

ENFEKTE VE AÇIK YARALARIN SAĞALTIMINDA KOLLAJENAZ

ENZİMİNİN KULLANILMASI ÜZERİNE KLİNİK ÇALIŞMALAR

Mustafa Arıcan¹

Ahmet Öztürk²

A clinical study using collagenase enzyme in the treatment of open or infected wounds.

Summary: This study involved application of collagenase in the treatment of infected and ulcerative wounds. For a material, patients consisted of 13 dogs (10 pointer and 3 German shepherd) and 4 horses (1 akhal teke, 1 arap and 2 english). All had varying types of wounds from superficial to ulcerated. Animals were brought for examination at the Gemlik Military Veterinary School Animal Hospital. In this study, topical collagenase was used only when routine methods had failed to heal the wound. Novuxol pomad was used on the wounds. After 7 days assessment of inflammation appeared reduced with wounds becoming smaller. By the 10th day all wounds had completely healed. Notably, epitheliazation had started on dermal edge of wounds by 4-5 days. Concluding that collagenase treatment can assist in wound healing were conventional methods have no succeeded.

Key words : infected wounds, ulcerative wounds, collagenase, horse, dog

Özet: Bu çalışmada enfekte ve açık yaraların sağaltımında kollajenaz enzimi kullanımının pratiğe geçirilmesi amaçlandı. Çalışma materyalini, Gemlik Askeri Veteriner Okulu hayvan hastanesine getirilen farklı cinsiyette 13 baş köpek (10 pointer ve 3 alman çoban) ve 4 baş at (1 akhal teke, 1 arap ve 2 ingiliz) daki değişik tipte yüzlek veya kısmen ülserli, enfekte yara oluşturdu. Yapılan çalışmada rutin yara sağaltımı yapıp sonuç alınamayan olgulara kollajenaz içeren pomad (Novuxol) uygulandı. Sağaltımı takiben 4-5. günlerde yara kenarlarında oluşan epitelizasyon sonucu, 7. günü takiben yaradaki küçülme belirgindi. Bir çok olguda 10. günün sonunda iyileşme tamamlandı. Sonuç olarak, özellikle enfekte ve açık yaraların kısa süre içinde sağaltımında granülasyon ve epitelizasyona zemin hazırlayan kollajenaz enziminin kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler : enfekte yara, ülseratif yara, kollajenaz, at, köpek

Giriş

İnsan ve hayvanlarda cerrahinin temel konularından olan yara, yumuşak dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku teşekkülü ile sonuçlanmasıdır (Schilling, 1976; Pavletic, 1993; Pope, 1993; Hosgood, 1993; Engin, 1996).

Yara iyileştirilmesi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yara iyileşmesinde amaç, bozulan bütünlüğünün tekrar sağlanmasıdır. Bu tip lezyonların etiyojisi, patojenesi ve süreleri farklılık gösterdiğinden sağaltım için çeşitli yöntemler denenmiştir. Yara ve lezyonların iyileşmesine yönelik olarak yapılan çalışmalarda trasyolol (Akin, 1979), lokal antibiyotikler (Alkan ve ark. 1990), plasenta (Alkan, 1987), şeker (Yavru ve ark. 1990), insülin, (Koç ve ark. 1990), heparin (Bakır ve ark. 1996), kollajenaz (Alaçam ve ark. 1996) denenmiştir.

Geliş Tarihi : 03.10.1998

1. S.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA

2. Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim Merkez Komutanlığı Hayvan Hastanesi Gemlik/BURSA.

Yaralarda iyileşme inflamasyon, kollajen birikmesi, kollajen maturasyonu ve sikatrizasyon aşamalarını izler (Schilling, 1976; Pavletic, 1993; Pope, 1993; Engin, 1996). Travma ve yarayı izleyen süreçte, sahada aktif yangı belirtileri ortaya çıkar. İlk oniki saat içerisinde yara bölgesinde fibrin, polimorfnükleer lökosit ve eritrositleri içeren bir eksudat birikimi bulunur (Schilling, 1976; Pavletic, 1993). Fibroblast proliferasyonu, 3-5 gün arasında tamamlanır (Anteplioğlu, 1990; Pope, 1993). Yara iyileşmesinde önemi çok olan vazoaktif mediatörler, büyüme faktörleri, şemotaksik ajanlar ve enzimler makrofajlardan salgılanır. Bu yüzden makrofajlar yara iyileşmesinde önemli rol oynar (Anteplioğlu ve ark. 1990; Pope, 1993). Travmadan sonra ilk 36-72 saat içinde yara bölgesi kan damarlarının adventisyasına yakın mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar meydana gelir. Yaranın sağlam bir sikatrizasyon ile kapatılmasında önemli olan bu dönemde, kollajen liflerinin oluşumu, yara dayanıklılığında artma, granülasyon dokusunun oluşumu ve kontraksiyonunda aşırı artış görülür (Schilling, 1976; Anteplioğlu, 1990; Pavletic, 1993; Pope, 1993; Engin, 1996). Kollajenik dönemi izleyen 15. günden sonra fibroblast ve kapillar sayısı azalır. Kollajen iplikler kalınlaşır kapilların sayısı artar. Sikatriksin oluşması ve yeniden biçimlenmesi yaralanmış dokuların fonksiyonu için gereklidir (Anteplioğlu, 1990).

