



Köpeklerde Kornea Yaralarının Onarımında Organik Doku Yapıştırıcısı Fibrin Adeziv'in Etkileri*

Zafer OKUMUŞ¹✉

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.

Özet: Organik doku yapıştırıcısı Fibrin Adeziv'in köpek korneal yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldı. Köpek modelinde oluşturulan 2, 5, 7, 11 mm uzunluğundaki kesiler üzerine 0.02-0.05 ml Fibrin Adeziv uygulandı. Kontrol gruplarında konjunktival flap, dikiş, kontakt lens ve tarsorafî uygulamaları yapıldı. Korneal yara iyileşmesinin 2 aylık izleme süresince klinik, bu süre sonunda histolojik özellikleri araştırıldı. Fibrin Adeziv'in basit dikiş uygulanan kesilerle benzer özellikte yara iyileşmesi sağladığı belirlendi. Fibrin Adeziv'in dikiş konulamayan olgularda dikiş uygulamalarına alternatif oluşturabileceği saptandı.

Anahtar kelimeler: Fibrin Adeziv, Korneal yara iyileşmesi, Köpek.

Effects of Organic Tissue Sealant Fibrin Adhesive in Corneal Wounds Healing of Dogs

Abstract: The effects of Fibrin Adhesive (Tisseel-tissue adhesive) in corneal wounds were investigated in dogs. A 0.02-0.05 ml Tisseel was applied onto the incision area (2, 5, 7, 11 mm length) in dog model. Conjunctival flapping, suture applications, contact lens placement and tharsorrhaphy were performed in the control groups. To evaluate the corneal wound healing, the clinical controls were conducted during 2 months and after this period histological examinations were carried out. It was detected that the corneal wound healing with Tisseel was similar with simple suture pattern. It was determined that Tisseel could be an alternative method in cases not suitable for sutures.

Key words: Corneal Wound Healing, Dog, Fibrin Adhesive.

✉ Zafer OKUMUŞ

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.

e-posta: zokumus@atauni.edu.tr

*Bu araştırma yazarın aynı isimli doktora tezinden özetlenmiş olup, Ankara Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

GİRİŞ

Organik doku yapıştırıcısı Fibrin Adeziv (FA), pıhtılaşma reaksiyonuna eş bir reaksiyonla çalışan saf organik bir maddedir. Uygulamalarında minimal yangısal tepki oluşturur ve iyileşme dönemleri içerisinde de tamamen rezorbe edilir (Laqoutte ve ark., 1989). FA bu özellikleri nedeniyle, öncelikle deri transplantasyonları olmak üzere plastik cerrahi, kardio-vasküler cerrahi, göğüs ve karın cerrahisi, nöroşirurji, jinekoloji, ortopedi gibi değişik cerrahi branşlarında, deneysel ve doğal olgularda uygulama alanı bulmuş, son yıllarda göz cerrahisinde de denenmeye başlanmıştır (Bartley ve McCaffrey, 1990).

FA'in etkileri; hemostazı sağlaması, dokuda adezyon (yapışma) oluşturması ve yara iyileşmesine yardımcı olması şeklinde özetlenebilir (Seelich, 1982).

FA, deri grefti tespitinde deneysel ve doğal olgularda dikiş uygulamaları ve sentetik yapıştırıcılarla karşılaştırmalı olarak kullanılmış ve dikişlere göre uygulama hızı ve çocuklarda tekrar dikiş alınmaması bakımından, sentetik yapıştırıcılara göre de uygulanan greftin total olarak yapıştırılması, greft fikzasyonunu mekanik olarak engelleyen katı kütleler oluşturmaması ve hemostatik avantajları bakımından üstünlükleri rapor edilmiştir (Lilius, 1987).

Mellin (1986) yaptığı çalışmada, FA'in kapatıcı özelliği nedeniyle acil göz cerrahisinde kullanılmasını önermektedir.

Orbita cerrahisinde, göz kapağı operasyonları sonrası deri greftlerinin tespitinde dikiş uygulamaları yerine FA kullanılarak yapılan bir çalışmada alınan sonuçlar, FA ile optimal fikzasyon başarılabılır şeklindedir (Bartley ve McCaffrey, 1990). Yine göz kapağı cerrahisinde dikiş uygulamalarıyla karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada, FA ile sağaltımda optimal fonksiyonel sonuçların alındığı rapor edilmiştir (Steinkogler, 1986).

