

**DERİ ALTINA YERLEŞTİRİLEN LOKAL HEMOSTATİK
AJANLARA KARŞI GELİŞEN DOKU REAKSİYONLARININ
HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

Dr. Cansu ALPASLAN* Doç. Dr. Gökhan ALPASLAN*
Doç. Dr. Tülin OYGÜR**

ÖZET

Bu çalışmada sıçanların deri altına yerleştirilen 3 lokal hemostatik ajana karşı gelişen yumuşak doku reaksiyonları materyallerin yerleştirilmesinden 7, 14, 21, 30 ve 45 gün sonra histopatolojik olarak incelendi. Bu hemostatik ajanların iyileşmeyi hızlandırıcı etkileri olmamakla birlikte yumuşak dokular tarafından iyi tolere edildikleri gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler : Lokal hemostatik ajanlar, Kollagen, Jelatin, Sellüloz.

SUMMARY

**HISTOPATHOLOGIC EVALUATION OF TISSUE REACTION TO
SUBCUTANEOUSLY IMPLANTED LOCAL HEMOSTATIC AGENTS**

Tissue reaction following subcutaneous implantation of 3 local hemostatic agents were studied histopathologically at 7, 14, 21, 30 and 45 days in rats. Although these hemostatic agents did not contribute healing, all were tolerated well by soft tissues.

Key Words : Local hemostatic agents, Collagen, Gelatin, Cellulose.

(*) Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı.

(**) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

GİRİŐ

Cerrahi işlemlerden sonra devam eden kanama sonucu oluşan hematoma yara dudaklarının ayrılması gibi ciddi problemlere sebep olabildiği gibi enfeksiyona yol açabilecek bir kültür ortamı da oluşturmaktadır (8). Pek çok oral cerrahi işlemde sonra kanama bölgesine uygulanan kompresyon yeterli olurken, kanamanın sürekli olduğu durumlarda lokal hemostatik ajanlardan yararlanılması en çok tercih edilen yaklaşım olmaktadır.

Bu amaçla yaygın olarak kullanılan jelatin sünger ve oksidize edilmiş rejenere sellüloz yanında platelet agregasyonunu sağlayarak pıhtıyı kuvvetlendiren bir matriks oluşturan kollagenin hemostatik özelliğinden yararlanma giderek yaygınlaşmaktadır (4).

Bu hemostatik ajanlara karşı gelişen kemik reaksiyonları ile ilgili pek çok çalışma olmasına karşın yumuşak doku reaksiyonları konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı deri altına yerleştirilen oksidize edilmiş rejenere sellüloz (Surgicel), jelatin sünger (Spongostan) ve kollagen süngerin (Hemostagen) biyolojik uyumunun ve bu materyallere karşı gelişen yumuşak doku reaksiyonlarının incelenmesidir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada her iki cinsten toplam 50 sıçan kullanıldı. 4 gruba ayrılan deney hayvanlarının anestezisi eter ile sağlandı. Sıçanların sırtları traş edildikten sonra antiseptik solüsyonla silindi. Deride yaklaşık 2 cm uzunluğunda insizyon yapıldı ve subkutan cep oluşturularak 15 sıçana kollagen sünger (Hemostagen, Bioetica, Fransa), 15 sıçana jelatin sünger (Spongostan, Ferrosan, Danimarka) ve 15 sıçana da oksidize edilmiş rejenere sellüloz (Surgicel, Ethicon Ltd., İskoçya) yerleştirildi. Deri insizyonu yapılarak oluşturulan subkutan cebe hiçbir hemostatik ajan yerleştirilmeyen 5 hayvan ise kontrol olarak kullanıldı.

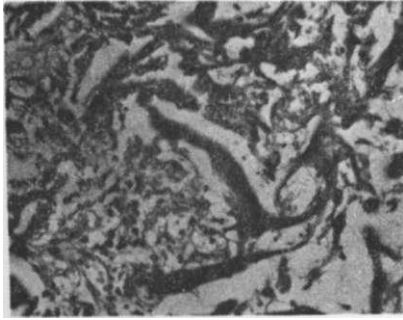
Sıçanlar hemostatik ajanların yerleştirilmesinden 7, 14, 21, 30 ve 45 gün sonra öldürüldü. Hemostatik ajanlar deri ve çevre yumuşak dokularla birlikte çıkartılarak % 10'luk formole yerleştiril-

di. Tespitten sonra dokular dilimlenerek 4-7 arasında parçalara ayrıldı. Tüm parçalar rutin doku takibine alındı ve parafin bloğa gömüldü. Kademeli seri kesitle hazırlanan kesitler hematoksilen eosin ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi.

