

# Değişik Dikiş Materyallerinin Sıçan Aortasında Oluşturdukları Histopatolojik Değişiklikler

Cengiz KÖKSAL\*, Kürşat BOZKURT\*, Caner ARSLAN\*, Şennur İLVAN\*\*, Berk ÖZKAYNAK\*\*  
Büge ÖZ\*\*, Ayla Gürel SAYIN\*

\* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul  
\*\* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kardiovasküler cerrahide anastomoz hattının açık kalmasını tehdit eden en önemli sorun neointimal hiperplazi olup, özellikle koroner ve distal ekstremitte arterleri gibi küçük çaplı arterlerde yapılan revaskülarizasyonlarda daha da önem kazanmaktadır. Çalışmamızda ipek, polipropilen, polidiaksanon ve politetrafloretilen (PTFE) dikiş materyallerinin sıçan aortasında yol açtıkları histopatolojik değişikliklerin invivo araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda 24 sıçan, her dikiş materyali grubunda 6 tane olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Sıçanların infrarenal aortasından 7/0 dikiş materyali (ipek, polipropilen, polidiaksanon, PTFE) ile aort aksına dik, damar lümeninden geçen birer dikiş geçirilmiştir. Sıçanlar 14. gün sakrifiye edilerek, dikiş materyali geçilen aort segmentinden, geçtiği seviyeden multipl kesitler alınarak ışık mikroskopunda, semikuantitatif olarak kendi aralarında değerlendirilmiştir.

İpek grubunda; endotel hücre ve myointimal proliferasyon, iltihabi cevabın diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğu gözlenmiştir. Polidiaksanon grubunda ise, iltihabi reaksiyon diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur.

Polidiaksanon ile daha az iltihabi cevap oluşumunu gösteren sonuçlarımız, orta ve geç dönemde tromboz ve stenoz gelişimi yönünden polidiaksanonun üstünlüğü olarak yorumlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** neointimal hiperplazi, sütür materyali, sıçan aortası

## Histopathologic Influences of different Suture Materials on Rat Aorta

Neointimal hyperplasia is an important problem which threatens the patency at the anastomosis site in cardiovascular surgery especially in coronary artery bypass grafting and in the surgical procedures for distal arterial obstructions of the lower extremities. In our study we aimed to compare histopathologic influences of different suture materials (silk, polypropylene, polydiawanone, PTFE) in rat aorta, invivo.

In our study, 24 rats were separated into four groups, as 6 rats in each suture material group and 7/0 suture materials (silk, polypropylene, polydiawanone, PTFE) were passed through rat aortas perpendicular, at the infrarenal site. After 14 days rats were sacrificed and aortic segment at which suture materials were passed examined under light microscope.

In silk group, inflammatory reaction, endothelial cell proliferation and myointimal proliferation were found to be significantly higher when compared to other groups. In polydiawanone group inflammatory reaction was found to be significantly lower when compared to other groups.

Our results which reveal least inflammatory reaction with polydiawanone is an advantage of this suture material, in mid and late term stenosis development.

**Key words:** neointimal hyperplasia, suture material, rat aorta

GKDC Dergisi 1999;7:130-134.

Bu çalışma 5. Ulusal Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (20-24 Ekim 1998, Antalya).

Kardiovasküler cerrahide uygulanan en sık işlem doğal arter ile greft arasında yapılan vasküler anastamozdur. Anastamoz hattının açık kalmasını tehdit eden en önemli sorun neointimal hiperplazi olup, özellikle koroner ve distal extremitte arterleri gibi küçük çaplı arterlerde daha önem kazanmaktadır. Neointimal hiperplaziyi açıklarken hemodinamik değişikliklerin yanısıra, yabancı madde karakterinde olan dikiş materyalinin yol açtığı immun reaksiyonlar ve endotel hasarı da göz önüne alınmalıdır.

Cerrahi travma sonrası neointimal hiperplazi gelişimini başlatan, trombositlerin hasar bölgesine göç ederek lokal büyüme faktörlerinin salınmasıdır. Buna cevap olarak media tabakasında çoğalan düz kas hücreleri intimaya göç ederler ve ikinci haftanın sonunda en yüksek sayıya ulaşırlar (1,2). Düz kas hücre proliferasyonu ve beraberinde konnektif doku sentezinin artması ile lümen daralmaya başlar ve 12. haftanın sonunda neointimal hiperplazi lümen daralmasının tek sebebi olarak ortaya çıkar (3).