Dikiş uygulamalarıyla sağaltımın zor olduğu ya da mümkün olmadığı konjunktival yara ve fistüllerin onarımında FA ile kapatma tekniği kullanılan bir çalışmada, FA'in oldukça etkili ve yararlı olduğu sonucu rapor edilmiştir (Buschmann, 1986).

İnsan kadavra gözlerinde, 7 ve 11 mm'lik katarakt ensizyon boyutlarına dikiş, dikiş + FA ve FA uygulanarak kapatılmasıyla yapılan deneysel bir çalışmada, FA'in skleral açıdan kullanıldığında katarakt ensizyonlarını kapatmada seçeneğe olabileceği bildirilmiştir (Henrick ve ark., 1987). İnsanlarda ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu, retinal ayrılma ve strabismuslu doğal olgularda konjunktivaya dikiş uygulamaları yerine FA kullanılarak yapılan bir çalışmada, FA'in özellikle konjunktival ve skleral kanamalardaki üstün hemostaz gücüne dikkat çekilmiş, FA metodunun, konjunktivaya dikiş uygulanması ile kapatılan şirurjikal prosedürlerin üzerinde iyi bir alternatif olduğu ve dikiş uygulanan gözlere oranla postoperatif süreçte daha olumlu bir iyileşme görüldüğü kaydedilmiştir.

Kim ve Kim (1989) yaptıkları çalışmada 24 tavşan gözünde lamellar keratoplasti operasyonlarında FA ve 10/0 naylon iplik uygulamalarının sonuçlarını karşılaştırmışlar ve FA'in korneal greftin tespitinde kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Flacinelli ve ark. (1986) insanlarda FA'in lamellar keratoplastide büyük bir başarıyla kullanıldığını ve opak kornealı, greft oluşturma olanağı olmayan hastalarda kerata protezde yararlı olduğunu savunmaktadırlar.

Buschmann (1986), insanlarda lensin opasifikasyonunu önlemek amacıyla lensin anterior ve posterior kapsülü perforasyonlarında FA kullanılabileceğini bildirmiştir.

İnsanlarda perfore ve preperfore kornea ülserlerinde FA kullanılarak yapılan çalışmada ise,

ülser tedavisinde FA'in birçok yönden avantajlarının bulunduğu gösterilmiştir (Laqoutte ve ark., 1989).

Yapılan çalışmada, değişik boyutlardaki köpek kornea yaralarının sağaltımında organik doku yapıştırıcısı FA, dikiş, konjunktival flap, tarsorafi ve yumuşak kontakt lens uygulamaları ile karşılaştırıldı. Postoperatif dönem klinik ve histopatolojik bulgular değerlendirildi, FA'in klinik pratikte uygulanabilirliği ve bilimsel yönden ne derece etkili ve yararlı olabileceğinin ortaya çıkarılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Her biri dört deneme köpeğinden oluşan 4 deneme grubu ve toplam 16 deneme köpeğinde oluşturulan değişik boyuttaki kornea yaralarında, sağ kornealara organik doku yapıştırıcısı Fibrin Adeziv (FA), sol kornealara karşılaştırma amacıyla konjunktival flap, 9/0 naylon iplikle dikiş, yumuşak kontakt lens ve tarsorafi uygulamaları yapıldı. Olgular postoperatif 2 ay süre ile klinik olarak izlendi ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda FA'i hazırlarken gözyaşının proteolitik etkisini geciktirmek için, 1. komponentte 3000 KIU/ml Aprotinin, FA'in ön kamaraya akmasını hızlı pıhtılaşma ile engellemek için 2. komponentte 500 IU/ml trombin kullanıldı.

