

Yara Sağaltımında Heterolog Kollagen Spongenin Etkisi: Deneysel Çalışma

Bahtiyar BAKIR¹ Ferda BELGE² F. Hüsniye DİLEK³ Ayşegül BİLDİK⁴ İsmail ALKAN¹

ÖZET

Bu çalışma kollagen spongenin yara iyileşmesindeki etkisini ortaya koymak amacıyla yapıldı. Çalışmada değişik cins, yaş ve ağırlıkta 12 melez köpek kullanıldı. Köpeklerde oluşturulan maddi kayıplı yaraların 6'sı kollagen sponge ile diğer 6'sı antiseptik ve skatrizan yara pomadı ile tedavi edildi. Kollagen sponge uygulanan grubun diğer gruba göre klinik ve histopatolojik olarak daha erken ve daha az komplikasyonlu iyileştiği hem de iyileşme kalitesinin yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak kollagen spongenin maddi kayıplı yaralarda başarı ile kullanılabileceği kararına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yara, Sağaltım, Kollagen sponge.

SUMMARY

The Effect of Heterologous Collagen Sponge on Wound Healing: Experimental Study

The aim of this study is to evaluate the effects of collagen sponge on wound healing in dogs. Twelve mixed breed dogs which different sex, age and weight were used in this study. The open wounded dogs were treated by using collagen sponge (group experiment n:6 dogs). and antiseptic and scatrissant pommade (group control, n:6 dogs). Clinical and histopathologic evaluations showed more early healing, less complications and the higher healing quality in collagen sponge than antiseptic and scatrissant pommade. We conclude that collagen sponge may be used succesfully in open wound.

Key Words: Wound, Therapy, Collagen sponge.

GİRİŞ

Veteriner Cerrahide yara sağaltımı ile ilgili, günümüze kadar çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yaralar; hayvanların yaşam koşulları göz önünde tutulduğunda, kısa süre içerisinde doğal bir enfeksiyonla karşı karşıyadırlar. Bu nedenle en kısa zamanda tedavi edilmesi büyük önem taşır (1,2,3,4).

Sağaltım, yaranın durumuna, görünüşüne, kısaca septik ya da aseptik oluşuna göre farklı şekillerde yapılır. Bu amaçla lokal olarak antimikrobiyel ajanlar, bakteriyel kontaminasyonları önlemede çoğunlukla deri yaralarında, şirurjikal ensizyonlarda, kapalı yaralarda ve deri greftlerinde kullanılmaktadır. Bu uygulamanın kısmi yumuşak doku enfeksiyonlarını önlemede, oral antibiyotiklerden daha etkili olduğu belirtilmektedir (1,5,6).

Yapılan çalışmalarda enfekte yaraların sağaltımında veya korunmasında, yara çevresine uygulanan penisilin enjeksiyonlarından (7), doku kayıplı ve gangrenli açık yaralarda lokal insülin uygulamalarından (2) ve son yıllarda, atonik supure ve

maddi kayıplı yaralarda plasenta kullanımından (8) oldukça yararlı sonuçlar alındığı ifade edilmektedir.

Günümüzde, sığır aşil tendosundan üretilen kollagen sponge'ler; küratif amaçlı, maddi kayıplı cilt yaralarında, dekubitus ülserlerinde, atonik yaralarda, jinekolojide ürolojik cerrahide, derin yaralarda, fetal cerrahide ve diğer patolojik yara sağaltımında kullanılmaktadır (4,9,10,11).

Kollagen sponge (Gelfix); steril pet halinde, sığır aşil tendosundan extre edilen, anallerjik liyofilize ve sterilize kollagendir. Süngerimsi, 5x5 cm. ebatında, pet halinde hafif ve kolay uygulanabilir şekilde üretilmektedir. Granülasyon ve skatrizasyon özelliği nedeniyle dokularda proliferasyonu hızlandırıcı özelliğe sahiptir. Poröz yapısı nedeniyle uygulandığı bölgede, zedelenen dokuların transpirasyonuna imkan verir ve exudatı absorbe ederek lezyon bölgesini temiz tutma özelliği gösterir (3,4).

Mian ve arkadaşları (4), Ratların yüzlek, ülseratif yaraları ile ikinci ve üçüncü derece yanıklarında kollagen spongeyi başarı ile kullanıp olumlu sonuç

¹ Yüzüncü Yıl Üniv., Vet. Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Van.

² Yüzüncü Yıl Üniv., Vet. Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van.

³ Yüzüncü Yıl Üniv., Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van.