Kardiovasküler cerrahide en yaygın kullanılan dikiş materyali polipropilendir. Büyüme potansiyeli olan anastamozlarda ve mikrocerrahide polidiaksanon yaygın olarak kullanılmaktadır. Politetrafloretillen (PTFE) dikiş materyali doğal arter ve PTFE greft arası yapılan anastamozlarda kullanıldığında dikiş yerinde kanama olasılığını azaltmaktadır.

Dikiş materyalleri; gerilme kuvveti, cerrahi kullanım kolaylığı, immun reaksiyon oluşturmaları açısından birçok çalışmada karşılaştırılmış, ancak neointimal hiperplazi gelişimine etkileri yaygın araştırılmamıştır. Biz çalışmada sıçan aortasında dört değişik dikiş materyalinin (ipek, polipropilen, polidiaksanon, PTFE) neointimal hiperplazi gelişimine etkilerini araştırmayı amaçladık.

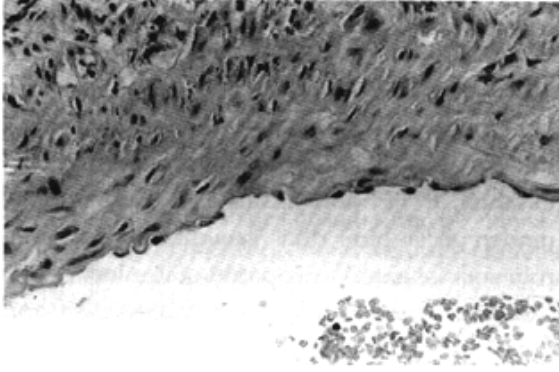
## Materyal ve Metod

Çalışma Wistar-Albino türü erkek sıçanların aortasında yapılmıştır. Deneklerin ağırlıkları 250-350 gram arasında olup, bütün hayvanlar 'Laboratuvar hayvanları bakımı – NIH 80-23' 1985 kurallarına uygun olarak çalışmaya alınmıştır. Yirmidört denek her dikiş materyali grubunda 6 sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Eter anestezisi ile uyutulan sıçanlarda, median laparotomi ile infrarenal aorta bulundu ve 7/0 dikiş materyali ile (ipek, polipropilen, polidiaksanon, PTFE) aort aksına dik, damar lümeninden geçen birer dikiş geçildi. Kanama kontrolü sonrası batınları kapatıldı. Sıçanlar 14. gün sakrifiye edilerek, dikiş materyali geçilen aort segmenti %10 formalin ile fixasyon sonrasında parafin takibine girdi. Parafin blokta 5 µm kalınlığında multipl kesitler alınarak hemotoxylen-eosin boyası ile boyandı. Kesitler ışık mikroskopunda semikantitatif olarak kendi aralarında, perivasküler kanama, iltihabi cevap, avantajlı fibrosis ve myointimal proliferasyon gibi parametreler gözönüne alınarak değerlendirildi. 0=cevap yok, +1=minimal cevap, +2=orta cevap, +3= maximum cevap olarak skorlandı. Kesitlerdeki perivasküler kanama bulgusu dikiş materyalinin geçtiği aort segmentinin bulunması yönünden değerlendirmeye alındı ve çalışmaya dahil edilen tüm kesitlerde perivasküler kanama mevcuttu. İstatistiksel değerlendirmeler Fisher kesin olasılık testi (STATA-5) ile yapıldı. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

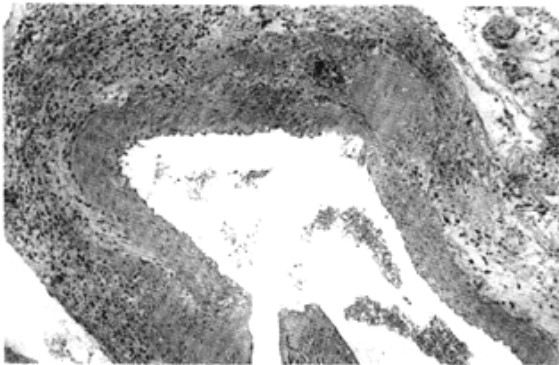
## Bulgular

İpek grubunda; endotel hücre proliferasyonu, avantajlı fibrosis ve iltihabi cevap diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) (Resim 1,2.). Endotel hücre ve myointimal proliferasyon cevabının polipropilen ve polidiaksanon gruplarında, PTFE grubuyla karşılaştırıldığında daha az olduğunun gözlenmesine rağmen, aradaki