Iyileşme olayında doku devamlılığı, granülasyon dokusu ve bağ dokusu ile sağlanır (Schilling, 1976; Pavletic, 1993; Pope, 1993). Bağ dokusunu oluşturan ekstraselüler makromoleküller, kollajen, retikülin, elastin ve proteoglikanlardan meydana gelir (Schilling, 1976). Kollajenin sentez ve birikimi yanında bağdokusunun yapısal ve fonksiyonel olarak uygun şekli almasında rol oynayan diğer faktör de spesifik kollajenzlardır. Travmayı takiben, kollajen sentez ve birikimine rağmen yara kollajen miktarının stabil olması, aynı anda bir kollajen yıkımının bulunduğunu göstermektedir (Schilling, 1976; Pavletic, 1993; Pope, 1993; Engin, 1996). Yara iyileşmesinin muhtelif aşamalarını hücrenel veya biyokimyasal olarak etkileyen çeşitli enzimler, dokunun morfolojik ve fonksiyonel bü-

tünlüğünde olumlu veya olumsuz gelişmelere sebep olmaktadır (Engin, 1996).

Metalloproteinaz'ın sebep olduğu proteolizis yaraların iyileşmesinde önemli rol oynar (Madlener, 1998). Kollajenzlar, matrix metalloproteinaz familyasından olup fibrillar kollajenin yıkımından en önemli enzimlerdir (Madlener, 1998). Kronik ülseratif yaralar, bullos epidermolizis, dermatozis te kollajenz miktarı ile birlikte diğer metalloproteinazlarda artışlar kaydedilmiştir (Stricklin ve Nanney, 1994; Saarialho-Kere ve ark. 1995; Madlener, 1998). Yaralanmalarda, keratinositlerin derinin temel katından hareket etmesini uyararak yeni bağ dokusu oluşumunda ve epitelizasyonda hangi hücrelerin rol oynadığı belirler (Saarialho-Kere ve ark. 1995; Inoue ve ark. 1995; Pilcher ve ark. 1997; 1998). Keratinosit göçünün yaralanmayı takiben 4-6 saat içinde başladığı ve 12-24. saatlerde en yüksek noktaya ulaşmış bunu takiben birkaç günde epitelizasyonun tamamlanmasıyla azaldığı bildirilmektedir (Zeitze ve ark. 1978; Inoue ve ark. 1995). Bakteriyal yara enfeksiyonlarında nekrotik dokunun enzimatik degradasyonu ile bakteriler de ortamdaki uzaklaştırılmış olur.

Bu çalışma, özellikle kliniklerimizde sık olarak karşılaştığımız enfekte maddi kayıplı, ülseratif ve komplikasyonlu yaralarda kollajenzların lokal kullanımının etkisini değerlendirmek ve elde edilen sonuçları meslek pratiğine aktarmak amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Çalışma materyalini, Ocak 1998- Kasım 1998 tarihleri arasında Askeri Veteriner Okulu Hayvan hastanesine getirilen; farklı yaş, ırk ve cinsiyette at ve köpekler oluşturdu. Bu olgular değişik çapta, yüzlek veya kısmen ülserli, enfekte ve açık yaralardan oluşuyordu. Bu olgularından 4'ü at (bir akhal teke, bir arap ve iki ingiliz) ve 13'ü köpekti (10 pointer ve 3 alman çoban). Akhal teke konkur atı regio presternalisde 25 x 10 cm çapında travmaya bağlı açık yara şikayeti ile kliniğe sevk edildi (Şekil 1). Arap atında regio glutealiste travmatik yara, bir ingiliz atında cidago bölgesinde, diğerinde ise inguinal bölgede travmatik yaralar vardı. Pointer ırkı

köpeklerde ise caudotomie operasyonu yapıldıktan sonra, erken eğitime çıkarılmaları sonucu şekillenen komplikasyonlu yaralar, 1 alman çoban köpeğinde nekrotik ısırık yarası, 2 tanesinde ise ovariohisterektomi operasyon komplikasyonu sonucu oluşan yara vardı (Tablo 1).