1. deneme grubunda, konjunktival flap altı korneal limbusta 5 mm'lik perfore yara oluşturuldu. Oluşturulan defektlere sağ kornealarda (1, 2, 3, 4 no'lu olgular) 0.02-0.05 ml FA, sol kornealarda 1 ve 2 nolu olgularda 9/0 naylon iplikle dikiş, 3 ve 4 nolu olgularda konjunktival flap uygulandı. Bu grupta 5 mm'lik defekti kapatan minimum FA dozu (efektif doz) 0.02 ml olarak saptandı. Değişen dozlarda FA uygulanması sonucu, postoperatif klinik ve histopatolojik bulgularda belirgin bir farklılık görülmemesi üzerine, diğer gruplarda defekti kapatan minimum FA dozu (efektif doz) tespit edildi ve bu doz her deneme grubu için sabit doz olarak kullanıldı. 2, 3 ve 4. deneme gruplarında FA, yumuşak kontakt lens ve tarsorafi uygulamalarıyla korundu.

2. deneme grubunda, kornea sentralinde 2 mm çaplı trefin ile perfore yara oluşturuldu. Oluşturulan defektlere sağ kornealarda (5, 6, 7, 8 no'lu olgular) 0.02 ml FA, sol kornealarda 5 ve 6 no'lu olgularda yumuşak kontakt lens, 7 ve 8 no'lu olgularda tarsorafi uygulamaları yapıldı.

3. deneme grubunda, kornea sentralinden geçen 7 mm'lik perfore kornea yaraları oluşturuldu. Oluşturulan defektlere sağ kornealarda (9, 10, 11, 12 no'lu olgular) 0.03 ml FA, sol kornealarda 9 ve 10 no'lu olgularda 9/0 naylon iplikle dikiş, 11 nolu olguda yumuşak kontakt lens ve 12 no'lu olguda tarsorafi uygulandı.

4. deneme grubunda, kornea sentralinden geçen 11 mm'lik perfore kornea yaraları oluşturuldu. Oluşturulan defektlere sağ kornealarda (13, 14, 15, 16 no'lu olgular) 0.04 ml FA, sol kornealarda 13 ve 14 no'lu olgularda 9/0 naylon iplikle dikiş, 15 no'lu olguda yumuşak kontakt lens ve 16 no'lu olguda tarsorafi uygulaması yapıldı.

BULGULAR

FA'in 1. deneme grubunda 0.02 ile 0.05 ml arasında değişen dozlarda, 2. deneme grubunda 0.02 ml, 3. deneme grubunda 0.03 ml ve 4. deneme grubundaki 0.04 ml efektif dozlarında pıhtılaşma süresini 5 sn olarak saptadık. FA'in rezorbsiyon süresini, 1. deneme grubunda değişen dozlarda uygulanmasına rağmen, klinik bulguların kaybolmasından hareketle 7 gün, yumuşak kontakt lens uygulaması ile FA'i gözyaşının fibrolitik etkisinden koruduğumuz 2. 3. ve 4. deneme gruplarında 3 gün olarak gözledik. Çalışmamızda 1. deneme grubunda, korneal limbusta oluşturduğumuz ensizyon nedeniyle meydana gelen kanamaların (1, 2, 3 ve 4 no'lu olguların sağ gözleri), FA uygulanmasıyla engellendiği, karşılaştırma amacıyla dikiş (1 ve 2 no'lu olguların sol gözleri) ve sadece konjunktival flap uygulaması (3 ve 4 no'lu olguların sol gözleri) yaptığımız olgularda ise, kanamaların sürdüğü görüldü. Yapılan postoperatif klinik muayenelerde, allerik bir koniunktivitis ya da

