

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Nedim SAVACI

PREFABRİKE TÜBÜLARİZE KAPSÜL FLEBİ İLE
FONKSİYONEL VASKÜLER YAPILAR ELDE EDİLMESİ

Dr. Osman AKDAĞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa KESKİN

KONYA – 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Normal Vasküler Embriyoloji.....	4
2.2. Vasküler Histoloji	4
2.3. Mikrocerrahinin Tanımı ve Tarihçesi	6
2.4. Prefabrikasyon Tanımı ve Tarihçesi.....	7
2.4.1. Prefabrikasyon İşleminin Klinik Kullanımı	8
2.5. Mikrovasküler Greft ve Protezler	9
2.5.1. Biyolojik Greftler	9
2.5.2. Sentetik Greftler	10
2.6. Kapsül Fizyolojisi ve Histolojisi	11
2.6.1. Sinoviyal Metaplazi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Anestezi ve Ötenazi Tekniği	14
3.2. Deney Gruplarının Belirlenmesi	14
3.3. Deney Gruplarında Yapılacak Cerrahi İşlemler	16
3.3.1. Tübülerize Kapsül Fleplerinin Oluşturulması	16
3.3.2. Tübülerize Kapsül Fleplerinin Vasküler Prefabrikasyonu	17
3.3.3. Ven Greftlerinin Seçimi ve Hazırlanışı	18
3.4. Mikrovasküler Cerrahi İşlem	19
3.4.1. Tübülerize Kapsül Fleplerinin Anostomozu	19
3.4.2. Prefabrike Edilmiş Tübülerize Fleplerinin Anostomozları.....	20
3.4.3. Oluşturulan Arter Defektinin Ven Greftleri İle Onarımı.....	21
3.5 Değerlendirme.....	22
3.5.1. Patens Değerlendirmesi.....	22
3.5.2. Akım Hızlarının Değerlendirilmesi.....	22
3.5.3. Radyolojik Değerlendirme.....	23

3.5.4. Histomorfolojik Değerlendirme	23
3.5.5. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
4.1. Genel Değerlendirme Bulguları	25
4.2. Histomorfolojik Bulgular	25
4.3. Radyolojik Bulgular	26
4.4. İstatistiksel Bulgular	27
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	44
9. KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

ACE:Angiotensin converting enzyme

NO: Nitrik Oksit

L-1:İnterlökin bir

IL-6:İnterlökin altı

IL-8:İnterlökin sekiz

PDGF: Platelet Derived Growth Faktor

CSF: Colony Stimulating Factor

FGF: Fibroblast Growth Factor

TGF-beta:Tumor Growth Factor beta

SÜDAM: Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi

PU: Poliüretan

ePTFE: Ekspanse Politetrafloretilen

PET: Polietilen Teraftalat

SPSS: The Statistical Package for Social Scienses

HSD: Honestly Significant Difference

HE: Hemotoksilen-Eozin

TABLO LİSTESİ

Tablo1: Çalışmanın aşamaları

Tablo 2: Grupların 4. ve 6. hafta sonundaki patens değerleri

Tablo 3: Grupların 4. hafta sonundaki patens değerleri

Tablo 4: Grupların 4. hafta sonundaki patens değerleri arasında ki kare testine göre istatistiksel değerleri

Tablo 5: Grupların 4. hafta sonundaki patens değerleri arasında Fisher'in kesin testine göre istatistiksel değerleri

Tablo 6: Grupların 6. hafta sonundaki patens değerleri oranları

Tablo 7: Grupların 6. hafta sonundaki patens değerleri arasında ki kare testine göre istatistiksel değerleri

Tablo 8: Grupların 6. hafta sonundaki akım hızlarının ortalama değerleri

Tablo 9: Grupların 6. hafta sonundaki akım hızlarının tek yönlü varyans analizi ile elde edilen istatistiksel sonuçlar

Tablo 10: Grupların 6. hafta sonundaki akım hızlarının birbiri ile olan ilişkisi için Tukey HSD testi ile elde edilen istatistiksel veriler

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Dördüncü hafta sonunda embriyonun kardiovasküler gelişimi

Şekil 2: Normal damar histolojisi

Şekil 3: Fibröz kapsül ve sinoviyal metapalazinin HE boyamada histolojik görünümü

Şekil 4: Kapsül oluşturmak için yerleştirilen silikon rod

Şekil 5: Silikon rodun proksimal uyluk kaslarının proksimal yüzeyine yerleştirilmesi

Şekil 6: Silikon rod etrafına juguler venin yerleştirilmesi

Şekil 7: Silikon rodun 2. grup için hazırlanması

Şekil 8: Dört hafta sonunda tübülerize kapsül flebinin oluşması

Şekil 9: Dört hafta sonunda prefabrike tübülerize kapsül flebinin oluşması ve kanlanma artışı

Şekil 10: Operasyonlarda kullanılan temel mikrocerrahi ekipman

Şekil 11: Anostomoz yapılmış prefabrike kapsül flebinin görünümü

Şekil 12: Anostomoz yapılmış prefabrike kapsül flebinin mikroskopik görünümü

Şekil 13: Anostomoz yapılmış prefabrike kapsül flebinin görünümü

Şekil 14: Anostomoz yapılmış prefabrike kapsül flebinin mikroskopik görünümü

Şekil 15: Ven grefti ile yapılmış başarılı anostomoz

Şekil 16: Akım hızı ölçümleri için kullanılan SMART-V-LINK® yazılımı

Şekil 17: Oluşan kapsül yapısı ve belirgin yabancı cisim reaksiyonu

Şekil 18: Kapsül yapısı içindeki damarlanma artışı ve dev hücreler

Şekil 19: Ven grefti etrafında oluşan kapsül yapısı ve hücrel uyum

Şekil 20: Normal arter (sağ) ve ven grefti ile prefabrike edilmiş kapsül yapısının morfolojik olarak benzerliği

Şekil 21: Patens açıklığının anjiyografik görüntüleme ile gösterilmesi.

Şekil 22: Prefabrike ven etrafında oluşmuş kanlanma artışı

1. GİRİŞ

Bilim ihtiyaçtan doğar. Hiç şüphesiz insanoğlunun ihtiyaçlarının en fazla olduğu bir dönemde yaşamaktayız. Son yüzyılda daha sağlıklı ve uzun yaşam beklentisi temel ihtiyaçlardan en önemlisidir. Endüstriyel dünyada çok ciddi sağlık sorunları ve komplike yaralanmalar meydana gelmektedir. Bu yaralanmalar sonucu oluşan defektlerin onarımlarında da tıp dünyası kendisini geliştirmiş ve imkânsız gibi görülen yaralar rutin tedavi protokolleri ile kapatılabilmektedir.

Mikrovasküler cerrahi, rekonstrüktif cerrahi uygulamalarının en önemli ayağıdır. Aynı zamanda birçok plastik cerrahında üzerinde çalıştığı bir alandır. Bu alana günümüzden uzun yıllar önce; birinci yüzyılda Anadolu topraklarında yaşamış Efesli Ruphus ve Galen de ilgi duymuş ve kanamaları durdurmak için damarları bağlamışlardır (1).

Yüzyıllardır devam eden ihtiyaç ve ilgi vasküler cerrahiye rekonstrüktif mikrocerrahinin vazgeçilmezi yapmıştır; hatta plastik cerrahlar bu iki terimi için eş anlamlı kullanabilmektedir. Onkolojik cerrahi ve medikal onkolojinin gelişmesi ile tümörlerin tedavi endikasyonları genişlemiş ve daha radikal cerrahiler yapılmaya başlanmıştır. Oluşan kompleks ve kompozit doku defektleri için alternatif çözümler üretilmeye devam edilmektedir. Belki de tedavi prensiplerindeki bu değişimlerin en önemli sebebi; hastaların daimen daha iyi ve daha az zararlı yöntemleri talep etmesi ve de bu ihtiyaçlarını dile getirmesidir. Bununla birlikte hekim açısından ise bunca değişime rağmen değişmeyen temel prensip ise günümüzden yüzyıllarca önce kabul edilmiş (primum non nocere) “öncelikle zarar verme” ilkesidir (1). Bu ilke doğrultusunda yapılacak onarımda kullanılacak yöntem kişiye en az zarar verecek şekilde olmalıdır.

Plastik cerrahların mesleki becerilerindeki temel kaynağın bilim ile sanat olduğu düşünüldüğünde bu onarımda sadece iyileştirme tek başına yeterli değildir. Yapılacak onarımın da kabul edilebilir görsellikte olması gerekir. Kompleks defektlerin onarımı için günümüzde birçok seçenek mevcuttur. Bunlardan biriside alloplastik materyal kullanımınıdır. Başta silikon olmak üzere tıbbi malzeme olarak kullanılan birçok biyomateryal ve protez mevcuttur. Meme büyütme için silikon implantlar, eklem cerrahisi için hareketli eklem protezleri, maksillofasiyal cerrahide kullanılan implantlar veya vasküler defektler için kullanılan poliüretan ya da teflon içerikli tüpler artık rutin cerrahide kullanılan ve hiçbir donör alan morbiditesi olmayan ürünlerdir. Ancak hiçbir protez yada biyomateryal için mükemmel diyemeyiz. Meme implantlarına karşı oluşan kapsül kontraktürü, rüptür, immünolojik reaksiyonlar ya da lokal ve sistemik diğer yan etkiler bildirilmiştir (2,3). Aynı şekilde vasküler defekt ya da periferik arter hastalığındaki

oklüzyonlar için yapılan onarım cerrahisinde kullanılan vasküler kondütlerde de birçok istenmeyen sonuçla karşılaşılabilir. Özellikle kanama enfeksiyon ve erken dönem trombozlar başlıca komplikasyonlardır (4). Bu ürünlerin beklide en büyük dezavantajları, belli bir çaptan daha küçük boyuttaki konduitletlerin başarısının son derece az olmasıdır. Bu handikap ise bu tür materyallerin mikrovasküler cerrahide kullanımını mümkün kılmamaktadır (5,6). Bu tür komplikasyonların önüne geçebilmek için bu materyalleri yalnızca sentetik materyal olarak kullanmak yerine biyouyumluluğu artırılmış benzerlerini kullanmak gerekmektedir. Bu ürünler biyomühendislik ve doku mühendisliğindeki gelişmeler sayesinde yarı sentetik hale getirilip bir kısmı hücrel elemanlar içeren ya da hücre göçünü kolaylaştıracak doku çatısı içeren materyaller şekline dönüştürülebilmektedir. Bu yeni üretilen malzemelerde daha az komplikasyon ve daha fazla biyouyumluluk elde edilmiştir (7,8) Onarım cerrahisinde biyomateryaller yaygın kullanılsa bile halen en sık tercih edilen yöntem kişinin kendi dokusudur. Mc Gregor'un ilk aksiyel flebi tanımlaması ile rekonstrüksiyon piramidinin en önemli basamağı oluşturulmuştur. Aslında bu tanımla birlikte flep fizyolojisi ve anatomisi kavramı başka bir boyut kazanmış, primadin asansörü olarak tanımlanabilecek serbest fleplerin yolu açılmıştır (1).

İlk kompozit serbest doku aktarımını 1973 yılında Daniel ve Taylor gerçekleştirmişlerdir (9,10). İlk yıllarda yalnızca konvansiyonel yöntemlerle kapatılmayan büyük defektler için kullanılan serbest flepler zamanla birçok plastik cerrahın birinci tercihi haline gelmiştir. Teknolojinin ve mikrocerrahide kullanılan alet ve makinelerdeki gelişmeler bu konudaki başarıyı da etkilemiştir. İlk yıllarda %70'ler civarındaki flep yaşayabilirliği günümüzde birçok merkezde %90-95'lerin üzerine çıkmıştır (10).

Başlangıçta defekti kapatmak için "yama" olarak kullanılan bu flepleri bir müddet sonra inceltmek ya da yeniden adapte etmek gerekmekte idi. Günümüzde perforatör flep kavramı ile çok ince şekilde kaldırılabilen fleplerle daha konforlu onarım yapılabilmektedir. Serbest flepler sadece bir defekti kapatmak için değil aynı zamanda fonksiyon kaybını yeniden kazandırmak içinde sıklıkla kullanılmaktadır. Mikrovasküler doku aktarımındaki bir diğer önemli basamak ise prefabrike fleplerdir (11). Prefabrikasyon basit bir tarif ile random flep ve dokuların aksiyel flep haline getirilmesi olarak tanımlanabilir. 1980'lerde Shen tarafından klinik uygulamaya giren prefabrike flepler, üç boyutlu ve birçok farklı doku içeren defektler için adeta bu dokunun benzerinin üretilmesi olarak da tarif edilebilir (12).

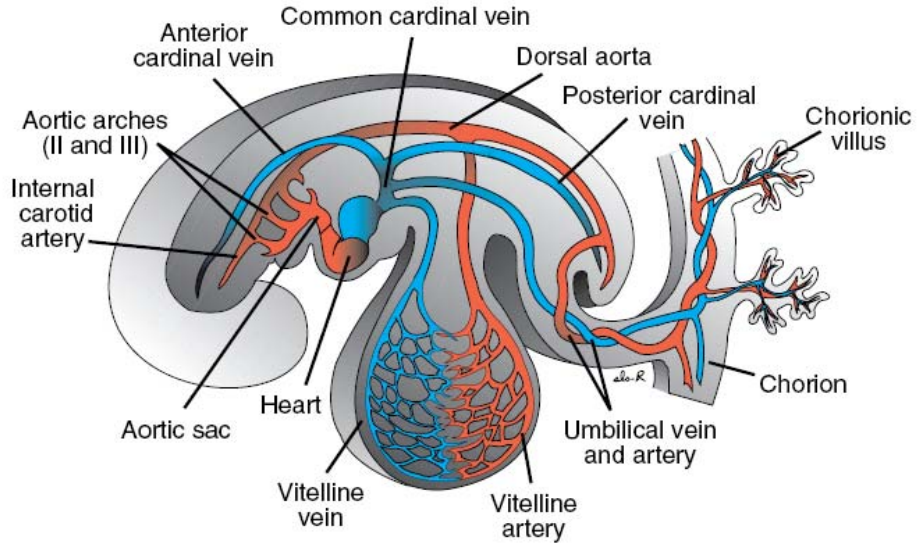
Biyomühendislik ve doku mühendisliğindeki gelişmelerle birlikte bu fleplere yeni üretilmiş dokular ya da biyomateryaller de eklenebilmektedir. Prefabrike fleplerde en önemli unsur uygun uzunlukta ve uygun çapta pedikül hazırlanmasıdır. Aktarılabilecek dokunun iyi bir kanlanması için bu gereklidir. Günümüzde sıklıkla kullanılan pediküller standart kullanılan aksiyel flep pedikülleri ya da alınan ven greftlerinin arteriovenöz loop haline getirilmesi ile oluşturulan pediküllerdir. Bu işlemler için kullanılan ven greftlerinin temini zor olabilmekte ve donör alan morbiditesi ikincil bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ek olarak bu greftlerde arteriyel sisteme geçiş sonrası yapısal değişiklikler de gözlemlenebilmektedir (13).

