

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**KLOROJENİK ASİDİN SİLİKON İMPLANT ÇEVRESİNDE OLUŞAN
KAPSÜL KONTRAKTÜRÜNE ETKİSİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK RAT MODELİNDE GÖSTERİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeynep Şeyma BOSTAN

TRABZON - 2024

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**KLOROJENİK ASİDİN SİLİKON İMPLANT ÇEVRESİNDE OLUŞAN
KAPSÜL KONTRAKTÜRÜNE ETKİSİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK RAT MODELİNDE GÖSTERİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeynep Şeyma BOSTAN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU**

TRABZON - 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca beni destekleyen, yol gösteren ve emeği geçen herkese içtenlikle teşekkür etmek istiyorum.

Öncelikle, tez çalışmam boyunca bana rehberlik eden, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Verdikleri destek ve sağladıkları değerli geri bildirimler sayesinde bu çalışmayı tamamlayabildim.

Plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi uzmanlığı eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her türlü sorumu sabırla yanıtlayan ve akademik gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Ümit Naci KARAÇAL ve sayın Prof. Dr. Muhammet URALOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezin tamamlanmasında büyük katkıları bulunan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Şafak ERSÖZ hocama da emekleri için teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezimin hazırlanışı aşamasında ve sonrasında benimle tecrübelerini paylaşan ve abilik yapan her başım sıkıştığında kapısını çaldığım Doç. Dr. Ayhan VURMAZ'a da teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber çalıştığımız asistan abilerim, kardeşlerim ve ekip arkadaşlarıma da minnettarım. Araştırmalarım sırasında gösterdikleri işbirliği ve destek, bu süreci daha verimli ve keyifli hale getirdi. Onlarla birlikte çalışmak büyük bir ayrıcalıktı.

Ailem ise her zaman olduğu gibi bu süreçte de yanımdaydı. Tüm eğitim hayatım boyunca gece gündüz desteklerini asla esirgemeyen annem Hatice AKÇA ile babam Recep AKÇA'ya bana gösterdikleri sabır, sevgi ve destek için teşekkür ederim. Onların inancı ve teşviki, zorlu anlarda motivasyonumu korumama yardımcı oldu. Tez sürecinde karşılaştığım stres ve zorluklarla başa çıkmamda büyük rol oynayan ve her zaman moral verip neşelendiren kardeşlerim Dr. Ayşe AKÇA ile Emre AKÇA'ya teşekkür ederim.

Son olarak, sevgili eşim Dr. Serdar Alparslan BOSTAN'a özel bir teşekkür borçluyum. Tez çalışmam süresince gösterdiği anlayış, sabır ve sürekli desteği

sayesinde bu zorlu süreci aşabildim. Onun varlığı, bu yolculuğu çok daha anlamlı ve katlanılabilir kıldı.

Bu çalışma, bahsi geçen tüm bu kişilerin katkıları ve destekleri sayesinde tamamlanabilmiştir. Hepsine en derin teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,

Dr. Zeynep Şeyma BOSTAN



ÖZET

KLOROJENİK ASİDİN SİLİKON İMPLANT ÇEVRESİNDE OLUŞAN KAPSÜL KONTRAKTÜRÜNE ETKİSİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK RAT MODELİNDE GÖSTERİLMESİ

Giriş: Biyomateriyaller, yaralanma, hastalık veya diğer patolojik durumlar sonrasında doku veya organın işlevini geri kazanması ve iyileşmesini kolaylaştırmak için tıpta önemli bir rol oynamaktadır. İmplantlar, estetik cerrahi uygulamalarında yüz iskeletinin görünümünü yeniden şekillendirmek ve vücudun herhangi bir yerindeki yumuşak doku veya bölgenin hacmini arttırmak için de kullanılabilir. Silikon meme implantları, estetik amaçlı meme büyütme veya kanser sonrası meme rekonstrüksiyonu için 50 yılı aşkın süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. Kapsül kontraktürü meme implant cerrahisinin en sık görülen komplikasyonudur. Kapsül kontraktürünün kollajen üretimi ile fibrozis sonucu oldukça sert ve ağrılı memelere neden olan inflamatuvar bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar kökenine ilişkin genel bir fikir birliği olsa da inflamatuvar kaskadı etkileyen tetikleyiciler çok faktörlü olmaktadır, bu nedenle kimlerde kontraktür gelişeceğini tahmin etmek zorlaşmaktadır.

Çalışmamızda kullanılan klorojenik asidin antioksidan, anti-inflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antimutajenik, antikanser, immünmodülatör gibi pek çok farmakolojik özelliği bulunmaktadır. Pek çok araştırmacı tarafından on yılı aşkın bir süredir yürütülen çok sayıda deneysel çalışmada, klorojenik asidin fibrozisle ilerleyen kronik hastalıkların (karaciğer fibrozisi, akciğer fibrozisi, kardiyak fibrozis, böbrek fibrozisi gibi) tedavisine yönelik önemli etkileri ortaya koyulmuştur.

Amaç: Klorojenik asidin anti-inflamatuvar, antioksidan gibi özelliklerinden yola çıkılarak silikon implant çevresindeki fibrozis ve kontraksiyonun azaltılmasına yönelik etkilerinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Toplamda 24 rat 8'erli olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Düz yüzeye sahip silikon blok ratların sırtlarına subkutan plana yerleştirildi, bir gruba klorojenik asit verilmeden 60 gün boyunca takip edilirken diğer bir gruba lokal yolla diğerine ise intraperitoneal yolla klorojenik asit 0., 7., 21., 28., 35., ve 42. günlerde enjekte edilerek 60 gün boyunca gruplar takip edildi. 60 gün sonunda silikon blok etrafındaki kapsül alınarak histopatolojik ve immünohistokimyasal incelendi.

Bulgular: Histopatolojik olarak klorojenik asidin intraperitoneal ve lokal olarak uygulandığı gruplarda kapsül kalınlığında ve inflamatuvar hücre yoğunluğunda azalma gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışma sonucunda, klorojenik asidin lokal ve intraperitoneal yolla uygulandığında ratlarda silikon implant çevresinde oluşan fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Bu yönden, klorojenik asidin kapsül kontraktürü için yeni bir anti-fibrotik ajan olabileceğine yönelik literatür bilgisi güçlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kapsül Kontraktürü, Silikon, İmplant, Klorojenik Asit, Fibrozis.

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMICAL AND HISTOPATHOLOGIC DEMONSTRATION OF THE EFFECT OF CHLOROGENIC ACID ON CAPSULAR CONTRACTURE AROUND SILICONE IMPLANTS IN A RAT MODEL

Introduction: Biomaterials play an important role in medicine to facilitate the recovery of tissue or organ function and healing after injury, disease or other pathological conditions. Implants can also be used in aesthetic surgery applications to reshape the appearance of the facial skeleton and to increase the volume of soft tissue or area anywhere in the body. Silicone breast implants have been widely used for over 50 years for aesthetic breast augmentation or breast reconstruction after cancer. Capsular contracture is the most common complication of breast implant surgery. Capsular contracture is thought to be an inflammatory reaction resulting from collagen production and fibrosis leading to very hard and painful breasts. Although there is a general consensus on the inflammatory origin, the triggers affecting the inflammatory cascade are multifactorial, making it difficult to predict who will develop contracture.

Chlorogenic acid used in our study has many pharmacological properties such as antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, antimutagenic, anticancer, immunomodulator. Numerous experimental studies conducted by many researchers for more than a decade have demonstrated significant effects of chlorogenic acid for the treatment of chronic diseases progressing with fibrosis (such as liver fibrosis, lung fibrosis, cardiac fibrosis, renal fibrosis).

Aim: To investigate the effects of chlorogenic acid on the reduction of fibrosis and contraction around silicone implants based on its anti-inflammatory and antioxidant properties.

Materials and Methods: A total of 24 rats were divided into 3 groups of 8 rats each. The silicone block with a smooth surface was placed subcutaneously on the backs of the rats, one group was followed for 60 days without chlorogenic acid, one group was injected locally and the other group was injected intraperitoneally with chlorogenic acid on days 0, 7, 21, 28, 35, and 42 and the groups were followed for 60 days. At the end of 60 days, the capsule around the silicone block was removed and sent for histopathological and immunohistochemical examination.

Results: Histopathologically, a decrease in capsule thickness and inflammatory cell density was observed in the groups in which chlorogenic acid was administered intraperitoneally and locally.

Conclusions: As a result of the study, chlorogenic acid was shown to reduce fibrosis around silicone implants in rats when administered locally and intraperitoneally. In this respect, the literature information that chlorogenic acid may be a new anti-fibrotic agent has been strengthened.

Key Words: Capsular Contracture, Silicone, Implant, Chlorogenic Acid, Fibrosis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	III
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tıbbi İmplantlar	3
2.1.1. İmplant Materyalleri.....	3
2.1.1.1. İmplant Dolgusu: Silikon	4
2.2. Meme Büyütme Amaçlı Kullanılan İmplantlar	7
2.2.1. Salin İmplantlar	9
2.2.2. Silikon İmplantlar.....	9
2.3. Kapsül Kontraktürü.....	11
2.3.1. Kapsül Oluşumu.....	11
2.3.2. Kapsül Kontraktürünün Hücresel ve Moleküler Yapısı	12
2.3.3. Kapsüler Kontraktürün Etiyolojisi	15
2.3.4. Sınıflandırma ve Ölçme Yöntemleri	17
2.3.5. Önlenmesi	18
2.3.6. Tedavisi	18
2.3.7. Kapsül Kontraktür Histolojisi	20
3. Klorojenik ASİT	22
3.1. Genel Özellikleri	22
3.2. Klorojenik Asidin Kaynakları ve Kimyasal Formülü	22
3.3. Klorojenik Asidin Farmakokinetiği	23
3.4. Klorojenik Asidin Etki Mekanizması	24
3.4.1. Klorojenik Asidin Fibrozis Üzerindeki Etkileri.....	25
3.4.2. Klorojenik Asidin Antioksidant Etkisi	26
3.4.3. Klorojenik Asidin Antiinflamatuvar Etkisi	26

4. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması	28
4.2. Deney Prosedürü	29
4.3. Deneyin Hazırlanışı.....	29
4.3.1. Silikonların Hazırlanışı.....	29
4.3.2. Anestezi Uygulanması.....	29
4.3.3. Cerrahi Prosedür.....	30
4.3.4. Deneyin Sonlandırılması	33
4.4. Kapsül Kontraktürünün Değerlendirilmesi	33
4.4.1. Makroskopik İnceleme	33
4.4.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	34
4.5. İstatistiksel Değerlendirme	34
5. BULGULAR	35
5.1. Makroskopik İnceleme	35
5.2. Mikroskopik İnceleme.....	35
5.2.1. Histopatolojik Değerlendirme	35
5.2.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	40
5.3. İstatistiksel Bulgular	41
5.3.1. Histopatolojik Bulgular	43
5.3.1.1. İnflamasyon Yoğunluğu.....	43
5.3.1.2. Kapsül Kalınlığı.....	44
5.3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	45
5.3.2.1. Alfa-SMA Antikoru Dağılımı	45
5.3.2.2. TGF-Beta 1 Antikoru Dağılımı.....	46
6. TARTIŞMA.....	48
7. SONUÇ	57
8. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
cm	: Santimetre
gr	: Gram
lt	: Litre
mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre
ADM	: Aselüler dermal matris
ALFA-SMA	: Alfa düz kas aktini
BMP-7	: Kemik morfogenetik protein-7
CGA	: Klorojenik asit
CQA	: Kafeoilkinik asit
E. COLİ	: Escherichia coli
ECM	: Ekstrasellüler matris
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
H&E	: Hemotoksilen eozin
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HSP60	: Isı şok proteini 60
IFN-γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
IP	: İntraperitoneal grup
JAT/STAT	: Janus kinaz/sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri
KG	: Kontrol grubu
LG	: Lokal grubu
M1	: Makrofaj 1
M2	: Makrofaj 2
MAPK	: Mitojenle aktifleşen protein kinaz
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MIP1β	: Makrofaj inflamatuvar protein-1 Beta
MyD88	: Miyeloid farklılaşması birincil yanıtı 88
NFE2L2	: Nükleer Faktör [Eritroid türevi 2] benzeri 2
NLRP3	: Pirin alanı içeren nod benzeri reseptör 3

NO	: Nitrik oksit
NOS2 / iNOS	: Nitrik oksit sentaz
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PDMS	: Polidimetilsiloksan
PGE	: Prostaglandin
PMN	: Polimorfonükleer hücre
PNL	: Polimorfonükleer lökositler
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
SD	: Standart sapma
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü β
Th	: T yardımcı hücre
TLR4	: Toll benzeri reseptör 4
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
UE	: Elastografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VWF	: von Willebrand faktör
YCDH	: Yabancı cisim dev hücreleri
YCR	: Yabancı cisim reaksiyonu

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması.....	28
Tablo 2. Hücre Değerlendirmesinde Kullanılan Histopatolojik Skolama Tablosu.....	41
Tablo 3. Kontrol Grubunun Histopatolojik Skolama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi	42
Tablo 4. Lokal Grubunun Histopatolojik Skolama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi	42
Tablo 5. İntraperitoneal Grubunun Histopatolojik Skolama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi	42
Tablo 6. Gruplar Arası İnflamatuvar Hücre Yoğunluğunun Değerlendirilmesi, Pearson Chi Square Testi	43
Tablo 7. Gruplar Arası Histopatolojik Kapsül Kalınlığının Değerlendirilmesi, Kruskal-Wallis Testi	44
Tablo 8. Gruplar Arası Alfa-SMA Değerlendirilmesi, Pearson Chi Square Testi	45
Tablo 9. Gruplar Arası TGF-Beta 1 Değerlendirilmesi, Pearson Chi Square Testi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Silikon İmplant Yüzey Özellikleri.....	5
Şekil 2. Silikon Elastomer Matriks	7
Şekil 3. Sol Orijinal Sunumu; Sağ Pangman Ivalon Süngeri	8
Şekil 4. İlk Cronin-Gerow Silikon İmplantı, 1964.....	8
Şekil 5. Silikon Meme İmplantlarının Tarihsel Gelişimi, RFID: Radyon Frekans Tanımlama	11
Şekil 6. Kapsül Oluşum Aşamaları	14
Şekil 7. Histolojik Olarak Fibröz Kapsül Üç Tabakadan Oluşur; Makrofajlar ve Fibroblastlar Tarafından Oluşturulan Silikon Yüzeye Bitişik İç Katman, İnternal Vasküler Desteği İçeren Gevşek Bağ Dokusu Katmanı ve Yoğun Bağ Dokudan Oluşan Dış Tabaka	20
Şekil 8. Kapsül Kontraktürünün Klinik Sınıflandırması (Baker Skoru) ve Histolojik Sınıflandırması (Wilflingseder Skoru)	21
Şekil 9. Klorojenik Asit (5-O-caffeoylquinic acid; 5-CQA)'nın Kimyasal Yapısı	23
Şekil 10. 5-CQA'nın Altında Yatan Moleküler Mekanizmalar	24
Şekil 11. Klorojenik Asidin Fibrozis Üzerinde Mekanik Etkileri ve Sinyal Yolakları.....	26
Şekil 12. Kafeik ve Klorojenik Asitlerin Antiinflamatuvar Etki Mekanizması	27
Şekil 13. 1x1x0,2 cm Boyutlarında Steril Silikon Materyal.....	30
Şekil 14. Rat Sirtında Açılacak Poşun Preop Görünümü	30
Şekil 15. Sterilizasyon ve Örtünme	31
Şekil 16. Sırtta Açılan İnsizyon Sonrası Silikon Materyalin Yerleştirilmesi	31
Şekil 17. Grup 3 İçin Poşun İçine Klorojenik Asit Enjeksiyonu	32
Şekil 18. Poşun İçine Klorojenik Asit Enjeksiyonu Sonrası İnsizyon Yerinin Onarımı	32
Şekil 19. Grup 2 İçin İntraperitoneal Enjeksiyon	33
Şekil 20. Kontrol grubunda kapsülün incelenmesi	35
Şekil 21. Kapsül ve Perikapsüler Gevşek Bağ Doku, H&E 100X.....	36
Şekil 22. Kontrol Grubunun 20x Büyütmede Kapsül Kalınlığının Gösterilmesi, H&E, 20X.....	36
Şekil 23. Lokal Grubunun 40x Büyütmede Kapsül Kalınlığının Gösterilmesi, H&E,40X	37
Şekil 24. İntraperitoneal Grubunun 20x Büyütmede Kapsül Kalınlığı, H&E,20X	37

Şekil 25.	İntraperitoneal Grupta Kanama ve Neovaskülarizasyon (Siyah Kareler), H&E 20X.....	38
Şekil 26.	İntraperitoneal Grupta Kanama, Neovaskülarizasyon (Siyah Kareler) ile PNL (Siyah Daireler), H&E 40X.....	38
Şekil 27.	Lokal Grubunda Hemosiderin Pigmenti (Kırmızı Daireler), Hemosiderin Yüklü Histiyosit (Yeşil Daire), Kanama Alanları ve Neovaskülarizasyon (Siyah Kareler), PNL (Siyah Dairler) ile Kapsülde Lenfosit (Mavi Daireler), H&E 40X.....	39
Şekil 28.	Kontrol Grubunda Kapsülde Yoğun fibroblastlar (Siyah Üçgenler), H&E 100X	39
Şekil 29.	a) Kontrol Grubunda Kapsülde Aktin Pozitif Alfa-SMA Antikor Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X b) Lokal Grubunda Kapsülde Aktin Pozitif Alfa-SMA Antikor Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X c) İntraperitoneal Grup Kapsülde Aktin Pozitif Alfa-SMA Antikor Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X.....	40
Şekil 30.	a) Kontrol Grubunda Kapsül Dış Yüzeyde ve Kapsül İçinde TGF- β 1 Antikor Pozitif Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X b) Lokal Grubunda Kapsül Yüzeyünde TGF- β 1 Antikor Pozitif Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X c) İntraperitoneal Grup Kapsül Yüzeyinde TGF- β 1 Antikor Pozitif Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X.....	41
Şekil 31.	İnflamasyon Yoğunluğunun Gruplara Göre Dağılımı	43
Şekil 32.	Histopatolojik Olarak Kapsül Kalınlığının Gruplara Göre Dağılım	44
Şekil 33.	Alfa-SMA Antikoru Gruplara Göre Dağılımı	46
Şekil 34.	TGF-Beta 1 Antikoru Gruplara Göre Dağılımı	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1960'ların başlarından bu yana meme implantlarının geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte, milyonlarca kadın meme asimetrisini düzeltmek veya iyileştirmek amacıyla implantların kullanıldığı meme büyütme cerrahisi geçirdiği gibi, meme kanseri riski veya tanısı nedeniyle profilaktik veya küratif mastektomi sonrasında memelerin normal görünümünü yeniden sağlamak için de meme implantlarının kullanıldığı rekonstrüktif cerrahiler geçirmişlerdir(1).

İnsan vücuduna meme implantı yerleştirildiğinde, bağışıklık sistemi implantı yabancı bir cisim olarak tanır ve buna tepki olarak ince bir fibröz kapsül oluşturarak implantı çevreleyen dokulardan izole etmeye çalışır. Bu kapsül, başlangıçta implantın yerleştirildiği bölgeyi korumak için bir savunma mekanizması olarak hizmet eder. Ancak, zamanla kapsül, bazı durumlarda kalınlaşabilir ve sertleşebilir, kapsüller kontraktüre yol açabilir. Kapsül kontraktürü, meme implantı kullanan kadınların %2,8 ila %20,4'ünü etkileyen bir komplikasyondur ve kronik ağrı ile meme deformasyonu da kapsüller kontraktürün yaygın sonuçları arasındadır(2,3). Kapsül kontraktür şiddetini derecelendirmek için 1978 yılında Baker ilk kez kapsül kontraktürünün klinik sınıflandırmasını ortaya koymuştur (4). Grade I meme yumuşak ve doğal görünümde iken Grade IV memede ise sertlik ve distorsiyon bulunmaktadır. Grade III- IV kapsülün tedavisi cerrahi olarak implantın değiştirilmesi ve kapsülün çıkarılmasıdır. Kapsülotomi, kapsüloktemi, cerrahi düzlem değişikliği, asellüler dermal matriks kullanımı gibi tedavi seçenekleri de tartışılmaktadır(5). Kapsül kontraktürünün etiyolojisi net belirlenememiştir ancak enfeksiyon, radyoterapi, implantın yüzey dokusu ve silikon sızıntısı gibi birçok klinik risk faktörünün kapsül kontraktürüne neden olduğu öne sürülmüştür (6). Önleyici stratejiler geliştirmek için devam eden immün reaksiyon sırasında implant kapsülünde meydana gelen histolojik değişiklikleri ve bunların klinik risk faktörleriyle nasıl ilişkili olduğunu anlamak önemlidir. Kontraktürü önlemek için travmayı en aza indirerek diseksiyon yapmak, cerrahi saha temizliğine önem vermek, implant yerleştirmeden önce eldiven değiştirmek, aseptik implant yerleştirme gibi önleyici tedbirler alınmalıdır (7).

Bu çalışmada, silikon implant yerleştirilmesinden sonra implant çevresindeki kapsüller kontraktürü önleme veya fibrozisin etkilerini azaltmak için klorojenik asit

kullanıldı. Klorojenik asit, kahve, çay ve bazı diğ er bitkisel kaynaklarda yüksek miktarda bulunan fenolik bir bileşiktir. Çalışmalarda klorojenik asidin antioksidan, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antiviral, antimutajenik, antikanser, immünmodülatör, anti-fibrotik gibi pek çok farmakolojik özelliği bulunmuştur (8,9). Pek çok araştırmacı tarafından on yılı aşkın bir süredir yürütülen çok sayıda deneysel çalışmada, klorojenik asidin fibrozisle ilerleyen kronik hastalıkların(karaciğer fibrozisi, akciğer fibrozisi, kardiyak fibrozis, böbrek fibrozisi gibi) tedavisine yönelik önemli etkileri ortaya koyulmuştur (10).Klorojenik asit, miR-21 ile düzenlenen TGF-β1/Smad7 sinyal yolunun in vivo ve in vitro düzenlenmesi yoluyla karaciğer fibrozunu baskılama yeteneğine sahiptir, bu da klorojenik asidin bir fibröz karşıtı ajan olabileceğini düşündürmektedir (11).

Kapsül kontraktürüne ilişkin literatürde son yıllarda çok sayıda hem deneysel hem de klinik çalışmalar yapılmaktadır. Klorojenik asidin kapsül fibrozisine etkisini gösteren bir çalışma ise mevcut değildir.

Klorojenik asidin anti-inflamatuar, antioksidan ve antifibrotik etkileri ile silikon implant etrafındaki kapsül kontraktürünü azaltması beklenmektedir. Çalışmanın bulguları işığında, klorojenik asidin kapsül çevresindeki fibröz oluşumuna etkisi gözlenecek olup gelecekteki çalışmalar için klinik uygulamalara yardımcı olması düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tıbbi İmplantlar

2.1.1. İmplant Materyalleri

İmplantlar genellikle eksik veya hasar görmüş biyolojik yapıları değiştirmek, desteklemek veya güçlendirmek amacıyla kullanılan materyallerdir(12). Biyomateriyaller, yaralanma, hastalık veya diğer patolojik durumlar sonrasında doku veya organın işlevini geri kazanması ve iyileşmesini kolaylaştırmak için tıpta önemli bir rol oynamaktadır. Biyomateriyaller doğal veya sentetik olabilirler, tıbbi klinik uygulamalarda hasarlı dokuyu onarmak, biyolojik işlevini desteklemek, geliştirmek veya değiştirmek için kullanılabilirler (13).

Protez, vücuttaki belirli bir dokuyu veya doku grubunu desteklemek, büyütme veya değiştirmek için kullanılan biyomateriyallerin veya maddelerin bir alt kümesidir. Rekonstrüksiyon için yeterli otolog materyalin bulunmaması, sentetik bileşiklerin kullanımını gerektirebilir. Bir implant, özellikle titanyum gibi biyouyumlu malzemelerden yapılan internal fiksasyon cihazları, otolog dokunun rekonstrüktif yeteneklerini destekleyebilir ve geliştirebilir. Örneğin, bir kemik kırığı durumunda, titanyum plaklar ve vidalar gibi internal fiksasyon cihazları, kırık kemik parçalarını sabitleyerek doğal kemik iyileşme sürecini destekler (14).

Hasarlı veya eksik vücut yapılarının uygun şekilde rekonstrüksiyonu, tıbbın varoluşundan beri yapılan bir uygulamadır. Tıbbi implantlar en az 2000 yıldır kullanılmakta olup bazı tarihçiler sütür kullanımının izini 32.000 yıl öncesine kadar takip etmektedir(15). Altı bin beş yüz yıllık Neolitik çene kemiklerinde balmumundan yapılmış diş dolguları bulunmuştur. Yine antik Mısır'da mineraller ile karıştırılan balıdan oluşmuş dolgu maddelerinin dişi sabitlemek veya ağrıyı azaltmak için kullanıldığı tesbit edilmiştir(16). Peru'da milattan önce 3000 yıllarında trepanasyon defisitlerinin altından, gümüşe, deniz kabuklarına kadar çeşitli malzemelerle doldurulduğu tespit edilmiştir (17).

İmplantlar, estetik cerrahi uygulamalarında yüz iskeletinin görünümünü yeniden şekillendirmek ve vücudun herhangi bir yerindeki yumuşak doku veya bölgenin hacmini arttırmak için de kullanılabilir. İdeal bir implant doku büyümesine izin vermeli, alerjik ve kanserojen olmamalı, sterilize edilebilmeli, yabancı cisim reaksiyonu en aza indirgenebilmeli, düşük maliyetli olmalı, mekanik strese karşı yüksek toleransı olan bir yapıda olmalı, kolay adapte edilebilir olmalı ve ekonomik olmalıdır (18).

