

HYALURONİK ASİDİN SIÇAN MODELİNDE KAPSÜL KONTRAKTÜRÜ GELİŞİMİNDE ETKİSİ

EFFECTS OF HYALURONIC ACID ON CAPSULAR CONTRACTURE IN RAT MODEL

Serdar Toksoy, Mehmet İlker Bilgiç, Hüseyin Karanfil, Mithat Akan, Tayfun Aköz

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Kapsül kontraktürü protez kullanılarak yapılan estetik ve rekonstrüktif meme cerrahisinde en can sıkıcı komplikasyondur. Literatürde kapsül kontraktürünü azaltmaya yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Kullanılan cerrahi teknik, erken komplikasyonlar, kullanılan protezin yüzey özelliğine dikkat çekilmiştir, ancak kapsül kontraktürü gelişiminin nedeni tam olarak gösterilememiştir.

Siçan modelinde yapılan bu çalışmada silikon jel yaprak şeklinde hazırlanan mini implantlar kullanıldı. Deney grubunda kapsül kontraktürünü azaltmak amacıyla hyaluronik asit kullanıldı. Sekiz hafta sonunda implantlar çıkarıldı ve elde edilen kapsüller incelendi. Deney ve kontrol gruplarında kapsül kalınlıkları ölçüldü ve histolojik inceleme yapıldı.

İki grup arasında kapsül kontraktürü açısından fark olup olmadığı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Beklenildiğinin aksine hyaluronik asit kullanılan deney grubunda, kapsül kontraktürü kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Bu çalışmada hyaluronik asit kullanımı siçan silikon implantlarında lokal kullanılarak kapsül kontraktürü gelişimini engellememiştir.

ABSTRACT

Capsule contracture is the most annoying complication of the breast operations which are carried out by using breast implants. There are many reported studies to lessen capsule contracture. The surgical technique, early complications and the surface properties of the implants have been blamed; however the etiology of capsule contracture is still not clear. In this study of rat models, mini implants of silicone sheet were used.

Hyaluronic acid was used to lessen the capsule contracture in the study group. After eight weeks the implants were extracted and the capsules were examined. Capsule thickness were determined and histological examinations were done in both the experimental and the control groups.

The difference between the two groups for capsule contracture was determined statistically and found to be similar, unexpectedly. As a result, using hyaluronic acid around silicone implants locally did not prevent capsule contracture in rats.

GİRİŞ

Kapsül kontraktürü, implant kullanılarak yapılan meme cerrahilerinde en sık görülen ve en istenmeyen komplikasyondur. Kapsül kontraktürünün nedeni ve tedavisi henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda implantın yüzey özelliklerine, kullanılan cerrahi tekniğe ve oluşan diğer erken komplikasyonlara dikkat çekilmiştir.¹

Literatürde, düz yüzeyli ve pürüklü yüzeyli implantların etrafında oluşan kapsül karakterleri arasındaki farkları belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Mikroskopik ve makroskopik kesitlerde pürüklü yüzeyli implantların etrafında artmış hücrelerle birlikte daha kalın bir kapsül olduğu gösterilmiştir.^{2,3} Ancak diğer raporlar bu sonuçların aksine bilgi vermektedir.^{4,5}

Histolojik olarak insan meme kapsüller doku-

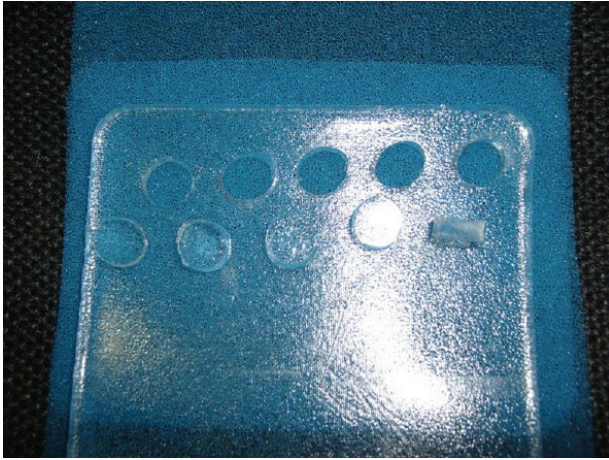
su fibrosit ve histiyositlerden oluşan bir iç tabaka, bunun etrafında paralel kollajen bantlardan oluşan orta tabaka ve en dışta ise daha vasküler gevşek konnektif doku içeren dış tabakadan oluşur. Klinik olarak kapsüller kalınlığının derecesiyle kapsüller kontraktürün ciddiyeti ilişkilidir ancak bazı çalışmalarda kontaminasyon, kalınlık ve klinik kontraktür arasında ilişki olmadığı savunulmuştur. Kapsüller kontraktürün gerçek sebebinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle etkili bir korunma ve tedavi geliştirilememiştir.⁶ Hyaluronik asit konnektif dokunun ana maddesini yapan glikozaminoglikanlardan biridir. Hyaluronik asidin, yeni damar oluşumunda; tümör gelişimi, farklılaşması ve metastazında; immün ve inflamatuvar olayların pek çoğunda rolü gösterilmiştir.⁷ Yüksek konsantrasyonda hyaluronik asit içeren fetal dokuda skar oluşmadan hızlı yara iyileşmesi gözlenmektedir. Hyaluronik asit zayıf negatif yüklü olduğu için, kollajenin içindeki pozitif yüklü aminoasitlerle sağ-

