

HANGİ DİKİŞ MATERYALİ?

Dikiş Materyallerinin Trombosit Adezyon ve Agregasyon Aktivitelerine Etkileri

Cengiz Köksal, Kürşat Bozkurt, Kazım Beşirli, Caner Arslan, Mustafa Taşyürekli, Kamuran Kazımoğlu, Ayla Gürel Sayın, Güven Erdoğan

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi ABD, İstanbul
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Histoloji ABD, İstanbul

ÖZET

Kardiyovasküler cerrahide anastomoz hattının açık kalmasını engelleyen en önemli faktör neointimal hiperplazidir. Neointimal hiperplazi gelişiminde hemodinamik değişiklikler olduğu kadar, dikiş ve greft materyalinin uyardığı trombosit aktivasyonu da önemlidir. Çalışmamızda, değişik dikiş materyallerinin trombosit aktivasyonu üzerine etkilerini invitro olarak tartışmayı hedefledik.

10 insandan alınan kanlardan trombositten zengin plazma (TZP) elde edildi. Her bireyin TZP'si 5'e ayrılarak, kontrol değeri olarak kabul edilen grubun dışındakilere 5 dakika süre ile dört değişik dikiş materyali (ipek, polipropilen, polidiakson ve PTFE) TZP içine sokularak bekletildi. Gölgeleme yöntemi ile trombositlerin membrana yapışma şekillerinin yüzdeleri tayin edildi. İstatistiksel değerlendirmeler ANOVA testi ile yapıldı.

Kontrol değerleri temel alındığında, trombositlerin dönüşümsüz aktivasyonunu gösteren spread ve agregat formlarının, ipek ve polidiaksonda, PTFE ve polipropilen ile kıyaslandığında anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

Damar lümenini daraltan neointimal hiperplazinin bir uyarıcı kabul ettiğimiz dikiş materyallerini incelediğimiz çalışmamızda, polipropilen ve PTFE'nin, ipek ve polidiaksonla kıyaslandığında trombositleri daha az aktive ettiğini gösterdik. Sonuç olarak polipropilen ve PTFE dikiş materyallerinin erken dönemde daha avantajlı olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Trombosit aktivasyonu, Dikiş materyalleri, Neointimal hiperplazi

SUMMARY

WHICH SUTURE MATERIAL?

Neointimal hyperplasia is the major factor affecting patency at the anastomosis in cardiovascular surgery. Apart from hemodynamic changes, platelet activation by suture and graft material also contribute this process. In this study, we investigated the effect of different suture materials on platelet activation invitro.

Blood samples from 10 men, were santrifuged to obtain platelet riched plasma (PRP). Every sample divided into 5 equal volumes and 4 different suture materials (silk, polypropylene, polydiakson, PTFE) plunged into 4 samples, except the control sample and kept there for 5 minutes. Then platelets were fixed, by sinking the grids in PRP. Under electron microscopic vision, platelet membrane morphologies were studies by shadow casting method. The statistical analyses are made by ANOVA.

Control sample values are considered as base values. Spread and aggregate forms, which show irreversible activation of platelet, were found to be significantly higher in polypropylene and PTFE groups, compared with silk and polydiakson groups ($p<0.05$). In our study, polypropylene and PTFE, when compared with silk and polydiakson found to less activate platelets, which is considered as a stimulation for neointimal hyperplasia formation. In our point of view it is advantageous to use polypropylene and PTFE suture materials.

Key words: Platelet activation, Suture materials, Neointimal hyperplasia

GİRİŞ

Kardiyovasküler cerrahide en sık uygulama-

nan işlem doğal arter ile greft arasında yapılan vasküler anastomoz olup girişimin başarılı olabilmesi için anastomozun açık kalması

IX. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresinde 'Gore-tex Genç Araştırmacı Ödülü' yarışmasında sunulmuştur.

