



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA CSA-131 İÇEREN HİDROJELLE
KAPLANMIŞ SİLİKON İMPLANT KULLANIMININ
BİYOFİLM VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ GELİŞİMİ
ÜZERİNDE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cengiz ERTEKİN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Temmuz, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA CSA-131 İÇEREN HİDROJELLE
KAPLANMIŞ SİLİKON İMPLANT KULLANIMININ
BİYOFİLM VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ GELİŞİMİ
ÜZERİNDE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cengiz ERTEKİN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Tolga AKSAN

İSTANBUL
Temmuz, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliğı hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Cengiz ERTEKİN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğı "SIÇANLARDA CSA-131 İÇEREN HİDROJELLE KAPLANMIŞ SİLİKON İMPLANT KULLANIMININ BİYOFİLM VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ GELİŞİMİ ÜZERİNDE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

TEZ DANIŞMANI:

Dr. Öğr. Üyesi Tolga AKSAN

.....

JÜRİ ÜYELERİ:

Doç. Dr. Muhammed Beşir ÖZTÜRK

.....

Doç. Dr. Bülent SAÇAK

.....

Tez Savunma Tarihi: 31/07/2021

Yazar Bildirimi

“SIÇANLARDA CSA-131 İÇEREN HİDROJELLE KAPLANMIŞ SİLİKON İMPLANT KULLANIMININ BİYOFİLM VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ GELİŞİMİ ÜZERİNDE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Cengiz ERTEKİN,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2021

İmza:

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Cengiz ERTEKİN



Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, cerrahi ve akademik gelişimime büyük katkıları bulunan hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Muhammed Beşir ÖZTÜRK'e;

Tez çalışmamın şekillenmesinde büyük katkıları olan ve çalışma süresince hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, 'iyi bir hekim ve cerrah' olabilmem için mesleki ve bireysel olarak kendimi geliştirmemi sağlayan, tez danışmanı hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tolga AKSAN'a,

Akademik ve bilimsel düşünmeyi bana öğreten, tezin oluşmasında ve tamamlanmasında değerli fikirleriyle bana yol gösteren, mesleki bilgi ve birikimlerini asistanlık süresi boyunca paylaştan, üzerimde sayısız katkıları olan hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa TEZCAN'a;

5 yılı aşan, yer yer stresli ve üzgün anılarımızın da olduğu bu süreçte, dostluklarını her an hissettiğim, sevgili kıdemlilerim Dr. Elif Seda KESKİN, Dr. Mehmet GÜRLER ve asistan arkadaşlarım Dr. Orkun UZUNEYÜPOĞLU, Dr. Melehat ÖZDEMİR, Dr. Uğur Kaan KALEM, Dr. Mehmet Göktuğ ESMER, Dr. Ragıp Ruhat BALIK ve Dr. Cem YILMAZ'a;

Daha önce çalışma fırsatı bulduğum sevgili hocalarım, tüm uzman abi ve ablalarım;

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi servis, ameliyathane ve polikliniğinde birlikte görev aldığım tüm çalışanlara;

Hayatımın her anında desteklerini hissettiğim, beni yetiştiren, bugünlere getiren, sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme;

Ve zorlu asistanlık sürecinde desteğini ve güler yüzünü benden esirgemeyen kız arkadaşım Yasemin MUTLU'ya

Şükranlarımı sunarım.

Dr. Cengiz ERTEKİN
drcengizertekin@gmail.com

Özet

SIÇANLARDA CSA-131 İÇEREN HİDROJELLE KAPLANMIŞ SİLİKON İMPLANT KULLANIMININ BİYOFİLM VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ GELİŞİMİ ÜZERİNDE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kapsül kontraktürü, estetik ve rekonstruktif meme cerrahisi sonrası sık görülen komplikasyonların başında gelmekte ve tedavisi için sıklıkla sekonder operasyonlar gerekmektedir. Günümüzde, birçok teori öne sürülmüş olmasına rağmen kapsül kontraktürü etiyolojisi henüz tamamen anlaşılamamıştır. Öne sürülen teoriler arasında biyofilm tabakasının oluşumuna bağlı subklinik enflamatuvar süreç literatürde öne çıkmaktadır.

Bu çalışmada bir ceragenin alt tipi olan ve *in vivo* çalışmalarda güçlü antimikrobiyal etki gösteren CSA-131'in implant çevresinde biyofilm ve subklinik enflamasyon gelişimi üzerindeki etkilerini ortaya koyulması ve dolaylı olarak kapsül kontraktürünü önlemede etkinliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bakteriyel kontaminasyonun biyofilm oluşumuna etkileri ek olarak araştırılmıştır.

Çalışmada 34 adet Sprague Dawley türü dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 5 farklı grupta deneye tabi tutuldu. Her bir sıçanın sırt bölgesinde oluşturulan iki subkutanöz pakete 1.2 ml hacimli hidrojel ile kaplanmış implantlardan yerleştirildi. 1. grupta paketlere steril implantlar yerleştirildi. 2. grupta steril ve hidrojel kaplamasında CSA-131 içeren implantlar kullanıldı. 3. grupta 10^6 cfu/ml *Stafilokokus epidermidis* ile inokülasyonu sonrası steril ve CSA-131 içeren implantlar paketlere yerleştirildi. 4. grupta bakteri inokülasyonu sonrası steril implantlar kullanıldı. 5. grupta bakteri inokülasyonu sonrası, antibiyotikli solüsyon (sefazolin, gentamisin ve betadin)f ile paket irrigasyonu yapıldı ve ardından steril implantlar yerleştirildi. Tüm gruptardaki sıçanlar 12. haftanın sonunda sakrifiye edildi. Makroskopik değerlendirme Baker evrelemesi ile, biyofilm oluşumları sonikasyon ve koloni sayım yöntemi ile, kapsül histolojisi Hematoksilen Eozin boyama sonrası kapsül kalınlığı ve Jansen evrelemesi ile değerlendirildi.

Sonikasyon ve koloni sayımı ile elde edilen verilere göre steril şartlarda yerleştirilen ve CSA-131 içeren hidrojelde kaplanan 2. grupta 12 hafta sonunda hiçbir numunede koloni saptanmamıştır. İnoküle edilmeyen gruplar karşılaştırıldığında CSA-131 biyofilme karşı istatistiksel anlamlı etkinlik göstermiştir ($p<0,001$). Kapsül kalınlıkları karşılaştırılmasında biyofilm sonuçlarıyla paralel olarak Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında, CSA-131 içeren implantların kapsüllerinin anlamlı olarak daha ince olduğu saptanmıştır. Biyofilm ve kapsül kalınlığı ilişkisi değerlendirildiğinde iki parametre arasında kuvvetli ilişki tespit edilmiştir. *S.epidermidis* ile inoküle edilen gruplar arasında kapsül kalınlığı, biyofilm değerleri ve Jansen total skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. Baker evrelemesine göre alınan skorlar değerlendirildiğinde Grup 2'deki implantların anlamlı olarak daha düşük kontraktür evrelemesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bakteri inokülasyonu uygulanan gruplarda erken dönemde görülen implant kayıplarının, bu gruplar arası yapılan karşılaştırmaların istatistiksel verilerini etkilediği düşünülmüştür.

Sonuç olarak CSA-131 içeren hidrojel kombinasyonu planlı bakteri inokülasyonu yapılmadığında biyofilm oluşumunu engellemiş ve daha ince kapsül oluşumu ile sonuçlanmıştır. Kapsül kontraktürünün önlenmesinde CSA-131 hidrojel kombinasyonu umut vadeci olup, ileri çalışmalarla bu veriler desteklenerek klinik çalışmaların önü açılabilir.

Abstract

EVALUATION OF THE EFFECTS OF CSA-131 - HYDROGEL COATED SILICONE IMPLANTS ON THE DEVELOPMENT OF BIOFILM AND CAPSULAR CONTRACTURE IN RATS

Capsular contracture is one of the most common complications after aesthetic and reconstructive breast surgery and secondary operations are often required for its treatment. Today, although many theories have been proposed, the etiology of capsular contracture is not yet fully understood. Among the proposed theories, the subclinical inflammatory process related to the formation of the biofilm layer stands out in the literature.

In this study, it was aimed to reveal the effects of CSA-131, a subtype of antimicrobial ceragenin, on the development of biofilm and subclinical inflammation around the implant. Another purpose of the study is to show CSA-131's effectiveness in preventing capsular contracture. The effects of bacterial contamination on biofilm formation were additionally investigated.

34 female Sprague Dawley rats were used in the study. The rats were divided into 5 different groups. Hydrogel-coated 1.2 ml implants were placed in two subcutaneous pockets formed in the dorsal region of each rat. In the 1st group, sterile implants were placed in the pockets without any antimicrobial. In group 2, sterile implants containing CSA-131 with hydrogel coating were used. In group 3, pockets were inoculated with 10^6 cfu/ml *Staphylococcus epidermidis* and subsequently CSA-131 coated implants were placed in pockets. In group 4, sterile implants were used after bacterial inoculation. In group 5, after bacterial inoculation, package irrigation was performed with antibiotic solution (cefazolin, gentamicin and betadine) and then sterile implants were placed. Rats in all groups were sacrificed at the end of the 12th week. Macroscopic evaluation was evaluated with Baker scores. Biofilm formations were evaluated by sonication and culturing. Capsule histology was evaluated by Hematoxylin Eosin staining, capsule thickness and Jansen staging.

According to the data obtained by sonication and colony counting, after 12 weeks, no colonies were detected in any sample of the second group, which includes sterile implants coated with hydrogel containing CSA-131. In comparison of Group 1 and 2, CSA-131 (Group 2) showed statistically significant activity against biofilm ($p < 0.001$). Capsule thicknesses of Group 1 and Group 2 showed correlation with biofilm results. The capsules of the implants containing CSA-131 were found to be significantly thinner. When the relationship between biofilm and capsule thickness was evaluated, a strong relationship was found between the two parameters. There was no significant difference between the groups inoculated with *S.epidermidis* when the capsule thickness, biofilm values and Jansen total scores were compared. Baker scores were evaluated and it was found that the prostheses in Group 2 had a significantly lower contracture grades. It was thought that the early implant losses in the inoculated groups affected the statistical data of the comparisons between these groups.

As a result, the combination of hydrogel containing CSA-131 prevented biofilm formation under sterile conditions and resulted in thinner capsule formation. The combination of CSA-131 hydrogel is promising in the prevention of capsular contracture and further studies can support these data and lead to clinical trials.

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 İMPLANT MATERYALLERİ.....	4
2.2 İMPLANT MATERYALİ OLARAK SİLİKON:	6
2.3 MEME BÜYÜTME AMAÇLI KULLANILAN İMPLANT ÇEŞİTLERİ.....	7
2.3.1 Silikon jel implantlar	7
2.3.2 Salin-Şişirebilir implantlar.....	8
2.3.3 Çift lümenli implantlar	9
2.3.4 Poliüretan implantlar.....	9
2.4 KAPSÜL FORMASYONU VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ.....	10
2.4.1 Kapsül kontraktörü sebepleri	10
2.4.2 Kapsül kontraktürünün klinik sınıflandırılması.....	11
2.5 BİYOFİLM OLUŞUM MEKANİZMASI.....	12
2.5.1 Biyofilm tabakasına enflamatuvar cevap.....	14
2.5.2 Kontrakte implantta biyofilm tabakasının tespit edilmesi ...	17
2.6 KAPSÜL KONTRAKTÜRÜNDEN KAÇINMA VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	18
2.6.1 İmplant tipi ve kapsül kontraktörü	18
2.6.2 Postoperatif drenler	20
2.6.3 Augmentasyon insizyonları ve kapsül kontraktörü	20
2.6.4 Kapsül kontraktürünün tedavisi.....	20
2.7 CERAGENİN.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1 İMPLANTLARIN CERAGENİN İLE KAPLANMASI	24
3.2 BAKTERİ SEÇİMİ VE BİYOFİLM OLUŞUMUNUN BELİRLENMESİ	25
3.3 GRUPLAR VE AÇIKLAMALARI.....	25
3.4 CERRAHİ PROSEDÜR.....	28
3.5 BİYOFİLM DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	32
3.5.1 Sonikasyon	32
3.6 KAPSÜL DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	33
3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35

4. BULGULAR	36
4.1 MAKROSKOBİK BULGULAR	36
4.2 HİSTOLOJİK BULGULAR	42
4.2.1 Histolojik bulguların istatistiksel analizi	46
4.3 BİYOFİLM TABAKA TESPİTİNE İLİŞKİN BULGULAR	52
4.3.1 Sonikasyon yöntemi ile elde edilen bulgular	52
4.3.2 Biyofilm tabaka tespitine ilişkin bulguların istatistiki değerlendirilmesi	52
4.4 KAPSÜL KALINLIĞI, BİYOFİLM VERİLERİ VE JANSEN SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	53
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
Kaynaklar	63
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	81

Tablo Listesi

2.1:	İmplant materyalleri	5
2.2:	Kapsül kontraktörü için Baker evrelemesi	12
3.1:	Deney grupları	26
3.2:	Jansen ve arkadaşlarının histolojik değerlendirme skalası	34
4.1:	Erken komplikasyonlar	36
4.2:	Gruplardaki numunelerin Baker klinik evreleme skorları ve grup ortalama skorları	42
4.3:	Histopatolojik incelemede ölçülen kapsül kalınlıkları	43
4.4:	Deney gruplarının Jensen histopatolojik kapsül skorları	43
4.5:	Gruplar arasında kapsül kalınlık değerlendirilmesi	46
4.6:	Gruplar arasında enflamatuvar yanıt değerlendirilmesi	47
4.7:	Gruplar arasında kapsül yüzey skoru değerlendirilmesi	48
4.8:	Gruplar arasında doku organizasyonu skoru değerlendirilmesi	49
4.9:	Gruplar arasında doku sınırındaki hücre katları skoru değerlendirilmesi	50
4.10:	Sonifikasyon yöntemi ile belirlenen biyofilm koloni sayısının $\log_{10}$ CFU/ml cinsinden ifadesi	52

Şekil Listesi

2.1:	Kapsüler kontraktürün etiyolojisi, hücresel düzeyde erken enflamatuvar cevabın anlaşılması etiyolojik çalışmaların temelini oluşturur.	11
2.2:	Biyofilm gelişiminin 3 aşaması; tutunma, olgunlaşma ve dispersiyon (92)	13
3.1:	Deney gruplarının görsel anlatımı.....	26
3.2:	Hidrojel ile kaplanmış, CSA-131 içermeyen mini implant.....	27
3.3:	CSA-131 içeren hidrojel ile kaplı mini implant.....	27
3.4:	Rat dorsumundaki cerrahi işaretlemeler, orta hat, insizyon çizgileri (kesik kırmızı çizgiler), implant için oluşturulan poş alanları (saydam daireler)	29
3.5:	İnsizyonlar sonrası subdermal kas üstü poşların hazırlanması.....	29
3.6:	İmplantların insizyon bölgesinden uzakta oluşturulan poşlara yerleştirilmesi	30
3.7:	3, 4 ve 5. Gruplarda implant için hazırlanan poşlara 1 ml (10^6 cfu/ml) <i>Stafilokokus epidermidis</i> sıvı besiyeri inokülasyonu.....	30
3.8:	5. Grupta hazırlanan poşun antibiyotik solüsyonu ile irrigasyonu ..	31
3.9:	İşlem sonrası cerrahi alanın görünümü	31
4.1:	Mini implantın kapsül ve dermal doku ile beraber çıkarılması	37
4.2:	İmplantların çıkarılması sonrası rat dorsumunun görünümü.....	38
4.3:	Mini implantların çıkarılması sonrası çevre kapsül dokusu ile beraber görünüşleri.....	38
4.4:	Kapsül dokusunun mini implanttan penset yardımı ile ayrılması ...	39
4.5:	Birinci grupta aynı rattan çıkarılan iki implant; sağda daha kalın ve sert kapsül yapısına sahip 5 numaralı örnek Baker evre 3 olarak değerlendirildi.....	39
4.6:	4. Grupta, 3 ve 4 numaralı örneklerin çıkarılmadan önceki görüntüsü, 4 numaralı implantta şekil değişikliği ve sertleşme izlendi, Baker evre 4 olarak değerlendirildi	40
4.7:	Grup 4, 4 numaralı örneğin kontrakte, katlanmış kapsül görüntüsü.....	40
4.8:	3. Grupta erken ekspozisyon sonrası çıkarılan implantın görünümü	41
4.9:	Grupta erken ekspozisyon sonrası enfekte olan implantın görünümü, alınan kültür örneğinde <i>Rodentibacter pneumotropicus</i> tespit edildi, sıçan çalışmadan çıkarıldı	41

4.10: Grup 1'den örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da, kapsül dokusu yıldız (*), kas dokusu çift taraflı okla (↔) gösterilmiştir. Elips içine alınan yer Resim B de X400 büyütmede gösterilmiştir. Dikdörtgen içerisinde implant komşuluğundaki makrofajlar izlenmektedir. Daire içerisinde vasküler yapı belirtilmiştir.....	44
4.11: Grup 2'ye ait örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da X40 büyütmede kapsül dokusu yıldız (*), dermis üçgen (▲), adipoz doku kare (■) ve kas dokusu çift taraflı ok (↔) ile gösterilmiştir. Resim B'de X400 büyütmede lineer kollajen dizilim ve fibroblastlar görülmektedir, daire içinde vasküler yapı belirtilmiştir.....	44
4.12: Grup 3'e ait örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da X40 büyütmede kapsül dokusu yıldız (*), dermis üçgen (▲), ve kas dokusu çift taraflı ok (↔) ile gösterilmiştir. Resim B'de X400 büyütmede elips içinde yabancı cisim tipi dev hücreler, dörtgen içinde ise vasküler yapılar görülmektedir.....	45
4.13: Grup 4'e ait örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da x40 büyütmede kapsül yapısı ve örnek ölçüm görülmektedir. Resim B'de abse formasyonu tespit edilen kapsülde x40 büyütmede yaygın nötrofilik hakimiyet izlenmektedir.....	45
4.14: Grup 5'e ait örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da X40 büyütmede kapsül dokusu yıldız (*), dermis üçgen (▲) ve kas dokusu çift taraflı ok (↔) ile gösterilmiştir. Resim B'de X400 büyütmede elips içinde kalsifikasyon alanları görülmektedir	46
4.15: Grupların kapsül kalınlık değerlerine ait box-plot grafiği	47
4.16: Grupların enflamatuvar yanıt skorlarına ait box-plot grafiği	48
4.17: Grupların kapsül yüzey skorlarına ait box-plot grafiği	49
4.18: Grupların doku organizasyon skorlarına ait box-plot grafiği	50
4.19: Grupların doku sınırındaki hücre katlarına ait box-plot grafiği.....	51
4.20: Grupların sonikasyon sonrası elde edilen koloni sayılarına ait box-plot grafiği.....	53

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CFU	Colony Forming Units
CSA	Cationic Steroid Antimicrobial
EAP	Expedited Access Pathway
FDA	Food and Drug Administration
MBC	Minimum Bactericidal Concentration
MIC.....	Minimum Inhibitory Concentration
MÖ	Milattan Önce
MR.....	Magnetic Resonance
MRSA.....	Methicilin Resistant Stafilococcus Aureus
PDMS	Polidimetilsiloksan
PMMA.....	Polimetil Metakrilat
SEM.....	Scanning Electron Microscopy
TSA.....	Triptik Soy Agar
TSB.....	Triptik Soy Broth
VRSA	Vancomycin Resistant Stafilococcus Aureus

GİRİŞ ve AMAÇ

Meme implantları, günümüzde, sıklıkla estetik operasyonlarda ve mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonlarında kullanılmaktadır (1,2). Meme augmentasyonu, günümüzde en sık uygulanan estetik operasyonlardan biridir (3). Mastektomi defektleri, birey için, hem fiziksel hem de psikolojik olarak harap edici olabilmektedir ve rekonstrüksiyon sonrası hastaların özgüveninde ve mental sağlığında oluşan gelişme bir çok çalışmada raporlanmıştır (4). Son 10 yıla baktığımızda, otolog rekonstrüksiyon tercih eden hasta sayısı plato çizerken, implant veya doku genişletici temelli rekonstrüksiyon seçen hasta sayısının sürekli bir artış gösterdiği görülmektedir (5).

İmplant ile augmentasyon ve rekonstrüksiyon sonrası erken dönemde hematoma, enfeksiyon deri nekrozu, geç dönemde ise kapsül kontraktürü, asimetri, implantın buruşması, dalgalanma, sönme ve yine enfeksiyon komplikasyonları görülebilmektedir (6). Kapsül kontraktürü, estetik ve rekonstrüktif cerrahide 40 yılı aşkın süredir en sık görülen komplikasyonlardandır. Literatürde estetik ve rekonstrüktif cerrahiler sonrası % 30'a varan komplikasyon oranları bildirilmiştir (7-9). Bu oran rekonstrüktif cerrahiler ele alındığında % 74'e kadar çıkmaktadır (10-19). İmplant ile yapılan meme cerrahisi sonrası kapsülotomi, kapsülektomi, implant değişimi gibi ikincil cerrahilerin en sık nedenidir (20-22).

Kapsül kontraktürü etiyolojisi günümüzde hala tartışmalı ve belirsizdir. Protez etrafındaki boşlukta ve kapsül yakınında enflamasyona sebebiyet verebilecek herhangi bir faktör kontraktüre sebebiyet verebilir (23).

Potansiyel etiyolojiler arasında hipertrofik skar hipotezi, silikon jel sızdırması, yabancı cisim reaksiyonu, hematoma teorisi, miyofibroblastlar, yaş ve enfeksiyöz teori yer almaktadır (23,24). Ek olarak implant tipi, implantın cerrahi pozisyonu ve cerrahi kesinin yerinin kontraktür gelişimi etkileyebileceği düşünülmektedir (25). Enfeksiyöz teori dışında, bu teorilerin çoğunu destekleyen veriler bulunmamaktadır. İki taraflı vakaların takibinde sadece tek tarafta gelişen kapsüller fibroz ve kontraktür, enfeksiyon hipotezini desteklemekte ve implant ilişkili nedenlerin olasılığını azaltmaktadır (26). İmplant çevresine yerleşip biyofilm oluşturan bakteri, dirençli düşük dereceli bir enflamasyonu tetikleyerek kapsüller fibroz ve takiben kontraktüre sebebiyet verebilir (14,16-18). Veriler bu antitenin biyofilm üreten ve üretmeyen bakterileri kapsayan polimikrobial bir süreç olduğunu göstermektedir (27).

Cerageninler (CSA), kolik asite amin gruplarını ve diğer fonksiyonel yan zincirleri ekleyerek oluşturulan yeni bir sentetik antibiyotik grubudur (28). Anti-fungal etkinliğinin yanı sıra, antibiyotiklere dirençli türlerde dahil, geniş kapsamlı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri türlerine bakterisidal etkisi gösterilmiştir (29). Bakteriyostatik ve bakteriyosidal aktiviteleri olan LL-37 gibi doğuştan bağışıklık sisteminin parçası olan katyonik antimikrobiyal peptitlerin bakterisidal özelliklerini taklit ederler (30-31). Ancak katyonik antimikrobiyal peptitlerden farklı olarak, Ceragenin'lerin peptid bağları bulunmamaktadır. Bu nedenle proteazlar tarafınca degrade edilememektedirler ve CAP'lere kıyasla daha uzun yarılanma ömrüne sahiptirler (32). Ceragenin'lerin öncülü endojen peptid olan LL-37'nin biyofilm önleyici aktivitesinin *in-vitro* çalışmalarda gösterilmesi ve ceragenin'lerin antibiyotiklere kıyasla biyofilme penetre olma ve eradike etme yetisinin daha yüksek olması, implant gerektiren cerrahilerde biyofilme bağlı komplikasyonlar için umut teşkil etmektedir (33-35). Yakın zamanda FDA, CSA ile kaplı endotrakeal tüp kullanımı ile alakalı çalışmalara EAP (Expedited Access Pathway) kapsamında izin vermiştir (32).

Hipotez: İmplant etrafında biyofilm oluşumu ve miktarı, cerrahi sırasındaki kontaminasyona bağlı bakteriyel yük ile ilişkilidir. Bir ceragenin türü olan antimikrobiyal CSA-131 ile kaplanmış implantlarda bakteriyel yük azalacak ve biyofilm oluşumu daha az olacaktır. Kontamine edilmeyen ve CSA-131 ile

kaplanmış implantlar, subklinik enfeksiyonu inhibe edecek ve bu nedenle kapsül histopatolojisinde kontraktüre yatkınlık azalacaktır.

Araştırmanın amacı; silikon implantların çevresinde bulunan biyofilm tabakasının gelişmesine, bir flora bakterisi olan *Stafilokokus epiderimidis* kontaminasyonunun ve CSA-131 ile kaplanmış implant kullanımının etkilerinin ortaya koyulması ve oluşan biyofilm miktarı ile histopatolojide kapsül oluşumu ve kontraktür gelişimi ilişkilerinin belirlenmesidir. CSA-131 kullanımı ile lokal antibiyotik irrigasyon solüsyonlarının biyofilm tabakasına olan etkileri karşılaştırılacaktır. Bu sayede lokal antimikrobiyal kullanımı ile meme büyütme operasyonlarındaki en sık komplikasyonlardan biri olan kapsül kontraktürü riskini azaltmak için önemli verilere ulaşılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1 İMPLANT MATERYALLERİ

İmplant materyallerinin tıbbi amaçlı kullanımının tarihçesine bakıldığında mö 3000 yılına kadar ulaşılmaktadır. Peru'da bu tarihlerde trepanasyon defektlerinin onarımı için altın ve gümüş materyaller kullanılmıştır. 1500'lü yıllarda altın plakalar yarık damak onarımında kullanılmaktaydı. 1565'te Petronius kraniyal defektler için altın plakanın alloplastik bir materyal olarak kullanımını tanımlamıştır. 1902 yılında Meyer, 1907 yılında ise Robb, gümüş tellerle herni ve abdominal fasya onarımını tanımlamışlardır. 1940'lı yıllarda 2. Dünya savaşı ve savaş sonrası dönemde biyomaterial bilimindeki gelişmelerle birlikte birçok uyumlu implant üretilene kadar, sentetik materyaller tıp alanında yaygın olarak kullanılmamıştır (36,37).

