

RATLARDA TAM KALINLIKTAKİ DERİ OTOGREFTLERİNİN TUTMASINDA FİBRİN DOKU YAPIŞTIRICISININ ETKİSİ

The role of fibrin glue in the success rate of full thickness skin autografts

Zeki Döşeyen¹, Sançar Bayar¹, Hilmi Kocaoğlu², Muammer Karaayvaz³,
Serpil Dizbaysak⁴, A Muttalip Ünal⁵

Özet: Tam kalınlıktaki deri greftlerinin tespiti için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan fibrin doku yapıştırıcı özellikle vücudun hareketli yerlerindeki deri greftlerinin tespitinde etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada 25'er hayvandan oluşan iki grup Wistar ratında fibrin doku yapıştırıcısı ve ipek dikiş kullanılarak deri grefti tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda fibrin doku yapıştırıcısının dikiş tekniğine oranla greft tutmasında daha etkin olduğu bulunmuştur, sütürle tespit edilen grupta 25 greftten 16'sı (% 64) canlılığını devam ettirirken, fibrin doku yapıştırıcı kullanılan grupta 25 greftten 20'si (% 80) canlılığını korumuştur. Bunun dışında vaskülarizasyon açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Bu deneysel çalışmada, rat modelinde tam kalınlıktaki deri greftinin, dikişle tespit yöntemi ve fibrin doku yapıştırıcısı ile tespiti arasında greftin tutması ve revaskülarizasyon açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. Özellikle anatomik olarak tek tek sütürle greft tespitinin zor olduğu bölgelerde fibrin doku yapıştırıcısı ile tespitinin daha başarılı bir şekilde kullanılabileceğini gösterebilmek için bu çalışma yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fibrin yapıştırıcı, Deri transplantasyonu, Neovaskülarizasyon

Summary: There are various methods used for full-thickness skin grafting. Fibrin glue is an effective way to establish a skin graft especially in areas of mobile parts of the human body. In this study, two groups, each consisting of 25 wistar rats underwent skin grafting by fibrin glue and silk suturing techniques. Fibrin glue was found to be superior to suturing technique, because graft survival was better; graft survival was 16/25 (% 64) in silk suturing technique, and 20/25 (% 80) in fibrin glue technique. No vascularisation difference was found between the groups. This experimental study was designed to compare silk suturing technique with fibrin glue technique in full thickness graft survival and graft vascularisation. In conditions where single suturing would not be practical because of anatomic difficulties, fibrin glue was found to be more effective.

Key Words: Fibrin tissue adhesive, Skin transplantation, Neovascularization

Bir organın veya dokunun canlıda bulunduğu yerden ilişkisi tamamen kesildikten sonra aynı veya başka bir canlıda başka bir yere nakledilmesine

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA
Genel Cerrahi. Dr.¹, Cerrahi Onkoloji. Doç.Dr.², Op.Dr.³,
Patoloji. Doç.Dr.⁴, Prof.Dr.⁵.

Geliş tarihi: 25 Nisan 1997

"transplantasyon", nakledilen dokuya ise "greft" diyoruz. Nakil işlemi aynı canlı üzerine yapılıyorsa "ototransplantasyon" ve nakline de "otogreft" denilmektedir. Doku nakillerinden çok eski çağlarda bahsedilmekle birlikte, deri nakillerinde ilk başarılı uygulama onuru İsviçreli cerrah Reverdin'e (1869) aittir (1). Tam kalınlıktaki deri greftleri (TKDG) deri altı yağ dokusu üstünde

dermisin tüm katlarını içeren greftlerdir. Bu greft çeşitli sebeplerle oluşan geniş deri defektlerinin onarımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Greft defekt alanına yerleştirildikten sonra, defekt kenarınca dikişlerle deriye tutturulur. Dikişler tek tek veya devamlı biçimde olabilir. En çok kullanılan tek tek dikişlerdir(1). Özellikle klasik yöntemlerle greft tespitinin zor olduğu anatomik bölgelerde ve greftin tutmama nedeni olarak devamlı sürtünme bulunan vücudun hareketsiz bırakılmadığı göğüs duvarı gibi bölgelerde greft tesbitinde fibrin doku yapıştırıcısı kullanılabilir.