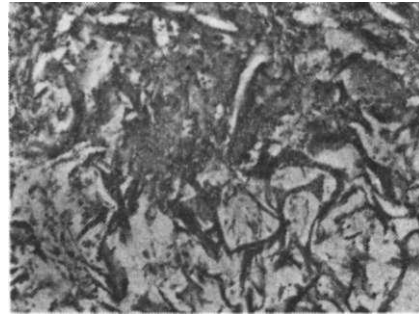
BULGULAR

Hemostagen Grubu

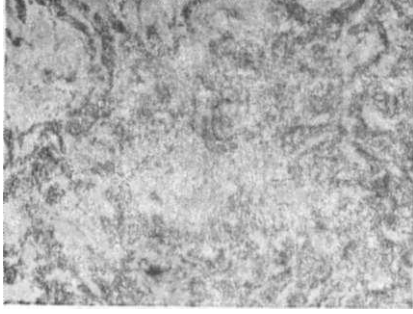
7. günde yer yer agregatlar oluşturan difüz polimorfnükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu vardı. Materyalin perifer fragmanları arasında yeni oluşmuş kapiller damarlar ve seyrek mononükleer hücreler bulunmaktaydı (Resim 1). Bu hücrelerin bazıları fibroblast görünümündeydi. 14. gün örnekleri tümüyle enfekteydi. Hemostagen canlı ve ölü PMNL'in oluşturduğu suppuratif inflamasyonla çevrelenmişti ve fragmanlar arasında da yoğun, difüz PMNL'ler bulunuyordu. 21. günde Hemostagen içinde tek tük mononükleer iltihap hücreleri vardı. Materyalin daha çok dış kısımlarında fragmanlar arasında fibrovasküler dokunun olduğu gözlemlendi (Resim 2). Materyal çevresindeki, yumuşak dokularda iltihabı reaksiyon yoktu. 30. ve 45. günlerde materyali oluşturan kollagen fragmanların yer yer daha ince liflere dönüşmüş olduğu, fragmanlar arasında fibriller yapıda hücreden fakir bağ dokunun bulunduğu görüldü (Resim 3. 4). Materyal çevresinde ince fibröz dokunun bulunduğu izlendi.



Resim 1. 7. gün Hemostagen grubunda kollagen parçaları arasında PMNL infiltrasyonu ve kapiller damarlar (HEX 400).



Resim 2. 21. gün Hemostagen grubunda materyal içine fibroblastların girişi, seyrek mononükleer iltihap hücreleri (HEX 200).



Resim 3. 30. gün Hemostagen grubunda kollagen parçalan arasında gevsek, fibriller, hücreden fakir bağ dokusu (HEX 200).



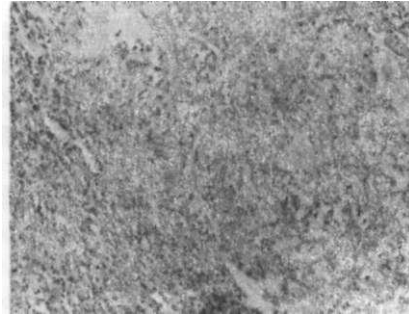
Resim 4. 45. gün Hemostagen grubunda kollagen parçaları arasında ince kollagen lifler ve bol damar içeren bağ dokusu (HEX 200).

Surgicel Grubu

Fibrin yumağını andıran materyalin seyrek PMNL infiltrasyonu gösterdiği 7. günde, materyal çevresinde iltihabi granülasyon dokusu vardı (Resim 5). 14. günde Surgicel'in çevre granülasyon dokularıyla sıkı yapışıklık gösterdiği ve granülasyon dokusunun materyal içine girdiği izlendi (Resim 6). Bu grubun 21. gün örnekleri enfekte yara ile karakterliydi. Surgicel çok yoğun suppurasyon ile çevrelenmişti. 30. gün örneklerinin ancak bir kısmında Surgicel tanımlanabildi, diğerlerinde materyal net olarak izlenmedi. İzlenebilen örneklerde Surgicel fibroblastik doku ile çevrelenmişti ve



Resim 5. 7. gün Surgicel grubunda materyalin fibrin benzeri görünümü ve PMNL infiltrasyonu (HEX 100).