Otojen dokular plastik cerrahide genellikle ilk seçenektir. Radyoterapi hikayesi çevresel dokularda ciddi bir kanlanma azlığı veya implant üzerinde sağlam olmayan bir yumuşak doku örtümü gibi bazı klinik senaryolarda implant kullanılması enfeksiyon veya implantın cildi delip çıkması gibi pek çok komplikasyona yol açabilmektedir. Bu durumlarda otojen dokuların seçilmesi daha uygundur. Alloplastik implantların yerine koyma, büyütme, sabitleme, güçlendirme ve yedekleme gibi sayısız kullanım alanı vardır. Potansiyel kullanım alanları yeni materyallerin geliştirilmesi ve biyomateriyallerin dokulara entegrasyonunun gelişmesiyle beraber çoğalmaktadır. Otolog doku kullanımına kıyasla dezavantajlarına rağmen birçok avantajı da bulunmaktadır. Donör saha morbiditesinin olmaması, sınırsız kaynak sunması, operasyon süresini kısaltması, protezlerin kişiselleştirilebilmesi bu avantajlardan bazılarıdır (36). İdeal implant

materyali yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmamalı, mikroorganizmaların üremesine alan oluşturmamalı ve steril edilebilir olmalıdır. Toksik, allerjen ve karsinojen özellikleri barındırmamalı ve biyouyumlu olmalıdır. İdeal implantın diğer özellikleri ise, gerilime ve deformasyona dayanıklılık, kolay çıkarılma, kolay şekillendirme ve bazı özel durumlarda radyolusen olma. İmplant seçiminde kapsül oluşturma veya doku içi büyüme etkili olabilecek faktörlerdir. Örneğin, bir kemik yedeği ya da prolen meşin çevre dokuya entegre olup sert bir yapıya sahip olması istenirken silikon Hunter çubuklarının kapsül oluşturup tendon greftinin kayması için tünel oluşturma beklenir (37).

İmplant materyalleri temel olarak 5 grupta sınıflandırılabilirler (Tablo 2.1)

Tablo 2.1: İmplant materyalleri (37)

METALLER

- Paslanmaz Çelik
- Kobalt – krom
- Titanyum
- Altın
- Platin

POLİMERLER

- Silikon
- Politetrafloroetilen
- Polyester
- Polipropilen
- Polietilen
- Polimetilmetakrilat
- Biyo-yıkılabilir polyesterler

SERAMİKLER

- Hidroksiapatit
- Trikalsiyum fosfat

YAPIŞTIRICILAR

- Fibrin doku yapıştırıcı
- Siyanoakrilat

BİYOLOJİK MATERYALLER

- Deri türevleri
- Biyoprostetik fileler

2.2 İMPLANT MATERYALİ OLARAK SİLİKON:

Silikonlar, omurgası tekrarlayan silikon ve oksijen bağlarından oluşan bir sentetik polimer kategorisidir. Polimerik zinciri oluşturmak için oksijen ile olan bağlantılarına ek olarak, silikon atomları ayrıca organik gruplarla bağ oluşturur (sıklıkla metil grubu). Bir silikon atomu, bir oksijen atomu ve 2 metil grubu bulundurması nedeniyle ketonlara benzetilmiş ve silikon olarak isimlendirilmiştir. Temel tekrarlayan ünitesi 'siloksan' olarak adlandırılır. En yaygın kullanılan silikon polidimetilsiloksandır ve PDMS olarak kısaltılır. Tıbbi terminolojide 'silikon' genellikle polidimetilsiloksanı belirtir (37). Fenil, vinil, trifloropropil gibi bir çok farklı grup, metil grubunun yerini alabilir. 'organik' gruplarının 'inorganik' omurgaya bağlanmasıyla oluşan yapı silikona sıvı, resin, emülsiyon, bileşik ve elastomer olarak farklı alanlarda kullanılabilme özelliğini sağlar. Çarpaz bağlama olarak adlandırılan işlemle PDMS zincirleri kimyasal reaksiyona girerek polimer ağlar oluşturur. Bu polimer zincirin uzunluğu silikonun katı ya da sıvı olma durumunu belirler (36). Düşük molekül ağırlıklı (<30 monomer) PDMS'nin akışkanlığı bebek yağı kıvamındayken, yüksek molekül ağırlıklı (>30000 monomer) polimerler katı kıvama ulaşmaktadır (37). PDMS'nin mekanik özelliklerini kontrol etmenin diğer yolları çarpaz bağ sayılarını değiştirmek veya üretiminde değişiklikler yapmaktır. Bu işlemde meme implantı olarak kullanılan silikon jeller hidroksilasyona maruz kalmakta ve metil yan bağları (CH₃) yerlerini vinil yan bağlarına (CH=CH₂) bırakmaktadır. Daha sonra silikon zincirleri karşılıklı çarpaz bağ oluşturmaktadır (37). Silikon jel polimerleri arasında çok sayıda kimyasal çarpaz bağ oluşturulması elastomer denilen, esneyebilen, kauçuğa benzer katı formda bir silikon üretimin sağlayacaktır. Silikon elastomerleri, yüz implantları, doku genişleticiler ve meme protezlerinin dış kabuklarının üretiminde kullanılmaktadır (38).

Uchida, 1961 yılında meme büyütme amacıyla sıvı silikon (pdms) kullanımını raporlamıştır (39). Bu teknik tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik enflamasyon, granuloma, drenaj ve hatta nekrozu içeren sık komplikasyonlara yol açmıştır. Bu komplikasyonların ışığında, sıvı silikon ve çeşitli diğer katı ve yarı katı maddelerin enjeksiyonuyla meme büyütme

işlemi Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yasaklanmıştır (40). Modern meme implantının gelişimi, az geçirgen elastomerden oluşan dış katmana ek olarak stabil silikon jel ya da salin dolgunun kullanıldığı, iki bileşenli protezlerin üretilmesiyle başladı (38). Bu dış kabuk ve jel dolgudan oluşan implant Cronin ve Gerow tarafından 1962 yılında geliştirildi (41). O günden bu güne, silikon jel ve salin dolgu içeren implantlar teknik olarak birçok kez değişime uğradı ve geliştirildi (42).

2.3 MEME BÜYÜTME AMAÇLI KULLANILAN İMPLANT ÇEŞİTLERİ

İmplant güvenilirliğini toksik, teratojenik, immunojenik, karsinojenik ve mamografi üzerindeki etkisinin olmaması belirlerken, etkinliğini ise kapsüller kontraktür, deflasyon, palpasyonla ele gelmesi ve anatomik paket içerisindeki kıvrılma olasılığının düşük olması belirler (43,44). Bu kriterler göz önüne alındığında Cronin ve Gerow tarafından ilk silikon jel implantın tanımlanmasından itibaren kullanılan dolgu materyalleri ve implant seçenekleri zamanda değişme uğramış ve ideal olanların kullanımı amacıyla sınırlanmıştır.

2.3.1 Silikon jel implantlar

Birinci nesil silikon jel dolgulu implant 1962 yılında Dow Corning şirketi tarafından üretilmiştir (41). Bu implantın kılıfını, implantın kenar bölgesinde bağlantılı 2 parça kalın silikon elastomer oluşturuyordu. Orta derece akışkan silikon jel dolgu maddesi olarak kullanılmıştı. İmplant anatomik (gözyaşı) şekilliydi ve arka yüzünde implantın pozisyonunu korumak amacıyla yerleştirilen Dacron fiksasyon yamaları mevcuttu. Bu ilk nesil protezlerde, kılıf kalitesi ve düşük jel yapışkanlığı nedeniyle yüksek kapsül kontraktürü oranlarının görülmesi, üreticileri ikinci nesil implantların üretimi konusunda cesaretlendirdi (45).

1970'li yıllarda kapsül kontraktürü insidansını azaltma amacıyla, daha ince, dikiş ve Dacron yamaları bulundurmeyen ikinci nesil implantlar geliştirildi. Yuvarlak şekilli bu implantlar doğal bir hissiyat kazandırmak için daha akışkan bir jel ile doldurulmuştu. Ancak bu ince ve geçirgen kılıf

ve düşük viskoziteli dolgu nedeniyle protez çevresi intrakapsüler boşluğa sızıntılar meydana gelmiştir. Eski implantların çıkarılma işlemi sırasında implant çevresinde yağlı ve yapışkan kalıntılar dikkat çekmiştir (46).

Üçüncü nesil implantlar geliştirilirken, silikon jel sızıntı sorunun giderilmesi ve implant rüptürünün azaltılması için implant kılıfının güçlendirilmesine ve geçirgenliğinin azaltılmasına odaklanılmıştır. Üreticiler çok katmanlı silikon elastomerden oluşan yeni bir implant tasarlamışlardır. Bu üçüncü nesil protezler bir bariyer tabaka ve daha kalın bir kılıf sunarak, kılıfa bağlı hatalar sonucunda gerçekleşen jel sızıntısını azaltmıştır (38).

Dördüncü nesil implantlar, üçüncü nesilden farklı olarak pürüzlü yüzeye sahiptirler, kapsül kontraktürünü azaltmak amaçlanmıştır, 1986 yılında piyasaya sürülmüştür (47). Beşinci nesil implantlar 1993'den sonra kullanılmaya başlanmıştır, dolgu maddesi olarak kohezivitesi artırılmış silikon jel kullanılmıştır, pürütlü yüzeyli, yuvarlak ve anatomik şekilli olarak üretilmişlerdir (48).

2.3.2 Salin-Şişirebilir implantlar

Şişirilebilir salin implant ilk defa 1965 yılında Arion tarafınca Fransa'da raporlandı (49). Takiben 1970'li yıllarda Amerikan üreticiler tarafından üretildi ve klinik değerlendirmeye alındı (50,51). İmplant geliştirilirken küçük insizyonların kullanılarak, implant yerleştirildikten sonra şişirme yapılması amaçlanmıştır (3).

Genel olarak kapsül kontraktürü insidansını azalttığı bilinsede iki özelliği nedeniyle bu cihazların klinik kullanımı kısıtlanmıştır. Birinci ve en önemli sebep sönme oranıdır. Simaplast firmasının ürettiği orjinal Fransız implantların 3 yıl içinde sönme oranı % 75'e yakın olarak raporlanmıştır (3). Sönme oranının bu denli yüksek olmasının temel nedenleri materyal kalitesi ve kapakçık bozukluğu olarak belirtilmiştir (52,53). Salin implantlarda görülen diğer problemler salinin kendisine bağlıdır. Tam hacminde şişirilmeyen implantlarda yüzey kırışıklıkları meydana gelebilir, fazla şişirilen implantlar ise sert bir top hissi verir ve yüzeylerinde deniz tarağı benzeri bir görüntü oluşabilir. Cerrahlar oluşan bu sorunlardan dolayı implant kalın doku altına yerleştirmişlerdir ve tam hacminde ya da biraz daha az olarak şişirmişlerdir (3).

2.3.3 Çift lümenli implantlar

Orjinal çift lümenli implant Hartley tarafından kapsül kontraktürünü engellemek amacıyla geliştirilmiştir (54). İç kısmını oluşturan silikon jel dolu lümenin etrafını salin ile şişirilebilir kılıf oluşturmaktadır. Bu salin kısım perkütan boşaltılarak silikona geniş bir cep oluşturulması planlanmıştır. Aynı zamanda dış salin çember, steroid ve antibiyotik uygulanması için kullanılabilir

Cox-Uphoff 'ters çift lümen' implantları geliştirmiştir. Bu implantlarda iç kısımda salin ile şişirilebilir bölme, dış kısımda da silikon jel dolgulu kılıf bulunmaktadır (55). Günümüzde meme başlıca meme rekonstruksiyonlarında kullanılan Becker ekspander-implantlar modifiye edilmiş ters çift lümenli implantlardır (56).

2.3.4 Poliüretan implantlar

Poliüretan köpük kaplamalı implantlar 1970 yılında Ashley'in doğal-Y implantını tanıtmasından beri kullanılmaktadır (57). 2 yıllık kullanım sonrası, Ashley deneyimlerini raporlamış, minimal komplikasyon görüldüğünü ve çok iyi sonuçlar aldığını bildirmiştir (47). Takip eden yıllarda kullanımın artmasıyla beraber benzer çalışmalar yapılmış ve düşük kapsül kontraktür oranları raporlanmıştır (58-63). Kapsül kontraktürü insidansının poliüretan implantlarda daha düşük olmasının, poliüretandan periferik büyüyen fibrotik dokudaki gecikmeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Makrofajlar ve dev multinükleer hücreler poliüretan parçalarını yutarak mikrokapsülleri oluşturmaktadır, bu mikrokapsüller de miyofibroblastların organize olup kontraktür vektörlerini oluşturmalarını engellemektedir (59,64).

1980'lerin sonlarında poliüretan yıkım ürünleri (özellikle 2,4 toluendamin) ile meme kanseri arasındaki ilişki tartışma konusuydu (65). Takibe 1991 yılında ABD'de bu implantlar kullanımdan kaldırılmıştır (66,67). Sonraki yıllarda yapılan birçok çalışmada aksi iddia edilmiştir. FDA (Food Drug Administration) 'nın raporlarında, poliüretan implant ve kontrol grupları arasında idrarda 2,4 toluendamin konsantrasyonları arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiş ve poliüretan köpük kaplı implantlarla hayat boyu kanser gelişme riski yaklaşık 1:1.000.000 olarak raporlanmıştır (64,68,69).

2.4 KAPSÜL FORMASYONU VE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ

Memelilerde vücut içine herhangi bir biyomedikal implant yerleştirildiğinde karakteristik bir yara iyileşme cevabı gelişmektedir (70,71). Geniş çeşitlilikte hücre interaksiyonları ile beraber kompleks bir inflamasyonun başlamasını takiben implant yüzeyine fibroblastlar göç eder. Sonrasında düz kas aktin eksprese eden miyofibroblastlara farklılaşırlar. Bu miyofibroblastlar, implantı saran ve çevre dokulardan ayıran kollajen kapsül oluşumunu tetikler (72). Bir noktada miyofibroblastlar distorsiyona, migrasyona ve sertliğe sebebiyet veren kontraksiyonu başlatabilirler (73). Kapsül formasyonunda arzu edilmeyen bu yan etki kapsül kontraktürü olarak adlandırılır (74). Kapsül Formasyonu üç tabakadan oluşmaktadır (75):

1. İç tabaka: Sinovyum benzeri doku, ince ve düzenli kollajen yapısı.
2. Ara tabaka: Gevşek areolar doku
3. Dış tabaka: Kollajen, vasküler doku ve miyofibroblast bakımından zengin, kontraksiyona sebep olduğu düşünülen tabakadır. Kalın kapsül dokusunda bu katman hipertrofik skar gibi histolojik özellikler sergiler (76).

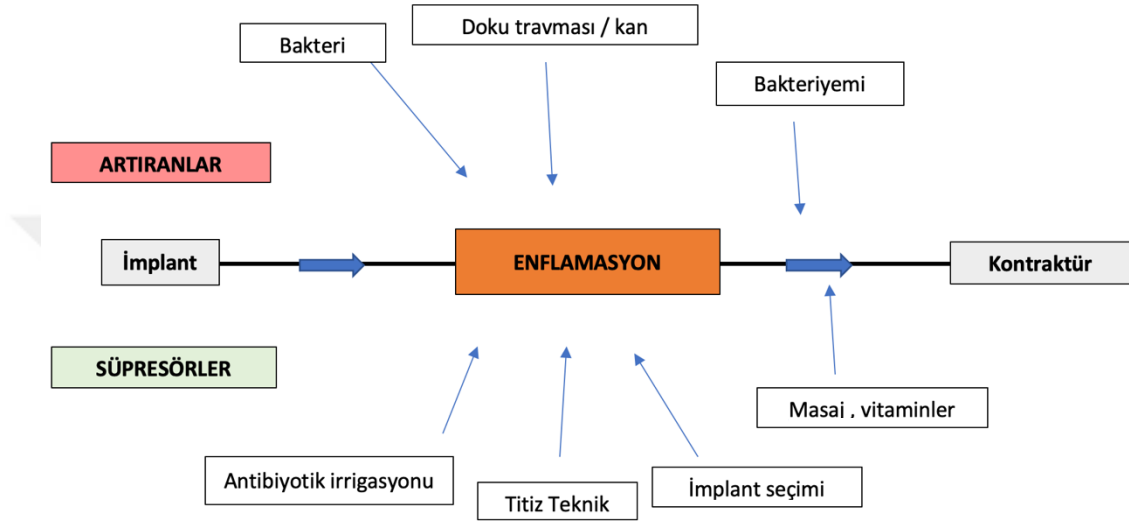
2.4.1 Kapsül kontraktürü sebepleri

Kapsül kontraktürü etiyojisi yıllardır tartışma konusudur. Hipertrofik skar hipotezi, miyofibroblastlar, silikon jel sızıntısı, hematoma teorisi, yaş ve enfeksiyon teorisi gibi potansiyel etiyojiler düşünülmektedir. Bu teorilerin çoğu kapsül kontraktürü ile ilişkiyi kanıtlayacak yeterli veriye sahip değildir fakat enfeksiyon teorisinin etrafında çoğalan destekleyici kanıtlar, bu teoriyi önde gelen etiyojisi kılmaktadır. Yine de günümüzde süreç çok faktörlü bir problem olarak kabul görmektedir (23).

Kapsül kontraktürünün ve enfeksiyon ilişkisini inceleyen çalışmalarda kontraktür oluşumunun polimikrobiyal bir kökeni olduğu belirtilmektedir (23). Biyofilmlerin silikon elastomerlere yapışma yoğunluğunu inceleyen çalışmalar enfeksiyon teorisini desteklemektedirler (27).

Periprostetik pakette ve kapsül etrafında enflamasyonu tetikleyen herhangi bir faktörün veya faktörlerin kontraktürü tetiklediği bilinmektedir. Bakteri,

doku travması, kan gibi tetikleyiciler ve antibiyotik irrigasyonları, titiz cerrahi teknik, implant tipi ve daha az olasılıkla masaj ve vitaminler gibi enflamasyon baskılayıcı etkenlerin dengesi kontraktür gelişimini etkilemektedir (23). Enflamasyon ve fibroblast çoğalmasını tetikleyen bakteriyel kontaminasyon ya da herhangi başka bir faktör takiben kollajen depolanmasına ve kontraktüre yol açar (77,78).



Şekil 2.1: Kapsüler kontraktürün etiyolojisi, hücresel düzeyde erken enflamatuvar cevabın anlaşılması etiyolojik çalışmaların temelini oluşturur.

2.4.2 Kapsül kontraktürünün klinik sınıflandırılması

Kapsül kontraktürü sınıflandırılmasında en yaygın olarak kullanılan yöntem Baker'ın 1975 yılında inspeksiyon, palpasyon ve ağrı kriterlerini baz alarak oluşturduğu klinik sınıflamadır (79). Bu sınıflama Spear ve Baker tarafınca 1995 yılında modifiye edilmiştir (80) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Kapsül kontraktürü için Baker evrelemesi (80)

KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ İÇİN BAKER EVRELEMESİ	
Evre 1 :	• Meme doğal görünümündedir. İmplant palpasyon ile minimal ele gelir, kapsül kalınlaşmasına işaret eden bulgu yoktur
Evre 2 :	• Meme görünümün doğal fakat implant çevresinde palpe edilebilir kalınlaşma mevcut
Evre 3 :	• Meme şeklinde gözle görülür değişiklik mevcut . Palpe edilebilen sertleşme ve kapsül yapısı
Evre 4 :	• Meme dokusunda ve kapsülde palpe edilebilen kalınlaşma, ileri derecede meme distorsiyonu, gözle açık şekilde tespit edilebilen şekil bozukluğu ve ağrı

1. ve 2. Evre kapsüller kontraksiyon olarak kabul edilmez ve cerrahi prosedüre ihtiyaç duyulmaz, 3 ve 4. Evre kapsül oluşumları kontraktür olarak değerlendirilir ve cerrahi düzeltme gerektirir.

Zahavi ve ark. yapmış oldukları çalışmada kapsül kontraktürünün tespiti için görüntüleme yöntemlerini kullanmış ve Baker skorlarıyla kapsül kalınlıklarını ilişkilendirmişlerdir. Ultrasonografi ile yaptıkları ölçümde Baker Evre 1 ve 2 için ortalama 1.14 mm, Baker Evre 3 ve 4 için ise 2.39 mm kapsül kalınlığı tespit etmişlerdir, MR değerlendirilmesi sonucu sırasıyla Evre 1 ve 2 için ortalama 1.39 mm, evre 3 ve 4 için ise 2.62 mm kalınlık bildirmişlerdir (81).

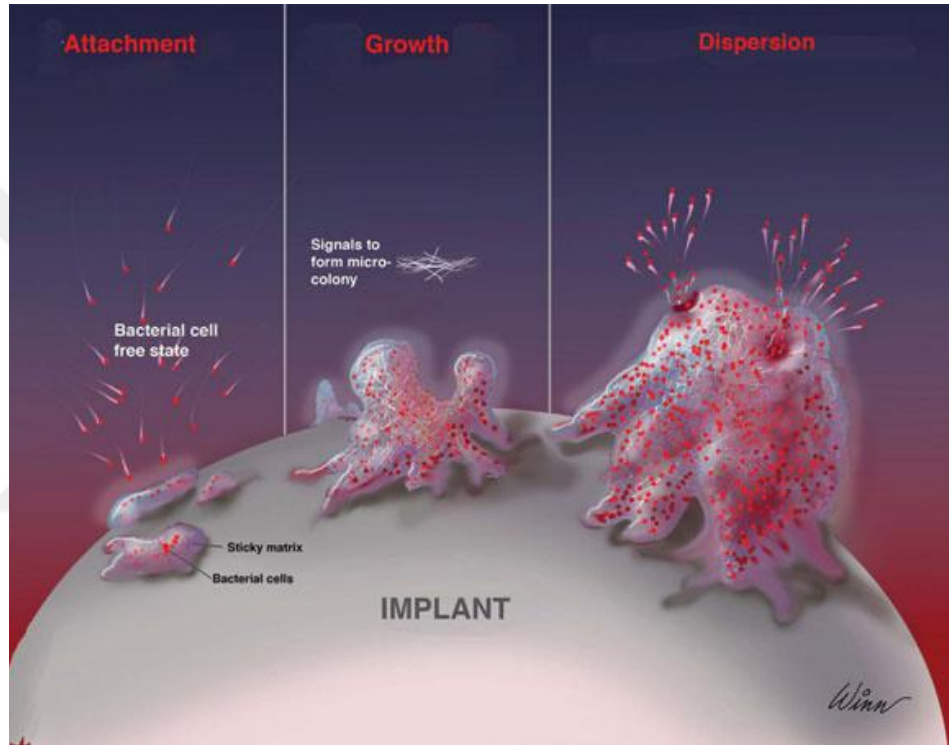
2.5 BİYOFİLM OLUŞUM MEKANİZMASI

Doğada bakteri türleri iki farklı formda bulunmaktadır; serbest yüzen (planktonik) ve yüzeye yapışık (biyofilm) formlar. Planktonik bakterinin doğada herhangi bir solid yüzeye yapışması sonrası biyofilmin yaşam döngüsü başlar (2,76). Tutunma, olgunlaşma ve son olarak dispersiyon evrelerinden oluşur (Şekil 2.2). İlk evre konak ve bakteri arasında geçici bağlantılar olarak başlar, bu bağlantılar güçlenerek planktonik hücre ve yüzey arasında kalıcı hale gelir (83).

Sonraki evre bakteri çoğalması ve ekstraselüler polimerik madde (EPS) sentezlenmesinden oluşan olgunlaşma evresidir (84). Polisakkarid, protein, lipid ve nükleik asitlerden oluşan EPS birçok fonksiyona sahiptir.

Bakterileri birbirlerine ve yüzeylere bağlar, beslenme için ortam oluşturur ve biyofilm tabakası için koruyucu bir bariyer oluşturur (84-87).

Biyofilm büyümeye ve olgunlaşmaya devam ettikçe daha kompleks bir yapı haline gelir. pH, oksijen konsantrasyonu, besin durumu ve hücre yoğunluğu açısından farklılık gösteren birçok mikroçevre oluşur. Farklı lokasyonlardaki hücreler metabolik aktivite açısından heterojenite gösterir, bu durum biyofilmi tek tip tedaviye dirençli kılmaktadır (88-91).



Şekil 2.2: Biyofilm gelişiminin 3 aşaması; tutunma, olgunlaşma ve dispersiyon (92)

Planktonik hücrelerin biyofilmden ayrılması ve çevreye yayılması biyofilm döngüsünün son basamağını oluşturur. Detaşman bakterinin hayatta kalmasını ve hastalık transmisyonunu kolaylaştırır (93,94).

