

SIÇANLARDA DERİ ALTINA YERLEŞTİRİLEN KOLLAGENİN ETKİSİNİN HISTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

Prof. Dr. Osman GÜMRÜ (*), Doç. Dr. Hülya KOÇAK (*), Doç. Dr. Çetin KASAPOĞLU (*), Dr. Ali CANBAZ (*), Dt. Banu GÜRKAN (*), Uz. Dr. Engin YENİLMEZ (**)

ÖZET: Kollagen, hemostatik ve koagülatif özellikleri nedeniyle, uzunca bir süredir cerrahi uygulamalar sırasında ortaya çıkan yaygın kapiller sızıntı şeklindeki kanamaları kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda ise kollagen süngerler gecikmiş yara iyileşmelerinin tedavisi için değerlendirilmektedir. Bu nedenle deneysel olarak planlanan bu çalışmada, deri altına yerleştirilen kollagen süngerin, 24,48 ve 72 saat sonra çevre yumuşak dokularda oluşturduğu histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. 24 saatte kollagen yerleştirilen grubda enflamatuvar cevap daha yoğun gözlenmiştir. 72. saatte bu grubda yoğun bir fibroblast artışı izlenmiştir. Bu durum kollagenin yara iyileşmesinde, fibroblast proliferasyonunu daha düzenli ve yoğun etkilediği görüşünü doğrulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Kollagen sünger, fibroblast proliferasyonu, histopatoloji

SUMMARY: THE EFFECT OF SUBCUTANEOUS COLLAGEN IMPLANTATION IN RATS A HISTOPATHOLOGIC INVESTIGATION. Collagen sponge's haemostatic and coagulative properties have been examined in order to achieve control of widespread capillary oozing during surgical procedures. Recently, collagen sponges have been introduced for the treatment of delayed healing. For this reason, histopathological changes in adjacent soft tissue after 24,48 and 72 hours caused by collagen sponge which was implanted subcutaneously were investigated. Although, at 24h collagen group produced greater inflammatory response, at 72h fibroblasts proliferation was more prominent in the same group. This situation supports the idea that collagen favours a more orderly fibroblast proliferation in wound healing.

KEY WORDS: Collagen sponge, fibroblasts proliferation, histopathology.

GİRİŞ

Kollagen, canlı sistemin pek çok fizyolojik ve patolojik olayında rol oynayan büyük yapısal bir proteindir (1). Kan trombositlerini cezbederek, adezyonlarına ve aggregasyonlarına neden olur, faktör XII'yi aktive eder (2,3). Böylece pıhtılaşmayı ve fibrojenезisi hızlandırır (4). Bundan başka, yara iyileşmesinde önemli görevi olan monositler için (5) kemotaktik faktör gibi rol oynar (6), fibroblastik proliferasyon için mekanik ağ görevini görür (3) ve yara iyileşmesinde rolü olan (7) fibronektini çeker (8).

Cerrahi işlemler sırasında yaygın kapiller sızıntıyı kontrol etmek amacıyla kollagenin hemostatik ve koagülatif özellikleri üzerinde durulmuştur. Son yıllarda ise kollagen sponjlar geciken yara iyileşmelerinin tedavisi için günlük pratiğe girmiştir (3).

Hemostatik etki, trombositlerle ve fibronektin ile etkileşim, eksuda volümünü artırması sellüler komponentlerde (makrofaj) artma ve fibroblastik proliferasyon, kollagenin iyileştirici etkisini açıklayan mekanizmalardan birkaç tanesidir (2).

Biz bu çalışmamızda, eksperimental olarak, subkutan yerleştirdiğimiz kollagenin çevre yumuşak dokulardaki reak-

siyonunu-özellikle fibroblast proliferasyonunu histopatolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, ağırlıkları 20-30 gr. arasında değişen toplam 30 erkek, Wistar-Albino sıçan üzerinde yapıldı. Sıçanlar önce deney ve kontrol olmak üzere iki gruba, daha sonra her bir grup üç altı gruba ayrıldı. Deney grubunda kullanılan materyal, 1 cmx1cmx0.5 cm. boyutlarında, kollagen sünger (LYOSTYPT) kesilerek hazırlandı.