Bu düşüncelerden hareketle, rat modelinde greftin alıcı alana yapışmasında ve damarlanmasında dikişle tesbit yöntemi ve fibrin doku yapıştırıcısı ile tesbiti arasında greftin tutması ve revaskülarizasyon açısından farklılıkları araştırmak istedik. Yine özellikle anatomik olarak tek tek sütürle greft tespitinin zor olduğu bölgelerde fibrin doku yapıştırıcısı ile tespitinin daha başarılı bir şekilde kullanılabileceğini gösterebilmek için bu çalışmayı planladık.

MATERYAL VE METOT

Fibrin doku yapıştırıcısının tam kalınlıktaki deri greftlerinin tutması ve revaskülarizasyona olan etkilerini araştırmak için 250-300 gr ağırlığında 50 adet erkek wistar ratı kullanıldı. Ratlar 25'er hayvanlık iki gruba ayrıldı. Bütün hayvanlara 30 mg/kg İM ketamin anestezisi verildikten sonra dört ekstremitelerinden ameliyat edilecekleri masaya tesbit edilip, interskapular bölgede gerekli saha temizliği yapıldı. Bu bölgeden bistüri ile ortalama 2 cm çapında tam kalınlıktaki deri greftleri alındı. Greftler deri altı yağ dokusundan tamamen temizlendikten sonra % 0,9'luk izotonik solüsyonunda yıkandı. Greft alınan bölgede dikkatli hemostaz yapıldıktan sonra otogreftler aynı bölgeye birinci grupta 5/0 atravmatik ipeklerle tek tek sütürlerle defekt kenarınca deriye tesbit edildi. Greft üzerlerine Bactigras (Smith Nephew) yerleştirildikten sonra baskılı bandaj ile kapatıldı. İkinci gruptaki hayvanlar da aynı işlemlere tabi tutulup greft hazırlandıktan sonra defektif alana greft fibrin doku yapıştırıcı ile (Tisseel-Kit, Two Component Fibrin Sealant) tesbit edildi. Greft üzerine yine Bactigras yerleştirildikten sonra ilk

gruptaki gibi baskılı bandaj uygulandı.

Fibrin doku yapıştırıcısının iki komponenti vardır. Birinci komponent (Tisseel Solüsyonu): Fibrinojen, Faktör XIII, Fibronektin, Aprotinin, Plasminojen ; ikinci komponent (Thrombin Solüsyonu) : Thrombin ve Ca içerir. Tisseel solüsyonu ve thrombin solüsyonlarını bir Y konnektör ile birleştiren iki enjektör ile eşit miktarlarda (0,7ml.) kullanılarak greftler tesbit edildi. Hayvanların pansumanları dördüncü günde açılıp, açık iyileşmeye bırakıldı. Her iki gruptaki hayvanlar iki ayrı kafeste muhafaza edilerek normal beslendiler. Post operatif yedinci günde greftlerin muayenesinde sütürle tesbit yapılan grupta dokuz hayvanda fibrin doku yapıştırıcısı kullanılan grupta beş hayvanda greftlerin canlılığını kaybettiği tesbit edildiğinden çalışmadan çıkarıldı. Operasyon sonrası yedinci günde sütürle tesbit edilen gruptan altı, fibrin doku yapıştırıcısı kullanılan gruptan sekiz hayvan, 10. günde birinci gruptan 10, ikinci gruptan 12 hayvan eter tankında öldürüldükten sonra greftler 1,5 cm'lik normal cildi de içine alacak şekilde cilt, cilt altı ve kas dokusu ile birlikte çıkarıldı (Tablo 1). Dokular 24 saat süreyle %10'luk formalin solüsyonunda tesbit edildikten sonra, parafin bloklarından 4-6 mikronluk kesitler hazırlanarak Hemotoksilen Eozin ve Masson - Trikrom yöntemi ile boyandı ve histolojik olarak incelendi. Greftlerin alınması ve tesbiti aynı ekip tarafından ; histopatolojik incelemede aynı patolog tarafından yapıldı. Her iki grupta greft canlılığı açısından istatistikî fark olup olmadığı Fisher's Exact testi ile değerlendirildi. $P > 0,05$ 'den büyük bulunup istatikselsel bir fark görülmemiştir.