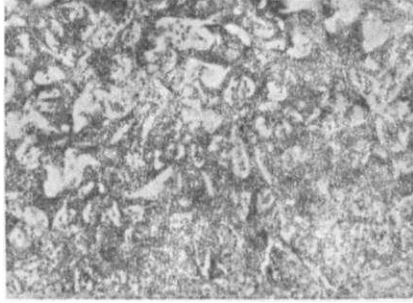


Resim 6. 14. gün Surgicel grubunda materyal içine fibroblast ve mononükleer iltihap hücrelerinin girişi (HEX 200).

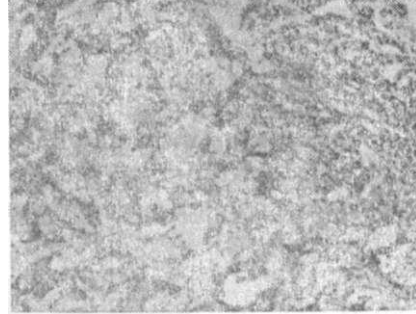
miktarca çok küçüktü. 45. gün örneklerinde materyal izlenmedi. Subkutan dokuda fibröz doku görüldü.

Spongostan Grubu

7. günde materyal içinde difüz PMNL infiltrasyonu görüldü (Resim 7). Materyal fragmanları arasına fibrinöz madde girmişti. 14. gün örneklerinden biri enfekteydi, materyal içinde ve çevresinde yoğun PMNL birikimi vardı. Bu örnekte Spongostan içinde kalsifik depozitler izlendi. Diğer örneklerde materyalin iltihabi granülasyon dokusu ile çevrelendiği ve materyalin periferik fragmanları araşıma genç, fibriller bağ dokunun girdiği görüldü (Resim 8).



Resim 7. 7. gün Spongostan grubunda materyal boşluklarında ve çevresinde difüz PMNL infiltrasyonu (HEX 200).



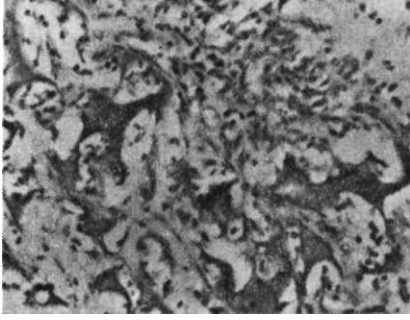
Resim 8. 14. gün Spongostan grubunda materyal içine periferden damar ve bağ doku elemanlarının girişi (HEX 200).

21. gün örnekleri enfekteydi ve subkutan dokuda supurasyon vardı. 30 günde materyal içinde tek tük PMNL ve mononükleer iltihap hücreleri izlendi. Materyalde periferden santrale doğru yeni oluşmuş kapiller damarlar ve gevşek fibriller yapıda bağ doku oluşumu görüldü (Resim 9). Materyal çevresinde iltihabi reaksiyon yoktu. 45. günde Spongostan'ın ince, dens fibrovasküler doku ile çevrelendiği, hacimce nispeten küçüldüğü ve materyale ait fragmanların, damar içermeyen hiyalin maddeyle birleştiği izlendi (Resim 10).

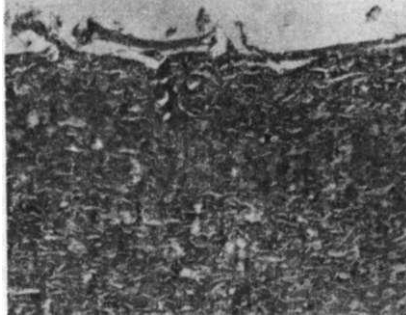
Kontrol Grubu

7. günde subkutan dokuda az sayıda PMNL içeren iltihabi granülasyon dokusu izlendi. 14. günde iltihabi granülasyon dokusunun

DERİ ALTINA YERLEŞTİRİLEN LOKAL HEMOSTATİK AJANLAR

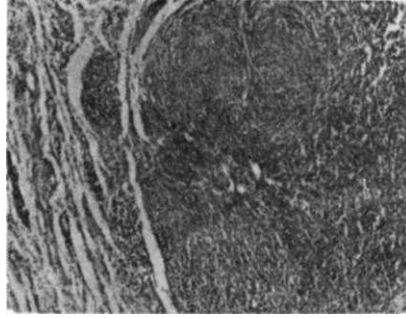


Resim 9. 30. gün Spongostan grubunda materyal boşluklarının fibrovasküler doku ile dolması (HEX 400).