Yaraların tuvaletinden sonra, nekrotik parçalar uzaklaştırıldı ve kanamalar durduruldu. Yapılan bu çalışmada bazı olgularımıza öncelikle rutin yara tedavisi yapıp sonuç alınamayan durumlarda kollajenaz içeren pomad uygulandı. Diğer olgularımızda ise direkt olarak Novuxol pomadı uygulandı. Akhal tekinel ırkı at ile caudotomi operasyonu komplikasyonu şekillenen nekrotik yaralar öncelikle rivanol (% 0.1) solüsyonu ile yıkandı. Kurutulduktan sonra, pomad thiociline ve pomad madecassol karıştırılarak yaraya günde iki defa olmak üzere uygulandı. 1 hafta süren bu uygulamalarda, yarada nekroz odaklıkları saptandı. Özellikle köpeklerde yaranın daha kötüye gittiği görüldü. Bu sağaltımı takiben, hayvanlara lokal olarak Novuxol® pomad (1g pomad, 1,2 Ünite clostridiopeptidase A bulunan kollajenaz) (Knoll Alaman İlaç ve Eczacı. Tic. Ltd. Şti. İstanbul) kullanıldı. Diğer olgularımızda ise yaraların tuvaleti yapıldıktan sonra direkt olarak Novuxol® pomad yaklaşık olarak 2mm. kalınlığında uygulandı. Sağaltım süreleri Tablo 1 de açıklandı.

Bulgular

Kollajenaz içeren pomat kullanılan yaralarda yangı belirtileri 7 gün içinde tüm hayvanlarda azalarak ortalama 10. günde kaybolduğu gözlemlendi. Özellikle sağaltımı takiben 4-5. günlerde yara kenarlarında oluşan epitelizasyon sonucu 7. günü takiben yaradaki küçülme belirgindi. Akhal teke konkur atında presternal bölgedeki yaranın çok geniş olması sebebiyle yarada 10. gün granülasyonun başladığı gözlemlendi (Şekil 2). Bunu takiben, 30. günde epitelizasyonun şekillendiği (Şekil 3) gözlemlendi. 45. günde sağaltıma son verildi (Şekil 4) ve 60. gün sonunda tamamen iyileştiği gözlemlendi (Şekil 5). Diğer vakalarda yaralar ilk ölçü kadar geniş ve nekrotik olmadığı için 10. günün sonunda iyileşme

tamamlandı. Atlarda yapılan bütün uygulamalarda kısa sürede başarılı sonuç alındı.

Köpeklerdeki caudotomie komplikasyonu sonucu şekillenen yaralarda öncelikle rutin yara sağaltımı bir hafta süre ile yapıldı. Epitelizasyon başlamadığı gibi nekrozun ilerlediği görüldü. Bu olgularımızda Novuxol pomad ile sağaltım süresi 7 gün olup sağaltıma başlanmasıyla birlikte yaradaki epitelizasyonun hızlandığı görüldü. Bütün olgularda 10. günün sonunda iyileşmeler gözlemlendi. Diğer olgularımızda kollajenaz pomad, direkt olarak uygulandı. Köpeklerde yapılan bütün uygulamalarda kısa sürede başarılı sonuç alındı.

Tartışma ve Sonuç

Veteriner Hekimlikte uygulama alanı yeni olan kollajenaz enziminin lokal uygulamaları, Askeri Veteriner Okulu, Hayvan Hastanesine getirilen, 4 at ve 13 köpekte yer alan kronik yaralar üzerinde denendi.

Antibakteriyel pomad ile sağaltım denenen bazı olgularımızda epitelizasyonun başlamadığı gözlemlendi ve yarada nekroz odaklıkları saptandı. Özellikle köpeklerde yaranın daha kötüye gittiği görüldü. Buna sebep olarak, penisilin ve birtakım antibiyotiklerin, sikatriks kollajeninde moleküller arası çapraz bağlanmayı inhibe ederek direnci azaltması gösterilmiştir (Lakshmi ve ark. 1988). Ayrıca lokal olarak uygulanan antibakteriyel ajanların kan monositlerini ve doku makrofajlarını azalttığı; fibroblast göçünü ve fibroblastlara dönüşümü engellediği ya da protein sentezine engel olarak iyileşmeyi etkilediği bildirilmektedir (Lee ve ark. 1984). Bu konuda yapılan çalışmalarda, yara iyileşmesinde en iyi yöntemin herhangi bir antibakteriyel etken kullanılmaması olduğu bildirilmiştir (Alkan ve ark. 1990).