Bu çalışmada amacımız insan vücudunda meydana gelen majör arter defektleri ya da ihtiyaç duyulan her türlü vasküler yapı için herhangi bir biyomateryal kullanmadan ve donör alan morbiditesi olmadan fonksiyonel yapılar elde etmektir. Silikon tıpta sıklıkla kullanılan bir materyaldir. Bu amaçla dokunun silikona karşı cevabı ile oluşan kapsül yapısından faydalanılabileceği düşünülmüştür. Bu yabancı cisim reaksiyonunun sonucunda meydana gelen kapsülün iç yüzeyinde düzgün ve epitel benzeri hücrelerle kaplı yüzeyin olduğu bilinmektedir. Bu yüzeyin vasküler konduit oluşturabilecek özellikte olduğu düşüncesindeyiz. Hayvanlar üzerinde yaptığımız bu çalışmada bu kapsül dokusunu tüp haline getirdik ve vasküler konduit olarak kullanılabileceğini göstermeye çalıştık. Bu yöntemle elde edilen damarlar kişinin kendisi ile tam uyumlu olacak ve biyomateryallere göre daha az maliyeti olacaktır. Aynı zamanda ek bir morbidite barındırmayacaktır. Bu çalışma sonunda vasküler cerrahi için yeni ufuklar ve çalışma alanlarının oluşacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Vasküler Embriyoloji

Normal insan embriyosunda 20. güne kadar herhangi bir vasküler yapı görülmez. Ancak sonraki devam eden ay içinde inanılmaz bir oluşum meydana gelir ve doğumda mevcut vasküler ağa benzer özellikte tüm yapılar tamamlanır (14). Tüm vasküler yapıların embriyonik endoteli primitif mezenkimden gelişir. Fakat perisitler ve düz kas hücreleri nöroektoderm (Nöral krestten) gelişir (15). İnsan embriyosunda kalp ve damarlar 3. hafta ortasında belirmeye başlar, yaklaşık 30. günde ilk kan sirkülasyonu gözlenir. Bu evrede, önce embriyonun sefalik kısmında mezenkimal hücreler çoğalırlar ve anjiyojenik küme denen hücre topluluklarını oluştururlar. Farklılaşmamış mezenkimal hücreler adalar ve kordlar oluşturur. Bunların periferinde daha sonra belirgin anjioblastlar kapiller yapıların primerini oluştururlar. Kalıcı kapillerler dışındakiler kaybolurlar. Bunlar bir damar şebekesi oluştururlar. Buna retiform pleksus evresi denir. Daha sonra matür damarlar gelişir. Trunkus arteriozusun son bölümü olan aortik sakdan 5 adet aortik ark oluşur ve bunlardan periferik büyük arterler meydana gelir (14,15,16).



Şekil 1: Dördüncü hafta sonunda embriyonun kardiovasküler gelişimi

(Sadler T. Langman's Medical Embryology 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:223–74 ' dan alınmıştır.)

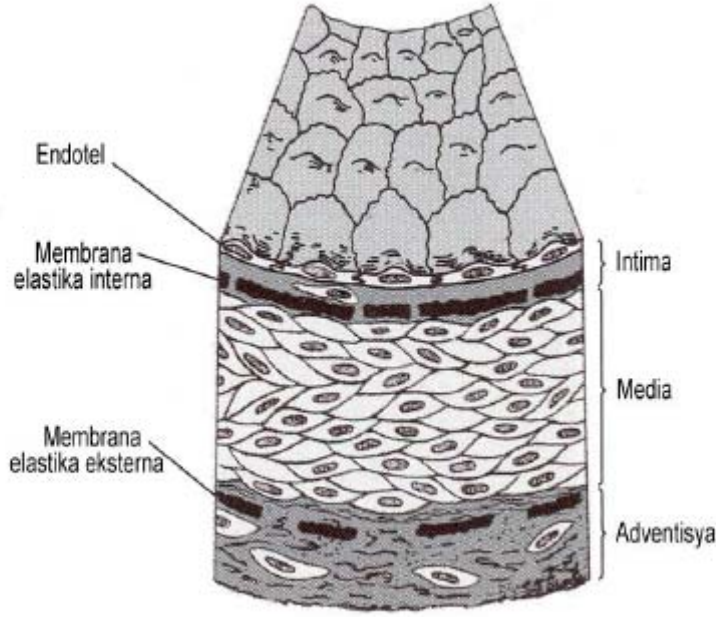
2.2. Vasküler Histoloji

İnsandaki kan damarları buldukları yer ve görevlerine göre küçük değişiklikler göstermelerine rağmen temel histolojik yapıları aynıdır. Normal damarlarda başlıca üç

katman vardır. Lümeneye bakan iç yüzde aselüler bazal membran üzerinde sıralı olan tek katlı endotel hücrelerini içiren intima tabakası vardır. Endotel hücreleri yassı ince, poligonal, yaklaşık 10x30 µm boyutlarında hücrelerdir. İntima kesintisiz tüm vasküler yapılarda mevcuttur. Endotel tabakası yarı geçirgen bir tabakadır diğer katmanlarla madde alışverişini sağlar. Aynı zamanda kan akım yönüne olan dizilimleri ile kan akışının belli bir düzende olmasını sağlarlar. Bu hücreler bunların dışında vazoaaktif maddelerden endotelin, ACE (angiotensin converting enzyme) ,NO (nitrik oksit), prostosiklin gibi immun modulatorlerden IL-1 (interlökin bir), IL-6 (interlökin altı), IL-8 (interlökin sekiz) ve bazı adezyon molekülleri ve histokompatibilite antijenlerini bünyelerinde bulundurlar. Aynı zamanda PDGF (platelet derived growth faktor), CSF (Colony Stimulating Factor), FGF (fibroblast growth factor), TGF-beta (Tumor Growth Factor) gibi büyüme faktörleri ve bazı inhibitör maddeler salgırlar. İntimanın altında ince bir subendotelyal tabaka yer alır. Subendotelyal tabaka ile media arasında da damarın elastik yapısını sağlayan internal elastik lamina bulunur. Bu katman bazal membran ve endotel katmanlarını birbirinden ayırır ve bazal membranın beslenmesine yardımcı olur (16).

Media tabakası ise aslında sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelmiştir ve damarın en sağlam katmanıdır. Bu kas hücreleri ile birlikte bol miktarda proteoglikanlar, elastik ve kollajen fibriller bulunur. Düz kas hücreleri, sinirsel uyarıya yanıt veren hücrelerdir. Metabolik duruma göre damarın çapını azaltır ya da artırır. Onun için bu tabaka arterlerde daha belirgindir. Bu çap değişikliği sırasında elastik lifler de fonksiyon görür. Kollajen ise gerilme kapasitesini artırır. Kollajen oldukça trombojeniktir. Kan ile teması sonrasında hızla ekstrinsik pıhtılaşma yolunu uyararak tromboza neden olur.

Adventisya ise genellikle longitudinal uzanım gösteren kollajen ve elastik fibrillerle damarı en dıştan saran tabakadır. Venlerde bu tabakaya düz kas hücreleri de eşlik ederler. Elastik fibriller media tabakasına bakan derin kısımlarda yoğunlaşmıştır. Bu tabakaya da elastik eksternal lamina denir. Bu tabakada özellikle büyük damarların beslenmesinde önemli rolü olan vasa vasorumlar bulunur. Sinirler ve lenfatikler de bu tabaka içinde yer alırlar. Adventisya venlerin duvarlarında en belirgin tabakadır. Bu tabaka çevre bağ dokusuyla sarılmıştır. Lümeden diffüzyonla beslenemeyecek kadar kalın olan adventisya ve media tabakası olan arter ve venleri vasa vasorumlar besler. Bu damarlar venlerde daha çoktur media tabakasına kadar ulaşırlar. Damar duvarlarındaki düz kaslar norepinefrin içeren miyelinsiz sempatik sinir ağı ile uyarılırlar. Norepinefrin damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. İskelet kasındaki arterler ayrıca kolinerjik vazodilatatör sinir desteği de alırlar. Bu sinirler arterlerde daha yoğundur.



Şekil 2: Normal damar histolojisi

(Ross R, Glomset J.A.: *The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med* 1976; 295:369' dan alınmıştır).

2.3. Mikrocerrahinin Tanımı ve Tarihiçesi

Mikrocerrahinin gelişimi ve gerçek tarihçesi 19. yy sonları ve 20. yy başlarında cerrahi tekniklerin gelişimi, görüntünün büyütülmesi için çeşitli optik cihazların kullanılması ve antikuagülanların kullanımı ile başlamaktadır (17). Bunun öncesinde damarlar dokunulmaz kabul edilmiş ve kanamayı durdurmak için iplikle damar bağlama işlemi bile ilk kez 1564 yılında Ambroise Pare tarafından yapılmıştır. Rus cerrah Eck ise 1877 yılında yaralanmış bir damarı ilk kez tek tek dikişle onarmıştır (18). Başka bir kaynakta ise ilk vasküler onarım 1552 yılında Ambroise Pare tarafından yapıldığı ileri sürülmektedir. (17). Ancak yayımlanan ilk klinik çalışma ise 1759 bir brakial arter yaralanmasını suture eden Hallowell'e aittir. Mikrocerrahide ki bu ilerlemeler 20. yüzyıla kadar oldukça yavaş seyretmiştir (9).

1900'lerin başında Carrel ve Guthrie köpekler üzerinde birçok organ ve dokuyu başarı ile replante ettiklerini bildirmişlerdir (17). Höpfner ise 1913 yılında Carrel ve Guthrie'nin organlar üzerindeki yaptığı çalışmalara ek olarak deneysel ekstremite replantasyonlarını bildirmiştir. Bu yıllarda teknik anlamında beklide en önemli gelişme ise Alexis Carrel tarafından tanımlanan ve kendisine 1912 yılında Nobel ödülünü kazandıran ve günümüzde

hala kullanılan “ triangulasyon “ metodudur. Bu dönem öncesinde çeşitli kaynaklarda değişik organ ve uzvun hayvanlarda veya insanlarda replantasyonları tanımlanmıştır. Ancak asıl önemli gelişme ise 1916 yılında Jay McLean tarafından heparinin bulunmasıdır. Heparinin bulunması ile vasküler cerrahinin gelişimindeki en büyük adımlardan biri atılmıştır. Heparin en uzun süre klinik kullanımı olan ilaçtır ve günümüzde de halen kullanılmaktadır (18). Mikrocerrahinin günümüzdeki kullanım şekline gelmesi için son adım ise Nylen tarafından operasyon mikroskobunun bulunmasıdır. Çünkü 3mm'nin altında ki damarların anostomuzu için mutlaka mikroskop gereklidir. İlk birleşik mikroskop 1590 yılında Zacharias Janssen tarafından bulunmuştur. Olof Nylen, 1921 yılına kadar mikrobiyoloji, patoloji ve histoloji gibi bilim dallarında kullanılan mikroskobu deneysel olarak ameliyat mikroskobu olarak kullanmıştır (19).

Bunun sonucunda Jacopson ve Suarez 1960 yılında deneysel olarak 1mm çapındaki damarlarda başarılı replantasyonlar gerçekleştirmişlerdir (9,17). Bu yıllarda Amerika Birleşik Devletleri, Rusya ve Japonya’da birbirinden habersiz birçok klinik ve deneysel replantasyon denemeleri olmuştur. Ama 1965 yılında ilk başarılı replantasyon Susumu Tamai tarafından 28 yaşında bir erkeğin başparmağına uygulanmıştır(17). İlk başarılı ayaktan ele başparmak transferi ise 1968 yılında Cobbett tarafından gerçekleştirilmiştir (9,17). İlk mikrocerrahi sempozyumunu ise 1968’de Yaşargil ve Donaghy düzenlemişlerdir. Bu sempozyumu da daha sonra “Microvascular Surgery: Report of the First Congress, October 6–7, 1966” adı altında yayınlamışlardır (20). 1970’li yıllarda da mikrovasküler cerrahi alanında çok önemli gelişmeler olmuştur. İlk deneysel serbest flep 1965 yılında Krizek tarafından gerçekleştirilmiştir. Krizek, köpek yüzeysel epigastrik arter tabanlı kompozit flebini kullanmıştır. İnsan üzerinde yapılan ilk serbest flep ise Hindistan Bonbaydan Antia ve Buch tarafından 1971 yılında yayınlanmıştır. Ancak yayınlanan bu vakanın yıllar önce yapıldığı ve enfeksiyon ile kısmi flep kayıplarının olduğu anlaşılmaktadır. 1970 yılında California’dan Mclean ve Buncke geniş skalp defektleri için omentum serbest flebi kullanmışlardır. İlk başarılı kompozit doku aktarımı ise 1973 yılında Daniel ve Taylor tarafından gerçekleştirilmiştir. Bundan yalnızca 2 hafta sonra Avustralya Melbourne’den O’brain yine serbest groin flebini başarı ile aktarmıştır. Bu çalışmaların sonrasında birçok serbest flep ve modifikasyonları ortaya çıkmıştır.1980’ler ile beraber klinik kullanımı tüm dünyaya ulaşmış ve rutin cerrahi ameliyat kapsamına girmiştir. İlk yıllarda ki % 70’lerdeki başarı günümüzde % 95 ve üzerine çıkmıştır (9,10).

