratif mastektomi sonrası fonksiyonunu ve normal görünümünü yeniden kazandırmak için yapılmaktadır. Küresel olarak meme kanseri insidansındaki artış[16, 17], meme büyütme prosedürlerine olan ilginin devamı[18], ve implant teknolojilerindeki çeşitli ilerlemeler[19, 20], gelecekte meme implantlarına olan talebin artacağına işaret etmektedir.

Uluslararası Estetik Plastik Cerrahi Derneği tarafından yürütülen bir araştırmaya göre, 2019 yılında dünya çapında 1.8 milyon meme büyütme ameliyatı gerçekleştirilmiş, bu oran bir önceki yıla göre %3.6 düşüş göstermiş ancak 2015 yılına göre %21'lik bir artış yaşanmıştır[21]. Amerika Birleşik Devletleri, meme implantları için en büyük pazar olup, 2019'da yaklaşık 300.000 kadın kozmetik meme büyütme ameliyatı geçirmiş, bu sayı 2000 yılına kıyasla %45'lik bir artış göstermiştir. Aynı zamanda, yaklaşık 136.000 kadın meme rekonstrüksiyonu ameliyatı geçirmiş, bu da 2000 yılından bu yana %75'lik bir artışı temsil etmektedir[22, 23].

Meme implantları ilk kullanıldığı zamandan beri, farklı tasarımlar, yüzey dokuları(pürüzsüz, nano dokulu, mikro dokulu, makro dokulu), şekiller (yuvarlak, gözyaşı damlası şeklinde) ve dolgu malzemeleri(salin, silikon jel) ile geniş bir çeşitlilik sunmaktadır[20, 24, 25]. Ortak özellikleri arasında, polidimetilsiloksandan oluşan silikon elastomer kabuk bulunur. Silikon jel implantları, doğal görünüm ve salin implantlara göre daha az kırışma özellikleri nedeniyle tercih edilen seçenek haline gelmiştir[23]. Ancak, erken dönem silikon dolgulu implantlarda kırılma durumunda, dolgu maddesinin sızarak çevre dokularda topaklar oluşturduğu gözlemlenmiştir. Salin dolgulu implantlarda ise, sızan salin vücut tarafından güvenli bir şekilde emilebilir. Yeni nesil silikon jel implantlarının, kimyasal olarak çapraz bağlanmış yapısından dolayı, kabuğun kırılması durumunda sızıntı riskinin daha düşük olduğu belirtilmektedir[26].

Yüzeydeki gözenek boyutunun dokuya yapışmayı ve dolayısıyla implantın stabilitesini etkileyebileceği bilinen özelliklerden biridir[27]. Makro dokulu implantların, implant çevresinde fibröz kapsül oluşumunu azalttığı ve implant reddi riskini düşürdüğü gösterilmiş olmasına rağmen[27], aynı zamanda meme implantıyla ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma(BIA-ALCL) riskini de artırabildikleri düşünülmektedir. Bu durum, bazı makro implantların belirli pazarlardan çekilmesine yol açmıştır. Yeni mikro ve nano dokulu implantlar ise, dokuyu koruma ve onkolojik endişeleri giderme amacıyla olası bir çözüm olarak piyasaya sürülmüştür[28].

**2.2. SİLİKON İMPLANTLARDA KAPSÜL FORMASYONU VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ**

2.2.1. Kapsül Formasyonu

Meme implantı vücuda yerleştirildiğinde, vücudun yabancı bir maddeye karşı gösterdiği doğal tepki yabancı cisim reaksiyonu olarak bilinir. Bu reaksiyon, implantın çevresinde makrofajlar, T lenfositler ve çeşitli sitokinlerin toplanmasını içerir. Zamanla, proinflamatuar hücrelerin miktarı azalır ve fibroblastlar implant etrafında birikmeye başlar, bu süreç sonucunda fibröz bir kapsül oluşur. Bu kapsül, normal yara iyileşme sürecinin bir parçası olarak ince ve esnek bir yapıya sahiptir; böylece memenin doğal formunu korur ve implantın yerleştirildiği pozisyonda sabit kalmasını sağlar[29].

**2.2.2. Kapsül Kontraktürü Tanımı ve Nedenleri**

Vücuda yerleştirilen herhangi bir yabancı cismin çevresinde fibröz bir reaksiyon oluşması yaygındır. Bu reaksiyon, zamanla gelişen, sıkılaşan ve kalınlaşan bir fibröz kapsül şeklinde kendini gösterir. Bu kapsülün büzülmesi, implante edilen memenin görünümünü bozabilir ve ağrıya yol açabilir. Meme implantları ile ilişkilendirilen bu özel durum, 'kapsül kontraktürü' olarak adlandırılır. Bu terim, meme implantlarının neden olduğu özgün kontraktür olaylarını tanımlamak için kullanılır. Fibröz doku büyümesinin neden olduğu bu tür komplikasyonlar, sadece meme implantlarıyla sınırlı değildir ve benzer komplikasyonların diğer tıbbi cihazlarla da yaşanabileceği göz önünde bulundurularak, bu alandaki çabalar genişletilmektedir[30]. Bu komplikasyonların yönetimi ve önlenmesi, implant teknolojisi ve cerrahi tekniklerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynar.

Kadınların yaklaşık %50'si, meme büyütme veya rekonstrüksiyon ameliyatı geçirenlerin, implantın asimetrik görünümü, ağrı ve KK gibi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır, bu komplikasyonların %10'u, cerrahiyi takip eden iki ila dört yıl içinde meydana gelmektedir[31, 32]. Meme implantının kullanıldığı operasyonlar sonrası KK, uygulanan en yaygın sekonder operasyon nedenlerinden biridir[33].

KK'ye yol açan nedenler henüz tam olarak anlaşılır değildir. KK’nın çok faktörlü bir süreç olması muhtemeldir ve birkaç olası neden öne sürülmektedir. Bunlar arasında kesi yerinin yerleşimi, hipertrofik skarlaşma, aşırı aktif inflamatuar yanıt ve pudralı eldivenlerden, tozdan veya silikon jel sızıntısından kaynaklanan yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis yer alır[2, 34]. Bu fibrotik reaksiyon, implantın doğru anatomik pozisyonda kalmasına yardımcı olabilir. Ancak aşırı reaksiyon, memede ağrı ve deformasyona neden olabilir[35].

KK’ya katkıda bulunan bir diğer faktör, mastektomi sonrası radyoterapidir. Radyoterapi, kapsül kontraktürünü artırmanın yanı sıra çevre dokuların fibrozuna da katkıda bulunur. Hem prepektoral hem de subpektoral meme rekonstrüksiyonunda radyasyona yanıt olarak daha yüksek oranda KK görülebilmektedir[36].

KK en önemli sebeplerinden birisi de biyofilmlerdir. Biyofilmler, canlı doku, implantlar ve tıbbi cihazlar gibi yüzeylere bağlı mikrobiyal topluluklardır. Bu enfeksiyonların tedavisi zordur ve genellikle kalıcı ve kronik hale gelebilirler. Çeşitli tıbbi implantlardaki mikrobiyal biyofilmlerin varlığı ile çevreleyen dokunun kalıcı inflamasyonu arasında önemli bir korelasyon olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır[37, 38]. Biyofilmleri oluşturan mikrobiyal topluluklarda meme en sık rastlanan bakteri Staphylococus türleridir[39]. Bu türlerin derinin normal florasında bulunduğu, dolayısıyla ameliyat sırasında implant veya implant bölgesinin kontaminasyon kaynağını oluşturduğu düşünülmektedir[39].

**2.2.3. Kapsül Kontraktürü Histopatolojisi**

Silikon implantların yerleştirilmesi sırasında oluşan doku hasarı ve yabancı materyalin etkisiyle akut inflamasyon sürecini tetikler. Bu süreçte fibrin birikimi, geçici matriks oluşumu, koagülasyon ve kompleman kaskadının aktivasyonu, büyüme faktörlerinin trombositlerden salınımı, sitokinler ve kemokinlerin serbest bırakılması gerçekleşir[40]. Koagülasyon ve kompleman kaskadındaki proteinler, doğrudan silikon implant malzemesiyle veya trombositlerle etkileşerek akut inflamasyonu artırabilir[41]. Aktif trombositlerden salınan transforme edici büyüme faktörü beta(TGFβ) gibi mediatörler, nötrofilleri çeker[42]. Nötrofiller, fibrozisi teşvik eden interlökin-1(IL-1) gibi sitokinler ve tümör nekroz faktörü alfa(TNF-α) salgılar. Monositler ise fibroblastlar için çekici ve mitojenik özelliklere sahip fibroblast büyüme faktörü(FGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü(PDGF) gibi faktörleri serbest bırakır[43]. Makrofajlar, anjiyogenik özelliklere sahip vasküler endoteliyel büyüme faktörü(VEGF) gibi molekülleri salgılayarak neovaskülarizasyonu başlatır[44]. Fibroblastlar, TGF-β tarafından aktive edilir ve inflamasyonu takip eden 72 saat içinde kollajen sentezine başlar[42]. Silikon implantlara karşı gelişen bu akut yanıt genellikle bir hafta içinde sona erer, ancak implant bölgesindeki monosit ve lenfositlerin varlığı nedeniyle kronik inflamasyon üç hafta ve daha fazla sürebilir[45]. Yabancı materyalin makrofajlar tarafından fagositozunun başarısızlığı, kronik inflamatuar evrenin ilerlemesine neden olur. Yabancı cisim reaksiyonunun ayırt edici özelliği, makrofajların terminal olarak farklılaşmış yabancı cisim dev hücrelerine dönüşmesidir[46]

Fibroblast proliferasyonu ve yeni damar oluşumu ile granülasyon dokusu, fibröz kapsül dokusunun öncülü olarak oluşur[46]. Zamanla, proinflamatuar hücrelerin azalması ve fibroblast proliferasyonu sonucu oluşan kollajen üretimiyle fibröz kapsül meydana gelir. Kapsülde kollajen yerleşimini ve düzeni araştırılırken mast hücrelerinin tespit edilmesi, inflamatuar süreçte rol alabileceğini göstemektedir[47]. Mast hücrelerinin, profibrotik mediatör olarak renin, anjiotensin 2, histamin ve TGFβ salgılamaları ve bunların reseptörlerinin de fibroblastlar üzerinde bulunması, bu mediatörlerin fibrozis sürecinde rol oynadığını kanıtlamaktadır[48].

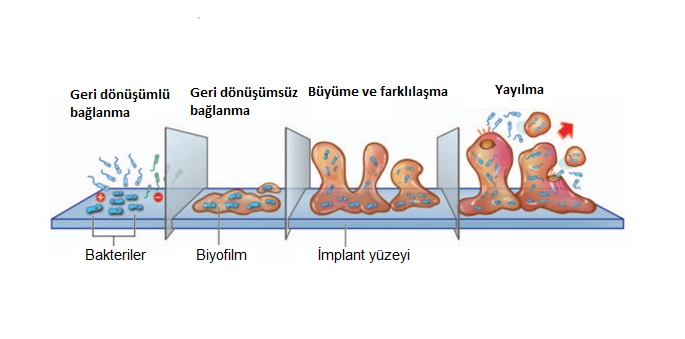
KK’de fibroblastlar myofibroblastlara dönüşür ve dominant hücre tipi olarak görev alırlar. Bu durum, normal fibroblastlara kıyasla farklıdır[49]. Myofibroblastlar tarafından oluşturulan tonik kasılma gücü, KK’nın oluşumuna neden olan kronik inflamasyon sürecini göstermektedir[50].

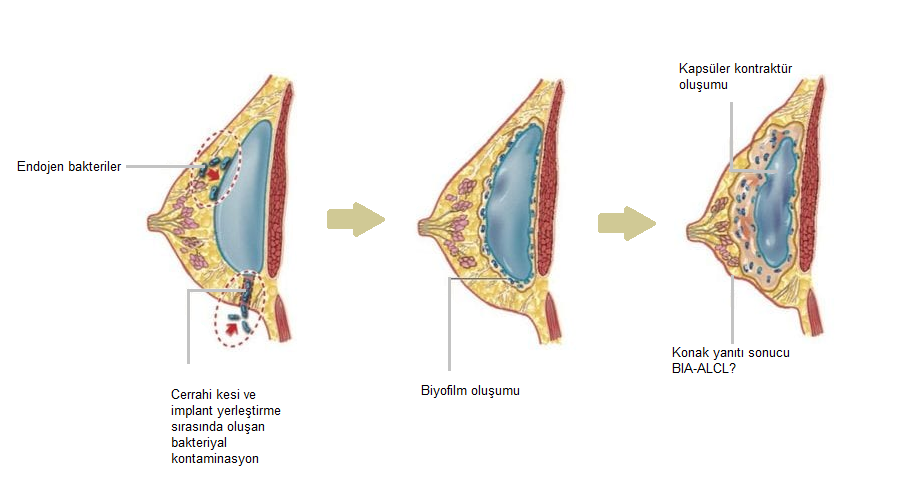
**2.2.4. Kapsül Kontraktürü Etyolojisi**

İmplant etrafında oluşan KK’nın gelişiminde iki ana teori ön plana çıkmaktadır: subklinik enfeksiyon teorisi ve hipertrofik skar teorisi[51].

***Subklinik enfeksiyon teorisinin*** altında yatan patofizyoloji, biyofilme yanıt olarak kapsül ve implantın arayüzünde kalıcı inflamasyonun meydana geldiğini belirtir. Biyofilm, tipik antimikrobiyallere dirençli ve güçlü bir bağışıklık tepkisi uyandırabilen latent bir bakteriyel subklinik enfeksiyondur. Biyofilm, hücre dışı polimerik bir madde içinde yaşayan ve yüzeye yapışan mikroplardan oluşur ve antibiyotiklere karşı direnç gösterir(Şekil 2). Bakteriler meme implantlarına hareketsiz bir halde yapışır ve bu nedenle genellikle kültürde büyümezler[52]. Bu, bakteriyel enfeksiyonun KK’ya katkısının yeterince bildirilmemesine neden olur, çünkü bu subklinik biyofilmler genellikle teşhis edilmez.

Bakterilerin, yüzey yüküne bağlı olarak Van der Waals kuvvetleri aracılığıyla implant yüzeyine yapıştığı ve ekstrasellüler polisakkarit matriksi salgılayarak biyofilm tabakası oluşturduğu bilinmektedir[53]. Biyofilm oluşumu dört ana aşamayı içeren bir gelişimsel ilerlemeyi takip eder; geri dönüşümlü bağlanma, geri dönüşümsüz bağlanma, büyüme ve farklılaşma ve yayılmadır(Şekil 4)[54]. Bu aşamalar, implant etrafında KK’nın gelişimine katkıda bulunabilecek önemli bir faktördür.

**Şekil 1**. Biyofilm büyümesinin aşamaları: geri dönüşümlü bağlanma, geri dönüşümsüz bağlanma, büyüme ve farklılaşma, yayılma[54]

Şekil 2. Subklinikal enfeksiyon ve kapsüler kontraktür[55]

***Hipertrofik skar teorisinde,*** hipertrofik skarlaşmaya benzer bir şekilde kronik inflamasyona odaklanılır. Bu teoriye göre, hematom, cepteki kalan kanda artış veya seromanın, proinflamatuar sitokinlerin daha fazla salınmasına neden olduğu düşünülür[56]. Bu, cerrahi diseksiyondan dolayı akut bir şekilde veya nadir olarak kapsüldeki damarların hasar görmesi sonrası kanın sızmasıyla meydana gelebilir[35, 56]. Buna göre, klinik olarak hematom ve KK oluşumu arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir[35]. Hipertrofik skara(keloid ve hipertrofik skar) yatkın olan hastaların da KK geliştirme risklerinin artabileceği konusunda bazı tartışmalar devam etmektedir[56]. Bu hastalarda dolaşımdaki proinflamatuar sitokinlerin artacağı, sonuç olarak aşırı bir inflamatuar yanıt oluşturabileceği ön görülür[56].

**2.2.5 Kapsül Kontraktürü Klinik Sınıflama ve Ölçüm Yöntemleri**

***Subjektif Ölçüm Yöntemi***

KK'nin değerlendirilmesi, genellikle Baker sınıflandırma sistemi(BSS) kullanılarak yapılır. Bu dört alt dereceden oluşan ölçek, kapsülün sıkılığını, kalınlığını ve görsel etkisini derecelendirir. Derece I'de meme doğal görünür ve doğal his verirken, derece II'de minimal kontraktür gösterir ve klinik semptom yoktur. Derece III ve IV, klinik olarak anlamlı ve semptomatiktir; derece III orta derecede kontraktür ve hasta tarafından hissedilen sertlikle ilişkilendirilirken, derece IV'te dışardan görülen şiddetli bir kontraktür ve belirgin semptomlar görülür[57]. Derece III ve IV olarak sınıflandırılan vakaların yaklaşık %10'unun KK'ye bağlı olduğu, bu da her yıl yaklaşık 300.000 kadının daha fazla ameliyat geçirmesine yol açtığı belirtilmektedir[31, 33]. Ancak, KK'nin Baker sistemi ile tanımlanması ve sınıflandırılması, incelemeyi yapan kişiye bağlı olduğundan oldukça subjektif, değişken ve güvenilmez olabilir[58].

**Tablo** **1**. Kapsül kontraktürü için baker sınıflandırması

|  |  |
| --- | --- |
| Derece | Özellik |
| 1 | Meme doğal görünür, doğal his verir. |
| 2 | Minimal kontraktür gösterir, klinik semptom yoktur. |
| 3 | Orta derecede kontraktür ve hasta tarafından hissedilen sertlik vardır. |
| 4 | Şiddetli kontraktür vardır, dışardan bakınca görünür ve hasta semptomatiktir. |

***Objektif Ölçüm Yöntemleri***

KK’nın teşhisi ve derecelendirilmesi, ultrasonografi(USG), bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG) gibi yöntemlerle kullanılarak yapılabilir. Mikro-BT kullanılarak, kapsül kalınlığı x ve y eksenlerindeki distorsiyonlar incelenerek KK belirlenebilir. KK’yı ortaya koymaya yönelik diğer yöntemler, memenin kompresyona direncinin ve sferik şeklinin ölçülmesini içerir. Bu amaçla, tonometri ve kompresometri cihazlarından yararlanılmaktadır. Ayrıca, durometre ile kapsül içi basıncın ölçülmesi de bir diğer yöntemdir. Mori ve ark, implant ile yapılan meme rekonstrüksiyonu vakalarında durometre ile ölçülen basınç değerleri ile Baker sınıflandırması arasında pozitif bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir[59].

**2.2.6 Kapsül Kontraktürü Tedavi Yöntemleri**

KK tedavisi cerrahi tedavi ve cerrahi olmayan tedavi olarak ikiye ayrılır.