Biyofilmler çoğunlukla polimikrobiyal kaynaklı oluşumlardır fakat bazı durumlarda özellikler birkaç tür daha baskın olarak bulunabilmektedir. Stafilokokus epidermidis endojen cilt florasının bir bakterisidir, kapsül kontraktörü nedeniyle çıkarılan materyallerde sıklıkla izole edilmektedir (27,94-97).

Propionibacterium acnes, meme implantlarından sıklıkla izole edilen bir diğer bakteri, cilt ve barsakta bulunan kommensal bir bakteridir. Cerrahlar peri-areolar ve trans-areolar yaklaşımı tercih ettiklerinde bu bakteriler için implant çevresine erişim kolaylaşabilir (98).

Biyofilmler antibiyotiklere güçlü direnç gösterirler. Birçok mekanizma bu duruma katkı sağlamaktadır (26). Biyofilm büyümesinin başlaması, yapının farklı ortamlara ve kimyasal maddelere dirençli olmasını sağlayan genlerin yazılımına sebep olur (99). Multidrug effluks transporterlar upregüle olur ve antibiyotik etkinliğinin azlamasına katkıda bulunurlar (100). Ekstraselüler matriksin, beta-laktamazlar gibi bazı antibiyotik degrades eden enzimlerin birikimi gibi çeşitli adaptif yanıtlar geliştirmesi, penisilin, sefamisin ve karbapenemler gibi antibiyotiklere direnç oluşturur (101).

2.5.1 Biyofilm tabakasına enflamatuvar cevap

Konağın kolonize olmuş veya üzerinde biyofilm oluşmuş implanta cevabı birkaç faza ayrılabilir; akut veya kronik enflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu ve fibröz enkapsülasyon (82,102).

Konağın immün cevabı doğal ve adaptif immüniteden oluşmaktadır. Akut enflamatuvar faz esnasında, konak hücre hasar koagülasyon ve plazminojen kaskadını tetikler, takiben doğal immün cevap aktive olur (103). Ayrıca patojenlerin varlığı hücre tanıma reseptörleri (PRRs) aracılığıyla da doğal immün sistemi tetikleyebilir. Hücre tanıma reseptörlerinin aktivasyonu, immün sistem hücrelerini enfeksiyon bölgesine çağıran sitokin ve diğer mediatörlerin üretimine sebep olur (82).

İmmün cevap, sitokinler tarafından orkestre edilen pek çok sinyalizasyon yolağından oluşur. İnterlökin ve interferonlar gibi pro-enflamatuvar sitokinler salınarak enflamatuvar cevap oluşturmak için reseptörlerini aktive ederler. Patojenleri ortadan kaldırılması sonrasında makrofajlar anti-enflamatuvar sitokinler salgılayarak enflamasyonu baskılayıp, anjiyogenezi, iyileşmeyi ve yeniden düzenlemeyi stimüle eder. Doğal immün sistem, uzun süreli, spesifik adaptif immün cevabı aktive eder. Bu süreç boyunca T, B ve plazma hücreleri dominanttır (104,105). Başarılı bir immün yanıt, adaptif ve doğal immün sistemin birlikte çalışmasını gerektirir.

Medikal implant biyofilmleri, konağın biyofilmi yok etme çabası yüzünden uzamış enflamatuvar cevaba maruz kalır (106-110). Makrofaj ve lenfositlerin devamlı bölgede toplanması ve bu hücrelerden enflamatuvar mediyatörlerin salınımı nedeniyle konak cevap doku harabiyetine katkıda bulunur (111). Proteazlar biyofilmleri sökmeye çalışırken normal ve iyileşmekte olan dokulara da hasar verir. Son olarak, makrofajlar implant etrafında fibröz bir kapsül oluşturur (82).

Miyofibroblast gibi farklı fibroblast çeşitleri iyileşme de önemli bir rol üstlenmektedir. Kapsül kontraktüründe, bu hücrelerin sayıca fazla oldukları görülmektedir (112,113). Transforme edici büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1) ve mekanik stres seviyeleri, yara iyileşmesinde görev alan fibroblastları regüle eder (112). Fakat yara yerinde çok uzun süre bulunduklarında, matriks depozisyonu ve konnektif doku proliferasyonunu tetikleyerek aşırı fibroz dokuya ve skarlaşmaya sebep olurlar (112). Miyofibroblastlar kollajen (tip 1 ve 3) ve özel bir fibronektin üretirler ve implant çevresindeki kapsülün kontraktürü formasyonunun içinde bulunabilirler (114). Birçok bakteri türü kollajen ve fibronektin bağlayıcı proteinler ürettiğinden fazla bulunan kollajenden faydalanabilirler (115-118). Tutunma sonrası bakteriler çoğalır ve biyofilm oluşturur. Bu nedenle artmış miyofibroblast aktivitesinin, biyofilm ve kapsül kontraktürü oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülebilir (26).

Enflamatuvar cevabın biyofilmi neden tamamen yok edemediği sorusunun cevabı henüz tam olarak anlaşılamamıştır (26). Fakat, biyofilm tabakasının konak cevabını sezip manipüle edebildiği görülmektedir (93,119,120,121). Örnek olarak *Stafilokokus aureus* biyofilmlerini inceleyen bir çalışmada, insan lökositlerinin biyofilmi penetre edebildiği fakat fagositozu gerçekleştiremediği raporlanmıştır. Biyofilmin normal lökosit cevabını önleyici mekanizmalar geliştirdiği öngörülmektedir (122).

Medikal implantlara bağlı kronik enflamasyon biyofilmin rolü bir çok çalışmada açıkça gösterilmiştir, bu nedenle biyofilmin kronik inflamasyon ve kapsül kontraktürü patolojisinde etkisi olması mantıklı bir çıkarımdır (26).

Yapılan birçok hayvan çalışmasında kapsül kontrakürü ve biyofilm arasındaki korrelasyon raporlanmıştır (26). Shah ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği tavşan kullanılan hayvan deneyinde, *S.epidermidis* ile inoküle edilen implantlar kontrol grubu ile karşılaştırılmış, inoküle edilen grupta Baker evre 3 ve 4 kontraktür saptanırken kontrol grubunda grade 1-2 kontraktürler gözlenmiştir (94). Kossovsky ve arkadaşlarının, kobay kullanılan bir başka çalışmada *S. Aureus* kültüründe bekletilen implantları kullanmışlardır. Kontrol grubunda kapsül kontraktürü saptanmazken, kültürde bekletilen implantların çevresinde evre 3 kontraktür geliştiğini raporlamışlardır (122).

Tamboto ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, biyofilm ve kapsül kontraktürü arasındaki ilişkiyi tanımlamada başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Submamaryan cepler, implant yerleştirmeden önce *S.epidermidis* ile inoküle edilmiştir. 13 hafta sonra çıkarılan implantlar incelenmiş, inoküle edilen implantların % 72.2'sinde biyofilm oluşumu tespit edilmiş, % 77.8'inde ise baker evre 3 ve 4 kapsül kontraktürü saptanmıştır. Biyofilm oluşumunun kapsül kontraktürü gelişim riskini 4 kat artırdığı raporlanmıştır (123).

Literatürde, biyofilm ve kapsüller kontraktür arasında anlamlı ilişki gösteren birçok klinik çalışma da mevcuttur (26). Virden ve ark., 2 ay ve 5 yıl süreyle takip edilen ve kapsül kontraktürü gelişmesi sebebiyle çıkarılan 55 implant ve doku genişleticiyi analiz etmişlerdir. Elektron mikroskobu ile çıkarılan implantların % 56'sında biyofilm tabakası varlığını belirtmişlerdir (95). Pajkos ve arkadaşları 19 adet kontrakte ve 9 adet kontrakte olmamış meme protezini kapsül ve bakteri varlığı açısından değerlendirmişlerdir. Kapsül kontraktürü tespit edilen implantların % 89.5'inde bakteri varlığı tespit edilmiştir. Elektron mikroskopik inceleme sonrası implantların % 57.9'unda biyofilm varlığı kanıtlanmıştır (27).

Eksikliklerine rağmen bu çalışmalar ortak olarak, kapsül kontraktürü varlığında önemli ölçüde bakteriyel kolonizasyon ve biyofilm insidansı tespit ederek, kontraktür ve biyofilm varlığı arasında korrelasyonu vurgulamışlardır (26).

2.5.2 Kontrakte implantta biyofilm tabakasının tespit edilmesi

Biyofilm tabakasının tespitinde klinik bir standart yöntem henüz bulunmamaktadır (26). Kullanılmakta olan yöntemler şunlardır :

1. Bakteri Kültürü
2. Sonikasyon
3. Bakteriyel DNA'nın PCR yöntemi ile tanımlanması
4. SEM(Scanning Electron Microscopy) ile direk görüntüleme

Bakteri Kültürü: Uygun besiyerinde bakteri çoğalmasının konvensiyonel yöntem ile tespiti. Ek olarak biyokimyasal yöntemler kullanılabilir. Fakat bu yöntemlerin biyofilm tespitinde duyarlılığı düşüktür. Virden ve ark standart yöntem ile 27 implantın sadece 3'ünde bakteri varlığını tespit edebilmişlerdir. Uzatılmış broth inkübasyon ile birlikte deneysel bir protokol kullandıklarında tespit oranı % 56'ya (15/27) yükselmiştir. Alternatif kültür yöntemlerinin araştırılması önemlidir.

Sonikasyon: Sonik dalgalar implant üzerindeki biyofilmlerin tespitinde sensitivite ve spesifiteyi artırmak için deneysel olarak kullanılmaktadır (124-126). Bu yöntemde, implantlar bakteriyi biyofilm matriksten ayırmaya yarayan yüksek frekans sonik enerjiye maruz bırakılır (124). Daha sonra bakteri aerobik ya da anaerobik ortamda, kanlı agar besiyerinde çoğaltılır. Günümüzde, sonik dalga yöntemi klinik olarak kullanılmaktadır. Fakat yöntemin kolaylığı düşünüldüğünde, sonikasyon sonrası kültüre etme, subklinik enfeksiyonların tespitinde standart hale gelebilir (26).

Bakteriyel DNA'nın PCR yöntemi ile tanımlanması: 2-4 saat gibi kısa sürelerde bakteri tanımlaması PCR yöntemi ile yapılabilir. Yeterli DNA örneği için doku spesimeni veya sonikasyon materyali genellikle gereklidir (127). Sonikasyon sonrası kültüre etme ve PCR ile biyofilm tanımlanması günümüzde seçili mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılabilmektedir (26).

2.6 KAPSÜL KONTRAKTÜRÜNDEN KAÇINMA VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Meme augmentasyon cerrahisi sırasında kapsüler kontraktürü minimize eden tekniklerin tercih edilmesi optimal sonuçlar sağlar (128).

Meme poşunun irrigasyonu evrensel olarak kullanılmakta ve tavsiye edilmektedir fakat irrigasyonun teknik detayları hala iyi tanımlanamamıştır (23). Subklinik enfeksiyon teorisinde kapsüler kontraktüre sebep olan bir çok bakterinin olması kullanılmakta olan yıkama solüsyonlarının çoğunluğunun geniş spektrumda koruma sağlayamamasına neden olmaktadır (23). *In vitro* etkinlikleri araştıran ilk bilimsel çalışmada, betadin, ikili antibiyotik solüsyon (polimiksin B ve gentamisin), sefazolin, basitrasin gibi yıkama solüsyonlarının istenilen bakterilere karşı yetersiz koruma sağladığı saptanmıştır (129). Adam ve arkadaşları, 50 ml betadin, 80 mg gentamisin, 1 gram sefazolin ve 500 ml salin içeren solüsyonun en optimal geniş spektrum korumayı sağladığını belirtmişlerdir (129). FDA'nın bu çalışmaları takiben betadin kullanımını kontraendike olarak önermesi sonrasında, betadin içermeyen solüsyonlar üzerinde çalışılmıştır (130). Bu *in vitro* çalışmalar sonucunda 50.000 ünite basitrasin, 1 g sefazolin, 80 mg gentamisin ve 500 ml salin içeren antibiyotikli solüsyon önerilmiştir. Takiben yapılan klinik çalışmada meme augmentasyonu sonrası kapsüler kontraktürde 4-5 kat azalma, rekonstrüksiyon sonrasında ise 3 kat azalma raporlanmış ve *in vitro* veriler tasdik edilmiştir (20). Atravmatik paket diseksiyonu ve künt enstrüman kullanımı, cildin ve çevre dokunun irrigasyon solüsyonu ile temizlenmesi, implanta temas öncesi eldivenlerin değiştirilmesi ve implantın aseptik olarak minimal manipülasyonla yerleştirilmesi ek olarak önerilmiştir (23).

2.6.1 İmplant tipi ve kapsül kontraktürü

İmplant özellikleri kapsül kontraktürü gelişimini etkileyebilir (23). 1960 'ların sonlarından bu yana, üretim süreci ve tasarım açısından farklılık gösteren 5 jenerasyon silikon implant geliştirildi (131). 1992 'den sonra üretilen 4. Jenerasyon implantlar 3. Jenerasyon implantlara benzerlik gösteriyordu fakat daha titiz ve katı üretim standartları altında üretildi (23).

5. Jenerasyon implantlar, daha yapışkan silikon jel dolgu içerir ve pürüzlü yüzeyli anatomik şekle sahiptir (16,132). Tamamen implant dizaynı ile ilgili olduğu kesin olmamasına rağmen, daha ileri jenerasyon implantlar daha az kapsül kontraktürü insidansı ile korrelasyon göstermektedir (16,131,132). Yüzey yapıları, daha az kapsül kontraktürü ile ilişkili olduğu düşünülen poliüretan implantlara benzetilmeye çalışılmıştır. Fakat günümüzde poliüretan implantların, kapsül kontraktürünü azaltmasındaki asıl nedenin implant yüzeyinin özellikleri değil, implantın biyokimyasal etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (23).

İmplant yüzey dokusunun kapsül kontraktürüne etkisini gösteren çalışmalar karışık sonuçlar içermektedir. Tercih edilen cerrahi teknik, implant yüzeyinin kapsül kontraktürü üzerindeki etkisini etkileyebilmektedir (23). Salin ve jel dolgulu implantlarda, pürüzlü implantların subuglandular yerleştirilmesi kapsüler kontraktürün azalması ile ilişkilendirilmiştir (134,135). Aksine, submüsküler plan gibi farklı teknikler kullanıldığında, 10 yıl sonra bile, pürüzlü implant kullanımının yararlı etkisi görülememiştir (136). Günümüzde, yüzey tekstürünün kontraktüre yararlı etkisini destekleyici kesin veriler bulunmamaktadır (23).

Geçmişte dolgu materyali tipinin de kapsül kontraktürü gelişimini etkileyebileceği düşünülmüştür. Daha eski jenerasyona ait implantlar, güncel implantlara kıyasla daha çok jel sızdırma özelliğine sahiptirler ve daha yüksek oranda rüptür oluşturdular (137). Bu implantların, düşük oranda jel sızdırma özelliğine sahip implantlarla kıyaslandığında, 6 kat daha fazla kapsül kontraktürü geliştirdikleri görülmüştür ($p<0.007$) (138). 5. Jenerasyon, stabil formlu, yapışkan silikon jel içeren implant kullanılan kadınlarda daha düşük oranlarda kapsül kontraktürü görülmüştür (26).

İmplant büyüklüğü, projeksiyonu ve şekli de kapsül kontraktürü gelişimine etki edebilir. Geniş hacimli (>350 ml) implantlar, kapsül kontraktürü ve cerrahi gerektiren hematoma, ekstrüzyon, cilt buruşuklukları ve implant katlanma noktalarının palpe edilebilmesi gibi komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (139). İmplant ve meme boyutlarını eşleştirmek amacıyla geliştirilen doku bazlı planlamanın kullanımıyla kapsül kontraktürü dahil komplikasyonları azalmış, 7 yıl takip süresince reoperasyon oranı % 3 'ün

altında raporlanmıştır (140). Geniş hacimli implant kullanımı ile komplikasyonlar arasındaki ilişkide altta yatan nedenleri tam olarak tanımlayabilmek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

2.6.2 Postoperatif drenler

1978 yılına ait bir çalışmada düşük aralıklı çekim yapan drenler kullanıldığında kapsül kontraktürünün ($p<0.05$) ve kapsülotomi ihtiyacının ($p<0.02$) anlamlı derecede azaldığı raporlanmıştır. Drenlerde çekme uygulanmadığında anlamlı fark izlenmemiştir (141).

Karşıt şekilde, drenlerin kullanılmasının enfeksiyon riskinde 5 kat artışa sebebiyet verdiği yönünde veriler mevcuttur (142). Kesin veri olmamasına rağmen, drenler kullanılmadığında kapsül kontraktürü oranının azaldığını destekleyen geniş klinik veri literatürde bulunmaktadır (23).

2.6.3 Augmentasyon insizyonları ve kapsül kontraktürü

Henriksen ve ark. yaptığı, 2277 hastalık prospektif çalışmada inframamaryan insizyon dışındaki cerrahi insizyonların kullanımının kapsüller kontraktürü için rölatif risk oluşturduğu raporlanmıştır (%95 CI, 1.9-13.0) (139). 430 hastadan oluşan bir diğer retrospektif çalışmada, periareolar insizyon kullanımının, inframamaryan insizyona kıyasla 16.1 kat daha fazla kapsül kontraktürüne yol açtığı belirtilmiştir ($p<.0001$) (143). Wiener'in 2007 yılında yaptığı çalışmada, betadinin augmentasyon cerrahisinde etkileri incelenmiş, areolaya betadin emdirilmiş gaz yerleştirilen ve betadin ile irrigasyon uygulanan hastaların en az kapsül kontraktürü insidansına sahip oldukları raporlanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde 10 yıllık takiplerinde, implantta hacim azalması izlenmemiştir (144). Kontaminasyonu en aza indirgeyen insizyonların kullanılması kapsül kontraktürü riskini azaltabilir. Periareolar insizyonlar, bakteri taşıyan duktal sisteme daha fazla hasar verir ve kapsül kontraktürü riskini artırması olasıdır (143).

2.6.4 Kapsül kontraktürünün tedavisi

Olgunlaşmış kapsül kontraktürünün tedavisi için altın standart tüm etkilenmiş kapsül dokusu ve implantın çıkarılmasıdır. Tedavi, kapsül

kontraktürü bir homeostaza ulaştıktan ve kontraktürün progresyonu durduktan sonra yapılmalıdır. Genel olarak teşhis sonrası 6 ile 9 ay arası bekleme erken yakalanan kontraktürlerde yeterlidir (23). Biyofilmi silikon elastomerden eradike etmenin çok zor olması sebebiyle yeni implant kullanılması önerilmektedir. Subglandüler plandan submusükler alana paket değişikliği düşünülebilir, hatta ekstrem vakalarda submuskülerden subglandüler plana geçiş endike olabilmektedir.

Mekanik implant yerdeğiştirme, antibiotikler, E vitamini, eksternal ultrason, non-steroid anti enflamatuvar ilaçlar, kemoterapötikler ve lökotrien antagonistleri gibi çeşitli cerrahi dışı tedavi yöntemleri denenmiştir. Fakat etkinlikleri ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır.

Lökotrien antagonistleri, Zafirlukast ve montelukast kullanımının kapsül kontraktürünün inhibisyonunda ve önlenmesinde rolü olabileceğini endike eden anektodal çalışmalar mevcuttur. Scuderi ve arkadaşları, 2006 yılında sonuçlarını raporladıkları çalışmada zafirlukastın olgunlaşmış kapsül kontraktüründe ağrı ve distorsiyonu azaltabileceği belirtilmiştir (145). Takiben 2007 yılındaki çalışmalarında bu bulgular desteklenmiştir (146).

Astım tedavisi için kullanılan bu ilaçların kullanımı sırasında bazı ciddi yan etkiler görülmüştür (çoğunlukla hepatotoksik etkiler) ve iyi bir bilimsel temel sağlanmadan kapsül kontraktürü için kullanılmaları önerilmemektedir (23).

2.7 CERAGENİN

Katelisidin, LL-37 ve defensin gibi antimikrobiyal peptitler doğal bağışıklıkta merkezi bir rol oynarlar (147). Cerageninler, antimikrobiyal peptidlerin yüzeyel amfifilik özelliklerini taklit edecek şekilde tasarlanmışlardır (147). Kolik asitin amfifilik iskeleti değiştirilerek antimikrobiyal peptitlerin katyonik özellikleri taklit edilmiş ve peptit olmayan antimikrobiyal peptid benzerleri oluşturulmuştur (148-150). Başlangıçta bu yeni ürün, 'katyonik steroid antibiyotik' (CSA) olarak adlandırılrsa da, steroid özellikleri barındırmadığından 'ceragenin' olarak yeniden adlandırılmıştır (147). Kolik asite eklenen amin yan zincirleri arasındaki boşluklar Polimiksin B 'nin

yapısına benzetilerek lipid A'ya afinite amaçlanmış ve gram negatif etkinlik sağlanmaya çalışılmıştır (151).

Eritromisin, sefepim, siprofloksasin, doksisiklin, piperasilin, tobramisin, kolistin, metronidazol, ampisilin, meropenem ve diğer antimikrobiyal peptitler de dahil birçok antimikrobiyal ajanlarla, çeşitli patojenlere karşı, minimum inhibitör konsantrasyonlar (MIC) ve minimum bakterisidal konsantrasyonlar (MBC) karşılaştırılmış ve cerageninlerin diğer klinik antibiyotiklere kıyasla eşit antibakteriyel etkinliği saptanmış ve hatta biyofilme penetre etme ve biyofilmi eredike etmede daha üstün oldukları vurgulanmıştır (152). *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stafilokokus aureus* patojenlerine karşı CSA-13, CSA-90 ve CSA-131 in kullanıldığı bir çalışmada, cerageninlerin biyofilmlerin üzerinde bulunan canlı bakteri sayısını azalttığı ve bakterilerin daha az matriks oluşturdıkları saptanmıştır (33,153). Bir başka çalışmada CSA-13 ve CSA-131 in *Bacillus fragilis* biyofilm formasyonunu inhibe etmede metronidazola kıyasla daha düşük konsantrasyonda etkin olduğu raporlanmıştır (154).

Bakteri ve mantarların cerageninlere karşı direnç geliştirmesi, plazma membranlarında büyük değişimler gerektirdiği için olası görülmemektedir (152). Üç kritik patojenin (*S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *A. Baumannii*) test edildiği bir çalışmada, patojenlere siprofiloksasin, kolistin, vankomisin ve CSA-13 uygulanmış, sonuç olarak bütün bakteriler siprofiloksasin (<20 pasaj), kolistin ve vankomisine (20-30 pasaj) yüksek direnç kazanmışlardır. CSA-13'üm MİK değerinde 30 pasaj sonrası sadece minimal bir artış izlenmiştir (155).

Cerageninlerin CSA-13 alt grubu biyomedikal alanda kullanım amacıyla geliştirme odağı olmuştur. Bu alt grup, geniş Gram-pozitif etkili, daha kısmi Gram-negatif etkili CSA-8'e yapısal olarak benzemektedir (152).

CSA-13, CSA-90 ve CSA-131, yüksek klinik yük oluşturan *Stafilokokus aureus*, *MRSA*, *VRSA*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Helikobakter pylori*, *Streptokokus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* yüksek klinik yük oluşturan patojenlere ve *Bacteriodes fragilis*, *Propionibacterium acnes* gibi birkaç anaerobik patojene de kısmi olarak etkilidir (152).

CSA-131'in bakteri türlerine olan etkinliğinin yanı sıra *Candida auris* patojeninin de üremesini durdurduğu raporlanmıştır (152). SEM görüntülerinde CSA-131'e maruz bırakılan fungal biyofilm hücrelerinde morfolojik bozulmalar saptanmıştır. Benzer sonuçlar, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus fumigatus* için de benzer konsantrasyonlarda elde edilmiştir (154).

İmplant alanına cerageninlerin taşınması 3 farklı yolla gerçekleştirilebilir, (i) sistemik taşıma sistemleri, (ii) lokal taşıma sistemleri, (iii) implant üzerini kaplama metodu (e). Sistemik ajan olarak kullanımda poloksamerler ve nanoparçacıklarla kullanımın, sitotoksik etkileri azalttığı belirtilmiştir (152,156). Lokal taşıma sistemlerine örnek olarak, topikal olarak, polidimetilsiloksan (PDMS) ve poli-metil metakrilat (PMMA) ile birlikte kemik çimentosunda kullanımı geçmiş çalışmalarda rapor edilmiştir (152,157).

Hidrojeller, temel matriks sağlayarak hücre canlılığını desteklemesi ve hücreleri hidrate edebilmesi sebebiyle antimikrobiyal transportu için ideal araçlardır. Endotrakeal tüp etrafında CSA-131 içeren hidrojel kullanımı bakteriyel ve fungal kolonizasyonu azaltmış ve FDA tarafınca klinik testler için kullanımı onaylanmıştır (158). CSA-131 içeren hidrojellerin, kontakt lensler üzerindeki *S.aureus* ve *P. Aeruginosa* biyofilmlerine karşı etkili oldukları raporlanmıştır (159).

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma, Maltepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 2020.12.02 kod numaralı çalışma etik kurul onayı alınarak, Maltepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmada toplam ağırlıkları 220(±18) gr olan Sprague Dawley türü dişi sıçanlar kullanıldı. Denekler standart diyetle beslendi , 23±2°C sıcaklık ve ortalama nem 55 ± %5 standart koşullarla barındırıldı ve 12 saatlik gündüz gece siklusu uygulanarak ortama adapte edildi. Tüm hayvanlara yiyecek ve suya serbest erişim hakkı verildi. İmplant yerleştirme işlemi sondası denekler 2 hafta ayrı kafeslerde takip edildi ve günlük betadin ile yara yeri pansumanı uygulandı. Deneyde 5 ana grupta toplam 34 adet deney hayvanı kullanıldı.