10. 45. gün Spongostan grubunda kompakt halde izlenen materyalin fibröz bant ile çevrenmesi (HEX 100).

da fibroblastik proliferasyon izlendi. 21. gün örnekleri enfekteydi ve bölgede supuratif inflamasyon vardı. 30. günde subkutan dokuda fibroblastik doku izlendi (Resim 11). 45. günde yara yerinde kollajenden zengin bağ dokunun yer aldığı görüldü.



Resim 11. 30. gün kontrol grubunda kronik iltihabı değişiklikler ve fibroblastik proliferasyon (HEX 100).

TARTIŞMA

Prostoperatif kanama komplikasyonunun engellenmesi amacıyla kullanılan lokal hemostatik ajanlar doku ile biyolojik uyum

göstermeli ve rezorbe olabilmelidir. Bu çalışmada kullandığımız 3 tip lokal hemostatik ajan dokuda yabancı cisim reaksiyonu oluşturmamıştır. Surgicel diğer 2 hemostatik ajana göre çevre dokuyla doğrudan ve sıkıca birleşme göstermektedir. Birkaç haftada rezorbe olduğu bildirilen Surgicel (9) bizim çalışmamızda da 45. gün örneklerinde tümüyle rezorbe olmuş görünümündedir. Surgicel yara yerinde bir artifisyel koagulum olarak işlem görmekte ve şişerek yara kenarları ve damarlara yapışmaktadır (8). Surgicel'in rezorbe olabilen bir ajan olduğu Finn ve arkadaşlarının (2) kemik rejenerasyonunu inceledikleri çalışmada da belirtilmiştir.

Bu çalışmada kullandığımız kollagen ve jelatin esaslı iki ajan ise 45. günde hacimce küçülmüş olmakla birlikte varlıklarını korumuşlar ve ince fibröz dokuyla çevrelenmişlerdir. Mattsson ve arkadaşları (5) deneysel kemik kavitelere yerleştirilen Hemostagen'in yabancı cisim reaksiyonuna sebep olduğunu ve kemik iyileşmesini geciktirdiğini; uyguladığı bölgeden çıkartıldığında ise kemik kavitesi duvarlarından kemik apozisyonunun başladığını bildirmişlerdir. Bu durum hemostatik ajanın kısa sürede rezorbe olmasının doku iyileşmesi için gerekli olduğunu ortaya koymaktadır (5, 6).

Hemostagen'de bağ doku oluşumu Spongostan'dan önce ve daha çarpıcıdır. Hemostagen'in 2. gün sonunda yoğun PMNL infiltrasyonu gösterdiğini, 8. günde ise çevre dokulardan materyal içine fibroblastların girdiğini ve PMN lökositlerin mononükleer hücreler ile yer değiştirdiğini bildiren Anselme ve arkadaşları (1), 1 ay sonunda materyalin 1/10 oranında küçüldüğünü ve 3 ay sonra tamamen rezorbe olduğunu kaydetmişlerdir. Biz de 45. günde Hemostagen'in hacimce küçüldüğünü ve tüm materyalin fibriller bağ doku ile dolduğunu gördük. Benzer şekilde Spongostan hacimce küçülmüş olmakla birlikte 45. günde tümüyle rezorbe olmamıştır. Lokal hemostatik ajanlar toksik olmayan inert materyaller oldukları halde bir kültür ortamı oluşturdukları ve bölgeden uzaklaştırılabilmeleri için fagositoz olayını gerektirdikleri için dikkatli bir şekilde kullanılmalıdırlar (9). Hemostaz sağlandıktan sonra hemostatik ajanın gereğinden fazlasının bölgeden uzaklaştırılması önerilmektedir (2, 9).

Tüm gruplarda ve değişen periodlarda izlediğimiz deride ülserasyon ve deri altında supuratif inflamasyonla karakterli enfekte

DERİ ALTINA YERLEŞTİRİLEN LOKAL HEMOSTATİK AJANLAR

yaraların, deney sırasındaki laboratuvar Őartlarına baęlı olduęu dűŐünűlmektedir.

