

Kolajen ile Plörodezi: Deneysel Bir Çalışma

İrfan Yalçınkaya¹, Hasan Ekim², Mustafa Kösem³, Hanefi Özbek⁴

¹ Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

² Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

³ Patoloji Anabilim Dalı

⁴ Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

ÖZET

Plörodezi amacıyla günümüzde birçok ajan kullanılmasına rağmen, ideal ajanı bulma konusunda çalışmalar hâlâ sürmektedir. Bu deneysel çalışma ile cerrahide lokal hemostatik olarak kullanılabilen kolajenin plevral yapışıklık oluşturma etkisini araştırmayı ve diğer bir ajan olan talk ile karşılaştırmayı amaçladık.

Bir grup sıçanda (n=10) 1 cc kolajen (80 mg/cc), ikinci bir grup sıçanda (n=10) 1 cc (200 mg/kg) talk, toplam 20 sıçan üzerinde hafif eter anestezisi ve torasentez yolu ile sol plevra içine uygulandı. Sıçanların sağ plevral boşlukları kontrol grubunu oluşturdu. Denekler ortalama 32 gün sonra sakrifiye edildi. Her iki hemitoraks açılıp oluşan plevra yapışıklıkları makroskopik olarak derecelendirildi. Skorlama şu şekilde tanımlandı; 0: Yapışıklık yok. 1: Birkaç alanda yapışıklık mevcut (3 veya daha az). 2: Birçok alanda yapışıklık mevcut (3'den fazla). Her iki akciğer ve plevra dokularından histopatolojik inceleme için örnekler alındı.

Her iki grupta da deneklerin çoğunda plevral yapışıklığın oluştuğu gözlemlendi (p<0.05). Plevral yapraklar arasında makroskopik adezyonlar ve mikroskopik fibrozis oranının her iki grupta da benzer özellikler taşıdığı görüldü (p>0.05).

Kolajenin plörodezi oluşturmada yararlı bir ajan olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: plörodezis, kolajen, talk, sıçan

Toraks Dergisi, 2001;2(3):26-29

ABSTRACT

Pleurodesis with Collagen: An Experimental Study

Although various agents are used for purpose of pleurodesis, studies to find the most ideal agent have been continuing. We aimed in this study to find out pleurodesis forming effect of collagen which can be used in surgery as local haemostatic agent and to compare its effect with another agent talc.

In a group of rats (n=10) 1 cc collagen (80 mg/cc) and in a second group (n=10) 1 cc talc (200 mg/kg) were applied into the left side pleura via thoracocentesis under mild ether anesthesia in a total of 20 rats. Control group consisted of the right side pleural cavities of these rats. The subjects were sacrificed after an average of 32 days. Both hemithoraces were opened and pleural adhesions were macroscopically evaluated. Scoring was defined as; 0: No adhesion; 1: Adhesion in a few areas (3 or less); 2: Adhesion in a lot of areas (more than 3). Samples from both lungs and pleural tissues were taken for histopathological examination.

Pleural adhesivenesses were observed in most of the rats in both groups (p<0.05). Macroscopic adhesions and microscopic fibrosis rates between pleural layers were similar in both groups (p>0.05).

It is concluded that collagen may be a useful agent in forming pleurodesis.

Key words: pleurodesis, collagen, talc, rat

GİRİŞ

Başta malign nitelikli, tekrarlayıcı plevra efüzyonları olmak üzere tekrarlayıcı pnömotorakslarda, plevra boşluğun-

da sıvı ve hava toplanmasını önlemek için plörodezi işlemi uygulanmaktadır. Plörodezi, paryetal ve viseral plevraların yapışmasını sağlayarak plevra boşluğunun ortadan kaldırılması işlemidir. Bu işlem torakotomi veya torakoskopi yoluyla mekanik abrazyon, ya da torakoskopi veya göğüs tüpü yoluyla çeşitli kimyasal ajanlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. İrfan Yalçınkaya
YYÜ Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD 65200 Van
Tel: (0432) 216 23 29; Faks: (0432) 216 75 19
E-posta: irfanyalcinkaya@yyu.edu.tr

Son yıllarda torakotomiden çok daha az invazif olması nedeniyle göğüs tüpü veya torakoskopi yoluyla başta bleomis, tetrasiklin ve talk olmak üzere çeşitli ajanlar kimyasal plörodezi amacıyla kullanılmaktadır [1]. Fakat kullanılan ajanların başarı oranları oldukça değişiklik göstermekte ve ölüm dahil ciddi yan etkilere yol açabilmektedir [2-4]. Bu nedenle başarı oranı daha yüksek ve daha az yan etkisi olan bir ajan bulabilmek amacıyla çalışmalar sürdürülmektedir [4-6].