kuraldır. Anastomoz hattındaki darlık ve kan akımının azalması özellikle koroner ve femoropopliteal arterler gibi küçük çaplı damarlarda daha da önem kazanmaktadır. Anastomoz hattında açık kalımı etkileyen önemli faktörler; erken dönemde trombus oluşumu, orta ve geç dönemde ise neointimal hiperplazidir. Neointimal hiperplaziyi açıklarken hemodinamik değişikliklere ağırlık verilmektedir. Anastomoz hattından geçen akımın türbülansı, basınç farkları ve damar duvarına uygulanan gerilme kuvveti intimalı uyarak, düz kas hücre proliferasyonuna yol açar (1, 2). Hemodinamik değişikliklerin yanında yabancı madde karakterinde olan dikiş ve greft materyalinin yol açtığı immun reaksiyonlar ve endotel hasarı da neointimal hiperplazi gelişiminde önemli rol oynar. 1980 yılında Russell Ross tarafından öne sürülen ve halen yaygın kabul gören 'yaralanmaya cevap' (response-to-injury) hipotezine göre intimal kalınlaşmayı başlatan mekanizma, hasar görmüş damar duvarına yapışan aktive trombositlerden salınan ve düz kas hücre proliferasyonunu uyaran büyüme faktörleridir (platelet derived growth factor-PDGF, transforming growth factor β -TGF, epidermal growth factor-EGF) (3). Yapılan çalışmalarda ortamdaki trombosit etkileşimi engellendiğinde intimal hiperplazinin engellenebileceği gösterilmiştir (4).

Kardiovasküler cerrahide halen en yaygın kullanılan dikiş materyali polipropilendir. Son zamanlarda büyüme potansiyeli olan anastomozlarda ve mikrocerrahide polidiaksonon kullanımının üstünlüğüne dair çalış-

malar bildirilmektedir. Polytetraflouretilen (PTFE) dikiş materyali, doğal arter ve PTFE greft arası yapılan anastomozlarda kullanıldığında dikiş yerinden kanama olasılığını azaltmaktadır. Dikiş materyalleri gerilme kuvveti, cerrahi kullanım kolaylığı, immun reaksiyon oluşturmaları açısından birçok çalışmada karşılaştırılmış olup, neointimal hiperplazi gelişimine etkileri yaygın araştırılmamıştır.

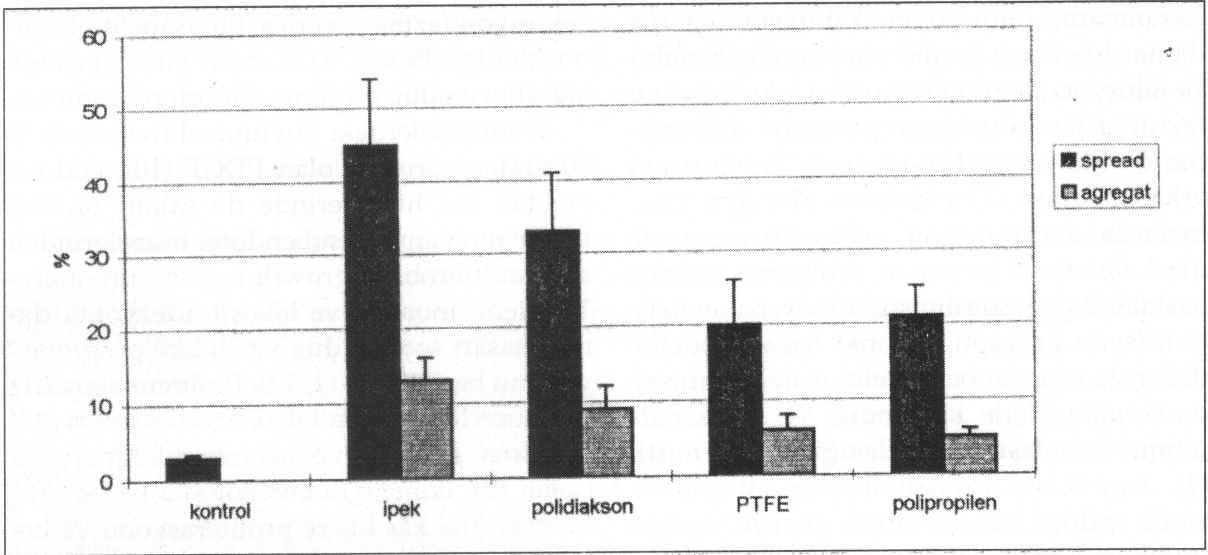
Biz çalışmamızda, neointimal hiperplazi gelişimini başlatan mekanizmalardan olan trombositlerin adhezyon ve agregasyon aktiviteleri üzerine 4 dikiş materyalinin (ipek, polidiaksonon, polipropilen, PTFE) etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