KK cerrahi tedavisinin altın standardının kapsülektomi, bölge değişimi ve implant değişimi olduğu konusunda ortak bir karar vardır. Başarı oranının %79 olduğu tahmin edilir, ancak prosedür morbidite taşımaktadır ve postoperatif komplikasyonlar daha çok görülebilir[2, 60]. İmplant değişimi, biyofilmin tamamen ortadan kalkmasını garantilediği için KK tekrarını önleyebilir[60]. Kapsülotomi ve parsiyel kapsülektomi, fibrotik kapsülü tamamen ortadan kaldırmaz ve kalan parçalar KK tekrarına neden olabilir[61]. Parsiyel kapsülektomi, komplikasyon riskinin daha fazla olduğu total kapsülektomi ile kapsül çıkarılmasını yapılmadığı kapsülotomi arasında yer alır ve potansiyel olarak KK için yeni bir tedavi standardı olarak kabul edilebilir[62]. Tekrarlama oranı çalışmaları ise, teknikler arasında %0 ile %54 arasında değişen benzer sonuçlar ortaya koymaktadır[60].

Başka bir yöntem olarak da cerrah, ilk prosedürde bir yağ grefti alarak, implant etrafına yerleştirebilir. Ayrıca, alternatif bir KK tedavisi olarak da yağ grefti enjeksiyonu yapılabilir. Veriler, yağ enjeksiyonunun, kapsüler oluşumdan kaynaklanan ağrıyı azaltmada etkili olduğunu, yabancı cisim ve gerginlik hissini azalttığını göstermektedir[63].

Cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinde masaj, steroidler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar(NSAI), siklooksijenaz-2(Cox-2) inhibitörleri, eksternal ultrason ve lazer yer alır[64]. NSAID'lerin etki mekanizması lipoksijenaz inhibisyonudur(antilökotrienler). Lökotrienler inflamatuvar kaskadın bir parçasıdır ve KK oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. [65]. Zafirlukast(Accolate), lökotrienler için rekabetçi bir reseptör antagonistidir ve lökotrien C4, lökotrien D4 ve lökotrien E 4 gibi üç farklı lökotrienin kasılma aktivitesini engellediği bilinmektedir. Montelukast(Singulair) ise, lökotrien D 4 etkilerini inhibe eder[66]. Ancak bu tedavilerin hiçbiri kapsamlı çalışmalarla desteklenmemiştir ve bu da etkinlikleri konusunda net bir konsensus olmadığını ve daha fazla araştırma ve veriye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

**2.2.7. Kapsül Kontraktürünü Önlemeye Yönelik Adımlar**

Önleyici yaklaşımlar arasında uygun profilaktik antibiyotikler, implantın minimum temasla tutulması, steriliteye uyulması, cerrahi eldivenlerin değiştirilmesi ve implantın minimum sürede yerleştirilmesi yer almaktadır[67, 68].

KK önlenmesi için önemli faktörlerden birisi dokulu yüzey implantı seçimidir. Dokulu yüzey implantları daha düşük KK riski taşır. Dokulu implantların yüzey gözenekleri, fibroblastların rastgele yerleşmesini ve vektörlerin sapmasını teşvik ederek kalın bir kapsül oluşumunu engelliyor gibi görünmektedir[69].

KK oluşumunda bakteriyal kontaminasyon oranı düşünülerek kesi yerinin seçimi önemlidir. Meme augmentasyon sırasında kesi yerleri, inframamarian, periareolar ve transaksiller olarak tercih edilebilir. Toplanan veriler inframamarian kesinin, meme başından ve aksiller bölgeden daha az bakkteriyal kontaminasyon barındırdığı varsayılarak, daha düşük KK oranlarıyla sonuçlandığını göstermektedir[70].

Cerrahların KK oluşumunu önlemedeki bir diğer tercihi implantın yerleştirileceği poşun yerine karar vermektir. Geleneksel yöntemlere göre, meme implantları subglandüler(meme bezlerinin altında) veya subpektoral(pektoral kasın altında) pozisyondalarda yerleştirilebilir. İmplantın yerleştirme konumu, fibröz kapsül oluşumu ve sıklığını etkileyebilir. Subglandüler yerleştirme, kas altı yerleştirmeye kıyasla implantın kapsüllenme sıklığını %50'ye kadar artırabilir[71]. Submusküler yerleştirme, implantı glandüler dokunun endojen florasından izole eder, böylece KK açısından daha az risk teşkil eder. İmplantlar ayrıca, subglandüler doku ve pektoralis majör fasya arasında bir cerrahi diseksiyon düzlemi oluşturarak çift düzlemde de yerleştirilebilir[72]. Dual plan olarak adlandırılan bu teknikte, KK’nın subglandüler tekniğe göre azaldığı gözlemlenmektedir[73]. Cerrahi seçenekler arasında, meme implantının prepektoral fasya altına yerleştirilmesini içeren subfasyal yerleştirme de bulunur. Bu teknik, submusküler cep diseksiyonuyla ilişkili ağrı ve komplikasyonları önlerken, daha düşük KK ve daha düşük implant görünürlüğü gibi subfasyal yerleştirmenin faydalarını da sağlayabilir[74, 75]

**Tablo** **2**. Kapsül kontraktürü önlemleri

|  |  |
| --- | --- |
| Sterilite ve hemostaz | -Proflaktik antibiyotik  -Cerrahi sahanın sterilitesi, hastanın bir gün önceden cerrahi saha alanını fırçalaması  -Operasyon sahasının ve kullanılan malzemelerin sterilitesine dikkat edilmesi  -Meme başının örtülmesi  -Cerrahi eldivenin değiştirilmesi  -Pudrasız eldiven kullanılması  -İmplantın minimum temasla tutulması ve minimum sürede yerleştirilmesi  -Ölü boşluğun olabildiğince az bırakılması  -Anriseptik irrigasyon  -Hemostazsın sağlanması |
| Kesi yeri seçimi | -İnframamarian yaklaşım |
| İmplant cebi konumu | -Submuskuler plan  -Subfasyal plan |
| İmplant türü | -Poliüretan kaplamalı, dokulu |

"Subklinik enfeksiyon teorisi"ne göre, KK oluşumunu engellemek için, ameliyat sırasında oluşacak bakteriyel kontaminasyon en aza indirilmelidir. Bu nedenle, cerrahi uygulama yöntemleri, implant çevresindeki bakteriyel kontaminasyonu en aza indirerek KK görülme sıklığını azaltmayı hedeflemektedir[76]. Bu mikroorganizmaların redüksiyonunu hedefleyen çeşitli antibakteriyel ilaç ve solüsyonların, meme implantı cerrahisinde kullanımı yaygındır. Bu ilaçlar arasında sefaleksin, sefalotin, povidon iyot, sefazolin ve gentamisin bulunmakta olup, bu ilaçlar oral veya intravenöz yollarla uygulanabilir veya implantın ya da cerrahi bölgenin yıkanmasında kullanılabilir[77].

2.3. İNTRAOPERATİF ANTİBAKTERİYEL SOLÜSYONLARIN MEME İMPLANTINDAKİ YERİ

Meme implantlarının bakteriyel kontaminasyonunu önlemek ve enfeksiyon ile KK oranlarını potansiyel olarak azaltmak için antibakteriyel irrigantların kullanımı bir çözüm olarak düşünülmektedir. Bu amaçla yapılan çeşitli çalışmalar, tekli veya çoklu antibakteriyel irrigasyonların kullanılmasının, kontaminasyonu azaltarak meme implantı yerleştirme sırasında fayda sağladığını belirtir[78]. Meme implantının yerleştirildiği cebin ve implantların kendilerinin çeşitli steril ilaç solüsyonlarıyla yıkanması, KK görülme oranını ve BIA-ALCL riskini azaltmak için kullanılan yaygın bir uygulamadır[79].

Antibakteriyal solüsyon olarak kullanılan, Rifampin ile ilgili yapılan bir çalışmada, sıçanlara yerleştirilen silikon implantlar, implant yerleştirilmeden önce S. epidermidis kontaminasyonu ve rifampin ile yıkama işlemi sonrası, 12. hafta kontrol edilerek, kapsül kalınlığında ve inflamatuar hücre sayısında önemli ölçüde azalma göstermiştir[80]. Gram(+) ve Gram(-) bakteriler üzerinde geniş spektrumlu etki göstermesi ve ayrıca atipik mikobakteriyel enfeksiyonları ve subklinik inflamatuar süreci önlemede etkili olması nedeniyle rifampisin irrigasyonda tercih edilebilen bir antibiyotiktir[81]; ancak P. aeruginosa üzerinde etkinliği yeterli değildir.

BREAST-AB çalışması olarak bilinen, implant bazlı meme rekonstrüksiyonu ameliyatında gentamisin, vankomisin ve sefazolinin lokal uygulamasını araştıran, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, ameliyat sonrası enfeksiyon ve KK riskini azalttığı belirtilmiştir[82].

İlk uygulamalarda, irrigasyon solüsyonu genellikle 50 mL Betadin(povidon-iyot), 1 g sefazolin, 80 mg gentamisin ve 500 mL normal salin içermekteydi. Ancak, 2000 yılında Betadin'in implant kabuğunun bütünlüğü üzerinde olası olumsuz etkileri nedeniyle ABD Gıda ve İlaç İdaresi(FDA), meme implantları yerleştirilirken Betadin kullanımını yasakladı[83]. Bu yasağın ardından, irrigasyon solüsyonu formülasyonu 50.000 ünite basitrasin, 1 g sefazolin, 80 mg gentamisin ve 500 mL normal salin olarak değiştirildi. Bu ajanların kullanılmasının hedefinde, meme implantları çevresinde yaygın olarak kültürlenenS. epidermidis, S. aureus, P. aeruginosa, Escherichia coli vePropionibacterium acnes gibi belirli patojenler yer almaktadır. Bu yasak daha sonra 2017 yılında kaldırılarak betadin tekrar kullanılmaya başlandı[84]. Antibakteriyel solüsyonların kullanımı ve etkileri daha ayrıntılı olarak incelenmektedir ve bu ilaçların, cerrahi enfeksiyon riskini azaltma potansiyeli göz önünde bulundurularak meme implantı cerrahisinde önemli bir rol oynadığı düşünülür.

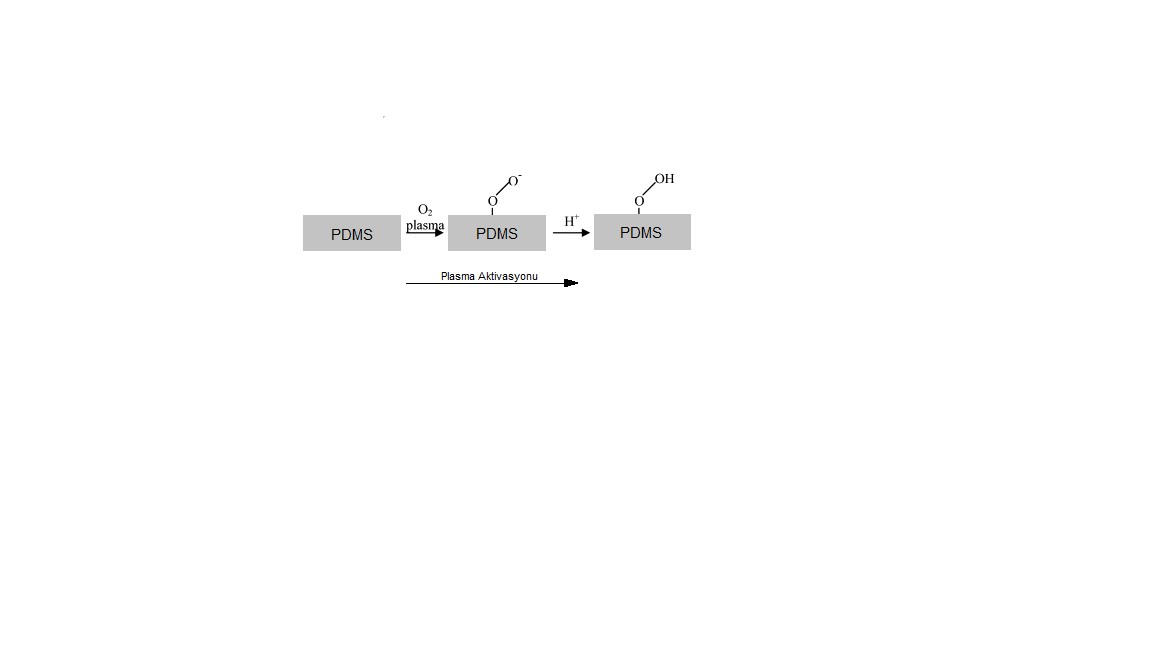
2.4. İmplantların Plazma Aktivasyonu Mekanizması

Implant yüzeylerinin hidrofobik doğası nedeniyle, antibakteriyal irrigasyon sıvısı genellikle cihazın yüzeyinden akıp gider ve yalnızca çok az miktarda antibakteriyel solüsyon implant yüzeyinde kalır. Bu durum, işlem sırasında antibakteriyel irrigantların uzun süreli etkisinin azalmasına veya tamamen ortadan kalmasına yol açar. Bundan dolayı, antibakteriyal irrigasyonunun potansiyel etkisi, implant yerleştirme prosedürlerinde kritik bir faktördür, ancak uygulamanın etkinliği sınırlı olabilir[78].

Hidrofobik özelliğe sahip olan silikon implantlar; kimyasal olarak dimetilsiloksanın polimerizasyonuyla elde edilen polidimetilsilaksondan(PDMS) oluşur. Plasma teknolojisi kullanılarak bir yüzeyin modifiye edilmesi, eşit miktarda pozitif ve negatif iyonların bulunduğu iyonize bir gazın kullanımını içerir. Elektronlar ve fotonlar, radikaller, uyarılmış atomlar ve moleküller gibi reaktif nötr türlerle birlikte, implant yüzeyindeki kovalent bağları kırmak için enerji uygular. Bu, yüzey serbest enerjisini ve dolayısıyla malzeme hidrofilikliğini artıran kimyasal reaksiyonu başlatır[85].

Plasma teknolojisi ile argon gazı ya da oksijen gazı kullanılarak bu kimyasal reaksiyon sonucu, -OH reaktif türlerinin silikon moleküllerine geçici olarak bağlanması sağlanabilir. -OH türleri, su gibi sıvıları çeken yüksek bir elektrik polaritesine sahiptir. Oksijen, yüzeydeki organik kontaminantları giderir ve yüzeyi daha reaktif hale getirir. Plasma teknolojisi kullanılması sonucu, implantın yüzeyi son derece hidrofilik hale gelir ve suyu adsorbe edebilen bir özellik sergiler. Bu dönüşüm, zarların su çekme kapasitelerini artırarak antibakteriyal solüsyonların implant yüzeyinde daha uzun süre kalmasını destekler. Hidrofilik yüzeyler, bakterilerin yüzeye yapışmasını zorlaştırarak enfeksiyon riskini azaltabilir. Bu fenomen, "plazma aktivasyonu" olarak bilinir ve daha önce diş implantları gibi birkaç farklı çalışmada incelenmiş bir teknolojidir. Plazma aktivasyonu, implant yüzeylerinin biyouyumluluğunu ve hücrelerle etkileşimini geliştirmek için kullanılan güvenli, ekonomik, tekrarlanabilir, hızlı ve yenilikçi bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır[86-88].

Plazma aktivasyonu sonucu polimer yüzeyinde oluşan hidrofilikliğin geçici olabileceği ve zamanla kaybolabileceği yapılan çalışmalar sonrası öngörülmektedir. Oksijen plazması ile aktifleştirilmiş yüzeyin hidrofilitesi, 2 haftalık süreden sonra geri döner[89].

**Şekil** **3**. Oksijen plasması ile polidimetilsiloksan(PMDS) yüzeyinin hidrofilizasyonu

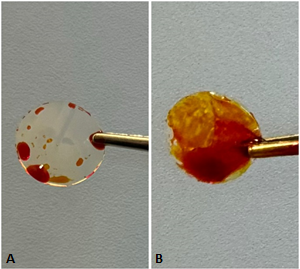
3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun E-60758568-020-368130 sayılı onayı ile etik kurul onayı alınarak yürütülmüştür. Deneyler, Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca nadir olarak bulunan plasma aktivasyonu teknolojisi İzmir Yüksek Teknoloji Üniversitesi Fizik Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir. S.Aureus ve P. Aeruginosa suşlarının hazırlanması Pamukkale Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvar’ında, implant etrafında oluşan kapsülün histopatolojik incelemesi ise Pamukkale Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, ortalama ağırlıkları 250 ± 20 gram olan Wistar türü dişi albino sıçanlar kullanılmıştır. Deney için toplamda 60 sıçan kullanılmış ve bu sıçanlar, 3 ana grup ve her birinde 6 hayvandan oluşan 10 alt gruba ayrılmıştır. Bu dağılım, deneyin metodolojik tutarlılığını sağlamak ve her grubun analiz edilebilir veriler üretmesini temin etmek amacıyla yapılmıştır.

Her bir sıçanda bir adet olmak üzere, implant zarı olarak, dış ve iç yüzeylerinin farklı olmaması ve silikon iç jelinin bulaşı sonrası reaksiyon oluşmaması açısından, meme doku genişleticinin dış kabuğu 1x1cm genişliğinde yuvarlak biçimde şekillendirilerek kullanılmıştır(Mentor, smooth round tissue expander,USA), (Şekil 4).

Deneysel prosedürler, hayvanların refahını en üst düzeyde tutacak şekilde tasarlanmış ve yürütülmüştür. Her bir deneysel grupta kullanılan protokoller, spesifik araştırma sorularına yanıt vermek üzere dikkatlice seçilmiştir. Deney hayvanlarının bakım ve kullanımı, uluslararası kabul görmüş etik standartlar ve yönergeler doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 4**. Meme implant zarı(A. Plasma aktivasyonu yapılmamış implant zarının rifosin ile muamelesi, B. Plasma aktivasyonu yapılmış implant zarının rifosin ile muamelesi)

**3.1. GRUPLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ**

Bu çalışmada, sıçanların sırt bölgesine farklı deneysel koşullar altında meme implant zarlarının yerleştirildiği toplam 3 ana grup bulunmaktadır: A, B ve C. Her bir ana grup, spesifik deneysel değişkenleri değerlendirmek üzere alt gruplara ayrılmıştır. Aşağıda her bir ana grup ve alt grupların detaylı açıklamaları yer almaktadır:

**3.1.1. Grup A**

Bu grup, sıçanların sırt bölgesine yerleştirilen aktif veya aktif olmayan meme implant zarlarının değerlendirilmesi için kontrol grubu içerecek şekilde oluşturulmuştur.

* ***Grup A.1****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, aktif olmayan meme implant zarı yalnızca Serum Fizyolojik(SF) ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)***(Kontrol Grubu)***
* ***Grup A.2****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, aktif hale getirilmiş meme implant zarı SF ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)

**3.1.2. Grup B: Staphylococcus Aureus Kontaminasyon Grubu**

Bu grupta, sıçanların sırt bölgesine yerleştirilen meme implant zarları **Staphylococcus aureus**(S. Aureus) ile kontamine edilmiştir. Bu grup, farklı yıkama çözümleri ve aktivasyon durumları altında test edilmiştir.