Kolajen, vücutta en fazla miktarda bulunan fibröz proteindir [7]. Cerrahide, hemostatik amaçla lokal olarak uygulanabilmektedir. Kolajen, plörodezi amacıyla ilk defa Mihayloviç tarafından köpeklerde deneysel olarak kullanılmıştır [8]. Daha sonra Varlamov ve arkadaşları nonspesifik spontan pnömotorakslarda yine plörodezi amacıyla kolajen tozunu klinikte kullanmıştır [9]. Bu iki çalışma dışında, literatürde bugüne değin kolajenin plörodezi amacıyla kullanılmasına ait başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu deneysel çalışma ile kolajenin; sağlam plevraya olan etkilerini, plörodezi oluşturmadaki gücünü ortaya çıkarmayı ve ayrıca bir diğer ajan olan talk ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alan deneysel çalışma, 2000 yılının Ekim ve Kasım aylarında deneklerin temin edildiği, bakımlarının ve operasyonlarının yapıldığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi *Neuroscience* Araştırma Birimi Deney Hayvanları Ünitesi'nde gerçekleştirildi.

On beş haftalık, 180-200 gr ağırlığında, Sprague-Dawley cinsi 20 adet sıçan iki eşit gruba ayrılarak sol plevra boşlukları plörodezi için kullanıldı. Sağ plevra boşlukları kontrol grubunu oluşturdu. Cerrahi işlemde, hafif eter anestezisi ile hareketsiz hale getirilen denekler sol yan yukarı gelecek şekilde yatırıldı. Bir-iki mm cilt insizyonu yapıldıktan sonra iğne ucu küntleştirilmiş (18 gauge) anjioket kateter plevral aralığa yerleştirildi. Anjioket kateterin plevra aralığına ulaşıp ulaşmadığı ucuna damlatılan suyun emilme durumuna göre kontrol edildi. Ajan verilmeden önce varsa plevra içindeki hava aspire edildi. Daha sonra bir gruba (n=10) 1 cc 80 mg/cc steril kolajen (COLGEN poudre, Laboratoire Interphare, Fransa), diğer bir gruba da (n=10) 1 cc 200 mg/kg steril talk (Baby TALC powder, Johnson&Johnson, Britanya) enjektör yardımı ile verildi. Sadece 800 mg kolajen temin edebildiğimiz için, on sıçana bölerek uygulandı. Gaz otoklavda sterilize edilen talk, serum fizyolojikle bulamaç haline getirilip verilirken, asitte çözünen ve steril toz şeklinde olan kolajenin uygulamadan hemen önce jel haline gelmemesi için fizyolojik serumun içine seyreltilmiş asetik asitten birkaç damla ilave edilerek ortam asit hale getirildi. Kateter çekildikten sonra denekler çevrildi ve sol yan alta gelecek şekilde yatırıldı. Daha sonra uyanan hayvanların hareketleri gözlemlendi.

Denekler kafeslerine alınıp standart bakımları yapıldı. Ateş ve ağrı takibi yapılmadı. Denekler inflamasyon ve plevrada yapışıklık gelişmesinin süre ve patoloji yönünden değerlendirmesi göz önüne alınarak yarısı 20. gün, diğer yarısı da 45. gün sonunda olmak üzere ortalama 32 gün sonra derin eter inhalasyonu ile sakrifiye edildi. Sternum, kenarındaki kıkırdak kostaların kesilmesi ile çıkarılarak her iki plevra aralığına ulaşıldı. Mevcut yapışıklıklar değerlendirildi. Makroskopik olarak plevral yapışıklık şu şekilde tanımlandı: 0: Yapışıklık yok. 1: Birkaç alanda yapışıklık mevcut (3 veya daha az). 2: Birçok alanda yaygın yapışıklık mevcut (3'den fazla). Karşı plevral boşluk kontrol grubu olarak kullanıldı. Her iki akciğer ve plevra dokularından histopatolojik inceleme için örnekler alındı. Alınan örnekler hematoksilin-eozin ile boyanıp ışık mikroskopu altında incelendi. Doku örnekleri mikroskopik düzeyde plevral değişiklikler (plevrada kalınlaşma, iltihabi reaksiyon, yapışıklık) ile akciğer değişiklikleri (peribronşiyal ve interstisyel iltihabi infiltrasyon, konjesyon, amfizematöz değişiklikler) açısından değerlendirildi.

BULGULAR

Sıçanların hepsi torasentez işlemini tolere etti. Fakat talk verilen bir sıçan işleminden iki gün sonra öldü. Bu sıçan çalışmadan çıkarıldı.

