

## İNTERFERON ALFA-2B İLE HİPERTROFİK SKAR VE KELOİD TEDAVİSİ (Klinik Deneysel Çalışma)(X)

Haluk MİDOĞLU\*, Can KARACA\*\*, Mustafa YILMAZ\*\*,  
Sacit KARADEMİR\*, Ali BARUTÇU\*\*

Cumhuriyet Üniv. Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı\*  
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı\*\*

### ÖZET

*Literatürde yalnız bir keloid olgusunda interferon alfa-2B kullanıldığını gördük. Bu yayını göz önünde bulundurup, altı hipertrofik skar ve altı keloid hastasını interferon alfa-2B kullanarak tedavi ettik. Tedavinin klinik değerlendirilmesi, serum ve doku immunoglobulinleri, idrar hidroksiprolini ve doku kollajen seviyeleri ve histopatolojik bulgularla değerlendirildi. Bizim bilgimize göre hipertrofik skar ve keloid tedavisinde interferon alfa-2B kullanıp etkinliği literatürde ilk kez bu kriterlerle değerlendirilmektedir. Interferon alfa-2B hipertrofik skarlı olgularda %65, keloidli olgularda %50 başarılı oldu. Interferon alfa-2B hipertrofik skar ve keloid tedavisinde alternatif bir metottür. En büyük dezavantajı pahalı olmasıdır.*

**Anahtar sözcükler:** Hipertrofik skar, Keloid, Interferon alfa-2B

Hipertrofik skar ve keloid kollajen yapım fazlalığı ve/veya yıkım azlığı sonucu oluşan anormal yara iyileşmesidir(1,2). Tıbbın pek çok dalını fakat özellikle plastik cerrahiye yakından ilgilendirir(1,2). Etyolojisi bilinmeyen, etyopatogenezi aydınlatılamamış, ırk, cinsiyet,

### SUMMARY

*Our literature search showed that interferon alfa-2B has been used in only one patient. Regarding this report we have treated 6 patients with hypertrophic scars and 6 keloids using interferon alpha 2B. Clinical evaluation of the treatment was done by determining the blood and tissue immunoglobulins, urine hydroxyproline, tissue collagen levels and histopathologic investigations. To the best of our knowledge this study will be the first report in the literature evaluating the effect of aforementioned criteria. Agents has proven to be successful in %65 of the cases with hypertrophic scars, and %50 of keloids. Interferon alpha 2B seems as an alternative method in the treatment of hypertrophic scars and keloids. The major disadvantage is its expensiveness.*

**Key words:** Hypertrophic Scars, Keloids, Interferon alpha-2B

yaş ve vücut bölgesine göre değişkenlik gösteren bu çok karmaşık sorunun tedavisi de oldukça zordur(1-6). Günümüze kadar; cerrahi, baskı, radyasyon, laser ve ilaç tedavisi (steroid, kolşisin, latirojen vs.) ve kombine yöntemler (cerrahi+baskı, cerrahi+steroid, steroid+baskı vs) uygulan-

(X), 14. Ulusal Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kongresinde (24-27 Ekim/1992-Ankara) sunulmuştur.

mişsa da istenilen başarı düzeyi elde edilememiş ve tedavi sonrasında oldukça yüksek oranlarda nüks görülmüştür(1-10). En yüksek başarı oranı %70 ile cerrahi+bası tedavisinden alınmıştır(5,7). Tüm tedavi yöntemlerinde %50-100 oranında nüks görülmüştür(5,7,11).

İnterferonlar fiziksel ve kimyasal uyanlarla değişik hücrelerden salgılanan, hücrede özel bir reseptöre bağlanan protein yapılı moleküllerdir. Biyokimyasal, immunolojik ve fonksiyonel farklılıklarına göre alfa, beta ve gama şeklinde üç grupta toplanırlar(12). Hücrede; antiproliferatif, immunomodülatör, anti viral ve onkojen düzenleyici etki gösterirler(12-15).

İnterferon gama'nın dermal fibroblastlarda kollagen sentezini azalttığı (Kollagen sentezi sırasında mRNA ile kompetatif antagonizmaya girerek) gösterilmiştir(16-18). Fakat granülo-sitopeni gibi çok önemli bir yan etkisi, asit ortamda labil olması ve etkisinin doza bağımlı olması nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır(16-18). Buna karşın interferon alfa-2B çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmış ve önemli bir yan etkisi gözlenmemiştir(19,20). Literatür incelememizde bir keloid olgusunda 40 gün içinde 7 kez 1.5 milyon IU dozda kullanılmış ve %64 başarılı sonuç elde edilmiştir(19). Tedavi etkinliği klinik gözlem, doku kollajeni ve KOLLAGENAZ ölçümleri ile yapılmıştır(19).

