

SİLİKONJEL YAPRAKUYGULAMASININ RAT DERİSİNDE YARA KONTRAKSİYONUNU HIZLANDIRICI KATALİZÖR ETKİSİ

CATALYST EFFECT OF SILICONE GEL SHEET ON WOUND CONTRACTION IN RAT SKIN

Can İmdat Engin

Serbest Hekim

ÖZET

Silikon implantlar plastik cerrahide gerek estetik gerek rekonstrüktif amaçlı olarak sıkça kullanılmasına rağmen doku etkileşimleri özellikle de derinin yara iyileşmesine etkisi halen aydınlanmamıştır.

Deney modeli olarak rat sırtında 2x2 cm ölçülerinde tam tabaka deri defekti oluşturuldu. Yara, iyileşme tamamlanmaya kadar deney grubunda silikon jel yaprak ile kontrol grubunda ise sadece gazlı bez ile kapalı tutuldu. Yara yüzey alan ölçümleri ve granülasyon dokusunun histolojik, bakteriyolojik ve biyokimyasal değerlendirmeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Deney grubundaki yaralarının %60'ı ikinci haftanın sonunda kapanırken, ortalama yara kapanma süresi kontrol grubuna göre daima daha kısa olarak bulundu ($p < 0.05$). Histolojik bulgu ve doku hidroksiprolin seviyeleri arasında farklılık saptanmadı.

Her ne kadar bu çalışma, silikonun yara iyileşmesindeki rolünü açıklamak için yeterli olmasa da elde edilen sonuçlar, açık yaraya silikon jel yaprak uygulamasının kontraksiyonu hızlandırıcı etkisi olduğunu göstermiştir.

ABSTRACT

Although silicone implants with an aesthetic or reconstructive aim are favored in plastic surgery, tissue interactions of silicone, especially in the healing of skin wounds, are not yet clear.

A 2x2 cm full thickness skin defect was created on rat dorsal area. While a silicone gel sheet was put on the wound constantly until complete healing in the experimental group, wounds were covered only with gauze dressing in the control group. Histological, bacteriologic and biochemical studies of granulation tissue and wound surface area measurements were assessed and statistically compared.

Most of the wounds (60%) closed at the end of the second week and average complete closure time was always shorter in the experimental group ($p < 0.05$). Any difference in comparison of histological sections and hydroxyproline levels could be found.

Although this study is not enough to clarify the role of silicone on wound healing, the results have shown that the silicone gel sheet has a catalytic effect on open wound as quick contraction.

GİRİŞ

Günümüz tıbbında silikon içeren malzemelerin kullanımı oldukça yaygındır. Estetik ve rekonstrüktif cerrahiden başka hemen hemen bütün diğer cerrahi disiplinler de silikonu değişik formlar da kullanmaktadır. (kalp pilleri, penil implantlar, eklem protezleri, kulak zarı tüpleri, göz içi lensler, ventriküler peritoneal şantlar vb.). Meme implantları, plastik cerrahi de en sık kullanılan silikon formu olmakla beraber keloid ve hipertrofik skarın topikal tedavisinde kullanılan silikon jel yaprak da son yıllarda fazlaca kullanılmaya başlanmıştır.

Silikon jel yaprak, 1982 yılından beri hipertrofik skar ve keloid tedavisinde ayrıca kötü skar oluşumunun önlenmesinde kullanılmaktadır.¹ Her ne kadar De Oliveira ve arkadaşları² yaptıkları klinik çalışma-

da keloid veya hipertrofik skarlarda silikon jel yaprak kullanımının silikon olmayan örtülere üstünlüğü olmadığını göstermişlerse de çok daha fazla sayıdaki çalışmalar, topikal silikon yaprak ve krem uygulamasının sonuçlarını tatmin edici olarak bulmuşlardır.³⁻⁸ Mevcut hipertrofik skarların tedavisinde farklı klinik sonuçlar elde edilebilmesine rağmen yeni çalışmalar, silikon jel yaprak kullanımının kötü skar oluşumunu engellediğini göstermektedir.⁹⁻¹¹

Ancak hala bu materyallerin yara iyileşmesi mekanizmasındaki rollerinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada silikon jel yaprak, rat sırtında oluşturulan tam tabaka açık bir yaranın üzerine uygulanarak silikonun yaranın kontraksiyonla iyileşmesine etkisi araştırılmıştır.