lam iyonik bağ oluşturma ihtimali düşüktür. Fetal dokudaki yüksek hyaluronik asit seviyesi nedeniyle skar dokusunda bulunan sıkı kollajen yerine dağılık organize kollajen depolanmasına neden olur.⁸

Bu çalışmanın amacı, sıçan modelinde hyaluronik asidin kapsül kontraktürü gelişimini önlemede olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

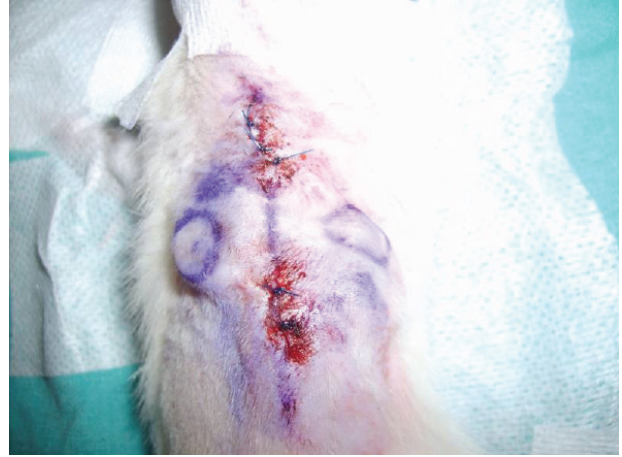
Silikon gel yaprak kullanılarak 1 cm çaplı 0,5 cm kalınlıkta mini implantlar hazırlandı ve otoklavda sterilize edildi (Şekil 1). Çalışmada 8 sıçan kullanıldı. Sıçanların sırt bölgesinin her iki tarafında cilt ve yağ dokusunun altında ayrı cepler ayrı insizyonlarla girilerek oluşturuldu (Şekil 2). Deney tarafında kullanılacak hyaluronik asidin cepler arasında geçişini engellemek amacıyla ayrı diseksiyon planları kullanıldı (Şekil 3). Her sıçanın sol tarafı kontrol grubu, sağ tarafı ise deney grubu olarak belirlendi. Anesteziden hemen sonra antibiyoterapi uygulandı. Deney grubunda hazırlanan cep içine implant yerleştirilmeden önce 0,2 cc hyaluronik asit verildi. Her iki tarafa da mini implantlar yerleştirildikten sonra ciltaltı 4/0 vicryl ile, cilt 4/0 prolene ile sütüre edildi (Şekil 4). Hayvanlar tek olarak ayrı kafeslerde 8 hafta yaşatıldı. Sekiz hafta sonunda sıçanların yaşamına son verildi. İn-



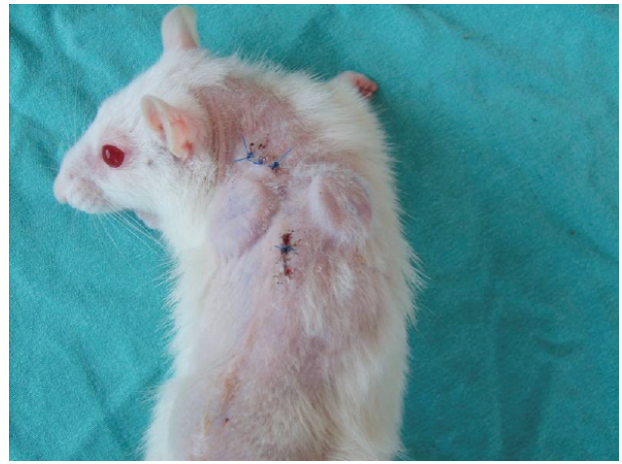
Şekil 1: Silikon jel - yapraktan hazırlanan mini implantlar.