⁴ Yüzüncü Yıl Üniv., Vet. Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van..

aldıklarını ifade etmektedirler. Gao (12) ise, ratlarda 4x4 cm. boyutlarında oluşturduğu yanık yaralarında, kollagen membranı transplantat olarak kullanmış ve yara iyileşmesinin hızlandığını, epitelizasyon ve granülasyon dokusunun ise stimüle edildiğini vurgulamıştır.

Diğer taraftan Goudarzi ve arkadaşları (13), 11'i travmatik defektli, 10'u açık kırık yaralı, 7'si enfekte yumuşak doku lezyonlu ve 6'sı 2. ve 3. dereceden yanık olan 34 olgu üzerinde yaptığı çalışmada kollagen yara dikişiyle olumlu sonuçlar aldıklarını ve bütün olgularda, uygulamanın 4. gününden 6. gününe kadar, yara dokusunda daha iyi granülasyon ve vaskülarizasyon gözlemlediklerini, buradan hareketle kollagenin yara sağaltımında iyi bir transplantat örneği olabileceğini ifade etmektedirler.

Domuzlarda, derinin tüm kalınlığını içeren yaranın, kollagen sponge ile iyileşmesi üzerine yapılan bir çalışmada; birinci gruba açık yara tedavisi, ikinci gruba parafinli pet ve üçüncü gruba da kollagen sponge uygulanarak, alınan sonuçlar değerlendirildiğinde, açık yaraların 50 günde, parafin gazla örtülü yaraların 48 günde ve kollagen sponge ile örtülen yaraların ise bunlardan 24-27 gün daha kısa sürede iyileştikleri belirtilmektedir. Ayrıca bu çalışmada kollagen spongenin yalnızca yara sağaltımını kısaltmakla kalmayıp aynı zamanda yara iyileşme kalitesini de yükselttiği iddia edilmektedir (3).

Bu çalışma; insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan kollagen spongenin, veteriner pratiğe aktarılması amacıyla, köpekler üzerinde oluşturulan maddi kayıplı yaralardaki etkisini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma materyalini, değişik yaş, ırk ve cinsiyette toplam 12 melez köpek oluşturdu. Çalışma öncesi genel sağlık kontrolünden geçirilen hayvanlar salgın hastalıklar açısından da bir hafta süre ile gözlem altında tutuldular. Köpeklerin yarısı deneme yarısı kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

Her iki grupta da hayvanlar rompun (2 mgr/kg) premedikasyonu altında sol taraflarına yatırıldılar. Sağ skapula gerisinde, kostalar üzerindeki bölge operasyon için hazırlandı. Deri altı lokal infiltrasyon anesteziyi takiben yaklaşık 25 cm²lik elips şeklinde deri ve derialtı bağ dokusunu içeren maddi kayıplı yaralar oluşturuldu.

Deneme grubunda oluşturulan yaralar 5x5 cm. ebadında heterolog kollagen sponge (Resim 1) ile kontrol grubundakiler ise birinci hafta antiseptik solüsyon, takip eden günlerde sikatrizan pomad ile pansumana alındılar. Yaraların bakımı hergün düzenli olarak yapıldı. Uygulama sonrası 1., 2., 4. ve 6. günlerde kan örnekleri, histopatolojik muayeneler için, üçüncü, yedinci, onuncu ve iyileşme sonrası altmışıncı günlerde doku örnekleri alındı.

BULGULAR

Makroskobik Bulgular: Deneme grubunu

oluşturan köpeklerde yaranın ilk günden itibaren daha canlı, parlak ve hiperemik görüldüğü ve daha aktif granülasyon dokusuna sahip olduğu saptandı (Resim 2,3,4,5). Kontrol grubunda ise yara daha soluk ve granülasyon dokusu daha zayıftı. Kollagen petlerin yaraya temas etmediği bazı olgularda bölge daha mat görümlü idi. Deneme grubunda fibrin petlerin çoğunlukla 1 gün içerisinde eridiği bazı olgularda ise 2 gün süreyle yara üzerinde kaldığı görüldü. Petlerin erken eridiği olgularda iyileşme 3-4 gün daha önce gerçekleşti. Ayrıca bu grupta 1 vakada yara enfeksiyonu ve 2 vakada taşkın granülasyon şekillenirken kontrol grubunda ise 3 vakada enfeksiyon ve taşkın granülasyon belirlendi. Deneme grubunda iyileşme süresi gün olarak 17-21 ortalama 19, kontrol grubunda ise 24-27 ortalama 25.5 günde tamamlandı. İyileşme bakımından iki grup arasındaki fark student-t testine göre p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak önemli bulundu.