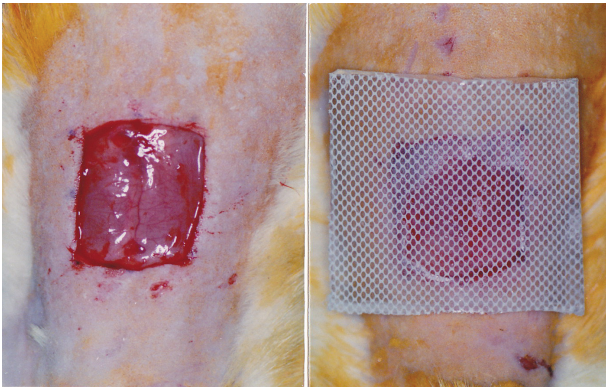
GEREÇ VE YÖNTEM

Wistar tipi, 200-250 gr ağırlığındaki ratlar, 20'şer adet kontrol ve deney grubu olarak ikiye ayrıldı. Yara oluşturulması ve haftalık yara yüzeyi alan ölçümlerinin yapılması Ketamin (30 mg/kg, i.m.) anestezisi altında gerçekleştirildi.

Her iki grupta da tüyü tıraş edilen sırt bölgesinde, panniculus carnosus'u da içeren 2x2 cm ebadında tam tabaka deri defekti oluşturuldu (Şekil 1a). Yara, deney grubunda silikon jel yaprak (Epi-Derm™ gel sheet, Biodermis) ile kapatılırken kontrol grubunda kapatma işlemi için sadece kuru gazlı bez kullanıldı. Her iki grupta da günlük sadece serum fizyolojik kullanılarak yara bakımı ve temizliği yapıldı. Deney grubunda kullanılan silikon jel yaprak yara alanından daha büyük olarak hazırlandı (Şekil 1b).

Bütün denekler için normal laboratuvar koşulları, yeterli beslenme ve serbest su içme olanağı da verilerek sağlandı.

İki grup arasındaki karşılaştırma, yara kontraksiyonunun ölçülmesi ve granülasyon dokusunun histolojik, bakteriyolojik ve biyokimyasal çalışmalarının değerlendirilmesi ile yapıldı.



Şekil 1: Rat sırtında oluşturulan 2x2 cm ebadındaki tam tabaka deri yarası ve yaranın daha büyük ebattaki silikon jel yaprakla kapatılmış hali.

Yara kontraksiyonu, haftalık olarak yara tamamen kapanıncaya kadar yüzey alanının planimetri yöntemi kullanılarak ölçülmesi ile değerlendirildi. Histolojik değerlendirme için postoperatif 3., 5. ve 10. günlerde granülasyon dokusunun merkezinden 5 x 2 mm elipsoit örnekler alındı. Hematoksilen – Eosin ile boyanan örnekler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Biyokimyasal değerlendirme postoperatif 5., 10. ve 15. günlerde yine yaranın merkezindeki granülasyon dokusundan alınan 5x2 mm elipsoit örneklerde hidroksiprolin seviyesinin kantitatif olarak ölçülmesi ile yapıldı.¹² Bakteriyolojik çalışma, granülasyon dokusundan 3., 7. ve 12. günlerde alınan örneklerin kanlı agara ekilmesi ve sonrasında mikroskopik değerlendirilmesi ile yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Her gruptan elde edilen veriler, ortalama yüzey alanı (mm²) ve doku hidroksiprolin seviyesi (mmol/gr – ıslak ağırlık), Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Her iki grupta da bütün yaralar hiçbir lokal enfeksiyon olmaksızın kontraksiyonla tamamen iyileşti. Kontrol grubunda yara, yaklaşık 4 haftada tamamen kapandı. Her ne kadar kapanma süresi deney grubundaki bütün denekler için benzer olmasa da, bu süre daima kontrol grubundakilerden daha kısa olarak tespit edildi. Ratların 12/20 sinde (%60) yaralar ikinci haftanın sonunda kapanırken, 8 rat'ın yaraları ise üçüncü haftanın sonunda kapandı (%40).

Ortalama yüzey alanları karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark bütün haftalar için anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu durum özellikle ikinci ve üçüncü haftalar sonunda çok daha belirgindi (Tablo I).