Kimyasal içeriklerine göre implant materyalleri

Metaller

- Paslanmaz çelik
- Titanyum
- Altın
- Platin

Seramik

- Hidroksiapatit
- Trikalsiyum fosfat
- Kalsiyum fosfat çimentosu

Polimerler

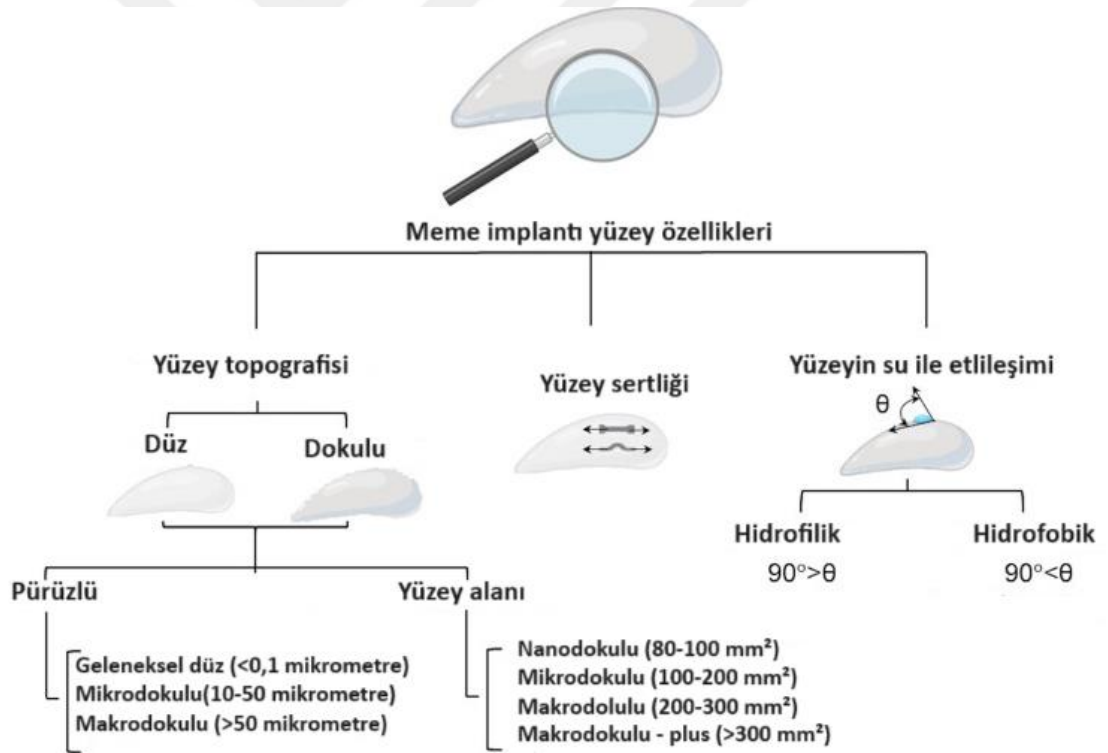
- Polyester
- Polietilen
- Polimetil metakrilat
- Polipropilen
- Genişletilmiş politetrafloroetilen
- Poliüretan üre
- Silikon
- Biyobozunur polimerler

2.1.1.1. İmplant Dolgusu: Silikon

Meme implantları meme büyütme cerrahisinde, kanser cerrahisi veya yaralanma sonrası meme rekonstrüksiyonunda kullanılırlar. İmplantlar silikon jel veya

salin ile doldurulmaları bakımından farklılık gösterirler. Salin ve silikon meme implantlarının her ikisinde de dış silikon kabuğu vardır(19).

Silikon meme implantları 80 ila 800 cc volüme sahip kalınlığı 0,075 ila 0,75 mm arasında olan kauçuk benzeri silikon elastomer bir zarftan oluşurlar(19).Elastomer, yoğun çapraz bağlı yüksek moleküler ağırlıklı bileşenlerden oluşurken jel düşük moleküler ağırlıklı sıvı silikon ile yüksek molekül ağırlıklı çeşitli bileşenlerden oluşan bir karışımdır(19).İlk nesil implantların jel içeriği daha kalınken dört ve beşinci nesil implantlarda jelin kohezivliği arttırılarak anatomik şekilli implantların oluşturulmasına olanak sağlandı(20,21).İmplant pürüzsüz yuvarlak veya anatomik şekilli yüksek/düşük profilli olabildiği gibi mikro/makro pürüzlü (textured) poliüretan ile kaplı da olabilir(21).



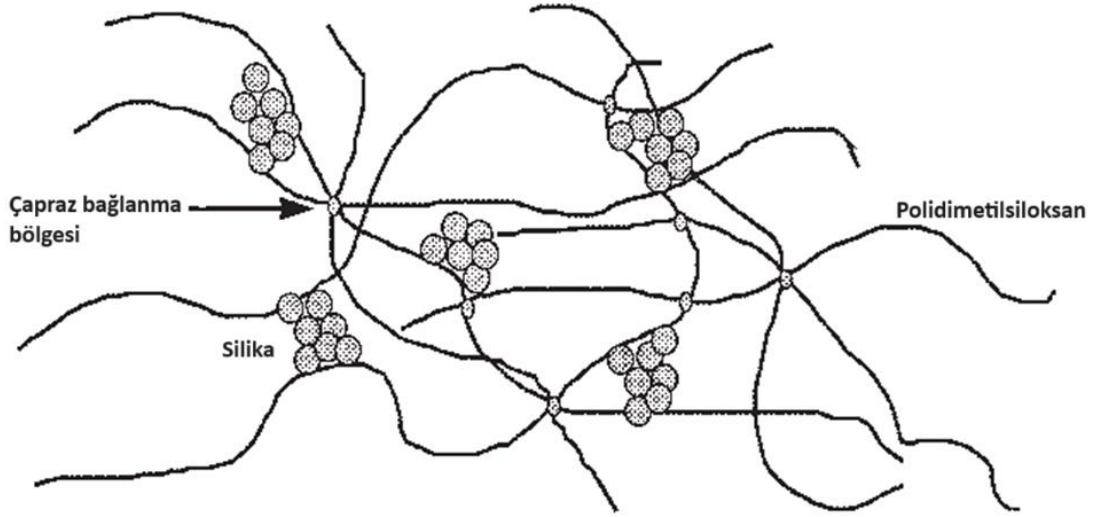
Şekil 1. Silikon İmplant Yüzey Özellikleri (22)

Silikon, bir organo polimer olan polydimetilsiloksandan (PDMS) oluşur . Silikonun organik CH₃ grupları ile kaplanmış inorganik bir ~ Si - - O - - Si ~ omurgası vardır.Tekrarlayan silikon-oksijen bağları dimetilsiloksanı oluşturur. Silikon

polimerlerinin temel yapısı tekrarlayan dimetilsiloksan birimlerinin düz zincirlerinden oluşmaktadır. İnorganik omurganın silikonun biyouyumluluğunda temel bir faktör olduğu düşünülmektedir. Böyle bir inorganik yapı, canlı organik sistemler tarafından metabolize edilemediğinden vücut sıvıları ile silikon implant arasındaki kimyasal reaksiyon olasılığını en aza indirerek silikonun inertliğine katkıda bulunur. Silikon biyolojik olarak inerttir, vücutta çözünmez ve toksik değildir. Silikonun mekanik özellikleri, viskozitesi, polimerin uzunluğunun ve moleküler ağırlığının değiştirilmesiyle değiştirilir(23,24).

PDMS zincirlerinin çapraz bağlanması klinik olarak oldukça yararlı stabil formda, kohesiv implantlar oluşturmaktadır. Polimerik zincir oksijenin yanında metil grupları gibi başka organik gruplarla ile de bağ kurabilir. Zincir boyunca metil gruplarının yerine fenil, vinil gibi başka gruplar da eklenebilir. Bu inorganik ana yapıya bağlanmış organik yapıların simültane varlığı silikona has özellikler oluşturmakta, sıvı, emülsiyon, bileşik, reçine veya elastomer halde çok sayıda farklı uygulamada ve alanda kullanımını mümkün kılmaktadır. Havacılıkta düşük ve yüksek sıcaklıklardaki performansı sebebiyle kullanılırken, elektronikte izolasyon amaçlı kullanılır, yüksek biyouyumluluğu sayesinde kişisel bakım ürünlerinde, farmakolojide ve pek çok medikal cihazda kullanımı mevcuttur. Tıbbi alanda birçok farklı uzmanlık alanında yaygın olarak kullanılan bir malzemedir ve katater, şant, dren, tüp, kanül, estetik implant gibi binlerce tıbbi ürünün bileşeni olarak kullanılır. PDMS'nin kısa polimer zincirleri, düşük viskoziteli sıvı silikon formunu oluşturur (18,23). Sıvı silikon, yumuşak doku dolgusu olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ancak ülserasyon, selülit, apseler, yabancı cisim migrasyonu ve granülomlar gibi çeşitli olumsuz etkilere neden olabilmektedir(25).

Dimetil sülfoksitin daha uzun zincirler halinde polimerizasyonu, implantlar için silikon jellerin oluşturulmasında kullanılır. Silikon implantlar gözenekli olmadığından çevresinde kapsül oluşur. Bu yabancı cisim reaksiyonu, silikon implantların uzun vadede fibrozis ile birlikte kapsül kontraktürü ile çevre dokuların kontraktürüne, estetik görünümde bozulmaya ve ağrıya neden olabilmektedir(18).



Şekil 2. Silikon Elastomer Matriks (23)

Silikon implantlardan 40 yılı aşkın süredir estetik ve rekonstrüktif cerrahide yararlanılmaktadır. Silikon implantlar çoğunlukla meme, skrotum, çene, yanak ve kalça gibi dokularda estetik iyileşme veya konjenital deformiteleri kapatmak için kullanılmaktadır (23).

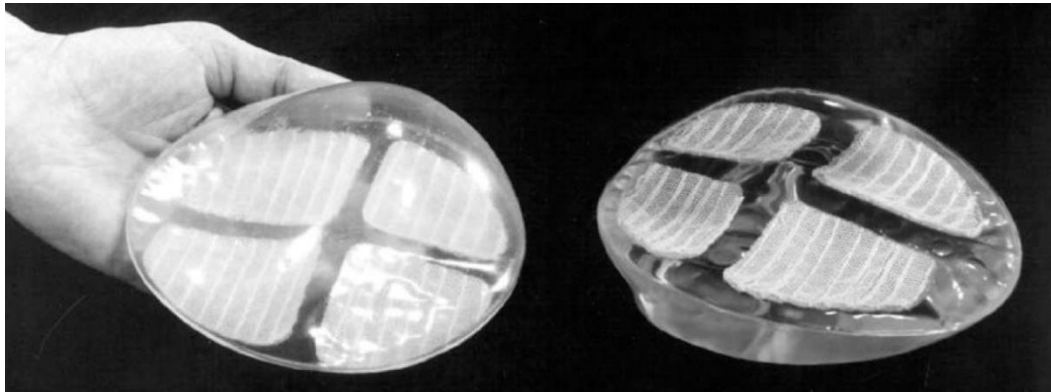
2.2. Meme Büyütme Amaçlı Kullanılan İmplantlar

Meme büyütme cerrahisi yaklaşık 100 yıldır yapılan bir cerrahidir. 1895'te Czerny fibroadenom eksizyonu takiben parsiyel mastektomi sonucu meme dokusunda oluşan defektif alanı kapatmak için karından memeye lipom transfer ederek ilk başarılı meme büyütmeyi gerçekleştirdi (26). 1930 yılında Alman cerrah Paul Schwarzmann, meme büyütme ameliyatları için cam topların kullanımını önermiştir. Ancak, bu dönemde kullanılan cam topların sonuçları genellikle istenmeyen görünümlü, sert ve doğal olmayan göğüsler yarattığı için bu malzemenin kullanımı terkedilmiştir (23). 1951 yılına gelindiğinde Pangman tarafından tanıtılan formaldehitin hidroksil gruplarının %80'inin sülfürik asit varlığında polivinil alkol ile reaksiyona girmesinden oluşan Ivalon süngeri tarihe ilk meme protezi implantı olarak geçmiştir (23,27). Ivalon süngeri uygulanan hastaların 12 aylık takibi sonucunda süngerde büzüşme ve memede kapsül kontraktürüne bağlı sertleşme görülmüştür (19). Aynı dönemlerde ayrıca teflon da (politetrafloroetilen) kullanılmış fakat hastalarda lokal doku reaksiyonları, sertlik,

memede şekil bozukluğu ve ciddi rahatsızlıklar gelişmesi nedeniyle bu materyallerden de vazgeçilmiştir. Balmumu, vazelin, parafin gibi semi-solid veya solid maddeler meme parankimine augmentasyon amaçlı enjekte edilmiş olup Uchida ilk sıvı silikon jelini 1961 yılında memeye enjekte etmiştir(28).Kronik inflamasyon, drenaj, granülom, nekroz gibi komplikasyonlar nedeniyle bu uygulamaların devamı gelmemiştir(28).İlk silikon jel meme implantları ise Cronin ve Gerow tarafından 1961 yılında bulunmuş olup ilk çift silikon meme implantı 1962 yılında yerleştirilmiştir(29).Kalın bir silikon kabuk içinde yer alan viskoz bir jelden oluşan ilk implantlar ilerleyen dönemlerde teknik modifikasyonlara uğrayarak salin solüsyonu veya silikon jelden oluşan stabil bir dolgu malzemesiyle doldurulmuştur (30).



Şekil 3. Sol Orijinal Sunumu; Sağ Pangman Ivalon Sünger (19)



Şekil 4. İlk Cronin-Gerow Silikon İmplantı, 1964 (23)

Silikon implantlar klasik olarak salin ve jel dolgulu implantlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Her iki tip protez de silikon bir dış kabuğa sahiptir ancak boyut, kabuk kalınlığı, yüzey dokusu ve şekli (kontur) bakımından farklılıklar göstermektedir (28).

2.2.1. Salin İmplantlar

İlk şişirilebilir göğüs implantının patenti 1964 yılında Fransa'da bir mühendis olan Jacques B. de la Cour tarafından alınmıştır. Bu implant, "L'Interplaste" adı altında üretilmiş ve ticarileştirilmiştir. Ancak, Arion adıyla da bilinmektedir. Şişirilebilir göğüs implantlarının geliştirilmesindeki ana etkenlerden biri, küçük insizyonlarla meme büyütme ameliyatlarının gerçekleştirilebilmesiydi. İmplant küçük bir insizyondan cebe yerleştirilip sonradan şişirilebiliyordu. Salin dolgulu meme implantları, bazı avantajlara sahip olsa da, bazı potansiyel sorunları da beraberinde getirdi. Palpasyonda visköz meme dokusu yerine daha akışkan bir meme hissiyatı vermesi, hacimsel olarak yetersiz doldurma veya aşırı doldurma ile gelen şekil bozukları ve sertlik gibi kendine has sorunları mevcuttur (30).

2.2.2. Silikon İmplantlar

Bilinen ilk modern göğüs implantı 1961 yılında geliştirilip 1963 yılında piyasaya sürüldü (29,31). O zamandan günümüze boyut, kıvam, anatomik özellikleri bakımından pek çok modifikasyona uğradı. Tüm implantlarda ortak nokta silika ile güçlendirilmiş silikon elastomerden yapılmış dış kabuktur. Kabuk tek veya çift katmanlı, pürüzsüz veya dokulu, bariyer kaplı ve/veya poliüretan köpükle kaplanmış olabilir(31).

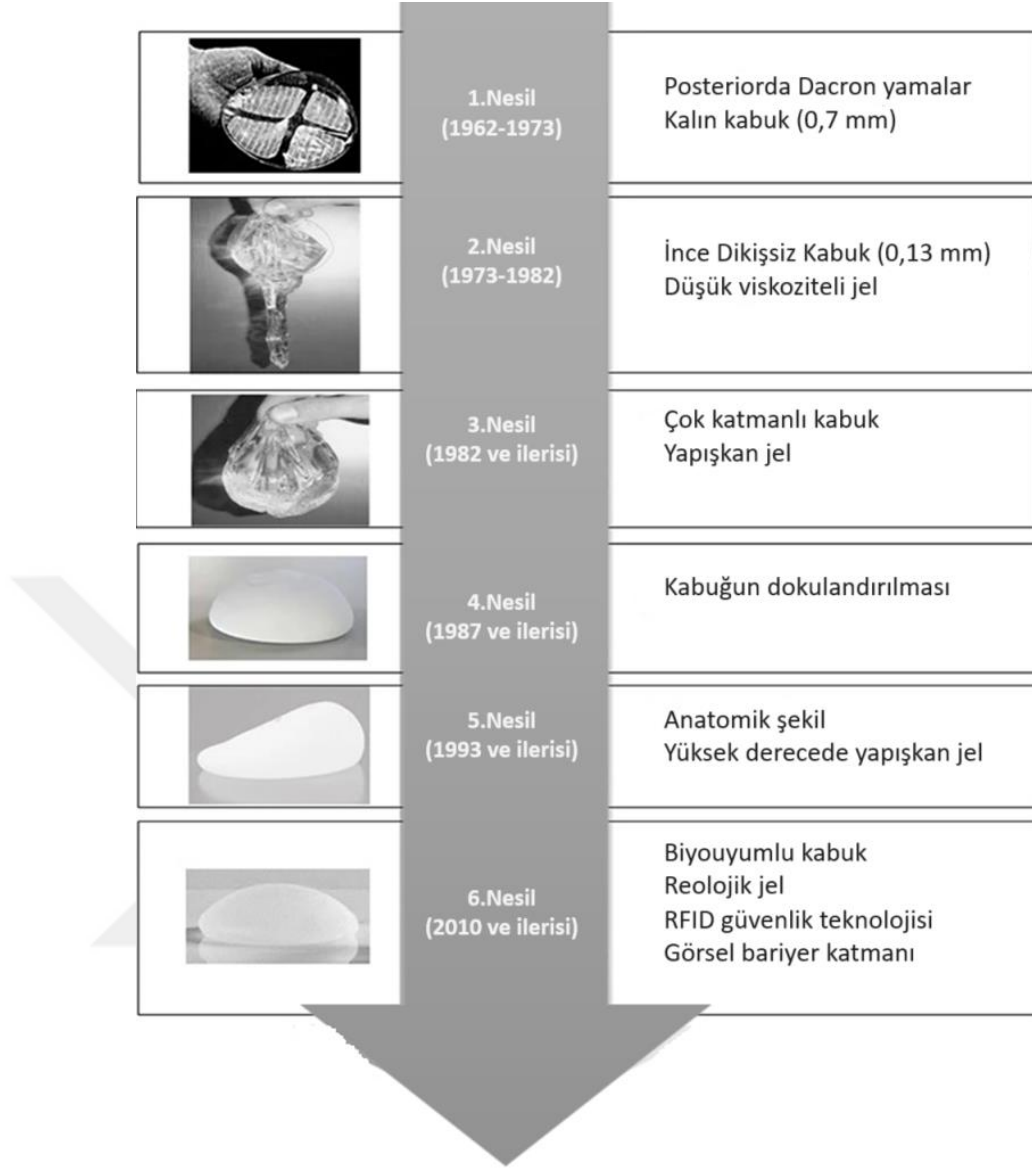
Silikon jel implantlar, viskozite (akışkanlık) bakımından meme dokusunu iyi taklit edebildiği için doğal bir meme dokusu hissi verirler. Çapraz bağlı silikon jel implantların kabuğu, içerisindeki silikon jel dolguyu destekler ve daha yüksek bir kohesivite seviyesi sağlar. Bu özellik, implantın şeklini ve dokusunu korurken, meme dokusunun üst kutbunda daha az çökme ve kırışma olmasına yardımcı olur. Silikon jel implantın dezavantajı ise rüptür oranının nispeten yüksek olmasıdır(31).

Birinci jenerasyon silikon jel implantlar Cronin ve Gerow tarafından geliştirilmiş olup ‘‘Silastik 0’’ olarak isimlendirilmiştir. Bu implantlar viskoz jel ile doldurulmuş, kalın, pürüzsüz duvarlı silikon elastomerden yapılmış zarflara sahipti. İmplant anatomik olarak teardrop – gözyaşı damlası şeklinde ve protezin posteriorunda implantın fiksasyonu sağlamak ve migrasyonunu engellemek için küçük bir Dakron mesh, delikli silikon veya poliüretan köpükten yapılan yama bulunmaktaydı. Daha sonra yamaların stres noktaları oluşturarak yüksek rüptür oranlarına neden olduğu anlaşıldı(32).

1970 lerde kapsül kontraktürünü azaltmak amacıyla Dacron mesh çıkarıldı ve daha ince bir kabuk ile modifiye edilerek ikinci nesil silikon zarflı jel implantlar geliştirildi. İnce, geçirgen zarfları ve düşük viskoziteli jeli nedeniyle çevre dokulara jel sızıntısı meydana geliyor, implantın çevresinde yapışkan bir rezidü oluştuyordu(33).

Üçüncü nesil silikon kaplı jel dolgulu implantlar 1980'lerin başında piyasaya sürüldü. Bu protezler yeni geliştirilmiş çok katmanlı silikon elastomer kabuğa sahiptiler, içlerindeki jel daha viskoz ve kohesivdi.Esas amaç protezin kabuğundaki güç ve integrasyonu arttırarak çevre dokulara silikon jel sızıntısını azaltmak ve implant rütürünü minimize etmektir.1989 da dokulu yüzeyli silikon implantlar piyasaya sürüldü.Bu modifikasyonlarla birlikte kapsüller kontraktür oranında azalma görüldü(30).

Dördüncü ve beşinci nesil implantlar geliştirilmiş üçüncü nesil implantlardır. Bu protezler arttırılmış çapraz bağlantıya sahip yapışkan jel ürünleri içeriyordu.Ortaya çıkan jel daha sertti, böylece implant kesildiğinde bile jel şeklini korurken kabuğun yırtılması durumunda jel içeriğinin yayılması da daha kontrol edebilir bir duruma getirilmişti. Silikon implantlardaki jel sızıntısını azaltmak amacıyla kabuğa fenil veya trifloropropil grupları da bağlanmıştı. Bu bariyer mevcut üçüncü, dördüncü, ve beşinci nesil implantların da karakteristik özelliğini oluşturmaktadır (31). Anatomik şekilli implant konsepti de beşinci nesil silikon zarflı jel implantlarla tanıtılmıştır. Sadece daha yapışkan ve daha sert bir jel içermekle kalmayıp aynı zamanda dokulu (textured) yüzeye de sahiplerdir (30).



Şekil 5. Silikon Meme İmplantlarının Tarihsel Gelişimi, RFID: Radyon Frekans Tanımlama (22)

2.3. Kapsül Kontraktürü

2.3.1. Kapsül Oluşumu

Vücuda yerleştirilen tüm yabancı cisimler, yabancı cisim reaksiyonu yoluyla inflamatuvar bir tepkiye neden olarak fibröz kapsül oluşumunu tetikler. Yerleştirilen meme implantı çevresinde de fibröz kapsül formasyonu oluşur. Bu doku reaksiyon derecesi yapılan insizyona, implantın yüzey tipine, implantın yerleştirildiği plan gibi

pek çok faktöre bağılı olarak değişir.Devamlı inflamasyon durumunda kapsüldeki fibroz oranı artarak kapsül kontraktürü oluşmakta, bu da hasta da deformite ve ağrıya sebep olabilmektedir(34,35).Silikon meme implantları, estetik amaçlı meme büyütme veya kanser sonrası meme rekonstrüksiyonu için 50 yılı aşkın süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. (36) .Kapsül kontraktürü meme implant cerrahisinin en sık görülen komplikasyonudur(34).Bunun immünbiyolojik faktörlerin yanı sıra hastaya, cerrahiye ve implanta özgü risk faktörlerinden oluşan bir durum olduğu düşünölmektedir(37).

Büyük ölçekli çalışmalarda meme büyütme sonrası kapsüller kontraktürün genel prevalansının yüzde 4 ila 17 arasında değiştiği rapor edilmiştir(38).Tedavi sonrası nüks oranı ise % 54 olması sebebiyle kapsül kontraktürü hala tedavisi zor bir durumdur(5).Kapsül kontraktürü meme implantı cerrahisinin en sık görülen komplikasyonu olsa da, kesin etiyolojisi hala tartışma konusudur.Kapsül fibrozunun inflamatuvar kökenine ilişkin genel bir fikir birliği mevcuttur, ancak inflamatuvar kaskadını tetikleyen olaylar çok faktörlü görünmektedir ve bu da neden bir hastada kapsül kontraktürü gelişip diğerinde neden gelişmediğini tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır(39).

2.3.2. Kapsül Kontraktürünün Hücresel ve Moleküler Yapısı

Kapsül oluşumu implantasyondan birkaç dakika sonra başlayan bir süreçtir. Sırasıyla 1. kan-biyomateryal etkileşimi, 2. geçici matris oluşumu, 3. akut inflamasyon, 4. kronik inflamasyon, 5. yabancı cisim dev hücre oluşumu ve 6. fibröz kapsül oluşumu meydana gelmektedir (40).Ortaya çıkan kapsül üç katman içerir: fibroblastlardan, T hücrelerinden ve makrofajlardan oluşan bir iç hücresel katman; gevşek bağ dokusundan oluşan vasküler bir orta tabaka; ve yoğun bağ dokusundan oluşan dış vasküler katman(41).

Akut inflamasyon, fibroz gelişimi sırasında hücresel reaksiyonun erken bir aşamasıdır ve çeşitli inflamatuvar hücrelerin (yani nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve diğerleri) implant çevresine toplanması ve çoklu reaksiyonları ile başlar(42).Akut inflamasyon, birkaç saatten birkaç güne kadar değişen kısa bir sürede ortaya çıkar, nötrofiller ve eozinofiller (polimorfonökleer hücreler; PMN'ler) bu erken inflamatuvar fazında önemli bir rol oynar ve çeşitli faktörlerin (örn. TNF-a, interlökin ailesi, IFN-

γ) ekspresyonu yoluyla hücreleri aktive ederek fibrozisi indükler(43,44). Mast hücreleri tarafından eksprese edilen histamin, IL-4 ve IL-13 ile birlikte IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj inflamatuvar protein-1β (MIP1β) lökositlerin ve makrofajların toplanmasını ve sayısını artırır. Böylece akut inflamasyon fibrozis ile beraber kronik inflamasyona doğru gider (43).