Ülkemizde ise 1970’li yıllarda ilk mikrocerrahi çalışmaları başlamıştır. 1978 yılında Gülgönen tarafından ilk replantasyon gerçekleştirilmiştir. Günümüzde Türkiye’nin birçok

yerinde mikrocerrahi operasyonları rekonstrüktif cerrahinin vazgeçilmez ve rutin ameliyatlarından olmuştur (21).

2.4. Prefabrikasyon Tanımı ve Tarihçesi

Prefabrikasyon terimini ilk kez 1980'lerin başında Shen kullanmıştır. Ancak prefabrikasyonun tarihçesi oldukça eskidir. 1930 ve 1940'lı yıllarda bazı kardiovasküler cerrahlar kalp perfüzyonunu artırmak için çeşitli dokular transfer etmişlerdir (12). Günümüzdeki kullanımına benzer ilk uygulama 1966 yılında Diller tarafından yapılmıştır. Diller yaptığı deneysel çalışma ile kanlanması devam eden bir ileum segmentini kullanarak karın cildi ve cilt altı dokusunun beslenebileceğini göstermiştir (22). Erol ise 1976 yılında kısmi kalınlıkta deri greftinin femoral, temporal ve supraorbital damarların üzerine sarmış ve bunları başarı ile transfer etmiştir (23). Yao ise ilk kez mikrocerrahi olarak prefabrike dokuları transfer etmiştir. Yao random flepleri aksiyel paternli tüp cilt flepleri haline getirmiş ve bunları transfer etmiştir. 1983 yılında Erk ise prefabrike kas fleplerini başarı ile transfer etmiştir (22).

1994 yılında Pribaz prelaminasyon ifadesini kullanmış ve prefabrikasyon ve prelaminasyonun iki farklı teknik olduğunu bildirmiştir. Basitçe random flep ve dokuların aksiyel flep haline getirilmesine prefabrikasyon denir iken bir flebin içine çeşitli doku ya da materyalin yerleştirilip aktarılmasını prelaminasyon olarak tariflemiştir (24).

Flep prefabrikasyonunda son 30 yılda ciddi gelişmeler olmuş özellikle doku mühendisliğinin rekonstrüktif cerrahiye girmesi ile bu gelişmeler yeni ufuklar kazanmıştır. Doku mühendisliği ile adeta doku üretimi ve doku transformasyonu yapılabilmektedir (25).

2.4.1. Prefabrikasyon İşleminin Klinik Kullanımı

Prefabrikasyon plastik cerrahinin en ilgi çeken bölümlerinden biridir. Çünkü geleneksel yöntemler ile doku mühendisliği arasında bir köprü oluşturmaktadır (26). Flep prefabrikasyonu vücutta olmayan bir flebi oluşturmak için konvansiyonel bir flebe doku eklenmesi ya da bu flebin bazı işlemlerden geçirilmesi olarak tarif edilebilir (27). Bu tekniklerle kapatılması güç olan üç boyutlu kemik kırıkta kas ya da yağ içeren kompozit defektlerin kapatılabilmesi mümkün olmaktadır. İhtiyaca yönelik flepler hastaya özel dokular kullanılarak daha az morbiditesi olan donör alanlar kullanılabilir (12,26). Özellikle baş, boyun, meme, üst ekstremitelerde rekonstrüksiyonunda prefabrike flepler plastik cerrahinin vazgeçilmez yöntemlerinden birisidir. İstenilen herhangi bir doku parçasını, anatomik olarak iyi bilinen aksiyel bir damarlanmaya veya güvenilir bir pediküle sahip olmasa da kullanılabilir hale getirilebilmesi, normalden daha geniş alanı besleyebilen pediküller elde edilmesi ve daha az donör alan morbiditesi oluşturması prefabrike fleplerin

başlıca avantajlarından. Ayrıca flep vasküleritesini artırmak veya daha ince flepler elde edebilmek için doku genişleticiler ile flep ekspansiyonu sık kullanılan yöntemlerdendir. Flebin ekspansiyonu aynı zamanda donör alanların da primer kapatılmasına izin vermektedir (12,22). Prefabriğe flepler alışılmışın dışında pediküllü olarak da kullanılabilir. Shintomi, latissimus kas pediküllü lateral arm flebini başarı ile kullanmıştır (28). Erol ise meme rekonstrüksiyonu için cilt ile perefabriğe edilmiş pediküllü omentum flebini kullanmıştır (29). Khouri ise perefabriğe lateral arm flebi penis rekonstrüksiyonunda başarı ile kullanmıştır (30). Bu çalışmalarla, perefabriğe fleplere greft yerleştirilebileceği ya da istenilen dokuya aksiyel bir pedikül taşınabileceği gösterilmiştir. Flep perefabrikasyonun temel amacı ihtiyaca yönelik kayıp olan doku parçasının biçim ve içeriğine en yakın şekilde doku elde etmek olarak açıklayabiliriz. Bu doğrultuda, doku mühendisliğindeki çalışmalarla birlikte kök hücre kültüründe üretilmiş dokular da perefabriğe edilebilecektir. Böylelikle daha az morbiditesi olan ve daha kişiye özel flepler elde edilebilecektir (31).

2.5. Mikrovasküler Greft ve Protezler

Uç uca onarılamayan damar defektlerinde kan akımının devamı için vasküler greftler ya da protezler gereklidir. Bu onarımlarda kullanılacak birçok seçenek mevcuttur ancak bunlar arasında ideal onarım materyali henüz bulunamamıştır. Kullanılacak greft ya da protezin başlıca kolay temin edilebilmesi, defekte uygun boy ve çapta olması, enfeksiyona dirençli ve tromboz oluşturmaması, kayıp olan dokuya benzer yapıya sahip olması ve ucuz olması istenir (7, 32, 33.). Mikrovasküler cerrahide kullanılan başlıca greft ve protezleri biyolojik greftler ve sentetik greftler olarak ikiye ayırabiliriz (4).

2.5.1. Biyolojik Greftler

Bu grup içinde en sık kullanılan şüphesiz otojen ven greftleridir. İstenilen boy ve çapta greft genellikle bulunabilir. Ancak uzun dönem anastomoz açıklığının sağlanamadığı ve psödoanevrizma gibi komplikasyonlar literatürde bildirilmektedir (34, 35, 36). Aynı şekilde arter replasmanı için kullanılan ven greftlerinde meydana gelen patolojik değişikliklerle de ilgili birçok yayın mevcuttur (37, 38). Erken ve orta dönem otojen ven grefti başarısızlığında beklide en önemli neden intimal hiperplazidir. İlk kez 1906 yılında Carel ve Guthrie tarafından tanımlan intimal hiperplazinin tam nedeni bilinmemektedir (39). Ancak greftte meydana gelen travma ,basınç değişikliği intimal hiperplazinin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Bunların dışında lümeninde meydana gelen darlık düz kas hücre proliferasyonu ve intimada konnektif doku depolanmasını artırır (40). Bu doku artışı, intimal kalınlaşma ve düz kas hücre göçü lümeni giderek daraltır.

Özetle intimal hiperplazi gelişimindeki hipotezler hasara karşı yanıt ya da reaktif - adaptif yeniden şekillenme olarak adlandırılabilir. Perioperatif otojen ven grefti kaybı ise genelde teknik kusura bağlıdır. Özellikle küçük venler greft olarak kullanılırken operasyon sırasında tonusun azalmasına bağlı olarak yaklaşık %30'luk bir boy kaybına uğrarlar. Aynı şekilde tonusunu kaybeden venlerde çok ince olan ven duvarının daha kalın olan artere anastomozu da teknik olarak güç olur.

Yukarıda anlatılan ideal vasküler greft yapısına en uygun greftler arter greftleridir. Ancak otojen arter greftinin ciddi donör alan morbiditesi olduğu için rekonstrüktif cerrahide daha az tercih edilmektedir. Arter greftlerinde ki kaynaklar diğer yöntem ve greftlere göre daha sınırlıdır (7). Bir diğer biyolojik greft ise insan umbilikal arter ve ven greftleridir. Yeh ve arkadaşlarının çalışmalarında umbilikal arter greftlerinin erken dönemde başarılı olduğu ancak ilerleyen zamanlarda grefte ciddi dejenerasyon olduğu gözlenmiştir (41). İmmünolojik reaksiyonları engellemek için Roberts glutaraldehid ile stabilize edilmiş insan umbilikal venini kullanmış ve dejenerasyonun daha az olduğunu göstermiştir (42).

2.5.2. Sentetik Greftler

Her ne kadar otojen greftler yeterli geldiği düşünülse de sentetik materyaller üzerinde de birçok çalışma yapılmıştır (5, 43). Büyük damarlar için başarılı materyaller üretilse de küçük damarlar için bu başarı henüz sağlanamamıştır. Ancak daha küçük çaplı sentetik materyaller elde etmek için birçok çalışma yapılmaktadır (44). Bu sentetik greftler içinde üzerinde en fazla çalışılanlar fibröz PU (Poliüretan), EPTFE (politetrafloretilen) ve PET (Polietilen Teraftalat) (Dacron) greftlerdir (45, 46).

Dolaşım sisteminin vasküler defektleri için altın standart onarım seçeneği otojen arteriyel ve ven greftleridir. Ancak otojen greftlerin yetersiz kaldığı durumlarda sentetik greftler tercih edilmektedir. Sentetik greftlerin özellikle küçük çaplı arterlerde ve mikrocerrahi için gerekli 1-3 mm arasındaki damarlarda kullanılması aşırı tromboz riski nedeni ile zordur (4). Hess ve O'Brien bu tür sentetik greftleri mikrovasküler cerrahide kullanmışlardır (47). Bazı serilerde erken dönemde patensin iyi olduğu gösterilse de geç dönemde tromboz lümen darlığı ve intimal hiperplazi gibi nedenlerle iyi sonuçlar alınamamıştır. Shen ve arkadaşlarının tavşanlar üzerindeki çalışmalarında 2mm ve altındaki ePTFE'lerde belirgin tromboz ve oklüzyon gözlemiştir (48). PU bir üretan [-NH-(CO)-O-] polimeridir. İlkez 1930'larda Almanya'da keşfedilmiştir 1960'larda Boretos ve Pierce tıbbi kullanıma sokmuştur. Avantajları arasında diğer sentetik materyallere göre biyouyumluluğunun yüksek oluşu ve düşük tromboz riskine sahip olması gösterilebilir.

Biyodejenerasyon göstermesi sert yapıda olması, enfeksiyona eğilimli olması ve şüpheli karsinojen olması ise dezavantajları olarak sayılabilir (4). PTFE'nin 1937 yılında DuPont tarafından Teflon ismiyle patenti alınmıştır. ePTFE (ekspanse politetrafloretilen) ise 1967 yılında Gore tarafından Gore-Tex ismiyle patenti alınmıştır. ePTFE ısı ve germe ile genişletilmiş polimerdir. Biyodayanıklılığı bu yöntemle artırılmış olmaktadır (4, 44). İlk kez 1972 yılında vena cava replasmanı için deneysel olarak kullanılmıştır (49). Günümüzde ise klinik kullanımı oldukça yaygındır. Yalnızca makrovasüler cerrahide değil mikrovasküler cerrahide birçok çalışmada kullanılmaktadır (44). Genişleme olmaması biyostabilitesinin iyi olması ve yeni hücre göçüne izin vermesi avantajları arasında sayılabilir. Anastomoz hattından ve dikişler üzerinden kanama olması sınırlı uyuma sahip olması, enfeksiyon riskinin yüksek olması, greft çevresinde seroma formasyonu oluşturması ise dezavantajları olarak sayılabilir (4). Dacron (PET) 1939 yılında İngilterede bulunmuştur. Dupont tarafından geliştirilmiş ve 1950 yılında Dacron adı ile patenti alınan polyester ailesinden termoplastik bir üründür. Örgülü yapıya sahiptir ve bu yapı dolayısıyla suya karşı geçirgendir. Bu örgülü yapıya albumin, kollejen ya da jelâtin eklenerek daha az geçirgen şekilleri de elde edilebilmektedir. Stabilizasyonun iyi olması permeabilitesinin az olması, daha az sızıntı olması ve hücre göçüne izin vermesi avantajları arasında sayılırken genişlemenin olması doku uyumunun az olması, enfeksiyon riskinin yüksek olması ise dezavantajları olarak sıralanabilir (4).

Sentetik protezler her zaman düşük akımlı veya küçük çapa sahip damarlarda tromboza eğilim göstermemektedirler. Sentetik greftlerle ilgili yapılan çalışmalarda greftlerin mikro yapılarının adezyonda hücre göçünde ve tromboza eğilimde son derece önemli olduğunu göstermişlerdir. Birçok çalışma yapılmış olsa da standart bir sentetik greft elde etmek mümkün görünmektedir. Ancak tam doku uyumu için gelişmiş teknoloji ile ortaya çıkan ürünler daha standartlara uygun olabilecektir (8, 50).