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalında altı hipertrofik skarlı, altı keloidli toplam oniki olgu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Olgularımızın klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Olgularımızın özellikleri

OLGU	YAŞ	CİNS	LEZYON	SÜRESİ	YERLİŞİM	NEJEN
1	18	K	HİP.SKAR	3 YIL	SOL.KOL.DİŞ YUZU	YANIK
2	28	K	HİP.SKAR	8 YIL	SOL.OMUZ	AŞI
3	15	E	HİP.SKAR	1 YIL	SAG.DİRSEK İÇ YUZU	OPER. İNSİZ
4	19	K	HİP.SKAR	5 YIL	SOL.OMUZ	AŞI
5	23	E	HİP.SKAR	4 YIL	SOL.ELBİLGİ	YANIK
6	21	E	HİP.SKAR	9 AY	STERNUM ÜZERİ	OPER. İNSİZ
7	16	E	KELOİD	5 AY	SAG.ELBİLGİ	YANIK
8	20	E	KELOİD	3 YIL	TUM VUCUTTA YAYGIN	YANIK
9	29	K	KELOİD	6 YIL	SOL.OMUZ	AŞI
10	20	K	KELOİD	4 YIL	SAG.KOL.	YANIK
11	18	E	KELOİD	11 AY	SAG.KOL.	YANIK
12	26	K	KELOİD	2 YIL	GÖVDEDE YAYGIN	YANIK

Araştırma bölgesindeki lezyonlara 1 cm<sup>2</sup>lik alana 15 gün ara ile 2 kez 3 milyon IU Interferon alfa-2B (Intron A Schering, USA) kontrol bölgesine Fizyolojik tuzlu su (FTS) uygulandı(Şekil 1,2).



**Şekil 1.** Deltoid bölgede keloid üzerine IF-alfa 2B ve FTS uygulaması (8 nolu olgu)



Şekil 2. Ön kolda hipertrofik skar üzerine IF-alfa 2B ve FTS uygulaması (3 nolu olgu)

Olgularımız 6 parametrede değerlendirildi.

**1- Klinik gözlem:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci ayda çekilen standart fotoğraf ve klinik kayıtlar ile değerlendirildi. Lezyonun regresyonu total hacmin yüzdesine oranlanarak belirtildi.

**2. İdrar hidroksiprolini:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci ayda olgulardan alınan 24 saatlik idrar örneklerinde Tougaard tekniği ile hidroksiprolin ölçümü yapıldı(20).

**3. Serum immunglobulinleri:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci ayda intravenöz yolla alınan kan örneklerinde "Radyal immüdifüzyon plak" (Behring; LC partigen ve Nor partigen RID plates, England) yöntemiyle serum immunglobulin G,M,A değerleri saptandı(21).

**4. Doku immunglobulinleri:** Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası birinci ayda araştırma ve kontrol bölgelerinden alınan birer cm<sup>3</sup>lük doku örneklerinde "Radyal immüdifüzyon yöntemi" ile doku immunglobulin G,M,A değerleri saptandı(21).

**5. Doku kollageni:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci ayda araştırma ve kontrol bölgelerinden alınan birer cm<sup>3</sup>lük doku örneklerinde Tougaard tekniği ile doku kollagen miktarları ölçüldü(20).

**6. Histopatolojik inceleme:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci ayda araştırma ve kontrol bölgelerinden alınan doku örnekleri Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Van Gieson boyası ile boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirildi(Şekil 3,4)



Şekil 3. Keloid'de tedavi öncesi histopatolojik görünüm



Şekil 4. Keloid'de IF-alfa 2B ile tedavi sonrası histopatolojik görünümü



Şekil 6. Şekil 2'deki olgunun IF-alfa 2B ile tedavi sonrası görünümü

İdrar hidroksiprolini, serum ve doku immunglobulinleri ve doku kollajeni değerleri Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Uygulama ve Araştırma Merkezinde MINTAB paket program kullanılarak "Eşleştirilmiş (Paired) T Testi" ile değerlendirildi.