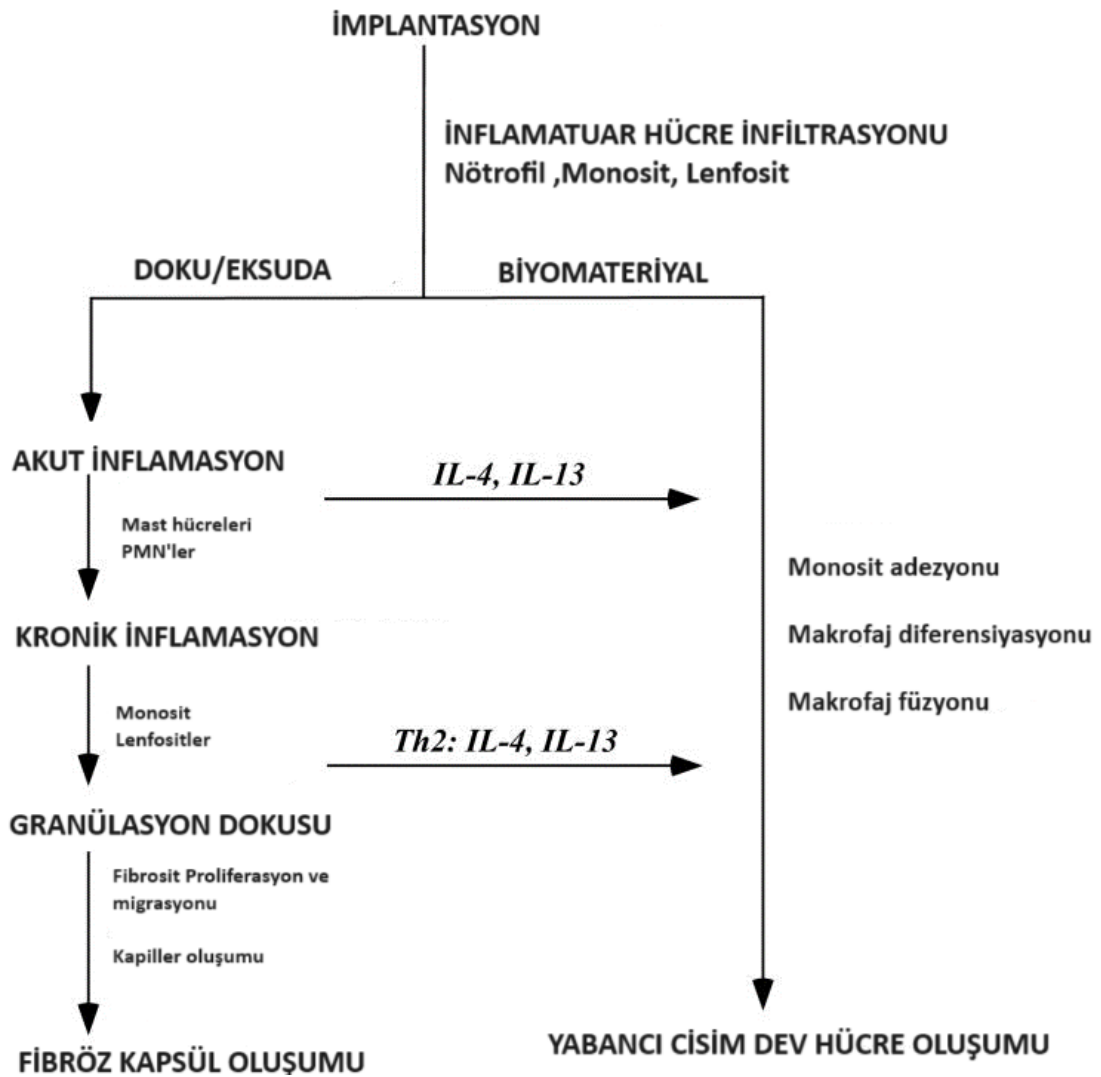
Kronik inflamasyon 2-3 haftada oluşur, bu süre boyunca sitokinler eksprese edilerek hücreler fibrozis için aktive edilir, Lenfosit ve monosit infiltrasyonu gerçekleşir (45). Salgılanan IL-4 ve IL-13 makrofaj aktivitesini etkileyerek yabancı cisim dev hücre oluşumunu tetikler. Bu süre zarfında, M1 ve M2 fenotipi olarak ikiye ayrılan makrofajlar önemli bir rol oynar. Klasik yoldan aktive edilen M1 makrofajlar proinflamatuvar sitokinler olan NOS2, TNF-alfa, IL-6, IL-1β ve IL-8'i eksprese eder ve pro-inflamatuvar fazdan sorumludur(46). Alternatif yoldan aktive edilen ve kronik inflamasyonda kapsül oluşumunda yer alan M2 makrofajlar IL-4 ve IL-13 tarafından aktive edilir ve VEGF, EGF, TGF-Beta reseptör liganlarını salgılayarak fibroblast toplanmasını, anjiyogenezi ve ekstrasellüler matriks üretimini uyarır(46,47). Kronik inflamasyonda, yukarıda açıklanan faktör ve hücrelerin aktivitesi yoluyla biyomateriyallerin çevresinde granülasyon dokusu oluşur(44).

Yabancı cisim reaksiyonu (YCR) kollajen sentezinde önemli rol oynayan fibroblastlar, miyofibroblastlar ve kronik inflamasyon boyunca makrofajların füzyonu ile oluşan ve fagositoz yapan yabancı cisim dev hücrelerin (YCDH) aktive edildiği ve fibrozisin olduğu aşamadır(48). IL-10, TGF-β ve MCP-1 ile proinflamatuvar sitokinler olan IL-1α, IL-6, IL8 ve TNF-α YCR'nin erken fazında eksprese edilirler(49). Bu faktörler makrofajların ve YCDH'lerin aktivitesini düzenleyerek kapsül oluşumunda fibrozun derece ve şiddetini tayin ederler (48).

Fibröz kapsül oluşumu tamamlandıktan sonra yabancı maddeleri izole etmek için periferik bölgede kolajen sentezlenir, böylece tüm biyolojik reaksiyonların uyarılması azaltılarak biyolojik reaksiyon stabilize edilir. Bu aşamada, M2 makrofajlar kollajen sentezinin kontrolünde önemli bir rol oynar.(50). PDGF, VEGF ve TGF-β, kollajen sentezinde önemli bir rol oynayan keratinositleri, fibroblastları, endotel hücrelerini, trombositleri ve adipositleri uyarak kollajen sentezini ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi düzenlerler(51). İlk olarak kaba bir matris oluşturmak üzere kolajen tip III sentezlenir; zamanla bu matris stabilize olur ve tip I kolajen yerini

alır ve çevre dokudan izolasyon sağlanır(52). Ancak bu adımda izolasyon doğru şekilde yapılmazsa skarlaşma ve kapsül kontraktürü gibi daha ciddi fibrozis formları ortaya çıkar(45).

Th1, Th17 ve Th2 efektör T hücreleri de kapsül fibrozunda önemli bir rol oynar(53).Kapsül kontraktürüne neden olan Th1 proinflamatuardır ve M1 makrofaj fenotipiyle ilişkiliyken Th2 ise M2 makrofaj fenotipiyle bağlantılıdır ve yara onarımına katılır(54).Th17 sinyali de aynı zamanda proinflamatuardır ve Th1 yanıtıyla birlikte kapsüler kontraktüre katkıda bulunur (55).



Şekil 6. Kapsül Oluşum Aşamaları (40)

2.3.3. Kapsüler Kontraktürün Etiyolojisi

Biyofilmler, canlı doku, implantlar ve tıbbi cihazlar da dahil olmak üzere bir yüzeye yapışan mikrobiyal topluluklardır. Biyofilm, tipik antimikrobiyallere dirençli ve çok güçlü bir immün yanıt ortaya çıkarabilen, latent bir bakteriyel subklinik enfeksiyondur(56).Çok sayıda hayvan çalışması biyofilmler ve kapsül kontraktürü arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir(57).Meme implantları üzerinde de mikrobiyal biyofilmler oluşur ve kronik inflamatuvar yanıt ve dolayısıyla kapsüler fibrozis oluşumuna ve ardından kontraktür oluşumuna neden olabilirler(58).

Kapsül kontraktürü üzerinde biyofilmlerin rolünü inceleyen ilk hayvan modelinde tüm tavşanlara iki taraflı silikon implant yerleştirilip deneysel implant cepleri değişen konsantrasyonlarda *S.epidermidis* ile aşılanmıştır.Aşılanan ceplerde Baker III-IV kapsül kontraktürü tanımlanırken, kontrol ceplerinde Baker I-II tanımlanmıştır; bu da *S.epidermidis* biyofilmlerinin kapsül kontraktürüne neden olabileceğini düşündürmüştür(59).Başka bir çalışmada hayvanlara iki taraflı silikon implant yerleştirilip deney grubuna *S.aureus* aşılanmış, deney grubunun tümünde III.derece kapsül kontraktürü bulunmuştur (60). *Propionibacterium aknes*, *E. coli*, *Staphylococcus epidermis* ve diğerleri dahil olmak üzere birçok bakteri türünün kapsül kontraktürüne yol açtığı gösterilmiştir. En sık tespit edilen bakteriler *Staphylococcus spp.*, özellikle *Staphylococcus epidermidis*dir(61).

Meme implant cebinin irrigasyonu uzun yıllardan beri uygulanmakta ve tavsiye edilmektedir; fakat insanlarda implant cebine antibiyotik ile irrigasyon uygulanmasının klinik uygulamada kontraktür oranını azalttığını gösteren veriler sınırlıdır. Yapılan bir prospektif kohort çalışmasında, meme büyütmede implant için açılan cepler 1 g sefazolin, 80 mg gentamisin, 50,000 IU bacitrasin ve 500 mL normal salin içeren üçlü antibiyotik solüsyonu ile yıkanmış ve kapsül kontraktür oranı açısından üçlü antibiyotik solüsyonunun salin ile yıkanan implanttan üstünlüğü gösterilememiştir(62).Benzer başka bir araştırmada ise aynı üçlü antibiyotik solüsyonun kapsül kontraktürünü azalttığı gösterilmiştir (63).

Meme implant yüzey yapısının biyofilm oluşumunda ve kapsül kontraktüründe oynadığı rol tam olarak açık değildir. Scherml ve arkadaşları (64), pürüzsüz(smooth) ve dokulu yüzeyli (textured) implantlar üzerindeki bakteri kolonizasyonunda

niceliksel bir fark bulamazken, Jacombs ve arkadaşları (65) 24 saatlik bakteri inkübasyonundan sonra dokulu yüzeyli implantlarda pürüzsüz implantlara kıyasla 72 kat biyofilm artışı bildirmiştir. İmplant yüzey dokusunun kapsül kontraktürüne etkisi karışık sonuçlar vermektedir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hipertrofik skarlar (keloidler ve hipertrofik skarlar) eğilimli hastalarda kapsüller kontraktür gelişme riskinin yüksekliği konusunda bazı tartışmalar vardır (39).

İnsizyon bölgesi seçiminde kapsül oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Periareolar bölgedeki bakteri sayısı inframamarial foldun (İMF) 5 katı, aksiller bölgenin ise 4 katı olduğu gösterilmiştir(66). Namnoum ve arkadaşları, aksiller insizyon ve inframamarial fold insizyonunu karşılaştırıldığında, aksiller insizyonda anlamlı derecede daha yüksek bir kapsül kontraktür oranı bulmuşlardır (67). 430 kadın üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, periareolar duktuslardaki bakteriler nedeniyle periareolar bölge insizyonun İMF insizyonlarına göre kapsüller kontraktürü ile sonuçlanma olasılığının 16,1 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (68).

İmplant boyutu, projeksiyonu ve şekli de kapsüller kontraktürünü etkileyebilir. Büyük implant boyutu (>350 mL), kapsüller kontraktürün gelişimi yanında hematoma, enfeksiyon, ekstrüzyon, cilt kırışması ve implant kıvrımlarının palpasyonu dahil olmak üzere cerrahi düzeltme gerektiren çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir(69).

İmplantın yerleştirildiği planın da kapsül kontraktürü üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Submusküler plan, subglandüler planla karşılaştırıldığında kapsül kontraktüründe azalma olduğu görülmüştür; bunun nedeni muhtemelen submusküler implantın glandüler meme dokusuyla temas etmemesi ve potansiyel kolonizasyona maruz kalmamasıdır(67).

Hematoma varlığı da yüksek kapsül kontraktür oranları ile gitmektedir. Hemorajik yapılara karşı oluşan hücresel ve humoral yanıt akut inflamasyona yol açmakta ve fibrozis için zemin hazırlamaktadır. Ayrıca hematoma yüzeyi mikroorganizmalar için kültür ortamı sağlamaktadır(70). Seromada bulunan ve kapsülde fibrozisi tetikleyen İnflamatuar mediatörler bakteriyel enfeksiyon ve biyofilm formasyonu için birer predispozan faktörlerdir (71).

2.3.4. Sınıflandırma ve Ölçme Yöntemleri

Kapsül kontraktür şiddetini derecelendirmek için 1978 yılında Baker ilk kez kapsül kontraktürünün klinik sınıflandırmasını ortaya koydu(4).Orijinal sınıflandırması hala en yaygın kullanılan ve genel olarak kabul edilen sınıflandırmadır. Sınıflandırma daha sonra Spear ve Baker tarafından rekonstrükte memeye uyum sağlayacak şekilde IA ve IB alt düzeyleri eklenerek değiştirildi(67).

Baker Sınıflandırılması

- **Grade I:** Meme yumuşak ve doğal görünümde
- **Grade II:** Meme biraz sert fakat doğal
- **Grade III:** memede sertlik ve distorsiyon (görünür distorsiyon).
- **Grade IV:** memede sertlik, distorsiyon ve ağrı

Baker-Spear sınıflandırması

- **Sınıf IA:** Yumuşak meme, implant palpabl değil
- **Sınıf IB:** Yumuşak meme fakat görünür implant
- **Sınıf II:** Hafif sertlikte implant palpabl
- **Sınıf III:** Orta sertlikte implant palpabl
- **Sınıf IV:** Aşırı sert ve semptomatik meme

Baker sınıflandırması tanı için faydalıdır, fakat kapsüller kontraktürün şiddetinin objektif bir değerlendirmesinden öte klinik bulgulara dayanan subjektif bir sınıflandırmadır (73).Bu nedenle kapsül kontraktürü değerlendirmesinde Baker sınıflandırması yetersizdir (39).

Çeşitli klinik çalışmalar, kapsül kontraktürü şiddetinin değerlendirilmesinde görüntüleme tekniklerinin önemini ortaya koymuştur. Bu amaçla kapsül kalınlığını ölçmek için mamografi, sonografi, tomografi taramaları ve manyetik rezonans görüntüleri (MRI'ler) dahil olmak üzere bir dizi görüntüleme yöntemi kullanılmıştır (72).

Sonografi ile yapılan bir çalışmada, 2 mm kalınlık kesme noktası kabul edilmiş olup kapsül kalınlığı 2 mm fazla ise kalın kapsül az ise ince kapsül olarak değerlendirilmiştir. Buna göre, Baker I ve II 1.14 mm lik kalınlık ile ince kapsül ile korele olurken, Baker III – IV 2.39 mm lik kalınlık ile kalın kapsül ile korele

olmaktadır. Aynı korelasyon manyetik rezonans incelemede sırasıyla 1.39 ve 2.62 mm olarak bulunmakadır (73).

Ultrason elastografisi (UE), doku sertliğini ölçebilen invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Prantl ve arkadaşları Ultrason elastografisi ile objektif bir sertlik ölçümü kullanarak kapsüler kontraktürü değerlendirmişler ve Baker skoru ile arasında güçlü bir korelasyon bulmuştur (72).

2.3.5. Önlenmesi

Kapsül kontraktürünü önlemek için yapılması gereken kanıtlanmış, kontraktürü azaltan yöntem ve tekniklerin doğru şekilde uygulanmasıdır.Özetle bunlardan bazıları (7);

Travmayı en aza indirerek diseksiyon

Antibiyotik ile cep irrigasyonu

Cerrahi saha temizliği

İmplant yerleştirmeden önce eldiven değişimi

Aseptik implant yerleştirme

İmplantasyondan sonra protez manüpülasyonunu en aza indirmek

2.3.6. Tedavisi

Yalnızca Baker sınıflandırma ölçeğine göre derece 3 ve 4 olarak derecelendirilen kapsüler kontraktürler cerrahi tedavi gerektirir. Kapsülotomi, kapsülektomi, düzlem değişikliği, aselüler dermal matrislerin (ADM'ler) kullanımı ve doku fleplerinin değiştirilmesi dahil olmak üzere çeşitli cerrahi tedavi seçenekleri sunulmakta ve tartışılmaktadır (5).

-Açık kapsülotomi vs Kapsülektomi

Kapsül kontraktürlerinin çoğu implantasyondan sonraki ilk 1 yıl içinde meydana gelir. Kapsül kontraktürü için altın standart tedavi, plan değişikliği ve implant değişimi ile birlikte kapsülektomiye içerir (7).

Embrey ve arkadaşları (74), kontrakte 5 memeye açık kapsülotomi ve kontrakte 12 memeye ise kapsülektomi yapmışlar, iki cerrahi arasında yüzde 17 ve 20 olmak

üzere benzer kapsüler kontraktür nüks oranları bulmuşlardır. Hipps ve arkadaşları ise (75), 29 hastaya kapsülektomi, 26 hastaya açık kapsülotomi yapmış, yüzde 34 ve 31 kapsüler kontraktür nüks oranları ile açık kapsülotomi ve kapsülektomi arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.

-İmplant Değişimi

Yapılan bir dizi çalışmada, implant değişimi yapılan memelerde yüzde 0 ile 26 arasında kapsüler kontraktür nüks oranı görülmüş olup, bu oran implant değişimi yapılmayan memelerde yüze 0 ile 54 'tür. İmplant değişimi, implant değişimi yapılmamasına kıyasla daha az kapsül kontraktür nüks oranıyla ilişkilendirilmiştir. Bu sonucun muhtemelen bakteri bulunduran tüm biyofilm tabakasının ortadan kaldırılması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (5).

-Plan Değişimi

Bazı araştırmacılar subglandüler/subpektoral plan değişikliği veya yeni cep oluşturmayı önermektedir(76). İmplantın yerinin değiştirilmesi, tek başına kapsülektomi/kapsülotomi ile karşılaştırıldığında daha düşük kapsüler kontraktür oranlarıyla ilişkilendirilmiştir(39).

Baran ve arkadaşları (77), kontraktür sonrası implantın yerini submuskular, subglandüler veya yeni bir cep oluşturularak implantı bu cebe taşımışlar, yüzde 12 gibi bir kapsüler kontraktür nüks oranı bulmuşlardır. Lesavoy ve arkadaşları ise (78) submuskular planda kontraktür oluşan hastalarda yeni bir cep oluşturularak subglandüler plana implant yerleştirmişler ve yüzde 0 kontraktür nüks oran bulmuşlardır.

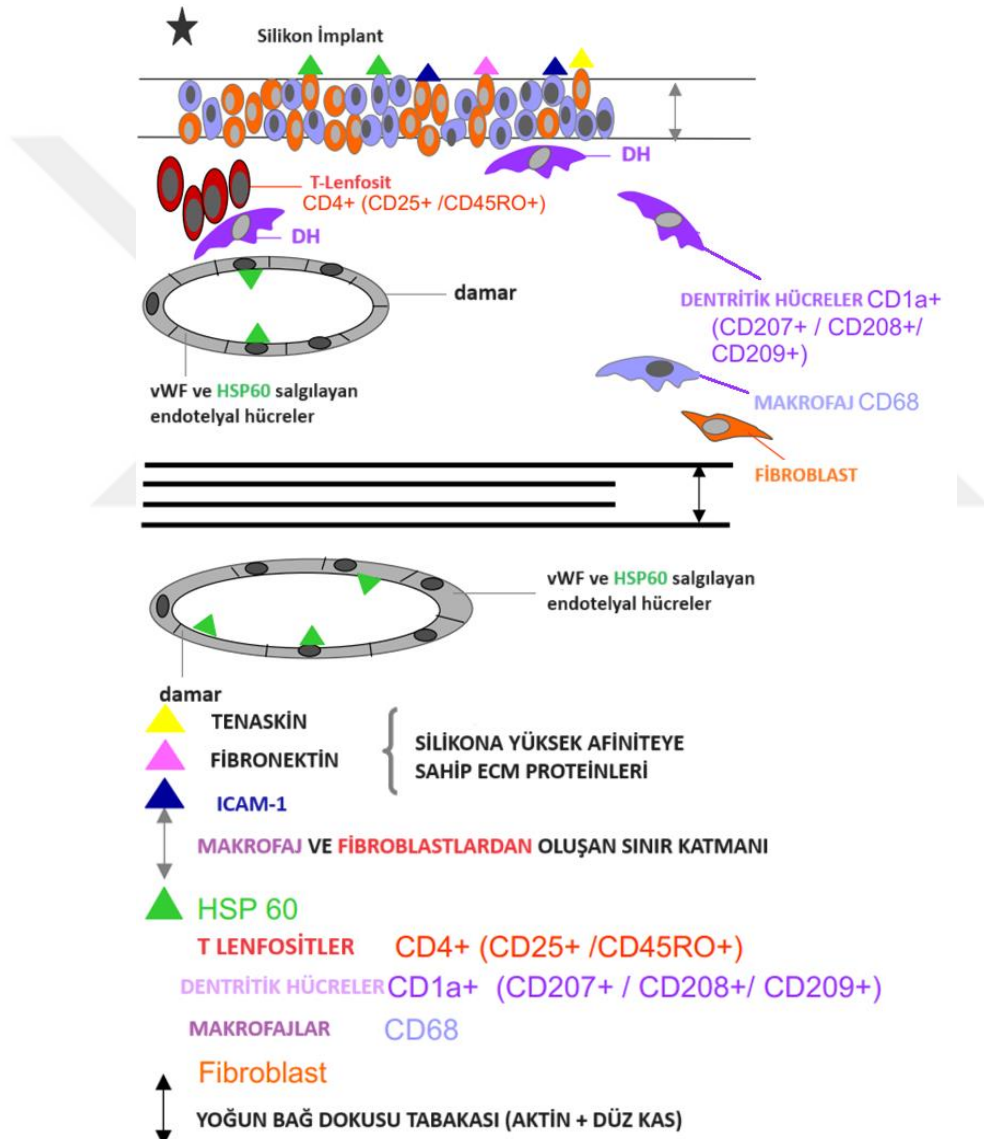
-Medikal Tedavi

Kapsül kontraktür sürecindeki inflamatuvar süreçler nedeniyle medikal tedaviler üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır. Bir antiinflamatuvar ve antifibrotik ilaç olan pirfenidonun TGF-Beta seviyelerini düzenleyerek kapsüler kontraktürü azalttığı bulunmuştur(79). Antibiyotikler, E Vitamini,, steroidler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), kemoterapötikler ve lökotrien inhibitörleri dahil olmak üzere çeşitli farklı yöntemler değerlendirilmiştir(7).

Scuderi (80) zafirlukast'ın kontraktürü belirgin olan hastalarda ağrıyı ve distorsiyonu azaltabileceğini ileri sürmektedir. Yine Scuderi ve arkadaşları tarafından (81) 2007'de yapılan daha sonraki bir çalışma bu bulguları desteklemektedir.

2.3.7. Kapsül Kontraktür Histolojisi

Meme protezi insan vücuduna yerleştirildikten sonra ince bir kapsül tabakası oluşur, bu tabaka bazı hastalarda ince kalırken bazılarında kalınlaşıp kapsül kontraktürüne kadar ilerleyebilir. Uygun tedavileri bulmak veya tedavi stratejileri geliştirmek için kapsül oluşum süreci boyunca meydana gelen histolojik değişiklikleri bilmek önemlidir (6).



Şekil 7. Histolojik Olarak Fibröz Kapsül Üç Tabakadan Oluşur; Makrofajlar ve Fibroblastlar Tarafından Oluşturulan Silikon Yüzeye Bitişik İç Katman, İnternal Vasküler Desteği İçeren Gevşek Bağ Dokusu Katmanı ve Yoğun Bağ Dokudan Oluşan Dış Tabaka (53)

İç katman silikon yüzeye bitişik olan tabakadır, çoğunlukla makrofaj ve fibroblastlardan oluşan hücre yoğunluklu tabakadır. Bazen iç katman psödo-epitel katman veya sinovyal benzeri metaplazi olarak da adlandırılmaktadır. Sinovyal benzeri metaplazi, klasik olarak kemik ve yumuşak dokularda cerrahi prosedürler veya travmalardan sonra oluşan eklem veya tendon kılıfıyla yakından ilişkisi olmayan bölgelerde meydana gelen gerçek sinovyal kaplı membranın oluşumuna verilen isimdir(82). Bu iç tabaka morfolojik olarak sinovyal benzeri metaplazi (histolojik olarak metaplastik yalancı epitel, palizat ve dik yerleşimli mezenkimal hücre çekirdekleri, kapsüller sinovyal benzeri hiperplazi içerir(82) .) ile uyumludur ve sağlıklı, kontrakte olmamış Baker-I kapsüllerinde daha yaygındır. İç tabakanın varlığı ile daha yüksek Baker sınıflandırması veya patolojik kontraktür arasındaki bu ters ilişki, sinovyal benzeri metaplazinin kapsüler kontraktür oluşumuna karşı koruyucu bir rolü olduğunu düşündürmektedir (41). De Bakker ve ark. kapsülün artan kalınlığı karşısında azalan vasküler destek nedeniyle sinovyal benzeri metaplazinin beslenme kaybına bağlı olarak kaybolduğunu öne sürmüşlerdir (6). Orta tabaka vasküler desteği olan, gevşek bağ doku ve daha küçük fibrillerden oluşan bir tabakadır. En dışta ise eksternal vasküler ağı sahip implanta paralel yerleşmiş kollajen tip I ve III yoğunluklu bir dış tabaka vardır, iç katmana oranla hücre yoğunluğu daha azdır (83,84).

Grade	Baker	Wilflingseder
I	Meme yumuşak ve doğal görünümde	İnce ve kontrakte olmamış kapsül
II	Meme biraz sert fakat doğal	Konstriktif fibröz , dev hücre yok
III	Memede sertlik ve görülebilen distorsiyon	Konstriktif fibröz , dev hücre var
IV	Memede sertlik , distorsiyon ve ağrı	İnflamatuvar hücreler, yabancı cisim granülomları, neovaskülasizasyon

Şekil 8. Kapsül Kontraktürünün Klinik Sınıflandırması (Baker Skoru) ve Histolojik Sınıflandırması (Wilflingseder Skoru) (85)

3. KLOROJENİK ASİT

3.1. Genel Özellikleri

Klorojenik asit pek çok bitkide bulunan ve önemli farmakolojik etkileri olan hidroksisinnamik asit ailesinden kahve ve çay gibi gıdalarda yüksek miktarda bulunan fenolik doğal bir bileşendir. Fenolik asitler, anti-İnflamatuar ve antioksidan özellikleriyle ilgili umut verici ve farklı yararlı etkileri nedeniyle son zamanlarda büyük ilgi görmektedir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda klorojenik asidin antioksidan, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antiviral, antimutajenik, antikanser, immünmodülatör gibi pek çok farmakolojik özelliği bulunmuştur(8,9,86).