Mikroskobik Bulgular: Uygulama sonrası, 3. gün: Alınan biopsi örneklerinde her iki grupta da yara üzerinde fibrin, hücre artıkları ve polimorf lökositlerden oluşan hücre infiltrasyonunun oluşturduğu exudat saptandı. Epiteldeki defekt ucunda bazal hücre proliferasyonuna bağlı kalınlaşma izlendi. Dokuda ise yoğun ödem ve damar çevrelerinde az sayıda akut yangı hücreleri görüldü.

7. gün: Deneme grubunda ödemin belirgin olarak azaldığı, yangısel hücre infiltrasyonunun arttığı, epidemis uçlarının ilerlemeye başladığı görüldü. Ayrıca yeni damar oluşumları, fibroblastlar ve kollagen lifler göze çarpmaktaydı (Resim 6). Kontrol grubunda ise ödem ve akut yangı hücrelerinin yoğun olduğu izlendi. Neovaskülarizasyon, fibroblastlar ve kollagen lifler ise minimal düzeyde idi (Resim 7).

10 gün: Deneme grubunda inflamatuvar hücrelerde belirgin bir azalma, defekt alanının birbiriyle birleşen kollagen liflerden ve fibroblastlardan zengin granülasyon dokusu ile dolmuş olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise yangı hücrelerinde ilerleyen artma, ödemde önemli azalma, epidemis uçları, neovaskülarizasyon, fibroblast ve kollagen liflerin arttığı izlendi.

Yara iyileşmesinin 2. ayında: Deneme grubunda yeni oluşan epitel altında düzgün ve ince kollagen liflerden zengin, fibroblastların ve damar yapılarının az olduğu iyileşme alanı görülürken, kontrol grubunda kollagen lifler daha kaba ve düzensiz olarak izlendi. Ayrıca dokunun deneme grubuna oranla damarsal yapı ve fibroblastlar bakımından daha zengin olduğu gözlemlendi.

Laboratuvar Bulguları: Deneme ve kontrol grubuna ait laboratuvar bulguları Tablo 1 ve 2'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yara sağaltımının fena seyir takip etmesi klinikçi açısından önem taşır. Bunu önlemek amacıyla kullanılan terapötik ajanların sayısı her geçen gün sürekli artmaktadır. Son zamanlarda yara sağaltımında

Tablo 1. Deneme grubu kan parametreleri.

Parametreler	1. gün	2. gün	4. gün	6. gün	Normal değerler
Hematokrit	48.8	48.8	48.8	48.6	%45
Eritrosit	7.340.000	7.524.000	7.750.000	7.536.000	6.800.000 mm ³
Lökosit	6.960	7.120	6.650	6.860	11500 mm ³
Nötrofil	61.6	75.6	71	70.4	% 60.77
Bazofil	0	0	0	0	0
Eozinofil	2	2.3	3	1.8	% 2.10
Lenfosit	16.4	14.8	18.2	18	% 12-30
Monosit	7.8	6.6	6.6	7.8	% 3-10
Fibrinojen	490.350	505.845	503.134	480.24	520 mg/100 ml

Tablo 2. Kontrol grubu kan parametreleri.

Parametreler	1. gün	2. gün	4. gün	6. gün	Normal değerler
Hematokrit	51	50.6	48	50	% 45
Eritrosit	7.420.000	7.627.000	7.200.000	7.330.000	6.800.000 mm ³
Lökosit	7.000	8.557	8.520	8.400	11.500 mm ³
Nötrofil	62	78	76.3	77.4	% 60.77
Bazofil	0	0.3	0	0	0
Eozinofil	1-5	1	2	2.3	% 2.10
Lenfosit	16	15	14	15.3	% 12-30
Monosit	8-5	7.7	7.7	9	% 3-10
Fibrinojen	403.175	460.213	465.200	487.350	520 mg/100 ml

kollagen bileşimlerinin kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır (3,12,13).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, kollagen spongenin, yaradaki bakteri sayısını azaltması, exudasyonu önlemesi, epitelizasyonu hızlandırması, derin yaralardaki granülasyon doku üremesini artırması, kılcal damar ağrını yoğunlaştırması ve fibroblastik aktiviteyi hızlandırması gibi etkileriyle yara sağaltımında oldukça başarılı sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir (4,10,14). Yapılan çalışmada gerek makroskobik gerekse mikroskobik bulgular sonrası, kollagen spongenin yara sağaltımında benzer etkilere sahip olduğu ve başarı ile uygulanabileceği kanısına varılmıştır.