### BULGULAR

**1. Klinik gözlem:** Olgularımızın klinik gözlem sonuçları Tablo II'de verilmiştir. Buna göre ortalama olarak hipertrofik skarda %65, keloid de ise %50 regresyon saptandı(Şekil 5,6)



Şekil 5. Şekil 1'deki olgunun IF-alfa 2B ile tedavi sonrası görünümü

**Tablo II.** Olgularımızın klinik gözlem sonuçları

OLGU	LEZYON	% REGRESYON
1	Hipertrofik skar	75
2	Hipertrofik skar	75
3	Hipertrofik skar	50
4	Hipertrofik skar	75
5	Hipertrofik skar	75
6	Hipertrofik skar	50
7	Keloid	50
8	Keloid	75
9	Keloid	25
10	Keloid	50
11	Keloid	75
12	Keloid	25

**2. İdrar hidroksiprolini:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler Tablo III'de verilmiştir. Buna göre tedavi sonrasında idrar hidroksiprolininde belirgin artma(anlamli fark  $p<0.01$ ) saptandı.

**Tablo III.** İdrar hidroksiprolini ölçüm sonuçları

Olgu	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası
1	152.29	449.46
2	530.98	678.63
3	135.42	170.99
4	87.02	117.36
5	90.26	158.02
6	86.23	100.57
7	286.71	364.29
8	110.58	196.60
9	408.92	614.08
10	96.81	121.41
11	165.68	268.72
12	81.85	156.18

Normal değerler: 77-184 µmol/24 saat (120±31.6)

**3. Serum immunglobulinleri:** Tedavi öncesi ve sonrası değerler Tablo IV'de verilmiştir. Buna göre bu değerler arasındaki farkın önemsiz ( $p > 0.05$ ) olduğu saptandı.

**Tablo IV.** Serum immunglobulinleri ölçüm sonuçları

Olgu	IgG		IgA		IgM	
	T. Öncesi	T. Sonrası	T. Öncesi	T. Sonrası	T. Öncesi	T. Sonrası
1	1600	1650	200	210	100	110
2	1450	1425	180	175	180	175
3	1340	1345	370	380	170	190
4	1210	1250	280	300	200	200
5	1570	1510	250	230	165	176
6	1680	1620	310	300	95	100
7	1520	1525	125	130	200	190
8	1200	1210	160	160	105	110
9	1590	1620	380	425	120	100
10	1650	1615	105	110	180	185
11	1020	1105	285	280	170	160
12	1700	1615	205	210	130	130

NORMAL İDRAR: 800-1800 mg/dl  
90-450 mg/dl  
50-250 mg/dl

**4- Doku Immunglobulinleri:** Tedavi öncesi ve sonrası değerler Tablo V, VI ve VII'de verilmiştir. Buna göre tedavi sonrasında serum immunglobulinlerinde belirgin artma (anlamlı fark  $p < 0.01$ ) bulundu.

**Tablo V.** Doku Ig G değerleri

IgG OLGU	NORMAL DOKU	KELOİD DOKUSU	T.SONRASI KELOİD	
			FTS'li	İFN'li
1	0.64	6.10	0.90	0.70
2	0.89	6.60	1.40	1.00
3	0.57	7.05	0.65	0.50
4	0.44	4.10	1.10	0.90
5	0.71	5.20	1.60	1.20
6	0.69	6.55	1.20	0.95
7	0.75	5.80	1.55	1.40
8	0.62	6.20	1.45	1.30
9	0.83	4.90	1.60	1.25
10	0.49	5.50	1.05	1.00
11	0.65	6.85	1.00	0.95
12	0.46	6.25	0.95	0.90

**Tablo VI.** Doku IgA değerleri

IgA OLGU	NORMAL DOKU	KELOİD DOKUSU	T.SONRASI KELOİD	
			FTS'li	İFN'li
1	0.40	2.40	0.75	0.55
2	0.34	2.00	1.10	0.70
3	0.41	1.80	0.80	0.60
4	0.53	2.35	1.30	1.00
5	0.37	1.95	1.00	0.70
6	0.48	2.15	1.10	0.80
7	0.59	2.25	1.40	1.00
8	0.45	2.05	1.00	0.90
9	0.51	2.20	0.95	0.90
10	0.39	1.70	1.05	0.85
11	0.36	1.85	0.95	0.80
12	0.58	1.80	1.10	0.90

**Tablo VII.** Doku IgM değerleri

IgM OLGU	NORMAL DOKU	KELOID DOKUSU	T.SONRASI KELOID	
			FTS'li	IFN'li
1	0.12	0.22	0.12	0.10
2	0.10	0.20	0.10	0.10
3	0.12	0.18	0.10	0.08
4	0.15	0.24	0.15	0.11
5	0.15	0.20	0.13	0.11
6	0.14	0.25	0.20	0.15
7	0.11	0.23	0.21	0.14
8	0.14	0.20	0.15	0.12
9	0.13	0.21	0.13	0.10
10	0.16	0.19	0.14	0.11
11	0.10	0.24	0.16	0.12
12	0.13	0.22	0.15	0.10

**5. Doku Kollagen:** Tedavi öncesi ve sonrası değerler Tablo VIII'de verilmiştir. Buna göre tedavi sonrasında doku kollageninde belirgin azalma (anlamlı fark  $p < 0.01$ ) saptandı.