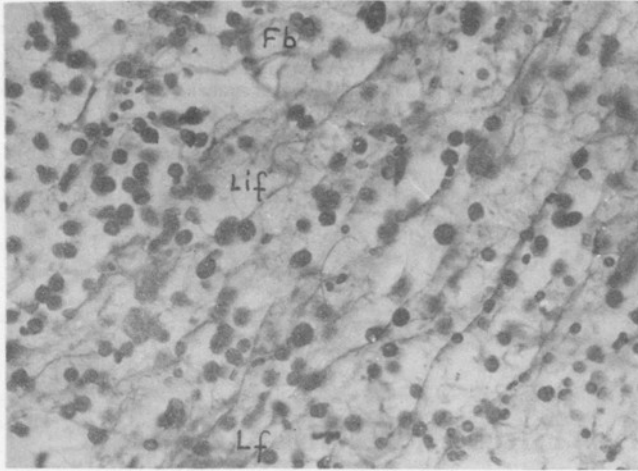
Sıçanların eterle anestezileri sağlandı. Sırt bölgeleri antiseptik bir madde ile silindikten sonra orta çizgi üzerinde 25 mm. uzunluğunda insizyon yapıldı. Deney grubunda, subkutan dokuda cep oluşturuldu ve bu bölgeye hazırlanmış olan kollagen sponj parçaları yerleştirilerek yara suturla kapatıldı. Kontrol grubunda da aynı şekilde insizyon yapıp cep oluşturuldu ve yara suture edildi. 24.,48. ve 72. saat sonlarında sıçanlar sakrifiye edildi. Her iki grupta da operasyon bölgesinden alınan örnekler %10'luk formaline kondu. Parçalar hemotoksilen-eosinle boyandı ve histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı.

BULGULAR

24 saat sonraki deney grubu kesitlerinde; subkutan dokuda materyalin olduğu yere yakın bölgede bol sayıda len-

* İ.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Hast. ve Cerrahisi Anabilim Dalı

** İ.Ü. Tıp Fak., Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı



Resim 1. (Deney grubu-24 saat); Subkutan dokuda ameliyat yerine yakın bölgede bol sayıda lenfosit (Lf), fibroblast (Fb) ve bağ dokusu lifleri (Lif) izlenmektedir. HE x 400.

fosit, bağ dokusu lifleri ve az sayıda fibroblast izlendi (Resim 1).

24 saat sonraki kontrol grubu kesitlerinde; subkutan dokuda çok sayıda yağ dokusu hücreleri ve aralarında az sayıda bağ dokusu hücreleri ve lenfositler görüldü (Resim 2).

İki grup karşılaştırıldığında deney grubunda lenfosit ek-sudasyon birikiminin daha fazla olduğu, damar içi sıvısının ve lökositlerin yoğun bir şekilde bulunduğu tespit edildi.

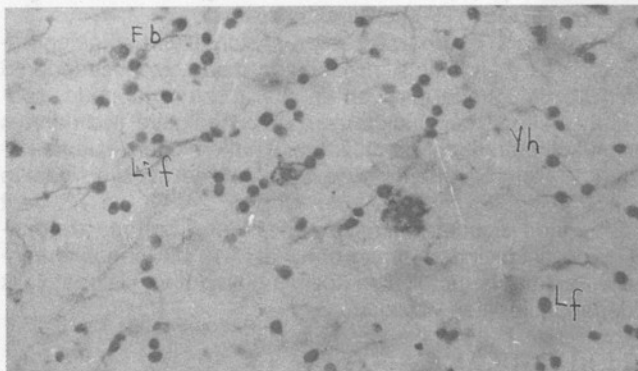
48 saat sonra deney grubu kesitlerinde; subkutan dokuda yağ hücrelerinin arasında çok sayıda fibroblast ve bağ dokusu lifleri ile az sayıda lenfosit görülmekteydi (Resim 3).

48 saat sonra kontrol grubunda; subkutan dokuda yağ hücreleri aralarında bağ dokusu liflerinde bir miktar artma ve lenfositler izlendi (Resim 4).

İki grup karşılaştırıldığında 48 saat sonra deney grubunda fibroblast artışı dikkati çekmekteydi.

72 saat sonra deney grubunda; subkutan dokunun büyük bir kısmını fibroblastlarla bağ dokusu lifleri oluşturmaktaydı (Resim 5).

72 saat sonra kontrol grubunda; subkutan dokuda bağ dokusu lifleri, fibroblast ve lenfositler bulunmaktaydı (Resim 6).



Resim 2. (Kontrol grubu-24 saat); Subkutan dokuda çok sayıda yağ hücreleri (Yh), bağ dokusu lifleri (Lif), aralarında az sayıda fibroblast (Fb) ve lenfositler (Lf) görülmektedir. HE x 400.

İki grup karşılaştırıldığında 72. saat sonunda deney grubunda yoğun fibroblast artışı görüldü.