* ***Grup B.1****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, S. aureus ile kontamine edilen aktif olmayan meme implant zarı SF ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)
* ***Grup B.2****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, S. aureus ile kontamine edilen aktif olmayan meme implant zarı SF ve Rifosin (antibiyotik) ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)
* ***Grup B.3****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, S. aureus ile kontamine edilen aktif olmayan meme implant zarı SF ve Sefazolin (antibiyotik) ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)
* ***Grup B.4****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, S. aureus ile kontamine edilen aktif hale getirilmiş meme implant zarı SF ve Rifosin ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)
* ***Grup B.5****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, S. aureus ile kontamine edilen aktif hale getirilmiş meme implant zarı SF ve Sefazolin ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)

**3.1.3. Grup C: Pseudomonas Aeruginosa Kontaminasyon Grubu**

Bu grupta, sıçanların sırt bölgesine yerleştirilen meme implant zarları **Pseudomonas aeruginosa** (P. aeruginosa) ile kontamine edilmiştir. Farklı yıkama çözümleri ve aktivasyon durumları bu grupta test edilmiştir.

* ***Grup C.1****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, P. aeruginosa ile kontamine edilen aktif olmayan meme implant zarı SF ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)
* ***Grup C.2****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, P. aeruginosa ile kontamine edilen aktif olmayan meme implant zarı SF ve Gentamisin (antibiyotik) ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)
* ***Grup C.3****:* Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan poşa, P. aeruginosa ile kontamine edilen aktif hale getirilmiş meme implant zarı SF ile yıkanarak yerleştirilmiştir. (6 sıçan)

**3.2. AÇIKLAMALAR**

**3.2.1. Grupların Amacı**

***Grup A***: Bu kontrol grubu, kontaminasyon olmaksızın meme implant zarlarının doğal tepkilerini ve doku ile etkileşimlerini incelemek için kullanılır.

***Grup B***: Bu grup, S. aureus ile kontamine edilmiş zarların, farklı yıkama çözümleri ve aktivasyon durumlarının doku üzerindeki etkilerini incelemek için tasarlanmıştır.

***Grup C***: Bu grup, P. aeruginosa ile kontamine edilmiş zarların, farklı yıkama çözümleri ve aktivasyon durumlarının doku üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılır.

* + 1. **Yıkama İşlemi**:

***Serum Fizyolojik(SF)****:* Standart yıkama çözeltisi olarak ve kontrol grubunda kullanılmıştır.

***Antibiyotik Yıkama****:* Rifosin, Sefazolin ve Gentamisin antibiyotikleri antibakteriyal solüsyonlar olarak kullanılmıştır.

* + 1. **Deney Hayvanlarının Kullanımı**

Her bir alt grup için 6 sıçanın kullanılması, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmesine yardımcı olur ve sonuçların güvenilirliğini artırır.

**Tablo** **3**. Grupların genel özellikleri

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grup** | **Deney** **ve** **kontrol** **grupları** | Sayı |
| A1 | Aktive olmamış implant+ SF(%0.9 NaCI serum fizyolojik) | 6 |
| A2 | Aktive olmuş implant +SF | 6 |
| B1 | S.Aureus aktive olmamış implant +SF | 6 |
| B2 | S. Aureus aktive olmamış implant +SF+rifosin | 6 |
| B3 | S. Aureus aktive olmamış implant+ SF+sefazolin | 6 |
| B4 | S. Aureus aktive olmuş implant+ SF+RİF | 6 |
| B5 | S. Aureus aktive olmuş implant+ SF+ Sefazolin | 6 |
| C1 | P.Aeruginosa aktive olmamış implant+ SF | 6 |
| C2 | P. Aeruginosa aktive olmamış implant +SF+ gentamisin | 6 |
| C3 | P. Aeruginosa aktive olmuş implant+ SF+gentamisin | 6 |
|  | Toplam | 60 |

* 1. **PLAZMA AKTİVASYONU**

Bu çalışmada kullanılan implant zarları, doku yüzeylerinin biyouyumluluğunu ve enfeksiyona karşı dirençlerini artırmak amacıyla plazma aktivasyonu ile işlenmiştir[90]. Plazma aktivasyonu, zarların yüzey özelliklerini değiştiren bir süreçtir ve burada 40 watt gücünde bir plasma jenaratörü kullanılarak, oksijen gazı altında işlem yapılmıştır(Diener Zepto ),(şekil 4). Her bir implant zarı, 15 dakika boyunca işlem görmüştür. İmplantların plasma aktivasyonu İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fizik Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın amacı doğrultusunda hem aktif hem de aktif olmayan zarların performanslarının karşılaştırılması, plazma aktivasyonunun etkilerini net bir şekilde ortaya koyar.



**Şekil 5.** Plasma aktivasyon cihazı

* 1. **BAKTERİ SUŞLARININ HAZIRLANMASI**

Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa gibi patojenler, meme implantlarında yaygın olarak görülen enfeksiyon ajanlarıdır ve bu nedenle araştırmanın odak noktası olarak seçilmiştir[91]. Pamukkale Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus Aureus ve Pseudomonas Aeruginosa suşları, implant zarlarını kontamine etmek için kullanıldı. İşlem aşamaları şu şekildedir:

* + 1. **Bakteri Disklerinin Hazırlanması**

Her iki bakteri suşu da 1 x 10³ cfu/mL yoğunluğunda bir günlük kültürden alındı. %5 koyun kanlı agar plaklarına 10 µl (mikrolitre) damlatılarak diskler oluşturuldu. Oluşturulan diskler kurumaya bırakıldı.



**Şekil 6.** Bakteriyal kontaminasyon için hazırlanan S.aureus ve P. Aeuroginosa suşları

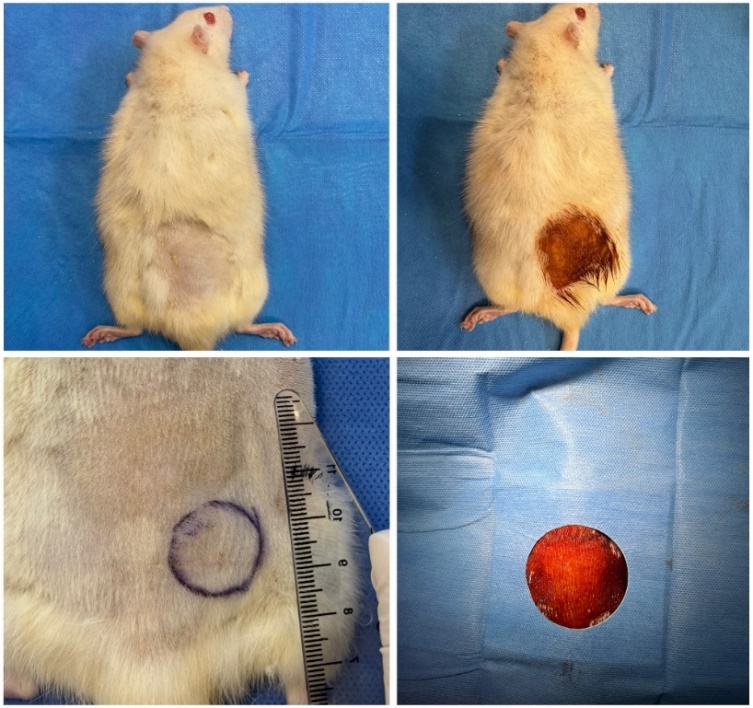
* 1. **CERRAHİ İŞLEMLER**
     1. **Anestezinin Uygulanışı**

Tüm sıçanlara 90 mg/kg ketamin HCl(Ketalar) ve 10 mg/kg ksilazin HCl(%2 Alfazyne) intraperitoneal yolla verilerek, 45 dakika süreyle anestezi sağlandı.

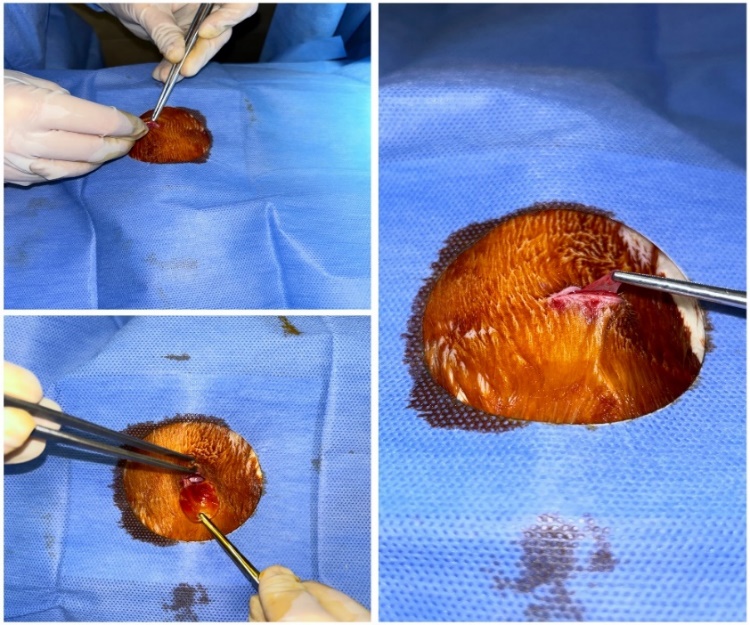
* + 1. **Cerrahi Prosedür**

Uygulamanın başlangıcında, sıçanlar yeterli anestezi altına alındıktan sonra prone pozisyonda yerleştirildi. Sıçanların sırt bölgeleri tıraşlandı ve povidon-iyodin solüsyonu ile dezenfekte edilerek steril örtülerle kaplandı. Dorsal bölgeden, iliak kemik seviyesinde bir cilt insizyonu yapıldı. Panniculus carnosus kasına ulaşıldı. Bu kasın altında, yaklaşık 1.5x1.5 cm boyutunda bir poş oluşturuldu. Sterilize edilmiş, 10x10x1 mm boyutlarındaki meme implant zarları, göğüse yerleştirilecekleri aşamayı taklit edecek şekilde, ilgili çözeltiye 5 saniye süreyle daldırıldı. Ardından, her biri beşer kez önlü arkalı olmak üzere sirküler hareketlerle hazırlanmış kanlı agar preparatlarına sürtülerek kontamine edildi. İmplantlar, oluşturulan poş içine yerleştirildi ve implantın sabit kalması için panniculus carnosus 5.0 vicryl dikişlerle, cilt ise 4/0 prolen dikişlerle kapatıldı.

Çalışmada, bakteriyel kontaminasyonun etkilerini, plazma aktivasyonu ve antibakteriyel solüsyonların etkileriyle karşılaştırmak amacıyla 10 farklı grup oluşturuldu.



**Şekil** **7**. Cerrahi işlem öncesi hazırlık

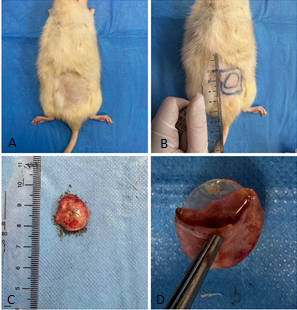


**Şekil** **8**. Panniculus carnosus altında poş oluşturularak, implant zarının yerleştirilmesi

* + 1. **Cerrahi İşlem Sonrası Takip ve Ötenazi**

Cerrahi prosedürlerin tamamlanmasının ardından, sıçanların postoperatif bakımı ve izlem süreçleri Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Sıçanlar, deney gruplarına göre her kafeste altı sıçan olacak şekilde ayrıldı ve 90 gün boyunca düzenli olarak takip edildi. Bu süre zarfında, herhangi bir ölüm vakası bildirilmedi.

Takip süresinin sonunda, sıçanlara genel anestezi altında ötenazi uygulandı. Ötenazi işlemi sonrasında, sıçanlardan 2x2 cm'lik bir insizyon yardımıyla cilt, kapsül ve implant en bloc olarak çıkarıldı. Kapsül ve implanr ciltten ayrıldı. Bu materyal, kapsül dokusundan ayrıldıktan sonra fotoğraflandı ve oda sıcaklığında %10 formaldehit içinde muhafaza edildi.



**Şekil 9**.İmplant çıkarılması(A. İmplant yerleştirildikten 12 hafta sonra sıçanın dorsal yüzeyinin görüntüsü(A2 grubuna ait),B. İmplantın çevresinin eksizyon için 2x2 cm işaretlenmesi, C. Kapsülle birlikte implant zarının eksizyonu(B1 grubuna ait), D. Kapsülün kapsülün implanttan ayrılması)

* 1. **HİSTOPATOLOJİK İNCELEME**
     1. **Makroskopik İnceleme ve Doku Takibi**

Alınan örnekler, makroskopik inceleme ve fotoğraflama işlemlerinin ardından, %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edilmiştir. Bu fiksasyon işlemi, dokuların morfolojik bütünlüğünü koruyarak bozulmayı önlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Fiksasyonun tamamlanmasının ardından, çevresel dokular ve kapsüllerle birlikte örnekler, transvers kesitler halinde kesilmiştir.

Kesilen parçalar, Pamukkale Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı’nda histolojik inceleme için uygun dilimler elde edebilmek amacıyla doku takibinin ardından parafin bloklara gömülmüştür. Parafin bloklardan alınan kesitler, mikrotom kullanılarak 3mikrometre kalınlığında kesilmiş ve ardından Hematoksilen-Eozin(H.E.), Masson Trikrom ve CD117 boyaları ile boyandı.

* + 1. **Mikroskopik İnceleme ve Takip**

Histolojik incelemeler, cerrahi prosedüre yabancı bir patoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, değerlendirme sürecinde yanlılıkların önüne geçmek amacıyla tercih edilmiştir. İncelenen örneklerden elde edilen dijital görüntüler, Olympus BX51 ışık mikroskobu kullanılarak 2x, 4x ve 10x büyütme altında kaydedilmiştir. Bu görüntüler aşağıdaki kriterler doğrultusunda değerlendirilmiştir.

***Ortalama Kapsül Kalınlığı****:* Fibröz kapsülün ortalama kalınlığının ölçümü. Işık mikroskopunda, 10’luk büyütmede, hematoksilen eozin ile muamele edilen preparatların her birinde dört farklı alanda kapsül kalınlığı hesaplanıp ortalaması alındı.

***Ortalama İnflamasyon Şiddeti Skoru****:* İnflamatuar yanıtın şiddetinin derecelendirilmesi. İlaç ve kontrol gruplarına ait bilgilerden habersiz olan bağımsız bir patoloji uzmanı tarafından yapılan histolojik incelemelerde, ortalama inflamasyonun şiddeti skoru derecelendirilmesi semikantitatif bir yöntemle gerçekleştirilmiştir. Bu değerlendirme sırasında, dokularda gözlemlenen inflamatuar yanıtlar aşağıdaki gibi bir skorlama sistemi kullanılarak sınıflandırılmıştır:

* **0**: Hiç inflamasyon yok
* **1**: Hafif derecede inflamasyon
* **2**: Orta derecede inflamasyon
* **3**: Yoğun derecede inflamasyon

***Fibrozis****:* Dokulardaki fibrotik değişikliklerin incelenmesi. İlaç grubu ve kontrol gruplarına dair bilgi sahibi olmayan bağımsız bir patoloji uzmanı tarafından yapılan histolojik incelemelerde, dokulardaki fibrozis semikantitatif bir yöntemle değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sırasında, doku kesitlerindeki fibrotik değişiklikler aşağıdaki skorlama sistemi kullanılarak sınıflandırılmıştır:

* **0**: Hiç fibrozis yok
* **1**: Hafif derecede fibrozis
* **2**: Orta derecede fibrozis
* **3**: Belirgin derecede fibrozis

***Neovaskülarizasyon****:* Yeni damar oluşumunun değerlendirilmesi. İlaç grubu ve kontrol gruplarına dair bilgi sahibi olmayan bağımsız bir patoloji uzmanı tarafından yapılan histolojik incelemelerde, vasküler proliferasyon semikantitatif bir yöntemle değerlendirilmiştir. Dokulardaki vasküler proliferasyon dereceleri, aşağıdaki skorlama sistemi kullanılarak sınıflandırılmıştır:

* **0**: Hiç vasküler proliferasyon yok
* **1**: Hafif derecede vasküler proliferasyon
* **2**: Orta derecede vasküler proliferasyon
* **3**: Yoğun derecede vasküler proliferasyon

***Ortalama Mast Hücre Sayısı****:* İnflamasyonun bir göstergesi olarak mast hücrelerinin sayısal analizi.

***Ortalama Yabancı Cisim Dev Hücre Sayısı***: Yabancı cisimlere karşı gelişen dev hücre yanıtının değerlendirilmesi.

* 1. **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Her bir gruptan elde edilen ortalama inflamasyon şiddeti skoru, fibrosis, ortalama mast hücre sayısı, ortalama kapsül kalınlığı, neovaskülarizasyon ve ortalama yabancı cisim dev hücre reaksiyonu odak sayısı gibi histolojik parametrelerin istatistiksel analizi SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel(***histogram ve olasılık grafikleri***) ve analitik yöntemlerle(***Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri***) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir.

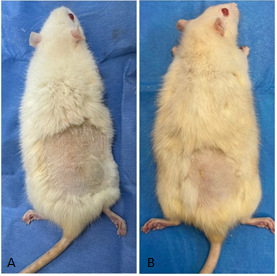
Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar ***One Way*** ***Anova(post hoc bonferoni***) yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız veriler için ***Kruskall Wallis Testi(post hoc Mann Whitney U Testi)*** yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

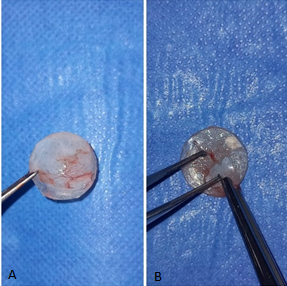
**4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR**

Sıçanlara cerrahi işlem sonrası 12 haftalık takip sürecinden sonra ötenazi uygulandı. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra eksize edilen implant zarları ve kapsül dokuları değerlendirildi. İncelemede tüm gruplarda kapsül yapısının oluştuğu gözlemlendi. Gruplardaki hayvanklardan sadece Grup B.1’de apse-hematom görüldü. Diğer gruplarda yara detaşmanı, implant ekspozisyonu, implant malpozisyonu ve enfeksiyon gözlemlenmedi.

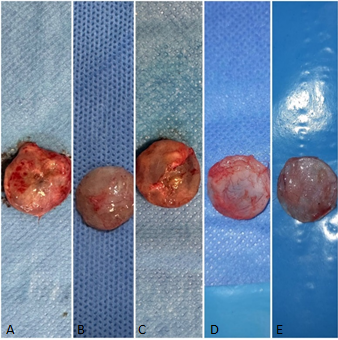
Cerrahi sırasında maksroskopik olarak B1 grubunda 1 adet sıçanda hematom görüldü. Geri kalan sıçanlarda yara yeri enfeksiyonu, hematom gibi komplikasyonlara rastlanmadı. B1 grubunda implant zarlarının etrafında belirgin kapsül vardı, A2 ve C3 gruplarında ise şeffaf bir kapsül olmakla birlikte neovaskülarizasyon belirgin değildi.