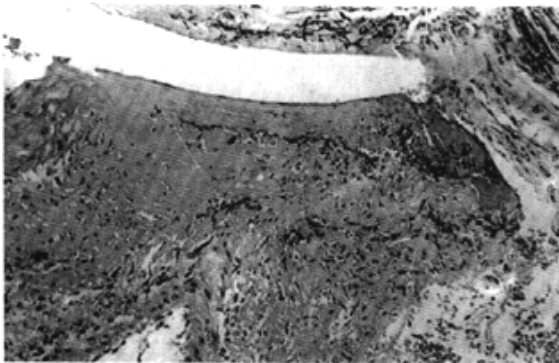
farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır (Resim 3,4). Polidiaksanon grubunda ise iltihabi cevabın diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Şekil 1).



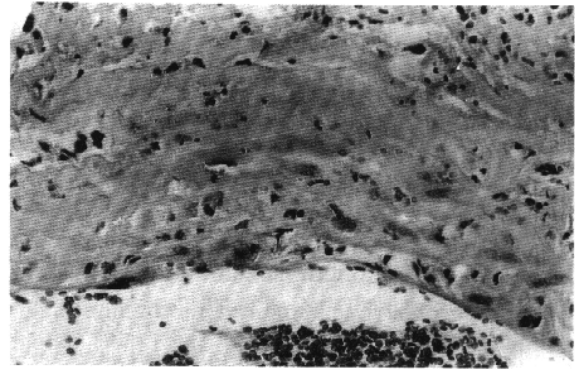
Resim 1.



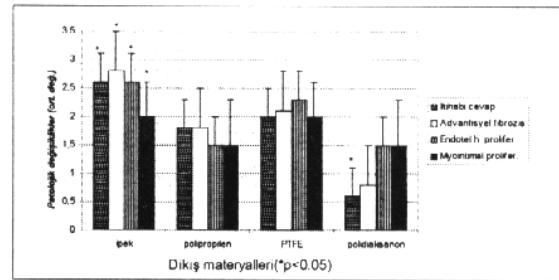
Resim 2.



Resim 3.



Resim 4.



Şekil 1. Dikiş materyallerinin geçtiği aort kesitlerindeki histopatolojik değişiklikler.

### Tartışma

Arteriyel rekonstruksiyonlarda geç dönemde oluşan tıkanmanın nedeni devam eden aterosklerozla beraber yara iyileşme sürecidir. İntimal hiperplazi hem arteriyel hasara, hem de greftin iyileşme sürecine cevabının bir parçasıdır. Periferik arteriyel bypaslar için kullanılan ven greftlerinde 6-24 ayda %10 oranında, koroner bypas için kullanılan ven greftlerinde 10 yılda %52-75 arası greft tıkanıklığına rastlanır (4,5). Arteriyel rekonstruksiyonlarda aşırı intimal hiperplazinin nedeni olarak ön planda hemodinamik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Anastamoz hattından geçen akımın türbülansı, basınç farkları ve damar duvarına uygulanan gerilme kuvveti intimayı uyararak, düz kas hücre proliferasyonuna yol açar (6, 7). Hemodinamik değişikliklerin yanında yabancı madde karakterinde olan dikiş ve greft materyalinin yol açtığı immun reaksiyonlar ve endotel hasarı da neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynar.