Kollagen sponge'nin süngerimsi özelliğinden dolayı uygulandığı bölgede, exudasyonu ve enfeksiyonu önlediği görüşünden (4,13) hareketle sponge uygulanan grupta 5 olguda herhangi bir komplikasyon şekillenmeden yaranın temiz ve düzgün bir şekilde iyileşmesini tamamladığı görüldü. Ancak bir olguda hayvanın aşırı huysuz olması ve lezyon bölgesini sürekli tahriş etmesi nedeni ile kollagen spongenin bölgeye

tam implantasyonunda güçlüklerle karşılaşıldığı ve enfeksiyon şekillenmesi sonucu iyileşme süresinin uzadığı saptandı.

Maddi kayıplı deri yaralarında; kollagen implantasyonundan 15 gün sonra, yara direncinin ve kollagen lif miktarının büyük oranda arttığı, epitelizasyonun hızlandığı ve dermal yara iyileşmesinin kolaylaştığı vurgulanmaktadır (10). Çalışmada 7. ve 10. günlerde yapılan histopatolojik kontrollerde kollagen lif miktarının, kontrol grubundaki yaralarla kıyaslandığında, daha yüksek oranda şekillendiği ve epitelizasyonunda önemli ölçüde hızlandığı gözlemlendi.

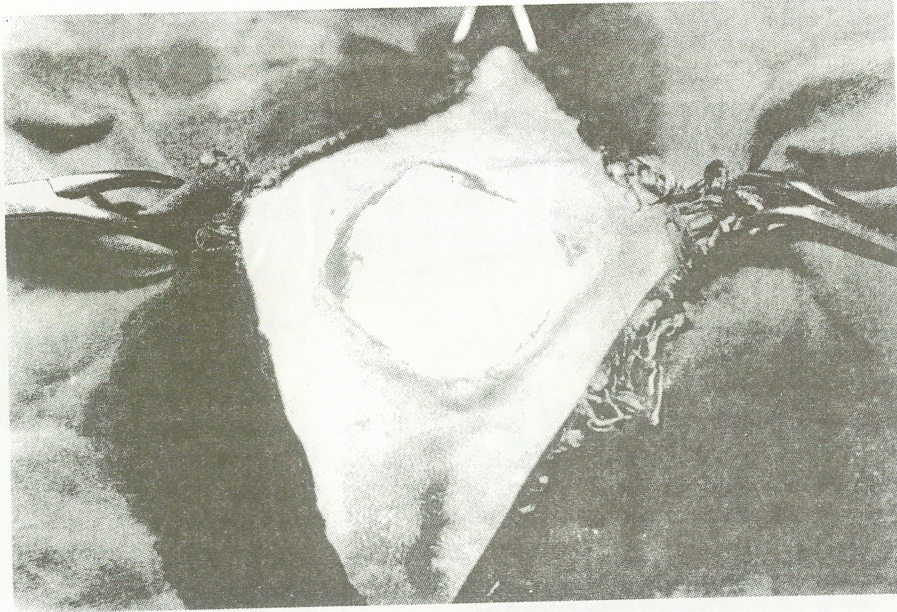
Sedlarık ve arkadaşlarına göre (3), domuzların maddi kayıplı deri yaralarında kollagen sponge ile yara iyileşme süresi % 50'ye kadar kısalmakta, aynı zamanda yeni doku kalitesi de oldukça yüksektir. Yapılan çalışmada kollagen sponge uygulanan yaraların, kontrol grubuna göre iyileşme süresinin % 20 oranında kısaldığı tespit edildi. Diğer taraftan iyileşme sonrası 2. ayda yapılan histopatolojik kontroller sonucunda yara iyileşme kalitesinin kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu görüldü.