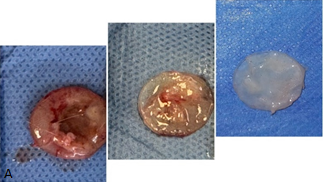
**Şekil 10**. Makroskopik görünüm(A. B1 grubunda oluşan kapsül kontraktürünün dışardan görünümü, B. A2 grubunda oluşan kapsül kontraktürümün dışardan görüntüsü)



**Şekil** **11**. Grup A makroskopik görünüm(A. A1 grubu kapsülü makroskopik olarak neovaskülarizasyonu göstermektedir, B. A2 grubu kapsülü)



**Şekil** **12**. Grup B makroskopik görünüm(A. B1 grubu kapsülü, B. B2 grubu kapsülü, C. B3 grubunun kapsülü, D. B4 grubunun kapsülü, E. B5 grunun kapsülü)



**Şekil** **13**. Grup C makroskopik görünüm(A. C1 grubu kapsülü, B. C2 grubu kapsülü, C. C3 grubu kapsülü)

**4.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER SONUCU ELDE EDİLEN BULGULAR**

**4.2.1. Kapsül Kalınlığı**

Fibröz kapsülün ortalama kalınlığının ölçümü, ışık mikroskopunda, 10’luk büyütmede, hematoksilen eozin ile muamele edilen preparatların her birinde dört farklı alanda kapsül kalınlığı hesaplanıp ortalaması alındı. Ortalama kapsül kalınlığı **Grup A.1**’de 677±82, **Grup A.2**’de 189±39 bulundu. **Grup B.1**’de2227±834 iken, **Grup B.2**’de 1461±474, **Grup B.3**’de 1397±667, **Grup B.4**’de 559±143, **Grup B.5**’de ise 469±191 olduğu görüldü. **Grup C.1** 1109± 466 iken, **Grup C.2** 939± 390, **Grup C.3**’de ise 259± 146 olarak bulundu(Tablo 2).

Tablo 4’te verilen veriler, farklı grupların kapsül kalınlıklarını karşılaştırmaktadır. Her grup için ortalama kapsül kalınlığı(ORT), standart sapma(±SS), medyan değerler ve p değerleri listelenmiştir. Ayrıca, gruplar arasındaki posthoc analiz sonuçları da belirtilmiştir. Gruplar arasında kapsül kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır(p=0,001).

***En Yüksek Ortalama ve Medyan Değerler:*** B1 grubu en yüksek ortalama (2227) ve medyan (2434) kapsül kalınlığına sahiptir. B2 grubu da yüksek bir ortalama (1462) ve medyan (1482) değere sahiptir.

***En Düşük Ortalama ve Medyan Değerler:*** A2 grubu en düşük ortalama (189) ve medyan (194) kapsül kalınlığına sahiptir. C3 grubu da düşük bir ortalama (259) ve medyan (251) değere sahiptir.

***Posthoc Analiz Sonuçları***

* ***B1> B4-B5-C3-A2****:* B1 grubunun kapsül kalınlığı, B4, B5, C3 ve A2 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B2> B4-B5-C3-A2****:* B2 grubunun kapsül kalınlığı da B4, B5, C3 ve A2 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B3> B4-B5-C3-A2****:* B3 grubunun kapsül kalınlığı, B4, B5, C3 ve A2 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***C1> B5-C3-A2****:* C1 grubunun kapsül kalınlığı, B5, C3 ve A2 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***C2> C3-A2****:* C2 grubunun kapsül kalınlığı, C3 ve A2 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***A1> C3-A2****:* A1 grubunun kapsül kalınlığı, C3 ve A2 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B4> A2****:* B4 grubunun kapsül kalınlığı, A2 grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B5> A2****:* B5 grubunun kapsül kalınlığı, A2 grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

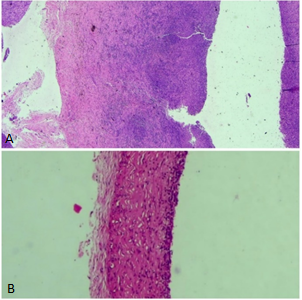
**Tablo** **4**. Grupların ortalama kapsül kalınlığı ve istatiksel analizi

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Grup | N | ORT | ±SS | Medyan | p | Posthoc |
| A1 | 6 | 677 | 82 | 687 |  | B1>B4-B5-C3-A2 |
| A2 | 6 | 189 | 39 | 194 |  | B2>B4-B5-C3-A2 |
| B1 | 6 | 2227 | 834 | 2434 |  | B3>B4-B5-C3-A2 |
| B2 | 6 | 1462 | 474 | 1482 |  | C1>B5-C3-A2 |
| B3 | 6 | 1397 | 667 | 1037 | 0,001 | C2>C3-A2 |
| B4 | 6 | 559 | 143 | 521 |  | A1>C3-A2 |
| B5 | 6 | 469 | 191 | 452 |  | B4>A2 |
| C1 | 6 | 1110 | 466 | 976 |  | B5>A2 |
| C2 | 6 | 939 | 390 | 903 |  |  |
| C3 | 6 | 259 | 146 | 251 |  |  |

Bu analiz sonuçlarına göre, **B1, B2 ve B3 grupları** en yüksek kapsül kalınlıklarına sahip olup diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kalın kapsüllere sahiptir. **A2** **grubu** ise en düşük kapsül kalınlığına sahip grup olarak öne çıkmaktadır.



**Şekil 14**. Ortalama kapsül kalınlığının gruplara göre dağılımı



**Şekil** **15**. Kapsül kalınlığının histopatolojik örnekleri(A. B1 grubu kalın kapsül görünümü, B. A2 grubu ince kapsül görünümü)

**4.2.2. Fibrozis Değerlendirmesi**

Tablo 5, farklı grupların fibrozis durumlarını (hafif, orta, belirgin) ve her bir durumun gruplar içindeki dağılımını göstermektedir. Her grup için toplam 6 gözlem bulunmaktadır ve her bir fibrozis durumu için gözlem sayıları ve yüzdeleri belirtilmiştir. Genel olarak, 21 gözlemde (%35) hafif fibrozis, 27 gözlemde (%45) orta fibrozis, 12 gözlemde (%20) belirgin fibrozis görülmüştür.

**Hafif fibrozis**, en yüksek oranla A2 (%100) ve C3 (%83.3) gruplarında görülmektedir. B1, B2 ve B3 gruplarında hiç hafif fibrozis görülmemiştir (%0). **Belirgin fibrozis, e**n yüksek oranla B1 (%66.7) ve B2 (%50) gruplarında görülmektedir. A1, A2, B4, B5 ve C3 gruplarında belirgin fibrozis görülmemiştir (%0).

**Tablo** **5**. Grupların fibrozis yönünden değerlendirilmesi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Fibrozis (%)** | | |  |
| **Grup** | **Hafif** | **Orta** | **Belirgin** | **Total** |
| **A1** | 1 (16.7) | 5 (83.3) | 0 (0) | 6 (100) |
| **A2** | 6 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (100) |
| **B1** | 0 (0) | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 6 (100) |
| **B2** | 0 (0) | 3 (50) | 3 (50) | 6 (100) |
| **B3** | 0 (0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 6 (100) |
| **B4** | 3 (50) | 3 (50) | 0 (0) | 6 (100) |
| **B5** | 3 (50) | 3 (50) | 0 (0) | 6 (100) |
| **C1** | 0 (0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 6 (100) |
| **C2** | 3 (50) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 6 (100) |
| **C3** | 5 (83.3) | 1 (16.7) | 0 (0) | 6 (100) |
| **Total** | 21 (35) | 27 (45) | 12 (20) | 60 (100) |

Tablo 6, grupların fibrozis durumlarını ortalama(ORT), standart sapma(SS), medyan değerleri ve p değeri ile göstermektedir. Ayrıca, posthoc analiz sonuçları da yer almaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001).

***En Yüksek Ortalama ve Medyan Değerler:***B1 grubu en yüksek ortalama (2,67) ve medyan (3) fibrozis değerine sahiptir.

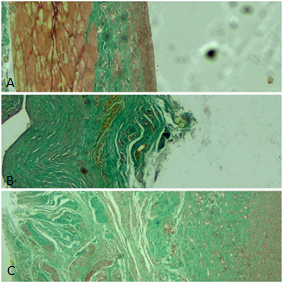
***En Düşük Ortalama ve Medyan Değerler:*** A2 grubu en düşük ortalama (1,00) ve C3 grubu en düşük medyan (1) fibrozis değerine sahiptir.

**Tablo** **6**. Grupların fibrozis dereceleri ve istatiksel analizi

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Grup | n | ORT | SS | Medyan | p | Posthoc |
| A1 | 6 | 1,83 | 0,41 | 2 |  | B1>A2-C3-B4-B5 |
| A2 | 6 | 1,00 | 0,00 | 1 |  | B2>A2-C3 |
| B1 | 6 | 2,67 | 0,52 | 3 |  | B3>A2-C3 |
| B2 | 6 | 2,50 | 0,55 | 2,5 |  | C1>A2-C3 |
| B3 | 6 | 2,33 | 0,52 | 2 | 0,001 | A1>A2 |
| B4 | 6 | 1,50 | 0,55 | 1,5 |  |  |
| B5 | 6 | 1,50 | 0,55 | 1,5 |  |  |
| C1 | 6 | 2,33 | 0,52 | 2 |  |  |
| C2 | 6 | 1,67 | 0,82 | 1,5 |  |  |
| C3 | 6 | 1,17 | 0,41 | 1 |  |  |

***Posthoc Analiz Sonuçları***

* ***B1> A2-C3-B4-B5****:* B1 grubunun fibrozis değeri, A2, C3, B4 ve B5 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B2> A2-C3****:* B2 grubunun fibrozis değeri, A2 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B3> A2-C3****:* B3 grubunun fibrozis değeri, A2 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***C1> A2-C3****:* C1 grubunun fibrozis değeri, A2 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***A1> A2****:* A1 grubunun fibrozis değeri, A2 grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.



**Şekil** **16**. Fibrozisin histopatolojik örnekleri(A. A1 grubunun hafif derecede fibrozisi, B. B3 grubunun orta derecede fibrozisi, C. B1 grubunun belirgin derecede fibrozisi)

**4.2.3. Ortalama İnflamasyon Şiddeti Skoru**

Tablo 7, farklı grupların inflamasyon skorlarını(hafif, orta, yoğun) ve her bir durumun gruplar içindeki dağılımını göstermektedir. Her grup için toplam 6 gözlem bulunmaktadır ve her bir inflamasyon skoru için gözlem sayıları ve yüzdeleri belirtilmiştir. Genel olarak, 24 gözlemde (%40.0) hafif inflamasyon, 23 gözlemde (%38.3) orta inflamasyon, 13 gözlemde (%21.7) yoğun inflamasyon görülmüştür.(60 gözlem)

**Hafif derecede inflamasyon**, en yüksek oranla A2 grubunda (%100) ve C3 grubunda (%83.3) görülmektedir. B1, B2 ve B3 gruplarında hiç hafif inflamasyon görülmemiştir (%0.0). **Yoğun derecede inflamasyon,** en yüksek oranla B1 grubunda (%83.3) görülmektedir. A1, A2, B4, B5 ve C3 gruplarında yoğun inflamasyon görülmemiştir (%0.0).

**Tablo** **7**. Grupların ortalama inflamasyon skorunun değerlendirilmesi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ortalama İnflamasyon Skoru** | | |  |
| **Grup** | **Hafif** | **Orta** | **Yoğun** | **Toplam** |
| **A1** | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **A2** | 6 (100) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **B1** | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 5 (83.3) | 6 (100) |
| **B2** | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 6 (100) |
| **B3** | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 6 (100) |
| **B4** | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **B5** | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **C1** | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 6 (100) |
| **C2** | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 6 (100) |
| **C3** | 5 (83.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **Total** | 24 (40.0) | 23 (38.3) | 13 (21.7) | 60(100) |

***En Yüksek Ortalama ve Medyan Değerler:*** B1 grubu en yüksek ortalama (2,83) ve medyan (3) inflamasyon skoruna sahiptir.

***En Düşük Ortalama ve Medyan Değerler:*** A2 grubu en düşük ortalama (1,00) ve medyan (1) inflamasyon skoruna sahiptir.

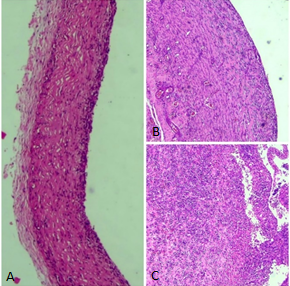
**Tablo** **8**. Grupların inflamasyon skoru ve istatiksel analizi

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Grup | N | ORT | SS | Medyan | p | Posthoc |
| A1 | 6 | 1,67 | 0,52 | 2 |  | B1>A1-A2-B4-B5-C3 |
| A2 | 6 | 1,00 | 0,00 | 1 |  | B2>A2-C3 |
| B1 | 6 | 2,83 | 0,41 | 3 |  | B3>A2-C3 |
| B2 | 6 | 2,33 | 0,52 | 2 |  | C1>A2 |
| B3 | 6 | 2,33 | 0,52 | 2 | 0,001 |  |
| B4 | 6 | 1,33 | 0,52 | 1 |  |  |
| B5 | 6 | 1,33 | 0,52 | 1 |  |  |
| C1 | 6 | 2,17 | 0,75 | 2 |  |  |
| C2 | 6 | 2,00 | 0,89 | 2 |  |  |
| C3 | 6 | 1,17 | 0,41 | 1 |  |  |

***Posthoc Analiz Sonuçları***

* ***B1> A1-A2-B4-B5-C3****:* B1 grubunun inflamasyon skoru, A1, A2, B4, B5 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B2> A2-C3****:* B2 grubunun inflamasyon skoru, A2 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B3> A2-C3****:* B3 grubunun inflamasyon skoru, A2 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***C1> A2****:* C1 grubunun inflamasyon skoru, A2 grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablodaki verilere dayanarak, inflamasyon skoru gruplar arasında değişiklik göstermektedir. **Grup A.2**’nin tamamı hafif inflamasyon ile dikkat çekerken, **Grup B.1** çoğunlukla yoğun inflamasyon ile öne çıkmaktadır.



**Şekil** **17**. İnflamasyon şiddetinin histopatolojik örnekleri(A. A2 grup, hafif derecede inflamasyon, B. B3 grup, orta derecede inflamasyon, C. B1 grup, yoğun derecede inflamasyon)

**4.2.4. Neovaskülarizasyon**

Tablo 9, farklı grupların neovaskülarizasyon durumlarını(hafif, orta, yoğun) ve her bir durumun gruplar içindeki dağılımını göstermektedir. Her grup için toplam 6 gözlem bulunmaktadır ve her bir neovaskülarizasyon durumu için gözlem sayıları ve yüzdeleri belirtilmiştir. Genel olarak, 24 gözlemde (%40.0) hafif derecede neovaskülarizasyon, 26 gözlemde (%43.3) orta derecede neovaskülarizasyon, 10 gözlemde (%16.7) yoğun derecede neovaskülarizasyon görülmüştür.(60 gözlem)

**Hafif neovaskülarizasyon,** en yüksek oranla A2 grubunda (%100) ve C3 grubunda (%83.3) görülmektedir. B1, B2 ve B3 gruplarında hiç hafif neovaskülarizasyon görülmemiştir (%0.0). **Yoğun neovaskülarizasyon,** en yüksek oranla B1 grubunda (%83.3) görülmektedir. A1, A2, B4, B5 ve C3 gruplarında yoğun neovaskülarizasyon görülmemiştir (%0.0)

**Tablo** **9**. Grupların neovaskülarizasyon yönünden değerlendirilmesi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Neovaskülarizasyon** | | |  |
| **Grup** | **Hafif** | **Orta** | **Yoğun** | **Toplam** |
| **A1** | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **A2** | 6 (100) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **B1** | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 5 (83.3) | 6 (100) |
| **B2** | 0 (0.0) | 5 (83.3) | 1 (16.7) | 6 (100) |
| **B3** | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 6 (100) |
| **B4** | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **B5** | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **C1** | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 6 (100) |
| **C2** | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 6 (100) |
| **C3** | 5 (83.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 6 (100) |
| **Total** | 24 (40.0) | 26 (43.3) | 10 (16.7) | 60 (100) |

Tablodaki verilere dayanarak, neovaskülarizasyon durumu gruplar arasında değişiklik göstermektedir. Grup A.2’nin tamamı hafif neovaskülarizasyon ile dikkat çekerken, Grup B.1’çoğunlukla yoğun neovaskülarizasyon ile öne çıkmaktadır. Bu dağılımlar, her bir grubun neovaskülarizasyon durumu açısından belirli farklılıklar taşıdığını göstermektedir.

Tablo 10, grupların neovaskülarizasyon yönünden ortalama(ORT), standart sapma(SS), medyan değerleri ve p değeri ile karşılaştırılmasını göstermektedir. Ayrıca, posthoc analiz sonuçları da yer almaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır(p=0,001).

***En Yüksek Ortalama ve Medyan Değerler:*** B1 grubu en yüksek ortalama (2,83) ve medyan (3) neovaskülarizasyon skoruna sahiptir.

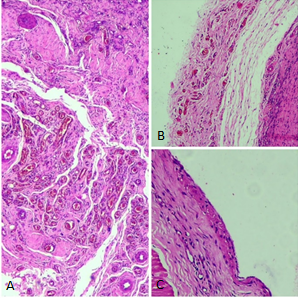
***En Düşük Ortalama ve Medyan Değerler:*** A2 grubu en düşük ortalama (1,00) ve medyan (1) neovaskülarizasyon skoruna sahiptir.

**Tablo** **10**. Grupların neovaskülarizasyon dereceleri ve istatiksel analizi

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | n | ORT | SS | Medyan | p | Posthoc |
| A1 | 6 | 1,67 | 0,52 | 2 |  | B1>A1-A2-B4-B5-C3 |
| A2 | 6 | 1,00 | 0,00 | 1 |  | B2>A2 |
| B1 | 6 | 2,83 | 0,41 | 3 |  | B3>A2-C3 |
| B2 | 6 | 2,17 | 0,41 | 2 |  |  |
| B3 | 6 | 2,33 | 0,52 | 2 | 0,001 |  |
| B4 | 6 | 1,33 | 0,52 | 1 |  |  |
| B5 | 6 | 1,33 | 0,52 | 1 |  |  |
| C1 | 6 | 2,00 | 0,63 | 2 |  |  |
| C2 | 6 | 1,83 | 0,75 | 2 |  |  |
| C3 | 6 | 1,17 | 0,41 | 1 |  |  |

***Posthoc Analiz Sonuçları***

* ***B1> A1-A2-B4-B5-C3****:* B1 grubunun neovaskülarizasyon skoru, A1, A2, B4, B5 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B2> A2***: B2 grubunun neovaskülarizasyon skoru, A2 grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B3> A2-C3****:* B3 grubunun neovaskülarizasyon skoru, A2 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.



**Şekil** **18**. Neovaskülarizayonun histopatolojik örnekleri(A. B1 grubu yoğun derecede neovaskülarizasyon görüntüsü, B. B3 grubu orta derecede neovaskülarizayon görüntüsü, C. A2 grubu hafif derecede neovaskülarizasyon görüntüsü)

**4.2.5. Ortalama Mast Hücre Sayısı**

Işık mikroskopunda, 40’lık büyütmede CD117 ile muamele edilen preparatların her birinde dört farklı alanda mast hücre sayısı hesaplanıp ortalaması alındı. Ortalama mast hücre sayısı **Grup A.1**’de11.33±2.8 iken, **Grup A.2**’de 3.17±0.98 olarak bulundu. **Grup B.1**’debu oran 17±3.52 iken **Grup B.2**’de11.83±2.32, **Grup B.3**’de11.33±4.23, **Grup B.4**’de 6.33±1.97 ve **Grup B.5**’de 4.33±1.97 olduğu görüldü. **Grup C.1**'de bu oran 10.17±3.92 iken **Grup C.2**'de 8±3.46 ve **Grup C.3**'de 3.50±1.22 olarak bulundu.