keratitis belirtisi ile karşılaşılmadı. Histopatolojik olarak ta allerik ya da immünolojik bir reaksiyon belirtisi sayılabilecek eozinofilik lökosit ya da lenfosit infiltrasyonları bildirilmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatür verilerde 500IU/ml trombin kullanılmasıyla 1-30 sn olarak kaydedilen pıhtılaşma süresinin 5 sn olarak saptanmasını, uygulanan doza, değişen dozlarda uygulanan FA pıhtılaşma süresinin, dört deneme grubunda da aynı olmasını, dozlar arasında hacim bakımından büyük fark olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda, FA'i gözyaşının proteolojik etkisinden korumak amacıyla, insan konjunktivası yara ve fistüllerinde topikal antifibrolitik, tavşan lamellar keratoplastilerinde yumuşak kontakt lens kullanılmıştır. Topikal antifibrolitiğin 6-8 gün uygulanması nedeniyle FA'in yerinde kaldığı ve uygulamanın durdurulmasını izleyen 24-48 saat içinde FA'in rezorbe edildiği bildirilmektedir (Buschmann, 1986). Tavşan lamellar keratoplastisinde, yumuşak kontakt lens uygulaması ile korunan FA'in 14 gün süreyle yerinde kaldığı kaydedilmektedir (Kim ve Kim, 1989). Çalışmamızda, FA'in daha uzun süre uygulandığı yerde kalmasını sağlayacak antifibrolitik ilaç kullanılmadı. FA'in rezorbsiyon süresini, 1. deneme grubunda değişen dozlarda uygulanmasına rağmen, klinik bulguların kaybolmasından hareketle 7 gün, FA'i yumuşak kontakt lens ile gözyaşının fibrolitik etkisinden koruduğumuz 2. 3. ve 4. deneme gruplarında 3 gün olarak saptadık, 1. deneme grubu ile diğer deneme grupları arasındaki rezorbsiyon süresi farkının gözyaşının proteolitik etkisine bağlı olduğu ve köpek gözyaşı proteolitik aktivitesinin tavşan gözyaşı proteolitik aktivitesinden daha yüksek olabileceği sonucuna varıldı.

FA üretimi sırasında termoviroinaktivasyon yapılmasına rağmen, hastanın kendi serumundan hazırlanan fibrin, fibrinogen ve Faktör XIII ile çalışılmakta ve bu yöntem ile, kan yoluyla bulaşabilen

viral enfeksiyon riskinin ve allerjik reaksiyonların önüne geçilmek istendiği kaydedilmektedir (Zauberman, 1988; Kim ve Kim, 1989; Laqoutte ve ark., 1989; Bartley ve McCaffrey, 1990). Literatür verilerde, hastanın kendi serumu ile hazırlanmadan, sadece FA kiti komponentleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, viral enfeksiyon ya da allerjik reaksiyon komplikasyonu bildirilmemiştir (Seelich, 1982; Buschmann, 1986a; Buschmann, 1986b; Flacinelli ve ark. 1986; Mellin, 1986; Steinkogler, 1986; Lilius, 1987). Çalışmamızda FA'i hazırlarken, sadece FA kitinde bulunan komponentler kullanıldı, insan ve sığır kanlarından elde edilen FA'in köpek korneasında uygulama sırası ve sonrasında, oluşabilecek viral ya da allerjik bir reaksiyonu saptayabilmek amacıyla, herhangi bir antienflamatuar ve antiallerjik ilaç uygulamasından özellikle kaçınıldı.

Yapılan postoperatif klinik ve histopatolojik muayenelerde allerjik ya da immünolojik reaksiyonla karşılaşılma nedeninin, korneanın avasküler bir doku olmasına ve FA'in 72 saat gibi kısa bir sürede rezorbe edilmesine, dolayısıyla FA'in iyi tolere edilmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

FA'in, pıhtılaşma reaksiyonuna benzer bir reaksiyonla çalışması nedeniyle hemostatik etkisinin bulunduğu bildirilmektedir (Seelich, 1982; Lilius, 1987; Zauberman 1988). Çalışmamızda 1. deneme grubunda, korneal lirnbusta oluşturduğumuz ensizyon nedeniyle meydana gelen kanamaların (1, 2, 3 ve 4 no'lu olguların sağ gözleri), FA uygulanmasıyla engellendiği, karşılaştırma amacıyla dikiş (1 ve 2 no'lu olguların sol gözleri) ve sadece konjonktival flap uygulaması (3 ve 4 no'lu olguların sol gözleri) yaptığımız olgularda ise, kanamaların sürdüğü gözlenildi.

Yapılan araştırmalarda, yara dudaklarının ve dokunun onarımı için FA'in dokuya yapışmasının (adezyon) gerekli olduğu ve FA'in adezyon kalitesinin, yapıştırıcının içerdiği fibrin ve fibronektin'in, dokuda bulunan kollagen'le oluşturdukları kovalent bağ ile sağlandığı kaydedilmektedir (Seelich, 1982; Mellin, 1986; Laqoutte ve ark., 1989).