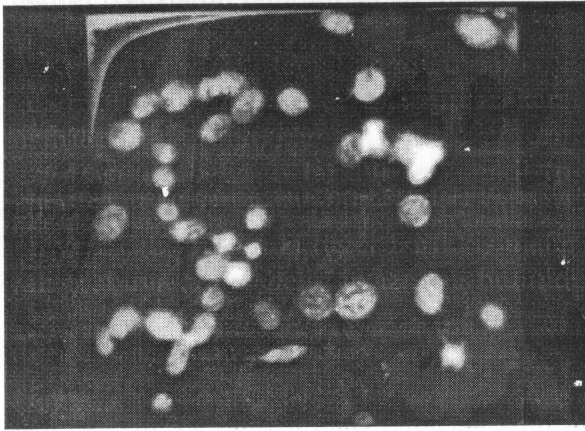
Yaşları 32-47 arasında değişen, son 1 haftada aspirin veya diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçları kullanmamış sağlıklı 10 insan seçilerek her birinden, 1/9 oranında trisodyum sitratlı 10 ml. kan alındı ve kanlar 500/dk. devirde 5 dakika süre ile santrafüj edilerek trombositten zengin plazma (TZP) elde edildi. Her bireyin TZP'si beş eşit miktara bölünerek, kontrol grubu olarak kabul edilen grubun dışındakilere 5 dakika süre ile dört değişik dikiş materyali (ipek, polidiaksonon, polipropilen ve PTFE) TZP içine sokularak bekletildi. Sonrasında formvar ile kaplanmış bakır gridler dört grubun TZP'leri içine daldırılarak, trombositlerin adezyonu sağlandı. Bakır gridler gölgeleme yöntemi ile hazırlanarak elektron mikroskobu ile incelendi.

Tablo 1. Kontrol ve dikiş materyal gruplarının oluşturduğu trombosit membran şekil yüzdeleri

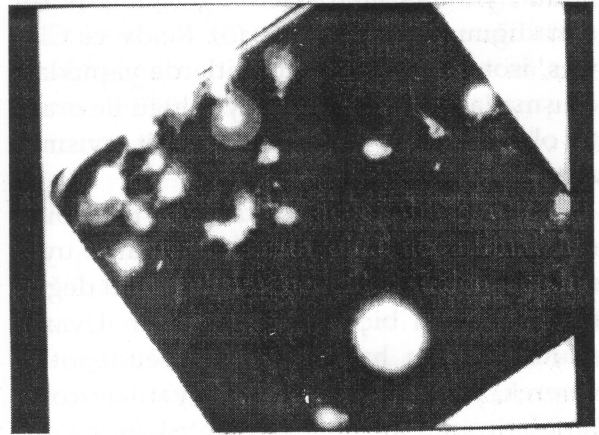
%	Round	Dentrit	Intermediet	Spread	Agregat
Kontrol	40±8	49±7	8±2	3±0.4	-
İpek	4±0.4	14±4	24±8	45±9	13±3
Polidiakson	5±0.6	24±5	30±9	33±8	9±3
PTFE	8±1	30±9	36±11	20±6	6±2
Polipropilen	7±0.6	28±7	39±9	21±4	5±1



Grafik 1. Dikiş materyallerinin trombosit adezyon ve agregasyon aktivitelerinin karşılaştırılması



Resim 1.



Resim 2.