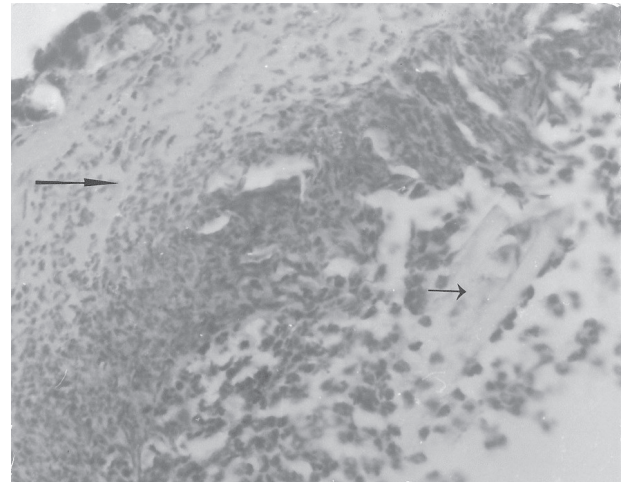
Histolojik kesitlerde, her iki grupta da normal granülasyon dokusu bulguları olan nonspesifik inflamasyon reaksiyonu ve neovaskülarizasyon bulguları saptandı. Deney grubunun sadece 10. güne ait kesitlerinde çok çekirdekli lökositlerce sarılmış bir kaç silikon partikülü saptandı (Şekil 2).

Granülasyon dokusundaki hidroksiprolin seviyeleri her iki grupta benzer seviyede olup istatistik-

Tablo I Yara Yüzey Alanlarının Karşılaştırılması (ort ± ss mm²)

Süre	Kontrol	Deney	p değeri
1. hafta	177.65 ± 26.60	140.75 ± 14.40	$p (<= 78) = 0,0003$
2. hafta	68.50 ± 28.80	16.90 ± 12.20	$p (<= 34) = 0,0000$
3. hafta	26.40 ± 24.50	0.4 ± 0,0	$p (<= 0) = 0,0000$

* $p < 0.05$ ise anlamlı



Şekil 2: MNL ve yeni vasküler yapılarla karakterize granülasyon dokusu (büyük kalın ok) ve PNL'lerle sarılmış bir silikon partikülü (küçük ince ok). (H-E. x100)

TABLO II: Hidroksiprolin Düzeylerinin Karşılaştırılması

(mmol / gr – ıslak ağırlık)

Süre	Kontrol	Deney	p değeri
5. gün	55.94 ± 10.195	44.90 ± 14.076	p= 0.333
10. gün	38.39 ± 9.889	33.06 ± 13.368	p= 0.243
15. gün	27.03 ± 5.194	34.87 ± 19.182	p= 0.089

* p < 0.05 ise anlamlı

sel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo II).

İki grupta da aynı non-patojen bakteriyolojik ajanlar (*Acinetobacter* ve koagülaz negatif *S. aureus*) tespit edildi.

TARTIŞMA

Hipertrofik skar ve keloid tedavisi konusunda gerek uygun bir deney modelinin olmaması gerek araştırılan skarların yaş, lokalizasyon ve hasta yapılarının farklı olması gibi nedenlerden dolayı bugün için hala genel bir görüş ortaya koymak mümkün olamamıştır. Açıklanabilmiş deneysel delillerin azlığına rağmen, keloid ve hipertrofik skarın medikal tedavisinde silikon jel yaprak uygulamasının sonuçları diğer bilinen yöntemlere göre daha tatmin edicidir. ¹

Etki mekanizmasının neler olabileceğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Quinn ve arkadaşları tedavinin başarısı ile silikon örtünün kimyasal veya fiziksel özellikleri arasında herhangi bir ilişki bulmayı başaramamışlar. ^{13,14} Ancak, bu klinik etkiye silikon jel yapraktan devamlı olarak salınan, düşük molekül ağırlıklı silikon yağının neden olabileceği sonucuna vardılar. Quinn'in bu sonucuna karşı olarak, Sawada ve Sone silikon krem/kapatıcı örtü tekniğinin tedavi edici etkisinin hidrasyon (terleme) ve kapatma (oklüzyon) sağlamasından dolayı olabileceğini bunun içinde silikonun gerekli olmadığını söylediler. ¹⁵

Hirshowitz ve arkadaşları, silikonla temas eden giysilerin devamlı sürtünmesinin sonucu olarak silikon yaprağın statik bir elektriksel alan ortaya çıkardığı ve bu elektriği de skar dokusuna ilettiğini ortaya attılar. ¹⁶ Elektrik uyarımının keloid ve hipertrofik skarda belirgin olarak artmış olan mast hücrelerinin sayısını azalttığı gösterilmiştir. ¹⁷ Weiss ve arkadaşları da elektrik uyarımının hipertrofik skar oluşumunu azaltabileceğini bildirmişlerdir. ¹⁸