Tablo 11, grupların mast hücre sayısı yönünden karşılaştırılmasını göstermektedir. Her grup için gözlem sayısı(n), ortalama mast hücre sayısı(ORT), standart sapma (SS), medyan değerler ve p değerleri listelenmiştir. Ayrıca, gruplar arasındaki posthoc analiz sonuçları da belirtilmiştir.P değeri 0,001'dir. Bu değer, gruplar arasında mast hücre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir.

***En Yüksek Ortalama ve Medyan Değerler*:** B1 grubu en yüksek ortalama (17,00) ve medyan (16,5) mast hücre sayısına sahiptir.

***En Düşük Ortalama ve Medyan Değerler:*** A2 grubu en düşük ortalama (3,17) ve C3 grubu en düşük medyan (3) mast hücre sayısına sahiptir.

**Tablo** **11**. Grupların mast hücre sayısı ortalaması yönünden kıyaslanması

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | n | ORT | SS | Medyan | p | Posthoc |
| A1 | 6 | 11,33 | 2,80 | 11 | 0,001 | B1>C1-C2-C3-B4-B5-A2 |
| A2 | 6 | 3,17 | 0,98 | 3,5 |  | B2>A2-B4-B5-C3 |
| B1 | 6 | 17,00 | 3,52 | 16,5 |  | B3>A2-B5-C3 |
| B2 | 6 | 11,83 | 2,32 | 11,5 |  | A1>A2-B5-C3 |
| B3 | 6 | 11,33 | 4,23 | 9,5 |  | C1>A2-C3 |
| B4 | 6 | 6,33 | 1,97 | 6,5 |  |  |
| B5 | 6 | 4,33 | 1,97 | 3,5 |  |  |
| C1 | 6 | 10,17 | 3,92 | 10 |  |  |
| C2 | 6 | 8,00 | 3,46 | 7,5 |  |  |
| C3 | 6 | 3,50 | 1,22 | 3 |  |  |

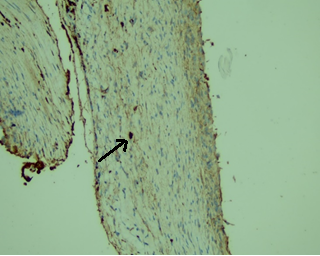
***Posthoc Analiz Sonuçları***

* ***B1> C1-C2-C3-B4-B5-A2***: B1 grubunun mast hücre sayısı, C1, C2, C3, B4, B5 ve A2 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B2> A2-B4-B5-C3****:* B2 grubunun mast hücre sayısı, A2, B4, B5 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***B3> A2-B5-C3***: B3 grubunun mast hücre sayısı, A2, B5 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***A1> A2-B5-C3***: A1 grubunun mast hücre sayısı, A2, B5 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.
* ***C1> A2-C3***: C1 grubunun mast hücre sayısı, A2 ve C3 gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir.

Gruplar arasındaki mast hücre sayısı farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve belirli grupların daha yüksek veya daha düşük mast hücre sayılarına sahip olduğunu göstermektedir. Bu analiz sonuçlarına göre; **B1 grubu**, en yüksek ortalama ve medyan değerlere sahip olup diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek mast hücre sayısına sahiptir. **A2 ve C3 grupları**, en düşük mast hücre sayılarına sahip olup, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük mast hücre sayılarına sahiptir.



**Şekil** **19**. Ortalama mast hücre sayısının gruplara göre dağılımı



**Şekil** **20**. CD 117 ile boyanmış mast hücresi histopatolojik örneği

**4.2.6. Yabancı Cisim Dev Hücre Sayısı**

Tablo 12, grupların yabancı cisim dev hücre sayıları yönünden karşılaştırılmasını göstermektedir. **A1 ve B5 grupları**, en yüksek ortalama yabancı cisim dev hücre sayılarına sahiptir. **C3 grubu**, en düşük ortalama ve medyan yabancı cisim dev hücre sayılarına sahiptir. Genel olarak, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır(p = 0,179), bu da gruplar arasında yabancı cisim dev hücre sayılarının büyük ölçüde benzer olduğunu göstermektedir.

**Tablo** **12**. Grupların ortalama yabancı cisim dev hücre sayısı analizi

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | n | ORT | SS | Medyan | p |
| A1 | 6 | 3,33 | 1,21 | 3,5 |  |
| A2 | 6 | 2,50 | 1,38 | 2 |  |
| B1 | 6 | 3,00 | 3,03 | 2 |  |
| B2 | 6 | 1,67 | 0,82 | 1,5 |  |
| B3 | 6 | 3,00 | 2,28 | 2,5 | 0,179 |
| B4 | 6 | 1,83 | 0,75 | 2 |  |
| B5 | 6 | 3,33 | 1,86 | 3 |  |
| C1 | 6 | 2,67 | 1,21 | 2,5 |  |
| C2 | 6 | 1,83 | 0,75 | 2 |  |
| C3 | 6 | 1,50 | 0,55 | 1,5 |  |

5. TARTIŞMA

Meme implantları, memenin boyutunu büyütmek, şeklini değiştirmek veya yeniden yapılandırmak için kullanılan tıbbi implantlardır. Bu implantlar, meme augmentasyonu, meme rekonstrüksiyonu ve mastopeksi gibi cerrahi prosedürlerde yaygın olarak kullanılır[92].

Artan meme implantı kullanımı, komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Kapsül kontraktürü, kapsülün kalınlaşarak sertleşmesine neden olan inflamatuar bir reaksiyon sonucu ortaya çıkan bir komplikasyondur. Bu durum, fibrozise yol açarak sert, deforme ve ağrılı memelerle sonuçlanır ve sonunda sekonder bir operasyon gerektirebilir. Genellikle meme implantı kullanılan hastalarda, operasyon sonrası birinci yıldan sonra görülen geç dönem komplikasyondur ve verdiği semptomlardan ötürü önemli bir sorun haline gelmiştir. Bu komplikasyon hem estetik görüntüye zarar vermekte hem de ağrı gibi klinik semptomlar oluşturarak hastanın yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir[93]. Klinik semptom varlığında ve baker sınıflandırmasına göre tip 3 ve tip 4’de öncelikli olarak kapsülektomi, kapsülotomi ve implant değişimi gibi cerrahi tedaviler düşünülür. KK’nın önüne geçmek amacıyla klinikte yapılmış çok sayıda araştırma bulunmakta olup, henüz cerrahi haricinde operasyon sonrası tedavi protokolü yoktur. Bununla birlikte, implantların şekli, hissiyatı, güvenilirliği, dayanılıklığı veya komplikasyonları preoperatif önlemlere dayanarak azaltmaya yönelik daha az morbid ve daha az invaziv yeni araştırma alanlarının genişleyerek devam ettiği görülmektedir.

Yüzey implantının bakteriyal kontaminasyonu, film oluşumu, inflamatuar reaksiyon ile ilişkili olmasına dayanarak, KK sorununu çözmek için fizyolojik ve kimyasal açılardan yüzey modifikasyonu üzerine birçok çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmalara gözenek boyutu veya pürüzlülükteki fark yoluyla implant yüzey topografisinin modifikasyonu, oksijen plazma aktivasyonu yoluyla yüzey polarizasyon modifikasyonu, triamsinolon veya montelukast, zafirlukast gibi anti-fibrozis ilaçlarının meme implantları çevresinde bir kaplaması kullanılarak yüzey modifikasyonu gibi örnekler verilebilir[87, 94-96]. Yeni çalışmalar sonucu teknik değişiklikler, işlevsel yüzeylerin geliştirildiğini ve yeni implant yüzeylerinin ortaya çıktığını göstermektedir. Yüzey araştırması, implant boyutu, şekli (yuvarlak ve anatomik), jel özellikleri ve dolgu oranı üzerine yapılan önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında geniş bir alandır[97].

Yüzey pürüzlülüğünü sınıflandıran Uluslararası Standardizasyon Örgütü(ISO)’ne göre, 10 μm'nin altındaki yüzey pürüzlülük değeri pürüzsüz tip, 10 μm ila 50 μm arasındakiler mikro dokulu tip ve 50 μm'nin üzerindekiler makro dokulu tip olarak ayrılır.  Uzun vadeli çalışmalar ve meta-analizler, pürüzsüz implantlar kullanılarak yapılan meme büyütme ameliyatlarında dokulu implantlar kullanılarak yapılanlara göre önemli ölçüde daha fazla KK olduğunu bildirmektedir[1, 98].   Dokulu yüzeye sahip implantlar farklı uzunluklarda ve yönlerde vektörlere uyan liflerin oluşumuna yol açarak KK riskini azaltır. Makro dokulu implantlar ise, komplikasyon olan BIA-ALCL ile ilişkilendirilir[99]. Dokulu implantlarda, ayrıca BIA-ALCL sıklığının artmasının sebebinin bu yüzeylerin inflamasyona neden olan [bakteriyel kontaminasyona](https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/bacterial-contamination) daha açık, geniş yüzey alanlarına sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir[90]. Çeşitli nano/mikrotopografik özelliklere sahip yeni biyouyumlu implant yüzeylerinin geliştirilmesi, KK’da olumlu sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Ancak nano pürüzlü tip implantlar, pürüzsüz yüzey ve makro pürüzlü tip yüzeylerden sonra, yakın zamanda kullanılmış olsa da, KK’ların etiyolojisini ve yönetimini kesin olarak belirlemek için hala çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır[95].

Ek çalışmalar gösteriyor ki, pürüzlülük, yüzey alanı, ıslanabilirlik, makrofaj polarizasyonu, fibroblast aktivitesi ve bakteriyel yapışma eğilimine göre yeni yüzey sınıflandırma sistemleri türetilebilir[10, 100, 101]. Bu farklı sınıflandırmaların nihai amacı implantlardan kaynaklanabilecek çeşitli komplikasyonları öngörerek kontrol altına almaktır. Daha önce yapılan implant çalışmaları yüzey dokusuna, fibrozu ve iltihabı azaltan çeşitli ilaçların basit sistemik veya topikal uygulamasına, hücresiz dermal matris gibi malzemelere ve yağ greftlerine odaklanırken[97], yukardaki yeni yüzey sınıflandırma sistemleri düşünüldüğünde günümüzdeki çalışmalar ise daha çok implant yüzeyinin fonksiyonel modifikasyonuna odaklanmaktadır.

Meme implant yüzeyinin modifikasyonunun yapılabilmesi için önce kendi özelliklerinin bilinmesi gerekir. Silikonun kendisi doğal olarak hidrofobiktir. Silikonun hidrofobisitesi, vücuda girdiğinde ilk olarak birkaç saniye içinde protein moleküllerinin yapışmasına neden olur. Protein molekülleri, kan, serum veya plazma gibi çevresindeki vücut sıvılarını veya bakteri kontaminasyonunu kapsar. Bu moleküllerle temas sonrası çeşitli inflamatuar reaksiyonlar tetiklenir ve kapsül oluşumuyla sonuçlanır[100].

Temas ederek implanta adezyon yapan bakterilerin varlığı ile KK arasındaki bağlantıya rağmen, klinik olarak sorunsuz implantlarda da bakteri izole edilebilir[102]. Bakteri varlığını inceleyen çalışmalar, patojenik implantlarda, iyi huylu olanlara göre tutarlı olarak daha fazla bakteri tespit etmiştir[103, 104]. Tıbbi implant biyofilmlerinin, konak tarafından ortadan kaldırmaya çalışılmasının uzun süreli bir inflamatuar yanıta neden olduğu açıktır[105]. Bu durum, implant bölgesindeki bakteriyel yükün KK'nin gelişiminde önemli bir faktör olabileceğini düşündürür.

Meme implantlarında bakteriyal kontaminasyonda en sık rol alan bakterilerin başında **S. aureus** ve **P. aeruginosa** gelmektedir. S. aureus ve P. aeruginosa, biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olup, bu biyofilmler enfeksiyonların kronikleşmesine ve antibiyotik tedavilerine direnç geliştirmesine neden olabilir. Bu doğrultuda bazı çalışmalar, bu bakterilerin meme implantlarında enfeksiyon ve KK riskini artırdığını göstermektedir[91, 106]. Miller ve ark.[92] S. Aureus biofilmi ve antibiyotikli yıkama ile yaptıkları bir çalışmada,  sonuç olarak elde ettikleri kapsül kalınlığı ile bakteri konsantrasyonu arasında net bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Meme implantı yerleştirilen hastalarda bakterilerin suçlandığı tek konu KK değildir. KK kadar sık görülmese de önemli olan bir konu da, meme implantı konulan hastalarda BIA-ALCL gelişimidir ve daha önce bahsedildiği gibi pürtüklü yüzeyli implantlar ile bakteriler suçlanmaktadır[107, 108]. Bu tür komplikasyon risklerini azaltmak içim günümüzde meme implantının kullanıldığı ameliyatlarda, tercih edilen standart antibakteriyal solüsyon sefazolin/gentamisin/basitrasin antibiyotiklerini içerir. KK oranını azaltmak için preoperatif meme implantının kendisini ve cebini aktibakteriyal solüsyonlarla yıkamak yaygın olarak kabul görmektedir. Rifampin ise hem antibakteriyal solüsyon olarak hem de seromayı azalttığı düşünüldüğü için yıkama solüsyonu olarak kullanılmaktadır[80, 109]. Bizim çalışmamızda da standart olarak kullanılan antibakteriyal solüsyonlardan yola çıkılarak S. Aureus kontaminasyon içeren bazı gruplarda sefazolin ve rifosin, P. Aeruginosa kontaminasyonu içeren bazı gruplarda ise gentamisin içeren antibakteriyal solüsyonlar tercih edilmiştir.

Bakteriyal kontaminasyonu azaltmada kullanılan antibakteriyal solüsyonların etkinliğini artırmak için yapılan yüzey modifikasyon çalışma konularından birisi yüzey temas açısıdır. Yüzey temas açısı, yüzey özelliklerinin önemli bir göstergesidir. Malzemenin yüzeyi hidrofobik olduğunda, yüzeyle temas eden sıvı damlaları yuvarlaklaşır[110]. Böylece sıvı yüzeye tamamen yayılmayarak temas etmemiş olur. Antibakteriyel irrigasyonlar, bahsedildiği gibi operayon sırasında implanta kontamine olan bakteriyal yükü azaltmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak, bu yöntemin etkinliği, implant yüzeyinin hidrofobitesinin doğurduğu yüzey temas açısı özelliklerine bağlı olarak sınırlıdır. Böylece antibiyotikler hedefe ulaşmak için yetersiz kalır ve istenilen şekilde etkili olmayabilir. Hidrofilik yüzeyler, antibakteriyel ajanların daha iyi dağılmasını ve implant yüzeyine daha etkin bir şekilde nüfuz etmesini sağlar. Böylece, biofilm oluşumu engellenerek periprostetik kapsül oluşumu azaltılmış olur[80].Şu anda kullanılan implant yüzeyleri hidrofobiktir. Ancak, yüzeyin hidrofilik veya hidrofobik olması, yüzey temas açısını, vücut sıvılarıyla etkileşimi, hücre bağlanmasını ve kapsül oluşumunu etkiler. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki, implantın hidrofilik özellikleri, daha biyouyumlu bir ortam yaratarak kapsül kontraktürü ve enfeksiyon gibi komplikasyonları azaltmaya yardımcı olabilir[106, 111]. Bir çalışmada oksijen gazı altında plasma aktivasyonu yapılmış kardiyovasküler stentler kullanılarak, hidrofilik yüzeyin, inflamatuar reaksiyonun başlangıcı olan trombosit agregasyonu ve dolayısıyla tromboz riskini azalttığı görülmektedir[112]. Yine başka bir çalışmada kraniyal implantlar, diş implantları, eklem implantları, vasküler stentler, kemik kırıklarında kullanılan plak ve vidalarda, plasma aktivasyon teknolojisinin antibakteriyal özellik kazanımı için kullanılmasına değinilmektedir[113].

Yüzeyin hidrofilik hale dönüştürüldüğü plazma yüzey modifikasyonunu içeren plasma aktivasyonu, otoklav yöntemiyle karşılaştırıldığında, silikon yüzeyi modifiye etmek için oldukça etkili bir yötemdir, çünkü bu yöntem sırasında yüksek sıcaklık veya basınç gerekmemektedir. Plazma aktivasyon işlemi kuru, soğuk (< 40°C), toksik olmayan ve hızlı bir işlemdir ve bu da onu özellikle hassas malzemeler için uygun hale getirmektedir. Plasma aktivasyonu implantın yapısal hasarına neden olmaz, sadece malzemenin yüzeysel tabakasına müdahale ederek modifiye eder[114]. Gaz altında gerçekleştirilen plasma aktivasyonu yüzey morfolojisini, kimyasal yapısını, ıslatılabilirliğini, yüzey yükünü, kristalliğini değiştirir ve iyon salınımına neden olur. Bu nedenle, plazma ve deşarj parametreleri uygun değerlerde tercih edildiğinde, yüzey özellikleri antibakteriyel özellikler elde etmek için kullanılabilir[115].  Ayrıca, KK ve BIA-ALCL ile ilişkili olan Staphylococcus suşları ve P. aeruginosa'ya karşı sterilizasyon etkileri de bildirilmiştir[111]. Yapılan bir çalışmada, plazma ile işlenmiş implantlarda, sterilizasyon verimliliği, plazma işlemi yapılmayan implantlara göre önemli ölçüde artmıştır[106]. Bu yüzey plasma aktivasyon yöntemi, silikon implant yüzeyine uygulanarak implant etrafında kapsül oluşumunu ve olumsuz inflamatuar reaksiyonu azaltılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda, kronik inflamasyon, mast hücreleri, fibrozis, neovaskülarizasyon ve yabancı cisim dev hücrelerinin kapsül kontraktürü oluşumundaki rolü düşünülerek, plasma aktivasyonu ve çeşitli antibakteriyal solüsyonları içeren grupların bu parametreler ve kapsül kalınlığı üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Bakteriler implant materyaline yapışan polimerik bir matris içinde tutunurlar. Biyofilm olarak adlandırılan bu yapı, antimikrobiyal ajanlardan ve konak bağışıklık tepkisinden nispeten korunduğu bir sığınak alanı olarak görev görür. Ek olarak, bir biyofilm içindeki organizmalar genellikle sıkı bir büyüme fazına girer, bu nedenle antimikrobiyal öldürmeye karşı çok daha dirençlidirler[116]. İmplant çevresindeki bakteriyel kontaminasyon biyofilm oluşturarak, kronik inflamasyonu tetikler ve bağışıklık hücrelerinin sürekli olarak aktif hale gelmesine neden olur. Bu durum, kronik inflamasyon ve kapsül oluşumunun başlıca etkenlerinden biridir[117].