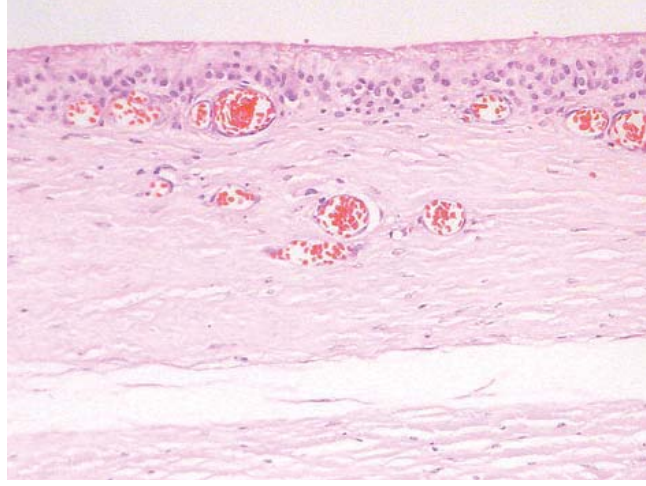
2.6. Kapsül Fizyolojisi ve Histolojisi

Son 50 yıldır Silikon içeren materyallerin tıbbi amaçlı kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır (51). Son 30 yıldır ise silikon materyallerin oluşturabileceği negatif sonuçlarla ilgili de literatürde birçok yayın bulmakta mümkündür (2, 3). Bunların en başında meme cerrahisinde kullanılan implantlarda meydana gelen kapsül formasyonudur. Bununla ilgili literatürde % 0,5'den % 50'ye kadar değişik oranlar gösterilmektedir (52, 53). Silikon, toksik olmayan, immunolojik özellik göstermeyen, kimyasal olarak inert olan ve en sık kullanılan biyomateryaldir. Silikon etrafında oluşan kapsül formasyonu ise bu biyomateryale karşı oluşan doku cevabıdır. Bu doku cevabı ise implant yerleştirildikten

sonra implant çevresinde biriken proteinlerin fagositozu ve sonrasında oluşan akut inflamatuvar cevaptır. Çeşitli nedenlerle bu reaksiyon sonrası oluşan kapsül kalınlığı değişebilir (2, 54). Yapılan çalışmalarda kapsülün histolojik yapısı incelendiği zaman implante bakan iç yüzeyde ince bir film tabakası olduğu görülmüştür. Bu tabakada mezotelyal hücreler, histiyositler, fibrositler ve bunların etrafını saran ve materyalin aksına uygun dizilmiş kollejen bantları bulunur. Bu bantlar arasında bol miktarda miyofibroblastlar yerleşmişlerdir (55,56). Dış tabaka ise vasküleritesi artmış bağ dokusudur. Bu tabakanın kalınlığı küçük miktarlardan kapsül kontraktürüne kadar çok ciddi boyutlarda olabilir. Bu aynı zamanda dokunun silikona gösterdiği reaksiyonunda boyutudur.

2.6.1. Sinoviyal Metaplazi

Sinoviyal metaplazi ilk önceleri ciltte travma sonrası yada amfizeme sekonder gelişen benign lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları eklem protezi ya da kemik çimentosu gibi maddelerin doku ile temas eden yüzeylerinde tanımlanmıştır (57,58). Pasif kayma hareketi yapan silikon, dakron, tendon protezleri gibi biyomateryallerde de olduğu gözlenmiştir. Sinoviyal metaplazinin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Normal sinoviyum tüm eklem yüzlerini eklem içi yapıları ve menisküsleri ince bir film tabakası oluşturacak şekilde saran dokudur. Sinoviumdan salgılanan sıvı kayganlığı sağladığı gibi aynı zamanda oksijen glukoz ve diğer mikrobesein maddelerinin taşınmasını da sağlamaktadır (59). Sinovial metaplazinin neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte havyan çalışmalarında tekrar eden mekanik güçlerin sinovial metaplazinin oluşmasında çok büyük rolü olduğu gösterilmiştir. Kapsül dokusu üzerinde yapılan çalışmalarda da sinoviyal metaplazideki hücrelerin normal sinoviyumdaki hücrelere yapısal olarak benzediği gösterilmiştir (60, 61, 62). Ancak fonksiyonları konusunda yeterince çalışma mevcut değildir. Bir hipoteze göre; kapsül gelişiminin aslında zayıf ve düzensiz fiböz ağdan daha güçlü ve epitelooid hücre tipindeki sinoviyuma uzanan bir süreç olduğu yönündedir (60, 61, 62). Literatürde sinoviyal metaplazi yerine “synovial-like hyperplasia” ya da pseudoepitelizasyon isimleri de kullanılmaktadır (63, 64).



Şekil 3: Fibröz kapsül ve sinoviyal metapalazinin HE boyamada histolojik görünümü
(*Del Rosario AD, Bui HX, Petrocine S, Sheehan C, Pastore J, Singh J, Ross JS. True synovial metaplasia of breast implant capsules: a light and electron microscopy study. Ultrastruct Pathol 1995; 19: 83–93'den alınmıştır.*)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (SÜDAM) Hayvan Etik Kurulu'nun 26.02.2010 tarihli 2010-018 sayılı izni ile planlandı. Çalışmada "Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi İlkeleri"ne uyuldu. Bu çalışma, T.C. Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün 10102017 proje numarası ile desteklendi. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirilen bu çalışmada ağırlıkları 4000-4500 gr ağırlığındaki 30 adet Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Deney hayvanları SÜDAM'dan temin edildi. Hayvanların preoperatif ve postoperatif bakımları da aynı merkez tarafından yapıldı. Deney hayvanlarının tamamı standart fiziki şartların sağlandığı 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık, 19-21 ° C sıcaklıkta, % 50± 5 nem oranında standart tavşan diyetinin bulunduğu uygun büyüklükteki kafeslerde 1 tavşan 1 kafeste olacak şekilde barındırıldı.

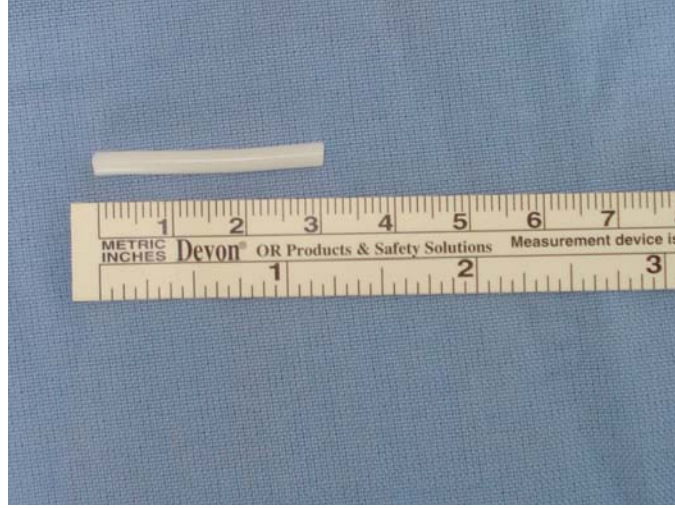
3.1. Anestezi ve Ötenazi Tekniği

Tüm tavşanlarda anestezi, Ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı, Türkiye) 50 mg/kg intramuskuler ve Xylazine hidroklorid (Rompun®, Bayer, Türkiye) 10 mg/kg i.m. ile sağlandı. Bu doza ilaveten gerektiğinde dozun 1/2'i intramusküler olarak tekrarlandı. Çalışmanın sonunda aynı doz anestezi kulak veninden intravenöz olarak verildi ve ötenazi sağlandı. Ölüm, kalp atışının olmadığı palpasyonla bakılarak doğrulandı.

3.2. Deney Gruplarının Belirlenmesi

Tavşanlar rastgele seçilerek her biri 10 tavşandan oluşan 3 gruba ayrıldı. Çalışma tüm tavşanların sağ femoral arterinde yapıldı. Her grupta 10 olacak şekilde 30 femoral arter üzerinde çalışıldı. Çalışmada gerekli olan ven grefti ise tavşanların juguler veninden ve dallarından elde edildi. Cerrahi sahalardaki kıllar traşlandıktan sonra cerrahi saha betadinle silinerek tavşanlar operasyona hazırlandı.

1.Grup (10 tavşan): Tek taraflı inguinal bölgeye 3 cm uzunluğunda 3 mm kalınlığında silindirik silikon rod (Tendon Spacer® Silimed, Brezilya) yerleştirildi. Dört hafta sonra silikon rod etrafında oluşan tüp şeklindeki kapsül diseke edilerek 2 cm'lik kısmı femoral arterde oluşturulan yaklaşık 2 cmlik defekte transpoze edilerek mikroskop altında 10/0 prolon sütür ile anastomoz edildi. İşlem sonrası patensler kontrol edildi. İki hafta sonra aynı arterlerde patens bakılarak dopler yardımı ile distal anastomoz hattının distalinden akım hızlarına bakıldı.



Şekil 4: Kapsül oluşturmak için yerleştirilen silikon rod



Şekil 5: Silikon rodun proksimal uyluk kaslarının proksimal yüzeyine yerleştirilmesi

2.Grup (10 tavşan): Üç cm uzunluğunda 3 mm kalınlığında silindirik silikon roda tavşan juguler veninden alınan yaklaşık 1 cm uzunluğundaki yüzük şeklindeki ven grefti geçirildi. Mevcut greft 2 eşit parçaya ayrılarak rodun her iki ucuna gelecek şekilde yerleştirildi. Hazırlanan rod inguinal bölgede hazırlanan cebe yerleştirildi. Dört hafta sonra silikon rod etrafında oluşan her iki ucu ven greftleri ile bütünlük gösteren tüp şekilli kapsül femoral arterde oluşturulan yaklaşık 2 cm lik defekte transpoze edilerek mikroskop altında 10/0 prolene sütür ile anastomoz edildi. İşlem sonrası patensler kontrol edildi. İki hafta sonra işlem yapılan arterde akım patensleri bakılarak dopler yardımı ile distal anastomoz hattının distalinden akım hızlarına bakıldı.



Şekil 6:Silikon rod etrafına juguler venin yerleştirilmesi



Şekil 7: Silikon rodun 2. grup için hazırlanması

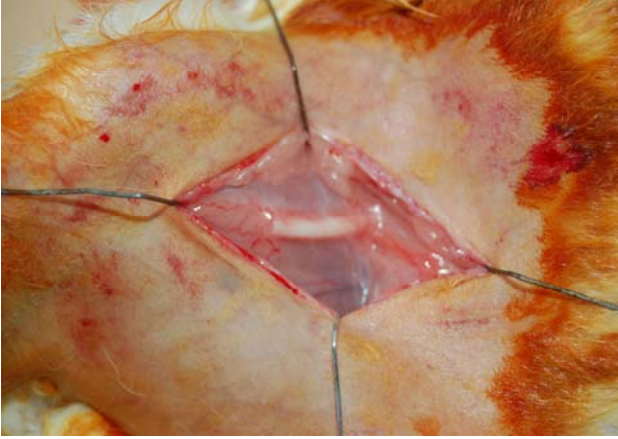
3. Grup (10 tavşan) : Sağ taraf femoral arter diseke edilerek yaklaşık 2 cm lik defekt oluşturuldu. Juguler venden alınan 2 cm lik ven grefti arteryel defekte mikroskop altında 10/0 prolene suture ile anastomoz edildi. İşlem sonrası patensler kontrol edildi. 2 hafta sonra işlem yapılan bölgede akım patensleri bakılarak dopler yardımı ile distal anastomoz hattının distalinden akım hızlarına bakıldı.

3.3. Deney Gruplarında Yapılacak Cerrahi İşlemler

3.3.1. Tübularize Kapsül Fleplerinin Oluşturulması

Birinci gruptaki tavşanlarda planlanan kapsül flebi için tavşanlar genel anestezi altında sırtüstü pozisyonda uyutuldu. İnguinal krize uyacak şekilde 3-4 cm'lik kesi ile girildi.

Disseksiyonla femoral arter ve ven görülecek kadar ilerlendi. Hazırlanan rodlar uyluk proksimalindeki kasların üzerini örten fasya katlarının arasında oluşturulan cebe femoral artere paralel olacak şekilde yerleştirildi. Rodun tavşanın hareketleri ile oynamaması için fasyaya ve kendi üzerine 4/0 emilebilen sütürlerle sütüre edildi. Emilebilen sütürlerle ciltaltı ve cilt kapatıldı. Tavşanlar bu operasyondan sonra rod etrafında kapsül gelişmesi için 4 hafta süre ile kafeslerine alındılar. Dördüncü haftanın sonunda tavşanlar daha önceki operasyon şartlarında tekrar operasyona alındılar. Eski insizyon skarından girilerek femoral arter ve ven disseke edildi. Silikon rod etrafında oluşan kapsül ince disseksiyonla bulunduğu proksimal uyluk kasları üzerinden kaldırıldı. Bu işlem sırasında bu kapsülün beslenmesinin bozulmaması için uyluk lateralindeki fasyalar pedikül olarak korundu. Yeterli mobilizasyon sağlandıktan sonra femoral arterde oluşturulan 2 cm'lik defekte adapte edilerek mikroskop altında mikrovasküler anastomozlar yapıldı.