**Tablo VIII.** Doku kollagen ölçüm sonuçları (%)

OLGU	NORMAL DOKU	KELOID DOKUSU	T.SONRASI KELOID	
			FTS'li	IFN'li
1	16.66	18.86	15.94	15.56
2	15.78	31.24	22.68	17.46
3	22.68	24.29	20.92	15.54
4	18.64	25.67	18.14	16.67
5	25.94	30.46	24.91	21.29
6	21.38	36.40	14.23	12.39
7	23.85	35.56	22.93	20.68
8	19.28	27.09	18.76	16.48
9	17.05	26.75	15.13	13.32
10	20.62	34.83	19.09	15.71
11	18.81	33.14	18.82	14.96
12	24.79	37.29	21.58	19.03

**6. Histopatolojik İnceleme:** Tedavi sonrasında mukoid matrikste hipertrofik skarda %33, keloid de %17 azalma ve düzgün kollagen lif dizilimi saptandı.

## TARTIŞMA

Hipertrofik skar ve keloid tedavisinde arzulanan başarı elde edilemeyince yeni tedavi yöntemleri aranmaya başlanmıştır (5,7,9,10). Hücresel düzeyde yara iyileşmesinin metabolik bir bozukluğu olan hipertrofik skar ve keloid de hücre metabolizmasını düzenleyici ajanların kullanılması mantıksal bir yaklaşımdır (18,19). Interferon gama kullanılarak başlayan deneysel çalışmalar bu maddenin yan etkileri nedeniyle klinik uygulama olanağı bulamamış fakat interferon alfa-2B klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmıştır (16-20).

Berman ve Duncan 1989 yılında bir keloid olgusunda interferon alfa-2B kullanıp %64 başarı elde etmiştir (19).

Çalışmamız Berman ve Duncan'ın çalışmasına göre önemli farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların ilki olgu sayımızın fazlalığı ve keloidli olguların yanısıra hipertrofik skarda da uygulanmış olmasıdır.

Berman ve Duncan çalışmalarını: klinik gözlem, doku kollajeni ve KOLLAGENAZ'ı ölçümleri ile değerlendirmişlerdir (19). Çalışmamızda ise: klinik gözlem, doku kollajeni, doku immunglobulinleri, serum immunglobulinleri,

idrar hidroksiprolini ve doku örneklerinin histopatolojik incelemesi değerlendirme kriterleri olarak kullanılmıştır. Yaptığımız literatür incelemesine göre tedavi etkinliğini değerlendirmede idrar hidroksiprolini ve serum immunglobulin ölçümü ilk kez kullanılmaktadır (24-26). Doku immunglobulinlerinin değerlendirilmesi Berman ve Duncan'ın çalışmasında da kullanılmıştır (19).

Berman ve Duncan çalışmasında interferon alfa-2B'yi 40 gün içinde 7 kez 1,5 milyon IU dozda kullanmıştır. Çalışmamızda ise interferon alfa-2B 15 gün ara ile 2 kez 3 milyon IU/cm<sup>2</sup> dozda kullanılmıştır.

Çalışmamız sonucunda; hipertrofik skarda %65, keloid de %50 başarı elde edilmesi Berman ve Duncan'ın çalışmasında elde edilen %64'lük başarı ile uyum göstermektedir (19). Bu oran literatür bilgilerimize göre cerrahi+bası kombine yönteminden sonra elde edilen en başarılı sonuçtur (5,7).

Doku kollagenlerinin tedavi öncesi yüksek, tedavi sonrasında normal sınırlarda olması çalışmamız ile Berman ve Duncan'ın çalışmasının ortak özelliğidir (19). Bu sonuç literatür incelememizdeki benzer çalışmalar ile de uyumludur (21,22).

Hipertrofik skar ve keloidde idrar hidroksiprolin ölçümünün literatür taramamıza göre ilk kez yapılmış olması ve tedavi ile sonrası arasında anlamlı fark bulunması çalışmamızın önemli bir özelliğidir.