Çalışmada kullanılan hayvanlardaki nekrotik yaraların genelde 10 gün gibi kısa süreler içinde iyileşmesi literatür bilgilere uygundu. Akhal teke ırkı atta sağaltımın diğer ırk hayvanlara göre daha uzun sürmesi yaranın çapına bağlandı. Nekrotik yaraların sağaltımında epitelizasyon hızı gün olarak dü-

şünüldüğünde, kollajenaz pomad'ın lokal olarak kullanılan insülin (Koç ve ark. 1990) ve şeker (Yavru ve ark. 1990) uygulamalarına karşı üstün olduğunu göstermektedir. Bakır ve ark. (1996) yanık tedavisinin erken dönemlerinde heparinin iyileşme üzerine etkisini deneysel olarak oluşturulan olgularda araştırmıştır. Oluşturulan deneme grubunda 8. günden itibaren eskarın yaradan ayrıldığı belirlenmiştir. Çalışmada kollajenaz pomad'ın lokal uygulamalarında, yaranın epitelizasyon ve sikatrizasyon hızı üzerindeki endirekt etkisi çok olumlu bulunduğundan kısa sürede başarılı sonuçlar alındı. Ayrıca kollajenaz enzimi komplikasyonu olmayan bir ilaçtır. Bütün olgularda başarılı sonuç alınması buna bağlanabilir.

İneklerde oluşan meme ile arka bacaklar arasında şekillenen yaralarda lokal kollajenaz enzimi uygulamalarından başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (Alaçam ve ark. 1996). Kollajenaz ve eşlik eden proteazların sinerjik etkisiyle yara yüzeyine pro-kollajen lifleriyle yapışan ve yaranın iyileşmesine engel teşkil eden nekrotik doku enzimatik yöntemle, pro-kollajen lifleri parçalanarak, uzaklaştırılır, granülasyon ve epitelizasyona zemin hazırlar.

Bu çalışmada kollajenaz enziminin yarada oluşturduğu patojenitesine bakılmadı. Bundan sonraki çalışmalarda, kollajen göçünde rol oynayan kollajen tip -1'in miktarları, kollajen fibrilleri arasında yer alan hidrokisprolinin ve yara iyileşmesinde önemli etkisi olan büyüme faktörlerinin (epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin-like büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF)) ölçülmesi ile daha sağlıklı sonuçlar alınabilir (Hosgood, 1993).

Sonuç olarak, özellikle enfekte, ülseratif ve nekrotik yaraların kısa süre içinde sağaltımında kollajenaz enzimi kullanılabileceği kanısına varıldı.

Kaynaklar

Akın, F. (1979). Post-operatif yara sağaltımında trasyololün etkileri üzerinde denemeler. A.Ü. Vet. Fak. Der., 26, 1-2, 264-291.

Alaçam, E., Küplülü, Ş., Salmanoğlu, R., Özlüer, A.

(1996). İneklerde meme ile arka bacaklar arasında şekillenen yaraların lokal kollajenaz uygulamalarıyla sağaltımı. Veteriner Cerrahi Dergisi, 2, 29-31.

Alkan, Z. (1987). Yara iyileşmesinin plasenta kullanımıyla hızlandırılması. A.Ü. Vet. Fak. Der. 34, 519-533.

Alkan, Z., Ünsaldı, E., Şeker, Y. (1990). Yaralarda lokal antibiyotik uygulamalarının yara direnci üzerine etkileri. A.Ü. Vet. Fak. Der. 37, 364-374.

Anteplioglu, H., Samsar, E., Akın, F. (1990). Yara. In; "Genel Şirurji". A.Ü. Vet. Fak. Der. Ankara. 271-291.

Bakır, B., Dilek, ÖN., Dilek, F.H., Belge, F., Berktaş, M., Gönenci, R. (1996). Tavşanlarda üçüncü derece yanıklarda heparinin etkisi: Deneysel çalışma. Veteriner Cerrahi Dergisi, 2, 1, 10-13.

Engin, A. (1996). Yara iyileşmesi. In; "Temel Cerrahi Cilt 1". Edit. İskender Sayek. Güneş kitabevi ltd. Ankara.