3.1 İMPLANTLARIN CERAGENİN İLE KAPLANMASI

Çalışmada kullanılan implantlar, ayakta basınca ve tahrişe bağlı yara gelişimini engelleme amaçlı üretilmiş içi silikon jel yapısında olan PDMS implantlardır. CSA-131 üretimi ve implant etrafının hidrojel ile kaplanması işlemi Brigham Young Üniversitesi (Utah, ABD), Biyokimya Departmanında, Prof. Paul Savage tarafından gerçekleştirildi. Tüm gruplarda yüzey eşitliği sağlamak için CSA-131 içermeyecek implantlara da hidrojel ile kaplama uygulandı. Tüm implantlar standart etilen oksit sterilizasyon yöntemiyle sterilize edildi.

3.2 BAKTERİ SEÇİMİ VE BİYOFİLM OLUŞUMUNUN BELİRLENMESİ

Çalışmada *S. epidermidis*'in implant etrafındaki enfekte kapsül dokusundan elde edilen klinik suşu kullanıldı. Bakteri bir gün önceden Triptik Soy Agar (TSA) besiyerine tek koloni oluşturma yöntemi ile ekildi. Ertesi gün bakteri glukoz ilave edilmiş Triptik Soy Broth (TSB) içerisinde McFarland cihazı kullanılarak McFarland 0.5'e yani 10^8 koloni oluşturan birim (cfu)/ml'ye ayarlanmış ve aynı besiyerinde 10^6 cfu/ml'ye seyreltildikten sonra 200 µl bakteri süspansiyonu 96 kuyulu steril düz taban mikropalakların 6 adet kuyusuna eklenmiştir. Nemi sağlamak amacıyla naylon bir poşet ile kapatılan mikropalak, biyofilm oluşumu için bir gece 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Ertesi gün kuyulardaki üst sıvı planktonik bakterileri uzaklaştırmak için çekilerek atıldı ve kuyular 3 kez tuzlu su ile yıkandı. En son üst sıvı tamamen çekilerek kuyulara 100 µl metanol eklendi ve bakterinin kuyu tabanına yapışarak fikse olabilmesi için 15 dakika oda ısısında bekletildi. Tekrar üst sıvı dökülerek uzaklaştırıldı ve oda ısısında kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra üzerine % 0,1 Kristal viyole solüsyonundan 100 µl eklendi ve 5 dakika bekletilerek biyofilm tabakasının boyanması sağlandı. Üst sıvı ters çevrilerek döküldü ve musluk suyu altında birkaç kez boya gidene kadar yıkandı. % 96'lık etanol eklenerek rengin iyice çözülmesi için çalkalayıcıda 20 dakika bekletildi. Elisa okuyucu kullanılarak 595 nm'de okutuldu. Klinik suşun kuvvetli derecede biyofilm oluşturduğu belirlendi.

3.3 GRUPLAR VE AÇIKLAMALARI

Herbir sıçanın dorsumuna 3 cm çapında ve 1.2 ml hacimli implantlardan 2 adet yerleştirildi. Toplamda 5 farklı rat grubu oluşturularak biyofilm ve kapsül oluşumunu arasındaki farklar incelendi.

GRUP 1: Ratların dorsumunda açılan 2 farklı subdermal poşa sadece **steril** implantların yerleştirildiği grup

GRUP 2: Ratların dorsumunda açılan 2 farklı subdermal poşa **CSA-131** içeren hidrojel kaplanmış steril implantların yerleştirildiği grup

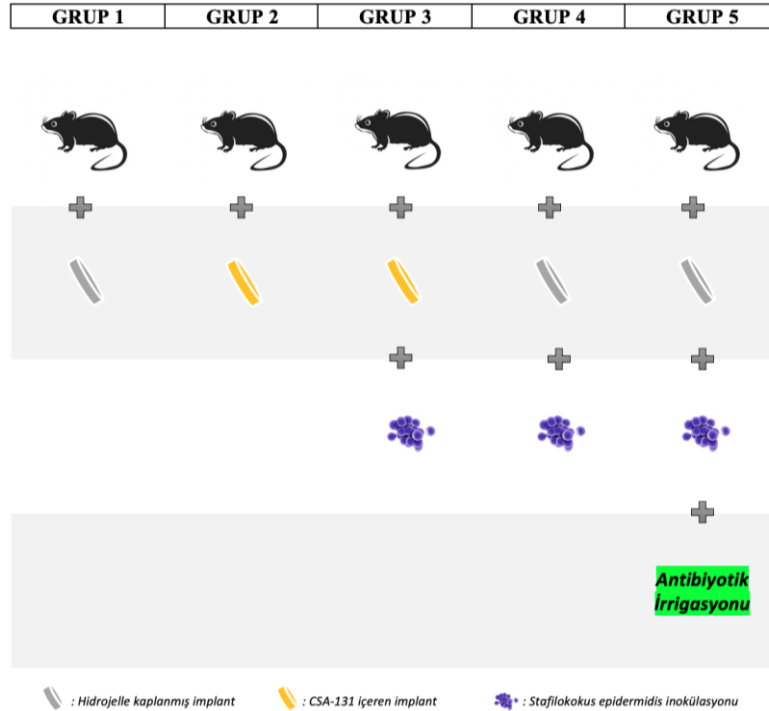
GRUP 3: Ratların dorsumunda açılan 2 farklı subdermal poşa **CSA-131** içeren hidrojel ile kaplanmış steril implantların yerleştirildiği ve açılan poşların ***Stafilokokus epidermidis*** ile inoküle edildiği grup

GRUP 4: Ratların dorsumunda açılan 2 farklı subdermal poşa steril implantların yerleştirildiği ve ***Stafilokokus epidermidis*** ile inoküle edildiği grup

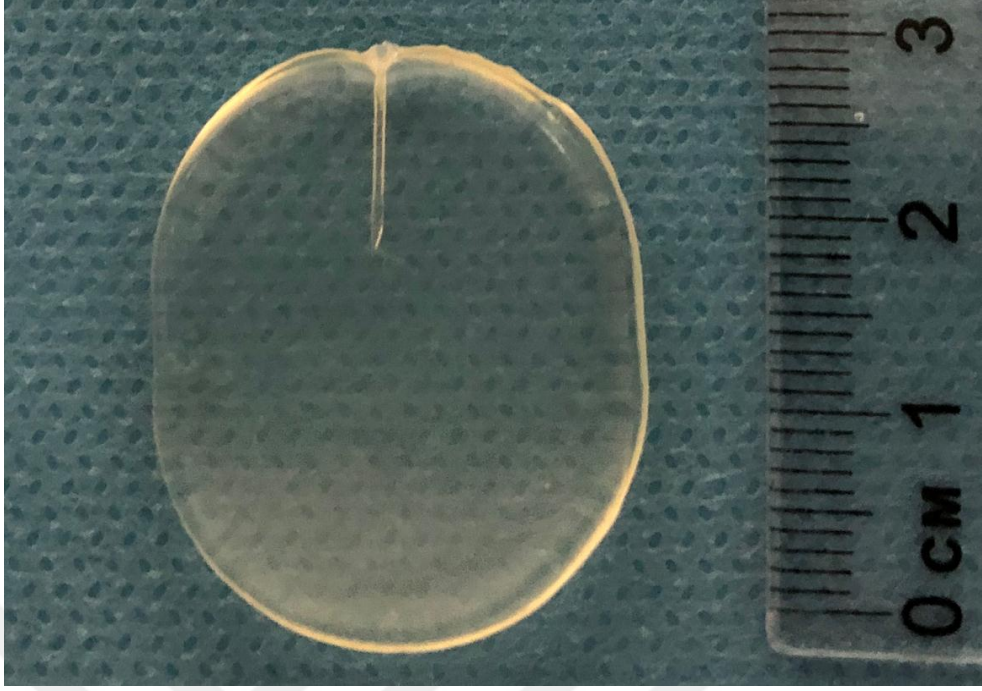
GRUP 5: Ratların dorsumunda açılan 2 farklı subdermal poşa steril implantların yerleştirilmesinin ardından ***Stafilokokus epidermidis*** inokülasyonu ve **antibiyotikli solüsyon (sefazolin +gentamisin +betadin)** ile irrigasyonun yapıldığı grup

Tablo 3.1: Deney grupları

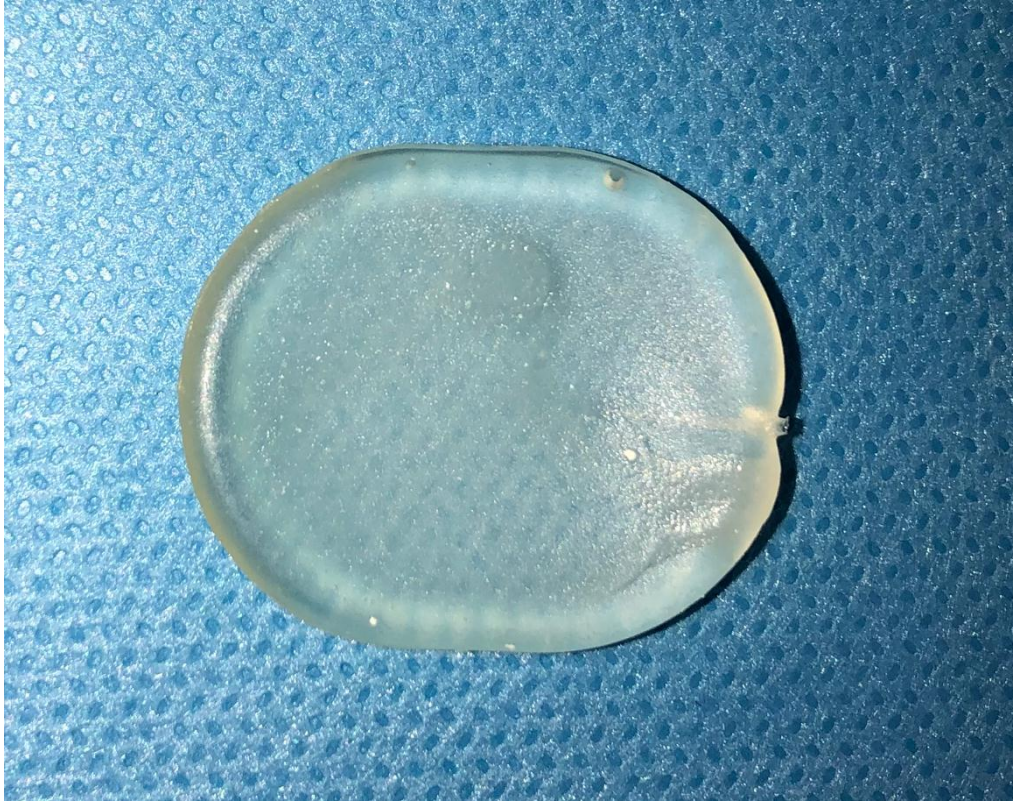
GRUP 1	Hidrojel ile kaplanmış implant		
GRUP 2	Hidrojel ile kaplanmış implant	CSA-131	
GRUP 3	Hidrojel ile kaplanmış implant	CSA-131	<i>Stafilokokus Epidermidis</i>
GRUP 4	Hidrojel ile kaplanmış implant		<i>Stafilokokus Epidermidis</i>
GRUP 5	Hidrojel ile kaplanmış implant	Sefazolin+Gentamisin+Betadin Solüsyonu ile Irrigasyon	<i>Stafilokokus Epidermidis</i>



Şekil 3.1: Deney gruplarının görsel anlatımı



Şekil 3.2: Hidrojel ile kaplanmış, CSA-131 içermeyen mini implant

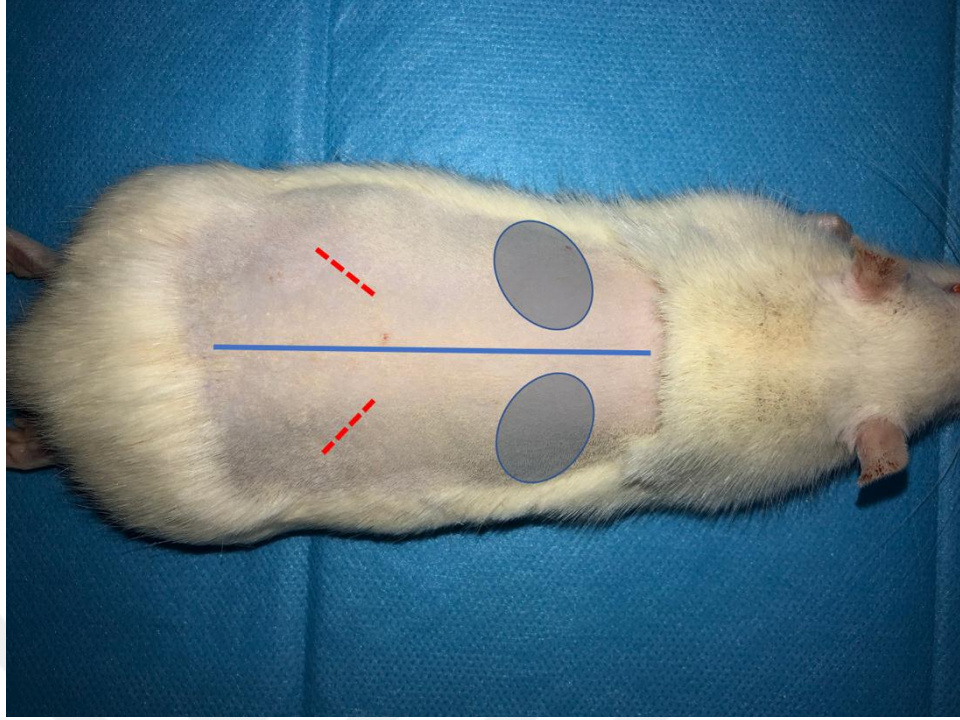


Şekil 3.3: CSA-131 içeren hidrojel ile kaplı mini implant

3.4 CERRAHİ PROSEDÜR

Tüm gruplardaki sıçanlarda poş aynı teknikle hazırlandı. 45 mg/kg ketamin HCL ve 5 mg/kg xylazin intraperitoneal olarak uygulanarak anestezi sağlandı. Anestezi altında sıçanların dorsumları traş edildi. Betadine ile tüm sırt bölgesinin temizlenmesi sonrası her iki posterolateral dorsal bölgede birbiriyle ilişkisi olmayan 2 adet ayrı ayrı oblik insizyon yapıldı. Künt ve keskin diseksiyonla, insizyondan uzak olacak şekilde dorsum anterolateralinde implantlar için uygun poşlar hazırlandı. Hazırlanan poşlara 2.5 cm çapında 1.2 ml hacminde olan implantlar steril olarak yerleştirildi. 1. Grupta hazırlanan poşlara forceps yardımı ile steril olarak sadece hidrojel ile kaplı implantlar yerleştirildi. 2. Grupta hazırlanan poşlara yine steril olarak CSA-131 içeren hidrojel ile kaplanmış implantlar yerleştirildi. 3. Grupta hazırlanan poşlar, 10^6 cfu/ml *Stafilokokus epidermis* suşu içeren sıvı besiyeri ile 1 ml inokule edildi, sonrasında CSA-131 içeren hidrojel ile kaplanmış steril implantlar hazırlanan poşlara yerleştirildi. 4. Grupta yine hazırlanan poşlar aynı miktarda bakteri içeren 1 ml besiyeri ile inoküle edildi, sonrasında hidrojel ile kaplanmış steril implantlar yerleştirildi. 5. Grupta ise hazırlanan poşlar aynı şekilde inoküle edildi, ardından sefazolin, gentamisin ve betadin (1 gr sefazolin, 80 mg gentamisin, 50 ml betadin solüsyonu, 50 ml salin) içeren irrigasyon solüsyonu ile 1 cc irriga edildi ve hidrojel ile kaplanmış steril implantlar yerleştirildi.

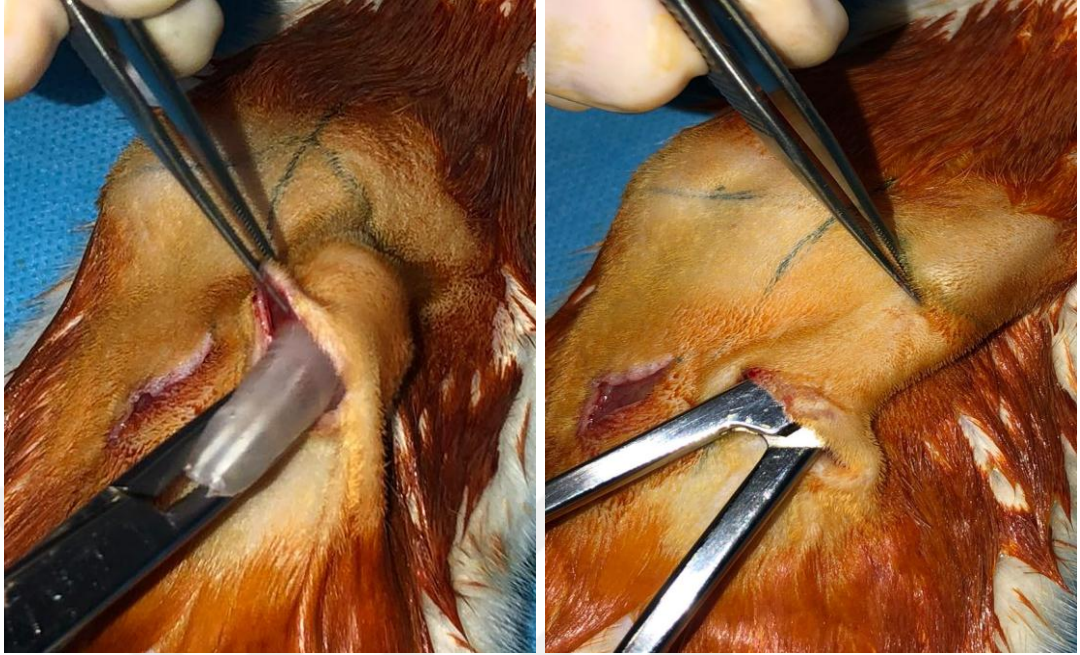
Tüm gruplarda implantlar poş içerisinde 12 hafta bekletildi ve yara yerleri enfeksiyon, detaşman implantlar ekspozisyonu açısından takip edildi. 12 haftanın sonunda uygun anestezi ve sterilizasyon altında implantlar, üzerindeki cilt, cilt altı ve çevre kapsül dokusu ile beraber çıkarıldı. Makroskopik değerlendirmenin ardından çıkarılan spesimenlerin yarısı sonikasyon yöntemi ile biyofilm incelenmesi için steril tüplere alındı, diğer yarısı ise % 4 lük nötral formaldehit (pH=7,4) ile tespit edilerek histopatolojik inceleme için ayrıldı. Biyopsi işlemlerinin tamamlanmasının ardından tüm ratlar anestezi altında intrakardiyak kan alınması yöntemi ile kurban edildi.



Şekil 3.4: Rat dorsumundaki cerrahi işaretlemeler, orta hat, insizyon çizgileri (kesik kırmızı çizgiler), implant için oluşturulan poş alanları (saydam daireler)



Şekil 3.5: İnsizyonlar sonrası subdermal kas üstü poşların hazırlanması



Şekil 3.6: İmplantların insizyon bölgesinden uzakta oluşturulan poşlara yerleştirilmesi



Şekil 3.7: 3, 4 ve 5. Gruplarda implant için hazırlanan poşlara 1 ml (10^6 cfu/ml) *Stafilokokus epidermidis* sıvı besiyeri inokülasyonu



Şekil 3.8: 5. Grupta hazırlanan poşun antibiyotik solüsyonu ile irrigasyonu



Şekil 3.9: İşlem sonrası cerrahi alanın görünümü

3.5 BİYOFİLM DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

3.5.1 Sonikasyon

- Ekstrakte edilen implantların yarısı kesildi ve steril tüplere aktarıldı.
- Implantlar steril forceps yardımı ile 6 kuyulu mikropalak içerisine yerleştirildi ve tuzlu su ile yıkandı, bu işlem 3 kere tekrarlandı.
- Daha sonra steril tuzlu su içerisine alınan implantlar ultrasonik sonikatör içerisine yerleştirildi ve biyofilm tabakasının parçalanması için 10 dakika sonikatörde bekletildi.
- Biyofilm parçalanmasının ardından bakterilerin tuzlu suda dağılmasını kolaylaştırmak için mikropalak çalkalayıcıda 10 dakika bekletildi.
- Bakteri içeren tuzlu su değiştirilerek, biyofilm parçalama işlemi tekrar edildi.
- Tuzlu su içerisindeki bakteri sayısını belirlemek için seyreltmeler yapıldı, 900 µl tuzlu suya 100 µl örnek eklendi ve on katlı seri dilüsyonlar hazırlandı.
- Triptik Soy Agar üzerine 10 µl örnek çift tekrarlı damlatılacak ve TSA'lar etüve kaldırılarak 37°C'de bir gece bekletildi. Ertesi gün oluşan koloniler sayıldı ve seyreltme faktörü dikkate alınarak implant yüzeyindeki biyofilm miktarı kantitatif olarak belirlendi.
- 1 ml tuzlu suda belirlenen koloni sayısı 5 ml tuzlu sudaki miktarı belirlemek için 5 ile çarpıldı ve implantın yarısı kullanıldığı için tekrar 2 ile çarpıldı.

3.6 KAPSÜL DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Diseksiyon sonrası makroskopik olarak yapılan değerlendirme ve fotoğraflama ardından dokuların hepsi % 10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Histopatolojik inceleme amacıyla patolojiye gönderildi.

Preparatlar oluşan etraf dokuları içerecek, kapsül ve implant birlikte olacak şekilde transvers olarak 3-4 mm kalınlığında kesilip parafin bloklara gömüldü. Blokların daha sonra her birinden mikrotom ile alınan 3 µm'luk kesitler 56°C'de 2 saat deparafinizasyon sonrası ksilole alındı. Azalan alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edilen kesitler hematoxilen eozin kullanılarak boyandı. Hematoxilen eozin boyanan lamalar lamel ile kapatılıp ışık mikroskobu altında (Bx-51; Olympus, Tokyo, Japan) incelendi ve fotoğraflandı (DP72; Olympus, Tokyo, Japan). Histopatolojik incelemeler cerrahi prosedüre yabancı kör bir patolog tarafından yapıldı. Materyaller 40x, 100x ve 200x büyütmelemlerde kapsül kalınlığı, Jansen ve arkadaşlarının histolojik skorlaması (doku sınırındaki hücre katları, inflamatuvar yanıt, kapsül yüzey skoru, doku organizasyonu) açısından değerlendirildi. Kapsül kalınlıkları en az beş farklı yerden ölçülerek ortalamaları hesaplandı.

Tablo 3.2: Jansen ve arkadaşlarının histolojik değerlendirme skalası

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

3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) paket programında yapıldı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında farklı alanlardan elde edilen patolojik olarak değerlendirilen kapsül kalınlığı ve biyofilm koloni sayılarının farkının önemliliği analizi için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunduğu durumlarda çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak farka neden olan durum (lar) tespit edildi. Grupların ortalama Baker evreleme skorları Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı.