Elektron mikroskopunda trombositlerin formvar membrana yapışma şekillerinin yüzdeleri tayin edildi. İstatistiksel değerlendirmeler ANOVA testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Kontrol grupları temel alındığında, kontrol grupları ve dikiş materyali grupları karşılaştırıldığında round, spread ve agregat formları arasında belirgin farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Spread ve agregat formları polipropilen ve PTFE grubunda diğer iki dikiş materyali grubuna oranla belirgin azalmış bulundu

($p < 0.05$) (Grafik 1). Spread formu PTFE grubunda, polipropilen grubuna kıyasla daha düşük bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Agregat formu polipropilen grubunda, PTFE grubuna kıyasla daha düşük bulunmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. ($p > 0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Anastomoz hattının açık kalmasını tehdit eden en önemli sorun olan neointimal hiperplazinin gelişim nedenleri halen açıklık

kazanmamış olup, yaygın kabul gören görüş, damar hasarının hemen sonrasında; trombosit adezyon, degranülasyon ve lokal büyüme faktörlerinin salınımının patolojiyi başlattığıdır (5). More ve arkadaşları (6), Friedman ve arkadaşlarının (7) yaptıkları ayrı ayrı çalışmalarda antitrombosit antikörlerinin verilmesi ile düz kas hücre proliferasyonunun baskılandığı gösterilmiştir. Reidy, balon kate-terizasyon ile yaptığı damar hasar modelinde, açığa çıkan subendotelin, hasar sonrasında trombositlerle kaplandığı ve sonrasında intimal kalınlaşmanın geliştiğini göstermiştir (4). Yine Ross, 'yaralanmaya cevap' hipotezinde endotel hasarı sonrası yüzeye yapışan trombositlerden salınan mitojenik faktörlerin, düz kas hücre migrasyon ve proliferasyonunu uyararak ateroskleroz gelişiminde rol oynadığını öne sürmüştür (3). Reidy ve Clowes, isotop işaretli trombositlerde yaptıkları çalışmada, damar hasarı büyüklüğü ile orantılı olarak yüzeye yapışan trombosit sayısının arttığını göstermişlerdir (8).

Trombositler dolaşım kanında disk biçimindedirler. Yabancı yüzeye yapışarak uyarılan trombositlerin membranları şekil değiştirir ve round biçimine dönüşürler. Uyarılmanın devamı halinde dışarı pseudopotlar vererek, yayılmaya başlarlar. Uyarılan trombositler round formundan, dentrik forma dönerler. Dentrik form trombositlerin geri dönüşümlü uyarılmanın son aşamasıdır (Resim 1). Uyarılmanın şiddetli olması halinde dentritik form, dentritlerin kaynaşması sonucu intermedier ve sonunda dairesel olan spread forma dönüşür ve membrana tamamen yayılmış olurlar. Bu uyarılma esnasında bazı trombositler bir araya gelerek agregat olurlar (Resim 2). Biz formvar membranında bu tür agregatlara da rastlamaktayız. Bu belirttiğimiz aşamalı olan intermediet, spread ve agregat formları ise geri dönüşümsüz uyarılmış trombosit durumunu gösterir. Trombositlerin adezyon aktivitesi spread formu, agregasyon aktivitesi agregat formu ile ifade edilir (9). Trombositler intermediet formdan sonra

sekresyon fazına geçerler. Bu aşamada trombositlerden PDGF, TGF, EGF gibi mitojenik aktiviteye sahip büyüme faktörleri salınır (3).

Trombositlerdeki büyüme aktivitesinin % 50'sinden sorumlu olan PDGF (10), endotel ve düz kas hücrelerinde de salınır (4, 11). PDGF'nin yanında subendotel hücrelerinden salınan 'fibroblast growth factor', interlökin-1 nedenli monosit ve lökosit adezyonu, damar hasarı sonrası düz kas hücre proliferasyonunu başlatır (4, 11, 12). Prolifere olan düz kas hücreleri, media tabakasından intima tabakasına göçerler ve neointimal hiperplazi başlar (3). İkinci haftanın sonuna kadar intima-adaki düz kas hücre proliferasyonu ve beraberinde konnektif doku sentezinin artması ile lümen daralmaya başlar. Onikinci haftanın sonunda ise neointimal hiperplazi lümen daralmasının tek sebebi olarak ortaya çıkar (8).