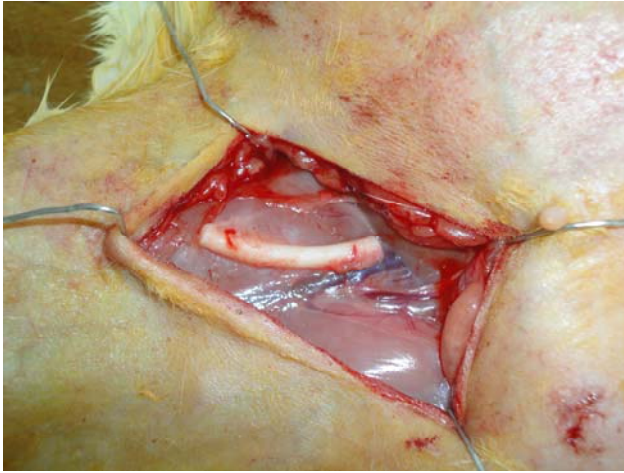


Şekil 8 : Dört hafta sonunda tübularize kapsül flebinin oluşması

3.3.2. Tübularize Kapsül Fleplerinin Vasküler Prefabrikasyonu

İkinci grup tavşanlar da birinci grupla aynı şekilde ve metodla operasyona alınarak sağ taraf inguinal bölgeden inguinal krize uyan yaklaşık 3–4 cm lik insizyonla girildi. Disseksiyonla femoral arter ve ven görülecek kadar ilerlendi. Yaklaşık 3 cm uzunluğunda ve 3 mm çapında birinci grupla aynı özelliği taşıyan silikon rodla ilave olarak juguler venin dallarından elde edilen halka şekilli ven greftleri yüzük gibi rodların etrafına yerleştirildi. Ven grefti alınırken boyun uzun aksına paralel yaklaşık 3cm lik bir kesi ile girildi. Jugüler venin dallarından uygun çapta ve uzunlukta olan kısımlarından yaklaşık 1 cmlik bir segment greft olarak alındı. Alınacak greft yerinden ayrılmadan siklon rod greftin içinden geçirildi. Alınan greft silikon rodun her iki kenarına eşit gelecek şekilde iki parçaya ayrılarak yerleştirildi. İşlem sonrası rod birinci grupta olduğu gibi femoral artere

paralel olacak şekilde uyluk proksimal kas grubunun üzerine fasyalardan oluşturulmuş cep içine yerleştirildi. Rodun tavşanın hareketleri ile oynamaması için fasya ve kendi üzerine 4/0 emilebilen suturelerle sütüre edildi. Emilebilen suturelerle ciltaltı ve cilt kapatıldı. Tavşanlar bu operasyondan sonra rod ve greftler etrafında kapsül gelişmesi için 4 hafta süre ile kafeslerine alındılar. Dördüncü haftanın sonunda tavşanlar daha önceki operasyon şartlarında operasyona alındılar. Eski insizyon skarından girilerek femoral arter ve ven disseke edildi. Silikon rod etrafında oluşan kapsül ince diseksiyonla bulunduğu proksimal uyluk kasları üzerinden kaldırıldı. Bu işlem sırasında bu kapsülün beslenmesinin bozulmaması için uyluk lateralindeki fasyalar pedikül olarak korundu. Yeterli mobilizasyon sağlandıktan sonra femoral arterde oluşturulan 2 cm'lik defekte adapte edilerek mikroskop altında mikrovasküler anastomozlar yapıldı.



Şekil 9: Dört hafta sonunda prefabrike tübularize kapsül flebinin oluşması ve kanlanma artışı

3.3.3. Ven Greftlerinin Seçimi Hazırlanışı

Üçüncü grupta ise tavşanlar genel anestezi altında sırtüstü pozisyonda uyutuldu. Tüm tavşanlarda inguinal krize uyacak şekilde 3–4 cm'lik kesi ile girildi. Disseksiyonla femoral arter ven görülecek kadar ilerlendi. Konvansiyonel onarım şekli olan ven grefti için jugüler ven grefti diğer ikinci grupta tarif edilen şekliyle yaklaşık 3 cm'lik bir segment şeklinde alındı. Femoral arterde diğer iki grupta da olduğu gibi aynı seviyeden yaklaşık 2 cm'lik bir arter segmenti çıkarıldı ve greft mikroskop altında mikrovasküler anastomozla yerine adapte edildi.

		GRUPLAR		
		1. Grup	2. Grup	3. Grup
ZAMAN	0. gün	Silikon rod yerleştirilmesi	Silikon rodve halka şekilli ven grefti yerleştirilmesi	İşlem yok
	4. hafta	Anastomoz	Anastomoz	Ven grefti ile anastomoz
	6. hafta	Ölçümler ve sakrifikasyon	Ölçümler ve sakrifikasyon	Ölçümler ve sakrifikasyon

Tablo 1: Çalışmanın aşamaları

3.4. Mikrovasküler Cerrahi İşlem

Mikrovasküler anastomozlar standart mikrocerrahi teknikler ve operasyon mikroskobu (Zeiss, Almanya) kullanılarak 10x ve 16x büyütmede gerçekleştirildi. Çalışmalar steril şartlarda yapıldı.

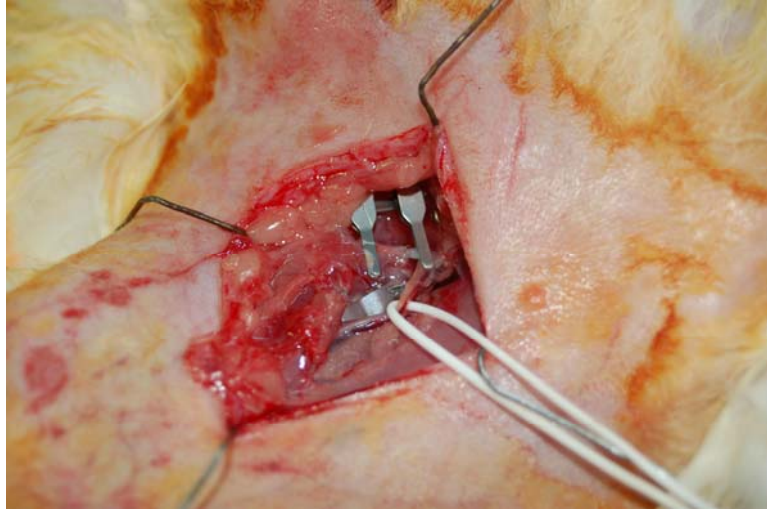


Şekil 10: Operasyonlarda kullanılan temel mikrocerrahi donanım

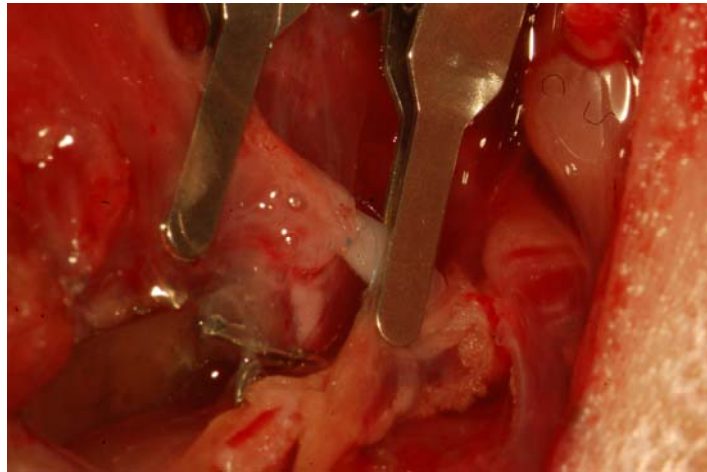
3.4.1. Tübularize Kapsül Fleplerinin Anastomozu

Birinci grupta oluşturulan tübularize kapsül fleplerinin fonksiyonel bir özellik kazanıp kazanmadığını gösterebilmek için femoral arterin inguinal ligamentten geçtikten yaklaşık 1 cm sonrasında başlayan 2 cmlik bir arter defektine adaptasyonu yapıldı. Kapsül flebinin mobilizasyonu için içinde bulunduğu fasyal cep proksimal ve lateral pediküllü olacak şekilde mobilize edildi. Kapsülün her iki ucundan bir miktar doku çıkarılarak anastomoz yapılabilmesi için tüp şekilli kapsülün uçları tazelendi. Normal ven ya da artere göre daha kalın olan kapsül duvarının iç yüzeyi sert ve pürüzsüz dış yüzeyi ise daha kaygan yumuşak bir dokudan oluşmaktaydı. Bu anastomoz için arterler tek taraftan yaklaşıtrıcı klemple

anastomoz hattına yaklaştırıldı. Diğer uç ise herhangi bir basınç ile kollebe olmasını engellemek için serbest bırakıldı. Anastomoz sırasında sürekli heparinli solüsyonlarla ortam ve lümenler yıkandı. Anastomoz 10/0 prolen suturelerle tek tek suture edilerek gerçekleştirildi. Ortalama bir anastomoz için 10–15 suture atıldı. Hem distal hem de proksimal anastomozda çap uyumunu artırmak için femoral arter daha oblik bir açıyla ağzlaştırıldı.



Şekil 11: Anastomoz yapılmış tübularize kapsül flebinin görünümü

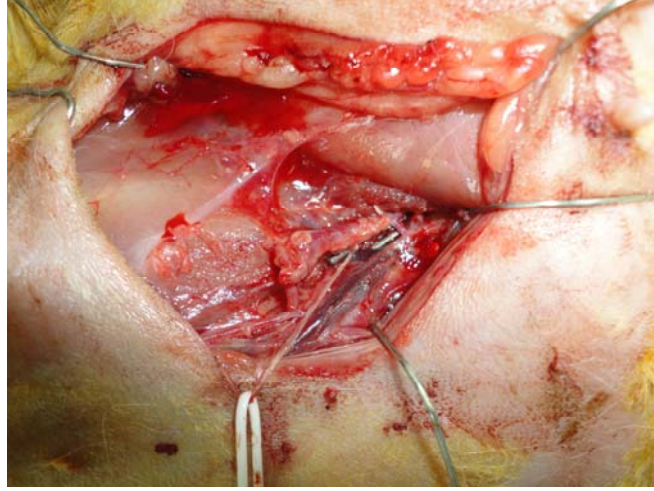


Şekil 12: Anastomoz yapılmış tübularize kapsül flebinin mikroskopik görünümü

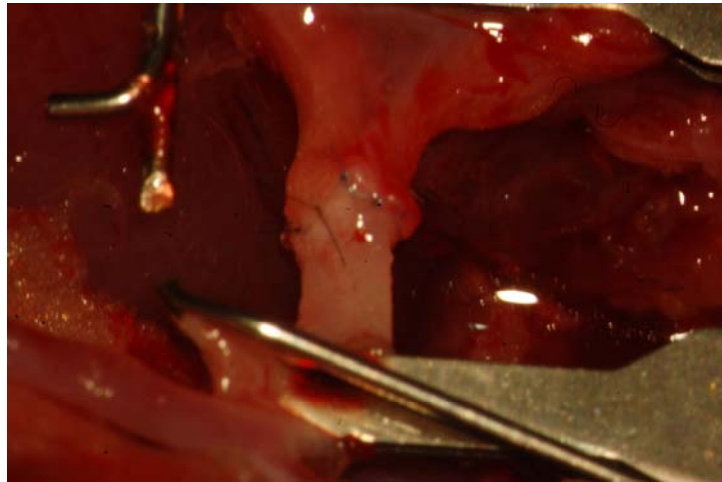
3.4.2. Prefabriğe Edilmiş Tübularize Fleplerinin Anastomozları

İkinci grupta da femoral arterin inguinal ligamentten geçtiği noktadan yaklaşık 1 cm sonrasında başlayan 2 cmlik bir arter defektine adaptasyonu yapıldı. Kapsül flebinin mobilizasyonu için içinde bulunduğu fasyal cep proksimal ve lateral pediküllü olacak şekilde mobilize edildi. Ven greftleri ile prefabriğe edilmiş tüp şekilli kapsül flebinin her

iki ucu ven greftleri anastomoz hattına gelecek şekilde kısaltıldı. Lümen ve ortam heparinli solüsyonlarla yıkandı. Standart mikrocerrahi teknikler kullanılarak proksimal uç ve distal uç her bir anastomozda 10/0 prolenele 10–15 suture atılacak şekilde gerçekleştirildi.



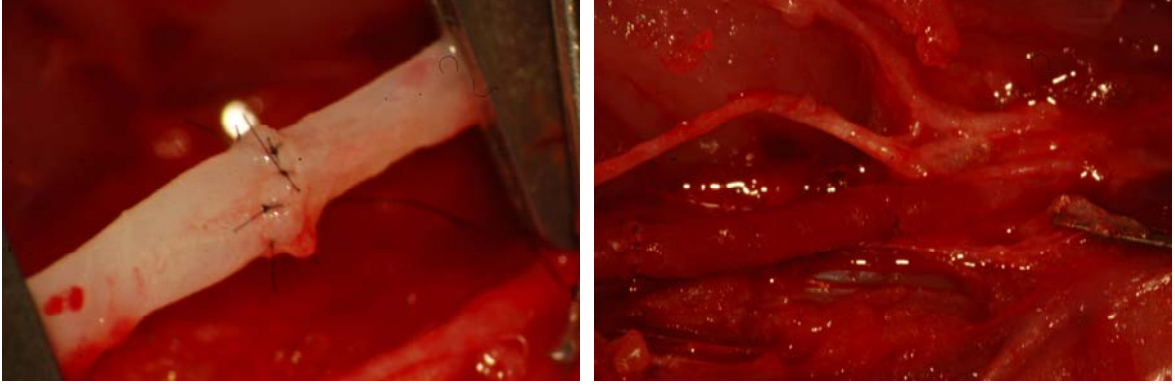
Şekil 13: Anastomoz yapılmış prefabrike kapsül flebinin görünümü



Şekil 14: Anastomoz yapılmış prefabrike kapsül flebinin mikroskopik görünümü

3.4.3. Oluşturulan Arter Defektinin Ven Greftleri İle Onarımı

Üçüncü grupta da standart ven grefti uygulamaları doğrultusunda anastomozlar 10/0 prolenele tek tek yapıldı. Her üç grupta da herhangi bir sistemik antikoagulan ve ek medikasyon yapılmadı. Tavşanlara her operasyon sonrası 3mg/kg dozunda tramadol (Contramal®, Abdi İbrahim, Türkiye) intramusküler olarak uygulandı. İkinci gün veteriner kontrolü ile ağrısı olduğu düşünülen tavşanlara aynı doz tekrarlandı.