Ratlarda deri yaralarının iyileşmesinde

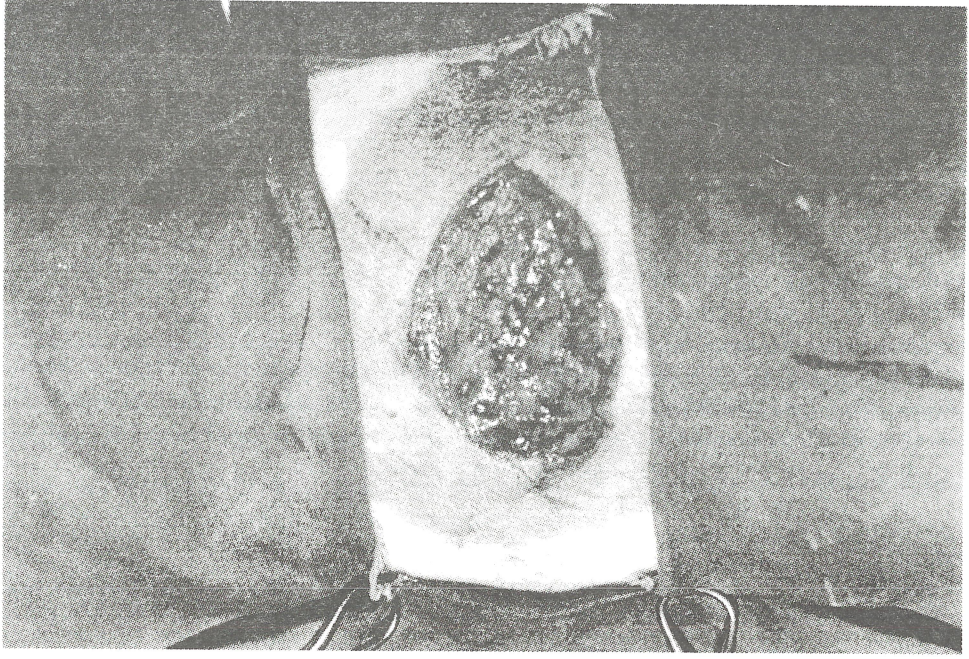
Heterolog kollagen spongenin rolü üzerinde yapılan deneysel çalışmada postoperatif 24, 48 ve 72 saatlik zamanlardaki kan muayenelerinde lökosit sayısı ve mononükleer tip hücrelerin belirgin şekilde arttığı ifade edilmektedir (4). Sunulan çalışmada ise, hem deneme hem de kontrol gruplarında 2. günün sonunda kan değerlerinde nötrofil lökositlerde belirgin bir artış saptanırken, bu değerlerin takip eden günlerde düştüğü izlenmiştir. Bu düşüşün, yarada meydana gelen akut yangısal değişimler nedeniyle oluştuğu; deneme ve kontrol gruplarında kan fibrinojen değerlerinin aynı düzeylerde belirlenmesi, haricen kullanılan fibrin petlerin kan fibrinojen düzeyini belirgin derecede etkileyemeyeceği, her iki grupta da lenfosit sayısındaki artışın ise akut enfeksiyonların iyileşme devresindeki artışa bağlanabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca gerek klinik gerekse histopatolojik bulgular sonucu kollagen sponge uygulanan grubun kontrol grubuna göre daha

hızlı iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir. Buradan hareketle böyle bir çalışmada kan bulgularının, yara iyileşmesinde, klinik ve histopatolojik bulgular kadar etkili olamayacağı sonucuna varılmıştır.

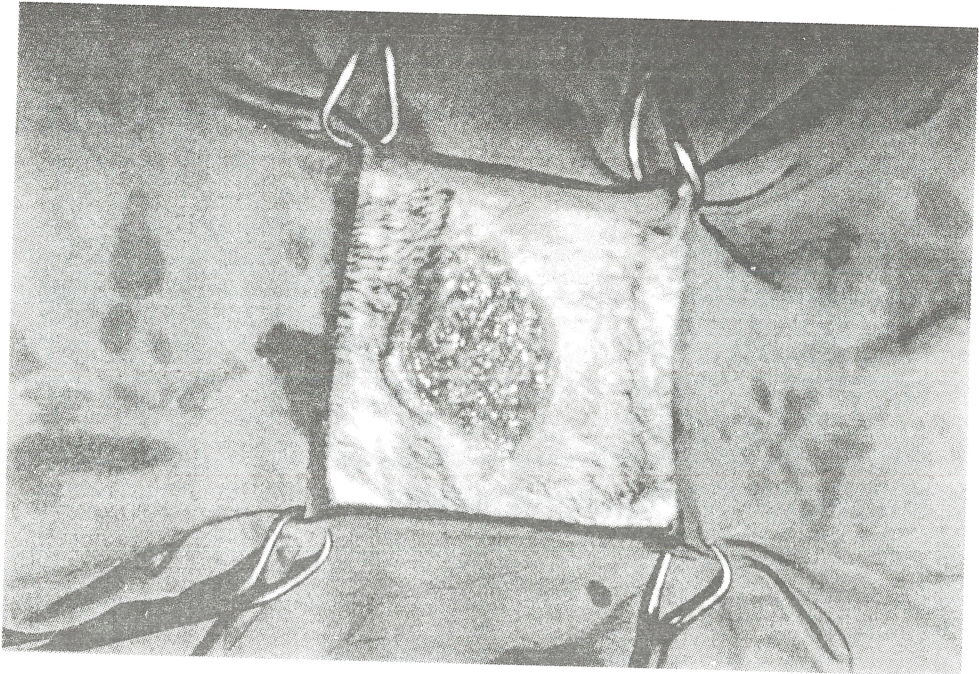
Sonuç olarak: Günümüze değin yara iyileşmesi üzerinde değişik maddeler ve metodlar uygulanarak yararlı sonuçlar alındığı kaydedilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar kollagenlerin yara iyileşmesinde oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Bu tekniğin hekimliğimiz alanında, özellikle iyileşmeye yanaşmayan ülseratif özellikli ve maddi kayıplı yaralarda olumlu sonuçlar verebileceği kanısındayız. Uygulama kolaylığının yanısıra çok ciddi bakım gerektirmemesi gibi olumlu kriterler ve fiyatının diğer sağaltım şekillerine göre biraz daha yüksek olması dezavantajına rağmen tercih edilmesinin yararlı olacağı düşüncesiyle makalenin yayınlanması uygun bulunmuştur.