BULGULAR

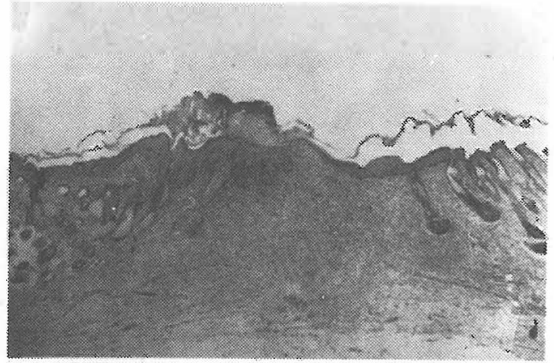
Her iki gruptan alınan greft doku örneklerinden yapılan mikroskopik incelemede epidermis, dermis, subkutan yağ dokusu, kas dokusu ve en altta bağ dokusuna ait görünüm tesbit edildi. Fibrin doku yapıştırıcısı kullanılan grupta fibrine ait görünüm tesbit edilmedi. Yedinci günde sakrifiye edilen her iki gruptaki hayvanların greftlerinde vaskülarizasyon açısından histopatolojik olarak bir fark görülmedi (Resim 1ve Resim 2). Onuncu günde sakrifiye edilen her iki gruptaki hayvanların greftlerinde ise revaskülarizasyonun tamamlandığı ve stabil greft haline geldiği görüldü.

Tablo I. Fibrin doku yapıştırıcısı ve sütürle tesbit yapılan greftlerin yedi ve onuncu gündeki canlılık durumu

	Sütürle tesbit grubu		Fibrin doku yapıştırıcısı grubu		P
	Canlı greft	Cansız greft	Canlı greft	Cansız greft	
7. gün	6	9	8	5	>0.05
10. gün	10	0	12	0	>0.05
Toplam	16	9	20	5	



Resim 1. Yedinci günde sakrifiye edilen kontrol grubuna ait bir hayvandan alınan örnekte epidermis ve dermis izlenmektedir. Hematoksilen&Eozinx40.



Resim 2. Fibrin doku yapıştırıcısı kullanılan gruptaki bir hayvana ait grette yedinci günde tüm epidermis ve dermis normal olarak izlenmektedir. Hematoksilen&Eozinx100.

TARTIŞMA

Deri greftlerinin dört dönemlik bir yaşam öyküsü vardır: Plazmatik sirkülasyon dönemi; deri beslenmesinin diffüzyonla sağlandığı ilk 48 saatlik dönemdir. Doğal olarak bu dönem ince greftlerde problemsiz seyreder. İnokülasyon döneminde greft soluk renkte ve ödemlidir. Bu dönem beşinci güne kadar devam eder. Altı-sekizinci günler penetrasyon dönemi adını alır. Damar tomurcuklarının oluştuğu ve birbirlerine doğru ilerlediği bu dönemi revaskülarizasyon dönemi izler. Bu dönem greft stabilizasyonunun tamamlandığı 8-10. günleri içerir.

Greftin yaşaması, damarlanmasına bağlı olduğuna göre "greft tutma olayı"nda etkisi olan faktörler belirlenebilir. Neovaskülarizasyon olabilmesi için her şeyden önce alıcı alanın zengin damar yatağına sahip olması ilk şarttır. Greftin damarlanması ancak endotel proliferasyonu olan yerlerde olur.

Yine neovaskülarizasyon süresince greft ile alıcı arasındaki sıkı temasın korunması yeni damarların oluşması ve dayanıklılığı için gereklidir(2). Greft alıcı alana iyi tesbit edilmezse hareketler sonucu yer değiştirecektir. Bu da alıcı alan ve greft arasında oluşmakta olan yeni damarlanmayı

engelleyecektir. Bu yüzden greftin alıcı alan üzerine tazyikli bandajla tesbiti öngörülmüştür. Greftin alıcı alana sıkı temasının ve stabilizasyonunun greftin tutmasında iki önemli ilke olması nedeniyle 1940 yılından beri hemostaz ve anastomoz sızmasının azaltılmasında kullanılan fibrin doku yapıştırıcıları greftlerin stabilizasyonunda da son yıllarda kullanılmaktadır (3,4).

Harada ve ark (5) yapmış oldukları deneysel bir çalışmada, fibrin doku yapıştırıcısının ratlarda bileteral mastektomi sonrasında gelişen seroma oluşumunu önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Erken dönemde greft canlılığı, greft ile alıcı alan arasındaki fibrin ağı ile stabilizasyonuna bağlıdır. Fibrin doku yapıştırıcıları hızlı bir şekilde fibrin ağı sağlayarak grefti stabilize ederler ve greftin iyi beslenmesi ile bunun sonucunda neovaskülarizasyonun hızlandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6,7).