Basu ve ark.[118] uyguladığı güncel kapsül kontraktürü çalışmalarında kullanılan inflamasyon şiddeti skalası 0’dan 3’e kadar oluşan semikantitatif bir skorlama yöntemidir. İnflamatuar hücre miktarı yerine elde edilen preparatlarda birçok alandan inflamasyon şiddetinin skorlanmasının daha nicel bir değerlendirme sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda da bu yöntem kullanılarak en yüksek inflamasyon skoru, B1 grubunda gözlemlenmiştir(ORT: 2,83). En düşük inflamasyon skorları ise, A2(ORT: 1,00) ve C3 gruplarında(ORT: 1,17) görülmüştür. Antibakteryal solüsyon kullanımı(B2, B3, C2), bakteri ile kontamine olan gruplarda inflamasyon skorunu düşürmüş, ancak plazma aktivasyonu olmadan kullanılan solüsyonlar, inflamasyon skorunda daha az etkili olarak gözlemlenmiştir. Plazma aktivasyonu ve antibakteriyal solüsyonların birlikte uygulandığı kombinasyonlar(B4, B5, C3), inflamasyon skorlarını önemli ölçüde azaltmıştır.

Literatürde, **S. aureus** ve **P.aeruginosa** gibi bakterilerin meme implantları üzerinde enfeksiyona yol açarak inflamasyonu artırdığı belirtilir. Bu bakterilerin biyofilm oluşturma kapasiteleri, enfeksiyonların kronikleşmesine, dolayısıyla KK’ya neden olmaktadır[91, 106]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, enfekte gruplarda(B1, C1) inflamasyon skorlarının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, antibakteriyel ajanların kullanımı, inflamasyonu azaltmada etkili bir strateji olarak literatürde de yer almaktadır[119]. Bu bulgular doğrultusunda, plazma aktivasyonu ve antibakteriyel ajanların meme implantları etrafında oluşan inflamasyonu ve KK riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmektedir.

Meme kapsül dokusunda baskın olduğu bilinen ve en çok incelenen hücreler makrofajlar, lenfositler ve fibroblastlardır, ancak mast hücrelerinin de etkili olduğu yapılan çalışmalar sonrası ortaya konmaktadır[120]. Kapsül kontraktüründe mast hücrelerine odaklanılması, akciğer ve böbrek fibrozisi gibi hastalıklarda rol alan mast hücreleri ve salgıladıkları mediatörlerin bulunmasıyla başlamaktadır[121, 122]. Mast hücreleri, fibrotik bir dokuda fibroblastlara yakın olarak yerleşirler[123]. Yapılan bir çalışmada mast hücrelerinin, fibrozis ve KK’da rol oynadığı bilinen profibrotik mediatörlerden, renin-anjiyotensin 2, histamin ve TGF-β salgıladığı, böylece komşu fibroblastları aktive ederek kollejen sentezini ve kapsül oluşumunu tetiklediği gösterilmektedir[124]. Aynı zamanda mast hücreleri, enfekte bölgelerde inflamatuar yanıtları düzenleyerek, TNF-α gibi proinflamatuar mediyatörler de salgılarlar[125]. Mast hücreleri ile kapsül oluşumu ve kontraktürü arasındaki ilişki daha önce cilt altı implant modeli kullanılarak yapılan bir çalışmayla da desteklenmektedir[126].

Çalışmamızda da bu bilgiler ışığında implant çevresinde oluşan KK’nın sebebi olarak gösterilen hücrelerden birisi olan mast hücresi dikkate alınarak gruplar karşılaştırılmıştır. En yüksek ortalama mast hücre sayısı B1 grubunda gözlemlenmiştir(ORT: 17,00). En düşük ortalama mast hücre sayısı ise, A2(ORT: 3,17) ve C3 gruplarında(ORT: 3,50) gözlemlenmiştir. Antibakteriyal solüsyon kullanımı(B2, B3, C2), bakteri ile kontamine olan gruplarda ortalama mast hücre sayısını düşürmüş, ancak plazma aktivasyonu olmadan kullanılan antibakteriyal solüsyonların, ortalama mast hücre sayısını azaltmadaki etkisi kısıtlı olarak gözlemlenmiştir. Plazma aktivasyonu ve antibakteriyal solüsyonların birlikte uygulandığı gruplar(B4, B5, C3), ortalama mast hücre sayısını önemli ölçüde azaltmada etkili olmuştur.

Literatürde yapılan çalışmalar, mast hücrelerinin akut ve kronik inflamatuar yanıtların mediyatörleri olarak önemli bir rol oynadığını ve mast hücre degranülasyonunun, histamin salınımı yoluyla inflamatuar hücrelerin implant çevresine göçünü kolaylaştırdığını göstermektedir[127, 128]. Bu bulgu, bizim çalışmamızda gözlemlenen yüksek mast hücre sayılarının bulunduğu gruplarda inflamatuar yanıtın ve kapsül kalınlığının daha fazla olmasını desteklemektedir. Literatürdeki diğer çalışmalar da mast hücrelerinin, inflamasyonun yönetiminde ve enfeksiyonlara yanıt olarak kritik bir rol oynadığını desteklemektedir. Kronik enfeksiyonlar sırasında, mast hücrelerinin enfeksiyonun seyrini karmaşık hale getirdiği ve inflamatuar patolojileri artırabileceği vurgulanmaktadır[129]. Bu bilgi, çalışmamızda kronik inflamasyonun mast hücreleri tarafından nasıl artırıldığını ve S. Aureus ve P. Aeruginosa bakteriyle kontamine olan gruplarda neden ortalama mast hücre sayısının daha yüksek olduğunu açıklamaktadır.

Kapsül yapısının hücresel komponentleri olan makrofajlar, lenfositler, çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve TGF-β1 gibi mediatörleri üretirler[130]. Bu mediatörler fibroblastların kasılabilir miyofibroblastlara farklılaşmasını destekleyen ana uyarıcı görevi görürler. Miyofibroblastlar kolajen üretir, ayrıca proinflamatuar ve profibrotik sitokinler salgılayarak, kendi kendini güçlendiren bir otokrin ve parakrin bir etki oluşturur[131]. Bu hücreler salgıladıkları profibrotik mediatörler aracılığı ile, kollajen üretimini artırarak fibrozis ve kapsül formasyonuna yol açar. Fibrozis, implant çevresinde sert ve kalın bir kapsül oluşmasına ve ilerlemesine neden olarak KK ile sonuçlanır[119] KK, kapsüler fibrozis olarak da anılır[132]. Bu da gösteriyor ki histopatolojik olarak KK ile fibrozis doğru orantılı seyreder. Bir çalışmada yapılan kapsül bileşeninin histolojik incelemesinde, implant-doku ara yüzünde bulunan fibroblast sayısının fazla olması, KK'nın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir[35].

Çalışmamızda en yüksek fibrozis skoru B1 grubunda gözlemlenmiştir(ORT: 2,67). En düşük fibrozis skoru ise, A2(ORT: 1,00) ve C3 gruplarında(ORT: 1,17) görülmüştür. Antibakteriyal solüsyon kullanımı(B2, B3, C2), enfekte gruplarda fibrozis skorunu düşürmüş, ancak plazma aktivasyonu olmadan kullanılan solüsyonlar, fibrozis üzerindeki azaltıcı etkisi yeterli olmamıştır. Plazma aktivasyonu ve antibakteriyal solüsyonların birlikte uygulandığı gruplarda(B4, B5, C3), fibrozis skorları önemli ölçüde düşük bulunmuştur.

Literatürde, bakteriyel kontaminasyonların fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu geniş çapta kabul görmektedir. Bakteriyel kontaminasyonun inflamatuar yanıtı tetiklediği ve bu yanıtın fibrozis sürecini hızlandırarak kapsül oluşumuna neden olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmektedir[119, 133]. Bu bulgu, çalışmamızda S. Aureus ve P. Aeruginosa ile kontamine olan gruplarda yüksek fibrozis skorlarının gözlemlenmesi ile örtüşür. Başka çalışmalarda ise, plazma aktivasyonunun, implant yüzeylerini hidrofilik hale getirerek bakteriyel adezyonu ve biofilm oluşumunu zorlaştırması sonucu, inflamatuar yanıtı ve fibrozis oluşumunu azalttığı görülmektedir[106, 134]. Çalışmamızda da plazma aktivasyonu ve antibakteriyel solüsyonların birlikte kullanıldığı gruplarda(B4, B5, C3) fibrozis skorlarını belirgin şekilde azaldığı görülmüştür.

Çalışmamızda yer alan diğer bir parametre yabancı cisim reaksiyonunda görev alan yabancı cisim dev hücreleridir. Yabancı cisim reaksiyonu, yara iyileşmesini yansıtan ve yerleştirilen yabancı maddeye yanıt olarak bağışıklık sisteminin verdiği bir dizi fizyolojik tepkiyle karakterize edilen bir süreçtir. Bu bulgu, sütur materyali, yerleştirilen implant, gazlı bezden kalan bir partikül veya vücuttan içeri yerleşen bir kıl folükülünün bile yabancı materyal olarak, yabancı cisim reaksiyonuna neden olabileceğini desteklemektedir. Yabancı cisim reaksiyonu, yaralanma, kan-madde etkileşimi, yüzey geçici matris oluşumu, akut ve kronik inflamasyon, yabancı cisim dev hücre oluşumu ve kapsül oluşumu gibi birkaç farklı ancak örtüşen fazdan geçer[135]. Literatürde fibröz kapsülün patofizyolojik süreçte bir önceki aşaması olarak kabul edilir[136]. Yabancı cisme makrofajlar fagositoz ile yanıt verir. Makrofajların büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler aracılığı ile de diğer inflamatuar hücreleri ortama çağırdığı bilinmektedir. Makrofaj sayısı ve yabancı cisim dev hücre sayısının artması fibröz kapsül oluşumuna katkı sağlamaktadır[137].

Çalışmamızda ortalama yabancı cisim dev hücre sayısı yönünden, belirli eğilimler olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Belirtilen yabancı materyallerin çalışmamızın bu sonucunu etkilediğini düşünmekteyiz. En yüksek ortalama yabancı cisim dev hücre sayısı A1 grubunda gözlemlenmiştir(ORT: 3,33), en düşük ise C3 grubunda bulunmuştur(ORT: 1,50).

Literatürde, plazma aktivasyonunun implant yüzey modifikasyonunda etkili olduğu ve aktibakteriyal solüsyonlarla kullanıldığında yabancı cisim dev hücre sayısını azalttığı belirtilmektedir[106]. Makrofaj fenotiplerinin modülasyonunun ve implant yüzey modifikasyonlarının yabancı cisim tepkilerini azaltmada kritik bir rol oynadığını gösterilmektedir[119]. Bizim çalışmamızda da her ne kadar istatistiksel anlamlılık bulunmasa da benzer şekilde, plazma aktivasyonu ve antibakteriyel ajanların birlikte kullanıldığı durumlarda ortalama yabancı cisim dev hücre sayısınının azalma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir.

İmplant çevresindeki inflamatuar yanıt, kapsül oluşumunu tetiklediği gibi kapsül içinde yeni kan damarlarının oluşumunu(neovaskülarizasyon) da tetikler. Bu süreç, inflamatuar hücrelerin kan damarları yoluyla göçünü destekler, ancak aynı zamanda kronik inflamasyonun sürdürülmesine ve KK oluşumuna neden olabilir[138]. Bu histolojik bulgular, neovaskülarizasyonun inflamatuar reaksiyon tarafından indüklendiği, ancak aynı zamanda inflamatuar [reaksiyon](https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/inflammation-response) için gerekli olduğu karşılıklı bir etkileşimi düşündürür. Bu da dolayısıyla, neovaskülarizayon ile inflamatuar infiltrasyon derecesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu destekler. Ayrıca KK’da görevli miyofibroblastlar da,  anjiyogenezin güçlü bir uyarıcısı olan VEGF'yi salgılayarak kapsüler dokuda neovaskülarizasyonu  teşvik edebilmektedir[139]. Rubino ve ark.[140] yaptıkları çalışmada, kontraktür olan kapsülde olmayan kapsüle oranla daha fazla neovaskülarizasyon tespit ederek, KK altında yatan patojenik süreçte neovaskülarizasyonun önemini vurgularlar.

Çalışmamızda en yüksek neovaskülarizasyon skoru S. Aureus ile kontamine olmuş ve plazma aktivasyonu yapılmamış implantlara sahip B1 grubunda gözlemlenmiştir(ORT: 2,83). En düşük neovaskülarizasyon skoru ise plazma aktivasyonu yapılmış implantlara sahip A2(ORT: 1,00) ve P. Aeruginosa ile kontamine olup plazma aktivasyonu ve gentamisinle hazırlanan antibakteriyal solüsyonla muamele edilmiş C3 grubunda(ORT: 1,17) gözlemlenmiştir. Antibakteriyal solüsyon kullanımı(B2, B3, C2), enfekte gruplarda neovaskülarizasyon skorunu düşürmüş, ancak plazma aktivasyonu olmadan kullanılan antibakteriyal solüsyonlar, neovaskülarizasyon skorlarını azaltmada yeterli düzeyde etkili olamamıştır. Plazma aktivasyonu ve antibakteriyal solüsyonların birlikte uygulandığı gruplarda(B4, B5, C3), neovaskülarizasyon skorlarınının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür.

Literatürde, bakteriyel enfeksiyonların neovaskülarizasyon süreçlerini etkilediği bilinmektedir. Meme implantlarında P. aeruginosa ile kontaminasyonun, doku neovaskülarizasyonunu artırdığını ve KK’ya neden olduğu yapılan çalışmalarla kabul görmektedir[133]. Bu bulgu, çalışmamızda da gözlemlenen P. Aeruginosa ile kontamine olan gruplarda yüksek neovaskülarizasyon skorlarıyla örtüşmektedir. Başka bir çalışma, metisiline dirençli S. aureus(MRSA) enfeksiyonlarının, implant yüzeylerinde biofilm oluşumunu teşvik ederek neovaskülarizasyonu ve kapsül oluşumunu artırdırdığını göstermektedir[141]. Bu sonuç, çalışmamızda S. Aureus ile enfekte gruplarda yüksek neovaskülarizasyon skorlarının gözlemlenmesi ile paraleldir. Çalışmamızın sonuçları, plazma aktivasyonu ve antibakteriyel ajanların birlikte kullanılmasının neovaskülarizasyon skorlarını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle, plazma aktivasyonu yapılmış implantlara sahip gruplarda(A2 ve C3) neovaskülarizasyon skorlarının belirgin şekilde düşük olması, bu yöntemin enfeksiyon kontrolünde ve immün reaksiyonun azaltılmasında önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Literatürde yer alan çalışmalar da benzer sonuçlar sunarak, plazma aktivasyonu ve antibakteriyel solüsyonların birlikte kullanılmasının inflamasyon ve neovaskülarizasyonu azaltmada kritik bir etkiye sahip olduğunu desteklemektedir[106, 142]

Çalışmamız, insanlardaki biyolojik ve immünolojik tepkilerin tam olarak taklit edilemeyebileceği hayvan modelleri(sıçanlar) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçların klinik uygulamalara tamamen uyarlanabilirliği sınırlıdır. Yapılan deneyler ve kullanılan yöntemler, insanlarda uygulandığı zaman aynı sonucu vermeyebilir. Bu nedenle plasma aktivasyonu ve antibakteriyal solüsyonların kombine kullanımı ve kapsül kontraktürü üzerine olumlu etkilerinin olduğu, ancak insanlar üzerinde yapılacak çalışmalarda başarılı sonuçlar verdiğinin görülmesiyle ispatlanabilir.

.

6. SONUÇLAR

Plazma aktivasyonu, implant yüzeyini hidrofilik hale getirerek antibakteriyal solüsyonlarla birlikte kombine edildiğinde, bakteriyel adezyonu ve biofilm oluşumunu zorlaştırmış, bu da ortalama kapsül kalınlığını, ortalama inflamasyon skorunu, fibrozisi, ortalama mast hücre sayısını ve neovaskülarizasyonu önemli ölçüde azaltmıştır. Plasma aktivasyonunun hem bakteriyal adezyonu azalttığını hem de antibakteriyal solüsyonların etkisini artırdırdığını düşünmekteyiz. Ortalama yabancı cisim dev hücre sayısı ise istatiksel olarak anlamlı çıkmasa da, belirli eğilimler göstermiştir. Daha önce dental, ortopedik ve kardiyovasküler biyomateryaller üzerinde yapılan çalışmalarda kullanılan plasma aktivasyonunun, meme implantları için de kullanılarak, periprostatik kapsül oluşumunun önlenmesinde yeni bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley S. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Plastic and reconstructive surgery, 2006. 117(7): p. 2182-2190.

2. Adams Jr WP. Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? Clinics in plastic surgery, 2009. 36(1): p. 119-126.

3. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammaplasty. Plastic and reconstructive surgery, 2010. 126(3): p. 835-842.

4. Pajkos A, Deva AK, Vickery K, Cope C, Chang L, Cossart LE. Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules. Plastic and reconstructive surgery, 2003. 111(5): p. 1605-1611.

5. Deva AK, Chang LC. Bacterial biofilms: a cause for accelerated capsular contracture? Aesthetic Surgery Journal, 1999. 19(2): p. 130-133.

6. Vasilev K, Cook J, Griesser HJ. Antibacterial surfaces for biomedical devices. Expert review of medical devices, 2009. 6(5): p. 553-567.

7. Castner DG, Ratner BD. Biomedical surface science: Foundations to frontiers. Surface Science, 2002. 500(1-3): p. 28-60.

8. Harvey AG, Hill EW, Bayat A. Designing implant surface topography for improved biocompatibility. Expert review of medical devices, 2013. 10(2): p. 257-267.

9. Jacombs A, Shamaila H, Honghua H, Deva AK, Almatroudi A, Wessels WLF, Brandshaw DA, et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. Plastic and reconstructive surgery, 2014. 133(4): p. 471e-480e.

10. Valencia-Lazcano AA, Alonso-Rasgado T, Bayat A. Characterisation of breast implant surfaces and correlation with fibroblast adhesion. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 2013. 21: p. 133-148.

11. Barr S, Hill E, Bayat A. Patterning of novel breast implant surfaces by enhancing silicone biocompatibility, using biomimetic topographies. Eplasty, 2010. 10.

12. Food U. and D. Administration. Guidance for industry and FDA staff: Saline, silicone gel, and alternative breast implants. 2017.

13. Butler J, Handy RD, Upton M, Besinis A. Review of Antimicrobial Nanocoatings in Medicine and Dentistry: Mechanisms of Action, Biocompatibility Performance, Safety, and Benefits Compared to Antibiotics. ACS nano, 2023. 17(8): p. 7064-7092.

14. Bridges AJ, Vasey FB. Silicone breast implants: history, safety, and potential complications. Archives of internal medicine, 1993. 153(23): p. 2638-2644.

15. Cronin TD, Brauer RO. Augmentation mammaplasty. Surgical Clinics of North America, 1971. 51(2): p. 441-452.

16. Sharma R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990–2016: evidence from Global Burden of Disease Study 2016. Breast Cancer, 2019. 26: p. 428-445.

17. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. The Lancet Global Health, 2020. 8(8): p. e1027-e1037.

18. Ballard TN, Hill S, Nghiem BT, Lysikowski JR, Brandt K, Cederna P, Kenkel JM. Current trends in breast augmentation: analysis of 2011–2015 Maintenance of Certification (MOC) tracer data. Aesthetic surgery journal, 2019. 39(6): p. 615-623.