Farklı uyarılar, trombositleri farklı uyarır. Bu sebeple farklı dikiş materyallerinin damar duvarında yaptıkları hasara ve trombojenitelerine bağlı olarak trombositleri farklı uyarak, neointimal hiperplazi oluşumuna değişen oranlarda sebep olacaklarını düşünmek yanlış olmaz. Birçok çalışmada dikiş materyalleri; gerilim kuvvetleri, esneklikleri, cerrahi kullanım kolaylıkları ve sebep oldukları immun reaksiyon yönünden karşılaştırılmış olup, literatürde dikiş materyallerinin trombositlerin adezyon ve agregasyon aktivite-lerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Cerrahi dikiş materyalinin amacı doğal iyileşme süreci tamamlanuncaya kadar dokuları birarada tutmaktır. Bunun dışında amacı olmayan dikiş materyalleri, anastomoz hat-ında irritasyon, trombüs için nidüs, kalsifi-kasyon ve infeksiyon kaynağı olabilirler. Dorphy ve Jackson yaptıkları çalışmada, ideal dikiş materyalinin nonprotein ve monofilament özellikte, dokuya implante edildiğinde gerilim kuvvetini kaybetmeyen, en az inflam-tuar cevaba sebep olan ve eriyebilir özellikte olması gerektiğini belirtmişlerdir (13). Polip-

ropilen; gerilim kuvvetini koruması, dış yüzeyin düz olması nedeniyle minimal doku reaksiyonuna sebep olması, kullanım kolaylığı ve esnekliği gibi sebeplerden dolayı en yaygın kullanılan anastomoz materyalidir (14). Polipropilenin diğer bir üstünlüğü de lümen içinde kan akımının geçişini en az etkileyen dikiş materyali olmasıdır. Polipropilenin dışında, enfeksiyona direnci ve büyüyen dokulara adaptasyonu sebebiyle polidiaksanon, PTFE greft materyali ile kullanıldığında kullanım kolaylığı nedeniyle PTFE dikiş materyalleri kardiovasküler cerrahide kullanım yeri bulunmaktadır (14). Polimer karakterinde eriyebilir dikiş materyalleri olan poliglaktin ve poliglaktalikten sonra monofilament karakterde eriyebilir dikiş materyali olan polidiaksanonun bulunması, vasküler ve mikrocerrahileri ilgisini çekmiş, aort koarkütasyonu gibi büyüme bekleyen anastomozlarda ve mikrocerrahi anastomozlarda yaygın kullanım alanı bulmuştur (15). Domuzlarda yapılan uçucu arteriyel anastomozlarda polipropilen ve polidiaksanon ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 10. haftanın sonunda polidiaksanonun daha az doku reaksiyonuna yol açarak, damar duvarında polipropilene kıyasla daha az daralmaya yol açtığı gösterilmiştir (9). Yapılan bir başka çalışmada ise düz yüzeyi nedeniyle polipropilenin erken dönemde az doku reaksiyonuna yol açtığından dolayı avantajlı olduğu, polidiaksanonun ise geç dönemde tamamen eridiği için az doku reaksiyonuna yol açarak daha avantajlı olduğundan bahsedilmektedir (14). Bu görüşe paralel olarak absorbable dikiş materyallerinin, nonabsorbable olanlara kıyasla geç dönemde daha az doku reaksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (16, 17). Polidiaksanon ve polipropilen ile yapılan invitro bir çalışmada polidiaksanon ile yapılan anastomozların daha kompliant olduğu fakat geç dönemde intimal kalınlaşma açısından iki materyal arasında fark olmadığı bulunmuştur (18).

Dikiş materyallerinin trombosit adesyon ve agregasyon aktivitelerinin karşılaştırılma-

sı, hangi düzeyde neointimal hiperplaziye yol açtıklarını incelemek için yeni bir yöntemdir. Halen koroner bypass ve periferik damar cerrahisi sonrasında aspirin ve dipiridamol gibi antitrombosit ajanların uzun süreli kullanımlarının greft patensisini arttırdıkları bilinmektedir (19, 20).