Kapsüller kontraktür etiolojisinde silikonun rolünün açıklamak için sorunlu memeden alınan örneklerde histolojik araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların çoğu, sert ve kasılan fibrotik çevre dokunun, elastomer çeperden sızan silikon partiküllerin fagositik bir cevaba ve bununda bazı durumlarda dokunun kontraksiyonuna neden olmasından kaynaklandığı şeklinde açıklama getirmektedirler. 19, 20 Goldwyn, silikon meme protezlerinin etrafındaki skar dokusunun yabancı cisim reaksiyonu

yapısında olduğunu vurgulamıştır. ²¹ Thomsen ve arkadaşları, kapsül dokusundaki makrofaj hücrelerinin, ki bu hücreler damlacıklar olarak adlandırılırlar, sayısının silikon konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğunu çünkü damlacıkların silikon içerdiklerini göstermişlerdir. Bunun sonucunda da fibroblast sayısı ile silikon konsantrasyonu arasındaki pozitif ilişkinin silikonun fibrojenik bir ajan olduğunu gösterdiğini düşünmüşlerdir. ²²

Bu çalışma, bir açık yaranın silikon jel yaprakla kapatıldığı zaman oluşacakların gözlenmesi ve bu gelişmelerin laboratuvar bulgularının tespit edilmesi üzerine kurulmuştur. Silikon jel yaprağın kullanıldığı deney grubundaki yaraların çok daha hızlı kapandığı çok belirgin olarak gözlemlendi. Bu gözlenen sonuç kalitatif ve kantitatif yöntemler kullanılarak araştırıldı. Kantitatif olarak deney grubunda kontraksiyonla iyileşmenin daha hızlı olduğu saptanmakla birlikte granülasyon dokusundaki biyokimyasal yapı ile silikon jel yaprak kullanılması arasında bir korelasyon bulunamadı. Hidroksiprolin seviyeleri her iki grupta da benzer bulundu. Kalitatif olarak ise ışık mikroskopisi ile değerlendirilen tüm histolojik kesitlerde travmaya non spesifik inflamatuvar cevap bulguları olan çok ve tek çekirdekli lökositlerde artış ile neovaskülarizasyon daima görüldü. Önemli bir farklılık olarak deney grubundaki kesitlerde, çok çekirdekli lökositlerce çevrelenmiş silikon partikülleri tespit edildi. Kontraktür kapsülünün yapısında bulunan damlacık hücreleri (droplets) ve kollajenöz oluşumlar bizim kesitlerimizde tespit edilmedi. Ancak bu tip morfolojik bulguların silikonun çok uzun süreli kullanımlarında ortaya çıktığı unutulmamalıdır.

Silikon jel yaprağın yara kontraksiyonundaki bu hızlandırıcı etkisini açıklayabilecek bazı kuramlar düşünülebilir: Birincisi, bu çalışmadaki histolojik kesitlerde de gösterilen, jel yapraktan devamlı olarak salınan silikon yağ parçacıklarının direkt olarak kontraksiyonu hızlandırıcı etkisi olabilir. Zira bu parçacıkların histolojik olarak tespit edildikleri 10. günde yara yüzey alanları ölçümlerinin de belirgin olarak azaldığı çalışmamızdaki sonuçlardan çıkmaktadır. Bu sebeptendir ki silikon-yağ parçacıklarının granülasyon dokusundaki kontraktil myofibroblast hücrelerini daha fazla uyaracak katalizör bir etki gösterip kontraksiyonu hızlandırmış olabileceğini düşünmekteyiz.

İkinci olarak, silikon jel yaprak kendisi ile yara yüzeyi arasında bir elektrik alan oluşturabilir. Bu elektriksel değişiklikler iyileşmeyi hızlandırır. Vodovnik ve Karba ²³ ile Stefanovska ve ark. ²⁴ yaptıkları çok geniş derlemelerinde elektrik ve elektromanyetik alanların kronik yara tedavisindeki önemini vurgulamışlardır. Stromberg de yaptığı deneysel çalışmasında elektrik akımları ile yara kontraksiyonunun artırılabilirliğini göstermiştir. ²⁵