Lagoutte ve ark. (1989) ve Mellin (1986), kornea epitelinin yüzeysel kayıplarında, epitel katın kollagen içermemesi nedeniyle FA'in adezyon gücünün düşük olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar stromayı kapsayan ya da perfore kornea yara ve ülserlerinde, stromanın içerdiği yüksek kollagen dolayısıyla FA'in adezyon gücünün yükseldiğini ve FA'in kornea ülserlesmesini engelleyen etkisinin ortaya çıktığını savunmuşlardır. Yaptığımız çalışmada FA uyguladığımız tüm olgularda, doku yapıştırıcısının stromaya adezyon gücü ve hızlı pıhtılaşma reaksiyonuyla ön kamaraya FA sızıntısı görülmedi. Postoperatif dönemde de, FA uygulanan hiçbir olguda kornea ülseri komplikasyonu şekillenmedi.

Postoperatif dönem klinik bulgu ve histopatolojik değerlendirilmeler sonunda, köpek korneası limbus ve sentralindeki yaraların onarımında FA uygulanan tüm olgular ve tarsorafi uygulanan 7, 8, 12, 16 no'lu olgular iyileşti. Bu uygulamalardaki başarı oranı %100, dikiş uygulamalarında %83, lens uygulamalarında %75, konjunktival flap uygulamalarında başarılı oranı %50 olarak saptandı.

Sonuç olarak, köpek kornea yaralarının sağaltımında organik doku yapıştırıcısı Fibrin Adeziv'in kullanılması önerilebilir bulundu.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı yönlendiren ve aynı konulu doktora tez danışmanlığımı yapan rahmetli Prof. Dr. Faruk Akın'ı saygıyla anıyor ve bu vesile ile bir kez daha teşekkür ediyorum.

KAYNAKLAR

Bartley GB., McCaffrey TV., 1990. Cryoprecipitated fibrinogen (Fibrin Glue) in orbital surgery. *American Journal of Ophthalmology*, 109, 227-228.

Buschmann W., 1986a. Fibrin sealant in the treatment of perforating injuries of the anterior and posterior lens capsule. *Fibrin Sealant in Operative Medicine Ophthalmology-*

Neurosurgery, 2, 63-67.

Buschmann W., 1986b. Fibrinogen concentrate and topical antifibrotic treatment for conjunctival wounds and fistula. *Fibrin Sealant in Operative Medicine Ophthalmology-Neurosurgery*, 2, 68-69.

Flacinelli G., Colliardo P., Petitti V., Pinna C., 1986. Tissucol (Tisseel) in surgery of the ocular anterior segment. *Fibrin Sealant in Operative Medicine Ophthalmology-Neurosurgery*, 2, 98-103.

Henrick A., Caster RN., Silverstone PJ., 1987. Organic tissue glue in the closure of cataract incisions. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 13, 551-553.

Kim MS., Kim JK., 1989. Effects of tissue adhesive (Tisseel) on corneal wound healing in lamellar keratoplasty in rabbits. *Korean Journal of Ophthalmology*, 3, 14-21.

Laqoutte FM., Gauthier L., Pascal RM., 1989. A fibrin sealant of perforated and preperforated corneal ulcers. *British Journal of Ophthalmology*, 73, 757-760.

Lilius P., 1987. Fibrin adhesive: its use in selected skin grafting. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 21, 245-248.

Mellin KB., 1986. Fibrin adhesive in emergency eye surgery. *Fibrin Sealant in Operative Medicine Ophthalmology-Neurosurgery*, 2, 95-97.

Seelich H., 1982. Tissucol (immuno, vienna): biochemistry and methods of application. *Journal of Head and Neck Pathology*, 3, 65-69.

Steinkogler FJ., 1986. The use of fibrin sealant in lid surgery. *Fibrin Sealant in Operative Medicine Ophthalmology-Neurosurgery*, 2, 85-87.

Zauberman H., 1988. Use of fibrin glue in ocular surgery. *Ophthalmic Surgery*, 19, 132-133.