Şekil 15: Ven grefti ile yapılmış başarılı anastomoz oluşan kan akımı

3.5. Değerlendirme

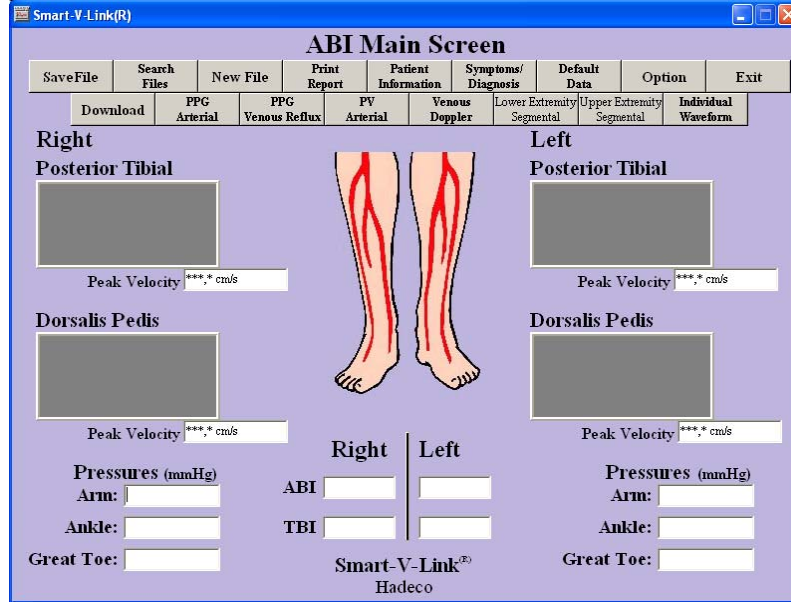
Tübularize kapsül flebi ile fonksiyonel bir vasküler yapı elde edilip edilemediği elde edilebilmişse konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığı zaman sonuçların benzer özellikte olup olmadığının belirlenebilmesi için her üç grup patens, akım hızları, histomorfolojik incelemeler, istatistik ve radyolojik sonuçlar açısından değerlendirilmiştir.

3.5.1. Patens Değerlendirmesi

Tüm tavşanlarda anastomoz sonrası patens değerlendirilmesi mikroskop altında anastomoz hattının distalinden sağma testi ve dopler yardımı ile yapıldı. Eğer kan akımı mevcut ise “1” kan akımı gözlenmemiş ise “0”değeri verilerek bu değerler kaydedildi. Tüm anastomozlar anastomoz tarihinden 2 hafta sonunda tavşanlar sakrifiye edilmeden önce eski insizyon skarından tekrar girilerek dopler (Hadeco Doppler ES-100V3®, Hadeco Inc,Japonya) yardımı ile akımın varlığı yada yokluğuna bakıldı. Sonuçlar akım varsa “1” kan akımı gözlenmemiş ise “0”değeri verilerek bu değerler de kaydedildi.

3.5.2. Akım Hızlarının Değerlendirilmesi

Sakrifikasyon öncesinde patens değeri “1” olan deneklerde distal anastomoz yeri diseksiyonla tesbit edildi. Buranın yaklaşık 1 cm distalinden dopler yardımı ile akım hızları ölçüldü. Bu ölçümler bir yazılım ile (SMART-V-LINK® HADECO, JAPONYA) anlık olarak bilgisayara kaydedildi. Aynı zamanda minimum maksimum ve ortalama akım hızları da otomatik olarak kaydedildi. Akım hızlarının değerlendirilmesinde normal değerlerin temel alınabilmesi için rastgele seçilen sekiz tavşanın operasyon öncesi herhangi bir işlem uygulanmayan sol femoral arterlerinden akım hızı ölçümleri yapıldı ve kaydedildi.



Şekil 16: Akım hızı ölçümleri için kullanılan SMART-V-LINK® yazılımı

3.5.3. Radyolojik Değerlendirme

Sakrifikasyon öncesi anastomoz patensi “1” olan tavşanlardan her gruptan rastgele 3 tanesi seçildi. Dokuz adet tavşana genel anestezi altında abdominal aortaya yerleştirilen bir kateter ve bu kateterden verilen radyopak madde olarak urografın (diatrizoic acid, urografın %76 Schering Almanya) ile anjiyografiler çekildi.

3.5.4. Histomorfolojik Değerlendirme

Tüm gruplarda ki tavşanlar anastomoz tarihinden iki hafta sonra sakrifiye edildiler. Sakrifikasyon öncesinde diğer değerlendirilmeler yapıldı ve anastomoz hatlarından yaklaşık 1 cm distal ve proksimalini içerecek şekilde örnekler alındı. Örnekler histomorfolojik inceleme için %10 luk formaldehit solusyonu içerisine tespit edildi ve kasetlenerek ototeknikon (Leica ASP 300) cihazında doku takip işlemine alındı. Takip işlemi tamamlanan dokular parafin bloklara gömüldükten sonra mikrotom cihazında kesit alma işlemine alındı. Tüm bloklardan 5 mikron kalınlığında lizinli lamlara kesit alındı. Bir adet kesit hematoxilen & eozin boyamak için, 1 adet kesit de kollojeni göstermek için histokimyasal Mason Trichrome boyası uygulamak, 1 adet kesitte immunhistokimyasal laminin boyası uygulamak üzere ayrı ayrı lamlara alındı. Tüm preparatlar Olympus BX51 model ışık mikroskopu yardımıyla değerlendirildi. Kalınlık ve histolojik yapının yapı ve çeşitliliğine yönelik incelendi. Kapsül formasyonu birinci ve ikinci gruba göre kalınlık ve nitelik olarak incelendi. İkinci grupta prefabrike edilen ven greftinin kapsül ile olan ilişkisi

ve endotelin kapsül ile olan ilişkiğine bakıldı. Ayrıca tüm gruplarda anastomoz hattının morfolojik yapısı incelendi.

3.5.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 13.0 istatistik programı kullanıldı. Anastomozlardaki anlık patens ve ikinci hafta sonrasındaki patenslerin kategorisel değerleri için Ki-Kare testi ve Fisher kesin testi kullanıldı. Gruplar arasındaki akım hızlarının birbiri ile karşılaştırılması için ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arasındaki herhangi bir anlamlı farkın olup olmadığının tesbit edilebilmesi için ise ikincil test olarak Tukey HSD (Honestly Significant Difference) testi kullanıldı.

4. BULGULAR

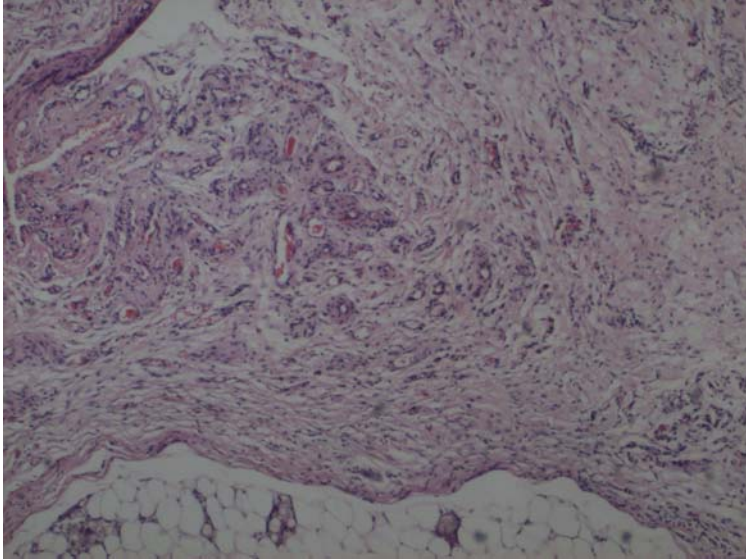
4.1. Genel Değerlendirme Bulguları

Altı haftalık çalışma döneminde toplam 6 tavşan kaybedildi. Kaybedilen tavşanların yerlerine yenileri çalışmaya dâhil edildi. Tavşanlardan bir tanesi anestezi sırasında diğerleri ise çalışmanın değişik evrelerinde sebebi bilinmeyen nedenlerle kaybedildi. Bazı hayvanlarda cerrahi insizyon kenarlarında maserasyon ya da hafif şiddette enfeksiyonla karşılaşıldı. Bu hayvanlara günlük pansuman yapıldı. Çalışma için inguinal bölgenin seçilmesindeki en önemli nedenler kolay ulaşılabilir bir bölge olması ve yerleştirilecek silikon rodlar için uyluk proksimal kaslarının yüzeyi ve onları kaplayan ince fasyal yapının varlığı olarak sıralanabilir. Ancak koyulan rodlar her ne kar sütürlerle tespit edilmiş ise de dördüncü haftanın sonunda rodların yerlerinden bir miktar oynadığı ve uzun aksı boyunca kaydığı gözlemlendi. İkinci bir dezavantaj ise femoral arterin femoral vene göre daha derinde olması ve anastomoz yapılacak bölgede sinirlerle aynı kılıf içinde seyretmesi olabilir. İki hayvanda anastomoz sırasındaki manüplasyonlarla oluşan travmaya sekonder sinir yaralanmaları ve sonucunda aynı taraflı paralizi gerçekleşti. Tavşanların ilk cerrahisi sırasında oldukça net olan anatomisi sayesinde kolay diseksiyon sağlandı. Sekonder cerrahi sırasında ise daha önce disseke edilen alanlarda ve sütün hatlarında ciddi fibrozis ve yapışıklıklar gözlemlendi. Bu fibrozis ve yapışıklıklar anastomoz öncesi damar hazırlığını zorlaştırarak iatrojenik sinir ve damar hasarına neden oldu. Beklenmeyen bir olumsuz durum da femoral arterin çok çabuk vazospazma uğramasıydı. İnatçı vazospazmlar nedeni ile anastomozlarda ciddi çap uyumsuzluğu gözlemlendi. Teknik olarak en zor anastomozlar birinci gruptaki tavşanlarda gözlenirken ikinci grup tavşanların anastomozu ven grefti ile anastomoz yapılan üçüncü gruptan daha kolay oldu. Halka şekilli ven greftlerinin flebe adaptasyonu son derece güzel idi. Bu greftlerin etrafındaki kapsül sayesinde tüpün ağız kısımlarında herhangi bir çökme olmadı ve anastomozlar daha kolay gerçekleştirildi. Anastomoz hatlarındaki sızıntı miktarları göz önünde bulundurulduğunda ikinci grupta sızıntı en az miktarda oldu. Birinci gruptaki anastomozlarda ikincil müdahalelere gerek duyulacak kadar ciddi kaçaklar oluştu. Patens sağlanamayan olgulardan iki tanesinde bacak ve uyluk medial yüzünde yüzeysel iskemik yaralar ve aynı taraflı alt ekstremitede kas atrofisine bağlı belirgin incelme olduğu gözlemlendi.

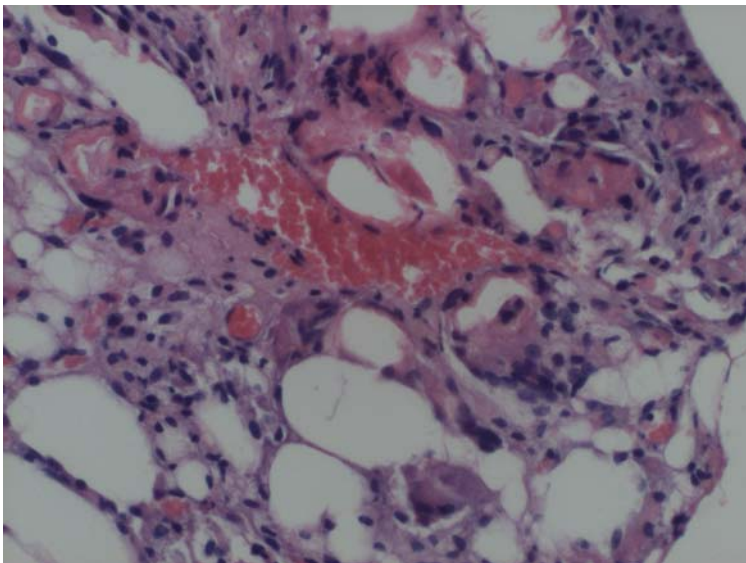
4.2. Histomorfolojik Bulgular

Birinci grup ve ikinci grupta silikon rod yerleştirilen tüm tavşanlarda kapsül yapısının oluştuğu gözlemlendi. Kapsül dokusunun iç yüzeyinde ince bir film tabakası şeklinde fibrin ve çekirdekleri lümeneye bakmayacak şekilde dizilmiş tek sıralı mezotel hücreleri ile döşeli

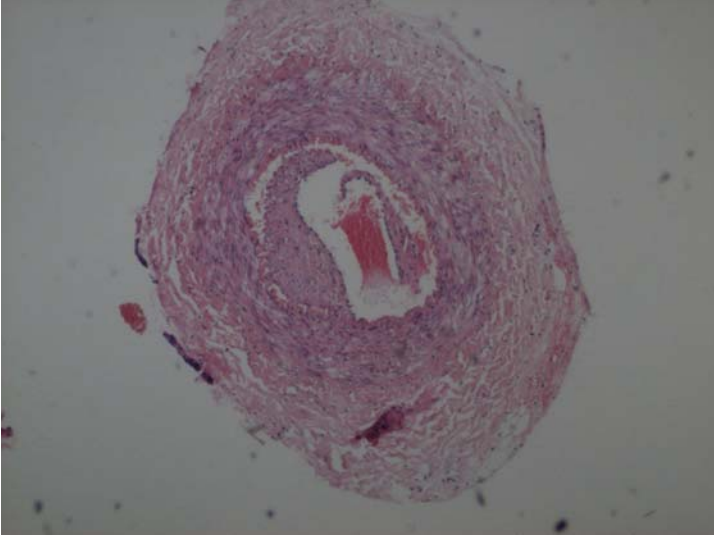
olduğu görüldü. Ayrıca bu hücelere ilaveten yabancı cisim reaksiyonuna sekonder gelişen az da olsa inflamatuvar hücreler de tespit edildi. Orta ve dış kısımlar kollojenden ve kan damarlarından zengin bir yapıdaydı. Bu yapıda yer yer miyofibroblastlar ve bol miktarda fibroblastlar görüldü. Dışa doğru sıklığı azalsa da kapsüldeki kollojen liflerin yoğunluğu ve bunların uzanımının dış tabakalarda longitudinal i yüzeyde ise sirküler tarzda olması dikkat çekici idi. Bunun dışında ikinci grupta yerleştirilen ven greftlerinden köken aldığını düşündüğümüz endotel ise kapsül boyunca ilerlemişti. Aynı zamanda bu greftlerin kapsül yapısı ile adaptasyonu ise hüresel dizilim ve greftin etrafındaki kollojenden zengin yapı göz önünde bulundurulunca; mmkemmeldi. Aynı zamanda ikinci gruptaki ven greftlerinin etrafında meydana gelen kan damarları artışıda dikkat çekici düzeyde idi.