Patolojik olarak değerlendirilen kategorik histopatoloji skorlarının (doku sınırındaki hücre katları, inflamatuvar yanıt, kapsül yüzey skoru, doku organizasyonu) istatistiksel analizinde Fisher-Freeman-Halton Test ve Fisher-Exact Test kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Takip süresi boyunca tüm ratların bakımı uygun koşullarda yapıldı ve hayvanlar ayrı kafeslerde takip edildi. 3. Grupta 2 ayrı hayvanda birer implant, 4. Grupta 2 hayvanda ikişer implant erken dönemde gelişen ekspozisyon sebebi ile çıkarıldı ve çalışmaya dahil edilmedi. Ekstrude olan implantların çevresindeki cilt hiperemik ve irrite görünümdeydi ve bazı implantlarda sarı renkli koyu akıntı mevcuttu. 5. Grupta bir rat deney sonrası anestezi komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Erken komplikasyonlar

Erken Komplikasyonlar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Lokal enfeksiyon ve ekstrüzyon	0	0	2	4	0
Sistemik enfeksiyon	0	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	0	1
Toplam	0	0	2	4	1

4.1 MAKROSKOBİK BULGULAR

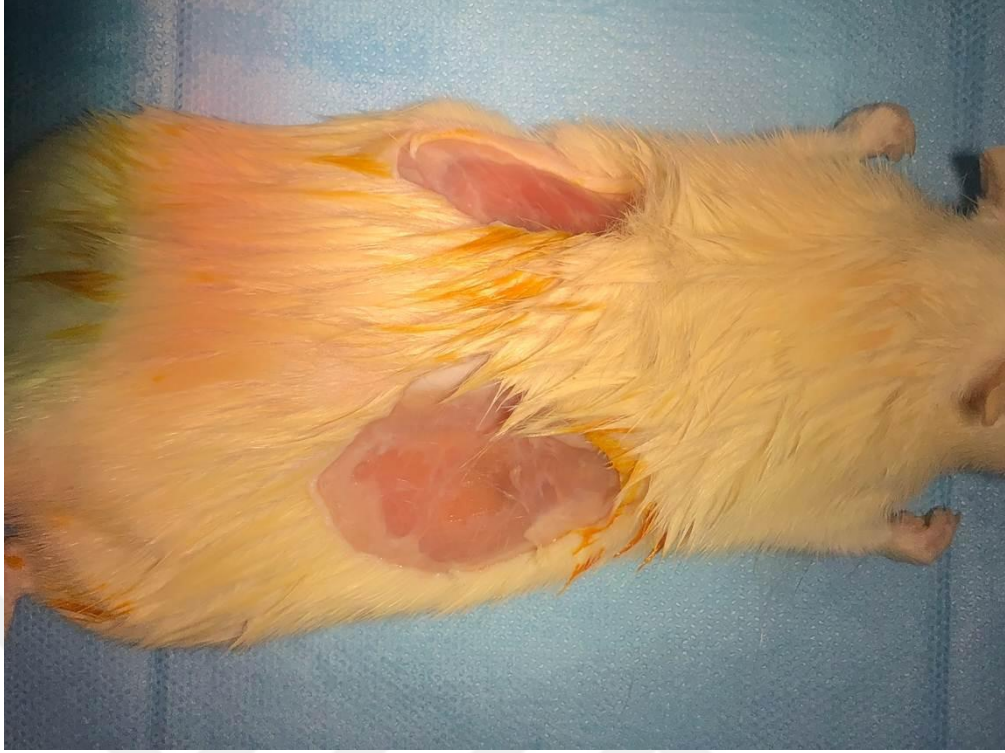
12 haftanın sonunda Baker kapsül kontraktürü skorlaması ile klinik değerlendirme gerçekleştirildi. Makroskopik olarak tüm gruplarda implantların genel çoğunluğu mobil, yumuşak kıvamlı olarak izlendi ve Baker evre 1 ve 2 olarak değerlendirildi. 1. Grupta (steril implant) 3 ve 5 numaralı implantlarda şekil değişikliği ve şişkinlik izlendi, bu implantlar evre 3 olarak değerlendirildi. Bu gruptaki diğer tüm implantlar evre 1 ve 2 olarak değerlendirildi. 2. Grup (CSA-131) ve 3. Gruptaki (CSA-131 + *Stafilokokus epidermidis*) implantların hepsi palpasyonda yumuşak ve mobil izlendi ve Baker evre 1 ve 2 olarak değerlendirildi. 4 grupta (*Stafilokokus epidermidis* + steril implant) 4 ve 8 numaralı implantların inspeksiyonda şekilleri deforme idi, implantlar katlanmıştı, palpasyonda sert ve cilde daha

yapışık olarak izlendi, eksizyon sonrası yapılan incelemede implant çevresindeki kapsülün daha belirgin yapıda olduğu izlendi (Baker evre 4).

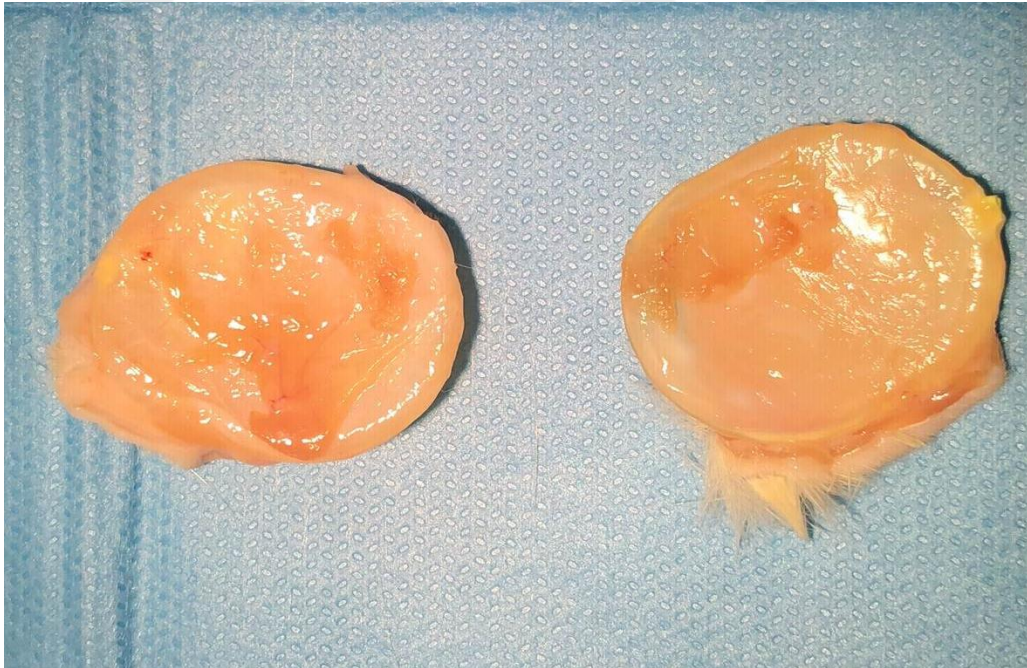
Bu gruptaki diğer implantlar Baker evre 1 ve 2 ile uyumluydu. Antibiyotikli solüsyon ile irrigasyon uygulanan ve *Stafilokokus epidermidis* ile poşun inoküle edildiği 5. Grupta, 4 ve 7 numaralı implantlarda yine şekil değişikliğine yol açan distorsiyonlar izlendi. 7 numaralı implant palpasyonda daha sert ve tabana yapışık olarak izlendi. Bu implantlar sırasıyla evre 3 ve 4 olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda kapsül dokusunun implant materyalinden kolayca ayrıldığı görüldü.



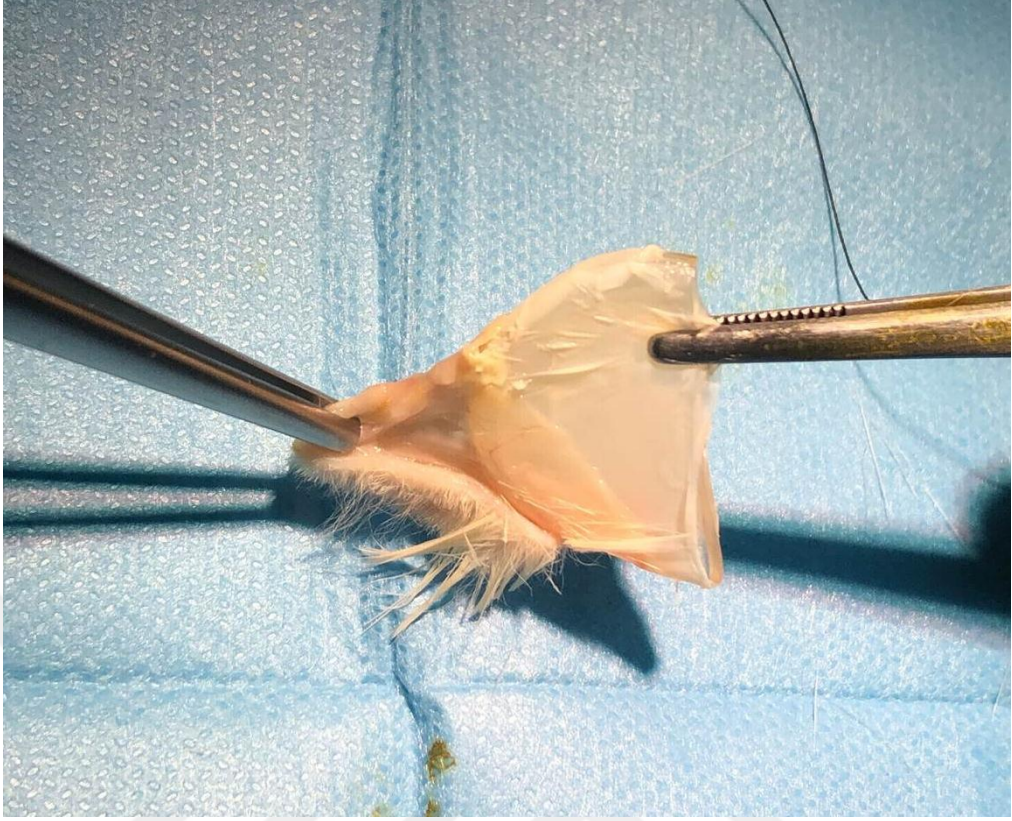
Şekil 4.1: Mini implantın kapsül ve dermal doku ile beraber çıkarılması



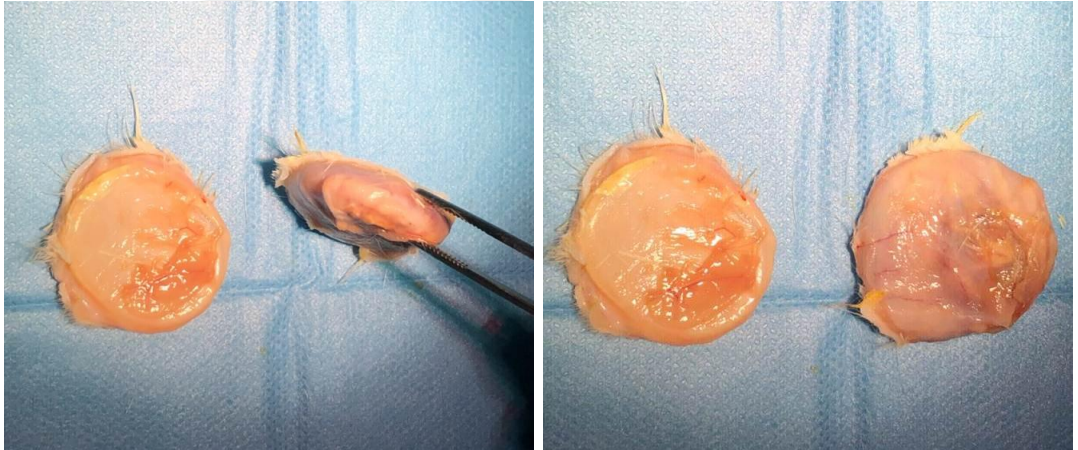
Şekil 4.2: İmplantların çıkarılması sonrası rat dorsumunun görünümü



Şekil 4.3: Mini implantların çıkarılması sonrası çevre kapsül dokusu ile beraber görünüşleri



Şekil 4.4: Kapsül dokusunun mini implanttan penset yardımı ile ayrılması



Şekil 4.5: Birinci grupta aynı rattan çıkarılan iki implant; sağda daha kalın ve sert kapsül yapısına sahip 5 numaralı örnek Baker evre 3 olarak değerlendirildi



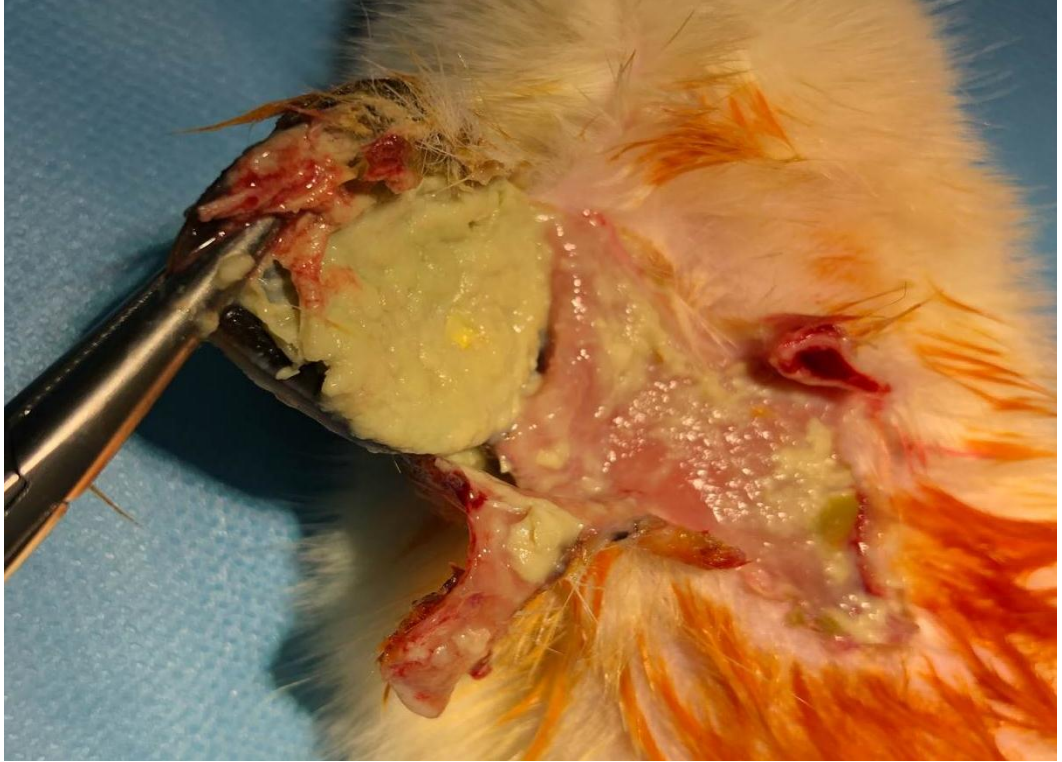
Şekil 4.6: 4. Grupta, 3 ve 4 numaralı örneklerin çıkarılmadan önceki görüntüsü, 4 numaralı implantta şekil değişikliği ve sertleşme izlendi, Baker evre 4 olarak değerlendirildi



Şekil 4.7: Grup 4, 4 numaralı örneğin kontrakte, katlanmış kapsül görüntüsü



Şekil 4.8: 3. Grupta erken ekspozisyon sonrası çıkarılan implantın görünümü



Şekil 4.9: Grupta erken ekspozisyon sonrası enfekte olan implantın görünümü, alınan kültür örneğinde *Rodentibacter pneumotropicus* tespit edildi, sıçan çalışmadan çıkarıldı

Tablo 4.2: Gruplardaki numunelerin Baker klinik evreleme skorları ve grup ortalama skorları

İmplant No	BAKER EVRELEMESİ				
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5
1	1	1	1	2	2
2	1	2	1	2	2
3	3	1	2	2	1
4	1	1	1	4	3
5	3	1	2	2	2
6	1	1	1	1	2
7	1	1	2	2	4
8	2	2	2	4	1
9	1	1	1	1	2
10	1	2	2	2	2
11	2	1	1		
12	1	2	1		
13	2	1			
14	2	1			
ORT	1,57	1,28	1,41	2,2	2,1

Grupların ortalama Baker evreleri karşılaştırıldığında en düşük ortalama skora sahip olan Grup 2 diğer gruplarla çoklu karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,046$).

4.2 HİSTOLOJİK BULGULAR

Kesitler DM 400 Leica Germany Görüntülü Analiz Sistemleri ile değerlendirildi. Kapsül kalınlıkları en az beş farklı yerden ölçülerek ortalamaları hesaplandı (μm). İmplant çevresinde oluşan kapsül dokusu incelendi, doku sınırındaki hücre katları, enflamatuvar yanıt, kapsül yüzeyindeki hücresel dağılım ve doku organizasyonuna bakıldı. Bu parametreleri içeren Jansen ve ark. histolojik skorlaması değerlendirme için kullanıldı (Tablo 4.3). Her bir parametre birden dörde kadar derecelendirildi, öncelikle ayrı ayrı ardından toplam skor olarak değerlendirme yapıldı (95). (Tablo 4.3). Her bir parametre birden dörde kadar derecelendirildi, öncelikle ayrı ayrı ardından toplam skor olarak değerlendirme yapıldı.

Sakrifiye edilen hayvanlardan elde edilen toplam 60 adet kapsül kesiti histolojik olarak incelendi. Hematoksilen Eozin boyama ile kapsül

kalınlıkları, hücre dağılımları, enflamatuvar yanıt ve doku organizasyonu değerlendirildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Histopatolojik incelemede ölçülen kapsül kalınlıkları

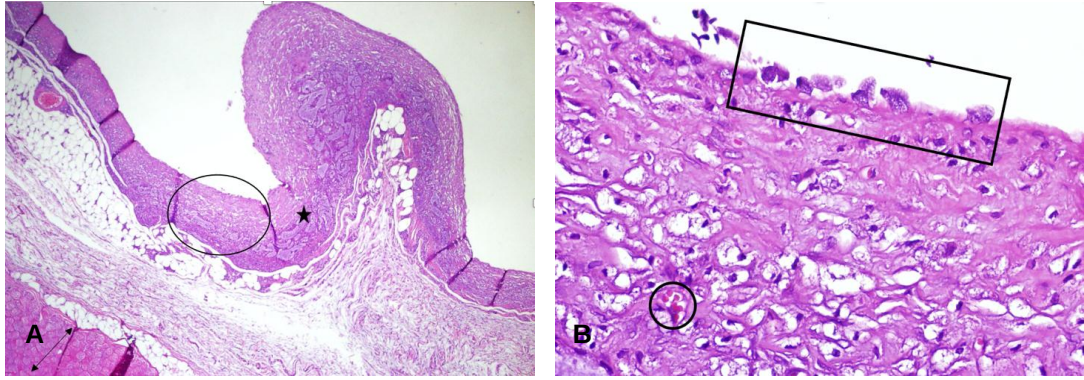
	KAPSÜL KALINLIKLARI (µm)				
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5
1	174,43	152,63	96,27	225,912	112,72
2	172,24	122,49	146,36	76,762	182,79
3	425,88	102,48	141,28	108,446	298,83
4	209,87	95,28	189,65	137,242	126,80
5	169,88	98,56	136,35	120,544	94,46
6	289,62	115,57	503,94	106,4	188,03
7	228,80	120,21	556,52	378,298	174,58
8	209,38	371,87	528,04	93,97	149,98
9	260,60	124,02	166,37	476,77	221,34
10	176,51	162,80	527,77	200,5	589,43
11	281,01	158,40	93,35		
12	130,35	122,49	200,50		
13	510,13	189,06			
14	304,40	146,45			
ORT	253,11	148,74	273,86	192,48	213,90

Tablo 4.4: Deney gruplarının Jensen histopatolojik kapsül skorları

	ENFLAMATUVAR YANIT	KAPSÜL YÜZEYİ HÜCRESEL DAĞILIM	DOKU ORGANİZASYONU	HÜCRESEL SIRALAMA	TOPLAM SKOR
GRUP 1	2,14	3,28	1,92	2,07	9,41
GRUP 2	2,1	3,5	1,7	1,3	8,6
GRUP 3	2,6	3,2	2,4	2,6	10,8
GRUP 4	2,12	2,87	1,62	1,25	7,86
GRUP 5	2	3,5	1,75	2,12	9,37

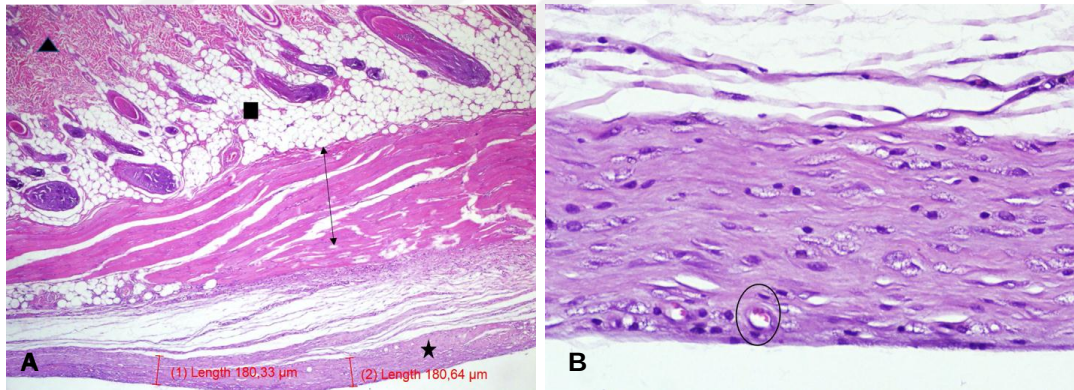
Tüm spesimenlerde silikon etrafında gelişen kapsül pembe boyalı olarak izlendi, paralel diziliimli kollajen lifleri ve kapsül içinde fibroblastlar sıklıkla görüldü, yer yer enflamatuvar hücre infiltrasyonları tespit edildi.

Grup 1’de implant çevresinde kapsül dokusu görüldü, düzensiz yapıda bir dizilime sahip olduğu izlendi, kapsül içinde ağırlıklı olarak fibroblastlar görüldü, kapsülün implant komşuluğunda tek sıra halinde makrofajlar saptandı. Yer yer vasküler yapılar izlendi.



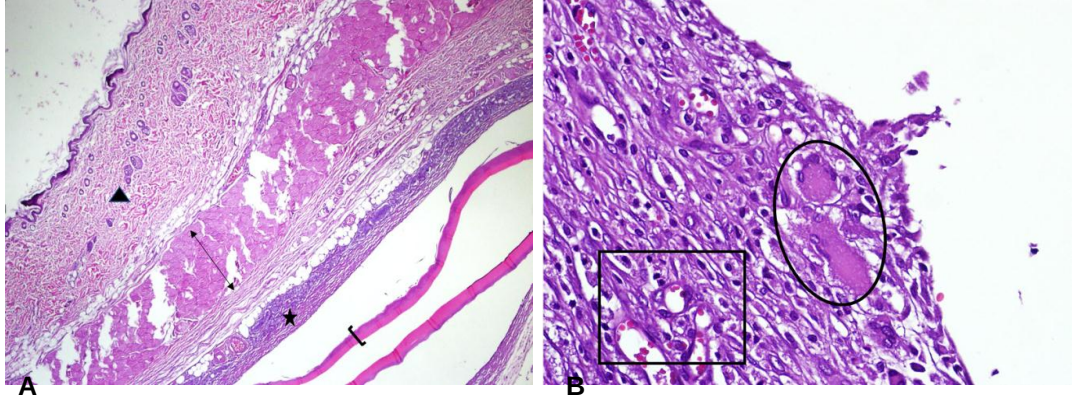
Şekil 4.10: Grup 1'den örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da, kapsül dokusu yıldız (*), kas dokusu çift taraflı okla (↔) gösterilmiştir. Elips içine alınan yer Resim B de X400 büyütmede gösterilmiştir. Dikdörtgen içerisinde implant komşuluğundaki makrofajlar izlenmektedir. Daire içerisinde vasküler yapı belirtilmiştir.

Grup 2'de tüm numunelerde kapsül yapısı izlendi. Kapsül kalınlıkları tüm gruplara kıyasla daha inceydi, kollajen düzenli ve lineer görünümdeydi. Baskın hücreler fibroblastlardı. Enfamatuvar hücreler nadiren izlendi. Yer yer vasküler yapılar tespit edildi.



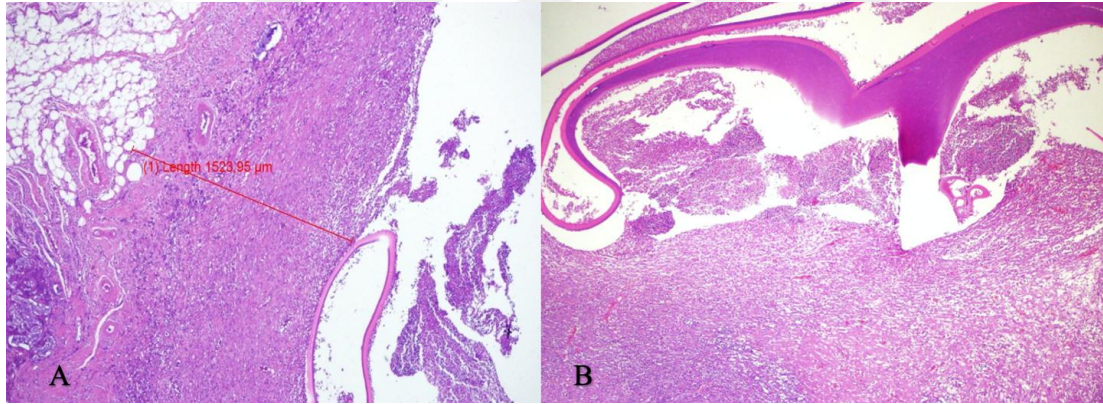
Şekil 4.11: Grup 2'ye ait örnek resimler (Hematoksilemn eozin). Resim A'da X40 büyütmede kapsül dokusu yıldız (*), dermis üçgen (▲), adipoz doku kare (■) ve kas dokusu çift taraflı ok (↔) ile gösterilmiştir. Resim B'de X400 büyütmede lineer kollajen dizilim ve fibroblastlar görülmektedir, daire içinde vasküler yapı belirtilmiştir.

Grup 3'te tüm numunelerde kapsül yapısı izlendi. Kapsül yapısı içerisinde baskın hücreler fibroblastlardı. Enfamatuvar yanıtın Grup 2'ye kıyasla daha fazla olduğu görüldü. Yer yer yabancı cisim dev hücreleri ve vaskülarizasyon tespit edildi.



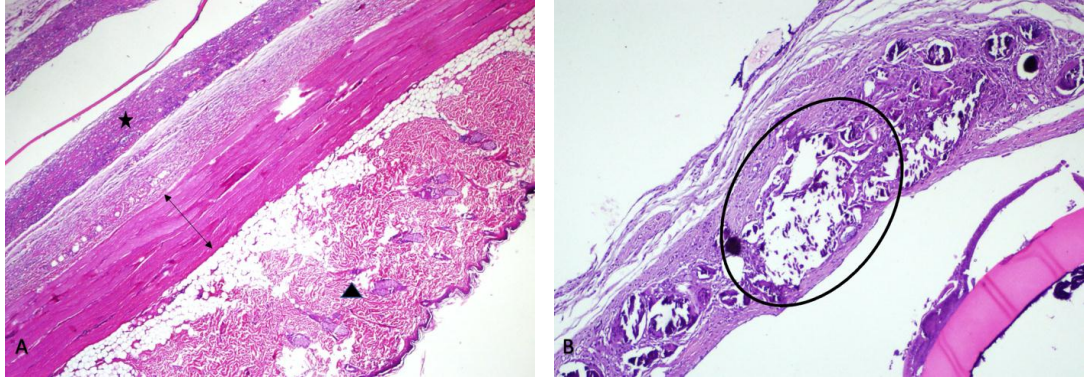
Şekil 4.12: Grup 3'e ait örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da X40 büyütmede kapsül dokusu yıldız (*), dermis üçgen (▲), ve kas dokusu çift taraflı ok (↔) ile gösterilmiştir. Resim B'de X400 büyütmede elips içinde yabancı cisim tipi dev hücreler, dörtgen içinde ise vasküler yapılar görülmektedir.