Kahveden çeşitli polifenoller, özellikle de iyi bilinen antioksidan ajanlar olarak kabul edilen klorojenik asitler izole edilmiştir. Her alt grup için klorojenik asidin çeşitli izomerik formları vardır ve farklı kahve özleri genellikle farklı klorojenik asitler içerir(86).

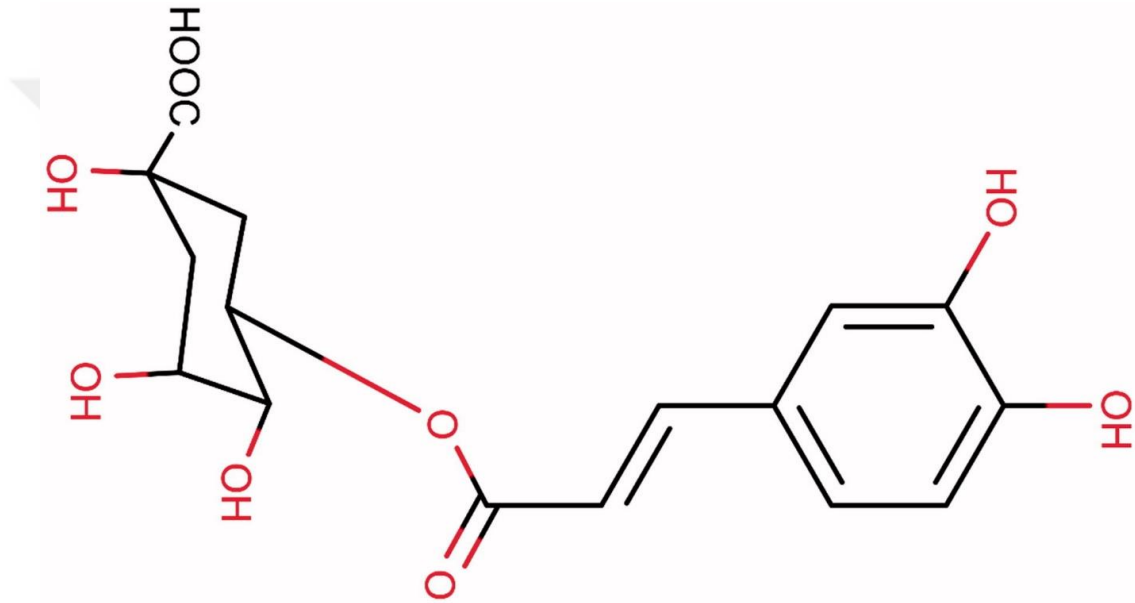
Farklı bilimsel kanıtlar, klorojenik asidin anti-inflamasyon ve anti-oksidan özellikler gösterdiğini söylemektedir. Klorojenik asidin genetik olarak metabolik bozukluklarda lipid ve glukoz metabolizmasını etkileyebileceğine dair bazı kanıtlar da vardır (87).

3.2. Klorojenik Asidin Kaynakları ve Kimyasal Formülü

Bir grup hidroksisinnamat olan klorojenik asitler genellikle günlük yiyecek ve içeceklerde, bitkiler tarafından üretilen bazı meyve ve sebzelerde, baharatlarda bol miktarda bulunur. klorojenik asitlerin başlıca besin kaynakları arasında kahve çekirdekleri, patates yumruları, tatlı patates yaprakları, patlıcan, enginar, ayçiçeği tohumu çekirdekleri vb. yer almaktadır.Klorojenik asidin birçok izomerik formu mevcuttur, bunların arasında, 5-O-kafeoilkinik asit (5-CQA) olarak da adlandırılan klorojenik asit formu, insan diyetinde en bol bulunan, oldukça işlevsel olan polifenolik bileşiktir (88).

Yapılan bir araştırma, kahvenin analiz edilen içecekler arasında en yüksek polifenol konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür(86).Klorojenik asit (IUPAC:

(1S,3R,4R,5R)-3-[(E)-3-(3,4-dihidroksifenil)prop-2-enoil]oksi-1,4,5 trihidroksisiklo hekzan-1-karboksilik asit) Coffea arabica L.'nin Coffea robusta ve Maté'nin önemli bir polifenolik bileşenidir (89). Yeşil kahve çekirdekleri yaklaşık %5-12 klorojenik asit içerirken sadece %1 kafein içerirler(90).Arabica ve Robusta kahvelerinin 200 ml fincan başına sırasıyla 70-200 mg ve 70-300 mg klorojenik asit içerdiği ve yine 200 mL fincan başına yeşil Matenin 107-133 mg klorojenik asit bulundurduğu tahmin edilmektedir(91).Klorojenik asit, $C_{16}H_{18}O_9$ moleküler formülüne ve 354.30 moleküler ağırlığa sahiptir(8).



Şekil 9. Klorojenik Asit (5-O-caffeoylquinic acid; 5-CQA)'nın Kimyasal Yapısı (89)

3.3. Klorojenik Asidin Farmakokinetiği

İnsan deney modellerinde ve farklı hayvan deneysel modellerde, düzenli tüketim sonrası klorojenik asit ve metabolitleri olan ferulik, izoferulik ve kafeik asit plazmada belirgin şekilde gözlenmiştir. Oral yoldan uygulanan klorojenik asidin sadece üçte birinin ince bağırsakta kafeik asit ve kinik aside hidrolize olarak emildiği, emilimden sonra glukuronik asit glikozitlerine ve sülfat metabolitlerine metabolize olduğu bilinmektedir. Esas olarak plazmada 5-CQA (5-O-kafeoilkinik asit), 4-CQA (4-O-kafeoilkinik asit) ve 3-CQA (3-O-kafeoilkinik asit) formlarında bulunduğu ve

karaciğerde hızla metabolize olduğu görülmüştür, bu durum klorojenik asidin oral yoldan düşük mutlak biyoyararlanımına (<%1) yol açmaktadır. Bu düşük biyoyararlanım ise klorojenik asidin klinik kullanımını önemli ölçüde sınırlamaktadır(8,92).Kalan üçte ikisi kalın bağırsağa geçer ve burada fenolik asit gastrointestinal mikroflora tarafından metabolize edilir ve daha sonra buradan emilir (86).

5-CQA'nın nöroprotektif, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, renoprotektif, gastrointestinal koruyucu ve antikarsinojenik etkiler dahil olmak üzere çeşitli organ ve dokular üzerindeki yararlı etkilerini açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. 5-CQA, çoklu sinyal yollarını hedefleyerek transkripsiyon faktörleri ve protein kinazları düzenler, bu sayede doku üzerinde protektif etkilerini gerçekleştirir(Şekil 9).Çok sayıda çalışma, 5-CQA'nın TLR4/MyD88/p65 yolu, JAT/STAT yolu ve NLRP3 inflamazom yolu gibi çeşitli inflamatuvar sinyal yollarını baskıladığını ve NFE2L2 ve MAPKs yollarını içeren antioksidan yollarını aktive ettiğini öne sürmektedir(88).

Şekil 10. 5-CQA'nın Altında Yatan Moleküler Mekanizmalar (88)

3.4.1. Klorojenik Asidin Fibrozis Üzerindeki Etkileri

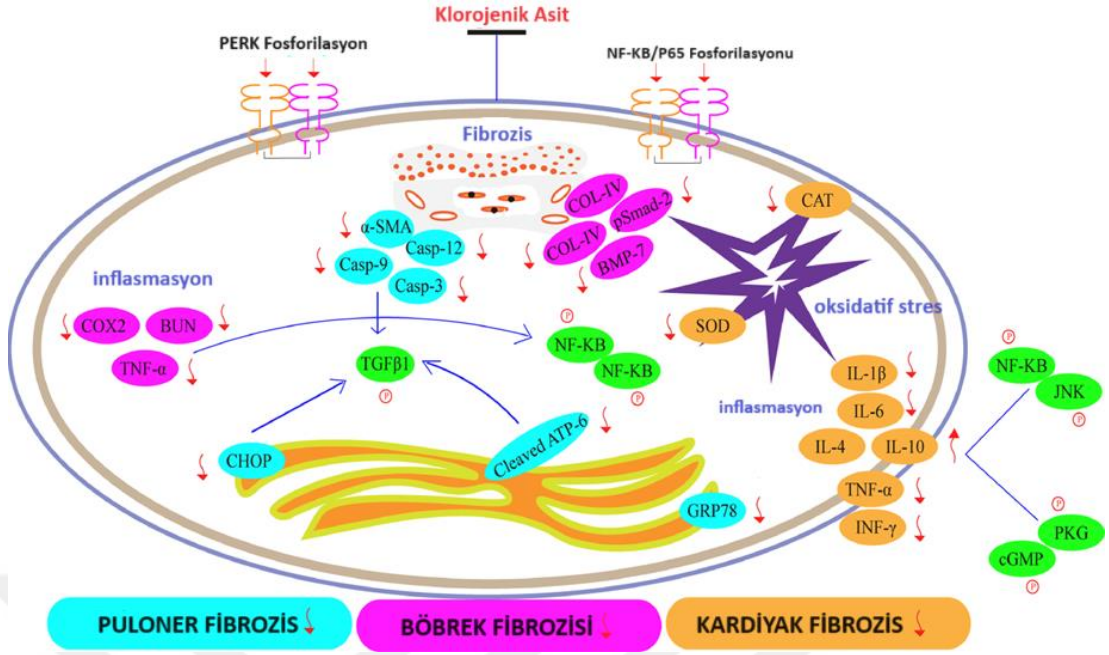
Fibrozis, yaralanma sonrası sürekli inflamasyona neden olan immün hücre aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimine neden olan fibroblast aktivasyonu ile karakterizedir. Pek çok araştırmacı tarafından on yılı aşkın bir süredir yürütülen çok sayıda deneysel çalışmada, klorojenik asidin fibrozisle ilerleyen kronik hastalıkların(karaciğer fibrozisi, akciğer fibrozisi, kardiyak fibrozis, böbrek fibrozisi gibi) tedavisine yönelik önemli etkileri ortaya koyulmuştur(10).Karaciğer fibrozu dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Araştırmacılar tarafından klorojenik asidin karaciğer fibrozu üzerindeki etkisine ilişkin çok sayıda çalışma rapor edilmiştir ve süregelen çalışmalar devam etmektedir.(10).Klorojenik asit, miR-21 ile düzenlenen TGF- β 1/Smad7 sinyal yolunun in vivo ve in vitro düzenlenmesi yoluyla karaciğer fibrozunu baskılama yeteneğine sahiptir, bu da klorojenik asidin bir fibroz karşıtı ajan olabileceğini düşündürmektedir(11).

Klorojenik asidin fibrozis üzerindeki etkinliği pulmoner fibroz, böbrek fibrozu ve kardiyak fibrozdan oluşan diğer fibroz formlarında da gösterilebilir . Pulmoner fibroz, akciğer dokularında hasar, skarlaşma ve skleroz ile sonuçlanan ECM'nin atipik birikimi ile gösterilen bir hastalık durumu olarak adlandırılır(93).

Yapılan çalışmalarda, klorojenik asidin BLM aktivasyonlu pulmoner fibrozisi endoplasmik retikulumdaki stresi baskılayarak azalttığı görülmüştür(94).

Klorojenik asit ayrıca böbreklerde hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve kemik morfogenetik protein-7'nin (BMP-7) antifibrotik etkilerini düzenleyerek böbrek fibrozunu azalttığı, aynı zamanda anti-oksidasyon ve ECM birikimini azaltma yoluyla da renal fibrozis ve proteinüriyi inhibe ettiği gösterilmiştir (95 ,96).

Kardiyak fibroziste ise, bazı çalışmalar klorojenik asidin JNK ve NF-kB etkilerini baskılayarak kardiyomiyositleri TNF- α ile aktive edilen hasardan koruduğunu göstermiştir (97); ek olarak NO/cGMP/PKG mekanizmasını aktive ederek hipergliseminin tetiklediği kardiyak fibrozisi hafiflettiği de gösterilmiştir (98).



Şekil 11. Klorojenik Asidin Fibrozis Üzerinde Mekanik Etkileri ve Sinyal Yolakları (11)

3.4.2. Klorojenik Asidin Antioksidant Etkisi

Polifenoller, antioksidatif etkilerini çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleştiren önemli bir antioksidan grubudur. Klorojenik asit yeni ve efektif doğal fenolik bir antioksidandır. Bu özelliği kendi özel yapısal formuna bağlıdır. Beş hidroksil ve bir karboksil grubundan oluşur, fenolik hidroksil grubu kolaylıkla serbest radikaller ile etkileşime girer ve antioksidan etkiye sahip hidrojen radikallerini oluşturur, böylece hidroksil radikallerinin ve süperoksit anyonlarının aktivitesini inhibe ederek güçlü bir antioksidan rolü oynar (8).

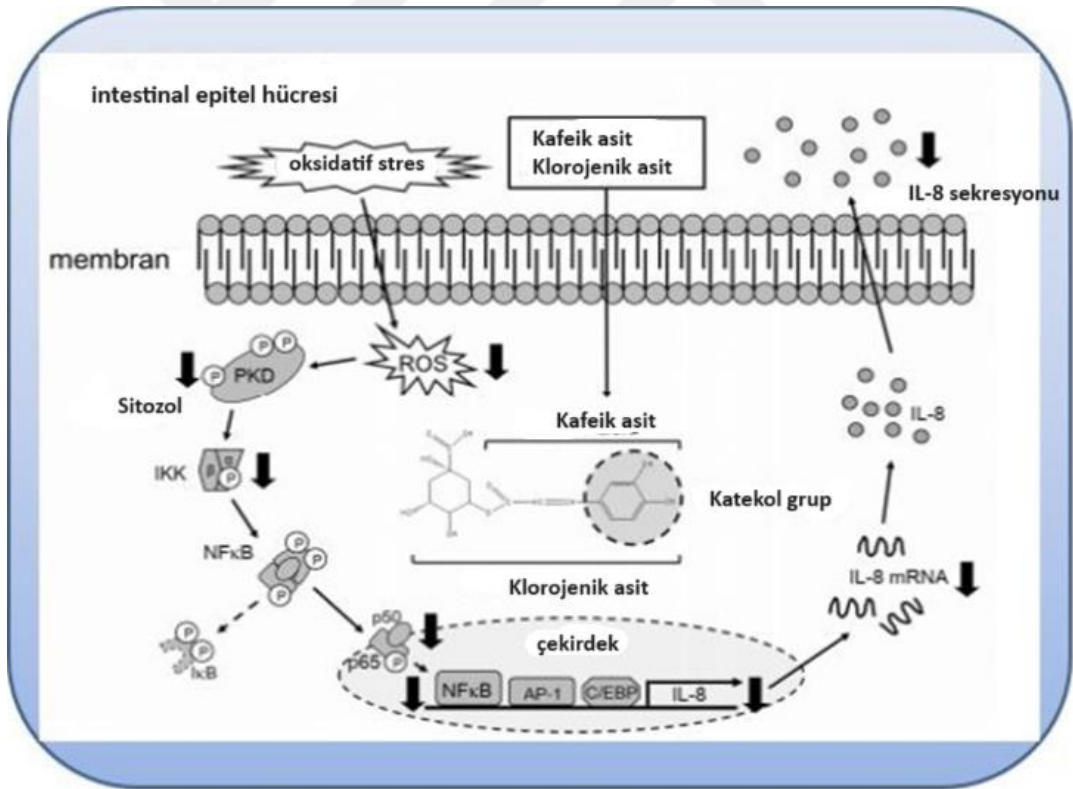
Yayınlanan bir çalışmada, oksidatif stres kaynaklı interlökin-8 (IL-8) ve Mrna salgılanmasının klorojenik asit tarafından önemli ölçüde inhibe edildiği bildirilmiştir. Buna ek olarak, IL-8 üretimi klorojenik asidin bir metaboliti olan kafeik asit tarafından da baskılanmaktadır (99,100).

3.4.3. Klorojenik Asidin Antiinflamatuvar Etkisi

Klorojenik asit, gıdalarda özellikle kahvede bol miktarda bulunan, belirgin anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleriyle olan biyoaktif bir bileşiktir (9). Anti-

inflammatuar işlevini, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, NO ve PGE2 gibi inflammatuar aracılarn sentezini ve salgılanmasını düzenleyerek yerine getirir. Aynı zamanda, NF- κ B, MAPK, Nrf2 ve diğlerleri dahil olmak üzere temel sinyal yollarını ve ilişkili faktörleri modüle ederek kardiyο-serebrovasküler ve diabetes mellitus gibi rahatsızlıklara karşı doğal bir koruma sağlar(101).

Kafeik asidin de (klorojenik asidin bir metaboliti-CA) ayrıca antiinflammatuar ve antioksidan aktivitelere sahip olduğı bildirilmiştir(86).Klorojenik asit ve kafeik asit hücre içi ROS'u temizler, IL-8 ve PKD-IKKNF κ B sinyal yolunun aktivasyonunu inhibe ederek antiinflammatuar etki gösterir. Yapılan başka bir araştırmada, kafeik asit ve klorojenik asidin antiinflammatuar özelliklerinin katekol grupları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir(102).Bu nedenle, klorojenik asit, kafeik asit ve katekol grubuna sahip diğler bileşiklerin inflammatuar hastalıkların önlenmesine katkıda bulunmada yardımcı olabileceğine inanılmaktadır (86).



Şekil 12. Kafeik ve Klorojenik Asitlerin Antiinflammatuar Etki Mekanizması (86)

4. GEREÇ VE YÖNTEM

“Klorojenik Asidin Silikon İmplant Çevresinde Oluşan Kapsül Kontraktürüne Etkisinin İmmünohistokimyasal ve Histopatolojik Olarak Rat Modelinde Gösterilmesi” isimli bu deneysel çalışma öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 6.04.2023 tarihinde 2023/13 kod numaralı etik kurul onay alındı. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Yapılan çalışmada ortalama ağırlığı 250-300 gram olan Wistar türü dişi albino sıçanlar kullanıldı. Toplam 3 grup olacak şekilde 24 adet deney hayvanı kullanıldı.

4.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Toplam 24 adet Wistar tipi albino sıçanlar kontrol grubunda ve diğer gruplarda 8 adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Deney hayvanları Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında deneyler için 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık periyodunda oda sıcaklığında ($21\pm 20^{\circ}\text{C}$) ortam sağlanarak barındırıldı ve hayvanlar yem ve su ile düzenli olarak beslendi.

Tablo 1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Deney ve Kontrol Grupları	Grup Başına Hayvan Sayısı	Toplam
I.grup Kontrol grubu (Kontamine edilmemiş silikon konulan grup):	8	8
II. grup (Klorojenik Asit İntraperitoneal enjeksiyon ile verilen (0.7.21.28.35.42. günlerde):	8	8
III. grup (Klorojenik Asit lokal enjeksiyon ile verilen (0.7.21.28.35.42. günlerde):	8	8

Kullanılacak toplam hayvan sayısı: 24

4.2. Deney Prosedürü

Deney prosedürü şu şekilde hazırlanmıştır:

I. grup (kontrol grubu): 8 adet dişi sıçan sırtına subkutan steril mini implant yerleştirildi.

II. grup (Klorojenik Asit İntraperitoneal enjeksiyon ile verilen (0.7.21.28.35.42. günlerde): 8 adet dişi sıçan sırtına subkutan her birine 1 adet olacak şekilde mini implant yerleştirildi ve 0.,7., 21., 28., 35., 42. günlerde intraperitoneal 14 mg/kg dozunda klorojenik asit (Sigma Aldrich C3873- 1G) enjekte edildi.

III. grup (Klorojenik Asit lokal enjeksiyon ile verilen (0.7.21.28.35.42. günlerde): 8 adet dişi sıçan sırtına subkutan her birine 1 adet olacak şekilde mini implant yerleştirildi ve 0.,7.,21.,28., 35., 42. Günlerde lokal olarak implant poşu içerişine 14 mg/kg dozunda klorojenik asit (Sigma Aldrich C3873- 1G) enjekte edildi.

Tüm gruplarda 60. günde implantlar cerrahi olarak çıkarıldı.

4.3. Deneyin Hazırlanışı

4.3.1. Silikonların Hazırlanışı

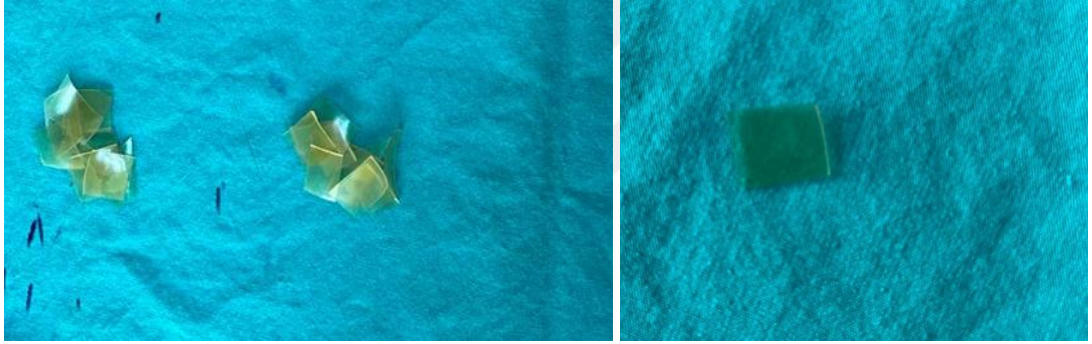
Silikon jel ile dolu düz yüzeye sahip silikon meme implantı (MENTOR R3Z-3751) içindeki jelden arındırıldıktan sonra geride kalan silikon tabaka 1x1x0.2 cm boyutlarında kare şeklinde kesilerek hazırlandı. Silikon materyallerin sterilizasyonu için etilen oksit gazı kullanıldı.

4.3.2. Anestezi Uygulanması

Tüm gruplardaki sıçanlara intraperitoneal ketamin (50mg/kg) (Ketalar, Pfizer, Zentiva Sağlık Ürünleri, Türkiye) ve ksilazin (10mg/dL) (Xylazinbio, Bioveta, Çekya) ile anestezi uygulandı. Hazırlanan karışım sıçanlara intraperitoneal yol ile uygulandı. Anesteziyi takiben her sıçanın sırt bölgesinde cerrahi alanın traşlanması ve iyotlu solüsyonla temizlenmesi ardından steril cerrahi örtü örtülerek operasyona başlandı.

4.3.3. Cerrahi Prosedür

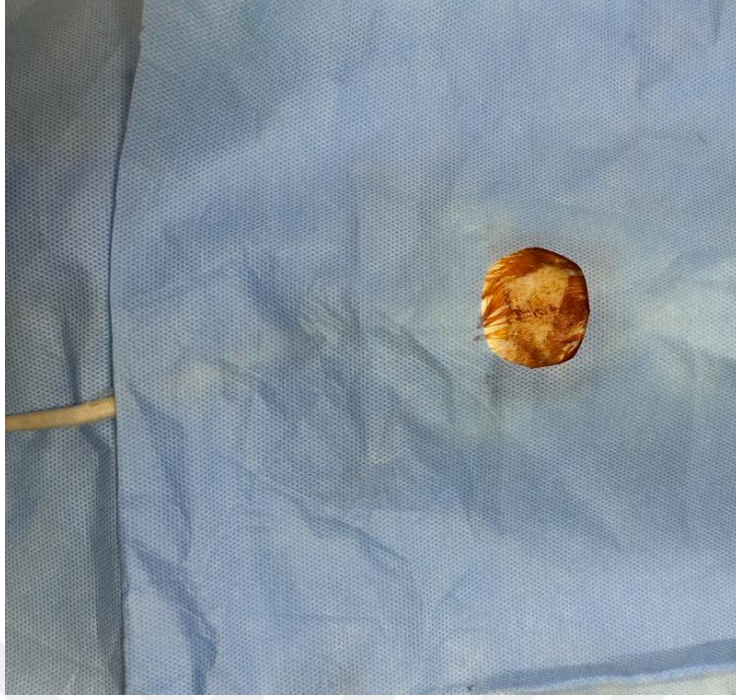
Sırt bölgesinde orta hatta 2 cm büyüklüğünde bir kesi yapıldı, diseksiyonlar ile subkutan alanda diseksiyon ile silikon materyalin yerleştirilmesi için 2x 2 cm poş oluşturuldu. Silikon materyal konulmadan önce oluşturulan cep % 0.9 serum fizyolojik ile irriga edildi ve steril olarak forseps yardımı ile poşa yerleştirildi. Grup 3 de silikon bloklar yerleştirildikten sonra tüm cebi dolduracak şekilde 14 mg/kg dozunda insülin enjektörü yardımıyla 1 cc klorojenik asit (Sigma Aldrich C3873- 1G) enjekte edildi. Grup 2 için ise silikon materyal yerleştirildikten sonra intraperitoneal enjeksiyon ile 14 mg/kg dozunda yine 1 cc klorojenik asit verildi. Yapılan kesiler 4-0 vicryl primer olarak suture edildi.



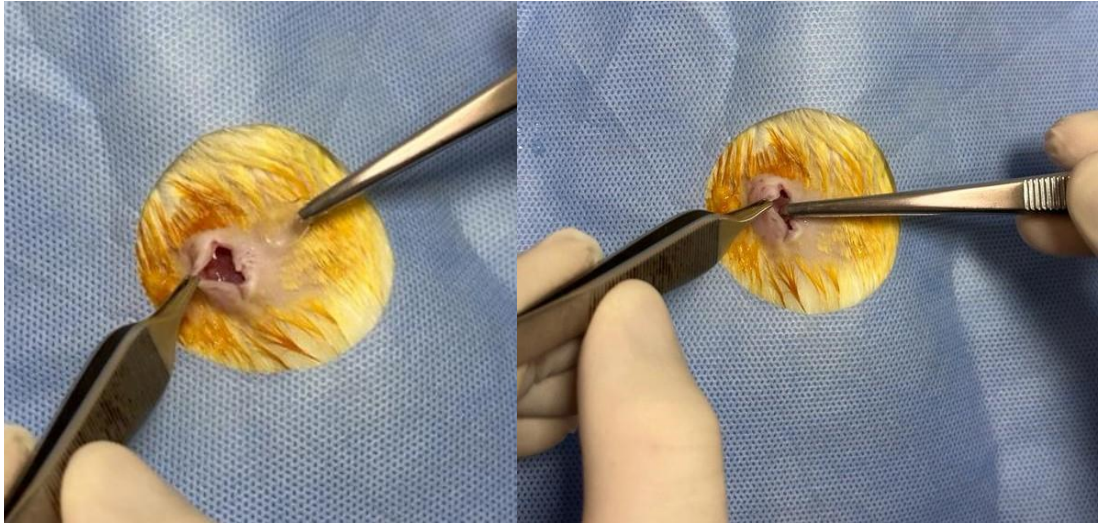
Şekil 13.1x1x0,2 cm Boyutlarında Steril Silikon Materyal



Şekil 14. Rat Sırtında Açılacak Poşun Preop Görünümü



Şekil 15. Sterilizasyon ve Örtünme



Şekil 16. Sırtta Açılan İnsizyon Sonrası Silikon Materyalin Yerleştirilmesi



Şekil 17. Grup 3 İçin Poşun İçine Klorojenik Asit Enjeksiyonu



Şekil 18. Poşun İçine Klorojenik Asit Enjeksiyonu Sonrası İnsizyon Yerinin Onarımı



Şekil 19. Grup 2 İçin İntraperitoneal Enjeksiyon

Postoperatif 1. günden itibaren tüm gruplara postoperatif pansuman yapıldı. Postoperatif hayvanların sularına 3 gün süre ile 1g/lt parasetamol eklendi. Yara yeri epitelizasyonu sağlanana kadar pansumanlara devam edildi. Deney sonuna kadar sıçanlarda komplikasyon gözlenmemiştir.