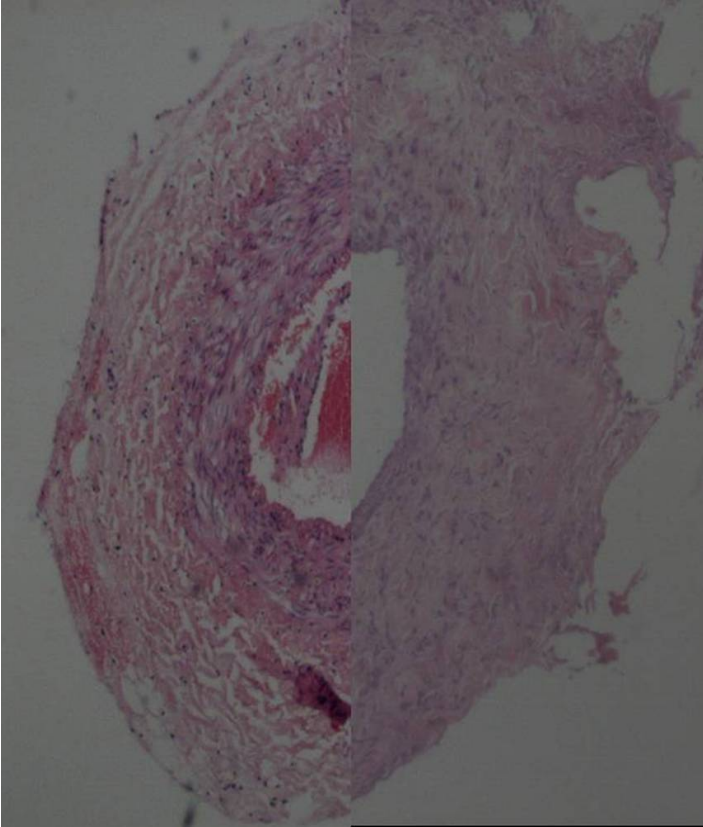
şekil 17: Oluşan kapsül yapısı ve belirgin yabancı cisim reaksiyonu



Şekil 18: Kapsül yası içindeki damarlanma artışı ve dev hücreler



Şekil 19: Ven grefti etrafında oluşan kapsül yapısı ve hücresel uyum



Şekil 20: Normal arter (sağ) ve ven grefti ile prefabrike edilmiş kapsül yapısının morfolojik olarak benzerliği

4.3. Radyolojik Bulgular

Sakrifikasyon öncesi distal akımları sağlam olduğu dopplerle tesbit edilen her gruptan rastgele 3 tavşan seçildi. Hayvanlara aynı seansda sağ paramedian karın kesisi ile girildi ve abdominal aorta yeşil feeding tüp ile kanüle edildi. Tavşanların çekilen anjiolarında birinci gruptan bir tavşanda dopler yardımı ile akım olduğu görüldüğü halde anjiografilerde femoral arter devamlılığı gözlenmedi. Diğer sekiz tavşanda akımın sağlanmış olduğu anjiografik olarak görüldü. Ancak tüm deneklerin hem proksimal hemde distal anastomoz hatlarında darlıklar olduğu tesbit edildi.



Şekil 21: Patens açıklığının anjiyografik görüntüleme ile gösterilmesi.

4.4. İstatistiksel Bulgular

Gruplar arasında, anastomoz sonrası (patens 1) ve çalışma sonundaki patenslerin (patens 2) kategorisel sayı değerleri olarak belirlendi. Bu veriler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Anastomoz sonrası (patens 1) değerlerinin test sonucunda grupların istatistiksel olarak birbirinden fark olmadığı $p>0.005$ gözlemlendi. Ayrıca birinci ve ikinci grubunda patens oranı açısından istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı gözlemlendi. (Tablo 4)

	1. Grup	2. Grup	3. Grup
Tavşan sayısı	10	10	10
Anastomoz sonrası anlık patens (var)	7	9	9
6.hafta sonunda patens(var)	6	6	8

Tablo 2: Grupların 4. ve 6. hafta sonundaki patens değerleri

Bu sonuçlar Fisherin Kesin testi ile karşılaştırıldı ve her üç grubun patens oranları açısından istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı görüldü.(Tablo 5)

			Grup			Total
			1. grup	2. grup	3. grup	
Patens1	Yok	Count	3	1	1	5
		% within Grup	30.0%	10.0%	10.0%	16.7%
Var		Count	7	9	9	25
		% within Grup	70.0%	90.0%	90.0%	83.3%
Total		Count	10	10	10	30
		% within Grup	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tablo 3: Grupların 4. hafta sonundaki patens değerleri

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.920 ^a	2	.383
Likelihood Ratio	1.813	2	.404
Linear-by-Linear Association	1.392	1	.238
N of Valid Cases	30		

Tablo 4: Grupların 4. hafta sonundaki patens değerleri arasında ki kare testine göre istatistiksel değerleri

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.250 ^b	1	.264		
Continuity Correction ^a	.313	1	.576		
Likelihood Ratio	1.297	1	.255		
Fisher's Exact Test				.582	.291
Linear-by-Linear Association	1.188	1	.276		
N of Valid Cases	20				

Tablo 5: Grupların 4. hafta sonundaki patens değerleri arasında fisherin kesin testine göre istatistiksel değerleri

Çalışma sonundaki patenslerin (patens 2) değerlendirilmesinde ise grupların istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı görüldü. ($p>0.05$) Ayrıca birinci ve ikinci grubunda patens oranları açısından istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı gözlemlendi. Birinci veya ikinci grubun da üçüncü gruptan istatistiksel olarak anlamlı farkının olmadığı gözlemlendi. ($p>0.05$) (Tablo 7)

			Grup			Total
			1. grup	2. grup	3. grup	
Patens2	Yok	Count	4	4	2	10
		% within Grup	40.0%	40.0%	20.0%	33.3%
	Var	Count	6	6	8	20
		% within Grup	60.0%	60.0%	80.0%	66.7%
Total		Count	10	10	10	30
		% within Grup	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tablo 6: Grupların 6. hafta sonundaki patens değerleri oranları

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.200 ^a	2	.549
Likelihood Ratio	1.262	2	.532
Linear-by-Linear Association	.870	1	.351
N of Valid Cases	30		

Tablo 7: Grupların 6. hafta sonundaki patens değerleri arasında ki kare testine göre istatistiksel analiz

Gruplardan elde edilen akım hızları arasındaki ilişki için sayısal olarak alınan veriler tek yönlü varyans analizinde (ANOVA) test edildi. Her grup için akım hızlarının ortalama değerleri alınarak yapılan incelemede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

olduğu bulundu. Ancak; bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu göstermek için yapılan ikincil test Tukey HSD (Honestly Significant Difference) testinde, tüm grupların normal arter grubundan istatistiksel olarak anlamlı farkı olduğu görüldü. Buna rağmen bir, iki ve üçüncü grupların kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkları olmadığı bulundu. (Tablo 9)

grup 1					
	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Grup1	6	4.183	.9827	3.2	5.7
Grup2	6	5.233	1.1877	3.4	6.7
Grup3	8	5.425	1.3667	2.5	6.9
Normal arter	8	9.338	1.4262	6.8	11.8
Total	28	6.236	2.3783	2.5	11.8

Tablo 8: Grupların 6. hafta sonundaki akım hızlarının ortalama değerleri

ANOVA

grup 1					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	113.529	3	37.843	23.172	.000
Within Groups	39.195	24	1.633		
Total	152.724	27			

Tablo 9: Grupların 6. hafta sonundaki akım hızlarının tek yönlü varyans analizi ile elde edilen istatistiksel sonuçlar

Dependent Variable: grup 1
Tukey HSD

(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
Grup1	Grup2	-1.0500	.7378	.498
	Grup3	-1.2417	.6902	.298
	Normal arter	-5.1542*	.6902	.000
Grup2	Grup1	1.0500	.7378	.498
	Grup3	-.1917	.6902	.992
	Normal arter	-4.1042*	.6902	.000
Grup3	Grup1	1.2417	.6902	.298
	Grup2	.1917	.6902	.992
	Normal arter	-3.9125*	.6390	.000
Normal arter	Grup1	5.1542*	.6902	.000
	Grup2	4.1042*	.6902	.000
	Grup3	3.9125*	.6390	.000

Tablo 10: Grupların 6. hafta sonundaki akım hızlarının birbiri ile olan ilişkisi için Tukey HSD testi ile elde edilen istatistiksel veriler

5. TARTIŞMA

İnsanoğlu yüzyıllarca damarları dokunulmaz kabul etmiş olacak ki vasküler cerrahi adına ilk gelişmeler ancak onaltıncı yüzyılda başlamıştır (18). Yirminci yüzyılın başlarındaki Carrel ve Guthrie yaptıkları deneysel çalışmalar ve onu takip eden dekatlar içinde heparin ve mikroskobun klinik kullanıma girmesi vasküler cerrahi için dönüm noktalarıdır (17). Mikrovasküler cerrahi ilk başlarda yalnızca vasküler yaralanmaların primer onarımı olarak uygulanmıştır. Bir vasküler defektin ilk defa ven grefti ile onarımını Gluck tarif etmiş olsa da Carrel tarafından popülerize edilmiştir (18). Vasküler cerrahide damar defektlerinin replase edilebileceğinin gösterilmesi ile birçok biyomateryal ve biyolojik vasküler kondiüt doğmuştur. Vasküler defektlerin onarımında altın standart kişinin kendi arteridir. Ancak her zaman istenilen özellikte bir arterin bulunulamaması ve bir majör arter morbiditesi oluşturması kullanımını sınırlamıştır (4).

Vasküler defektlerin onarımında en sık kullanılan materyal ise otojen ven greftleridir. Bu yöntemle yapılan onarımların bekli de en önemli dezavantajı ise ikinci bir cerrahi alanda çalışmak ve donör alan morbiditesidir. Eğer ven greftleri perifer arter hastalığı ya da sistemik vaskülopatisi olan hastalar için kullanılacak ise sağlıklı ven grefti bulmak oldukça zordur. Aynı şekilde ileri yaşlarda kullanılan ven greftlerinin kullanılabilirliği azalmıştır ve olası donör alan problemlerinin ortaya çıkma riski de artmıştır (65). Sarjeant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise ven greftlerinde uzun dönemde ciddi tıkanmaların olabileceğini bildirmiştir (66). Ancak bu tür çalışmaların birçoğu kardiovasküler cerrahlar tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğu koroner arter bypass greftleri ile ilgili çalışmalardır (67). Periferik arter ve serbest flep cerrahisi için kullanılan ven greftlerinin akıbeti ile ilgili çalışma oldukça azdır (68).

Kullanılabilecek diğeri bir biyolojik materyal ise insan umbilikal ven ve arter allogreftleridir. Klinik uygulaması yaygın olmamakla birlikte işlenmiş umbilikal arter ve ven ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda diğeri sentetik materyallere göre üstünlüğü gösterilmiştir (69). İlk kez bir biyomateryalin kullanımı 1952 yılında Voorhees ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Voorhees “vinyon N” denilen bir kumaşı köpek aortunda oluşturduğu defekti onarmak için kullanmıştır (70). Günümüzde sıklıkla kullanılan biyomateryaller ise dakron gibi tekstil materyaller ve tekstil türevi olmayan teflon ve bunlardan elde edilen ePTFE gibi ürünlerdir (46). Bu gibi sentetik ürünlerin en önemli dezavantajı ise doku için yabancı cisim olmalarıdır. (71). Üretim teknolojisindeki gelişmelerle birlikte bu tür ürünler daha az komplikasyon oranlarına sahip olmuştur. Ancak hala ideal vasküler protez elde edilememiştir. Bu greftlerin bir diğeri dezavantajı ve en

önemli komplikasyonu enfeksiyonlardır (4). Bunlara rağmen plastik cerrahi açıdan bu tür biyomateryallerin kullanımı azaltan en önemli faktör bu protezlerin 6 mm den daha küçük damarlar için kullanılmamasıdır (50). Majör arter onarımları dışında mikrovasküler cerrahi onarımlar genel itibari ile 2 mm ve daha küçük damarlar üzerinde yapılmaktadır. Her ne kadar bu tür protezler küçük çaplı arterler için rutin kullanıma girmemişse de bu konuda başarılı çalışmalar da bildirilmiştir (5, 43, 44, 45). Biyomühendislik ve doku mühendisliğindeki gelişmelerle bu tür vasküler protezlerin uyumu artırılmaktadır. Gelişmiş teknolojiler ile elde edilebilen bu tür yarı sentetik ve hücre göçüne izin veren vasküler protezler ciddi maliyete sahiptir.

Çalışmamızda elde edilen vasküler yapılarda herhangi bir yabancı cisim reaksiyonundan bahsedemeyiz. Yerleştirilen silikon rod inert bir madde olmasına rağmen ona karşı oluşan yabancı cisim reaksiyonu tüp flebi elde edildikten sonra kaynak ortadan kaldırıldığı için gerilemektedir. Yaptığımız çalışmada oluşturulan tübularize kapsül flepleri istenilen çapta yapılabilir. Çalışmada belirlenen çap sentetik greftler için kullanamayacak kadar küçük bir çap olan 3mm dir. Tavşan femoral çapının 2-3 mm olması dolayısıyla 3mm lik bir çap seçilmiştir. Ancak tavşan femoral arterinin inguinal kanaldan çıktıktan 1 cm sonrasında dallara ayrılması distal anastomozumuzda çap uyumsuzluğuna neden olmuş ve anastomozu zorlaştırmıştır. Bu durumun olumsuz etkilerini azaltmak için segment çıkarma işlemi sırasında arter oblik olarak kesilmiş ve anastomoz yüzey alanı artırılmaya çalışılmıştır. Anastomoz sonrası dönemde dışarıdan herhangi bir yabancı madde reaksiyonuna neden olan materyal kullanmadığımız için herhangi bir immünolojik reaksiyonla da karşılaşmamıştır. Maliyeti göreceli olarak sentetik vasküler greftlere göre daha az olan bu yöntemle aynı etkinlikte vasküler yapılar elde edilmiştir.