Brown ve ark (7) yapmış oldukları bir çalışmada fibrin doku yapıştırıcılarının greft alanında revaskülarizasyonu arttırdığı ve hızlandığını ve bunun sonucu olarak greft canlılığının sağlanmasında % 40 oranında bir artış olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda sütürle tesbit edilen grupta 25 greftten 16 (% 64)' si canlılığını devam ettirirken fibrin doku yapıştırıcı kullanılan 25 greftten 20 (% 80)' si canlılığını korumuştur.

Yine yapılan çalışmalarda fibrin doku yapıştırıcısı ile tesbit edilen greftlerde, greftin canlı kalmasında önemli rol oynayan yara kontraksiyonunda da bir azalmanın meydana geldiği bildirilmektedir. Bu olayın mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, greftin defektif alana yapışmasının artması veya hızlanmış revaskülarizasyon ile ilgili olabileceği ifade edilmektedir (6-9). Özellikle fibrin doku yapıştırıcıları ile greft stabilizasyonunun zayıf vasküler defektif alanlarda, vücudun hareketli bölgelerinde, koagülasyon defekti bulunan hastalarda, hematoma riski taşıyan kapillerinden yoğun sızıntısı bulunan kişilerde sütürle tesbit yöntemine göre daha iyi avantajlar taşıdığı da

bildirilmektedir (2,6,10,11). Fibrin doku yapıştırıcıları uzun yıllardan beri kullanılmakla birlikte enfekte insan fibrinojeninin kullanılma riski nedeniyle henüz çok yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır. Virus inaktivasyon yöntemlerindeki gelişmelere rağmen ABD'de Federal Drug Authority (FDA) henüz hiç bir fibrin yapıştırıcısının kullanımını onaylamamıştır (2,4). Bu problem otolog fibrin doku yapıştırıcılarının kullanılması ile kısmen de olsa aşılmıştır.

Greft canlılığının sürdürülmesinde erken revaskülarizasyonun önemi büyüktür. Fibrin doku yapıştırıcılarının bu olayı hızlandığını histopatolojik olarak tesbit edemememize ve istatistiki olarak anlamlı bulunmamasına rağmen sütürle tesbit edilen greftlerin % 60 oranında canlılığını koruduğu halde; fibrin doku yapıştırıcı ile tesbit edilen greftlerin % 80'i canlılığını koruduğu bulunmuştur. Ancak greft ile alıcı yüzey arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatılabilmek için daha bir çok deneysel araştırma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ünal AM. Plastik ve rekonstrüktif cerrahi. In: Akata O (ed), Cerrahi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara 1988; ss 1827-1860.
2. Grabb WC. Basic techniques of plastic surgery. In: Grabb WC, Smith JW (eds), Plastic surgery: A Concise Guide to Clinical Practice. (3rd ed). Mass Little Brown & Co, Boston 1979, pp 16-35.
3. Dean M. Benefits of adjuvant fibrin glue in skin grafting. Med J of Aust 1994, 160;187-188.
4. Cederholm SA. Benefits of adjuvant fibrin glue in skin grafting. Med J of Aust 1994, 161;575.
5. Harada NR, Pressler VM, Mc Namara JJ. Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. Surg Gynecol Obst 1992; 175: 450-454.
6. Dahlstrom KK, Weis-Fogh US, Medgyesi S, et

- all. The use of autologous fibrin adhesive in skin transplantation. *Plast Reconstr Surg* 1992; 973-976.
7. Brown DM, Barton BR, Young VL, et al. Decreased wound contraction with fibrin glue - treated skin grafts. *Arch Surg* 1992; 127; 404-406.
8. Tawes RL, Sydorak GR, DuVall TB. Autologous fibrin glue: The last step in operative hemostasis. *Am J Surg* 1994; 168: 120-123.
9. Brown D, Garner W, Young VL. Skin grafting: Dermal components in inhibition of wound contraction. *South Med J* 1990; 83: 789-795.
10. Lindsey WH, Masterson TM, Spotniz WD, et al. Seroma prevention using fibrin glue in a rat to mastectomy model. *Arch Surg* 1990; 125: 305-307.
11. Ihara N, Suzuki K, Tanaka K, et al. Application of fibrin glue to burns. *Burns* 1984; 10: 396-404.