4.3.4. Deneyin Sonlandırılması

Postoperatif 60. günde anestezi sonrası sıçanların sırtına yerleştirilen silikon materyaller, üzerindeki cilt ile birlikte eksizyonel biyopsi şeklinde alındı ve alınan biyopsiler histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmesi için patoloji laboratuvarına % 10'luk nötral formaldehit içinde götürüldü. Biyopsi sonrası sıçanlara dekapitasyon uygulanarak ötenazi yapıldı.

4.4. Kapsül Kontraktürünün Değerlendirilmesi

4.4.1. Makroskopik İnceleme

60 gün boyunca tüm gruplardaki sıçanlar cerrahi bölgedeki hematoma, yara dehissensi, seroma, enfeksiyon, implant ekspozisyonu açısından takip edildi. Cerrahi

işlem sonrası 60.günde sıçanlara ötenazi uygulanarak silikon materyal, çevresindeki kapsülü ve cilt kompozit olarak uygun insizyon ile eksize edildi. Dokuların kapsül görüntüsü ve komşu dokularla olan ilişkisi makroskopik incelendi.

4.4.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na %10'luk formalin çözeltisi içinde getirilen örnekler parafin bloklara gömülerek ve 5 µ kalınlığında kesitler alındı. Her örnekten birer kesit Hematoksilen-Eozin ile boyanarak histolojik olarak değerlendirildi. Birer kesit ise α -SMA (kullanıma hazır), TGF- β 1 (1/100) antikorları ile, indirekt immunperoksidaz tekniğine uygun şekilde boyandı ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal analizler için kesitler önce deparafinize edilerek, dereceli alkollerden geçirildi ve TGF-Beta antikoruna için 5 dakika Citrat Buffer solüsyonu ve ısı uygulandı. Ardından her antikor peroksidaz aktivitesinin engellenmesi için %3'lük H₂O₂ çözeltisinde bekletildi ve sonrasında Ultra V Block, Primer antikor, anti-polyvalent keçi antikoruna ve HRP uygulandı. Ardından AEC kromojen ve arka plan boyaması için de hematoksilen kullanıldı. Daha sonra bütün kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX51) altında değerlendirilerek, CellSens Standard (CellSens Version 510, Olympus, Şubat 2014) isimli program kullanılarak her kesitte, x40 büyütmede 7 farklı bölgede kapsül kalınlığı ölçüldü, ortalama değerler kaydedildi ve uygun görülen yerlerden fotoğraflar alındı (Olympus DP71).

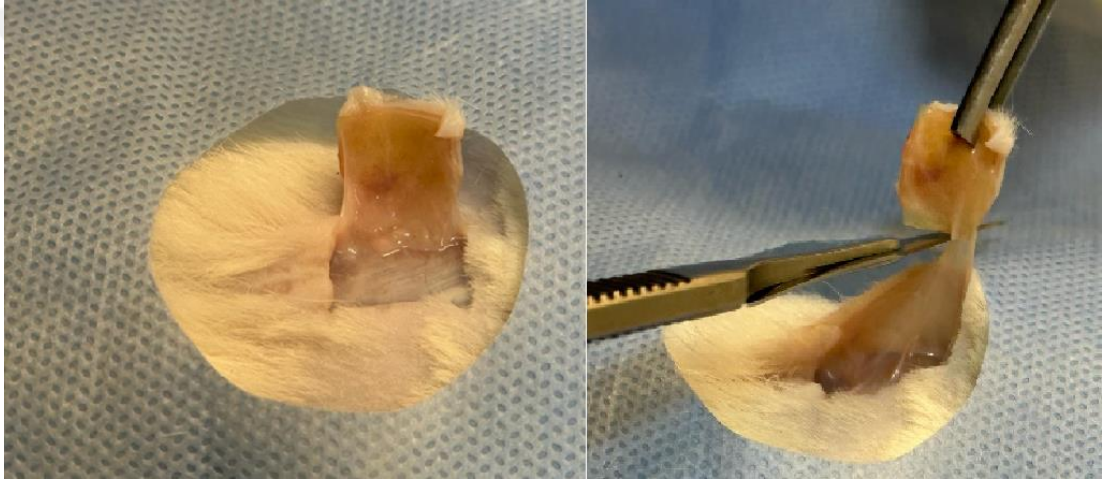
4.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi ve Chi Square testi kullanıldı. 0,05'ten küçük p- değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ortalama değerler Ortalama±Standart Sapma (m±sd) olarak sunulmuştur.

5. BULGULAR

5.1. Makroskopik İnceleme

Cerrahi işlem sonrası 60.günde sıçanlara ötenazi uygulanarak silikon materyal, çevresindeki kapsülü ve cilt kompozit olarak uygun insizyon ile eksize edildi. Dokuların kapsül görüntüsü ve komşu dokularla olan ilişkisi makroskopik incelendi. Her 3 grupta da silikon materyal çevresinde kapsül oluşumu gözlemlendi fakat kalınlıkları konusunda makroskopik olarak fark gözlemlenmedi.



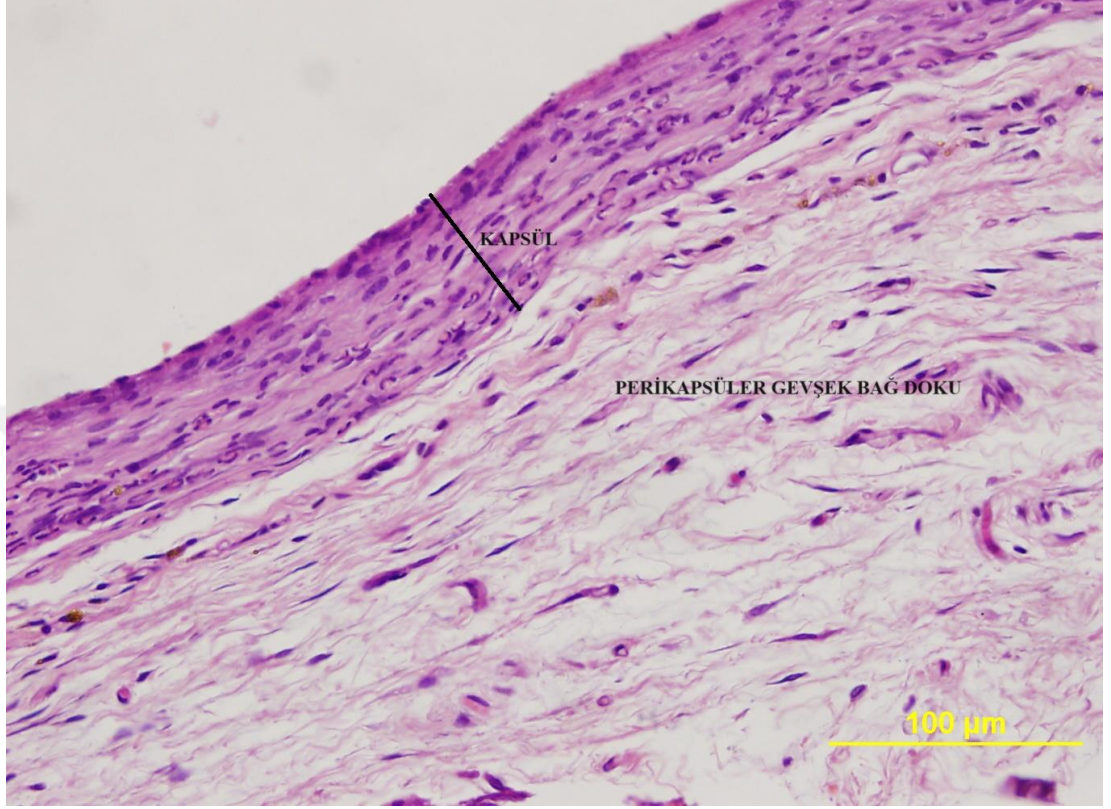
Şekil 20. Kontrol grubunda kapsülün incelenmesi

5.2. Mikroskopik İnceleme

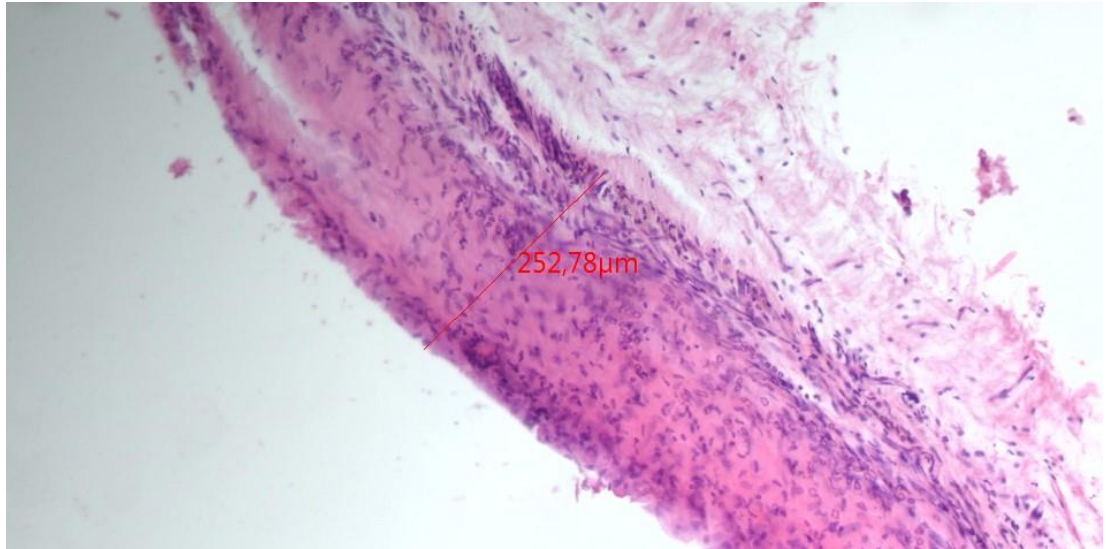
5.2.1. Histopatolojik Değerlendirme

Hematoksilen-Eozin boyama neticesinde, ilacın lokal ve intraperitoneal yollarla uygulandığı gruplarla karşılaştırıldığında kapsül kalınlığının kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Her üç grupta da geniş alanlarda hemosiderin pigmenti içeren makrofajlar belirgindi. İnflamatuvar hücreler özellikle kontrol grubunda kapsülde ve perikapsüler alanlarda yoğun olarak bulunmaktaydı. Neovaskülarizasyon özellikle intraperitoneal grupta belirgin olarak görülmekteydi.

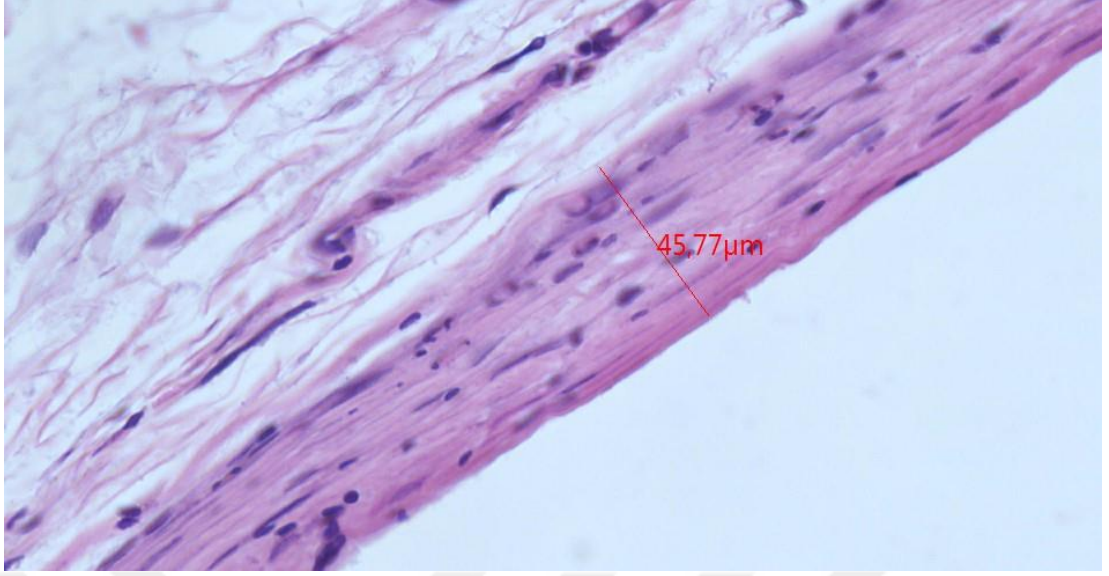
Polimorfonükleer lökositler (PNL) kontrol grubunda diğer gruplara göre daha belirgin olarak bulunmaktaydı.



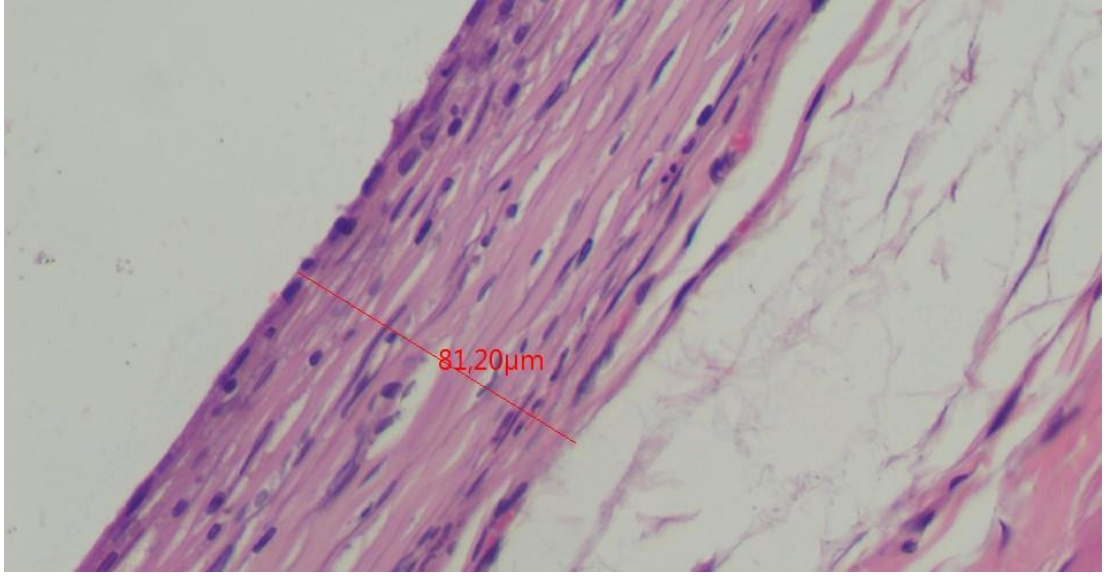
Şekil 21. Kapsül ve Perikapsüler Gevşek Bağ Doku, H&E 100X



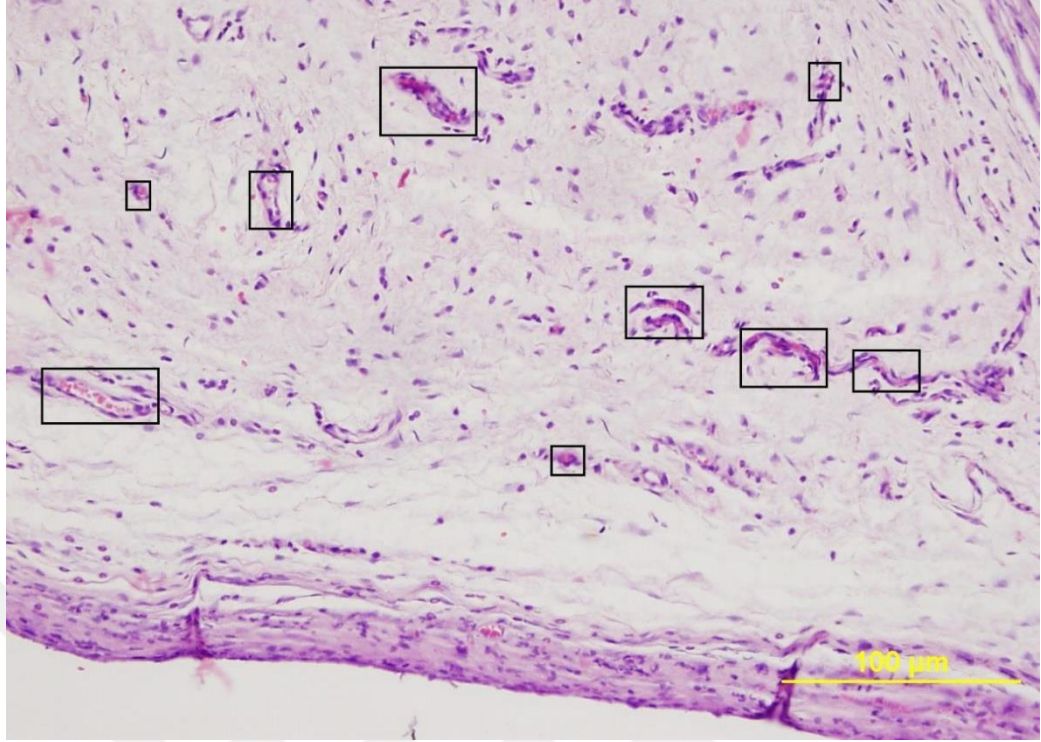
Şekil 22. Kontrol Grubunun 20x Büyütmede Kapsül Kalınlığının Gösterilmesi, H&E, 20X



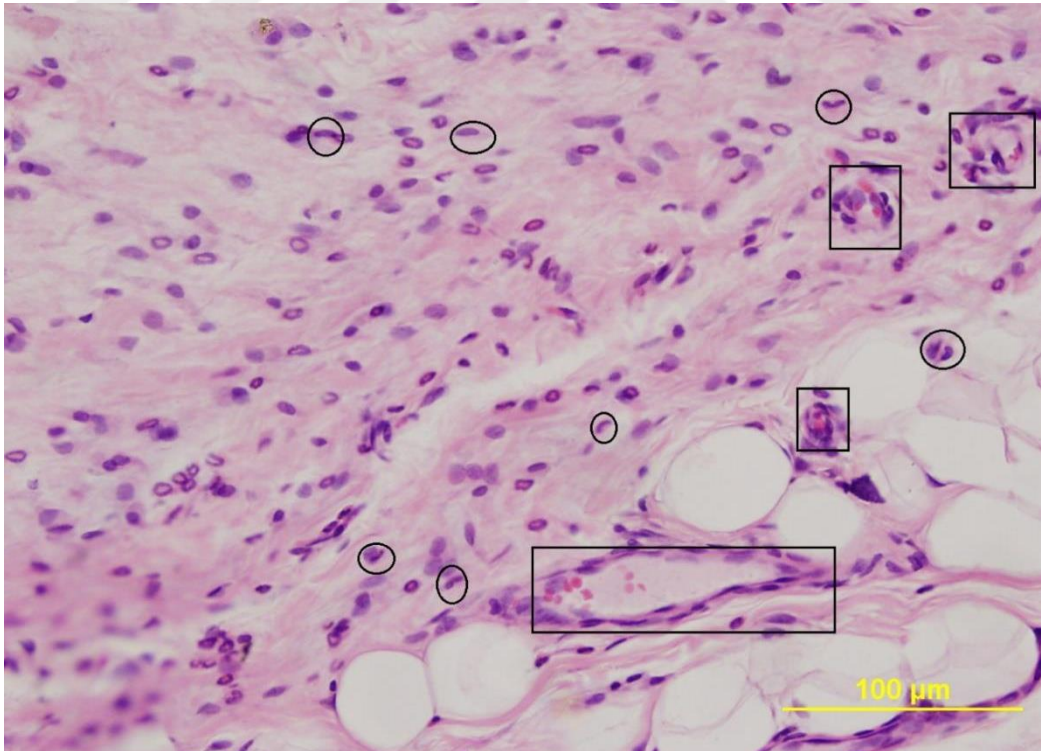
Şekil 23. Lokal Grubunun 40x Büyütmede Kapsül Kalınlığının Gösterilmesi, H&E,40X



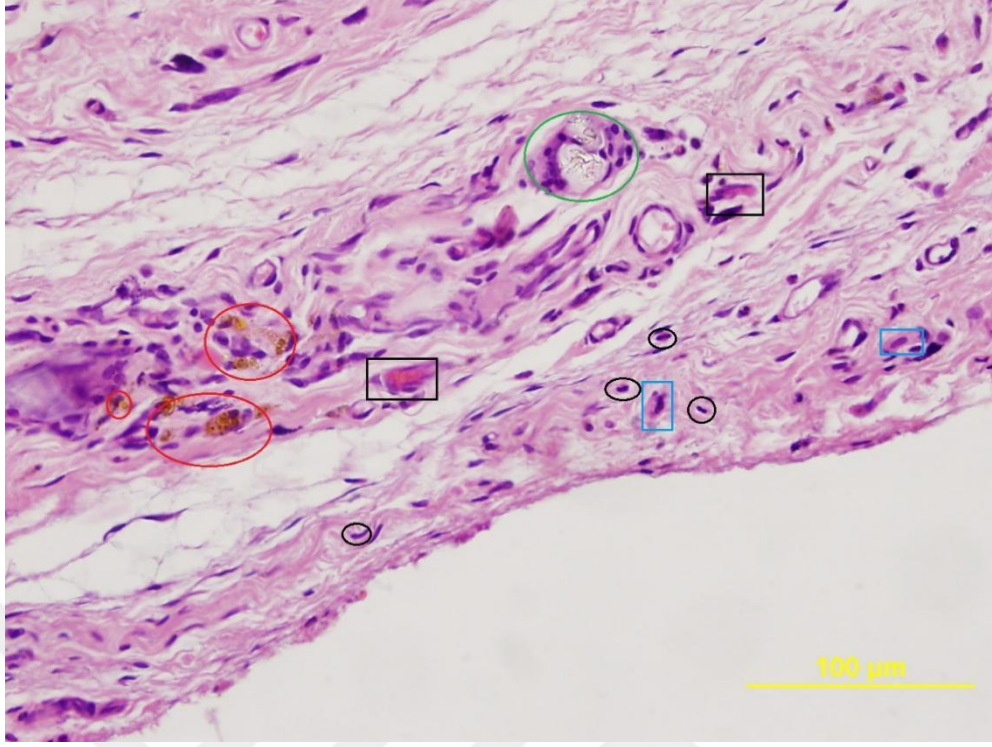
Şekil 24. İntraperitoneal Grubunun 20x Büyütmede Kapsül Kalınlığı, H&E,20X



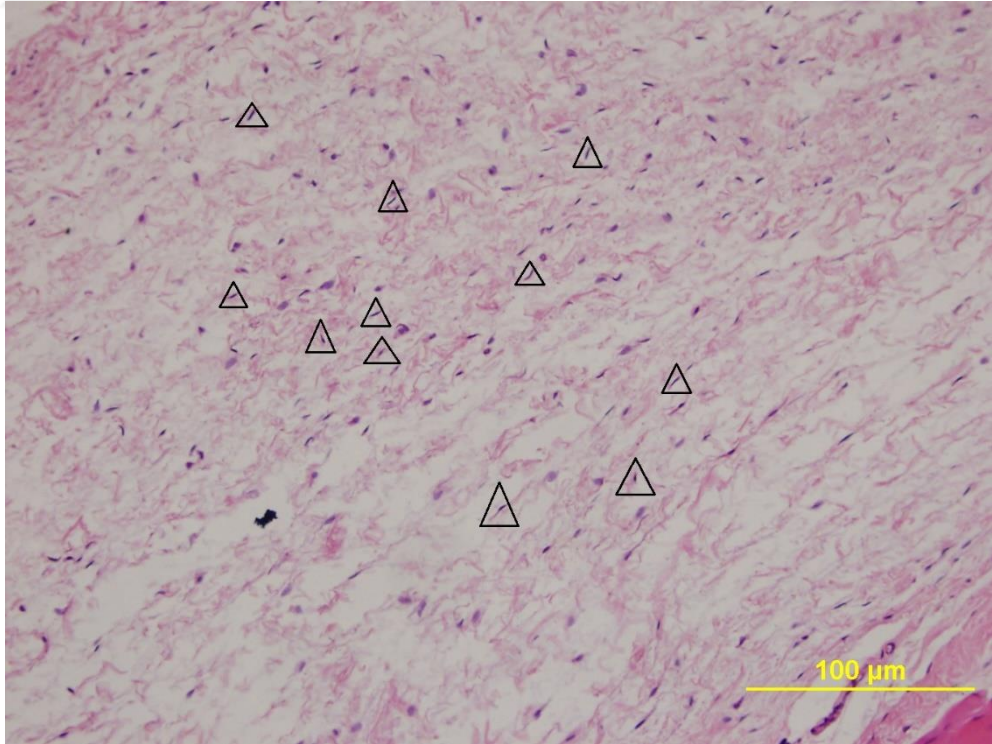
Şekil 25. İntraperitoneal Grupta Kanama ve Neovaskülarizasyon (Siyah Kareler), H&E 20X



Şekil 26. İntraperitoneal Grupta Kanama, Neovaskülarizasyon (Siyah Kareler) ile PNL (Siyah Daireler), H&E 40X