Plörodezi uygulanan sıçan gruplarının özellikleri ve makroskopik yapışıklık derecelendirilmesi (skor) Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Plörodezi gruplarının özellikleri ve makroskopik derecelendirme (skor)

Grup	Sklerozan ajan	Doz	Süre (gün)	Denek sayısı	Skorlama		
					0	1	2
I	Talk	1 cc 200 mg/kg	20	4	1	1	2
			45	5	-	2	3
II	Kolajen	1 cc 80 mg/cc	20	5	1	2	2
			45	5	-	3	2

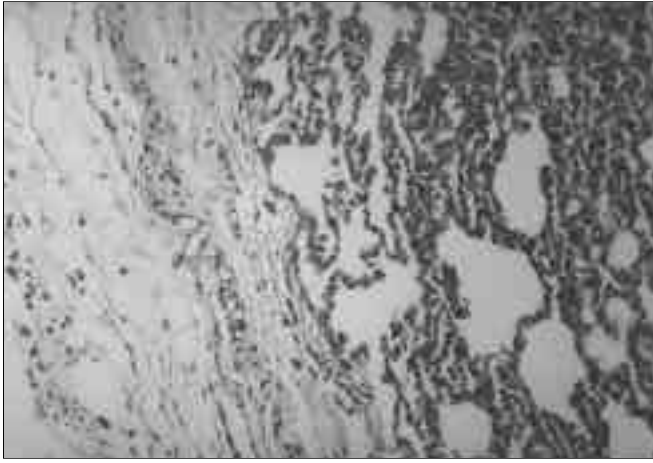
Talk ve kolajen gruplarının yapışıklık yönünden birbirlerine üstünlükleri bulunmadı (p>0.05).

Makroskopi

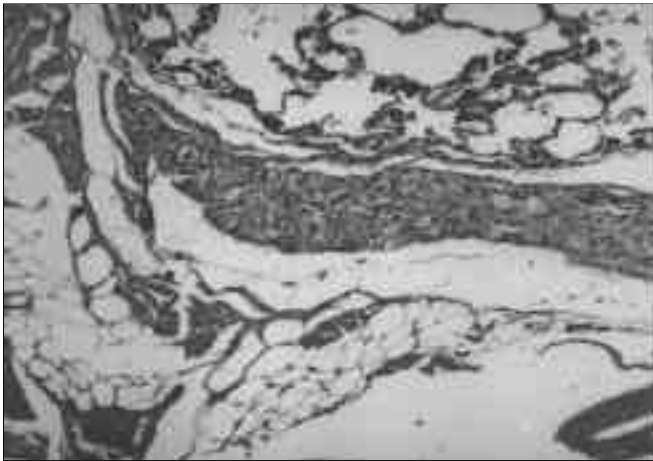
Her iki grupta hemen hemen bütün deneklerin sol plevraları incelendiğinde, dereceleri farklı olmakla beraber fibröz yapışıklıklar görüldü. Kolajenle oluşan fibrozis, talka göre daha düşük derecede idi. Sağ plevralarda (kontrol grubu) hiçbir yapışıklık gözlenmedi. Sağ taraftaki plevra açıldığında hepsi kollabe oldu. Fibröz bantların genelde, gruptan bağımsız olarak, çok elastik ve kolayca koptuğu gözlemlendi.

Mikroskopi

Kontrol grubunda hiçbir sıçanda plevrada değişiklik izlenmedi. Talk verilen gruptaki bir sıçanda akciğer kesitleri alınırken milimetrik nodüller saptandı. Histopatolojik inceleme sonucu bunun talk partikülleri olduğu belirlendi. Plev-



Resim 1 . Kolajen uygulanan bir sıçanda plevrada kapiller damar proliferasyonu ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonundan oluşan iltihabi granülasyon dokusu ile birlikte bağ dokusu gelişimi (H-E X 250).



Resim 2 . Talk uygulanan bir sıçanda plevrada yabancı cisim granülasyon dokusu gelişimi. Altta çizgili kas ve yağ dokusu ile sağ alt köşede kostal kemik parçası, üstte akciğer dokusu izleniyor (H-E X 250).

radaki değişiklikler her iki ajanda da 45. günün sonunda kısmen daha belirgin idi. Kolajen ile oluşan yapışıklık, iltihabi granülasyon dokusu (Resim 1), talk ile olan ise yabancı cisim granülasyon dokusu (Resim 2) tarzında idi. Akciğer değişiklikleri karşılaştırıldığında kolajenin talka göre daha fazla interstisyel iltihabi reaksiyona, talkın ise daha fazla peribronşiyal iltihabi infiltrasyon ve konjesyona yol açtığı gözlemlendi. Ancak 45. gün sonunda interstisyel iltihabın kolajende talka göre daha hızlı bir şekilde gerilediği dikkati çekmekteydi. Her iki madde ile de 45. gün sonunda 20. güne oranla amfizematöz değişiklikler artarken, diğer akciğer değişiklikleri gerilemekteydi.