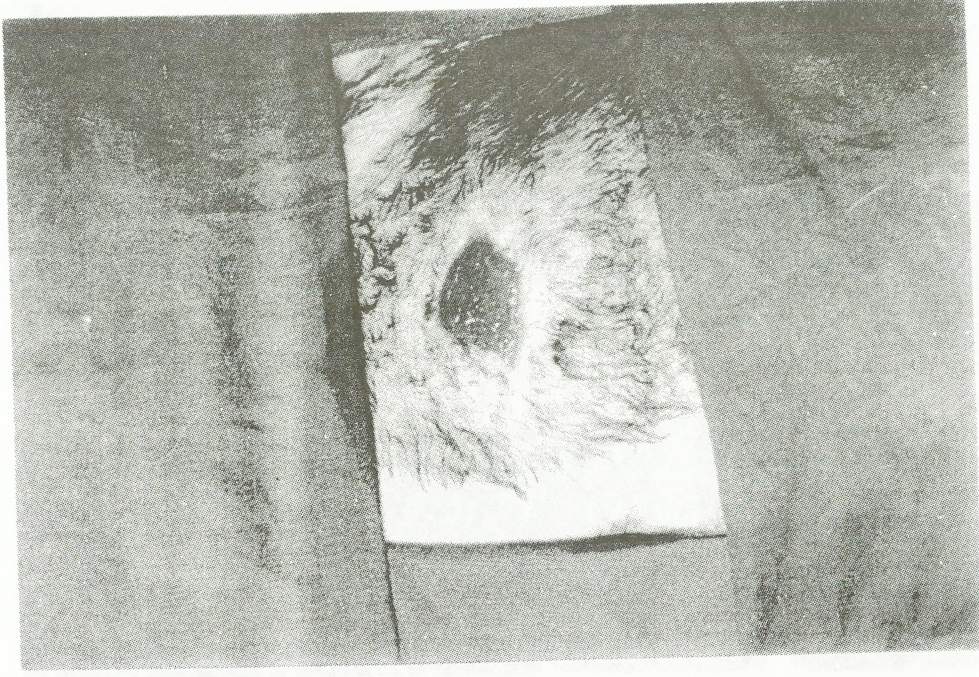
Resim 1. Fibrin petin uygulanışı



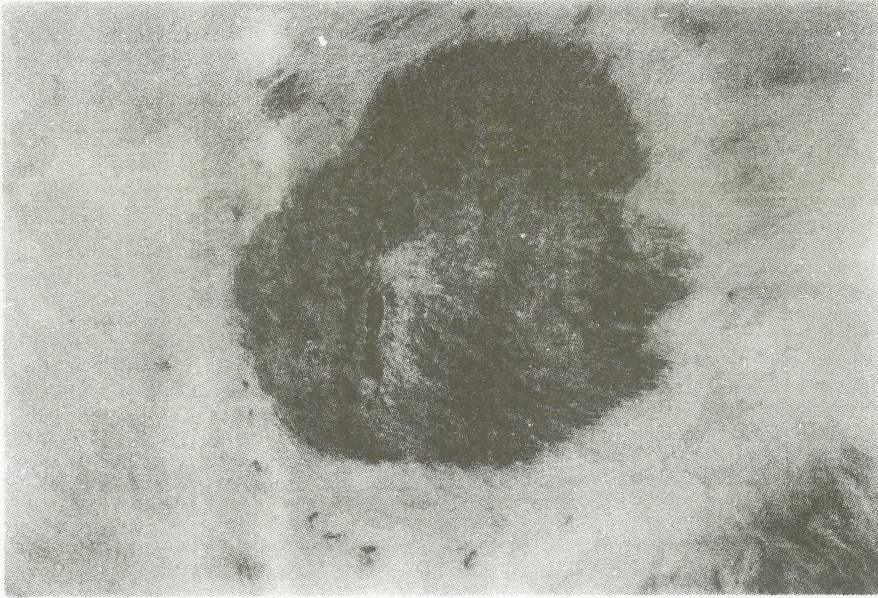
Resim 2. Fibrin pet uygulanan yaranın 2 gün sonraki görünümü