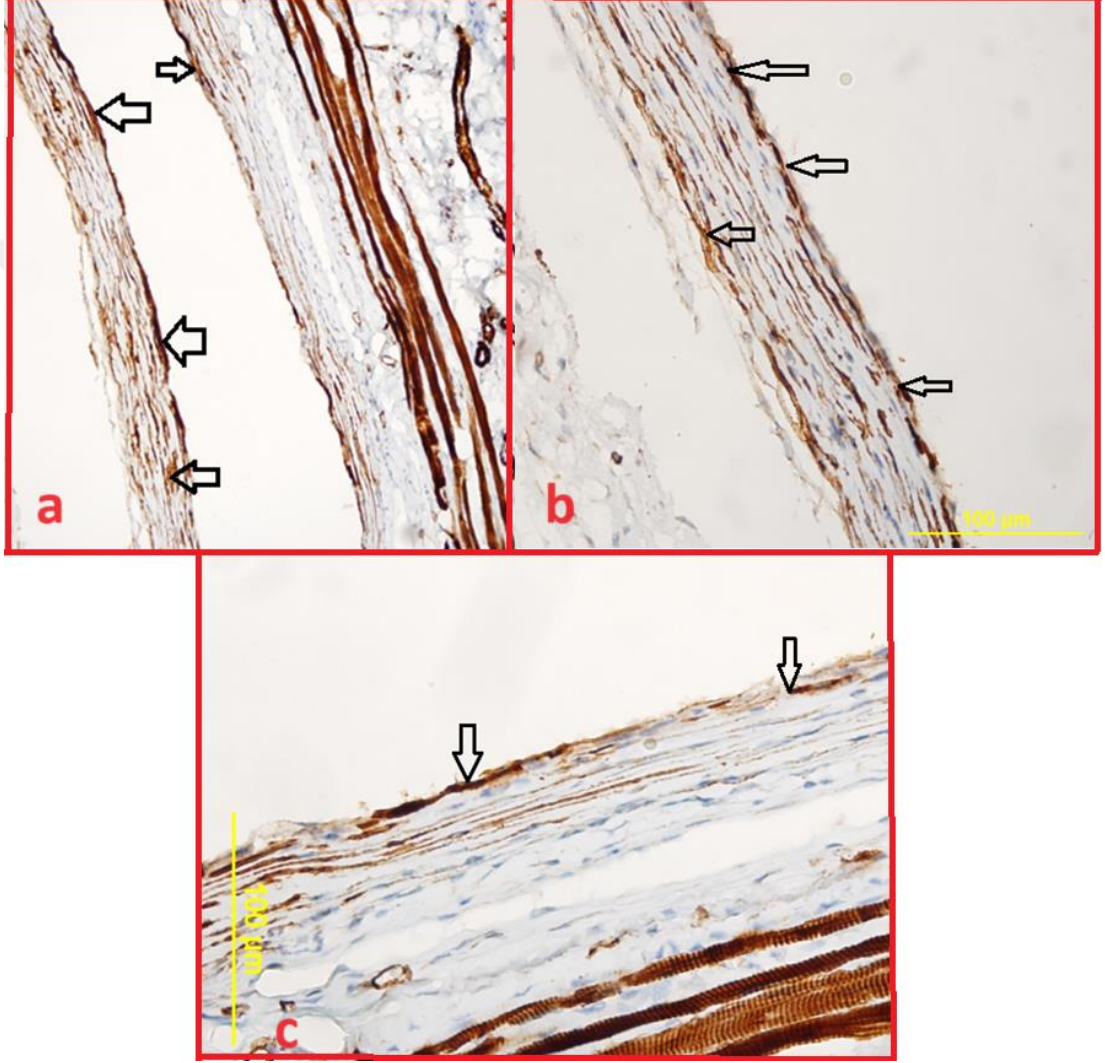
Şekil 27. Lokal Grubunda Hemosiderin Pigmenti (Kırmızı Daireler), Hemosiderin Yüklü Histiyoit (Yeşil Daire), Kanama Alanları ve Neovaskülarizasyon (Siyah Kareler), PNL (Siyah Dairler) ile Kapsülde Lenfosit (Mavi Daireler), H&E 40X



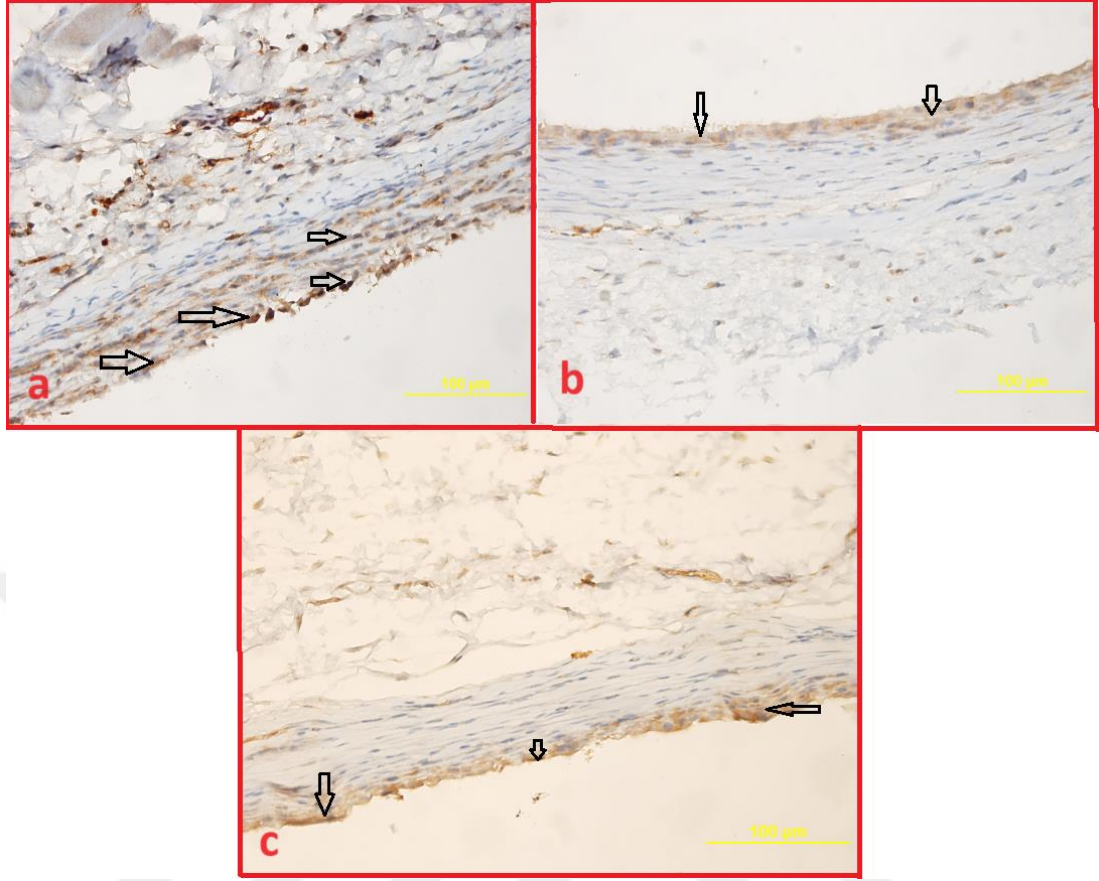
Şekil 28. Kontrol Grubunda Kapsülde Yoğun fibroblastlar (Siyah Üçgenler), H&E 100X

5.2.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal boyanma sonucunda her üç grupta alfa-SMA ve TGF-Beta 1 antikorlarının belirli yoğunluklarda pozitif boyandığı görüldü. Her iki antikor için de en yoğun boyanma kontrol grubunda görüldü.



Şekil 29. a) Kontrol Grubunda Kapsülde Aktin Pozitif Alfa-SMA Antikor Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X b) Lokal Grubunda Kapsülde Aktin Pozitif Alfa-SMA Antikor Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X c) İntraperitoneal Grup Kapsülde Aktin Pozitif Alfa-SMA Antikor Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X



Şekil 30. a) Kontrol Grubunda Kapsül Dış Yüzeyde ve Kapsül İçinde TGF- β 1 Antikor Pozitif Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X b) Lokal Grubunda Kapsül Yüzeyünde TGF- β 1 Antikor Pozitif Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X c) İntraperitoneal Grup Kapsül Yüzeyinde TGF- β 1 Antikor Pozitif Boyanan Hücreler (Siyah Ok), 100X

5.3. İstatistiksel Bulgular

Tablo 2. Hücre Değerlendirmesinde Kullanılan Histopatolojik Skorlama Tablosu

	YOK	AZ	ORTA	ÇOK
Damar yoğunluğu	0	1	2	3
İnflamasyon	0	1	2	3
PNL	0	1	2	3
Lenfosit	0	1	2	3
Fibrozis	0	1	2	3
Histiyoisit	0	1	2	3

Tablo 3. Kontrol Grubunun Histopatolojik Skrlama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi

	Damar Yoğunluğu	İnflamasyon	PNL	Lenfosit	Fibrozis	Histiyosit
K1	3	3	0	1	0	1
K2	1	3	1	1	1	0
K3	2	3	2	1	2	2
K4	2	2	2	1	2	0
K5	1	2	2	1	1	0
K6	1	3	2	1	1	0
K7	1	2	3	1	1	0
K8	1	2	3	1	2	0

Tablo 4. Lokal Grubunun Histopatolojik Skrlama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi

	Damar Yoğunluğu	İnflamasyon	PNL	Lenfosit	Fibrozis	Histiyosit
L1	1	1	1	1	0	0
L2	1	2	2	1	1	2
L3	2	2	3	1	1	1
L4	1	1	1	1	0	1
L5	1	1	3	1	0	0
L6	1	1	2	1	0	0
L7	1	2	1	1	1	1
L8	2	1	1	1	0	2

Tablo 5. İnteraperitoneal Grubunun Histopatolojik Skrlama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi

	Damar Yoğunluğu	İnflamasyon	PNL	Lenfosit	Fibrozis	Histiyosit
İP1	3	2	2	1	1	0
İP2	1	1	1	1	1	1
İP3	3	1	1	1	1	0
İP4	3	1	2	1	0	0
İP5	2	1	2	1	0	0
İP6	2	1	2	0	0	1
İP7	2	2	2	1	0	0
İP8	2	1	1	2	0	1

Gruplar arası damar yoğunluğu, fibrozis, PNL, lenfosit ve histiyosit yoğunluğu değerlendirmesinde istatistiksel anlamda bir fark görülmedi.

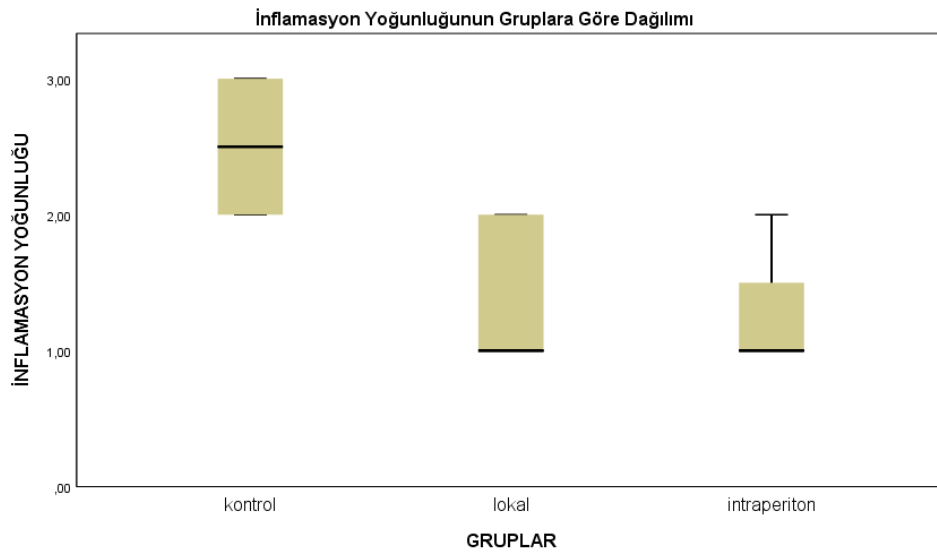
5.3.1. Histopatolojik Bulgular

5.3.1.1. İnflamasyon Yoğunluğu

İnflamasyon hücre yoğunluğu arasında ise istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlılık bulunmaktadır. İnflamasyon yoğunluğu en fazla $2,5 \pm 0,53$ SS ile kontrol grubunda bulunurken, en az yoğunluk ise $1,25 \pm 0,46$ SS ile klorojenik asidin intraperitoneal olarak uygulandığı grupta görülmektedir. Gruplar arası ikili değerlendirilmede kontrol grubu ile klorojenik asidin intraperiton uygulandığı grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile klorojenik asidin silikonun çevresine lokal olarak uygulandığı grup arasında da istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p < 0,01$). Lokal grup ile intraperiton grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 6. Gruplar Arası İnflamatuvar Hücre Yoğunluğunun Değerlendirilmesi, Pearson Chi Square Testi

İNFLAMASYON YOĞUNLUĞU			
GRUPLAR	ORTALAMA $\pm$ SS	P DEĞERİ	GRUPLAR ARASI P DEĞERİ
KG	$2,5 \pm 0,53$	<0,05	KG-İPG: 0,005
LG	$1,37 \pm 0,51$		KG-LG: 0,01
İPG	$1,25 \pm 0,46$		LG-İPG: 0,590



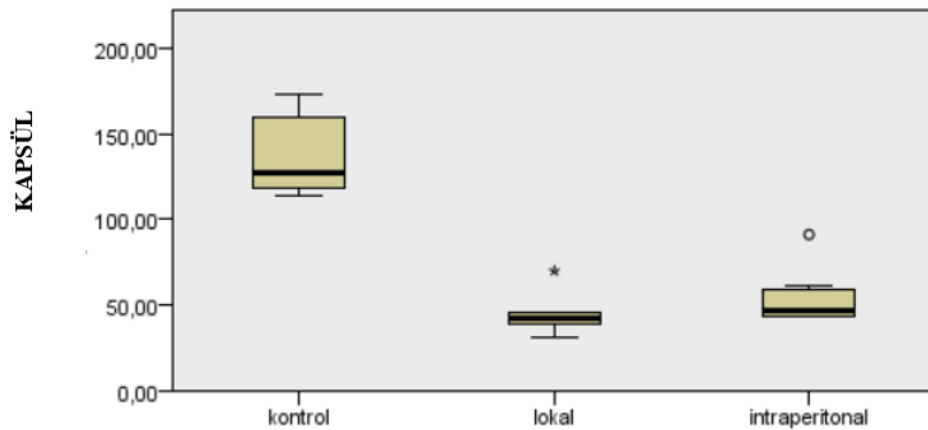
Şekil 31. İnflamasyon Yoğunluğunun Gruplara Göre Dağılımı

5.3.1.2. Kapsül Kalınlığı

Histopatolojik olarak kapsül değerlendirmesinde kapsül ölçümü için randomize 7 kapsül bölgesi seçilerek mikrometre cinsinden mikroskop altında ölçüm yapılmıştır. Ölçümlerin sonucu olarak histopatolojik kapsül kalınlığı en fazla $137,3 \pm 24,6$ ortalama ve standart sapma ile kontrol grubunda gözlenirken, en düşük kapsül kalınlığı klorojenik asidin silikon blok çevresine lokal yolla uygulandığı lokal grubunda $44,2 \pm 11,4$ ortalama ve standart sapma ile görülmüştür. Gruplar arası ikili değerlendirmede kontrol ve lokal grupları arasında ($p < 0,001$) istatistiksel anlamlılığın devam ettiği bulunmuştur. Aynı şekilde kontrol ve intraperiton grupları arasında da kapsül kalınlığı açısından anlamlılık mevcuttur ($p: 0,004$). Lokal ve intraperiton gruplar arasında kapsül kalınlığı değerlendirildiğinde istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 7. Gruplar Arası Histopatolojik Kapsül Kalınlığının Değerlendirilmesi, Kruskal-Wallis Testi

HİSTOPATOLOJİK KAPSÜL KALINLIĞI			
GRUPLAR	ORTALAMA $\pm$ SS	P DEĞERİ	GRUPLAR ARASI P DEĞERİ
KG	$137,3 \pm 24,6$	<0,05	KG-İPG : 0,004
LG	$44,2 \pm 11,4$		KG-LG: <0,001
İPG	$54,02 \pm 16,6$		LG-İPG: 0,289



Şekil 32. Histopatolojik Olarak Kapsül Kalınlığının Gruplara Göre Dağılım

5.3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

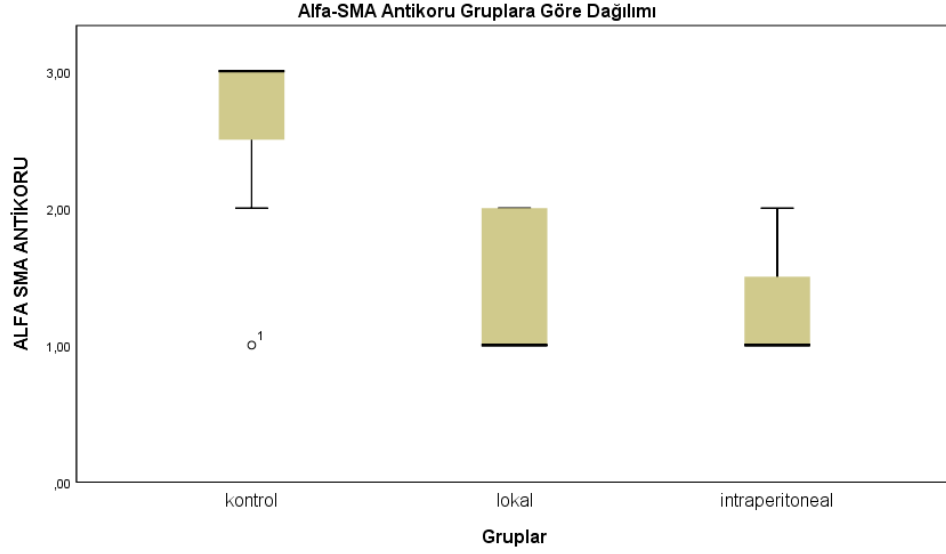
5.3.2.1. Alfa-SMA Antikoru Dağılımı

Alfa-SMA ve TGF-Beta 1 antikoru boyanmaları mikroskop altında semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede 0:yok, 1:az, 2:orta, 3:yoğun boyanmış olarak kabul edilmiştir.

Tablo 8. Gruplar Arası Alfa-SMA Değerlendirilmesi, Pearson Chi Square Testi

ALFA-SMA DEĞERLENDİRMESİ			
GRUPLAR	ORTALAMA ± SS	P DEĞERİ	GRUPLAR ARASI P DEĞERİ
KG	2,62± 0,74	<0,05	KG-İPG : 0,007
LG	1,37±0,51		KG-LG: 0,008
İPG	1,25±0,46		LG-İPG: 0,590

Alfa-SMA antikorunun semikantitatif değerlendirilmesine istatistiksel olarak bakıldığında kapsülde ve perikapsüler dokuda boyanma yoğunlukları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmektedir. Kontrol grubu (KG) daha çok yoğunlukta boyanırken lokal ve intraperitoneal gruplar daha az yoğunluklarda boyanmıştır. Ayrıca ikili gruplarda kontrol-lokal ile kontrol-intraperitoneal arasında istatistiksel anlamlılık varken lokal-intraperitoneal gruplarda anlamlılık devam etmemektedir.



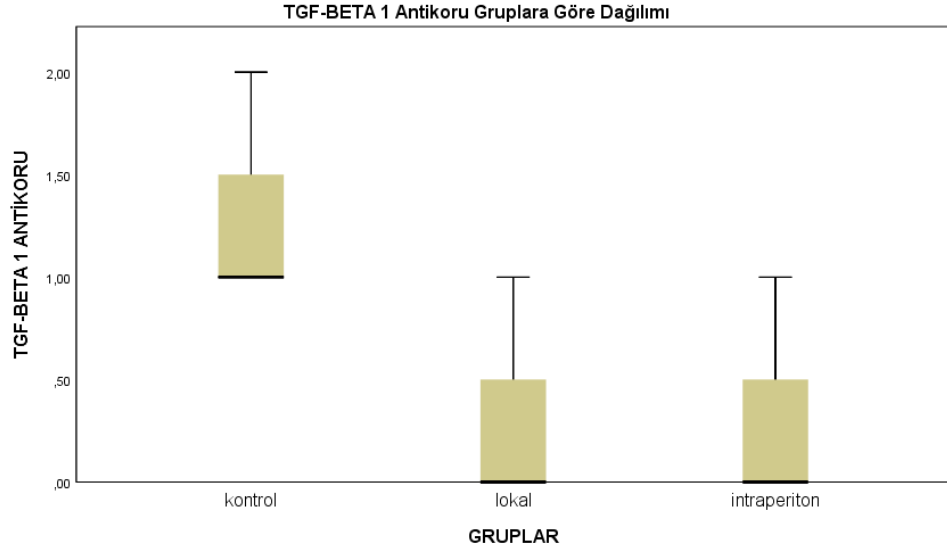
Şekil 33. Alfa-SMA Antikoru Gruplara Göre Dağılımı

5.3.2.2.TGF-Beta 1 Antikoru Dağılımı

Tablo 9. Gruplar Arası TGF-Beta 1 Değerlendirilmesi, Pearson Chi Square Testi

TGF-BETA 1 DEĞERLENDİRMESİ			
GRUPLAR	ORTALAMA ± SS	P DEĞERİ	GRUPLAR ARASI P DEĞERİ
KG	2,5±0,53	<0,05	KG-İPG: 0,007
LG	1,37±0,51		KG-LG: 0,007
İPG	1,25±0,46		LG-İPG: 1,000

TGF-Beta 1 antikorunun boyanması karşılaştırıldığında istatistiksel farklılıklar göze çarpmaktadır. Kontrol grubu (KG) ile lokal grubu (LG) arasında TGF -Beta 1 antikoru boyanma yoğunlukların göre istatistiksel olarak anlamlı (p:0,007) sonuç vermektedir. Aynı anlamlı sonuç kontrol grubu (KG) ve intraperitoneal grup (İP) arasında da devam etmektedir (p:0,007). Lokal grubu (LG) ve intraperitoneal grup (İP) arasında ise TGF-Beta 1 antikoru boyanması açısından istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamaktadır (p:1,000).



Şekil 34. TGF-Beta 1 Antikoru Gruplara Göre Dağılımı

6. TARTIŞMA

ISAPS verilerine göre dünya genelinde en sık yapılan cerrahi kozmetik prosedürler arasında liposuction, meme büyütme ve göz kapağı ameliyatı yer almaktadır. Dünya genelinde 2022 yılında yaklaşık 2,2 milyon (%14.5) implant ile meme büyütme işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu sayı Türkiye’de 55.254 olup %11.7 ile liposakşın ve rinoplastinin ardından en yaygın gerçekleştirilen 3.estetik operasyon olmuştur(103). Meme implantları ayrıca estetik operasyonlar haricinde mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonunda da yine yaygın şekilde kullanılmaktadır. Dolayısıyla implanta bağlı meydana gelebilecek muhtemel komplikasyonları yönetmek oldukça önem arz etmektedir. Meme implantı ve operasyon tekniği ile ilgili çeşitli değişkenler kozmetik veya rekonstrüktif prosedürün sonucunu etkileyebilir. Bunlar insizyon yeri, implant dolgu tipi (silikon veya salin), implant yüzeyi (dokulu veya pürüzsüz) gibi değişkenlerdir(104).Kapsül kontraktürü, implantlı meme büyütme cerrahisini takiben oluşan en yaygın komplikasyon olup silikon implant kullanılan primer meme büyütme cerrahisi sonrası 10 yıllık takiplerde kapsül kontraktür oranı %18.9 iken bu oran rekonstrüksiyon vakalarında %24.6 olarak raporlanmıştır(105,106). Kapsül kontraktürü aynı zamanda implant ile meme büyütme cerrahisi geçiren hastaların en sık yeniden ameliyat olma sebebidir(107).Bu sebeplerden ötürü etiyojolojiyi belirlemek ve kapsül kontraktür sıklığının nasıl azaltılabileceğini anlamak önemlidir. Belirlenen risk faktörleri arasında dokulu implant yerine pürüzsüz düz implantların kullanımı, subglandüler yerleşim ve radyoterapi öyküsü bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada toplamda 8811 adet implant yerleştirilen memelerden cerrahisi sonrası 317 tanesinde (%3.6) kontraktür olduğu saptanmıştır (108).Ayrıca, aksiller ve areolar yaklaşımların inframamariyel yaklaşımdan daha sık kontraktüre neden olduğu, subpectoral planın subglandüler plana göre ise daha az kontraktür oranlarına sahip olduğu raporlanmıştır(108).

Kapsül kontraktürü, meme implant cerrahisinin en sık görülen komplikasyonu olmasına rağmen kesin etiyojolojisi hala tartışmalı olan fibrotik bir süreçtir(109).Kapsül kontraktürünün kollajen üretimi ile fibrozis sonucu oldukça sert ve ağrılı memelere neden olan inflamatuvar bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar kökenine ilişkin genel bir fikir birliği olsa da inflamatuvar kaskadı etkileyen tetikleyiciler çok

faktörlü olmaktadır, bu nedenle kimlerde kontraktür gelişeceğini tahmin etmek zorlaşmaktadır(39). İmplant etrafındaki bakterilerin kapsül kontraktürü gelişiminde potansiyel bir faktör oynadığına inanılmaktadır (110). Tıpkı diğer protez ve implantlar gibi meme implantlarının da peri-prostetik olarak bakteri oluşumu potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu bakterilerin implant yerleştirilmesi sırasında içeri girebileceği veya meme glandüler dokusundan kaynaklanabileceği travma veya manipülasyon gibi harici bir tetikleyici ile aktive olup sonrasında düşük dereceli bir enfeksiyona neden olabileceği öne sürülmektedir. Cilt florasında yaygın olarak bulunan *Staphylococcus epidermidis* kapsülde en sık izole edilen bakteri türüdür (37). Uygun sterilizasyon solüsyonu için yapılan bir prospektif kohort çalışmasında, implant için açılan cepler 1 g sefazolin, 80 mg gentamisin, 50,000 IU bacitrasin içeren üçlü antibiyotik solüsyonu ve 500 mL normal salin ile yıkanmış, kapsül kontraktür oranı açısından üçlü antibiyotik solüsyonunun salin ile yıkanan implanttan üstünlüğü gösterilememiştir(62).