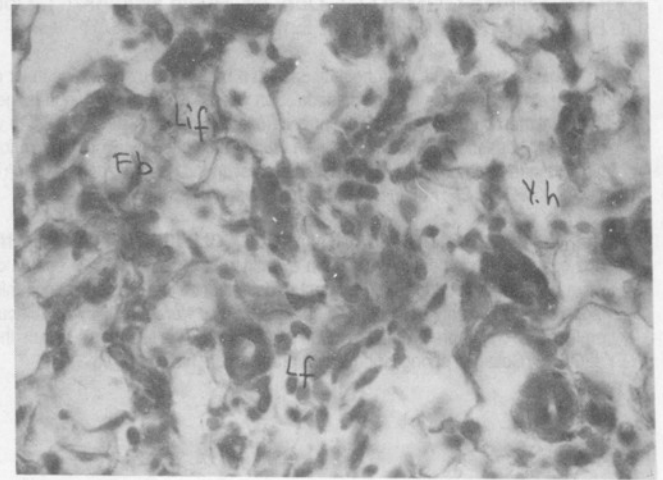
TARTIŞMA

Geçmişte, yara iyileşmesinde çeşitli maddeler ve metodlar uygulanmıştır. Son yıllarda ise tüm dikkatler büyüme faktörleri ve kollagen gibi maddeler üzerinde toplanmıştır (5). Kollagenin yara onarımında rehber bir rolü olduğu düşünülmektedir (2).

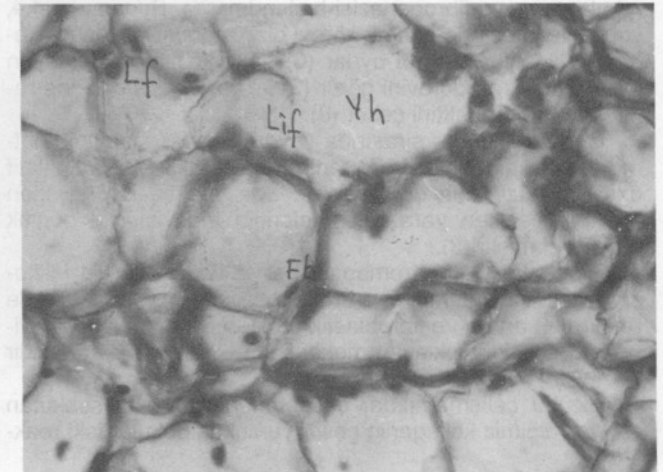
Kollagen lisisi artırmakta, hücreler için eksik olan yeri doldurarak ve direkt olarak metabolizmalarına katılarak daha düzgün fibroblast proliferasyonu olmasını sağlamaktadır (2).

Çalışmamızda özellikle 48. ve 72. saat sonlarında fibroblast çoğalmasının, kontrol grubuna nazaran deney grubunda daha fazla olduğunu gözledik.

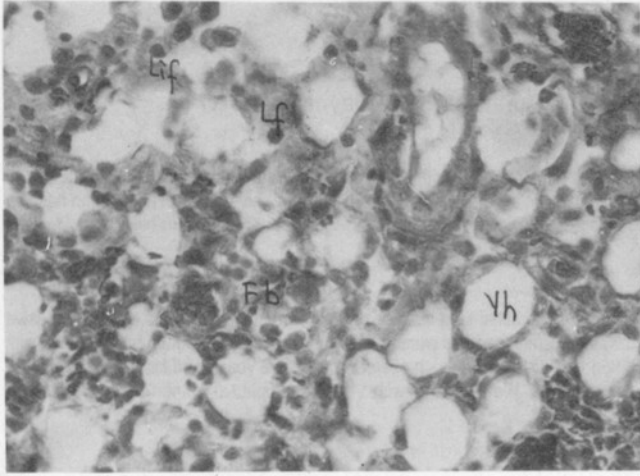
Kollagenin hemostatik etkisi çalışılırken, tedavi edici potansiyeli üzerinde de durulmuştur. Mian ve ark. (2) çalışmalarında kollagenin debriding etkisi olduğunu, bakteri sayısı



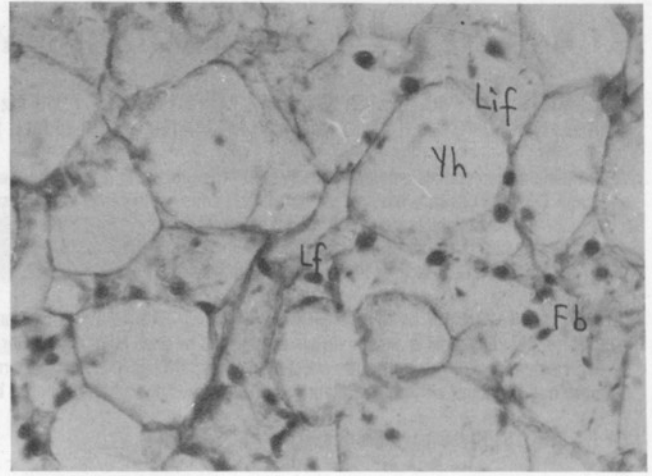
Resim 3. (Deney grubu 48 saat); Subkutan dokuda yağ hücreleri (Yh), aralarında bağ dokusu lifleri (Lif), fibroblastlar (Fb) ve lenfositler (Lf) görülmektedir. HE x 400.