Grup 4'te tüm numunelerde kapsül yapısı görüldü. Kapsül doku organizasyonu diğer gruplara benzer olarak izlendi. Kan damarları ve fibroblastların yoğun yer yer seyrek makrofajların izlendiği gevşek bağ dokusu formu çoğunlukta idi. Bazı numunelerde ileri derecede enflamatuvar reaksiyon tespit edildi.



Şekil 4.13: Grup 4'e ait örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da x40 büyütmede kapsül yapısı ve örnek ölçüm görülmektedir. Resim B'de abse formasyonu tespit edilen kapsülde x40 büyütmede yaygın nütrofilik hakimiyet izlenmektedir.

Grup 5'te tüm numunelerde kapsül izlendi. Diğer gruplara benzer şekilde kan damarları ve fibroblastlardan yoğun bir doku organizasyonu görüldü. Kapsül yüzeyinde makrofaj ve yabancı cisim dev hücreleri diğer gruplara kıyasla daha sık izlendi.



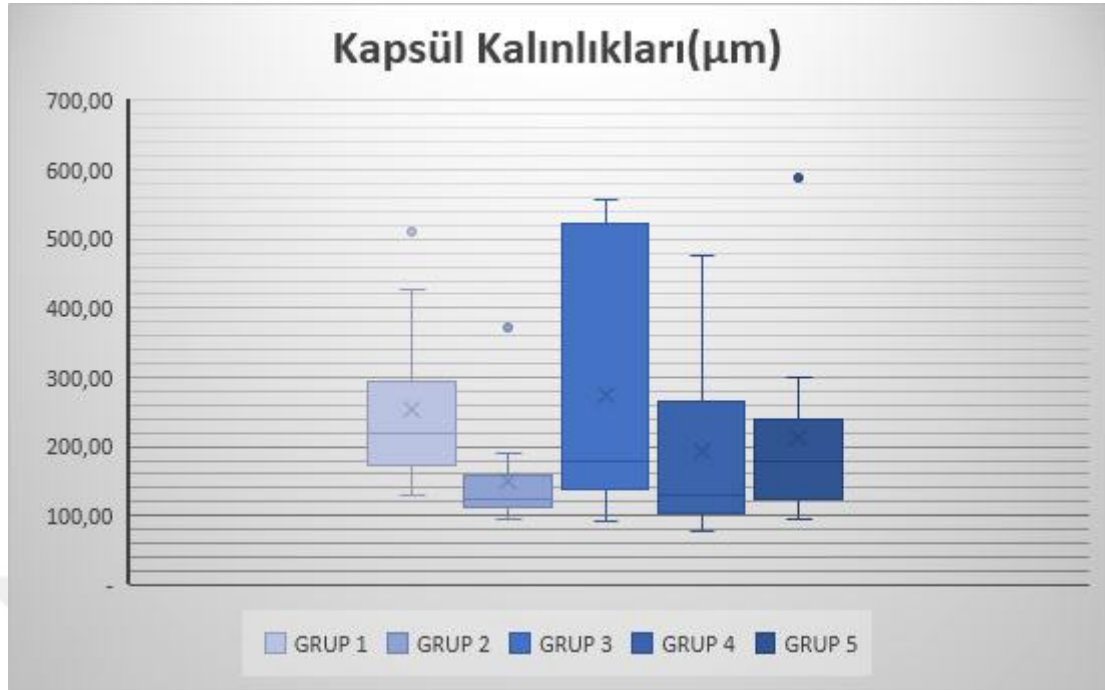
Şekil 4.14: Grup 5'e ait örnek resimler (Hematoksilen eozin). Resim A'da X40 büyütmede kapsül dokusu yıldız (*), dermis üçgen (▲) ve kas dokusu çift taraflı ok (↔) ile gösterilmiştir. Resim B'de X400 büyütmede elips içinde kalsifikasyon alanları görülmektedir .

4.2.1 Histolojik bulguların istatistiksel analizi

Kapsül kalınlıkları ortalamasının grup 3 'te en yüksek (273,86 μm), grup 2'de ise en düşüktü (148,74). Kruskal Wallis testi ile tüm grupların karşılaştırılması yapıldığında en az bir grupta farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Daha sonra gruplar kendi aralarında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. *Stafilokokus epidermidis* inokülasyonu yapılmayan gruplar; Grup 1 (hidrojel ile kaplanmış implant) ve Grup 2 (CSA-131 ile kaplanan implant) karşılaştırıldığında CSA-131 ile kaplı implantlarda oluşan kapsül anlamlı derecede daha ince olarak saptandı. *Stafilokokus epidermidis* ile inoküle edilen grup 3, 4 ve 5 kendi içlerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kapsül kalınlıklarında anlamlı fark saptanmadı (Grup 3 - Grup 4, $p=0,072$; Grup 3 - Grup 5, $p=0,597$).

Tablo 4.5: Gruplar arasında kapsül kalınlık değerlendirilmesi

	Kapsül Kalınlığı (ort)	Minimum	Maksimum	p değeri ^{1,2}
Grup 1	253,11	130,35	510,13	p=0,01 ¹ G ₁ vs G ₂ : 0,001 ² G ₃ vs G ₄ : 0,072 ² G ₃ vs G ₅ : 0,597 ²
Grup 2	148,74	95,28	371,87	
Grup 3	273,86	93,3	556,5	
Grup 4	192,48	93,9	476,77	
Grup 5	213,9	94,4	589,4	
¹ Kruskal- Walis testi				
² Mann-Whitney U testi				

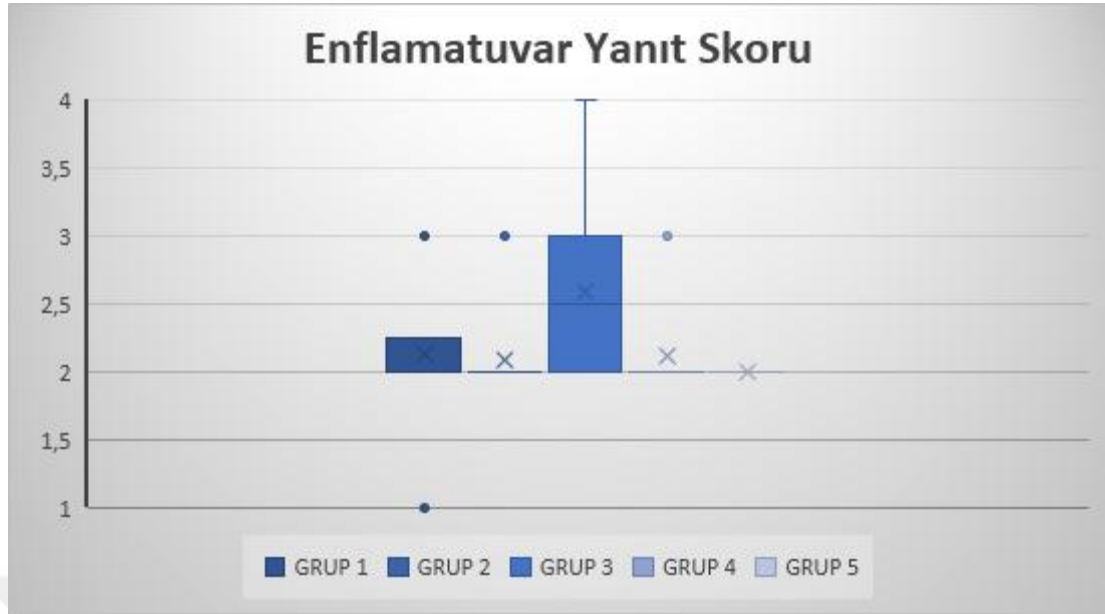


Şekil 4.15: Grupların kapsül kalınlık değerlerine ait box-plot grafiği

Gruplar arasından Jensen skorlamasının parametreleri ayrı ayrı ve total skor olarak değerlendirildi. Enflamatuvar yanıt değerlendirildiğinde Fisher Freeman Halton testi ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,255$). *Stafilokokus epidermidis* inokülasyonu içermeyen gruplar (1 ve 2) Fisher Exact test ile kıyaslandı ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,430$).

Tablo 4.6: Gruplar arasında enflamatuvar yanıt değerlendirilmesi

	Enflamatuvar yanıt (ort)	Minimum	Maksimum	p değeri ^{1,2}
Grup 1	2,14	1	3	p=0,255 ¹ G ₁ vs G ₂ : 0,430 ²
Grup 2	2,1	2	3	
Grup 3	2,6	2	4	
Grup 4	2,12	2	3	
Grup 5	2	2	2	
¹ Fisher Freeman Halton test				
² Fisher Exact test				

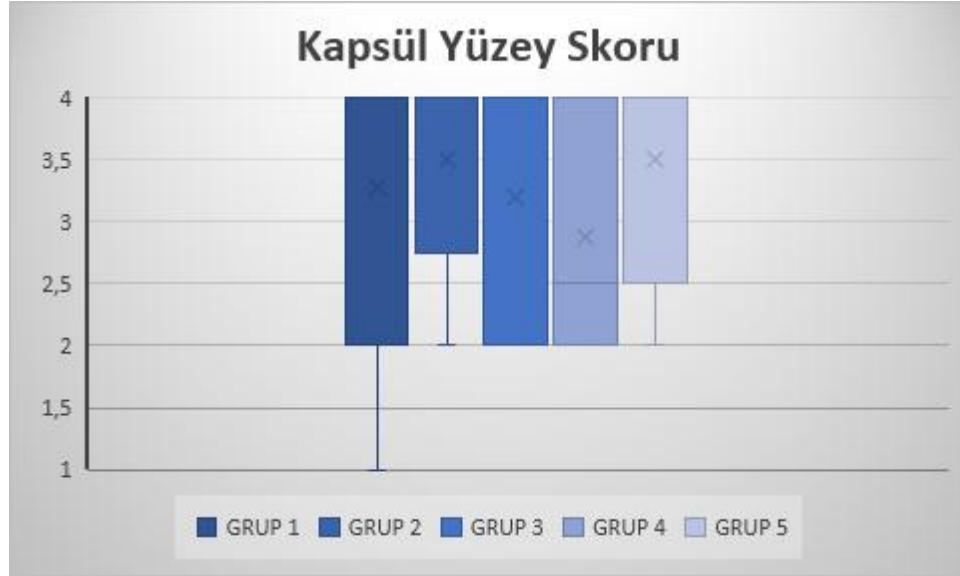


Şekil 4.16: Grupların enflamatuvar yanıt skorlarına ait box-plot grafiği

Kapsül yüzey skoru değerlendirildiğinde Fisher Freeman Halton testinde tüm gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,580$). Grup 1 ve grup 2 karşılaştırılmasında CSA-131 kaplamasının anlamlı istatistik farkı bulunmadı ($p=0,697$).

Tablo 4.7: Gruplar arasında kapsül yüzey skoru değerlendirilmesi

	Kapsül Yüzey Skoru (ort)	Minimum	Maksimum	p değeri ^{1,2}
Grup 1	3,28	1	4	p=0,58 ¹ G ₁ vs G ₂ : 0,697 ²
Grup 2	3,5	2	4	
Grup 3	3,2	2	4	
Grup 4	2,87	2	4	
Grup 5	3,5	2	4	
¹ Fisher Freeman Halton test				
² Fisher Exact test				

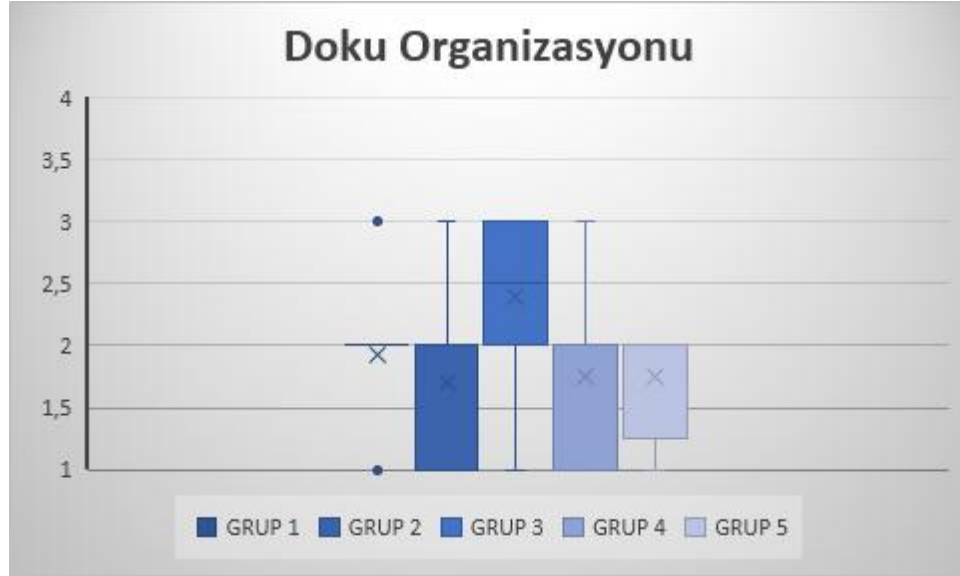


Şekil 4.17: Grupların kapsül yüzey skorlarına ait box-plot grafiği

Doku organizasyonu skorları açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,186$). Grup 1 ve 2 Fisher Exact test ile karşılaştırıldığında yine anlamlı fark saptanmadı ($p=0,203$).

Tablo 4.8: Gruplar arasında doku organizasyonu skoru değerlendirilmesi

	Doku Organizasyonu (ort)	Minimum	Maksimum	p değeri ^{1,2}
Grup 1	1,92	1	4	p=0,186 ¹ G ₁ vs G ₂ : 0,203 ²
Grup 2	1,7	1	4	
Grup 3	2,4	1	4	
Grup 4	1,62	1	4	
Grup 5	1,75	1	2	
¹ Fisher Freeman Halton test				
² Fisher Exact test				

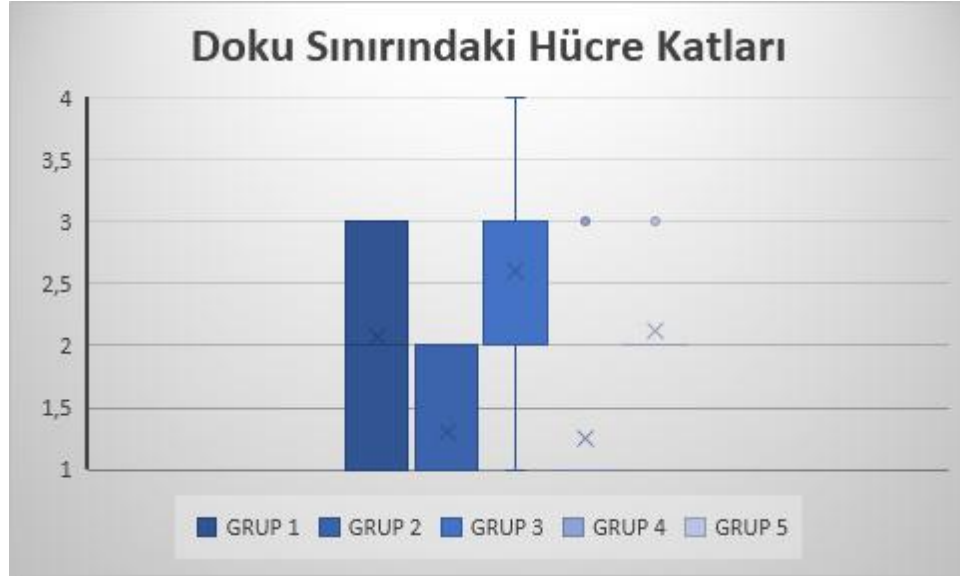


Şekil 4.18: Grupların doku organizasyon skorlarına ait box-plot grafiği

Tablo 4.8’de gruplar arası doku sınırındaki hücre katları karşılaştırma sonuçları sunulmuştur. Tüm gruplar karşılaştırıldığında Fisher Freeman Halton testi ile istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Fisher Exact testinde yine Grup 1 ile karşılaştırıldığında Grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,009$).

Tablo 4.9: Gruplar arasında doku sınırındaki hücre katları skoru değerlendirmesi

	Hücre Katları (ort)	Minimum	Maksimum	p değeri ^{1,2}
Grup 1	2,07	1	3	p=0,001 ¹ G ₁ vs G ₂ : 0,009 ²
Grup 2	1,3	1	2	
Grup 3	2,6	1	4	
Grup 4	1,25	1	3	
Grup 5	2,12	2	3	
¹ Fisher Freeman Halton test				
² Fisher Exact test				



Şekil 4.19: Grupların doku sınırındaki hücre katlarına ait box-plot grafiği

Gruplar arasında toplam skor değerlerinde Grup 4 'ün toplam skor ortalamasının daha düşük olduğu görüldü fakat tüm gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamı fark saptanmadı ($p=0,180$). Grup 1 ve 2 ikili karşılaştırıldığında yine istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,219$). Grup 3, 4 ve 5'in karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p=0,085$).

4.3 BİYOFİLM TABAKA TESPİTİNE İLİŞKİN BULGULAR

4.3.1 Sonikasyon yöntemi ile elde edilen bulgular

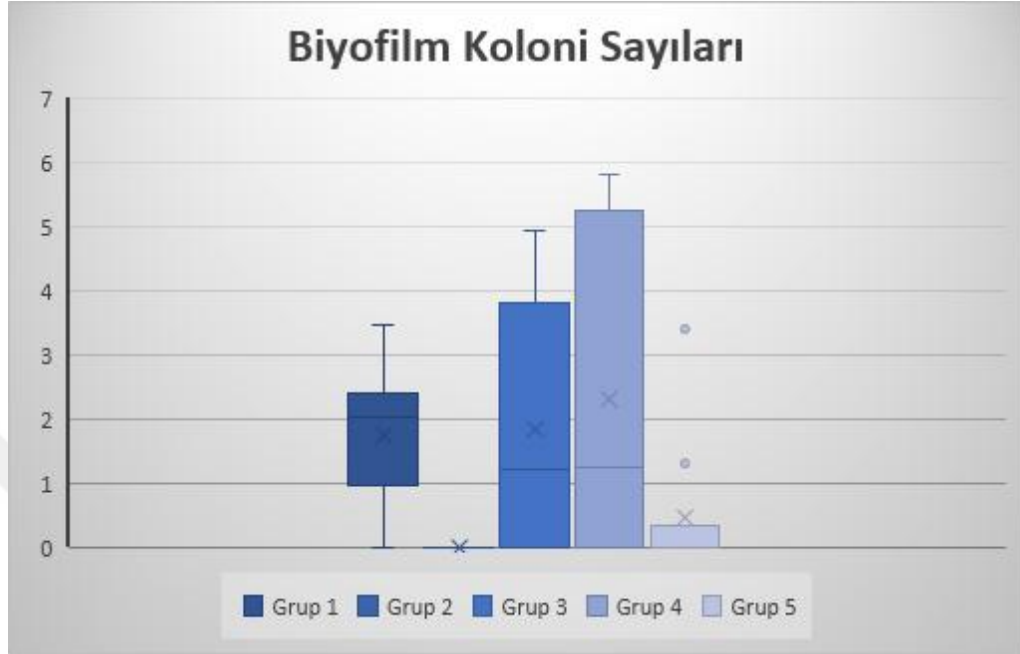
Tablo 4.10: Sonifikasyon yöntemi ile belirlenen biyofilm koloni sayısının $\log_{10}$ CFU/ml cinsinden ifadesi

Deney No:	Koloni sayıları ($\log_{10}$ cfu/ml)				
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
1	2,14612804	0	0	0	3,39794001
2	0	0	0	0	0
3	2,11394335	0	2,44715803	0	1,30103
4	1,90308999	0	0	0	0
5	1,30103	0	0	0	0
6	0	0	3,96378783	5,11394335	0
7	3,47712125	0	4,9609462	2,51851394	0
8	3	0	3,32221929	3,95424251	0
9	1,47712125	0	2,60205999	5,7	0
10	2,69897	0	4,95424251	5,826	0
11	2,30103	0	0		
12	0	0	0		
13	2,23044892	0			
14	1,95424251	0			
ORT	1,75	0	1,85	2,31	0,46

4.3.2 Biyofilm tabaka tespitine ilişkin bulguların istatistikî değerlendirilmesi

Yapılan koloni sayımı sonrası, Grup 2’de (CSA-131-implant) bakteriyel koloni tespit edilemedi, en yüksek koloni sayısı ise Grup 4’de (İmplant-bakteri inokülasyonu idi. Tüm gruplar Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grupta istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). *Stafilokokus epidermidis* inokülasyonu yapılmayan gruplar (Grup 1 ve 2) kendi aralarında Mann Whitey U testi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). CSA-131 ile kaplanan implant steril koşullarda, ceragenin içermeyen implanta kıyasla biyofilmi engellemede üstün bulundu. Grup 3, 4 ve 5 Kruskal Wallis testi ile

karşılaştırıldığında bu grupların arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0,182$).



Şekil 4.20: Grupların sonikasyon sonrası elde edilen koloni sayılarına ait box-plot grafiği

4.4 KAPSÜL KALINLIĞI, BİYOFİLM VERİLERİ VE JANSEN SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Grupların ortalama biyofilm koloni sayıları ile kapsül kalınlıkları ve Jansen total skorları karşılaştırıldı. Biyofilm ve kapsül kalınlıkları arasında Spearman korrelasyon analizinde kuvvetli derecede ilişki bulundu ($r_s:0,502$). Biyofilm verileri ve Jansen skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Büyütme mamoplastisi ve rekonstruktif mamoplasti en sık uygulanan kozmetik cerrahiler arasındadır (160). Bu cerrahiler sonrasında göreceli sıklıkla kapsül kontraktürü sekeli gelişebilmektedir (26).

Kapsül kontraktürü, meme cerrahisi sonrası yapılan revizyon cerrahilerinin en sık sebeplerindendir. Kapsül kontraktürünün etiyojisi hala tamamen anlaşılabilmiş değildir. Kapsül oluşumu yabancı cisimlere karşı vücudun geliştirdiği fizyolojik bir yanıt olmakla birlikte, oluşan fibrotik dokunun yara iyileşmesindeki hipertrofik skar ve keloid süreçlerine benzer aşırı cevap kapsül kontraktürüne sebebiyet vermektedir (3). Multifaktöriyel bir süreç olduğu düşünülmektedir. Olası etiyojistik faktörler arasında biyofilm tabakasının neden olduğu subklinik enfeksiyon tablosu öne çıkmaktadır (161).

Literatürde biyofilm ve kapsül kontraktürü ile ilgili bizim çalışmamıza benzer çalışmalar bulunmaktadır. Tamboto ve ark. domuzlarda meme altı paketler oluşturup, *Stafilokokus epidermidis* ile inoküle etmişler ve silikon protezleri 13. Haftada çevre kapsül dokusu ile çıkarmışlardır. İnoküle edilen paketlerin % 72.2'sinde biyofilm tespit edilmiş ve % 77.8 implantta Baker evre 3 ya da 4 kapsül kontraktürü geliştiğini belirtmişlerdir (123). Biyofilm varlığının kapsül kontraktürü gelişiminde 4 kat fazla risk ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bir diğer çalışmada tavşanlarda değişen konsantrasyonlarda *Stafilokokus epidermidis* inokülasyonu sonrası yerleştirilen silikon implantlarda kapsül kontraktürü araştırılmış ve inoküle paketlerde kontraktür saptanırken, kontrol grubunda sadece Baker evre 1

ve 2 kapsül geliştiğini raporlamışlardır (94). Kossovsky ve ark. kobay modelinde yapmış oldukları çalışmada, *Stafilokokus aureus* kültürü kullanmışlar ve yine benzer sonuçlar elde etmişlerdir (122).

Bu çalışmada deney hayvanı olarak sıçan tercih edilmiştir. Literatürde, sıçan, fare, kobay ve domuz hayvanlarının kullanıldığı benzer çalışmalar mevcuttur (94,122,123,165). Sağlanılabilirliği, üretim kolaylığı ve hayvan kaybı durumunda daha kolay temin edilebilmesi sebebiyle sıçan tercih edilmiştir. Cerrahi işlem esnasında implantlar subdermal oluşturulan paketlere yerleştirildi. Manav ve ark. çalışmalarında, bu çalışmaya benzer şekilde sıçan dorsumunu kullanmış fakat submüsküler planlara implantları yerleştirmişlerdir (165). Çalışmamız sırasında dorsal bölgedeki kasların çok ince olduğunu ve kolaylıkla abdominal boşluğa ulaşan yırtıklar oluşabildiğini gözlemledik. Bu nedenle olası komplikasyonlardan kaçınma amacıyla subdermal planı tercih ettik. Çalışmada kullanılan implantlar PDMS silikondan üretilmiş, düşük hacimli, keskin kenarları olmayan implantlardır. Benzer çalışmalarda testis implantları, ekspander parçaları, medikal silikon parçaları, minyatür implantlar kullanılmıştır (123,165,169). Çalışmanın hazırlık aşamasında implant üreten firmaların yerel şubeleriyle görüşüldüğünde mini implant üretimi açısından bu üreticilerin desteği sağlanamamıştır. Bu nedenle bizde içi jel, dışı solid silikon yapıda olan bası önleyici medikal silikonları, meme implantlarına benzerliği sebebiyle kullandık. Geçmiş çalışmalara benzer şekilde cerrahi sonrası sıçanlar 12 hafta takip edildi. Literatürdeki diğer hayvan deneylerinde 40 gün, 8 hafta, 13 hafta gibi takip sürelerinde istatistiksel anlamlı kapsül kalınlığı ve kontraktür farklılıkları raporlanmış olup, çalışmamızdaki takip süresi bu çalışmalar temel alınarak tasarlandı (26,94,122,123).