Gruplara Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri uygulandı. Plevral yapışıklık skorlaması açısından, talk ve kolajen grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, kontrol grubu ile bu gruplar arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlılık bulundu. Talk ve kolajen gruplarının yapışıklık yönünden birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı anlaşıldı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Plörodezi amacıyla bleomisin, siyanoakrilat, tetrasiklin türevleri, talk gibi değişik birçok ajan kullanılmıştır ve halen de kullanılmaktadır. İyi bir sklerozan ajan; etkinliği yüksek, kolay bulunabilen, çok pahalı olmayan, kolay uygulanabilen ve yan etkileri mümkün olduğunca az olandır [1].

Ancak plörodeziyle ilgili yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen kullanılacak olan ajanın cinsi, dozu konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Tetrasiklin türevlerinin plörodezi yapıcı etkisi çeşitli çalışmalarda değişiklik göstermekle beraber %50'lere kadar inebilmekte, uygulama sırasında ve sonrasında da devam edebilen şiddetli ağrılara yol açmaktadır [5,10]. Bilinen en güçlü plörodezi yapıcı ajan olan talk ise asbestten arındırılrsa bile fibrotoraksa ve muhtemelen fazla dozda verilmesi sonucu sistemik absorpsiyona bağlı olarak gelişebilen erişkin solunumsal güçlük sendromuna (ARDS) ve yine buna bağlı olarak mortaliteye yol açabilmektedir. Literatürde talk kullanımına bağlı 32 erişkin solunumsal güçlük sendromlu olgu bildirilmiş ve kullanılmaması gerektiği bile savunulmuştur [2]. Talk kadar veya ondan daha etkili ve yan etkisi az ve önemsiz bir sklerozan ajan bulma çalışmaları devam etmektedir. Vargas ve arkadaşları deneysel olarak %0.5'lik gümüş nitratın 400 mg/kg talk bulamacından daha etkili ve yan etkisinin de daha az olduğunu bildirmiştir [4]. Polidokanolün de plörodezi yapıcı bir ajan olarak yararlı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [5,6].

Kolajeni plörodezi amacıyla ilk kez deneysel olarak kullanılan Mihayloviç, kendi geliştirdiği asitte eriyebilir toz biçiminde kolajeni 47 köpek üzerinde torakotomi yoluyla uy-

gulamıştır. Hayvanların hepsinde plörodezi gerçekleştiğini bildirmektedir. Kolajenin plevra boşluğuna püskürtüldükten sonra şiddetli akut fibrinöz iltihap oluştuğunu, birinci haftanın sonuna doğru iltihabi sürecin gerilemeye başlayıp yerini birleştirici dokuya bıraktığını belirtmektedir. Ayrıca kolajenin plevra ve akciğer dokusunda ciddi bir patolojik değişikliğe sebep olmadığını eklemektedir [8]. Bizim çalışmamızda da kolajen verilen sıçanların akciğerleri incelendiğinde orta derecede interstisyel lenfosit infiltrasyonu ve konjesyon, ayrıca hafif amfizematöz değişiklikler dikkati çekti. Amfizematöz değişiklikler dışındakilerin zamanla gerilediği saptandı. Plevrada değişiklik olarak hafif viseral plevra kalınlaşması mevcuttu.

Çalışmamızda, otopsi sonrası sol hemitoraksta farklı derecelerde plevra yapışıklıkları izlenirken hiçbir sıçanda sağ hemitoraksta yapışıklık görülmemesi kolajen ve talkın plörodezi etkisinin lokal olduğunu göstermektedir. Her iki ajanın da karşı hemitoraksla karşılaştırıldığında plörodezi etkisi vardır ($p < 0.05$).

Sıçanlarda plevra boşluğuna sklerozan ajan verilmesinin zor olmasına rağmen, çalışmamızda sıçanları kullanmamız, kolay elde edilebilmesi ve fakültemiz hayvan laboratuvarında üretilebilmesi gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Talk verilen bir sıçanda saptadığımız akciğer komplikasyonu da ajani plevra boşluğu yerine akciğer içine verdiğimizizi düşündürmektedir.