Resim 4. (Kontrol grubu 48 saat); Subkutan dokuda yağ hücreleri (Yh), aralarında bağ dokusu lifleri (Lif), fibroblastlar (Fb) ve lenfositler (Lf) görülmektedir. HE x 400.



Resim 5. (Deney grubu-72 saat); Subkutan dokuda az sayıda yağ hücreleri (Yb), çok sayıda fibroblast (Fb), bağ dokusu lifleri (Lf) ve lenfositler (Lf) izlenmektedir. HE x 400.



Resim 6. (Kontrol grubu-72 saat); Subkutan dokuda yağ hücreleri (Yb), aralarında bağ dokusu lifleri (Lf), fibroblastlar (Fb) ve lenfositler (Lf) görülmektedir. HE x 400.

nı azalttığını, yüzeysel yaralarda epidermis alanını genişlettiğini, derin yaralarda granülasyon dokusu kalınlığını, mikro damarların yoğunluğunu ve fibroblast proliferasyonunu artırdığını belirtmişlerdir.

Micheletti ve ark. (9), normal diş çekimleri, periodontal cerrahi, alveolit tedavisi ve maksiller kist operasyonları gibi farklı ağız içi uygulamaları yaptıkları hastalarda kollajeni kullanmışlar ve bu maddenin onarımı stimüle ettiğini, iyi tolere edilebildiğini belirtmişlerdir.

Palmieri (3), farklı tipli deri ülseri olan 72 hastada kollajen sponj kullanmış ve iyileşme zamanlarının kollajen kulanılan hastalarda daha kısa olduğunu belirtmiştir.

Yara iyileşmesi enflamasyon, fibroblastların çoğalması, epitelizasyon, angiogenesis, konnektif dokunun sentezi ve depolanmasından ibarettir (10).

Mian ve ark. (1), kollajen ile yaptıkları çalışmada, iyileşmenin üç fazında, angio ve fibroblastik aktivitenin artması ve yara perfüzyonunda yapısal olarak önemli görevi olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda deney grubunda ilk 24 saatte, kontrol grubuna göre, daha yoğun enflamatuvar cevap gözlenmiştir. Fakat 72. saatte ortaya çıkan fibroblast yoğunluğu deney grubunda daha belirgindir. Yabancı doku reaksiyonu olmadığı (enflamasyon fazı uzamamış ve lenfosit yoğunluğu görülmemiştir), buna karşın bağ dokusunun hızlı bir şekilde rejenerasyonu olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, 48. saatten sonra

fibroblast proliferasyonuna ve bağ dokusu lifleri yoğunluğunun artmasına dayanılarak kollajenin yara iyileşmesi üzerindeki olumlu katkıları olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Mian E, Martini P, Beconcini D, Mian M. Healing of open skin surfaces with collagen foils. Int J Tiss reac XIV (Suppl.) 1992: 27-34.
2. Mian M, BeghéF, Mian E. Collagen as a pharmacological approach in wound healing. Int J Tiss reac XIV (Suppl.) 1992: 1-9.
3. Palmieri B. Heterologous collagen in wound healing. A clinical study. Int J Tiss reac (Suppl) 1992: 21-5.
4. Niewiarowski S, Stuart RK, Thomas DP. Activation of intravascular coagulation by collagen. Proc Soc. Exp Biol Med 1966: 123:196-200.
5. Danon D, Kowatch MA, Roth GS. Promotion of wound repair in old mice by local injection of macrophages. Proc Natl Acad Sci (USA) 1989;86:2018-20.
6. Postlethwaite AE, Kang AG. Collagen and collagen peptides induced chemotaxis of human blood monocytes. J Exp Med 1976; 143:1299-1307.
7. Clark RAF. Potential roles of fibronectin in cutaneous wound repair. Arch Dermatol 1988; 124: 201-6.
8. Kleiman KH, Wilkes CM, Martin GR. Interaction of fibronectin with collagen fibrils. Biochemistry 1981;20:2325-30.
9. Micheletti G, Onorato I, Micheletti L. Heterologous, lyophilized, non-denatured type-1 collagen in dentistry. Int J Tiss Reac XIV (Suppl) 1992:39-42.
10. Hunt TK, La Van FB. Enhancement of wound healing by growth factors. N Engl J Med 1989;321:111-12.