SONUÇ

Bu çalışmada silikon jel yaprak ile kapatılan açık yaranın daha kısa sürede kapandığı deneysel olarak gösterilmiştir. Elde edilen bu sonuç, silikon jel yaprağın yara iyileşmesindeki yerinin araştırılması için yapılacak daha kapsamlı çalışmaları stimüle edecek şekildedir. Yeni çalışmalar ışığında belki farklı form ve uygulama biçimleri ile silikon jel yaprak uygulamasının kronik açık yara tedavisinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Araştırma Laboratuvarındaki deneylerin gerçekleştirilmesine ve doku örneklerinin değerlendirilmesine yardımcı olan Dr. Reha Yavuzer (Plastik Cerrahi), Dr. Ayşe Dursun (Patoloji) ve Dr. Ferruh İşman'a (Biyokimya) sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Can İmdat ENGİN

Beyazgül Sitesi B/4 Çayyolu 06530 Ankara

E-posta: canimdat@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 : 1024-1031.
- De Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA et al. Silicone versus non-silicone gel dressing: A controlled trial. *Dermatol Surg* 2001; 27: 721-726.
- Perkins K, Bruce Davey R, Wallis KA. Silicone gel: A new treatment for burn scars and contractures. *Burns* 1982; 9 : 201-204.
- Perkins K, Bruce Davey R, Wallis KA. Current materials and techniques used in a burn scar management programme. *Burns* 1987; 13 : 406-410.
- Ohmori S. Effectiveness of silastic sheet coverage in the treatment of scar keloid (Hypertrophic scar). *Aesth Plast Surg* 1988; 12 : 95-99.
- Mercer NSG. Silicone gel in the treatment of keloid scars. *Br J Plast Surg* 1989; 42 : 83-87.
- Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA. Topical silicone gel: A new treatment for hypertrophic scars. *Surgery* 1989; 106 (4) : 781-787.
- Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA. Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar. *Arch Surg* 1991; 126 : 499-504.
- Fulton JE. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg* 1995; 21: 947-951.
- Widgerow AD, Chait LA, Stals R, Stals PJ. New innovations in scar management. *Aesthetic Plast Surg* 2000; 24: 227-234.
- Gold MH, Foster TD, Advir MA et al. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. *Dermatol Surg* 2001; 27: 641-644.
- Jamal IS, Finelli VN, Que Hee SS. A simple method to determine nanogram levels of 4-Hydroxyproline in biological tissues. *Anal Biochem* 1981; 112 : 70-75.
- Quinn KJ, Evans JH, Courtney JM, et al. Non-pressure treatment of hypertrophic scars. *Burns* 1985; 12: 102108.
- Quinn KJ. Silicone gel in scar treatment. *Burns* 1987; 13 Suppl: 33-40.
- Sawada Y, Sone K. Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids. *Br J Plast Surg* 1992; 45 : 599-603.
- Hirshowitz B, Ullmann Y, Har-Shai Y, et al. Silicone occlusive sheeting (SOS) in the management of hypertrophic and keloid scarring, including the possible mode of action of silicone, by static electricity. *Eur J Plast Surg* 1993; 16 : 5-9.
- Kischer CW, Bunce H, Shetlar MR. Mast cell analyses in hypertrophic scars, hypertrophic scars treated with pressure and mature scars. *J Invest Dermatol* 1978; 70 : 355-357.
- Weiss DS, Eaglstein WH, Falanga V. Exogenous electric current can reduce the formation of hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15 : 1272-1275.
- Gayou RM. A histological comparison of contracted and non-contracted capsules around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63 : 700-707.
- Ginsbach G, Busch LC, Kühnel W. The nature of the collagenous capsules around breast implants. Light and electron microscopic investigations. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64 : 456-464.
- Goldwyn R.M. Breast reconstruction after mastectomy. *N Engl J Med* 1987; 317 : 1711-1714.
- Thomsen J, Christensen L, Nielsen M, et al. Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85 : 38-41.
- Vodovnik L, Karba R. Treatment of chronic wounds by means of electric and electromagnetic fields. Part I Literature Review. *Med& Biol Eng & Comput* 1992; 30 : 257-266.
- Stefanovska A, Vodovnik L, Benko H, Turk R. Treatment of chronic wounds by means of electric and electromagnetic fields. Part 2 The value of FES parameters for pressure sore treatment. *Med & Biol Eng & Comput* 1993; 31 : 213-220.
- Stromberg BV. Effects of electrical currents on wound contraction. *Ann Plast Surg* 1988; 21 : 121-123.