Kapsülün hücresel bileşimi incelendiğine patogenezinde bağışıklık sisteminin rol aldığı düşünülmektedir. Makrofaj, lenfosit ve fibroblastların kapsül içinde baskın hücre tipleri olduğu görülmüştür(53).Kapsül içindeki fibroblast sayısının Baker derecesi ile korele olduğu ve Baker IV kapsüllerde Baker I kapsüllere göre artan sayıda fibroblast olduğu raporlanmıştır. Yine fibroblastlar kollajen üretimi ile kapsülün ilk oluşum basamakları ile de bağlantılıdır(111).Başlarda kapsül dokusu histolojik olarak incelendiğinde kollajenlerin kapsüle eşit olarak dağıldığı gözlenmektedir, fakat kontraktürün derecesi arttıkça kollajen lifleri kalınlaşmakta ve helikal kablo benzeri demetler halinde fibroblastlara dik şekilde yerleşim gösterdikleri gözlenmiştir(112).

İmplant ile ilgili Kapsül kontraktürünü engellemeye yönelik immün cevabı azaltmak için sistemik, topikal ve lokal uygulamaları içeren çeşitli çalışmalar yapılmıştır;

Lökotrienler inflamatuvar kaskatta yer alır ve kapsül kontraktürünün gelişiminde rol oynadıkları öne sürülmüştür. Kapsül kontraktürüne yönelik astım tedavisinde kullanılan Lökotrien antagonistlerinin yer aldığı ilk çalışma 2002 yılında yayınlanmıştır(113). Lökotrien antagonistlerinin (montelukast, zafirlukast) koruyucu etkileri TGF- β 1 üzerindeki antagonist etkilerine dayanmaktadır. Sisteinil-lökotrienler fibrozisi arttıran TGF- β 1 üretimini artırır, lökotrien antagonistlerin sisteinil-lökotrien

reseptör tip 1 (Cys-LT1)'e bağlanarak TGF- β 1 üretimini azalttığı böylece fibrozisi tersine çevirdiği düşünülmektedir (114).

2007 yılında yayınlanan bir çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü Enalaprilin sistemik kullanımı ile fibrotik mediyatörler, TGF- β 1 ve kollajen III ekspresyonunu azalttığı, dolayısıyla periprostatik fibrozis sürecini de azalttığı gösterilmiştir (115).

Geniş spektrumlu bir anti-fibrotik ajan olan Pirfenidon (PFD), 2008 yılında yapılan bir çalışmada implant yerleştirilen ratlara oral verilmiş, kapsül kalınlığında ve fibroblast benzeri hücre sayısında belirgin olarak azalma görüldüğü raporlanmıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre TGF- β 1 ve kollajen 1 ekspresyonun da azaldığı görülmüştür (116).

Kolşisin gut tedavisinde yaygın olarak kullanılan farmakolojik bir ajandır. Mikrotübül polimerizasyonunun bozulması yolu ile hücre göçü, kasılma ve proliferasyonu inhibe eder (117).Deneysel bir tavşan modelinde, tavşanlara oral kolşisin verilmiş kapsülde kontraktür şiddetini azalttığı raporlanmıştır(118). Acuner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, toplikal kolşisin uygulanan implantlarda kontrol grubuna göre daha az inflamasyon ve düzensiz kollajen varlığı görüldüğü raporlanmıştır (119).

E Vitamini, peroksitlerin akümüülasyonunu azaltan, hücreleri serbest radikallerin hasarından koruyan ve biyolojik membranların stabilitesine ve bütünlüğüne yardımcı olan, yağda çözünen bir antioksidandır (120). Peters ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Vitamin E'nin lokal uygulanmasında kapsül çevresindeki inflamasyonun ve kalınlığın azaldığı belirtilmiştir (121).Başka bir çalışmada Baker ve arkadaşları, E vitamininin meme implantı çevresinde oluşan sferik kontraksiyonda azalma oluşturduğunu bulmuşlardır (122).

Sentetik triptofan metaboliti tranilast kapsül oluşumunda rol oynayan monositler/makrofajlar, nötrofiller ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerden kimyasal mediyatörlerin salınmasını engeller. IgE nin neden olduğu histamin salınımını inhibe ettiğinden bronşiyal astım, atipik dermatit, alerjik konjonktivit ve hipertrofik skarlar dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır (123). Kollajen sentezinin yanı sıra TGF- β 1 salınımını da inhibe eder. Bu bilgiler ışığında Kang ve arkadaşları tarafından yapılan bir tavşan

modelinde Tranilast'ın oral uygulamasının kapsül oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (124).

2016 yılında yayınlanan bir çalışmada silikon implantlara topikal botulinum toksin A uygulanmış kapsül kalınlığında azalma ile fibroblastın myofibroblasta diferansiyasyonunda azalma raporlanmıştır. Bunun muhtemelen TGF- β /Smad sinyal yolunu bloke ederek yaptığı düşünülmektedir (125).

Kullanılan topikal, lokal ve sistemik maddelerin kapsül kalınlığına olan etkileri, inflamasyonu azaltmak yoluyla gerçekleşmektedir. Çalışmamızda kullanılan klorojenik asidin antioksidan, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antiviral, antimutajenik, antikanser, immünmodülatör gibi pek çok farmakolojik özelliği bulunmaktadır (8,126). Bir grup hidroksisinnamat olan klorojenik asitler genellikle günlük yiyecek ve içeceklerde, bitkiler tarafından üretilen bazı meyve ve sebzelerde, baharatlarda bol miktarda bulunur. Klorojenik asitlerin başlıca besin kaynakları arasında kahve çekirdekleri, patates yumruları, tatlı patates yaprakları, patlıcan, enginar, ayçiçeği tohumu çekirdekleri vb. yer almaktadır (88). Yapılan bir araştırma, kahvenin analiz edilen içecekler arasında en yüksek polifenol konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür (86).

Fibrozis, yaralanma sonrası sürekli inflamasyona neden olan immün hücre aktivasyonu ve ekstrasellüler matris birikimine neden olan fibroblast aktivasyonu ile karakterizedir. Pek çok araştırmacı tarafından on yılı aşkın bir süredir yürütülen çok sayıda deneysel çalışmada, klorojenik asidin fibrosizle ilerleyen kronik hastalıkların (karaciğer fibrozisi, akciğer fibrozisi, kardiyak fibrozis, böbrek fibrozisi gibi) tedavisine yönelik önemli etkileri ortaya koyulmuştur (10). Klorojenik asit, miR-21 ile düzenlenen TGF- β 1/Smad7 sinyal yolunun in vivo ve in vitro düzenlenmesi yoluyla karaciğer fibrozunu baskılama yeteneğine sahiptir, bu klorojenik asidin bir fibroz karşıtı ajan olabileceğini düşündürmektedir (11).

Polifenoller, antioksidatif etkilerini çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleştiren önemli bir antioksidan grubudur. Klorojenik asit yeni ve efektif doğal fenolik bir antioksidandır. Bu özelliği kendi özel yapısal formuna bağlıdır. Beş hidroksil ve bir karboksil grubundan oluşur, fenolik hidroksil grubu kolaylıkla serbest radikaller ile etkileşime girer ve antioksidan etkiye sahip hidrojen radikallerini

oluşturur,böylece hidroksil radikallerinin ve süperoksit anyonlarının aktivitesini inhibe ederek güçlü bir antioksidan rolü oynar (8).

Klorojenik asit, anti-inflamatuar işlevini TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, NO ve PGE2 gibi inflamatuvar aracılarn sentezini ve salgılanmasını düzenleyerek yerine getirir(101). Klorojenik asit hücre içi ROS'u temizler, IL-8 ve PKD-IKKNF κ B sinyal yolunun aktivasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterir (102).

Yang ve arkadaşları tarafından Karbon tetraklorür (CCI4) verilerek hepatik fibrozis oluşturalan bir rat modelinde, ratlara sistemik yolla klorojenik asit verilmiş, patolojik incelemelerde karaciğer fibrozisinde azalma gözlenmiştir (11). miR-21, CTGF, α -SMA, TIMP-1 ve TGF- β 1 in m-RNA üzerindeki ekspresyonu ile p-Smad2, p-Smad3, p-Smad2/3 protein ekspresyonları da azalmıştır.Ayrıca karaciğer dokusunda α -SMA ve kollajen I ekspresyonunda azalmanın yanı sıra serumda da TGF- β 1 seviyelerinde azalma raporlanmıştır. Bu bilgilerin ışığında, klorojenik asidin miR-21 tarafından düzenlenen TGF- β 1/Smad7 sinyal yolu yoluyla fibrozu hafiflettiği tahmin edilmekte, bu bulgu ise klorojenik asidin fibrozisi azaltan yeni bir anti-fibroz ajan olabileceğini düşündürmektedir (11).

Larki-Harchegani ve arkadaşları tarafından klorojenik asidin anti-inflamatuar ve antioksidan özelliğinden yararlanılarak fibrozisi azalttığını göstermek için 2023 yılında yayınlanan bir çalışmada ratlara parakuat verilerek akciğerde ağır fibrotik ve oksidatif hasar yaratılmıştır. Klorojenik asit uygulamasının ardından ratların akciğer dokularında histolojik incelemede fibrotik alanlarda gerileme ile inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma tespit edilmiştir. Ayrıca klorojenik asit uygulamasından sonra fibrosis oluşumunda TGF-Beta aktivasyonun arttıran myeloperoksidaz gibi oksidan ajanların aktivasyonunda da azalma raporlanmıştır (127). Klorojenik asit, TNF-a, IL-6 ve IL1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı azaltarak, siklooksijenazı inhibe ederek ve eikosanoid üretimini önleyerek inflamatuvar reaksiyonları önleyebildiği düşünülmektedir (88).

Başka bir çalışmada ratlarda eksizyon skarı üzerine klorojenik asidin toplikal formu uygulanmış ve yara iyileşmesinde hızlanma ile kollajen sentezinde artış gözleendiği raporlanmıştır (128).

Klorojenik asidin böbrek, kalp, karaciğer, akciğer gibi pek çok doku üzerindeki antifibrotik etkisi yara iyileşmesindeki pozitif etkisi deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (11,127,128).

Literatür taramasında klorojenik asidin intraperitoneal yol ile 2.5, 5, 10, 14 mg/kg dozlarında verildiği görülmüştür(95,129). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ratlara silikon implant yerleştirilmiş ve manyetik rezonans ile görüntüleme sonucunda kapsül kalınlığındaki artış sinyalinin en çok 7. ve 28. günlerde olduğu gözlenmiştir(130).Başka bir çalışmada ratlara yerleştirilen silikon implant mikro-bilgisayarlı tomografi ile takip edilmiş ve 21. günde başlayıp 42.güne kadar artan implant kontüründe değişiklikler ve implantta çukurlaşmalar (kapsül kontraktür işaretleri) gözlenmiştir(131).Çalışmamızda 0., 7., 21., 28., 35., ve 42. günler baz alınarak klorojenik asit lokal ve intraperitoneal yol ile 14 mg/kg dozunda enjekte edildi. Literatürdeki diğer çalışmalara dayanarak kapsül oluşması için beklenen süre 60 gün olarak belirlendi (116).

Çalışmamızda, klorojenik asidin anti-inflamatuar, antioksidan ve antifibrotik özellikleri göz önüne alınarak kapsül kalınlığında ve inflamasyonda azalma olup olmadığı araştırıldı. Daha önce yapılan kapsül kontraktür çalışmalar baz alınarak deney prosedürü oluşturuldu (116,132,133). 3 deney grubu oluşturuldu ve kontrol grubuna ilaç verilmezken diğer iki gruba sırayla intraperitoneal yol ve implant çevresine lokal yol ile klorojenik asit enjeksiyonu yapıldı. Sonuçlar histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Histolojik olarak kapsül kalınlığı, vasküler proliferasyon, inflamasyon yoğunluğuna bakıldı.Ek olarak, literatürdeki çalışmalar örnek alınarak immünohistokimyasal (anti-alfa-SMA, anti-TGF-β1)testler de incelemeye dahil edildi (116,133).

Çalışmamızda histopatolojik olarak incelendiğinde inflamatuvar hücreler özellikle kontrol grubunda kapsülde ve perikapsüler alanlarda yoğun olarak bulunmaktaydı. İnflamasyon yoğunluğu en fazla klorojenik asidin verilmediği kontrol grubunda bulunurken, en az yoğunluk klorojenik asidin intraperitoneal yolla verildiği grupta gözlemlendi. Bu sonuç klorojenik asidin anti-inflamatuar özelliği ile uyumluluk göstermektedir (127) .Yine lokal grubunda kontrol grubuna göre daha az inflamatuvar hücre yoğunluğu belirlendi. Buradan lokal uygulamada da klorojenik asidin anti-inflamatuar özelliğini devam ettirdiği görülmektedir.

Çalışmamızda her 3 grubun kapsül kalınlıkları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde intraperitoneal ve lokal gruplarındaki kapsül kalınlıklarının klorojenik asit verilmeyen kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görülmektedir. En fazla kalınlık $137,3 \pm 24,6$ ortalama ve standart sapma ile kontrol grubunda gözlenirken, en düşük kapsül kalınlığı klorojenik asidin silikon blok çevresine lokal yolla uygulandığı lokal grubunda $44,2 \pm 11,4$ ortalama ve standart sapma ile görüldü. Lokal ve intraperitoneal yolla ilacın uygulandığı gruplarda kapsül kalınlıkları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bu da ilacın sistemik ve lokal yolla benzer etkileri gösterebileceğini düşündürmektedir. Kapsül kontraktürünün inflamatuvar kökenine ilişkin genel fikir birliğini göz önüne alırsak (39), çalışmamızda en yüksek inflamatuvar hücre yoğunluğuna sahip olan kontrol grubunun doğru orantılı olarak yine en yüksek kapsül kalınlığına sahip olması literatürdeki kapsül kontraktürünün inflamasyon ile olan ilişkisini desteklemektedir. Literatürde klorojenik asidin lokal yolla uygulandığında fibrozise etkisinin nasıl olacağı ile ilgili herhangi bir çalışma mevcut olmadığından çalışmamız baz alınarak klorojenik asidin lokal yolla inflamasyonu TNF-a, IL-6 ve IL1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı baskılamak suretiyle (88) fibroziste azalma meydana getirebileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda α -SMA ve TGF- β 1 antikorları ile immünohistokimyasal boyama da yapılmıştır.

Fibroblastlar, tipik olarak bağ dokusunda bulunan ve öncelikle ekstrasellüler matriks ağını korunmasında rolü olan mezenkimal kökenli hücreler olarak tanımlanır(134). Fibroblastlar, yaralı veya fibrotik organlarda miyofibroblastlara dönüşerek skar oluşumunda yer alırlar (135). Miyofibroblastlar, ilk kez Gabbiani ve arkadaşları (136) tarafından ratların yara granülasyon dokusunu iyileştiren hücreler olarak “geleneksel doku fibroblastlarının” morfolojik özelliklerini paylaşan ve “aktif spazm yapma kabiliyetine sahip” kasılma düz kas hücreleri olarak tanımlanmıştır (bu nedenle adı Spazmoblast da düşünülmüştür). Bu hücrelerin az olması kontraksiyonun az olduğu manasına gelmektedir. Miyofibroblastların ayrıca fibrozisi güçlendiren bağ dokusu matris bileşenlerinin üretiminden de kısmen sorumlu olduğu düşünülmektedir (137). Miyofibroblastlar normal skarlarda kaybolurken hipertrofik skarlarda ve epitelyal tümörlere karşı stroma reaksiyonu da dahil olmak üzere birçok organın fibrotik lezyonlarında varlıklarını sürdürürler(138). İnflamasyon sırasında ölü hücre

ve kalıntıların temizlenmesi anti-inflamatuar yolakları uyarır, TGF- β 1 basamaklarını aktive eder, bu da fibroblastların alfa-SMA eksprese eden miyofibroblastlara dönüşmesine neden olur. Aktive edilmiş miyofibroblastlar büyük miktarda matriks proteini salgılar ve skar formasyonu oluşmaya başlar(139). Alfa-düz kas aktini (α -SMA), miyofibroblastların belirteçleridir (140). İmplant etrafındaki kapsül kontraktürünün değerlendirilmesi için pek çok çalışmada alfa-SMA değerlerine bakılmıştır(116, 119,141). Çalışmamızda her üç grubun kapsülünde α -SMA ile pozitif boyanma görülmesi hepsinde belli miktarlarda kapsül kontraktürü olduğunu göstermektedir. Bu immünpozitif sonuç, kapsüller kontraksiyonda myofibroblastların yer aldığı hipotezi ile uyumludur (142). Alfa -SMA yoğunluklarına baktığımızda ise en çok boyanan grubun kontrol grubu olduğu görülmekte, ikili gruplar arasında ise boyanma yoğunluğu açısından kontrol-lokal ile kontrol-intraperitoneal arasında anlamlı fark varken lokal-intraperitoneal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir. Kapsül kalınlığı kontrol grubuna göre daha az olan lokal ve intraperitoneal gruplarda, daha az fibrozis ve kontraksiyona sebep olacak myofibroblast hücresi beklenmektedir. Alfa-SMA boyanma sonuçları göz önüne alınırsa, kapsül kalınlığı kontrol grubuna göre daha az olan lokal ve intraperitoneal gruplarının daha az yoğunlukta immün α -SMA antikoru ile boyanması, myofibroblast-kontraksiyon hücresi- sayısının daha az beklenmesi nedeniyle uyumluluk göstermektedir.

TGF- β 1, in vivo olarak fibroblastların α -SMA eksprese eden miyofibroblastlara modülasyonunu uyarır ve yara retraksiyonunda ve skar oluşumunda rol oynar (140). TGF- β 1'in, hem epitel hem de mezenkimal hücreler tarafından fibronektin ve kollajen üretimini arttığı ve bunu genlerin transkripsiyonel aktivasyonu yoluyla yaptığı gösterilmiştir(143).Normal meme dokusu ile protez konulan meme dokusu karşılaştırıldığında perikapsüler alanda yüksek oranda TGF- β 1 ve- β 2 saptanmıştır (144). Çalışmamızda, her üç grupta immunhistokimyasal olarak TGF- β 1 antikoru ile belli oranlarda pozitif boyanmıştır. En yoğun boyanma kapsül kalınlığının ve inflamasyon yoğunluğunun en fazla olduğu kontrol grubunda (KG) görülürken, lokal grubu (LG) ile intraperitoneal grup (İP) benzer yoğunluklarda fakat kontrol grubundan daha az yoğunlukta boyanmıştır. Kontrol grubunun diğer gruplardan fazla boyanması daha önce bahsettiğimiz TGF- β 1 'in Alfa-SMA üreten

myofibroblastları uyarması ve kontraksiyonu arttırdığı tanımına uymaktadır. Lokal ve intraperitoneal gruplarında daha az TGF- β 1 boyanması daha az miyofibroblast sayısı ve daha az kontraktür oranlarına sahip oldukları manasına gelmektedir, bu da literatürdeki klorojenik asidin miR-21 tarafından düzenlenen TGF- β 1/Smad7 sinyal yolu yoluyla fibrozu hafiflettiği hipotezi ile uyumluluk göstermektedir. Azalan TGF-Beta1 salınımı fibroblastın miyofibroblasta dönüşümünü inhibe ederek klorojenik asidin kapsül fibrozisini azalttığı hipotezini desteklemektedir.

Özetler isek, çalışmamızın sonuçlarına göre klorojenik asit özellikle anti-inflamatuar özelliği ile ilacın uygulandığı gruplarda kapsül kalınlığında azalma meydana getirmiş, immünohistokimyasal boyanmada ise ilacın uygulandığı gruplarda α -SMA ve TGF- β 1 'in daha az yoğunlukta boyanması kontraktil miyofibroblastların ve fibrozisin daha az olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Kapsül yapısında bulunan kollajen III ve kollajen I yoğunluğu immünohistokimyasal olarak değerlendirilemedi. Aynı zamanda, kapsül oluşumunda uzun dönem sonuçları da gösterilemedi. Damar yoğunluğu semikantitatif olarak ölçülmüş olup immünohistokimyasal boyamalar yapılmamış olduğundan vaskülarite hakkında yorum yapılamamaktadır. Ayrıca diğer ölçme yöntemleri de (tonometre, ultrason vb. gibi) deneyde kullanılmadığından kapsül kalınlıklarının sayısal karşılaştırması da yapılamadı. Rat modelinde çalışılması ve ratların iyileşme prognozlarının insanlardan farklı olması, deney esnasında tam bir steril alan sağlanamaması da diğer kısıtlayıcı faktörlerdendir.

7. SONUÇ

Bu çalışma ile meme augmentasyon hastalarında en sık görülen komplikasyon olan kapsül kontraktürünü azaltmak üzerine araştırmalar yapılmıştır. Bunun için klorojenik asidin kullanıldığı uygun rat modeli oluşturulmuş ve 60 gün boyunca deneye devam edilmiştir. Deney sonunda silikon implant çevresindeki kapsül kontraktürü hem histopatolojik hem de immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir ve bu çalışmaların sonuçları arasında uyumluluk olduğu gözlenmiştir.

Çalışma sonucunda, klorojenik asidin lokal ve intraperitoneal yolla uygulandığında ratlarda silikon implant çevresinde oluşan fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Bu yönden, klorojenik asidin yeni bir anti-fibrotik ajan olabileceğine yönelik literatür bilgisi güçlendirilmiştir.

Sonuç olarak, bu bir hayvan modeli üzerine yapılan bir çalışmadır, klorojenik asidin insan üzerindeki güvenilirlik ve etkisini belirleyebilmek için cerrahi olarak tatbik edilmesi ve klinik kullanımına dair daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Guimier E, Carson L, David B, Lambert JM, Heery E, Malcolm RK. Pharmacological Approaches for the Prevention of Breast Implant Capsular Contracture. *Journal of Surgical Research*. 2022 Dec 1;280:129–50.
2. Blount AL, Martin MD, Lineberry KD, Kettaneh N, Alfonso DR. Capsular Contracture Rate in a Low-Risk Population After Primary Augmentation Mammoplasty. *Aesthet Surg J* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2024 Mar 31];33(4):516–21. Available from: <https://dx.doi.org/10.1177/1090820X13484465>
3. Spear SL, Murphy DK. Natrelle round silicone breast implants: Core study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 31];133(6):1354–61. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2014/06000/natrelle_round_silicone_breast_implants__core.9.aspx
4. Holmes JD. Capsular contracture after breast reconstruction with tissue expansion. *Br J Plast Surg*. 1989 Sep 1;42(5):591–4.
5. Wan D, Rohrich RJ. Revisiting the Management of Capsular Contracture in Breast Augmentation: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Dec 27];137(3):826–41. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2016/03000/revisiting_the_management_of_capsular_contracture.13.aspx
6. Larsen A, Rasmussen LE, Rasmussen LF, Weltz TK, Hemmingsen MN, Poulsen SS, et al. Histological Analyses of Capsular Contracture and Associated Risk Factors: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jan 6];45(6):2714–28. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-021-02473-3>
7. Adams William P. Capsular contracture: What is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *Clin Plast Surg*. 2009;36(1):119–26.
8. Miao M, Xiang L. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Adv Pharmacol*. 2020 Jan 1;87:71–88.
9. Santana-Gálvez J, Cisneros-Zevallos L, Jacobo-Velázquez DA. Chlorogenic Acid: Recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome. *Molecules*. 2017 Mar 1;22(3).
10. Nwafor EO, Lu P, Zhang Y, Liu R, Peng H, Xing B, et al. Chlorogenic acid: Potential source of natural drugs for the therapeutics of fibrosis and cancer. *Transl Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Dec 18];15(1):101294. Available from: /pmc/articles/PMC8640119/

11. Yang F, Luo L, Zhu Z De, Zhou X, Wang Y, Xue J, et al. Chlorogenic Acid Inhibits Liver Fibrosis by Blocking the miR-21-Regulated TGF- β 1/Smad7 Signaling Pathway in Vitro and in Vivo. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2023 Dec 18];8(DEC). Available from: [/pmc/articles/PMC5742161/](https://pmc/articles/PMC5742161/)
12. Kong L, Heydari Z, Lami GH, Saberi A, Baltatu MS, Vizureanu P. A Comprehensive Review of the Current Research Status of Biodegradable Zinc Alloys and Composites for Biomedical Applications. *Materials* 2023, Vol 16, Page 4797 [Internet]. 2023 Jul 3 [cited 2023 Dec 23];16(13):4797. Available from: <https://www.mdpi.com/1996-1944/16/13/4797/htm>
13. Raghavendra GM, Varaprasad K, Jayaramudu T. Biomaterials. In: *Nanotechnology Applications for Tissue Engineering*. Elsevier; 2015. p. 21–44.
14. De Filippo RE, Atala A. Stretch and growth: the molecular and physiologic influences of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2002 [cited 2023 Dec 23];109(7):2450–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12045576/>
15. Ratner BD, Bryant SJ. Biomaterials: Where We Have Been and Where We Are Going. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140027> [Internet]. 2004 Jul 16 [cited 2023 Dec 23];6:41–75. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140027>
16. Bernardini F, Tuniz C, Coppa A, Mancini L, Dreossi D, Eichert D, et al. Beeswax as Dental Filling on a Neolithic Human Tooth. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep 19 [cited 2023 Dec 23];7(9):44904. Available from: [/pmc/articles/PMC3446997/](https://pmc/articles/PMC3446997/)
17. Verano JW, Andrushko VA. Cranioplasty in ancient Peru: a critical review of the evidence, and a unique case from the Cuzco area. *Int J Osteoarchaeol* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2023 Dec 23];20(3):269–79. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oa.1028>
18. Ara A, Salibian, Ernest s. Chiu. *Principles of Prosthetics in Plastic Surgery*. In: Chung KC, Editor, editor. *Grabb & Smith's Plastic Surgery*. Eighth Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2020. p. 77–85.
19. Peters W. The Evolution of Breast Implants. *Canadian Journal of Plastic Surgery*. 2002 Dec 22;10(5):223–36.
20. Calobrace MB. The design and engineering of the MemoryShape breast implant. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 5];134(3 SUPPL.). Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2014/09001/the_design_and_engineering_of_the_memoryshape.4.aspx