Kapsül dokusunu klinik değerlendirmede Baker evrelemesi kullanılmıştır. Bu evrelemeyi deneysel çalışmaya uyarlandığımızda inspeksiyonda şekil değişikliği görülmeyen implantlarda palpasyonla hafif sertleşmiş olarak ele gelenler Evre 2 olarak sınıflandırıldı. Palpasyonda belirgin sert ve şişkin görünümlü olan implantlar Evre 3 olarak değerlendirildi. İleri derecede şişkin, sert kıvamlı, katlanmış, kontrakte implantlar Evre 4 olarak sınıflandırıldı. Ortalama Baker evrelemeleri değerlendirildiğinde Grup 2 (CSA-131 hidrojel kaplı implant) en düşük, sadece inokülasyon yapılan

Grup 4 en yüksek ortalamaya sahipti. Pearson Ki-Kare testiyle tüm gruplar karşılaştırıldığında Grup 2'nin Baker evrelemesi anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,046$). İnokülasyon yapılan gruplarda ortalama evreleme puanının daha yüksek olduğu görüldü. Baker sınıflandırması kapsül kontraktürü için günümüzde hala kullanılan en popüler ve pratik değerlendirme yöntemidir (80). Yararlı olmasının yanısıra subjektif bir metottur ve gözlemciye bağlı yan tutmalara neden olabilir. Alfano ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmada klinik değerlendirme ile tonometre gibi objektif kapsül kontraktür ölçümleri arasında korrelasyon saptadıklarını belirtmişlerdir (164). Literatürde birçok deneysel çalışmada Baker evrelemesi değerlendirme yöntemi olarak kullanılmıştır ve inokülasyon ile kapsül kontraktürü ilişkisini inceleyen bu çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde, inoküle edilen grupların kapsül kontraktürü oranlarının daha yüksek olduğu raporlanmıştır (122,123,165). Jansen ve ark. 1994 yılında yayınladıkları makalelerinde; sert veya yumuşak dokuya yerleştirilen implanlatların biyoyumluluğunu, implantın kendisinde, implant yüzeyinde oluşan interfaz alanda ve intersitisyel dokuda olan değişimleri, nicel ve nitel verilerle standardize eden histolojik evreleme skalasını sunmuşlardır (166). Çalışmamızda kapsül dokusunun histolojik değerlendirilmeside bu evrelemeyi kullandık.

Çalışmamızda steril ve inoküle paketlerde biyofilm gelişimini ve CSA-131 'in biyofilm oluşumunu engellemedeki rolünü inceledik. Biyofilm oluşumu ve miktarı, Tamboto ve ark. çalışmasına benzer şekilde sonikasyon kullanılarak değerlendirildi. Tüm gruplar Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grupta istatistiksel farklılık tespit edildi ($p=0,001$). *Stafilokokus epidermidis* ile inoküle edilmeyen gruplar (Grup 1 ve 2) karşılaştırıldığında CSA-131 ile kaplanan ikinci grupta biyofilm oluşturan koloni saptanmadı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). *Stafilokokus epidermidis* ile inoküle edilen gruplar, Grup 3 (CSA-131 kaplı implant + inokülasyon), Grup 4 (sadece implant + inokülasyon), Grup 5 (3'lü antibiyotik + inokülasyon), karşılaştırıldığında biyofilm koloni sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,182$). *Stafilokokus epidermidis* inokülasyonunun biyofilm gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla Grup 1 (sadece implant) ve Grup 4 (sadece

implant + inokülasyon) Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,630$). Literatürdeki benzer deneysel çalışmaların aksine bu çalışmada bakteri inokülasyonunun biyofilm oluşumunu artırmadığı saptandı. Bu sonuç Grup 4'te erken dönemde 4 implantın ekstrude olması ve bu implantların verilerinin değerlendirilememesi ile ilişkilendirilmiştir.

Grup 3 ve 4'te bulunan implantlardan bir kısmı erken dönemde ekstrude oldu. Bu deneklerde, implant etrafındaki cilt hiperemik görünümdeydi ve bazı sıçanlarda sarı renkli, kıvamlı akıntı mevcuttu . İmplantlarda ekstrüzyon ve detaşman sebebi, lokal yumuşak doku enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Shah ve ark. çalışmalarında belirli yoğunluklarda *S.epidermidis* inokülatlarına karşı oluşan kapsülleri incelemişlerdir (94). 10^7 cfu/ml yoğunluğunda inokülat kullanıldığında neredeyse tüm tavşanlarda implantların ekstrude olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda bu sebeple 10^6 cfu/ml yoğunluğunda inokülat kullandık. Tamboto ve ark. domuzda çalışmamıza benzer şekilde maksimum 10^6 cfu/ml *S.epidermidis* ile irrigasyon şeklinde inokülasyon uygulamışlardır (123). Manav ve ark. sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada mini implantları 3×10^7 cfu/ml *S.epidermidis* besiyeri içinde 1 gece bekletmiş ve sadece implantı paketlere yerleştirmişlerdir (165). Çalışmamızda literatürdeki önerilere uygun bir inokulum hazırlamamıza rağmen inoküle edilen gruplarda enfeksiyon oranı daha yüksek olarak saptanmıştır. Benzer inokülasyon metodu uygulanan çalışmalara kıyasla daha küçük bir hayvan modelinde çalışılması ve sıvı besiyeri içindeki bakterinin , açılan paketin ve implant çevresinin dışına yayılması erken ekstrüzyonların sebebi olabilir.

Cerageninlerin antibiyofilm etkinlikleri literatürde birçok *in vitro* çalışmada raporlanmıştır. Antimikrobiyal etkinlikleri ile ilgili *in vivo* çalışmaların sayısı da giderek artmaktadır. Hashemi ve arkadaşlarının çalışmasında endotrakeal tüpler, CSA-131 içeren hidrojel film ile kaplanmış, hem *in vivo* hem de *in vitro* deneylere tabi tutulmuştur. Çalışmanın *in vitro* kısmında, *Pseudomonas aeruginosa*, Metisilin dirençli *Stafilokokus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans* ve *Candida auris* mikroorganizmaları ile oluşturulan polimikrobiyal kültür inokülasyon için kullanılmış ve CSA-131'in biyofilm oluşumunu 6 log azalttığı raporlanmıştır (158). CSA-131'in

hidrojel yüzeyden kontrollü olarak salındığı ve dış ortamda 1 µg/ml'den az konsantrasyonda bulunduğunu belirtmişlerdir. Yine *in vivo* domuz denekler uzun süre entübe edilmiş, kontrol grubu tüplerin çevresinde bakteri ve mantar üremesi tespit edilirken, CSA-131 ile kaplı tüplerde kolonizasyonun engellendiği belirtilmiştir (158). Başka bir çalışmada CSA-131 içeren hidrojellerin, kontakt lensler üzerindeki *S.aureus* ve *P. Aeruginosa* biyofilmlerine karşı etkili oldukları raporlanmıştır (159). Diğer cerageninlerin kullanıldığı *in vivo* bazı çalışmalar da mevcuttur. Sinclair ve ark koyunların sağ femoral kondil bölgesine CSA-13 içeren medikal silikon ile kaplanmış titanyum protezler yerleştirmiş ve metisilin dirençli *Stafilokokus aureus* inokülasyonu sonrası kaplama grubunda enfeksiyon gelişmezken, kontrol grubundaki hayvanların hepsinde sistemik enfeksiyon geliştiğini bildirmişlerdir (162). Mills ve ark. Wistar cinsi ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada 500 mikrogram CSA-90 içeren salin ile distal femurdaki implant bölgesi irriye edilmiş ve kontrol grubuna kıyasla periprostetik eklem enfeksiyonunda anlamlı azalma kaydetmişlerdir (163). Çalışmamızda, CSA-131 taşıyıcı olarak implant yüzeyini hidrojelle kaplama yöntemini tercih ettik. Brigham Young Üniversitesi'nde gerçekleştirilen ön laboratuvar çalışmasında, CSA-131-hidrojel ile kaplı silikon implantların, 10 gün boyunca günlük inokülasyonun yenilenmesine rağmen *Stafilokokus epidermidis* ve metisilin dirençli *Stafilokokus aureus* üremesini engellediğini tespit ettik. Bu uzun süreli yavaş salınım ve implant çevresinde primer koruyucu etki sebebiyle irrigasyon yöntemine kıyasla kaplama yöntemini çalışmamızda kullandık.

Gruplar arası karşılaştırmada biyofilm oranlarına karşılaştırıldığında *S. epidermidis* ile inoküle edilen gruplarda anlamlı fark görülmedi ($p=0,182$). İstatiksel anlamlı olmasada, bu gruplar arasında en az biyofilm medyan koloni sayısı Grup 5'te (antibiyotik irrigasyonu + inokülasyon) görüldü. Cerrahi tekniğimizde, rat dorsumunda implantların yerleştirileceği paket hazırlanırken skarı uzakta konumlandırmak amacıyla insizyon daha posteriora yapıldı. İnokülasyon için hazırlanan sıvı besiyeri formundaki kültürün, pakete enjekte edilirken geniş diseksiyon bölgesinde cerrahi sırasında ve sonrasında cerageninin primer etki çapından daha uzağa yayıldığını düşünmekteyiz. Erken dönemde Grup 3'te (CSA-131 ile kaplı

implant + inokülasyon) iki adet implantın kaybı ve üç implantta insizyon bölgesinde sınırlı lokal enfeksiyon komplikasyonlarını bu şekilde açıklamaktayız. Kaybedilen implantların denek sayılarında eşitsizliğe neden olmasının yanı sıra tekli implant kayıplarında yapılan ikinci cerrahinin karşı implantların sonucunu etkilemiş olması olasıdır. Grup 5'te nispeten daha iyi sonuçların alınması, kullanılan antibiyotik solüsyonu irrigasyonunun, sıvı inokülasyona benzer bir şekilde yayılım göstermesiyle açıklanabilir.

Bakteri inokülasyonu yapılmayan gruplar karşılaştırıldığında CSA-131 içeren Grup 2'ye kıyasla Grup 1'de ortalama kapsül kalınlığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0,001$). İnokülasyon yapılan gruplar arasında, karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Siggelkow ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada kapsül kalınlığı ile kontraksiyon arasında ilişki saptanmış olsa da, kalınlığın implantın vücutta kaldığı süre ve hasta yaşı gibi farklı parametrelerle de korrele olduğu saptanmıştır (74). Shah ve ark. tavşan deneklerde yaptıkları çalışmada *Stafyokokus epidermidis* ile inoküle edilen implantların çevresinde oluşan kapsülün kontrol grubuna göre 2-3 kat daha kalın olduğunu saptamışlardır (94). CSA-131 kullanmadığımız iki grubu (Grup 1 ve 4) inokülasyonun etkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmaya benzer şekilde karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark saptandı, fakat inoküle grupta kapsül kalınlıkları daha inceydi. Bu farklı sonucun sebebi, Grup 4'de erken dönemde ekstrude olan 4 implantın kaybedilmesi sonrası oluşan grup denek sayısındaki eşitsizlik olarak düşünülmektedir. CSA-131 kullanılan Grup 3'te en kalın kapsül ortalaması saptanmıştır, Grup 4'e benzer şekilde bu grupta da kayıplar olmuştur fakat bu gruptaki implantlar unilateral olarak ekstrude olduğu için ikinci cerrahi gerektirmiş, bu da kontralateral implantların kapsül kalınlığının daha fazla saptanmasına sebep olmuştur. Shah ve ark. çalışmalarında bu duruma değinmiş ve enfeksiyon gelişen implantların aynı hayvanda kontralateral bölgede farklı gruptan implantlar kullanıldığında bu implantların sonuçlarını da etkilediğini belirtmiştir (94). Çalışmamızda aynı sıçanın dorsumunda her zaman aynı grubun implantları kullanılmıştır fakat yine de bu tek implantların kalın kapsül yapıları Grup 3 ortalamasını artırmıştır. Bir diğer sebep olarak CSA-131'in sitotoksik ve

proenflamatuvar etki göstermesi düşünülebilir. Fakat geçmiş çalışmalara bakıldığında düşük dozlarda sitotoksik etki raporlanmamıştır. Endotrakeal tüplerin yaklaşık 10 mg CSA-131 içeren hidrojel ile kaplandığı domuzlar üzerinde yapılan çalışmada, entübe edilen domuzların 24 saat sonunda yapılan biyopsilerde enflamasyon tespit edilmemiştir (158). Saha ve ark. CSA 13'ün fareler üzerinde sitotoksitesini incelemiş ve tedavi dozlarında sitotoksik etki saptamamışlardır (170). Çalışmamızda implantlar toplam 1 mg CSA-131 içermekteydi kontrollü elüdyasyon sonucu çevre sıvıda 1 µg /ml 'den fazla CSA-131 bulunamayacağı da düşünüldüğünde ekstrude olan implantların sitotoksik etki nedeniyle olması olası gözükmemektedir. Biyofilm oluşumu ile kapsül kalınlıkları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan analizde iki parametre arasında istatistiksel anlamlı kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (r_s : 0,502).

Jansen histolojik evrelemede parametrelerden biri olan kapsül dokusundaki enflamatuvar yanıt değerlendirilmesi fibröz doku, kollajen lif dizilimi, fibroblast, makrofaj ve yabancı cisim dev hücrelerinin yoğunluklarına göre yapılmaktadır. Kapsül dokusundaki enflamatuvar hücreler literatürde birçok başka çalışmada da değerlendirme parametresi olarak kullanılmıştır. Shah ve ark. çalışmalarında *S. Epidermidis* ile inoküle olan implantlarda, kontrol grubuna kıyasla kapsül dokusunda daha fazla makrofaj ve lökosit infiltrasyonu tespit ettiklerini belirtmişlerdir (94). Kossovsky ve ark., *Stafilokokus aureus* ile inoküle edilen implantlarda steril yerleştirilen implantlara kıyasla kapsüldeki enflamatuvar özelliklerin farklı olmadığını ve inokülasyonun sadece kapsül oluşum sürecini hızlandırdığını raporlamışlardır (122). Çalışmamızda gruplar arasında karşılaştırma Fisher Freeman Halton testi ile yapılmış ve hiçbir grup istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. En yüksek ortalama enflamatuvar yanıt skoru Grup 3'te izlenmiştir. *S.epidermidis* ile inoküle edilmeyen Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında, CSA-131'in kapsül yüzeyinde anlamlı enflamatuvar yanıtı artırıcı veya azaltıcı etkisi tespit edilememiştir.

Histolojik evrelemede bir diğer parametre olan kapsül yüzey skoru değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede implant yüzeyindeki enflamatuvar reaksiyon, fibroblast, makrofaj ve yabancı cisim dev hücrelerin oluşturdukları katmanlara göre puanlandırılmıştır. Tüm gruplar arasında

yapılan karşılaştırmada kapsül yüzey skoru ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,58$). Tüm numunelerde çoğunlukla tek katman makrofaj ve yabancı cisim dev hücrelere rastlanmış ve ortalama skorlar arasında en düşük skor Grup 4'te görülmüştür.

Jansen evrelemesindeki bir diğer parametre olan doku organizasyonu skorlaması, gevşek bağ dokusu, matür fibröz doku ve enflamasyonun varlığı değerlendirilerek yapılmıştır. Tüm gruplar karşılaştırıldığında, gruplardan hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,186$). Tüm gruplarda sıklıkla gevşek düzenli bağ doku fibroblast ağırlıklı hücre yoğunluğu ve az sayıda makrofaj izlenmiştir.

Doku sınırındaki hücre katları, kapsüldeki hücre tabakasının 1-4, 5-9, 10-30 ve >30 olmak üzere 4 ayrı grupta puanlanmasıyla hesaplanmıştır. Grup 1 ve Grup 4'te ağırlıklı olarak 1-4 sıra hücre tabakası izlenmiştir. İnokülasyon yapılmayan gruplar karşılaştırıldığında CSA-131 ile kaplı implantlarda istatistiksel olarak anlamlı daha az hücre tabakası görülmüştür ($p=0,001$).

Jansen histolojik evrelemesine göre total skorlama değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,180$). İnokülasyon yapılan ve yapılmayan gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde yine istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. Skorlama sonuçlarını gözden geçirildiğinde CSA-131 ve inokülasyon uygulanan Grup 3'de birçok parametrede yüksek skorlar olduğunu saptadık. Özellikle Grup 3 ve Grup 4'de erken dönemde yaşanan implant kayıplarının ve sekonder cerrahi prosedürlerin, enflamatuvar hücre yoğunluğu başta olmak üzere Jansen skorlamasının birçok parametresini etkilediğini düşünmekteyiz. Literatürde Jansen skorlamasının hidrojel materyaller için evreleme seçeneği olarak kullanıldığı başka çalışmalarda mevcuttur. Vo ve ark. ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada oluşturdukları 8 mm kraniyal defektlere hidrojel implantları yerleştirmişler ve 4. ve 12. haftada değerlendirmişlerdir. Oluşan kapsülde ışık mikroskopunda tüm hidrojel tiplerinde 4. haftada hafif enflamasyon görülmüş ve 12. haftada gerilediği belirtilmiştir. Tüm hidrojel numunelerinde kalınlık ve nitelik skorlarının 2 puandan az ve kapsül yapısının 10 tabakadan ince, fibröz yapıda olduğunu belirtmişlerdir (167).

Yine literatürdeki bir başka çalışmada hidrojel kaplama, mezenkimal kök hücre ve jelatin partikülleri ile kombine edilip farklı gruplar oluşturulmuş ve rat kraniyal defektlerinde osseointegrasyon ve kemik rejenerasyonu incelenmiştir. Hidrojel kombinasyonlarının Jansen evrelemesine göre kapsül tabaka kalınlıkları ve nitelikleri arasında anlamlı fark saptanmamış, iyi organize fibröz yapıda oldukları ve 10-30 hücre tabakası kalınlığında olduklarını belirtmişlerdir (168).

Yaptığımız bu çalışma implantlı meme cerrahileri sonrası kapsül kontraktürünün önlenmesi ve yeni bir yöntem oluşturulması amacıyla deneysel bir çalışma olarak planlandı. Özellikle *S.epiderimdis* ile inoküle edilmeyen gruplarda CSA-131-hidrojel ile kaplanan implantlar umut vadeci sonuçlar gösterdi. Kapsül kalınlığı ve biyofilm koloni sayısı gibi önemli parametrelerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı sonuçlar elde ettik. *S. Epidermidis* ile inoküle edilen gruplarda erken dönemde yaşanan komplikasyonlara bağlı bu gruplarda gelişen ikinci cerrahi gereksinimi ve grup denek sayılarının eşitsizliği bu çalışmanın ana eksikliğini oluşturmuştur. İnoküle gruplarda bu nedenle istenilen sonuçların alınamadığını düşünmekteyiz. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı olarak Baker klinik evrelemesinin gözlemciye dayalı yan tutmaya açık olmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma, CSA-131-hidrojel kaplamanın planlı bakteri inokülasyonu yapılmadan kullanıldığında biyofilmi önlemede etkili bir profilaktik yöntem olduğunu göstermiştir. CSA-131-hidrojel kaplamanın kontrollü ve uzun süreli antimikrobiyal etkisi umut vadeci olup, klinik çalışmalarda kullanılabilmesi için uygun bakteriyel inokülasyon yöntemi ve deney hayvanı seçimi ile ileri çalışmalar yapılması gereklidir.

Kaynaklar

1. Cook RR, Perkins LL. *The prevalence of breast implants among women in the United States*. Curr Top Microbiol Immunol ,1996. **210**:p. 419-425.
2. Herdman RC, Fahey TJ Jr. *Silicone breast implants and cancer*. Cancer Invest,2001.**19**: p.821-832.
3. Maxwell P. *Breast Augmentation*, in Plastic Surgery, S. Mathes, Editor. Saunders-Elsevier, 2006. p.1-33.
4. Serletti JM, Fosnot J, Nelson JA, Disa JJ, Bucky LP. *Breast reconstruction after breast cancer*. Plast Reconstr Surg. 2011.**127** (6): p.124e-135e.
5. Barta RJ, Adepoju O, Cunningham B. *Breast Reconstruction with Implants and Tissue Expanders*, G. Evans, Editor. Oxford University Press, 2019 . p.669-677.
6. Teitelbaum SA, *Breast Augmentation: Principles, Techniques, Prostheses and Complications* in Grabb and Smith Plastic Surgery, C.Thorne, Editor. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2016. p.565-582.
7. Ersek RA. *Rate and incidence of capsular contracture: a comparison of smooth and textured silicone doublelumen breast prostheses*. Plast Reconstr Surg ,1991. **87**: p.879-884.
8. Ersek RA, Salisbury AV. *Textured surface, nonsilicone gel breast implants: four years' clinical outcome*. Plast Reconstr Surg,1997. **100**: p. 1729-1739.
9. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ III. *Complications leading to surgery after breast implantation*. N Engl J Med, 1997.**336**: p.677-682.

10. Asplund O. *Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction*. Plast Reconstr Surg. 1984;**73**(2):270-275.
11. Asplund O, Gylbert L, Jurell G, Ward C. *Textured or smooth implants for submuscular breast augmentation: a controlled study*. Plast Reconstr Surg, 1996. **97**(6): p.200-1206.
12. Wyatt LE, Sinow JD, Wollman JS, Sami DA, Miller TA. *The influence of time on human breast capsule histology: smooth and textured silicone-surfaced implants*. Plast Reconstr Surg, 1998. **102**(6): p.1922-1931.
13. 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. 2006. **118** (5): p.1224-1236.
14. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. *A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants*. Plast Reconstr Surg, 2006.**117**(3): p.757-767.
15. Benediktsson K, Perbeck L. *Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and nonirradiated breast cancer patients: five years of monitoring of a prospective trial*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2006.**59**(1): p.27-34.
16. Cunningham B. *The Mentor Core Study on Silicone MemoryGel Breast Implants*. Plast Reconstr Surg. 2007.120(7 Suppl 1):p.19S-29S.
17. Cunningham B, McCue J. *Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years*. Aesthetic Plast Surg. 2009. **33**(3): p.440-444.
18. Hvilsum GB, Holmich LR, Henriksen TF, Lipworth L, McLaughlin JK, Friis S. *Local complications after cosmetic breast augmentation: results from the Danish Registry for Plastic Surgery of the breast*. Plast Reconstr Surg. 2009. **124**(3): p.919-925.
19. Walker PS, Walls B, Murphy DK. *Natrelle saline-filled breast implants: a prospective 10-year study*. Aesthet Surg J. 2009.**29**(1): p.19-25.

20. Adams WP Jr, Rios JL, Smith SJ. *Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study*. Plast Reconstr Surg. 2006.**117**:30.
21. Spear SL, Low M, Ducic I. *Revision augmentation mastopexy: indications, operations, and outcomes*. Ann Plast Surg. 2003. 51:540.
22. McLaughlin JK, Lipworth L, Murphy DK, et al. *The safety of silicone gelfilled breast implants: a review of the epidemiologic evidence*. Ann Plast Surg. 2007.**59**:569.
23. Adams WP Jr. *Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed?* Clin Plast Surg. 2009 .**36** (1):p.119-26.
24. *Breast Augmentation, Principles and Practice*. In: Shiffman MA (ed.) Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.
25. Galdiero M, Larocca F, Iovene MR, Francesca M, Pieretti G, D'Oriano V, Franci G, Ferraro G, d'Andrea F, Nicoletti GF. *Microbial Evaluation in Capsular Contracture of Breast Implants*. Plast Reconstr Surg. 2018. **141** (1): p.23-30.
26. Ajdic D, Zoghbi Y, Gerth D, Panthaki ZJ, Thaller S. *The Relationship of Bacterial Biofilms and Capsular Contracture in Breast Implants*. Aesthet Surg J. 2016. **36**(3): p.297-309.
27. Pajkos A, Deva AK, Vickery K, et al. *Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules*. Plast Reconstr Surg. 2003. **111**:p.1605.
28. Saha S, Savage PB, Bal M.. *Enhancement of the efficacy of erythromycin in multiple antibiotic-resistant gram-negative bacterial pathogens*. Journal of applied microbiology, 2008. **105**: p.822-828.