Önceden formaldehit veya glutraldehit ile iŐlem görműŐ kol-lagen esaslı hemostatik ajanlarda implantasyonu takiben progressif kalsifikasyonun ortaya çıktıęı bildirilmiŐtir (3). Spongostan formal-dehit ile iŐlenmiŐ jelatin esaslı bir materyaldir (8). ÇalıŐmamızda 14. gűn spongostan örneklelerinden birinde kalsifiye birikimler gö-rűldű ancak bu örnek enfekteydi. 14. gűnűn dięer örneklelerinde ve 21. 30, 45. gűn örneklelerinde ise aynı bulgu yoktu. İlginç olarak enfeksiyon gösteren dięer hemostatik ajanlarda kalsifikasyon sap-tamadık. Őiddetli ve uzun süreli PMNL saldırısına uęrayan Spon-gostan'da kalsifikasyonun ortaya çıktıęından söz edilebilir ancak geçici bir inflamatuvar reaksiyon söz konusu olduęunda Spongos-tan'da rezidűel kalsifikasyona rastlanmamaktadır.

Kontrol grubunda baę doku rejenerasyonunun ilk bulguları 14. gűnde belirgin olarak izlenebilmektedir. 45. gűnde deri ve deri altı dokusunda kollagenize baę doku ile iyileŐme tamamlanmıŐ-tı.

Sonuç olarak Hemostagen, Spongostan ve Surgicel subkutan dokular tarafından iyi tolere edilmektedir. Hemostagen ve Spon-gostan miktarca küűlmele birlikte 45. gűnde tüműyle rezorbe olmamaktadır. Surgicel 45. gűnde rezorbe olmaktadır ve doku re-jenerasyonu kontrol grubuyla paralel seyir göstermiŐtir. Gruplar arasında iyileŐme süreci belirgin farklılık göstermemekle birlikte, sonuçta Hemostagen ve Spongostan'ın rezorbsiyon aktivitesi de-vam etmektedir. Dolayısıyla bu ajanların doku iyileŐmesini hızlan-dırıcı katkılarından söz edilemez, ancak hemostazi saęlamak ama-cıyla kullanılmalarında belirgin bir kontrendikasyon olmadıęı dűŐünűlmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Anselme, K., Baccues, C, Charriere, G., Hartmann, D.J. Herbage, D., Garrone, R. : Tissue Reaction to Subcutaneous Implantation of a Collagen Sponge. A Histological, Ultrastructural, and Immunological Study. J. Biomed. Mater. Res., 24 : 689-703, 1990.

- (2) Finn, M.D., Schow, S.R., Scheiderman, E.D. : Osseous Regeneration in the Presence of Four Common Hemostatic Agents. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 50 : 608-612, 1992.
- (3) Levy, R.J., Schoen, F.J., Sherman, F.S., Nichols, J., Hawley, M.A., Lund, S.A. : Calcification of Subcutaneously Implanted Type I Collagen Sponges. Effects of Formaldehyde and Glutaraldehyde Pretreatments. *Am. J. Pathol.*, 122 : 71-82, 1986.
- (4) Mannai, C, Leake, D., Pizzoferrato, A., Ciapetti, G., Sangiorgi, C. : Histologic Evaluation of Purified Bovine Tendon Collagen Sponge in Tooth Extraction Sites in Dogs. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 61 : 315-323, 1986.
- (5) Mattsson, T., Anderssen, K., Koendell, P.A., Lindskog, S. : A Longitudinal Comparative Histometric Study of the Biocompatibility of Three Local Hemostatic Agents *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 19 : 47-50,1990.
- (6) Mitchell, R. : An Evaluation of Bone Healing in Cavities in the Jaws Implanted with a Collagen Matrix. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 30 : 180-182, 1992.
- (7) Petersen, J.K., Krogsgaard, J., Nielsen K.M., Norgaard, E.B. : A Comparison Between 2 Absorbable Hemostatic Agents : Gelatin Sponge (Spongostan) and Oxidized Regenerated Cellulose (Surgicel). *Int. J. Oral Surg.*, 13 : 406-410, 1984.
- (8) Peterson, L.J., Ellis III, E., Hupp, J.R., Tucker, M.R. : Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. St. Louis : The C.V. Mosby Co., 1988.
- (9) Schoen, F.J. : Biomaterials. In : Laskin, D.M. ed. *Oral and Maxillofacial Surgery*. St. Louis : The C.V. Mosby Company, 1980.