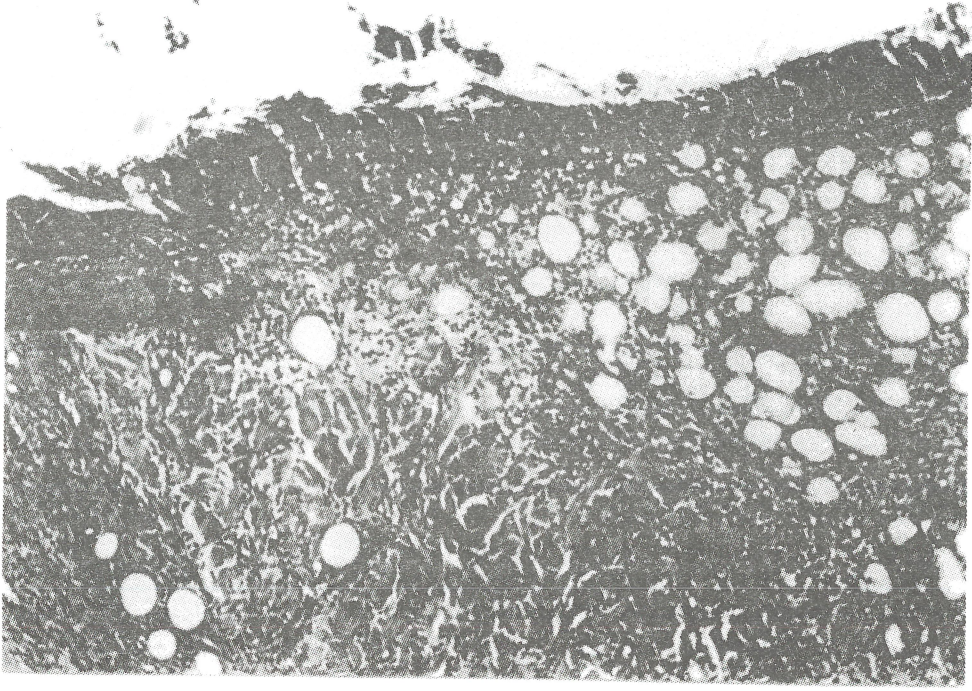
Resim 3. Fibrin pet uygulanan yaranın 8 gün sonraki görünümü.



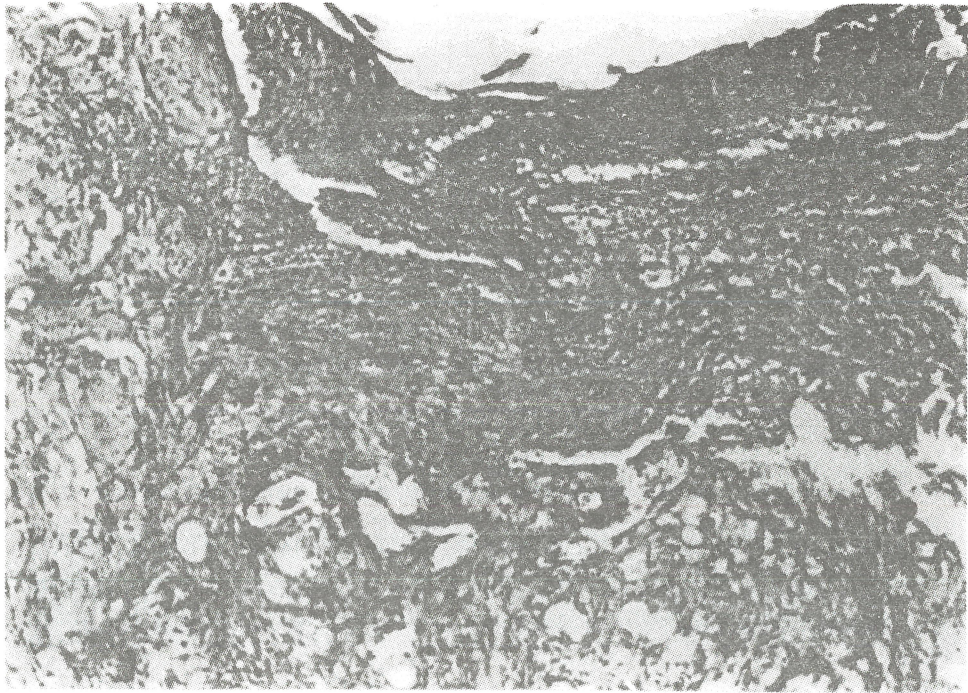
Resim 4. Fibrin pet uygulanan yaranın 15 gün sonraki görünümü