19. Mendonça Munhoz A, Santanelli di Pompeo F, De Mezerville R. Nanotechnology, nanosurfaces and silicone gel breast implants: current aspects. Case Reports in Plastic Surgery and Hand Surgery, 2017. 4(1): p. 99-113.

20. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. Clinics in plastic surgery, 2009. 36(1): p. 1-13.

21. Surgery I.S.o.A.P., ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2017. 2018, International Society of Aesthetic Plastic Surgery Hanover, NH.

22. Surgeons A., Plastic Surgery Statistics Report.(2017). Avaliable online at: <https://www>. plasticsurgery. org/documents/News/Statistics/2016/plastic-surgery-statistics-full-report-2016. pdf (accessed July 1, 2020), 2016.

23. Statistics P, American Society of Plastic Surgeons. 2018 Plastic Surgery Statistics Report. Plastic Surgery, 2017. 25.

24. Munhoz AM, Clemens MW, Nahabedian MY. Breast implant surfaces and their impact on current practices: where we are now and where are we going? Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 2019. 7(10).

25. Marchac A, El Haddad R, Boedec C, De Greef C, Dubrulle F, Perez JG, Renouard DR, et al. Three-year intermediate results of a prospective multicenter study investigating the use of smooth, semi-smooth, microtextured and macrotextured implants from a single manufacturer in breast augmentation and reconstruction procedures. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2021. 74(11): p. 3150-3157.

26. Puskas JE, Luebbers MT. Breast implants: the good, the bad and the ugly. Can nanotechnology improve implants? Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2012. 4(2): p. 153-168.

27. Danino AM, Basmacioğlu P, Saito S, Rocher F, Blanchet-Bardon C, Revol M, Servant J-M. Comparison of the capsular response to the Biocell RTV and Mentor 1600 Siltex breast implant surface texturing: a scanning electron microscopic study. Plastic and reconstructive surgery, 2001. 108(7): p. 2047-2052.

28. Shauly O, Gould DJ, Patel KM. Microtexture and the cell/biomaterial interface: a systematic review and meta-analysis of capsular contracture and prosthetic breast implants. Aesthetic Surgery Journal, 2019. 39(6): p. 603-614.

29. Embrey, M., et al., 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, 1999. 23(3): p. 197-206.

30. Wilk M, Hessler R, Mugridge K, Jolly C, Fehr M, Lenarz T, Scheper V. Impedance changes and fibrous tissue growth after cochlear implantation are correlated and can be reduced using a dexamethasone eluting electrode. PloS one, 2016. 11(2): p. e0147552.

31. Van Slyke AC, Carr M, Carr NJ. Not all breast implants are equal: a 13-year review of implant longevity and reasons for explantation. Plastic and reconstructive surgery, 2018. 142(3): p. 281e-289e.

32. Khanna J, Mosher M, Whidden P, Nguyen S, Garzon D, Bhogal M. Reoperation rate after primary augmentation with smooth, textured, high fill, cohesive, round breast implants (RANBI-I Study). Aesthetic Surgery Journal, 2019. 39(12): p. 1342-1349.

33. Codner MA, Mejia JD, Locke MD, Mahonet A, Thiels C, Nahai FR, Hester TR, et al. A 15-year experience with primary breast augmentation. Plastic and reconstructive surgery, 2011. 127(3): p. 1300-1310.

34. Shiffman MA. Breast augmentation: principles and practice. 2008: Springer Science & Business Media.

35. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. Archives of plastic surgery, 2015. 42(05): p. 532-543.

36. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M, Hodyl C, McConnell D, Ott Ypung A. Impact of postmastectomy radiation therapy in prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction. Annals of Surgical Oncology, 2018. **25**: p. 2899-2908.

37. Costerton J, Montanaro L, Arciola JR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. The International journal of artificial organs, 2005. 28(11): p. 1062-1068.

38. Bryers JD. Medical biofilms. Biotechnology and bioengineering, 2008. 100(1): p. 1-18.

39. Barbieri R, Pesce M, Franchelli S, Baldelli I, De Maria A, Marchese A. Phenotypic and genotypic characterization of Staphylococci causing breast peri-implant infections in oncologic patients. BMC microbiology, 2015. 15: p. 1-10.

40. Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. Complement and coagulation: strangers or partners in crime? Trends Immunol, 2007. 28(4): p. 184-92.

41. Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. Biomaterials, 2004. 25(26): p. 5681-703.

42. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF-beta. Expert Rev Mol Med, 2003. 5(8): p. 1-22.

43. Borthwick LA, Wynn TA, Fisher AJ. Cytokine mediated tissue fibrosis. Biochim Biophys Acta, 2013. 1832(7): p. 1049-60.

44. Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol, 2014. 63(1): p. 1-11.

45. Bae HS, Son HY, Lee JP, Chang H, Park JU. The Role of Periostin in Capsule Formation on Silicone Implants. Biomed Res Int, 2018. 2018: p. 3167037.

46. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. Semin Immunol, 2008. 20(2): p. 86-100.

47. Moyer KE, Ehrlich HP. Capsular contracture after breast reconstruction: collagen fiber orientation and organization. Plast Reconstr Surg, 2013. 131(4): p. 680-685.

48. Isenberg JS. Time spent before the mast: an emerging role for mast cells in prosthetic breast implant capsule formation. Aesthetic Plast Surg, 2014. 38(4): p. 815-6.

49. Ginsbach G, Busch LC, Kühnel W. The nature of the collagenous capsules around breast implants; light and electron microscopic investigations. Plast Reconstr Surg, 1979. 64(4): p. 456-64.

50. Lossing C, Hansson HA. Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants. Plast Reconstr Surg, 1993. 91(7): p. 1277-86.

51. Walker JN, Pinkner CL, Lynch AJL, Ortbal S, Pinkner JS, Hultgren SJ, Myckatyn TM. Deposition of host matrix proteins on breast implant surfaces facilitates Staphylococcus epidermidis biofilm formation: in vitro analysis. Aesthetic surgery journal, 2020. 40(3): p. 281-295.

52. Barker JC, Khansa I, Gordillo GM. A Formidable Foe Is Sabotaging Your Results: What You Should Know about Biofilms and Wound Healing. Plast Reconstr Surg, 2017. 139(5): p. 1184e-1194e.

53. Oliveira W, Silva PMS, Silva RCS, Silva GMM, Machado G, Coelho LCBB, Correia MTS. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis infections on implants. Journal of hospital infection, 2018. 98(2): p. 111-117.

54. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat Rev Microbiol, 2004. 2(2): p. 95-108.

55. Surgery e, Capsular Contracture: A Complete Guide on Treatment Options. <https://explantsurgery.com/wp-content/uploads/2021/01/1199504301640515.79NLw6Mf78EGZWBm7c5Q_height640.jpg>.

56. Kim L, Castel N, Parsa FD. Case of late hematoma after breast augmentation. Archives of Plastic Surgery, 2018. 45(02): p. 177-179.

57. Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Deva A, Vichery K. The A, B and C’s of silicone breast implants: anaplastic large cell lymphoma, biofilm and capsular contracture. Materials, 2018. 11(12): p. 2393.

58. Hall-Findlay EJ. Discussion: The Baker Classification for Capsular Contracture in Breast Implant Surgery Is Unreliable as a Diagnostic Tool. Plast Reconstr Surg, 2020. 146(5): p. 963.

59. Mori H, Uemura N, Koga H, Okazaki M. Objective assessment of reconstructed breast hardness using a durometer. Breast Cancer, 2018. 25(1): p. 81-85.

60. Pereira Leite L, Correia Sá I, Marques M. Etiopathogenesis and treatment of breast capsular contracture. Acta Med Port, 2013. 26(6): p. 737-45.

61. Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G. Capsular contractures: a systematic review. Plastic and reconstructive surgery, 2009. 124(6): p. 1808-1819.

62. Castello MF, Lazzeri D, Silvestri A, Agostini T, Pascone C, Marcelli C, Gigliotti D, et al. Maximizing the use of precapsular space and the choice of implant type in breast augmentation mammaplasty revisions: review of 49 consecutive procedures and patient satisfaction assessment. Aesthetic plastic surgery, 2011. 35: p. 828-838.

63. Papadopoulos S, Vidovic G, Neid M, Abdallah A. Using fat grafting to treat breast implant capsular contracture. Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open, 2018. 6(11): p. e1969.

64. Wang Y, Tian J, Liu J. Suppressive Effect of Leukotriene Antagonists on Capsular Contracture in Patients Who Underwent Breast Surgery with Prosthesis: A Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg, 2020. 145(4): p. 901-911.

65. Le Louarn C, Buis J, Auclair E. Flector tissugel used to treat capsular contracture after breast augmentation surgery. Aesthetic plastic surgery, 2008. 32(3): p. 453-458.

66. Food U. and D. Administration. Updated information on leukotriene inhibitors: montelukast (marketed as Singulair), zafirlukast (marketed as Accolate), and zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR). Book Updated information on Leukotriene Inhibitors: Montelukas t (marketed as Singulair), Zafirlukast (marketed as Accolate), and Zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR), 2009.

67. Mladick RA. “No-touch” submuscular saline breast augmentation technique. Aesthetic plastic surgery, 1993. 17: p. 183-192.

68. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. Aesthetic Plastic Surgery, 2008. 32: p. 303-306.

69. Hakelius L, Ohlsén L. A clinical comparison of the tendency to capsular contracture between smooth and textured gel-filled silicone mammary implants. Plastic and reconstructive surgery, 1992. 90(2): p. 247-254.

70. Khavanin N, Jordan SW, Rambachan A, Kim JY. A systematic review of single-stage augmentation-mastopexy. Plastic and reconstructive surgery, 2014. 134(5): p. 922-931.

71. Bachour Y, Bargon CA, De Blok CJM, Ket JCF, Ritt MJPF, Niessen FB . Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: a systematic review of the literature. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2018. 71(9): p. e29-e48.

72. Adams WP, Mallucci Jr P. Breast augmentation. Plast Reconstr Surg, 2012. 130(4): p. 597e-611e.

73. Tebbetts JB. Dual Plane Breast Augmentation: Optimizing Implant-Soft-Tissue Relationships in a Wide Range of Breast Types. Plastic and Reconstructive Surgery, 2001. 107(5): p. 1255-1272.

74. Graf RM, Bernardes A, Rippel R, Araujo LRR, Damasio RCC, Auersvald A. Subfascial breast implant: a new procedure. Plastic and reconstructive surgery, 2003. 111(2): p. 904-908.

75. Brown T. Subfascial breast augmentation: is there any advantage over the submammary plane? Aesthetic plastic surgery, 2012. 36(3): p. 566-569.

76. Kyle DJ, Oikonomou A, Hill E, Bayat A. Development and functional evaluation of biomimetic silicone surfaces with hierarchical micro/nano-topographical features demonstrates favourable in vitro foreign body response of breast-derived fibroblasts. Biomaterials, 2015. 52: p. 88-102.

77. Giordano S, Peltoniemi H, Lilius P, Salmi A. Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study. Aesthet Surg J, 2013. 33(5): p. 675-80.

1. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley S. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Plastic and reconstructive surgery, 2006. 117(7): p. 2182-2190.

2. Adams Jr WP. Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? Clinics in plastic surgery, 2009. 36(1): p. 119-126.

3. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammaplasty. Plastic and reconstructive surgery, 2010. 126(3): p. 835-842.

4. Pajkos A, Deva AK, Vickery K, Cope C, Chang L, Cossart LE. Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules. Plastic and reconstructive surgery, 2003. 111(5): p. 1605-1611.

5. Deva AK, Chang LC. Bacterial biofilms: a cause for accelerated capsular contracture? Aesthetic Surgery Journal, 1999. 19(2): p. 130-133.

6. Vasilev K, Cook J, Griesser HJ. Antibacterial surfaces for biomedical devices. Expert review of medical devices, 2009. 6(5): p. 553-567.

7. Castner DG, Ratner BD. Biomedical surface science: Foundations to frontiers. Surface Science, 2002. 500(1-3): p. 28-60.

8. Harvey AG, Hill EW, Bayat A. Designing implant surface topography for improved biocompatibility. Expert review of medical devices, 2013. 10(2): p. 257-267.

9. Jacombs A, Shamaila H, Honghua H, Deva AK, Almatroudi A, Wessels WLF, Brandshaw DA, et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. Plastic and reconstructive surgery, 2014. 133(4): p. 471e-480e.

10. Valencia-Lazcano AA, Alonso-Rasgado T, Bayat A. Characterisation of breast implant surfaces and correlation with fibroblast adhesion. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 2013. 21: p. 133-148.

11. Barr S, Hill E, Bayat A. Patterning of novel breast implant surfaces by enhancing silicone biocompatibility, using biomimetic topographies. Eplasty, 2010. 10.

12. Food U. and D. Administration. Guidance for industry and FDA staff: Saline, silicone gel, and alternative breast implants. 2017.

13. Butler J, Handy RD, Upton M, Besinis A. Review of Antimicrobial Nanocoatings in Medicine and Dentistry: Mechanisms of Action, Biocompatibility Performance, Safety, and Benefits Compared to Antibiotics. ACS nano, 2023. 17(8): p. 7064-7092.

14. Bridges AJ, Vasey FB. Silicone breast implants: history, safety, and potential complications. Archives of internal medicine, 1993. 153(23): p. 2638-2644.

15. Cronin TD, Brauer RO. Augmentation mammaplasty. Surgical Clinics of North America, 1971. 51(2): p. 441-452.

16. Sharma R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990–2016: evidence from Global Burden of Disease Study 2016. Breast Cancer, 2019. 26: p. 428-445.

17. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. The Lancet Global Health, 2020. 8(8): p. e1027-e1037.

18. Ballard TN, Hill S, Nghiem BT, Lysikowski JR, Brandt K, Cederna P, Kenkel JM. Current trends in breast augmentation: analysis of 2011–2015 Maintenance of Certification (MOC) tracer data. Aesthetic surgery journal, 2019. 39(6): p. 615-623.

19. Mendonça Munhoz A, Santanelli di Pompeo F, De Mezerville R. Nanotechnology, nanosurfaces and silicone gel breast implants: current aspects. Case Reports in Plastic Surgery and Hand Surgery, 2017. 4(1): p. 99-113.

20. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. Clinics in plastic surgery, 2009. 36(1): p. 1-13.

21. Surgery I.S.o.A.P., ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2017. 2018, International Society of Aesthetic Plastic Surgery Hanover, NH.

22. Surgeons A., Plastic Surgery Statistics Report.(2017). Avaliable online at: <https://www>. plasticsurgery. org/documents/News/Statistics/2016/plastic-surgery-statistics-full-report-2016. pdf (accessed July 1, 2020), 2016.

23. Statistics P, American Society of Plastic Surgeons. 2018 Plastic Surgery Statistics Report. Plastic Surgery, 2017. 25.

24. Munhoz AM, Clemens MW, Nahabedian MY. Breast implant surfaces and their impact on current practices: where we are now and where are we going? Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 2019. 7(10).

25. Marchac A, El Haddad R, Boedec C, De Greef C, Dubrulle F, Perez JG, Renouard DR, et al. Three-year intermediate results of a prospective multicenter study investigating the use of smooth, semi-smooth, microtextured and macrotextured implants from a single manufacturer in breast augmentation and reconstruction procedures. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2021. 74(11): p. 3150-3157.

26. Puskas JE, Luebbers MT. Breast implants: the good, the bad and the ugly. Can nanotechnology improve implants? Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2012. 4(2): p. 153-168.

27. Danino AM, Basmacioğlu P, Saito S, Rocher F, Blanchet-Bardon C, Revol M, Servant J-M. Comparison of the capsular response to the Biocell RTV and Mentor 1600 Siltex breast implant surface texturing: a scanning electron microscopic study. Plastic and reconstructive surgery, 2001. 108(7): p. 2047-2052.

28. Shauly O, Gould DJ, Patel KM. Microtexture and the cell/biomaterial interface: a systematic review and meta-analysis of capsular contracture and prosthetic breast implants. Aesthetic Surgery Journal, 2019. 39(6): p. 603-614.

29. Embrey, M., et al., 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, 1999. 23(3): p. 197-206.

30. Wilk M, Hessler R, Mugridge K, Jolly C, Fehr M, Lenarz T, Scheper V. Impedance changes and fibrous tissue growth after cochlear implantation are correlated and can be reduced using a dexamethasone eluting electrode. PloS one, 2016. 11(2): p. e0147552.

31. Van Slyke AC, Carr M, Carr NJ. Not all breast implants are equal: a 13-year review of implant longevity and reasons for explantation. Plastic and reconstructive surgery, 2018. 142(3): p. 281e-289e.

32. Khanna J, Mosher M, Whidden P, Nguyen S, Garzon D, Bhogal M. Reoperation rate after primary augmentation with smooth, textured, high fill, cohesive, round breast implants (RANBI-I Study). Aesthetic Surgery Journal, 2019. 39(12): p. 1342-1349.

33. Codner MA, Mejia JD, Locke MD, Mahonet A, Thiels C, Nahai FR, Hester TR, et al. A 15-year experience with primary breast augmentation. Plastic and reconstructive surgery, 2011. 127(3): p. 1300-1310.

34. Shiffman MA. Breast augmentation: principles and practice. 2008: Springer Science & Business Media.

35. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. Archives of plastic surgery, 2015. 42(05): p. 532-543.

36. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M, Hodyl C, McConnell D, Ott Ypung A. Impact of postmastectomy radiation therapy in prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction. Annals of Surgical Oncology, 2018. **25**: p. 2899-2908.

37. Costerton J, Montanaro L, Arciola JR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. The International journal of artificial organs, 2005. 28(11): p. 1062-1068.

38. Bryers JD. Medical biofilms. Biotechnology and bioengineering, 2008. 100(1): p. 1-18.

39. Barbieri R, Pesce M, Franchelli S, Baldelli I, De Maria A, Marchese A. Phenotypic and genotypic characterization of Staphylococci causing breast peri-implant infections in oncologic patients. BMC microbiology, 2015. 15: p. 1-10.

40. Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. Complement and coagulation: strangers or partners in crime? Trends Immunol, 2007. 28(4): p. 184-92.

41. Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. Biomaterials, 2004. 25(26): p. 5681-703.

42. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF-beta. Expert Rev Mol Med, 2003. 5(8): p. 1-22.

43. Borthwick LA, Wynn TA, Fisher AJ. Cytokine mediated tissue fibrosis. Biochim Biophys Acta, 2013. 1832(7): p. 1049-60.

44. Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol, 2014. 63(1): p. 1-11.

45. Bae HS, Son HY, Lee JP, Chang H, Park JU. The Role of Periostin in Capsule Formation on Silicone Implants. Biomed Res Int, 2018. 2018: p. 3167037.

46. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. Semin Immunol, 2008. 20(2): p. 86-100.

47. Moyer KE, Ehrlich HP. Capsular contracture after breast reconstruction: collagen fiber orientation and organization. Plast Reconstr Surg, 2013. 131(4): p. 680-685.

48. Isenberg JS. Time spent before the mast: an emerging role for mast cells in prosthetic breast implant capsule formation. Aesthetic Plast Surg, 2014. 38(4): p. 815-6.

49. Ginsbach G, Busch LC, Kühnel W. The nature of the collagenous capsules around breast implants; light and electron microscopic investigations. Plast Reconstr Surg, 1979. 64(4): p. 456-64.