Hayvan ve insanlarda yapılan arteriyel hasar modellerinde, lümen daralmasının temel nedeni intimaldeki düz kas hücre proliferasyonu ve konnektif doku birikiminin olduğu gösterilmiştir (8). Arteriyel hasar oluştuktan sonra, bu bölge trombositlerle kaplanır. Adhezyon sonrası trombositler granüllerindeki vasoaktif ve trombotik faktörleri (serotonin, ADP, fibrinojen, von Willibrand faktör) ve ayrıca büyüme faktörlerini (platelet-derived growth factor, transforming growth factor, epidermal growth factor) salgırlar (9). Mitojenik özellikteki büyüme faktörleri düz kas hücre proliferasyonunu başlatırlar. Hasara cevap olarak media tabakasında çoğalmaya başlayan düz kas hücreleri, intimala göç ederek intimal hiperplaziye neden olurlar. Russel Ross tarafından öne sürülen ve halen yaygın kabul gören 'yaralanmaya cevap (response-to-injury)' hipotezine göre de intimal kalınlaşmayı başlatan mekanizma, hasar gören damar duvarına yapışan aktive trombositlerden ve endotel hücrelerinden salınan, düz kas hücre proliferasyonunu uyaran büyüme faktörleridir (9). Sıçan karotis arter hasar modelinde, düz kas hücrelerinin DNA sentezine hasardan 27 saat sonra başladığı, 7 ile 14 güne kadar çoğalmanın devam ettiği ve sonrasında spontan durduğu gösterilmiştir (10). Bu çalışmada sıçanların 14. gün incelenmesinin nedeni maksimum düz kas hücre proliferasyon zamanını yakalamaktır. Yine Clowes ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2. haftanın sonunda damar duvarında düz kas hücre sayısının değişmediğini göstermişlerdir (3).

Farklı uyaranlar, trombositleri farklı derecede uyarırlar. Bu nedenle değişik dikiş materyalleri damar duvarında yaptıkları hasara ve trombojenitelerine bağlı olarak trombositleri farklı derecede uyurarak, neointimal hiperplazi oluşumuna değişen oranlarda sebep olacaklardır. Yine aynı şekilde erimeyen ve eriyebilir özellikte dikiş materyalleri dokuda değişen oranlarda iltihabi reaksiyona yol açacaklar ve hasara cevap olarak düşündüğümüz intimal kalınlaşmaya değişen düzeylerde sebep olacakları düşünülebilir. Birçok çalışmada dikiş materyalleri; gerilim kuvvetleri, esneklikleri ve cerrahi

kullanım kolaylıkları yönünden karşılaştırılmış olup, kaynaklarda oluşturdukları intimal kalınlaşmayı inceleyen karşılaştırılmalı çalışmaların sayısı azdır

Dikiş materyallerinin amacı doğal iyileşme süreci tamamlanmaya kadar dokuları bir arada tutmaktır. Bunun yanında dikiş materyalleri anastomoz hattında irritasyon, trombus için nidus, kalsifikasyon ve infeksiyon kaynağı olabilirler. Dunphy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ideal dikiş materyalinin nonprotein ve monofilament özellikte, dokuya implante edildiğinde gerilim kuvvetini kaybetmeyen, en az inflamatuvar cevaba sebep olan ve eriyebilir olması gerektiğini belirtmişlerdir (11). Polipropilen 1962'den beri gerilim kuvvetini koruması, dış yüzeyinin düz olup minimal doku reaksiyonuna sebep olması, kullanım kolaylığı ve esnekliği gibi nedenlerden dolayı en yaygın kullanılan anastomoz materyalidir (12). Önemli dezavantajı ise yaşam boyu dokuda yabancı cisim olarak kalmasıdır. Polipropilenin dışında, enfeksiyona direnci ve büyüyen dokulara adaptasyonu nedeniyle polidiaksanon ve kullanım kolaylığı nedeniyle PTFE dikiş materyalleri kardiyovasküler cerrahide kullanım alanı bulmaktadırlar (12). 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanan eriyebilir polidiaksanon alifatik polyester yapısında olup, basit hidrolizle karbondioksit ve suya ayrılarak böbreklerden atılmaktadır. Polidiaksanonun vücuttan atılımı en geç 180 günde tamamlanmaktadır ve gerilme direncini ilk 4 hafta %60 oranında korumaktadır (13). Polidiaksanon aort koarktasyonu gibi büyüme beklenen anastomozlarda ve mikrocerrahide yaygın kullanılmaktadır.