Yine literatür incelememize göre hipertrofik skar ve keloid tedavisi değerlendirilmesinde ilk kez araştırılan fakat anlamlı bir fark bulunamayan serum immunglobulinleri ölçümünün ileride yapılacak benzer çalışmalarda kaynak oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Hipertrofik skar ve keloid'in histopatolojik incelemesi pekçok çalışmada yapılmış fakat tedavi etkinliğini değerlendirme amacıyla kullanılmamıştır (23). Bu konu da literatür incelememize göre ilk kez çalışmamızda ele alınmıştır. Tedavi öncesi özellikler literatür bilgisi ile uyumludur. Tedavi sonrasında görülen anlamlı histopatolojik farkların, benzer veya farklı tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde kaynak oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma sonucunda interferon alfa-2B'nin hipertrofik skar ve keloid tedavisinde iyi bir alternatif yöntem olduğu, en önemli dezavantajının pahalı bir tedavi olduğu görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Cohen IK, Peacock EE. Keloids and hypertrophic scars. In: May JW, Littler JW, Mc Carthy plastic surgery, first edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990; 732-47.
2. Hugo NE. Hypertrophic scars and keloids. In: Smith JW, Aston S.J. Plastic Surgery . Fourth edition. Boston: Little Brown Company, 1991; 851-6.
3. Muir IFK. On the nature of keloid and hypertrophic scars. Br J Plast Surg 1990; 43: 61-9.
4. Koonin AJ. The aethiology of keloids: A review of the literature and a new hypothesis. South Afr Med J. 1964; 13: 913-6.
5. Lawrence WT. In search of the optimal treatment of keloids: Report of a series and a review of the literature. Ann Plast Surg 1991; 27: 164-78.

6. Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich H. Keloids and hypertrophic scars: A comprehensive review. *Plas Reconstr Surg* 1989; 84: 827-7.
7. Nicolai JPA, Bos MY, Bronkhorst FB. A protocol for the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Aesth Plas Surg* 1987; 11: 29-32.
8. Sallström KO, Larson O, Heden P, Erikson G. Treatment of keloids with surgical excision and postoperative X-ray radiation. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1989; 23: 211-5.
9. Sherman R, Rosenfeld H. Experience with the Nd-Yag laser in the treatment of keloid scars. *Ann Plast Surg* 1988; 21: 231-235.
10. Norris JEC. The effect of CO<sub>2</sub> laser surgery on the recurrence of keloids. *Plas Reconstr Surg* 1991; 87: 44-53.
11. Kill J. Keloids treated with topical injections of triamcinolone acetonide. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11: 169-72.
12. Datubo-Brown DD. Keloids: A review of the literature. *Br J Plas Surg* 1990; 43: 70-7.
13. Gastl G, Huber C. The biology of interferon actions. *Blut* 1988; 56: 193-9.
14. Granstein RD, Flotte TJ, Amento EP. Interferons and collagen production. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 75-80.
15. Nickoloff BJ, Basham TY, Merigan T. Antiproliferative effects of recombinant alpha and gamma interferons on cultured human keratinocytes. *Lab Invest* 1984; 51: 697-701.
16. Granstein RD, Murphy GF, Margolis RJ. Gamma interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the mouse. *J Clin Invest* 1987; 79: 1254-8.
17. Granstein RD, Rook A, Flotte TJ. A controlled trial of intralesional recombinant interferon gamma in the treatment of keloid scarring. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1295-1302.
18. Larabee WF, East Ca, Jaffe HS. Intralesional interferon gamma treatment for keloids and hypertrophic scars. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1159-62.
19. Berman B, Duncan MR. Short term keloid treatment in vivo with human interferon alpha 2B results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 694-702.
20. Tougaard L. The degree of mineralization in bone tissue. The phosphorus/hydroxyproline ratio determined on small amounts of bone. *Tissue. Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32: 351-5.
21. Birkbeck G. Immunglobulins. Kaplan and Pesces's Clinical Chemistry, CV Mosby Co First ed. 1984; 1304-9.
22. Duncan MR, Berman B. Differential regulation of glycosaminoglycan, fibronectin and collagenase production in cultured human dermal fibroblast by interferon alpha, beta and gamma. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 11-8.
23. Miller EJ, Gay S. The collagens: An overview and update. *Methods Enzymol* 1987; 144: 3-41.
24. Craig RDP, Schofield JD, Jackson DS. Collagen biosynthesis in normal and hypertrophic scars and keloids as a function of the duration of the scar. *Br J Surg* 1975; 62: 741-4.
25. Blackburn WR, Cosman B. Histologic basis of keloid and hypertrophic scar differentiation. *Arch Path* 1966; 82: 65-71.