21. Derby BM, Codner MA. Textured silicone breast implant use in primary augmentation: Core data update and review. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 5];135(1):113–24. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2015/01000/textured_silicone_breast_implant_use_in_primary.22.aspx
22. Foroushani FT, Dzobo K, Khumalo NP, Mora VZ, de Mezerville R, Bayat A. Advances in surface modifications of the silicone breast implant and impact on its biocompatibility and biointegration. *Biomaterials Research* 2022 26:1 [Internet]. 2022 Dec 14 [cited 2023 Dec 24];26(1):1–27. Available from: <https://biomaterialsres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40824-022-00314-1>
23. Colas A, Curtis J. *Silicones Biomaterials: History and Chemistry*. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. 2nd ed. 2004. 80–85 p.
24. Courtney JM, Gilchrist T. Silicone rubber and natural rubber as biomaterials. *Med Biol Eng Comput*. 1980 Jul;18(4):538–40.
25. Singh M, Solomon IH, Calderwood MS, Talbot SG. Silicone-induced Granuloma After Buttock Augmentation. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 24];4(2). Available from: </pmc/articles/PMC4778895/>
26. Czerny V. Plastic replacement of the breast with a lipoma. *Chir Kong Verhndl*. 1895;2(2):216.
27. Patel A, Vavia P. Evaluation of Synthesized Cross Linked Polyvinyl Alcohol as Potential Disintegrant. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2010 May 10;13(2):114.
28. Maxwell GP, Gabriel A. Possible future development of implants and breast augmentation. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Dec 24];36(1):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19055971/>
29. Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammaplasty: a new “natural feel” prosthesis. *Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery—Excerpt Med Intt Cong*66:41. 1963;
30. Kaoutzanis C, Winocour J, Unger J, Gabriel A, Maxwell GP. Update in Implant-Based Breast Reconstruction: The Evolution of Breast Implants. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 24];33(4):217. Available from: </pmc/articles/PMC6797490/>
31. Vinci V, Domenico C, Luca M, Silvia G, Alessandra V, Barbara C, et al. The evolution of breast prostheses. *Breast J* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 24];26(9):1801–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tbj.13954>

32. Tang SSK, Gui GPH. Implant and implant assisted breast reconstructions. In: Salgarello M, editor. Breast Reconstruction - Current Techniques. LONDON; 2012.
33. Thomsen JL, Christensen L, Nielsen M, Brandt B, Breiting VB, Felby S, et al. Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1990 [cited 2023 Dec 24];85(1):38–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2293734/>
34. Li S, Chen L, Liu W, Mu D, Luan J. Capsular Contracture Rate After Breast Augmentation with Periareolar Versus Other Two (Inframammary and Transaxillary) Incisions: A Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Dec 30];42(1):32–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-017-0965-1>
35. Domanskis EJ, Owsley JQ. Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1976 [cited 2023 Dec 26];58(6):689–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/792918/>
36. 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 Sep 1;71(9):e29–48.
37. Bachour Y. Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going? *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Dec 26];45(3):1328–37. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-021-02141-6>
38. Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: A systematic review. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Dec 30];118(5):1224–36. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2006/10000/capsular_contracture_in_subglandular_breast.28.aspx
39. Safran T, Nepon H, Chu CK, Winocour S, Murphy AM, Davison PG, et al. Healing, Inflammation, and Fibrosis: Current Concepts in Capsular Contracture: Pathophysiology, Prevention, and Management. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Dec 26];35(3):189. Available from: </pmc/articles/PMC8432999/>
40. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. FOREIGN BODY REACTION TO BIOMATERIALS. *Semin Immunol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Dec 30];20(2):86. Available from: </pmc/articles/PMC2327202/>

41. de Bakker E, van den Broek LJ, Ritt MJPF, Gibbs S, Niessen FB. The Histological Composition of Capsular Contracture Focussed on the Inner Layer of the Capsule: An Intra-Donor Baker-I Versus Baker-IV Comparison. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Dec 26];42(6):1485–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187083/>
42. Klopfleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *J Biomed Mater Res A* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Dec 26];105(3):927–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbm.a.35958>
43. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci* [Internet]. 1997 [cited 2023 Dec 30];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9159205/>
44. Lefkowitz DL, Lefkowitz SS. Macrophage–neutrophil interaction: A paradigm for chronic inflammation revisited. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2023 Dec 30];79(5):502–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1440-1711.2001.01020.x>
45. Shin BH, Kim BH, Kim S, Lee K, Choy Y Bin, Heo CY. Silicone breast implant modification review: overcoming capsular contracture. *Biomater Res* [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2023 Dec 30];22(1). Available from: </pmc/articles/PMC6302391/>
46. Moore LB, Kyriakides TR. Molecular Characterization of Macrophage–Biomaterial Interactions. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 30];865:109. Available from: </pmc/articles/PMC4643849/>
47. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2023 Dec 30];229(2):176–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4133>
48. Sheikh Z, Brooks PJ, Barzilay O, Fine N, Glogauer M. Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. *Materials* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 30];8(9):5671. Available from: </pmc/articles/PMC5512621/>
49. Xia Z, Triffitt JT. A review on macrophage responses to biomaterials. *Biomedical Materials* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2023 Dec 30];1(1):R1. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-6041/1/1/R01>
50. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology* 2003 3:1 [Internet]. 2003 Jan [cited 2023 Dec 30];3(1):23–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri978>
51. Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, Gillery P, Reich R, Maquart FX, et al. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and

- lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2023 Dec 30];32(2):237–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2222.2002.01293.x>
52. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene* [Internet]. 2019 Jul 7 [cited 2023 Dec 30];707:151. Available from: [/pmc/articles/PMC6579750/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312579750/)
 53. Dolores W, Christian R, Harald N, Hildegunde P, Georg W. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J Autoimmun.* 2004 Aug 1;23(1):81–91.
 54. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Jun 19 [cited 2023 Dec 31];19(6). Available from: [/pmc/articles/PMC6032107/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3032107/)
 55. Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, Böck G, Mayerl C, Parson W, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Dec 26];129(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286447/>
 56. Roy S, Elgharably H, Sinha M, Ganesh K, Chaney S, Mann E, et al. Mixed-species Biofilm Compromises Wound Healing by Disrupting Epidermal Barrier Function. *J Pathol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 31];233(4):331. Available from: [/pmc/articles/PMC4380277/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24380277/)
 57. Arciola CR, Campoccia D, Speziale P, Montanaro L, Costerton JW. Biofilm formation in Staphylococcus implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials.* 2012 Sep 1;33(26):5967–82.
 58. Virden CP, Dobke MK, Stein P, Parsons CL, Frank DH. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 1992 Mar [cited 2023 Dec 31];16(2):173–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00450610>
 59. Shah Z, Lehman JA, Tan J. Does infection play a role in breast capsular contracture? *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1981 [cited 2023 Dec 26];68(1):34–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7243998/>
 60. Kossovsky N, Heggors J, Parsons RW, Robson MC. Acceleration of capsule formation around silicone implants by infection in a guinea pig model. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1984 [cited 2023 Dec 26];73(1):91–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361830/>

61. Adams WPJr, Conner WCH, Barton FEJr, Rohrich RJ. Optimizing Breast Pocket Irrigation: An in Vitro Study and Clinical Implications. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2000;105(1). Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2000/01000/optimizing_breast_pocket_irrigation__an_in_vitro.53.aspx
62. Drinane JJ, Bergman RS, Folkers BL, Kortess MJ. Revisiting Triple Antibiotic Irrigation of Breast Implant Pockets: A Placebo-controlled Single Practice Cohort Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 26];1(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25289250/>
63. Adams WP, 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* [Internet]. 2006 Jan [cited 2023 Dec 31];117(1):30–6. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2006/01000/enhancing_patient_outcomes_in_aesthetic_and.5.aspx
64. Schreml S, Heine N, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Bacterial colonization is of major relevance for high-grade capsular contracture after augmentation mammoplasty. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Dec 31];59(2):126–30. Available from: https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/fulltext/2007/08000/bacterial_colonization_is_of_major_relevance_for.3.aspx
65. Jacombs A, Tahir S, Hu H, Deva AK, Almatroudi A, Wessels WLF, et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 Apr [cited 2023 Dec 31];133(4). Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2014/04000/in_vitro_and_in_vivo_investigation_of_the.9.aspx
66. Bartsich S, Ascherman JA, Whittier S, Yao CA, Rohde C. The Breast: A Clean-Contaminated Surgical Site. *Aesthet Surg J* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2023 Dec 26];31(7):802–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1177/1090820X11417428>
67. Namnoum JD, Largent J, Kaplan HM, Oefelein MG, Brown MH. Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2013 Sep 1;66(9):1165–72.
68. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2008 Mar 10 [cited 2023 Dec 27];32(2):303–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-007-9061-2>
69. Henriksen TF, Fryzek JP, Hölmich LR, McLaughlin JK, Kjølner K, Høyer AP, et al. Surgical intervention and capsular contracture after breast augmentation: A prospective study of risk factors. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2005 Apr [cited

- 2023 Dec 27];54(4):343–51. Available from:
https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/fulltext/2005/04000/surgical_intervention_and_capsular_contracture.1.aspx
70. Chong SJ, Deva AK. Understanding the Etiology and Prevention of Capsular Contracture: Translating Science into Practice. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Dec 26];42(4):427–36. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408434/>
 71. Dower R, Turner ML. Pilot study of timing of biofilm formation on closed suction wound drains. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Dec 31];130(5):1141–6. Available from:
https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2012/11000/pilot_study_of_timing_of_biofilm_formation_on.29.aspx
 72. Sowa Y, Yokota I, Itsukage S, Nakatsukasa K, Sakaguchi K, Taguchi T, et al. Evaluation of the severity of capsular contracture using elastography after breast implant reconstruction. *Clin Hemorheol Microcirc* [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 27];66(1):1–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28211802/>
 73. Zahavi A, Sklair M, Ad-El D. Capsular Contracture of the Breast: Working Towards a Better Classification Using Clinical and Radiologic Assessment. *Ann Plast Surg*. 2006 Oct 1;57:248–51.
 74. Embrey M, Adams EE, Cunningham B, Peters W, Young VL, Carlo GL. Factors associated with breast implant rupture: pilot of a retrospective analysis. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 1999 May [cited 2023 Dec 27];23(3):207–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10384020/>
 75. Hipps CJ, Raju DR, Straith RE. Influence of some operative and postoperative factors on capsular contracture around breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1978 [cited 2023 Dec 27];61(3):384–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/343127/>
 76. Lee HK, Jin US, Lee YH. Subpectoral and precapsular implant repositioning technique: Correction of capsular contracture and implant malposition. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2011 Dec 22 [cited 2024 Jan 1];35(6):1126–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-011-9714-z>
 77. Baran CN, Peker F, Ortak T, Sensoz O, Baran NK. A different strategy in the surgical treatment of capsular contracture: leave capsule intact. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 27];25(6):427–31. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731848/>
 78. Lesavoy MA, Trussler AP, Dickinson BP. Difficulties with subpectoral augmentation mammoplasty and its correction: the role of subglandular site change in revision aesthetic breast surgery. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010

Jan [cited 2023 Dec 27];125(1):363–71. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048627/>

79. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, Muñoz-Valle JF, Lucano-Landeros S, Guerrerosantos J, et al. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: Association of TGF- β polymorphisms. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Jan 1];70(1):16–22. Available from:
https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/fulltext/2013/01000/controlled_clinical_trial_with_pirfenidone_in_the.5.aspx
80. Scuderi N, Mazzocchi M, Fioramonti P, Bistoni G. The effects of zafirlukast on capsular contracture: Preliminary report. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2006 Oct 14 [cited 2023 Dec 27];30(5):513–20. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-006-0038-3>
81. Scuderi N, Mazzocchi M, Rubino C. Effects of Zafirlukast on Capsular Contracture: Controlled Study Measuring the Mammary Compliance. <http://dx.doi.org/10.1177/039463200702000315> [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2023 Dec 27];20(3):577–84. Available from:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463200702000315>
82. del Rosario AD, Bui HX, Petrocine S, Sheehan C, Pastore J, Singh J, et al. True Synovial Metaplasia of Breast Implant Capsules: A Light and Electron Microscopic Study. *Ultrastruct Pathol*. 1995 Jan 10;19(2):83–93.
83. Berry MG, Cucchiara V, Davies DM. Breast augmentation: Part II - Adverse capsular contracture. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2024 Jan 6];63(12):2098–107. Available from:
<http://www.jprasurg.com/article/S1748681510002305/fulltext>
84. Liu YL, Ao YF, Cui GQ, Zhu JX. Changes of histology and capsular collagen in a rat shoulder immobilization model. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2011 Dec 5 [cited 2024 Jan 6];124(23):3939–44. Available from:
https://journals.lww.com/cmj/fulltext/2011/12010/changes_of_histology_and_capsular_collagen_in_a.19.aspx
85. Prantl L. Serologic and Histologic Findings in Capsule Contracture Patients with Silicone Gel Implants. In: *Breast Augmentation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; p. 649–54.
86. Naveed M, Hejazi V, Abbas M, Kamboh AA, Khan GJ, Shumzaid M, et al. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018 Jan 1;97:67–74.
87. Zhang LT, Chang CQ, Liu Y, Chen ZM. Effect of chlorogenic acid on disordered glucose and lipid metabolism in db/db mice and its mechanism. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2011 Jun 1;33(3):281–6.

88. Lu H, Tian Z, Cui Y, Liu Z, Ma X. Chlorogenic acid: A comprehensive review of the dietary sources, processing effects, bioavailability, beneficial properties, mechanisms of action, and future directions. *Compr Rev Food Sci Food Saf* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Dec 17];19(6):3130–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1541-4337.12620>
89. Kumar G, Paliwal P, Mukherjee S, Patnaik N, Krishnamurthy S, Patnaik R. Pharmacokinetics and brain penetration study of chlorogenic acid in rats. *Xenobiotica* [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2023 Dec 17];49(3):339–45. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00498254.2018.1445882>
90. Farah A, Monteiro M, Donangelo CM, Lafay S. Chlorogenic acids from green coffee extract are highly bioavailable in humans. *J Nutr* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Dec 20];138(12):2309–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022950/>
91. Clifford MN. Review Chlorogenic acids and other cinnamates-nature, occurrence and dietary burden¹. *Journal of the Science of Food and Agriculture J Sci Food Agric* [Internet]. 1999 [cited 2023 Dec 20];79:362–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/>
92. Chen L, Liu C shun, Chen Q zhen, Wang S, Xiong Y ai, Jing J, et al. Characterization, pharmacokinetics and tissue distribution of chlorogenic acid-loaded self-microemulsifying drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017 Mar 30;100:102–8.
93. Chioma OS, Drake WP. Focus: Infectious Diseases: Role of Microbial Agents in Pulmonary Fibrosis. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Dec 18];90(2):219. Available from: [/pmc/articles/PMC5482299/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677092/)
94. Wang YC, Dong J, Nie J, Zhu JX, Wang H, Chen Q, et al. Amelioration of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by chlorogenic acid through endoplasmic reticulum stress inhibition. *Apoptosis* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Dec 18];22(9):1147–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677092/>
95. Yunus J, Salman M, Bamba Ratih Lintin G, Muchtar M, Cahyani Ratna Sari D, Arfian N, et al. Chlorogenic acid attenuates kidney fibrosis via antifibrotic action of BMP-7 and HGF.
96. Lou J, Gu X, Xing Y, Cui J, Lv W, Zhang Y. Chlorogenic acid slows down proteinuria and renal fibrosis in 5/6-nephrectomized rats by anti-oxidation and inhibiting accumulation of extracellular matrix. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 18];9(8):15719–27. Available from: www.ijcem.com/
97. Wang D, Tian L, Lv H, Pang Z, Li D, Yao Z, et al. Chlorogenic acid prevents acute myocardial infarction in rats by reducing inflammatory damage and

- oxidative stress. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 18];132. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022535/>
98. Qin L, Zang M, Xu Y, Zhao R, Wang Y, Mi Y, et al. Chlorogenic Acid Alleviates Hyperglycemia-Induced Cardiac Fibrosis through Activation of the NO/cGMP/PKG Pathway in Cardiac Fibroblasts. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 18];65(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200558/>
 99. Zhao Z, Hee SS, Satsu H, Totsuka M, Shimizu M. 5-Caffeoylquinic Acid and Caffeic Acid Down-Regulate the Oxidative Stress- and TNF- α -Induced Secretion of Interleukin-8 from Caco-2 Cells. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2008 May 28 [cited 2023 Dec 20];56(10):3863–8. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf073168d>
 100. Shin HS, Satsu H, Bae MJ, Zhao Z, Ogiwara H, Totsuka M, et al. Anti-inflammatory effect of chlorogenic acid on the IL-8 production in Caco-2 cells and the dextran sulphate sodium-induced colitis symptoms in C57BL/6 mice. *Food Chem*. 2015 Feb 1;168:167–75.
 101. Huang J, Xie M, He L, Song X, Cao T. Chlorogenic acid: a review on its mechanisms of anti-inflammation, disease treatment, and related delivery systems. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 20];14. Available from: [/pmc/articles/PMC10534970/](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.10534970)
 102. Shin HS, Satsu H, Bae MJ, Totsuka M, Shimizu M. Catechol Groups Enable Reactive Oxygen Species Scavenging-Mediated Suppression of PKD-NF κ B-IL-8 Signaling Pathway by Chlorogenic and Caffeic Acids in Human Intestinal Cells. *Nutrients* 2017, Vol 9, Page 165 [Internet]. 2017 Feb 20 [cited 2023 Dec 20];9(2):165. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/2/165/htm>
 103. Leading surgical cosmetic procedures globally 2022 | Statista [Internet]. [cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/293437/leading-surgical-cosmetic-procedures/>
 104. Schrager S, Lyon SM, Poore SO. Breast Implants: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician* [Internet]. 2021 Nov [cited 2024 Mar 9];104(5):500–8. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/1100/p500.html>
 105. Spear SL, Murphy DK. Natrelle round silicone breast implants: Core study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 9];133(6):1354–61. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2014/06000/natrelle_round_silicone_breast_implants__core.9.aspx

106. Swanson E. Incision and Capsular Contracture Risk. *Ann Plast Surg*. 2023 Apr;90(4):389–91.
107. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Arch Plast Surg* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Feb 28];42(5):532. Available from: [/pmc/articles/PMC4579163/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664574/)
108. Namnour JD, Largent J, Kaplan HM, Oefelein MG, Brown MH. Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2013 Sep [cited 2024 Feb 28];66(9):1165–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664574/>
109. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Feb 28];117(3):757–67. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2006/03000/a_long_term_study_of_outcomes,_complications,_and.6.aspx
110. Drinane JJ, Kortes MJ, Bergman RS, Folkers BL. Evaluation of antibiotic irrigation versus saline irrigation in reducing the long-term incidence and severity of capsular contraction after primary augmentation mammoplasty. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Mar 9];77(1):32–6. Available from: https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/fulltext/2016/07000/evaluation_of_antibiotic_irrigation_versus_saline.8.aspx
111. Brazin J, Malliaris S, Groh B, Mehrara B, Hidalgo D, Otterburn D, et al. Mast cells in the periprosthetic breast capsule. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2014 May 9 [cited 2024 Feb 28];38(3):592–601. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-014-0318-2>
112. Moyer KE, Ehrlich HP. Capsular contracture after breast reconstruction: Collagen fiber orientation and organization. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Feb 28];131(4):680–5. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2013/04000/capsular_contracture_after_breast_reconstruction_.3.aspx
113. Schlesinger SL, Desvigne MN, Ellenbogen R, Svehlak S, Heck R. Results of using zafirlukast (Accolate) and montelukast (Singulair) for treatment of capsular contracture. *Aesthet Surg J* [Internet]. 2003 [cited 2024 Mar 9];23(2):101–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336060/>
114. Kang SH, Sutthiwanjampa C, Heo CY, Kim WS, Lee SH, Park H. Current Approaches Including Novel Nano/Microtechniques to Reduce Silicone Implant-Induced Contracture with Adverse Immune Responses. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Apr 12 [cited 2024 Mar 10];19(4). Available from: [/pmc/articles/PMC5979366/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2979366/)

115. Zimman OA, Toblli J, Stella I, Ferder M, Ferder L, Inserra F. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2007 Dec [cited 2024 Mar 10];120(7):2025–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18090769/>
116. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, Rincón AR, Armendáriz-Borunda J. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2008 Jan 30 [cited 2024 Jan 7];32(1):32–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-007-9051-4>
117. Borisy GG, Taylor EW. THE MECHANISM OF ACTION OF COLCHICINE Binding of Colchicine-3H to Cellular Protein. *Journal of Cell Biology* [Internet]. 1967 Aug 1 [cited 2024 Mar 11];34(2):525–33. Available from: <http://rupress.org/jcb/article-pdf/34/2/525/1620525/525.pdf>
118. Hawtof DB, Kelly CB. Colchicine and capsular contracture around breast prostheses. *Eur J Plast Surg* [Internet]. 1996 [cited 2024 Mar 10];19(2):81–3. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00207920>
119. Acuner B, Baser NT, Aslan G, Terzioglu A, Caydere M, Ustun H, et al. The Effects of Colchicine-Impregnated Oxidized Regenerated Cellulose on Capsular Contracture. *Surg Innov*. 2017 Oct 6;24(5):417–22.
120. Cook-Mills JM. Isoforms of Vitamin E Differentially Regulate PKC α and Inflammation: A Review. *J Clin Cell Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 11];4(137). Available from: [/pmc/articles/PMC3748943/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/248943/)
121. Peters CR, Shaw TE, Raju DR. The Influence of Vitamin E on Capsule Formation and Contracture Around Silicone Implants. *Ann Plast Surg* [Internet]. 1980;5(5). Available from: https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/fulltext/1980/11000/the_influence_of_vitamin_e_on_capsule_formation.3.aspx
122. Baker JL. The Effectiveness of Alpha-Tocopherol (Vitamin E) in Reducing the Incidence of Spherical Contracture around Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 1981 Nov;68(5):696–8.
123. Huang Y, Jiang H, Chen Y, Wang X, Yang Y, Tao J, et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2018 Apr [cited 2024 Mar 10];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531021/>
124. Kang SH, Jang SY, Ryou JH, Kim WS, Kim HK, Bae TH, et al. Preventive effect of synthetic tryptophan metabolite on silicone breast implant-induced capsule formation. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Mar 10];80(5):565–71. Available from:

https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/fulltext/2018/05000/preventive_effect_of_synthetic_tryptophan.21.aspx

125. Kim S, Ahn M, Piao Y, Ha Y, Choi DK, Yi MH, et al. Effect of Botulinum Toxin Type A on TGF- β /Smad Pathway Signaling: Implications for Silicone-Induced Capsule Formation. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Mar 10];138(5):821e–9e. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2016/11000/effect_of_botulinum_toxin_type_a_on_tgf___smad.11.aspx
126. Santana-Gálvez J, Cisneros-Zevallos L, Jacobo-Velázquez DA. Chlorogenic Acid: Recent Advances on Its Dual Role as a Food Additive and a Nutraceutical against Metabolic Syndrome. *Molecules* 2017, Vol 22, Page 358 [Internet]. 2017 Feb 26 [cited 2023 Dec 17];22(3):358. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/3/358/htm>
127. Larki-Harchegani A, Fayazbakhsh F, Nourian A, Nili-Ahmadabadi A. Chlorogenic acid protective effects on paraquat-induced pulmonary oxidative damage and fibrosis in rats. *J Biochem Mol Toxicol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Mar 10];37(7):e23352. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbt.23352>
128. Chen WC, Liou SS, Tzeng TF, Lee SL, Liu IM. Effect of topical application of chlorogenic acid on excision wound healing in rats. *Planta Med* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 10];79(8):616–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568627/>
129. Arfian N, Wahyudi DAP, Zulfatima IB, Citta AN, Anggorowati N, Multazam A, et al. Chlorogenic Acid Attenuates Kidney Ischemic/Reperfusion Injury via Reducing Inflammation, Tubular Injury, and Myofibroblast Formation. *Biomed Res Int*. 2019 Sep 22;2019:1–10.
130. Qiu HH, Hedlund LW, Neuman MR, Edwards CR, Black RD, Cofer GP, et al. Measuring the progression of foreign-body reaction to silicone implants using in vivo MR microscopy. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998;45(7):921–7.
131. Katzel EB, Koltz PF, Tierney R, Williams JP, Awad HA, O’Keefe RJ, et al. The Impact of Smad3 Loss of Function on TGF- β Signaling and Radiation-Induced Capsular Contracture. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jun;127(6):2263–9.
132. Bastos ÉM, Sabino Neto M, Garcia ÉB, Veiga DF, Han YA, Denadai R, et al. Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. *Acta Cir Bras*. 2012 Jan;27(1):01–6.
133. Lee SD, Yi MH, Kim DW, Lee Y, Choi Y, Oh SH. The effect of botulinum neurotoxin type A on capsule formation around silicone implants: the in vivo and in vitro study. *Int Wound J* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Mar 11];13(1):65–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iwj.12228>

134. Ivey MJ, Tallquist MD. Defining the Cardiac Fibroblast. *Circulation Journal*. 2016;80(11):2269–76.
135. Pakshir P, Noskovicova N, Lodyga M, Son DO, Schuster R, Goodwin A, et al. The myofibroblast at a glance. *J Cell Sci* [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2024 Mar 16];133(13). Available from: <https://dx.doi.org/10.1242/jcs.227900>
136. Gabbiani G, Ryan GB, Majno G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia*. 1971 May;27(5):549–50.
137. Ramadori G, Rieder H, Theiss F, zum Büschenfelde KHM. Fat-storing (Ito) cells of rat liver synthesize and secrete apolipoproteins: comparison with hepatocytes. *Gastroenterology*. 1989 Jul;97(1):163–72.
138. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2014 Nov 6 [cited 2024 Mar 16];7:301. Available from: [/pmc/articles/PMC4226391/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226391/)
139. Venugopal H, Hanna A, Humeres C, Frangogiannis NG. Properties and Functions of Fibroblasts and Myofibroblasts in Myocardial Infarction. *Cells* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Mar 16];11(9). Available from: [/pmc/articles/PMC9102016/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39102016/)
140. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol*. 1993 Jul 1;122(1):103–11.
141. Shin KC, Chung K Il, Park BY, Kim HK, Kim WS, Bae TH, et al. The Effect of Antiadhesion Agent on Peri-implant Capsular Formation in Rabbits. *Ann Plast Surg*. 2013 Nov;71(5):600–4.
142. Hwang K, Sim HB, Huan F, Kim DJ. Myofibroblasts and Capsular Tissue Tension in Breast Capsular Contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 2010 Dec 29;34(6):716–21.
143. Igotz RA, Massague J. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *Journal of Biological Chemistry*. 1986 Mar 25;261(9):4337–45.
144. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials*. 2003 Mar;24(6):1101–9.