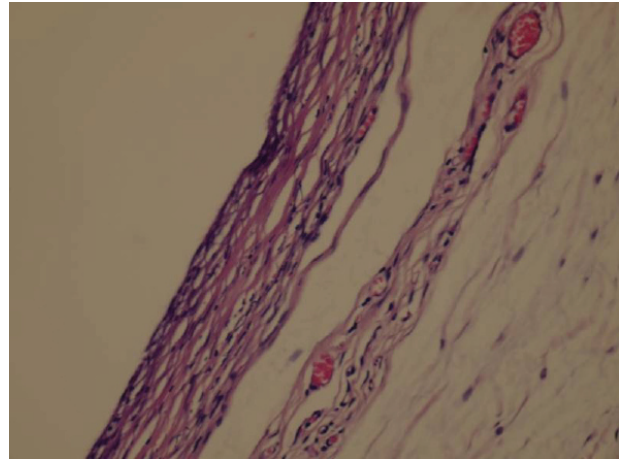
Şekil 2: Sıçan sırtında planlanan insizyonlar.



Şekil 3: Farklı diseksiyon alanlarına yerleştirilen silikon implantlar.



Şekil 4: Implantların geç postoperatif görüntüsü.



Şekil 5: Hematoksilen / Eosin boyaması ile x40 büyütmede kapsül görüntüsü.

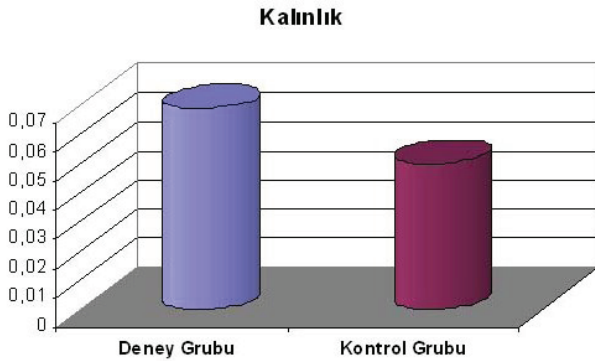
sizyon skarlarından girilerek kapsül ve implant en-blok olarak zarar görmeden çıkarıldı. Kapsül örnekleri %10 formolde saklanarak histolojik inceleme ve kalınlık ölçümü için patoloji laboratuvarına gönderildi. Standart Hematoksilen- Eosin boyaması yapıldı, 40 büyütmede mikroskop altında incelendi. İncelmeler tek patolog tarafından grup farkı bilinmeksizin yapıldı. Deney grubu ve kontrol grubu arasındaki histolojik farklar araştırıldı (Şekil 5).

SONUÇLAR

Kapsüller çıkarıldıktan sonra öncelikle makroskobik olarak incelendi ve her iki grupta da kapsüllerin şeffaf ve ince olduğu, gruplar arasında makroskobik olarak fark olmadığı gözlemlendi. Histolojik incelemede, fibröz kalınlık, inflamasyon derecesi (lenfosit, histiyosit ve eozinofillerin varlığı), sinoviyal hücre metaplazisi ve vaskülarite parametreleri kullanıldı. İnflamasyon derecesi deney grubunda hafif, kontrol grubunda hafif-orta olarak değerlendirildi. Vaskülaritenin her iki grupta da hafif olarak geliştiği gözlemlendi. Sinoviyal hücre metaplazisine her iki grupta da rastlanmadı. İki grup arasında bu üç parametreye göre farklılık olmadığı gözlemlendi. Fibröz kalınlık deney grubunda 0,04– 0,08 mm arasında, kontrol grubunda 0,03 – 0,08 mm arasında ölçüldü. Kapsül kalınlıkları arasında yapılan istatistiksel çalışmada farklılık olmadığı gözlemlendi. (Mann Whitney-U Testi $p<0,05$) (Tablo 1-2)

Parametreler	Deney Grubu	Kontrol Grubu
Fibröz Kalınlık	0,04 mm-0,08mm	0,03mm-0,08 mm
İnflamasyon	Hafif	Hafif - Orta
Sinoviyal Hücre Metaplazisi	Yok	Yok
Vaskülarite	Hafif	Hafif

Tablo 1: Deney ve kontrol gruplarında elde edilen ölçümler



Tablo 2: Ortalama kapsül kalınlıklarının deney ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

TARTIŞMA

Kapsül kontraktürü meme implantı uygulaması sonrası en sık komplikasyondur ve görülme insidansı %0,6-50 arasında değişmektedir.^{9,10} Klinik olarak şiddeti değişik dereceldedir ve Baker sınıflamasıyla değerlendirilir. Meme büyüme yapılan hastalarda az sıklıkta, revizyon cerrahisi yapılan hastalarda daha sık ve implant kullanılarak meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda en sık olarak gözlenmektedir.