Hosgood, G. (1993). Wound healing. The role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. Vet. Surg. 22, 6, 490-495

Inoue, M., Kratz, G., Haegerstrand, A., Stahle-Backdahl, M. (1995). Collagenase expression is rapidly induced in wound-edge keratinocytes after acute injury in human skin, persists during healing, and stops at re-epithelialization. J. Invest. Dermatol. 104, 479-483.

Koç, B., Özyayın, İ., Özba, B., Ünsaldı, E., Okumuş, Z. (1990). Doku kayıpla-gangrenli açık yaralarda lokal insülin ve pinch greft uygulamaları ile iyileşmenin hızlandırılması üzerinde klinik gözlemler. II. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 61-65, 1-2 Ekim, Alata, Mersin.

Madlener, M. (1998). Differential expression of matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors in acute murine skin wounds. Arch Der. Res. 290, 24-29.

Pavletic, M.M. (1993). Basic principles of wound healing. In; "Atlas of Small Animal Reconstructive Surgery". J.B. Lippincott Company, Philadelphia.

Pilcher, B.K., Sudbeck, B.D., Dumin, J.A., Welgus, H.G., Parks, W.C. (1997). The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. Journal of Cell Biology. 137, 6, 1445-1457.

Pilcher, B.K., Sudbeck, B.D., Dumin, J.A., Welgus, H.G., Parks, W.C. (1998). Collagenase-1 and collagen in epidermal repair. Arch. Der. Res. 290, 37-46.

Pope, E. R. (1993). Skin healing. In; "Disease Mechanism in Small Animal Surgery" Ed. Bojrab, M.J. Lea &

Febiger, Malvern.

Saarialho-Kere, ÜK., Vaalamo, M., Airola, K., Niemi, K.M., Oikarinen, Al., Parks, W.C. (1995). Interstitial collagenase is expressed by keratinocytes that are actively involved in reepithelialization in blistering skin disease. J. Inves. Derma, 104, 982-988.

Schilling, J.A. (1976). Yara iyileşmesi. In; "Surgical Clinics of North America". Vol. 56, 4, 789-803.

Stricklin, G.P., Nanney, L.B. (1994). Immunolocalization of collagenase and TIMP in healing human burn wounds. J. Inves. Derma.,103, 488-492.

Yavru,N., Koç, Y., Arcan, M. (1990). Enfekte yara ve apselerin sağaltımında şeker uygulamasının iyileşme üzerine etkisi. II. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 42-47, 1-2 Ekim 1990, Alata, Mersin.

Zeitz, M., Ruiz-Torres, A., Merker, H.J. (1978). Collagen metabolism in granulating wounds of rat. Arch Der. Res., 263, 207-214.



Şekil 1 : Regio presternaliste travmaya bağlı açık yara.



Şekil 2 : Sağaltımın 10. gününde yaranın görünümü



Şekil 3 : Sağaltımın 30. gününde yaranın görünümü



Şekil 4 : Sağaltımın 45. gününde Akhal teke ırkı atının görünümü



Şekil 5 : Sağaltımın 60. gününde yaranın görünümü

Tablo 1 : Olgulardaki lezyonların bulunduğu yerler, lezyonun büyüklüğü, sağaltım süreleri ve olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Olgu	İrk	Yaş	Cinsiyet	Lezyonun bulunduğu yer	Büyüklüğü(cm)	Yapılan Sağaltım Süresi
1-	Akhal Teke	14	E	R. presternalis	25x10	45 gün
2-	Arap (Saf Kan)	10	D	R. glutealis	5x5	10 gün
3-	İngiliz (Yarım Kan)	15	D	R. interscapularis-cidago	3x3	7
4-	İngiliz (Saf Kan)	9	D	R. inguinalis	3x3	7
5-	Pointer	1	D	Caudotomie komplikasyonu		7
6-	Pointer	1	E	Caudotomie komplikasyonu		7
7-	Pointer	1	E	Caudotomie komplikasyonu		7
8-	Pointer	1	D	Caudotomie komplikasyonu		7
9-	Pointer	1	E	Caudotomie komplikasyonu		7
10-	Pointer	1	D	Caudotomie komplikasyonu		7
11-	Pointer	1	D	Caudotomie komplikasyonu		7
12-	Pointer	1	D	Caudotomie komplikasyonu		7
13-	Pointer	1	E	Caudotomie komplikasyonu		7
14-	Pointer	1	E	Caudotomie komplikasyonu		7
15-	Alman Çoban	2	D	R. ventralisde ısırık yarası	4x5	7
16-	Alman Çoban	2	D	Ovariohisterotomie komplikasyonu		7
17-	Alman Çoban	2	D	Ovariohisterotomie komplikasyonu		7

E; erkek, D; Dişi