50. Lossing C, Hansson HA. Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants. Plast Reconstr Surg, 1993. 91(7): p. 1277-86.

51. Walker JN, Pinkner CL, Lynch AJL, Ortbal S, Pinkner JS, Hultgren SJ, Myckatyn TM. Deposition of host matrix proteins on breast implant surfaces facilitates Staphylococcus epidermidis biofilm formation: in vitro analysis. Aesthetic surgery journal, 2020. 40(3): p. 281-295.

52. Barker JC, Khansa I, Gordillo GM. A Formidable Foe Is Sabotaging Your Results: What You Should Know about Biofilms and Wound Healing. Plast Reconstr Surg, 2017. 139(5): p. 1184e-1194e.

53. Oliveira W, Silva PMS, Silva RCS, Silva GMM, Machado G, Coelho LCBB, Correia MTS. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis infections on implants. Journal of hospital infection, 2018. 98(2): p. 111-117.

54. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat Rev Microbiol, 2004. 2(2): p. 95-108.

55. Surgery e, Capsular Contracture: A Complete Guide on Treatment Options. <https://explantsurgery.com/wp-content/uploads/2021/01/1199504301640515.79NLw6Mf78EGZWBm7c5Q_height640.jpg>.

56. Kim L, Castel N, Parsa FD. Case of late hematoma after breast augmentation. Archives of Plastic Surgery, 2018. 45(02): p. 177-179.

57. Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Deva A, Vichery K. The A, B and C’s of silicone breast implants: anaplastic large cell lymphoma, biofilm and capsular contracture. Materials, 2018. 11(12): p. 2393.

58. Hall-Findlay EJ. Discussion: The Baker Classification for Capsular Contracture in Breast Implant Surgery Is Unreliable as a Diagnostic Tool. Plast Reconstr Surg, 2020. 146(5): p. 963.

59. Mori H, Uemura N, Koga H, Okazaki M. Objective assessment of reconstructed breast hardness using a durometer. Breast Cancer, 2018. 25(1): p. 81-85.

60. Pereira Leite L, Correia Sá I, Marques M. Etiopathogenesis and treatment of breast capsular contracture. Acta Med Port, 2013. 26(6): p. 737-45.

61. Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G. Capsular contractures: a systematic review. Plastic and reconstructive surgery, 2009. 124(6): p. 1808-1819.

62. Castello MF, Lazzeri D, Silvestri A, Agostini T, Pascone C, Marcelli C, Gigliotti D, et al. Maximizing the use of precapsular space and the choice of implant type in breast augmentation mammaplasty revisions: review of 49 consecutive procedures and patient satisfaction assessment. Aesthetic plastic surgery, 2011. 35: p. 828-838.

63. Papadopoulos S, Vidovic G, Neid M, Abdallah A. Using fat grafting to treat breast implant capsular contracture. Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open, 2018. 6(11): p. e1969.

64. Wang Y, Tian J, Liu J. Suppressive Effect of Leukotriene Antagonists on Capsular Contracture in Patients Who Underwent Breast Surgery with Prosthesis: A Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg, 2020. 145(4): p. 901-911.

65. Le Louarn C, Buis J, Auclair E. Flector tissugel used to treat capsular contracture after breast augmentation surgery. Aesthetic plastic surgery, 2008. 32(3): p. 453-458.

66. Food U. and D. Administration. Updated information on leukotriene inhibitors: montelukast (marketed as Singulair), zafirlukast (marketed as Accolate), and zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR). Book Updated information on Leukotriene Inhibitors: Montelukas t (marketed as Singulair), Zafirlukast (marketed as Accolate), and Zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR), 2009.

67. Mladick RA. “No-touch” submuscular saline breast augmentation technique. Aesthetic plastic surgery, 1993. 17: p. 183-192.

68. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. Aesthetic Plastic Surgery, 2008. 32: p. 303-306.

69. Hakelius L, Ohlsén L. A clinical comparison of the tendency to capsular contracture between smooth and textured gel-filled silicone mammary implants. Plastic and reconstructive surgery, 1992. 90(2): p. 247-254.

70. Khavanin N, Jordan SW, Rambachan A, Kim JY. A systematic review of single-stage augmentation-mastopexy. Plastic and reconstructive surgery, 2014. 134(5): p. 922-931.

71. Bachour Y, Bargon CA, De Blok CJM, Ket JCF, Ritt MJPF, Niessen FB . Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: a systematic review of the literature. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2018. 71(9): p. e29-e48.

72. Adams WP, Mallucci Jr P. Breast augmentation. Plast Reconstr Surg, 2012. 130(4): p. 597e-611e.

73. Tebbetts JB. Dual Plane Breast Augmentation: Optimizing Implant-Soft-Tissue Relationships in a Wide Range of Breast Types. Plastic and Reconstructive Surgery, 2001. 107(5): p. 1255-1272.

74. Graf RM, Bernardes A, Rippel R, Araujo LRR, Damasio RCC, Auersvald A. Subfascial breast implant: a new procedure. Plastic and reconstructive surgery, 2003. 111(2): p. 904-908.

75. Brown T. Subfascial breast augmentation: is there any advantage over the submammary plane? Aesthetic plastic surgery, 2012. 36(3): p. 566-569.

76. Kyle DJ, Oikonomou A, Hill E, Bayat A. Development and functional evaluation of biomimetic silicone surfaces with hierarchical micro/nano-topographical features demonstrates favourable in vitro foreign body response of breast-derived fibroblasts. Biomaterials, 2015. 52: p. 88-102.

77. Giordano S, Peltoniemi H, Lilius P, Salmi A. Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study. Aesthet Surg J, 2013. 33(5): p. 675-80.

78. Zeplin PH, Larena-Avellanada A, Jordan M, Laske M, Schmidt K. Phosphorylcholine-coated silicone implants: effect on inflammatory response and fibrous capsule formation. Ann Plast Surg, 2010. 65(6): p. 560-4.

79. Adams WP Jr, Rios JL, Smith SJ. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study. Plast Reconstr Surg, 2006. 117(1): p. 30-6.

80. Unlu RE, Yılmaz AD, Orbay H, Can B, Tekdemir I, Sensoz O. Influence of Rifampin on Capsule Formation Around Silicone Implants in a Rat Model. Aesthetic Plastic Surgery, 2007. 31(4): p. 358-364.

81. Manav S, Ayhan MS, Deniz E, Özkoçer E, Elmas Ç, Yalinay M, Şahin E. Capsular contracture around silicone miniimplants following bacterial contamination: an in vivo comparative experimental study between textured and polyurethane implants. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2020. 73(9): p. 1747-1757.

82. Hemmingsen MN, Larsen A, Welts TK, Ørholt M, Wiberg S, Bennedsen AK, Bille C. Prophylactic treatment of breast implants with a solution of gentamicin, vancomycin and cefazolin antibiotics for women undergoing breast reconstructive surgery: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (The BREAST-AB trial). BMJ Open, 2022. 12(9): p. e058697.

83. Nahabedian M. Implant-based breast reconstruction and augmentation. U: UpToDate, Butler CE, ur. UpToDate [Internet], 2017.

84. Jewell ML, Adams Jr WP. Betadine and breast implants. Aesthetic surgery journal, 2018. 38(6): p. 623-626.

85. Moisan M, Barbeau j, Moreau S, Pelletier J, Tabrizian M, Yahia LH. Low-temperature sterilization using gas plasmas: a review of the experiments and an analysis of the inactivation mechanisms. International Journal of Pharmaceutics, 2001. 226(1): p. 1-21.

86. Giro G, Tovar N, Witek L, Marin C, Silva NR, Bonfante EA, Coelho PG. Osseointegration assessment of chairside argon-based nonthermal plasma-treated Ca-P coated dental implants. J Biomed Mater Res A, 2013. 101(1): p. 98-103.

87. Kang SH, Shutthiwanjampa C, Kim HS, Heo CY, Kim MK, Kim HK, Bae TH, et al. Optimization of oxygen plasma treatment of silicone implant surface for inhibition of capsular contracture. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2021. 97: p. 226-238.

88. Bodas D, Khan-Malek C. Hydrophilization and hydrophobic recovery of PDMS by oxygen plasma and chemical treatment—An SEM investigation. Sensors and Actuators B: Chemical, 2007. 123(1): p. 368-373.

89. Eddington DT, Puccinelli JP, Beebe DJ. Thermal aging and reduced hydrophobic recovery of polydimethylsiloxane. Sensors and Actuators B: Chemical, 2006. 114(1): p. 170-172.

90. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T, Connell T, et al. Breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: high-surface-area textured implants are associated with increased risk. Plastic and reconstructive surgery, 2017. 140(4): p. 645-654.

91. Lee JH, Ryu JY, Lee JS, Choi KY, Chung HY, Cho BC, Kim K, et al. Effect of breast silicone implant topography on bacterial attachment and growth: an in vitro study. in vivo, 2022. 36(4): p. 1703-1709.

92. Miller KE, Hontanilla B, Cabello A, Marre D, Armendariz L, Leiva J. The effect of late infection and antibiotic treatment on capsular contracture in silicone breast implants: a rat model. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2016. 69(1): p. 70-76.

93. Alarki SMKZ, Mortano H, Abdullah AI, Alkhalidi H, Alrehaili M. Early onset of capsular contracture after breast augmentation with implant: report of two cases & review of literature. Case Reports Plast Surg Hand Surg, 2022. 9(1): p. 151-157.

94. Bastos ÉM, Sabino Neto M, Garcia ÉB, Veiga GF, Han YA, Denadai R, Santos RA, et al. Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. Acta Cirúrgica Brasileira, 2012. 27: p. 01-06.

95. Jeon HJ, Kang M, Lee JS, Kang J, Kim EA, Jin HK, Bae JS, et al. Impact on capsule formation for three different types of implant surface tomography. Sci Rep, 2022. 12(1): p. 13535.

96. Huang CK, Handel N. Effects of Singulair (montelukast) treatment for capsular contracture. Aesthet Surg J, 2010. 30(3): p. 404-8.

97. Kang SH, Shutthiwanjampa J, Heo CY, Kim WS, Lee S-H, Park H. Current Approaches Including Novel Nano/Microtechniques to Reduce Silicone Implant-Induced Contracture with Adverse Immune Responses. International Journal of Molecular Sciences, 2018. 19(4): p. 1171.

98. Wong C-H, Samuel M, Tan B-K, Song K. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. Plastic and reconstructive surgery, 2006. 118(5): p. 1224-1236.

99. Brody G, Deapan D, Gill P, Epstein A, Martin S, Elatra W. T-cell non Hodgkin's anaplastic lymphoma associated with one style of breast implants. in 89th annual meeting of the American Association of Plastic Surgeons. 2010.

100. Barr S, Hill EW, Bayat A. Functional biocompatibility testing of silicone breast implants and a novel classification system based on surface roughness. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2017. 75: p. 75-81.

101. Jones P, Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Foley M, Cooter R, Adams WP Jr, et al. The Functional Influence of Breast Implant Outer Shell Morphology on Bacterial Attachment and Growth. Plastic and Reconstructive Surgery, 2018. 142(4).

102. Burkhardt BR, Fried M, Schnur PL, Tofield JJ. Capsules, infection, and intraluminal antibiotics. Plastic and reconstructive surgery, 1981. 68(1): p. 43-49.

103. Walker JN, Pinkner CL, Pinkner JS, Hultgren SJ, Myckatyn TM. The detection of bacteria and matrix proteins on clinically benign and pathologic implants. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 2019. 7(2).

104. Rieger UM, Mesina J, Kalbermatten DF, Haug M, Frey HP, Pico R, Frei R, et al. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. Br J Surg, 2013. 100(6): p. 768-74.

105. Zhao G, Liu L, Rung S, Wang Y, Ma YE, Hu C, Zhao X, et al. Biofilms and inflammation in chronic wounds. Advances in wound care, 2013. 2(7): p. 389-399.

106. Barnea Y, Hammond DC, Geffen Y, Navoz-Venezia S, Goldberg K. Plasma Activation of a Breast Implant Shell in Conjunction With Antibacterial Irrigants Enhances Antibacterial Activity. Aesthet Surg J, 2018. 38(11): p. 1188-1196

107. Walker JN, Hanson BM, Pinkner CL, Simar SR, Pinkner JS, Parikh R, Clemens MW, et al. Insights into the Microbiome of Breast Implants and Periprosthetic Tissue in Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Sci Rep, 2019. 9(1): p. 10393.

108. Mempin M, Hu H, Vickery K, Kadin ME, Prince HM, Kouttab N, Morgan JW, et al. Gram-Negative Bacterial Lipopolysaccharide Promotes Tumor Cell Proliferation in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. Cancers (Basel), 2021. 13(21).

109. Radu MA, Blidaru A. Persistent Seroma, a Threat to Implant-Based Breast Reconstruction? Chirurgia (Bucur), 2021. 116(2): p. 201-208.

110. Park K-C, Choi HJ, Chang C-H, Cohen RH, McKinley GH, Barbastathis G. Nanotextured Silica Surfaces with Robust Superhydrophobicity and Omnidirectional Broadband Supertransmissivity. ACS Nano, 2012. 6(5): p. 3789-3799.

111. Shintani H, Sakudo A, Burke P, McDonnell P. Gas plasma sterilization of microorganisms and mechanisms of action. Exp Ther Med, 2010. 1(5): p. 731-738.

112. Benčina M, Rawat N, Lakota K, Sodin-Šemrl S, Iglič A, Junkar I. Bio-Performance of Hydrothermally and Plasma-Treated Titanium: The New Generation of Vascular Stents. International Journal of Molecular Sciences, 2021. 22(21): p. 11858.

113. Benčina M, Resnik M, Starič P, Junkar I. Use of Plasma Technologies for Antibacterial Surface Properties of Metals. Molecules, 2021. 26(5): p. 1418.

114. Yasuda H, Gazicki M. Biomedical applications of plasma polymerization and plasma treatment of polymer surfaces. Biomaterials, 1982. 3(2): p. 68-77.

115. Vasilev K, Griesser SS, Griesser HJ. Antibacterial surfaces and coatings produced by plasma techniques. Plasma Processes and Polymers, 2011. 8(11): p. 1010-1023.

116. Tong SY, Davis JS, Eicherberger H, Holland TL, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev, 2015. 28(3): p. 603-61.

117. Abudukelimu A, Barberis M, Redegeld FA, Sahin N, Westerhoff HV. Predictable Irreversible Switching Between Acute and Chronic Inflammation. Frontiers in Immunology, 2018. 9.

118. Basu CB, Leong M, Hicks MJ. Acellular cadaveric dermis decreases the inflammatory response in capsule formation in reconstructive breast surgery. Plast Reconstr Surg, 2010. 126(6): p. 1842-1847.

119. Chu C-Y, Liu L, Rung S, Wang Y, Ma YE, Hu C, Zhao X et al., Modulation of foreign body reaction and macrophage phenotypes concerning microenvironment. Journal of biomedical materials research. Part A, 2019.

120. Prantl L, Pöppl N, Horvat N, Heine N, Eisenmann-Klein M. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: is serum hyaluronan a potential predictor? Aesthetic plastic surgery, 2005. 29: p. 510-518.

121. Veerappan A, Reid AC, O'Connor N, Mora R, Brazin JA, Estaphan R, Kameue T, et al. Mast cells are required for the development of renal fibrosis in the rodent unilateral ureteral obstruction model. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2012. 302(1): p. F192-F204.

122. Veerappan A, O'Connor NJ, Brazin J, Reid AC, Jung A, McGee D, Summers B, et al. Mast cells: a pivotal role in pulmonary fibrosis. DNA and cell biology, 2013. 32(4): p. 206-218.

123. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. Physiological reviews, 1997. 77(4): p. 1033-1079.

124. Brazin J, Malliaris S, Groh B, Mehrara B, Hidalgo D, Otterburn D, Silver RB, et al. Mast Cells in the Periprosthetic Breast Capsule. Aesthetic Plastic Surgery, 2014. 38(3): p. 592-601.

125. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN, et al. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-α. Nature, 1996. 381: p. 77-80.

126. Thevenot PT, Baker DW, Weng H, Sun M-W, Tang L. The pivotal role of fibrocytes and mast cells in mediating fibrotic reactions to biomaterials. Biomaterials, 2011. 32(33): p. 8394-8403.

127. Tang L, Jennings TA, Eaton JW. Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998. 9515: p. 8841-6.

128. Metz M, Magerl M, Kühl N, Valeva A, Bhakdi S, Maurer M. Mast cells determine the magnitude of bacterial toxin‐induced skin inflammation. Experimental Dermatology, 2009. 18.

129. Chan CY, St. John AL, Abraham SN. Plasticity in mast cell responses during bacterial infections. Current opinion in microbiology, 2012. 151: p. 78-84.

130. Wolfram D, Rainer C, Niederegger H, Piza H, Wick G. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. J Autoimmun, 2004. 23(1): p. 81-91.

131. Wynn T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2008. 214(2): p. 199-210.

132. Gossner J. Sonography in capsular contracture after breast augmentation: value of established criteria, new techniques and directions for research. J Ultrasound, 2017. 20(1): p. 87-89.

133. Walker JN, Poppler LH, Pinkner CL, Hultgren SJ, Myckatyn TM. Establishment and Characterization of Bacterial Infection of Breast Implants in a Murine Model. Aesthetic surgery journal, 2019.

134. Rieger UM, Pierer G, Lüscher NJ, Trampuz A. Sonication of Removed Breast Implants for Improved Detection of Subclinical Infection. Aesthetic Plastic Surgery, 2009. 33: p. 404-408.

135. Klopfleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. Journal of biomedical materials research Part A, 2017. 105(3): p. 927-940.

136. Major MR, Vong VW, Nelson ER, Longaker MT, Gurtner GC. The foreign body response: at the interface of surgery and bioengineering. Plast Reconstr Surg, 2015. 135(5): p. 1489-1498.

137. Sussman EM, Halpin MC, Muster J, Moon RT, Ratner BD. Porous implants modulate healing and induce shifts in local macrophage polarization in the foreign body reaction. Ann Biomed Eng, 2014. 42(7): p. 1508-16.

138. Dublineau I, Grandcolas L, Grison S, Baudelin C, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J. Modifications of inflammatory pathways in rat intestine following chronic ingestion of depleted uranium. Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, 2007. 982: p. 458-68.

139. Lemoinne S, Cadoret A, Rautou P-E, El Mourabit H, Ratziu V, Corpechot C, Rey C, et al. Portal myofibroblasts promote vascular remodeling underlying cirrhosis formation through the release of microparticles. Hepatology, 2015. 61(3): p. 1041-1055.

140. Rubino C, Mazzerello M, Farace F, D’Andrea F, Montella A, Fenu G, Campus GV. Ultrastructural anatomy of contracted capsules around textured implants in augmented breasts. Annals of plastic surgery, 2001. 46(2): p. 95-102.

141. Feldman EM, Kontoyiannes DP, Sharabi SE, Lee EI, Kaufman Y, Heller R. Breast Implant Infections: Is Cefazolin Enough? Plastic and Reconstructive Surgery, 2010. 126: p. 779-785.

142. Bazaka K, Jacob MV, Chrzanowski W, Ostrikov KK. Anti-bacterial surfaces: natural agents, mechanisms of action, and plasma surface modification. RSC Advances, 2015. 5: p. 48739-48759.