Resim 5. Fibrin pet uygulanan yaranın 20 gün sonraki görünümü



Resim 6. Fibrin pet uygulanan yaranın 7. gün granülasyon dokusu görünümü. H. E x 125.



Resim 7. Kontrol grubu yaranın 7. gün granülasyon dokusu görünümü. H. E x 125.

KAYNAKLAR

1. Anteplioğlu, H., Samsar, E., Akın, F. : Genel Şirurji. A. Ü. Vet. Fak. Yayınları, 415, A.Ü. Basımevi, 1990.
2. Koç, B., Özaydın, İ., Özba, B., Ünsaldı, E., Okumuş, Z. : Doku Kayıplı-Gangrenli Açık Yaralarda Lokal İnsülin ve Pinch Gref Uygulamaları ile İyileşmenin Hızlandırılması Üzerinde Klinik Gözlemler. II. ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi. Tebliğler 61-65 Vet. Fak. Ankara, 1990.
3. Sedlarik, K.M., Schoots, C., Osterbaan, J.A., Klopper, J.P. : Healing of a deep skin wound using a collagen sponge as dressing in the Animal Experiment. *Aktuel Traumatol* 22(5). p. 219-28, 1992.
4. Mian, M., Aloisi, R., Benetti, D. Rosini, S., Fantozzi, R. : Potential Role of Heterologous Collagen in Promoting Cutaneous Wound Repair in Rats. *Int J Tissue React.* 14 Suppl p. 43-52, 1992.
5. Alkan, Z., Ünsaldı, E., Şeker, Y. : Yaralarda Lokal Antibiyotik Uygulamalarının Yara Direnci Üzerine Etkileri. II. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi. Tebliğler 48-55. Vet. Fak. Ankara, 1990.
6. Geronemus, R.G., Mertz, P.M., Eaglstein, W.G. : Wound Healing. The Effects of topical antimicrobial agents. *Arch. Dermatol.* vol. 115, Nov., 1979.
7. Anteplioğlu, H. : Evcil Hayvanlarda Yaraların Lokal Olarak Penicilin Tatbikıyla Tedavileri Üzerinde Araştırmalar. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 9(1), 10-24, 1962.
8. Alkan, Z. : Yara iyileşmesinin Plamenta Kullanılmasıyla Hızlandırılması. A.Ü. Vet. Fak. Dergisi, 34(3), 519-533, 1987.
9. Avki, S., İzci, C. : Cerrahide Fibrin Yapıştırıcı ve Dolguların Kullanım Alanları. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, cilt 6, sayı 4, s. 38-43, 1994.
10. Marks, M.G., Doillon, C., Silver, F.H. : Effects of Fibroblasts and Basic Fibroblast Growth Factor on Facilitation of Dermal Wound Healing by Type I Collagen Matrices. *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 25, 683-696, 1991.
11. Knight, K.R., Lepore, D.A., Horne, R.S., Ritz, M., Hurley, J.V., Kumta, S., O'Brien, B.M. : Collagen Content of Uninjured Skin and Scar Tissue in Foetal and Adult Sheep. *Int J Exp pathol* 76(6). p. 583-91, 1993.
12. Gao, Z.R. : Early Coverage of Deep Partial-Thickness Burn Wound With Porcine Dermal Collagen Membrane. An Experimental Study. *Chung Hua Cheng Hsing Shao Shang Wai Ko Tsa Chih.* 9(4). p. 284-5, 1993.
13. Goudarzi, Y.M., Khodadadyan, C., Hertel, P. : Clinical Experience With Collagenous Wound Dressing in Severe Traumatic Soft Tissue Injuries. *Aktuel Travmatol.* 22(5). p.214-8, 1992.
14. Phillipa, L. G., Abdullah, K.M., Geldner, P.D., Dobbins, S., Ko, F., Linares, H.A., Broemeling, L.D., Robson, M.C. : Application of Basic Fibroblast Growth Factor May Reverse Diabetic Wound Healing Impairment. *Ann plast surg.* 31(4). p. 331-4, 1993.