29. Leszczynska K, Namiot D, Byfield FJ, Cruz K, Zendzian-Piotrowska M, Fein DE, Savage PB, Diamond S, McCulloch CA, Janmey PA, Bucki R. *Antibacterial activity of the human host defence peptide LL-37 and selected synthetic cationic lipids against bacteria associated with oral and upper respiratory tract infections.* J Antimicrob Chemother, 2013. **68** (3): p.610-8.
30. Sinclair KD, Pham TX, Farnsworth RW, et al. *Development of a broad spectrum polymer-released antimicrobial coating for the prevention of resistant strain bacterial infections.* Journal of biomedical materials research Part A. 2012. **100**: p.2732-2738.
31. Chin JN, Rybak MJ, Cheung CM, et al. *Antimicrobial activities of ceragenins against clinical isolates of resistant Staphylococcus aureus.* Antimicrobial agents and chemotherapy, 2007. **51**: p.1268-1273.
32. Dao A, Mills RJ, Kamble S, Savage PB, Little DG, Schindeler A. *The application of ceragenins to orthopedic surgery and medicine.* J Orthop Res. 2020. **38** (9): p.1883-1894.
33. Olekson MA, You T, Savage PB, Leung KP. *Antimicrobial ceragenins inhibit biofilms and affect mammalian cell viability and migration in vitro.* FEBS Open Bio. 2017. **7**(7): p.953-967.
34. Chin JN, Rybak MJ, Cheung CM, et al. *Antimicrobial activities of ceragenins against clinical isolates of resistant Staphylococcus aureus.* Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007. **51**: p.1268-1273.
35. Chin JN, Jones RN, Sader HS, et al. *Potential synergy activity of the novel ceragenin, CSA-13, against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa, including multidrug-resistant P. aeruginosa.* The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2008. **61**: p.365-370.
36. Breitbart AS, Valerie JA. *Implant Materials in Plastic Surgery*, S. Mathes, Editor. Saunders-Elsevier. 2006. p.58-63.
37. King T. *Implant Materials in Grabb and Smith Plastic Surgery*, C.Thorne, Editor. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2016. p.64-69.

38. Maxwell GP, Gabriel A. *The evolution of breast implants*. Plast Reconstr Surg. 2014 .**134** (1 Suppl): p.12S-17S.
39. Maxwell GP, Gabriel A. *Possible future development of implants and breast augmentation*. Clin Plast Surg. 2009.36: p.167-172
40. Maxwell GP, Gabriel A. *The evolution of breast implants*. Clin Plast Surg. 2009. **36**: p.1-13, v.
41. Cronin TD, Brauer RO. *Augmentation mammoplasty*. Surg Clin North Am. 1971 .**51**: p.441-452.
42. Tanne JH. *FDA approves silicone breast implants 14 years after their withdrawal*. BMJ 2006. **333**: p.1139.
43. Spear SL, Elmaraghy M, Hess C. *Textured-surface saline-filled silicone breast implants for augmentation mammoplasty*. Plast Reconstr Surg. 2000. **105** (4): p. 1542-52; discussion 1553-4.
44. Yager JS, Chaglassian T, *Polyester as a bioimplantable material*. Ann Plast Surg, 1998. **40**(5): p.502-5.
45. Cronin TD, Greenberg RL. *Our experiences with the silastic gel breast prosthesis*. Plast Reconstr Surg. 1970. **46**: p.1-7.
46. Thomsen JL, Christensen L, Nielsen M, et al. *Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast prostheses*. Plast Reconstr Surg. 1990. **85**: p.38-41.
47. Ashley FL, *Further studies on the natural-Y breast prosthesis*. Plast Reconstr Surg, 1972. **49**(4): p.414-9.
48. Ramachandran K, *Breast augmentation*. Indian J Plast Surg. 2008. **41** (Suppl): p.41-7.
49. Arion HG. *Retromammary prosthesis*. C. R. Soc Fr Gyneco. 1965. p.5
50. Regnault P, Baker TJ, Gleason MC, Gordon HL, Grossman AR, Lewis JR Jr, Waters WR, Williams JE. *Clinical trial and evaluation of a proposed new inflatable mammary prosthesis*. Plast Reconstr Surg. 1972 . **50** (3): p.220-6.

51. Rees TD, Guy CL, Coburn Rj: *The use of inflatable breast implants*. Plas Reconstr Surg. 1973. **52**: p.609.
52. Young VL, Watson ME. *Breast implant research: where we have been, where we are, where we need to go*. Clin Plast Surg. 2001 . **28** (3): p.451-83, vi.
53. Lavine DM. Saline inflatable prostheses: 14 years' experience. *Aesthetic Plast Surg*. 1993 . **17** (4): p.325-30.
54. Hartley JH. *Specific applications of the double lumen prosthesis*. Clin Plast Surg. 1976 . **3**(2): p.247-63.
55. Colon GA. *The reverse double-lumen prosthesis-a preliminary report*. Ann Plast Surg. 1982. **9** (4): p.293-7.
56. Becker H. *The expander mammary implant*. Plast Reconstr Surg. 1987. **76**: 631.
57. Ashley F. *A new type of breast prosthesis*. Plast Reconstr Surg. 1970. **45**:421.
58. Berrino P, Galli A, Rainero ML, Santi PL . *Long-lasting complications with the use of polyurethane-covered breast implants*. Br J Plast Surg.1986. **39**:549.
59. Brand G. *Foam-covered mammary implants*. Clin Plast Surg. 1988. **15**:533.
60. Brody GS. *Reconstruction of the breast using polyurethane-coated prostheses*. Plast Reconstr Surg. 1984. **73**:420.
61. Bruck HG. *Long-term results of polyurethane-covered prostheses*. Aesthetic Plast Surg. 1990. **14**: p.85-86.
62. Bucky L, Ehrlich P, Sohoni et al .*The capsular quality of the saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits: A long-term study*. Plast Reconstr Surg.1994. **93**:1123.
63. Capozzi A. *Clinical experience with polyurethane-covered gel mammary implants*. Plast Reconstr Surg. 1982. **69**:904.

64. Schatten W. *Reconstruction of breast following mastectomy with polyurethane-covered, gel-filled prosthesis*. Ann Plast Surg. 1984. **12**:147.
65. Batich C, Williams J. *Toxic hydrolysis product from biodegradable foam implant*. J Biomed Mater Res. 1989. **23**: p.311-319.
66. Chan SC, Birdsell DC, Gradeen CY. *Detection of toluenediamines in the urine of a patient with polyurethane-covered breast implants*. Clin Chem. 1991. **37**(5): p.756-8.
67. Chan SC, Birdsell DC, Gradeen CY. *Urinary excretion of free toluenediamines in a patient with polyurethane-covered breast implants*. Clin Chem. 1991. **37**(12): p.2143-5.
68. Food and Drugs Administration (FDA): Update: Study of TDA Released From Polyurethane Foam-Covered Breast Implants. FDA: 27 June 1995.
69. Handel N. *Comparative experience with smooth and polyurethane breast implants using the Kaplan-Meier method survival analysis*. Plast Reconstr Surg. 1991. **88**:475.
70. Gretzer C, Emanuelsson L, Liljensten E, et al. *The inflammatory cell influx and cytokines changes during transition from acute inflammation to fibrous repair around implanted materials*. J Biomater Sci Polym Ed. 2006. **17**: p.669-687.
71. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. *Foreign body reaction to biomaterials* [review]. Semin Immunol. 2008. **20**: p.86-100.
72. Moyer KE, Ehrlich HP. *Capsular contracture after breast reconstruction: collagen fiber orientation and organization*. Plast Reconstr Surg. 2013. **131**: p.680-685.
73. DiEgidio P, Friedman HI, Gourdie RG, Riley AE, Yost MJ, Goodwin RL. *Biomedical implant capsule formation: lessons learned and the road ahead*. Ann Plast Surg. 2014. **73** (4): p.451-60.

74. Siggelkow W. et al., Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials*. 2003. **24**(6): p.1101-9.
75. Hakelius L, Ohlsen L. A clinical comparison of the tendency to capsular contracture between smooth and textured gel-filled silicone mammary implants. *Plast Reconstr Surg*. 1992. **90**(2): p.247-54.
76. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004. **2**(2): p.95-108.
77. Kamel M, Protzner K, Fornasier V, et al. The peri implant breast capsule: an immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *J Biomed Mater Res*. 2001. **58**:88.
78. Adams WP Jr, Haydon MS, Raniere J Jr, et al. A rabbit model for capsular contracture: development and clinical implications. *Plast Reconstr Surg*. 2006. **117**:1214.
79. Asplund O. Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1984. **73**(2): p.270-5.
80. Spear SL, Baker Jr JL. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1995. **96** (5): p. 1119-23; discussion 1124.
81. Zahavi A, Sklair ML, Ad-El DD. Capsular contracture of the breast: working towards a better classification using clinical and radiologic assessment. *Ann Plast Surg*. 2006. **57**(3): p.248-51.
82. Bryers JD. Medical biofilms. *Biotechnol Bioeng*. 2008. **100**(1): p.1-18.
83. Rosan B, Lamont RJ. Dental plaque formation. *Microbes Infect*. 2000. **2**(13): p.1599-1607.
84. Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol*. 2001. **9**(1): p.34-39.

85. Ajdic D, Chen Z. A novel phosphotransferase system of *Streptococcus mutans* is responsible for transport of car-bohydrates with alpha-1,3 linkage. *Molecular oral micro- biology*. 2013. **28** (2): p.114-128.
86. Lopez D, Vlamakis H, Kolter R. Biofilms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010. **2**(7):a000398.
87. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010. **8**(9): p.623-633.
88. Fux CA, Wilson S, Stoodley P. Detachment characteristics and oxacillin resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm emboli in an in vitro catheter infection model. *J Bacteriol*. 2004. **186**(14): p.4486-4491.
89. Chambless JD, Hunt SM, Stewart PS. A three dimensional computer model of four hypothetical mechanisms protecting biofilms from antimicrobials. *Appl Environ Microbiol*. 2006. **72**(3): p.2005-2013.
90. Xu KD, Stewart PS, Xia F, Huang CT, McFeters GA. Spatial physiological heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm is determined by oxygen availability. *Appl Environ Microbiol*. 1998. **64** (10): p.4035-4039.
91. Pamp SJ, Gjermansen M, Johansen HK, Tolker-Nielsen T. Tolerance to the antimicrobial peptide colistin in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms is linked to metabolically active cells, and depends on the *pmr* and *mexAB- oprM* genes. *Mol Microbiol*. 2008. **68**(1): p.223-240.
92. Wixtrom RN, Stutman RL, Burke RM, Mahoney AK, Codner MA. Risk of breast implant bacterial contamination from endogenous breast flora, prevention with nipple shields, and implications for biofilm formation. *Aesthet Surg J*. 2012. **32**(8): p.956-963.
93. Smith RS, Iglewski BH. *P. aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence. *Curr Opin Microbiol*. 2003. **6**(1): p. 56-60.
94. Shah Z, Lehman JA Jr., Tan J. Does infection play a role in breast capsular contracture? *Plast Reconstr Surg*. 1981. **68**(1): p.34-42.

95. 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.* Spring 1992. **16**(2): p.173-179.
96. Schreml S, Heine N, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Bacterial colonization is of major relevance for high- grade capsular contracture after augmentation mammoplasty. *Ann Plast Surg.* 2007. **59**(2): p.126-130.
97. Ahn CY, Ko CY, Wagar EA, Wong RS, Shaw WW. Microbial evaluation: 139 implants removed from symptomatic patients. *Plast Reconstr Surg.* 1996. **98**(7): p.1225-1229.
98. Courtiss EH, Goldwyn RM, Anastasi GW. The fate of breast implants with infections around them. *Plast Reconstr Surg.* 1979. 63(6): p.812-816.
99. Fernandez L, Breidenstein EB, Hancock RE. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. *Drug Resist Updat.* 2011. **14**(1): p.1-21.
100. Zhang L, Mah TF. Involvement of a novel efflux system in biofilm-specific resistance to antibiotics. *J Bacteriol.* 2008. **190**(13): p.4447-4452.
101. Anderl JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000. **44**(7): p.1818-1824.
102. Anderson JM. Biological Responses to Materials. Annual review of materials research. 2001.**31**:30.
103. Rhoads DD, Wolcott RW, Cutting KF, Percival SL. Evidence of Biofilms in Wounds and the Potential Ramifications. In: MCBain A, Allison D, Pratte J, Spratt D, Upton M, Verran J, eds. *Biofilms: Coming of Age.* Cardiff: Bioline; 2007: p.131-143.

104. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol.* 2000. 1997. **14**: p.216-248.
105. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976. **34** (3): p.235-249.
106. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999. **284** (5418): p.1318-1322.
107. Zhao G, Usui ML, Lippman SI, et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Advances in wound care.* 2013. **2**(7): p.389-399.
108. Tankersley A, Frank MB, Bebak M, Brennan R. Early effects of *Staphylococcus aureus* biofilm secreted products on inflammatory responses of human epithelial keratinocytes. *J Inflamm.* 2014. **11**:17.
109. Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. *J Wound Care.* 2008. **17**(8): p.333-341.
110. Panagakos F, Scannapieco F. Periodontal Inflammation: From Gingivitis to Systemic Disease? In: Panagakos F, ed. *Gingival Diseases- Their Aetiology, Prevention, and Treatment: InTech*; 2011.
111. Shankar R, H. G. *Biomaterials Science: An introduction to materials in medicine.* New York: Academic Press; 1996.
112. Van De Water L, Varney S, Tomasek JJ. Mechanoregulation of the Myofibroblast in Wound Contraction, Scarring, and Fibrosis: Opportunities for New Therapeutic Intervention. *Advances in wound care.* 2013. **2**(4):p.122-141.
113. Rinkevich Y, Walmsley GG, Hu MS, et al. Skin fibrosis. Identification and isolation of a dermal lineage with intrinsic fibrogenic potential. *Science.* 2015. **348**(6232): 2151.

114. Hwang K, Sim HB, Huan F, Kim DJ. Myofibroblasts and capsular tissue tension in breast capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 2010. **34**(6): p.716-721.
115. Switalski LM, Patti JM, Butcher W, Gristina AG, Speziale P, Hook M. A collagen receptor on *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with septic arthritis mediates adhesion to cartilage. *Mol Microbiol*. 1993. **7**(1): p.99-107.
116. Kreikemeyer B, Nakata M, Oehmcke S, Gschwendtner C, Normann J, Podbielski A. *Streptococcus pyogenes* collagen type I-binding Cpa surface protein. Expression profile, binding characteristics, biological functions, and potential clinical impact. *J Biol Chem*. 2005. **280**(39): p. 33228-33239.
117. Menzies BE. The role of fibronectin binding proteins in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2003. **16**(3): p.225-229.
118. Talay SR, Valentin-Weigand P, Jerlstrom PG, Timmis KNChhatwal GS. Fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes*: sequence of the binding domain involved in adherence of streptococci to epithelial cells. *Infect Immun*. 1992. **60**(9): p.3837-3844.
119. Wu L, Estrada O, Zaborina O, et al. Recognition of host immune activation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 2005. **309**(5735): p.774-777.
120. Tateda K, Ishii Y, Horikawa M, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-3-oxododecanoyl homoserine lactone accelerates apoptosis in macrophages and neutrophils. *Infect Immun*. 2003. **71**(10): p.5785-5793.
121. Leid JG, Willson CJ, Shirtliff ME, Hassett DJ, Parsek MRJeffers AK. The exopolysaccharide alginate protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria from IFN- gamma-mediated macrophage killing. *Journal of immunology*. 2005. **175**(11): p.7512-7518.

122. Kossovsky N, Heggers JP, Parsons RW, Robson MC. Acceleration of capsule formation around silicone implants by infection in a guinea pig model. *Plast Reconstr Surg.* 1984. **73**(1): p.91-98.
123. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2010. **126**(3): p.835-842.
124. Oliva A, Nguyen BL, Mascellino MT, et al. Sonication of explanted cardiac implants improves microbial detection in cardiac device infections. *J Clin Microbiol.* 2013. **51**(2): p.496-502.
125. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007. **357**(7): p.654-663.
126. Mason PK, Dimarco JP, Ferguson JD, et al. Sonication of explanted cardiac rhythm management devices for the diagnosis of pocket infections and asymptomatic bacterial colonization. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011. **34**(2): p.143-149.
127. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* 1999. **37**(10): p.3281-3290.
128. Adams WP. The process of breast augmentation: 4 sequential steps to optimizing outcomes for patients. Accepted PRS 2008.
129. Adams WP Jr, Conner WC, Barton FE Jr, et al. Optimizing breast pocket irrigation: an in vitro study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg.* 2000. **105**:334.
130. Adams WP Jr, Conner WC, Barton FE Jr, et al. Optimizing breast-pocket irrigation: the post-Betadine era. *Plast Reconstr Surg.* 2001. **107**:1596.
131. Gylbert L, Asplund O, Berggren A, et al. Preoperative antibiotics and capsular contracture in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1990. **86**:260.

132. Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, et al. for the Style 410 US Core Clinical Study Group. Style 410 highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. *Plast Reconstr Surg.* 2007. **120**:40S.
133. Danino AM, Basmacioglu P, Saito S, et al. Comparison of the capsular response to the Biocell RTV and Mentor 1600 Siltex breast implant surface texturing: a scanning electron microscopic study. *Plast Reconstr Surg.* 2001. **108**:2047.
134. Pollock H. Breast capsular contracture: a retrospective study of textured versus smooth silicone implants. *Plast Reconstr Surg.* 1993. **91**:404.
135. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg.* 2006. **117**:2182.
136. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, et al. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2006. **117**:757.
137. Malata CM, Varma S, Scott M, et al. Silicone breast implant rupture: common/serious complication? *Med Prog Technol.* 1994. **20**:251.
138. Chang L, Caldwell E, Reading G, et al. A comparison of conventional and low-bleed implants in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1992. **89**:79.
139. Henriksen TF, Fryzek JP, Holmich LR, et al. Surgical intervention and capsular contracture after breast augmentation: a prospective study of risk factors. *Ann Plast Surg.* 2005. **54**:343.
140. Tebbetts JB, Adams WP. Five critical decisions in breast augmentation using five measurements in 5 minutes: the high five decision support process. *Plast Reconstr Surg.* 2005. **116**:35S.
141. Hipps CJ, Raju R, Straith RE. Influence of some operative and postoperative factors on capsular contracture around breast prostheses. *Plast Reconstr Surg.* 1978. **61**:384.

142. Araco A, Gravante G, Araco F, et al. Infections of breast implants in aesthetic breast augmentations: a single-center review of 3, 002 patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2007. **31**:325.
143. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg.* 2008. **32**:303.
144. Wiener TC. The role of Betadine irrigation in breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2007. **119**:12.
145. Scuderi N, Mazzocchi M, Fioramonti P, et al. The effects of zafirlukast on capsular contracture: preliminary report. *Aesthetic Plast Surg.* 2006. **30**:513.
146. Scuderi N, Mazzocchi M, Rubino C. Effects of zafirlukast on capsular contracture: controlled study measuring the mammary compliance. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007. **20**:577.
147. Lai XZ, Feng Y, Pollard J, Chin JN, Rybak MJ, Bucki R, Epand RF, Epand RM, Savage PB. Ceragenins: cholic acid-based mimics of antimicrobial peptides. *Acc Chem Res.* 2008 . **10**: p.1233-40.
148. Savage PB, Li C, Taotafa U, Ding B, Guan Q. Antibacterial properties of cationic steroid antibiotics. *FEMS Lett.* 2002. **217**: p.1-7.
149. Savage PB. Cationic steroid antibiotics. *Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents.* 2002. **3**: p.293-304.
150. Savage PB. Design, synthesis and characterization of cationic peptide and steroid antibiotics. *Eur. J. Org. Chem.* 2002.p.759-768.
151. Li C, Peters AS, Meredith EL, Allman GH, Savage PB. Design and synthesis of potent sensitizers of Gram-negative bacteria based on a cholic acid scaffolding. *J. Am. Chem. Soc.* 1998. **120**: p.2961-2962.
152. Dao A, Mills RJ, Kamble S, Savage PB, Little DG, Schindeler A. The application of ceragenins to orthopedic surgery and medicine. *J Orthop Res.* 2020 .**38** (9): p.1883-1894.
153. Epand RM, Epand RF, Savage PB. Ceragenins (cationic steroid compounds), a novel class of antimicrobial agents. *Drug news & perspectives* . 2008 .**21**: p.307-311.

154. Durnas B, Piktel E, Watek M, et al. Anaerobic bacteria growth in the presence of cathelicidin LL-37 and selected ceragenins delivered as magnetic nanoparticles cargo. *BMC microbiology*.2017. **17**:167.
155. Pollard JE, Snarr J, Chaudhary V, et al. In vitro evaluation of the potential for resistance development to ceragenin CSA-13. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012. **67**: p.2665-2672.
156. Piktel E, Prokop I, Wnorowska U, et al. Ceragenin CSA-13 as free molecules and attached to magnetic nanoparticle surfaces induce caspase-dependent apoptosis in human breast cancer cells via disruption of cell oxidative balance. *Oncotarget*.2018. **9**: p.21904-21920.
157. Boelch SP, Rueckl K, Fuchs C, et al. Comparison of Elution Characteristics and Compressive Strength of Biantibiotic-Loaded PMMA Bone Cement for Spacers: Copal (R) Spacem with Gentamicin and Vancomycin versus Palacos (R) R+G with Vancomycin. *BioMed research international*. 2018:4323518.
158. Hashemi MM, Rovig J, Bateman J, et al. Preclinical testing of a broadspectrum antimicrobial endotracheal tube coated with an innate immune synthetic mimic. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018. **73**: p.143-150.
159. Gu X, Jennings JD, Snarr J, et al. Optimization of ceragenins for prevention of bacterial colonization of hydrogel contact lenses. *Investigative ophthalmology & visual science*.2013. **54**: p.6217-6223.
160. Cosmetic Surgery National Data Bank: Statistics . *Aesthet Surg J*. 2014. **34** (1 suppl): p.1-22.
161. Bergmann PA et al., The effect of a bacterial contamination on the formation of capsular contracture with polyurethane breast implants in comparison with textured silicone implants: an animal study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014. **67**(10): p.1364-70.

162. Sinclair KD, Pham TX, Williams DL, Farnsworth RW, Loc-Carrillo CM, Bloebaum RD. Model development for determining the efficacy of a combination coating for the prevention of perioperative device related infections: a pilot study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2013 .**101** (7): p.1143-53.
163. Mills RJ, Boyling A, Cheng TL, Peacock L, Savage PB, Tägil M, Little DG, Schindeler A. CSA-90 reduces periprosthetic joint infection in a novel rat model challenged with local and systemic *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res*. 2020. **38**(9): p.2065-2073.
164. Alfano C, Mazzocchi M, Scuderi N. Mammary compliance: An objective measurement of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 2004. **28**: p.75-79.
165. Manav S, Ayhan MS, Deniz E, Özkoçer E, Elmas Ç, Yalinay M, Şahin E. Capsular contracture around silicone miniimplants following bacterial contamination: an in vivo comparative experimental study between textured and polyurethane implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020.**73** (9): p.1747-1757.
166. Jansen JA, Dhert WJ, van der Waerden JP, von Recum AF. Semi-quantitative and qualitative histologic analysis method for the evaluation of implant biocompatibility. *J Invest Surg*. 1994. **7** (2): p.123-34.
167. Vo TN, Ekenseair AK, Spicer PP, Watson BM, Tzouanas SN, Roh TT, Mikos AG. In vitro and in vivo evaluation of self-mineralization and biocompatibility of injectable, dual-gelling hydrogels for bone tissue engineering. *J Control Release*. 2015 .**10**;205: p.25-34.
168. Vo TN, Shah SR, Lu S, Tatara AM, Lee EJ, Roh TT, Tabata Y, Mikos AG. Injectable dual-gelling cell-laden composite hydrogels for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2016. **83**: p.1-11.
169. Baker JE, Seitz AP, Boudreau RM, Skinner MJ, Beydoun A, Kaval N, Caldwell CC, Gulbins E, Edwards MJ, Gobble RM. Doxycycline-Coated Silicone Breast Implants Reduce Acute Surgical-Site Infection and Inflammation. *Plast Reconstr Surg*. 2020. **146**(5): p.1029-1041.

170. Saha S, Savage PB, Bal M. Enhancement of the efficacy of erythromycin in multiple antibiotic-resistant gram-negative bacterial pathogens. J Appl Microbiol. 2008. **105**(3): p.822-8.





T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(MÜ-HADYEK)

PROJE ONAY FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	2020.12.02	ÇALIŞMA:
	PROJE ADI	Sıçanlarda Ceragenin Hidrojelle Sarımsık Silikon İmplant Kullanımının Kapsül Kontraktürü Gelişimi Biyofilm Oluşumuna Etkilerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması	
	YÜRÜTÜCÜ	Dr. Öğr. Üye Tolga AKSAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	MÜDEHAM	
	DESTEKLEYİCİ	-	
KARAR BİLGİLERİ	TOPLANTI TARİHİ: 24.12.2020 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma amaçlı başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesi UYGUN olarak karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurulu'na bildirilerek eğitim onayının yenilenmesi gerekmektedir.		
ETİK KURULU BİLGİLERİ:			
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.		
ETİK KURUL ÜYELERİ			
AD SOYAD		TOPLANTIYA KATILIM DURUMU	İMZA
Prof. Dr. Ahmet Zafer ÖZTEK		+	
Prof. Dr. Hüseyin Refik BURGUT		+	
Doç. Dr. David Terence THOMAS		-	
Prof. Dr. Barış ÇAKIR		+	
Doç. Dr. Mustafa Erinc SİTAR		+	
Doç. Dr. Pınar Buket DEMİREL		-	
Doç. Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL		+	
Dr. Öğr. Üyesi Elif TEKİN İŞLEREL		+	
Dr. Öğr. Üyesi Yaprak DÖNMEZ ÇAKIL		+	
Dr. Öğr. Üyesi Çağrı ÖNER		+	
Veteriner Hekim Barış KANBUROĞLU		+	
Emine KARACA			
Sezgin ACAR		-	