Kapsül kontraktürü gelişiminde etken olarak kullanılan cerrahi teknik, direnler, enfeksiyon ve hematoma oluşması sayılabilir. Yerleştirilen implantın çevre dokulara kronik etkisi de kontraktür gelişiminde suçlanmıştır.

Yapay eklemlerin kullanılması, kalp kapakları, santral venöz kateter portları, meme implantları ve pek çok cerrahi implant protez kullanımında kapsül formasyonu gelişmektedir. Kapsül formasyonunun sonuçları ciddi sağlık sorunlarına ya da kötü estetik sonuçlara sebep olabilir.¹¹ Kapsül kontraktürünün gelişiminde iki teori vardır. Enfeksiyon teorisi Burkhardt ve diğer destekleyiciler tarafından ortaya atılmıştır.¹²⁻¹⁶ Bu teori subklinik bir enfeksiyonun kapsül kontraktürü gelişiminde etkili olduğunu savunmaktadır. Staphylococcus epidermidis meme ucu sekresyonlarında ve eksize edilen kapsüllerde en fazla izole edilen mikroorganizmadır. Ek olarak silikon implantların etrafında Staphylococcus aureus da izole edilmiştir. Hipertrofik skar teorisinde ise; nonenfeksiyöz etkenler; hematoma, granülom, herediter faktörlerden bahsedilmiştir. Burada yabancı cisim reaksiyonu ya da implant etrafında oluşan hipertrofik skar formasyonu suçlanmaktadır.⁶ Altta yatan mekanizma myofibroblastların kapsül içerisinde aktivasyonudur. Bu da kontraktil elemanların kapsüller kontraktür için gerekli gücü ortaya çıkarmasında önemlidir. Myofibroblastlar aktin ve myozin gibi kontraktil elemanlar içerirler. Myofibroblastlar kapsül içerisinde belirlenmiştir fakat kültürü ve detaylı çalışılması zordur.

Kapsül kontraktürü oluşumunu önlemede literatürde birçok deneysel çalışma bulunmaktadır. Ruiz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tetragliserol dipalmitat kullanarak kapsül oluşumunu stimüle etmişlerdir ve 'transforming growth factor beta 1 inhibitör peptide' (TGF-beta1) kullanarak kapsül kalınlığının azaltılabildiğini göstermişlerdir.¹⁷ William ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada kontraktürü artırıcı ajan olarak fibrin glue kullanmışlardır ve deney grubunda kapsül kalınlıkları daha fazla olarak ölçülmüştür.⁶ Deney ve kontrol grupları arasında basınç-hacim ölçümleri yapmışlardır ve aynı basınçlarda deney grubunda kapsüllerin daha az sıvı ile genişleyebildiğini görmüşlerdir.

Amnion sıvısında yüksek miktarlarda hyaluronik asit ve hyaluronik asit sitümüle edici faktör bulunmaktadır. Hyaluronik asidin hücreyel fonksiyonlar üzerine bilinen etkileri; granulosit, makrofaj ve periferik lenfositlerin göçünde azalma, makrofajların ve granulositlerin fagositik aktivitesinde azalma, periferik lenfositlerin transformasyonunda ve prostoglandin salınımında azalmadır. Hyaluronik asit fibroblastlardan sentezlenen tip 3 kollojen miktarını artırır. Fetal dokuda tip 3 kollojen erişkinine göre daha fazladır. Tip 1/3 oranı kollojen fibrillerin çapını gösterir. Bu oran küçüldükçe fibrillerin çapıda küçülür.¹⁸ Fibroplazi, kollojen depolanması ve neovaskularizasyonu azaltır. Hyaluronik asit seviyesinde azalma olduğunda büyüme faktörlerinin etkisi artar ve erişkin tipi iyileşme görülür. Hyaluronik asitten zengin doku angiogenezisi inhibe ederken, degradasyon ürünleri

ise neovaskularizasyonu stimüle eder.¹⁹ Deneysel çalışmalarda erişkin yarasına hyaluronik asit uygulamasının yara iyileşmesinde skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.²⁰ Bu etkileri nedeniyle hyaluronik asit batin içi operasyonlarda adezyon oluşumunu engellemede, oftalmik cerrahide, artrit tedavisinde, tendon tamiri ve pulley rekonstrüksiyonu sonrası oluşan adezyonları önlemede, kontraktür oluşumunu engellemede klinik olarak kullanılmaktadır.²¹