Varlamov ve arkadaşları, toz biçiminde kolajeni klinik uygulamaya sokarak 0.7-1.0 gr arasında 126 olguda kullanmıştır. Spontan pnömotorakslı bu hastalarda subfebril ateş dışında herhangi bir komplikasyon saptanmazken, 2 ila 7 yıl arasında izlenen hastaların yalnızca %0.7'sinde rekürrens gözlenmiştir [9].

Sıçanlarda, sklerozan ajan verilmesi ile sakrifiye edilmeleri arasında geçen süre açısından plörodezi oluşması yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.

Plörodezi amaçlı talk kullanımında farklı dozaj uygulamaları mevcuttur. Light ve arkadaşları talkın plörodezi yapıcı etkisinin doza bağımlı olduğunu bildirmiştir [11]. Kolajenin uygulama dozları hakkında, yapılmış fazla bir çalışma olmadığı için belirsizlik vardır. Biz kolajeni temin etmekte güçlük çektiğimiz için, ancak elimizdeki 800 mg kolajeni on sıçana bölerek uygulama olanağı bulabildik. Buna bağlı olarak, kolajenle düşük derecede fibrozis gelişmesi doza bağlı olabilir.

Çalışmamızda kolajenin sağlam sıçan plevrasında sklero-

zan etkisi olduğu makroskopik ve mikroskopik olarak gösterilmiştir. Kolajenin sıçan modelinde, talk ile karşılaştırıldığında plörodezi oluşturma gücü ve yan etkileri açısından anlamlı bir farkın olmadığını saptadık ($p > 0.05$). Çalışmamızda sıçan sayısı azdır ve bu ajanların insan ve sıçanda plörodezi etkileri farklı olabilir.

Kolajen plörodezi oluşturmada yararlı bir ajan olabilir. Fakat elde edilmesinin kolay olması ve insanlarda kullanılması durumunda maliyetinin de kabul edilebilir olması gerekir. Ayrıca, bu ajanın etkisini test etmek için daha büyük, gelişmiş denekler üzerinde çalışmalar yapılması, ajanın sistemik dolaşımdaki etkilerinin araştırılması, plörodezi açısından optimum dozun araştırılması ve diğer plörodezi yapıcı ajanlarla karşılaştırılması gerekmektedir.

Teşekkür

“Victor Smirnov Mihayloviç. Nonspesifik spontan pnömotoraksta kolajen plörodezi. St. Petersburg: Pulmonoloji Enstitüsü; 1991” adlı tezi Rusça'dan çeviren Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A. D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sulhiddin Hemidli'ye teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Bouros D, Froudarakis M, Stafakas NM. Pleurodesis. Chest 2000;118:577-8.
2. Light RW. Diseases of the pleura: the use of talc for pleurodesis. Curr Opin Pulm Med. 2000;6:255-8.
3. Özdemir H, Soysal Ö, Kuzucu A, Özen S. Tavşanlarda talk, oksitetrasiklin ve talk-oksite-trasiklin kombinasyonu ile plörodezi. Solunum Hastalıkları 1999;10:343-8.
4. Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, et al. Silver nitrate is superior to talc slurry in producing pleurodesis in rabbits. Chest 2000;118:808-13.
5. Soysal Ö, Ege E, Aydın A. ve ark. Ratlarda plörodezi amaçlı polidokanol ve oksitetrasiklin kullanımı. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1996;3:21-5.
6. Gözbüyük A, Dakak M, Gürkök S ve ark. Polidokanol ile pleurodesis. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi Özet Kitabı; 9-13 Nisan 2000; Antalya; 2000:11.
7. Onat T, Emerk K. Temel biyokimya. Saray Medikal Yay. İzmir; 1997:834.
8. Mihayloviç SV. Nonspesifik spontan pnömotoraksta kolajen plörodezi [Tez]. St. Petersburg: Pulmonoloji Enstitüsü; 1991.
9. Varlamov VV, Kotchorov SD, Pukhov ZI, Levashev YuN. Pleurodesis with collagen-The new method for therapy of spontaneous pneumothorax. The European Respiratory Society Annual Congress; 7-10 September 1996; Stockholm, Sweden; 1996:364.
10. Elbeyli L, Özsaraç C, Dural K ve ark. Plörodezi amaçlı tetrasiklin ve talk pudrası uygulamasının köpek plevrasında karşılaştırılması. In: Özyardımcı N, ed.; 02-04 Kasım 1995; 20. Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı; Bursa; 1995:783-90.
11. Light WR, Wang N, Sassoon C, et al. Talc slurry is an effective pleural sclerosant in rabbits. Chest 1995;107:1702-6.