Cavallaro ve arkadaşları yaptıkları çalışmada polipropilenin önceden kullanılan ipek ve dacrona göre daha az doku reaksiyonuna yol açtığını göstermişlerdir (14). Domuzlarda yapılan uç-uca arteriyel anastomozlarda polipropilen ve polidiaksanon ile yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda 10. haftanın sonunda polidiaksanonun daha az doku reaksiyonuna yol açarak, damar duvarında polipropiline kıyasla daha az daralmaya yol açtığı gösterilmiştir (13). 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 (12). Bu görüşe paralel olarak eriyebilir dikiş materyallerinin, erimeyenlere kıyasla geç dönemde daha az doku reaksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (15, 16). 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 (17).

Bu çalışmada ipek dışında diğer üç dikiş materyalinin endotel hücre proliferasyon cevapları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Polidiaksanon grubunda bulunan daha az iltihabi reaksiyon polidiaksanonun bir avantajı olarak değerlendirilmelidir. Hücresel düzeyde polimorf nüveli lökosit artışı ve tüm damar duvar katmanlarındaki enflamasyon olarak değerlendirilen iltihabi reaksiyonun polidiaksanon grubunda anlamlı az bulunması, enfeksiyon ve neointimal hiperplazi gelişimini olumlu etkileyerek polidiaksanonun kardiovasküler cerrahide tercih nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

### Kaynaklar

1. Steen S, Anderson L, Lowenheilm P. Comparison between absorbable and nonabsorbable, monofilament sutures for end-to-end arterial anastomoses in growing pigs. *Surgery* 1984; 95(2): 202-207.
2. Pae WE, Waldhausen JA, Prophet A. Primary vascular anastomosis in growing pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 921-927.
3. Ross R. Atherosclerosis: A problem of the biology of arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis* 1981, 1: 293-300.

4. Gajdusek C, Di Corleto P, Schwartz SM. An Endothelial cell-derived growth factor. *J Cell Biol* 1980; 85: 467-70.
5. Clowes AW, Reidy M, Clowes MM: Mechanism of stenosis after arterial injury. *Lab Invest*, 1983; 49(2): 208-215.
6. Whittemore AD, Clowes AW, Couch NP. Secondary femoropopliteal reconstruction. *Ann Surg* 1981; 193: 35-39.
7. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J. Comparison of late changes in internal mammary artery ad saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984; 70 (suppl I): 208-215.
8. Galt G, Zwolak Z. Differential response of arteries and vein grafts to blood flow reduction. *J Vasc Surg*. 1993; 17(3): 563-570.
9. Schwartz Donohoe. Myointimal thickening in experimental vein grafts is dependent on wall tension. *J Vasc Surg* 1992; 15(1): 176-186.
10. Clowes AW. Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction. Robert B. Rutherford; *Vascular Surgery*, Philadelphia/London, Saunders, 1992.
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Eng J Med* 1986; Feb, 20: 488-497.
12. Reidy M. A reassessment of endothelial injury and arterial lesion formation. *Lab Invest*, 1985; 53(5): 513-20.
13. Dunphy LE, Jackson DS. Practical application of experimental studies in the care of primarily closed wound. *Am J Surg* 1962; 104: 273-280.
14. Carl LB, Constantine M. Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. In, Arthur EB (Ed): *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Prentice-Hall International, Appleton&Lange, 1996, pp. 1243-1271.
15. Tuchmann A, Dinstl K. Polidiaksanonone in vascular surgery. *J Cardiovasc Surg* 1984; 25(3): 225-229.
16. Cavallaro, Sciaca, Cisternino. Experimental evaluation of tissue reactivity to vascular stures: Dacron, Prolen, PTFE. *Vascular Surgery* 1987; 5(2): 82-86.
17. Capperauld I. Suture materials: A review. *Clinical Materials* 1989; 4: 3-12.
18. Megerman J, Hamilton G, Schmitz-Rixen T. Compliance of vascular anastomoses with polybester and polypropylene sutures. *J Vasc Surg* 1993; 18: 827-834.

---

**Yazışma adresi:** Op. Dr. Cengiz KÖKSAL  
P. K. 26, 34301 Cerrahpaşa  
İstanbul  
Tel: 0 212 632 1310  
Fax: 0 212 632 8474

---