SONUÇ

Hyaluronik asidin bu etkileri göz önüne alınarak yapılan bu çalışmada hyaluronik asidin lokal kullanımıyla kapsül kontraktürü gelişiminin engellenebileceği düşünülmüştür. Ancak beklenildiğinin aksine hyaluronik asit kullanılan deney grubunda kapsül kalınlığı düşük çıkmamıştır, hatta kontrol grubuna göre bir miktar fazla ölçülmüştür. Burada hyaluronik asidin kesin etkisinin gözlenebilmesi amacıyla çalışmaya ek gruplar eklenerek önce kapsül kontraktürü oluşturulup daha sonra hyaluronik asit kullanılabilir. Hyaluronik asidin lokal uygulamasının kapsül kontraktürünü azaltmada etkili olmadığı düşünülebileceği gibi bu etkiyi tek başına ortaya çıkaramadığı, bu etkisini göstermesinde sitüme edici faktörlerin ya da ek maddelerin kullanılmasıyla bu etkiye ulaşabileceği düşüncesiyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Dr. Mithat AKAN

Mimar Sinan Mah Beşyıldız Sitesi 3. Etap A-5 Blok D23, Çekmeköy, İSTANBUL

Faks: 0216 383 80 83

e-posta: mtat@hotmail.com

KAYNAKLAR

- 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):757-67.
- Bern S, Burd A, May JW Jr. The biophysical and histologic properties of capsules formed by smooth and textured silicone implants in the rabbit. *Plast Reconstr Surg* 1992;89(6):1037-42.
- Bucky LP, Ehrlich HP, Sohoni S, May JW. The capsule quality of saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits: A long-term study. *Plast Reconstr Surg*. 1994;93(6):1123-31.
- Clugston PA, Perry LC, Hammond DC, Maxwell GP. A rat model for capsular contracture: The effects of surface texturing. *Ann. Plast. Surg.* 1994;33:595-9.
- Coleman DJ, Foo IT, Sharpe D.T. Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. *Br J Plast Surg* 1991;44:444-8.
- Adams WP, Haydon SM, Raniere J. A Rabbit Model for Capsular Contracture: Development and Clinical Implications. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(4):1214-9
- McGary CT, Raja RH, Weigel PH. Endocytosis of hyaluronic acid by rat liver endothelial cells. Evidence for receptor recycling. *Biochem J* 1989;257(3):875-84.
- Hegard D, Paulsson M. Structure and metabolism of proteoglycans. In K.A. Piez and A. H. Reddi (Eds.), *Extracellular matrix biochemistry*. New York: Elsevier, 1984. Pp. 277-280.
- Hakelius L, Ohlsen L. Tendency to capsular contracture around smooth and textured gel-filled silicone mammary implants: A five year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(6):1566-9.
- Burkhardt BB, Eades E. The effects of Biocell texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:1317-25.
- Rohrich R J, Kenkel J M, Adams W P, et al. Preventing capsular contracture in breast augmentation: In search of the holy grail. *Plast Reconstr Surg* 1999;103: 1759-60.
- Shah Z, Lehman JA, Tan J. Does infection play a role in breast capsular contracture? *Plast Reconstr Surg* 1981;68: 34-42.
- Dobke MK, Svahn JK, Vastine V L, et al. Characterization of microbial presence at the surface of silicone mammary implants. *Ann Plast Surg* 1995;34: 563-71.
- Derman GH, Argenta LC, Grabb WC. Delayed extrusion of inflatable breast prostheses. *Ann Plast Surg* 1983;10(2):154-8.
- Virden CP, Dobke M K, Stein P et al. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 1992;16:173-9.
- Ruiz-de-Erenchun R, Dotor de las Herrerías J, Hontanilla B. Use of the transforming growth factor-beta1 inhibitor peptide in periprosthetic capsular fibrosis: experimental model with tetraglycerol dipalmitate. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Oct;116(5):1370-8.
- Schlenker JD, Bueno RA, Ricketson G, et al. Loss of silicone implants after subcutaneous mastectomy and reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1978;62:853-61.
- Merkel JR, DiPaolo BR, Hallock GG, and Rice DC. Type I and type III collagen content of healing wounds in fetal and adult rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988;187:493-7.
- Mast BA, Haynes JH, Krummel TM, et al. In vivo degradation of fetal wound hyaluronic acid results in increased fibroplasias, collagen deposition, and neovascularization 1992;89:503-7.
- Estes JM, Adzick SN, Harrison MR, et al. Hyaluronate metabolism undergoes an ontogenic transition during fetal development: Implications for scar-free wound healing. *J Pediatr Surg* 1993;28:1227-31.
- Özgenel GY, Şamlı B, Özcan M. Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg* 2001;26:332-9.