Çalışmamızdan çıkan sonuca göre, polipropilen ve PTFE dikiş materyallerinin, polidiaksanon ve ipeğe kıyasla belirgin oranda daha az trombosit aktivasyonuna yol açmalarından dolayı, neointimal hiperplaziye daha az sebep olacakları ve orta, geç dönemde anastomoz açık kalımını olumlu yönde etkileyecekleri düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Galt G, Zwolak Z: Differential response of arteries and vein grafts to blood flow reduction J Vasc Surg. March, 563-570, 1993.
2. Schwartz Donohoe: Myointimal thickening in experimental vein grafts is dependent on wall tension. J Vasc Surg. Jan, 176-186, 1992.
3. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis-an update. New Eng J Med. Feb, 20: 488-497, 1986.
4. Reidy M: A reassessment of endothelial injury and arterial lesion formation. Lab Invest, 53 (5): 513-520, 1985.
5. Ross R: Atherosclerosis: A problem of the biology of arterial wall cells and their interaction with blood components. Arteriosclerosis 1; 293-300, 1981.
6. Moore S, Friedman RJ, Singal DP: Inhibition of injury induced thromboatherosclerosis lesions by anti-platelet serum in rabbits. Thrombo Haemostas 35; 70-74, 1976.
7. Friedman RJ, Stemerman MB, Wenz B: The effect of thrombocytopenia on experimental arteriosclerosis lesion formation in rabbits: smooth cell proliferation and re-endothelization. J Clin Invest 60; 313-318, 1977.
8. Clowes AW, Reidy M, Clowes MM: Mechanism of stenosis after arterial injury. Lab Invest, 49 (2); 208-215, 1983.
9. Taşyürekli M: Kolşisinin trombositler adezyon agregasyon ve sekresyonuna etkisinin ultrastrüktürel ve biokimyasal yönlerden araştırılması. (Doktora Tezi) 1980.
10. Bowen-Pope DF, Ross R, Seifert RA: Locally acting growth factors for vascular smooth muscle cells: endogenous synthesis and release from platelets. Circulation 72; 4. 735-740, 1985.
11. Fingerle J, Tina YP, Clowes AW, Reidy M: Intimal lesion formation in rat carotid arteries after endote-

- lial denudation in absence of medial injury. Arteriosclerosis 10; Nov/Dec. 1082-1087, 1990.
12. Clowes AW: Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction. Vascular Surgery, Saunders, Vol 1, 266-275, 1992.
 13. Dunphy JE, Jackson DS: Practical application of experimental studies in the care of primarily closed wound. Am J Surg 104; 273-280, 1962.
 14. Tuchman A, Dinstl K: Polidioxanone in vascular surgery. J Cardiovasc Surg 25 (3); 225-229, 1984.
 15. Steen S, Andersson L, Lowenhelm P: Comparison between absorbable and nonabsorbable, monofilament sutures for ent-to-ent arterial anastomoses in growing pigs. Surgery, 95 (2); 202-207, Feb 1984.
 16. Capperauld I: Suture materials: A review. Clinical Materials 4; 3-12, 1989.
 17. Pae WE, Waldhausen JA, Prophet A: Primary vascular anastomosis in growing pigs. J Thorac Cardiovasc Surg 81; 921-927, 1981.
 18. Megerman J, Hamilton G, Schmitz-Rixen T: Comli-

ance of vascular anastomoses with polybuster and polypropylene sutures. J Vasc Surg, 18; 827-834, 1993.

19. Brown BG, Cukingam R, Petersen RB, Pierce CD: Perianastomotic arteriosclerosis in grafted human coronary arteries: prevention with platelet-inhibiting therapy. Am J Cardiol 49; 968, 1982 (abstract).
20. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR: Effect of dipyridamole and aspirin on late veni-graft patency after coronary bypass operations. N Engl J Med 310, 209-214, 1984.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Cengiz KÖKSAL

P.K. 26, 34301, Cerrahpaşa/İstanbul

Tel: (0212) 631 13 10

FAX: (0212) 632 84 74