Flep prefabrikasyonu vücutta olmayan bir flebi gerekli doku ya da materyaller kullanılarak ya da random bir flebe pedikül taşıyarak onu aksiyel flep haline getirilmesi olarak tanımlayabiliriz (27, 22). Flep prefabrikasyonu ile rekonstrüksiyonu yapılacak komplike ve üç boyutlu defektlerin onarımında kişiye özel çözümler üretilebilmektedir. Bu doğrultuda flepler prefabrike edilirken kemik, kartilaj, mukoza, cilt, yağ, değişik tipte hücre kültürleri veya medpor “porous polyethylene”, biyocam gibi alloplastik materyallerde flebin yapısına katılabilir (26, 72, 73, 74, 75). Prefabrike flep oluşturulurken yalnızca flebe gerekli olan dokuları eklemek değil aynı zamanda flep yaşabilirliğini artırmak içinde bazı uygulamalar yapılabilir. Bunlardan en fazla uygulanan yöntem fleplerin ekspansed edilmesidir. İlk kez 1986 yılında Leighton ekspansed bir dokuyu serbest flep olarak aktarmıştır (76). Flep ekspansiyonu ile flep kanlanması artırılmakta ve daha

ince flepler elde edilebilmektedir. Aynı zamanda daha az bir donör alan morbiditesi sağlanmaktadır. Donör alanın primer kapatılabilmesi de bu işlemin sağladığı en önemli faydalardan biridir (22, 77, 78). Çalışmamızda her ne kadar oluşturulan flep ekspansedilmemiş olsa kanlanmanın arttığı makroskopik olarak gözlenebilmekteydi. Yapılan histomorfolojik değerlendirmede de bu bulguları destekler yönde veriler elde edilmiştir. Ancak buradaki kanlanma artışının yerleştirilen silikon roda karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonu ile oluşan lokal inflamasyon sebebi ile olduğunu düşünmekteyiz. Ancak neden ne olursa olsun bu kanlanma ve vaskülerite artışının çalışmayı pozitif yönde etkilediği düşüncesindeyiz. Oluşturulan tübularize vasküler yapının greft değil flep olması anastomoz sonrası sütür hattının daha hızlı iyileşmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte yapının arteriyel sisteme daha hızlı adapte olmasını da sağladığı kanaatindeyiz. Genel makroskopik bulgu olarak elde edilen diğer bir sonuç ise ven grefti ile prefabrike edilen ikinci gruptaki kapsül yapısının gözle görünür derecede daha vasküler olduğudur. Burada rod etrafına yerleştirilen halka şekilli ven greftlerinin anjiogenezi tetiklediği düşüncesindeyiz. Prefabrike fleplerde ekspander kullanmanın bir diğer avantajı ise oluşan kapsül yapısının çok dayanıklı olması ve ekspander çıkarıldıktan sonra bile uzun yıllar bozulmadan kalabilmesidir (77).

Çalışmamızda oluşturulan fibröz kapsülünde oldukça sert ve dayanıklı yapısı ile uzun yıllar vasküler yapıya eksternal bir stent gibi destek olacağı düşünülmüştür. İkinci grupta tübularize kapsül flebine yerleştirilen halka şekilli greft ve üzerindeki sert dokunun anastomoz sırasında kollaşması klasik onarım seçeneği olan otojen ven grefti uygulamalarından bir üstünlük olarak görüldü.

Konvansiyonel aksiyel paternli flepler genellikle kalın ve sınırlı bir yüzey alanına sahiptir. Bu fleplerin çoğu laminal akımlıdır ve vasküler pedikül derin yerleşimlidir. Baş, boyun ve el gibi yüzeylerde kullanılacak fleplerin ince olması gerekmektedir. Daha ince prefabrike flep elde etmek için diğer bir seçenekte ince ciltlere vasküler pedikül aktararak aksiyel pediküllü flepler elde edilmesidir (78). Bu vasküler pedikül kişinin kendi arteri ve ven greftlerinden elde edilebileceği gibi allojen vasküler yapılarla da elde edilebilir (79). Hoang ve arkadaşları cilt fleplerinin vasküler prefabrikasyonu için kullanılan arterio-venöz pediküllerin 5 farklı metotla yerleştirilebileceğini göstermişlerdir. Bu metotları uygulayarak pedikül implantasyonunda başarılı sonuçlar elde etmiştir (80). Tanaka ve arkadaşları, 1980 de Erol ve Spiranın yaptıkları arterio venöz şantların etrafındaki yeni oluşan kapillerin gösterdiği çalışmayı geliştirmiş ve suni deri ile sarılmış arteriovenöz pedikül modelleri arasındaki farkları göstermiştir (81, 82). Büyük, ince ve uygun renkte cilt

ile onarılması gereken defektler için uygun aksiyel flep her zaman bulunmayabilir. Bunun için bu özellikleri barındıran cilt vasküler pediküllerle prefabrike edilerek serbest flep olarak aktarılabilir. Bu pediküllerde kullanılacak vasküler greftlerin kaynağı mevcut şartlarda yalnızca otojen ven greftleridir. Çalışmamızda oluşturulan tübularize kapsül flepleri her ne kadar arteriel defektlerin onarımında kullanılmış olsa da fleplerin vasküler prefabrikasyonu içinde uygun bir kaynak oluşturabilecek potansiyele sahiptirler. Vasküler greftlerle prefabrike edilmiş tübularize kapsül fleplerinin konvansiyonel sistemlerden en önemli üstünlüğü donör alan morbiditesinin olmaması olarak gösterilebilir. Bir diğer önemli fark ise istenilen miktarda elde edilebilmesidir. Tübularize fleplerin hazırlanmasının belli bir zaman (yaklaşık 3–4 hafta) alması ise vasküler pedikül prefabrikasyonunu için bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir.

İleride yapılacak çalışmalar ile tüp şekilli kapsül fleplerinin yalnızca prefabrikasyon uygulamalarında ya da majör arter defektlerinin onarımında değil aynı zamanda serbest doku aktarımı sırasında pedikül uzatılması için de kullanılabileceğinin gösterileceği düşüncesindeyiz.

Kapsül flepleri kullanılarak yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Kapsül yüzeyinin histolojik yapısının düzgün sıralı mezenkimal hücrelerden oluşması, benzer dokuların yerine kullanılabileceği fikrini doğurmaktadır. Literatürde kapsül histoloji ise ilgili birçok makale bulunabilir. Bu makalelerin birçoğu silikon meme implantları ve doku genişletici sonrası oluşan kapsül yapısı ile ilgilidir (83, 84, 85). Wieslanderın yaptığı çalışmada ekspansiyon edilmiş kapsül flebini alt göz kapağında ve yanakta oluşturduğu tam kat defektlerin onarımında kullanmıştır. Bu flebin iç yüzeyini konjonktiva ve oral mukozaya yapısal olarak benzetmiş ve başarı ile uygulamıştır (77). Carls ve arkadaşlarının domuzlar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise kapsül flebini mukoza grefti ile prefabrike etmişlerdir. Bu fleplerin başarı ile transferlerini de gerçekleştirmişlerdir (86).

Gu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise periton boşluğuna yerleştirilen bir silikon tüp etrafında oluşan kapsül greft olarak kaldırılmış ve üretra üzerinde oluşturulmuş defektler bu greftler ile başarı şekilde onarılmıştır (87). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde kapsül dokusunun iç yüzeyinin ince, trombotik olmayan tek sıralı mezotel hücreleri ile döşeli olması orta tabakanın ise düz kas hücrelerini andırır miyofibroblastlarla kaplı olması ve dış yüzeyinde kollojen ile sarılmış olması bu yapıdan fonksiyonel vasküler yapılar elde edilebileceği fikrini doğurmuştur. Bu majör histolojik yapı yüzeyi düz olan tüm inert maddelere karşı oluşmaktadır (54). Aslında bir yabancı cisim reaksiyonu ve sonrasında dokunun kendini yabancı cisimden koruma anlamında oluşturduğu bu yapı ve

barındırdığı hücrelerin fonksiyonları tam olarak anlaşılammıştır. Damar intimasına benzer şekilli tek sıra hücrelerden oluşan ve dış ortamla ilişkisi az olacak şekilde düzgün sıralanmış bu yapıya sinoviyal metaplazi veya literatürde “synovial-lyke hyperplasia” ya da pseudoepitelizasyon gibi değişik tanımlamalar da yapılmaktadır (63).

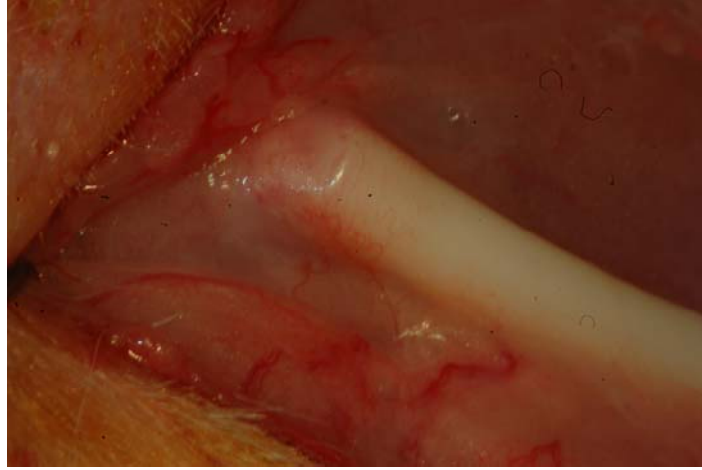
Bu bilgiler doğrultusunda vasküler konduit olarak kullanılacak kapsül flebi için üç farklı grup planlandı birinci grupta yalnızca tübularize kapsül flebi kullanıldı. Çalışma öncesinde oluşturulacak tüp şekilli bir flebin mikrovasküler anastomozunun zor olacağı düşünüldükten tüpün her iki ucuna halka şekilli iki adet yaklaşık uzunlukları 2,5 mm olan ven greftleri eklendi. Bu grup da ikinci grup olarak adlandırıldı. Bu grupta kullanılan ven greftlerinden beklenen bir diğer fayda ise siklon rod yerleştirildikten sonra beklenmesi gereken 4 hafta boyunca ven greftlerinden köken alacak endotel hücrelerinin tüp boyunca ilerlemesinin fonksiyonel bir vasküler yapıya daha benzer özellikte olacağını düşündük. Son grup olan üçüncü grup ise konvansiyonel damar defektlerinde en uygun onarım seçeneği olarak kabul edilen ven grefti ile onarım yapılacak olan grup olarak olarak düşünüldü. Böylelikle ölçümlerin şu anda standart olarak kullanılan damar onarım prosedürüne göre değerlendirilebileceği planlandı.

Her grup 10 hayvandan oluşmasına rağmen özellikle birinci ve ikinci gruptan hayvan ölümleri gözlemlendi. Toplam 6 tavşan kaybedildi ve yerlerine yeni hayvanlar gruba dâhil edildi. Yapılan cerrahinin tipine göre çok değişik ölüm oranları bildirilmesine rağmen bizim çalışmamıza benzer mikrovasküler cerrahinin ön planda olduğu çalışmalar için literatürde genel bir ölüm oranı bulunmadı. Çalışmanın planlanmasında akla gelen temel sorunlardan birisi ise damar olmayan yapıların anastomozlarındaki zorluk şeklinde düşünülebilir. Birinci grupta çap uyumu ve anastomoz yapılacak yüzeyin düzensiz yapıda olması dolayısıyla anastomoz süresi diğer gruplardaki anastomoz süresinden daha uzun oldu. Bu sonuçla korale olarak Harris ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mikrocerrahi işlemlerdeki ven greftlerinin çap uyumunun flep yaşabilirliğinde önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (88).

Ancak çalışmada planlandığı gibi ikinci grupta tübularize kapsüllerin uç kısımlarındaki prefabrike ven greftlerinin anastomozu oldukça kolaylaştırdığı hatta konvansiyonel sistemden daha kolay olduğu görüldü. İkinci gruptaki anastomozların bir diğer avantajı ise anastomoz hattından kanamaların diğer gruplara göre daha az olması olarak düşünülebilir. Anastomoz hattındaki halka şekilli ven greftleri kapsül tarafından bir eksternal stent gibi sarılması ile kollaps görülmedi. Pouiseille Kanunu olarak bilinen prensibe göre damar duvarının dışarıdan desteklenmesi ile damarın anormal dilatasyonu engellenir ve daha hızlı

ve düzenli kan akımı ile damar duvarındaki stres azalır (89). Akım hızlarında istatistiksel olarak fark çıkmamasına rağmen klinik gözlemlerde ikinci gruptaki anastomozların diğer gruplara göre daha stabil olduğu gözlemlendi. Buradan yola çıkarsak eksternal stent uygulamalarının ven greftlerinde sıklıkla kullanıldığını biliyoruz. Bu amaçla birçok materyal kullanılmıştır (90). Çalışmamızda elde edilen kapsül formasyonunun dayanıklı yapısı ve istenilen şeklin elde edilebilmesinden dolayı yapılacak çalışmalarda kapsül eksternal stent olarak da kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Silikon rod yerleştirilen tüm tavşanlarda literatürde tarif edilen şekli ile kapsül yapısının oluştuğu gözlemlendi (2, 91). Kapsül dokusunun iç yüzeyinde ince bir film tabakası şeklinde fibrin ve çekirdekleri lümeneye bakmayacak şekilde dizilmiş tek sıralı mezotel hücreleri ile döşeli olduğu görüldü. Ayrıca bu hücrelere ilaveten yabancı cisim reaksiyonuna sekonder gelişen az da olsa inflamatuvar hücrelerde gözlemlendi. Dışa doğru sıklığı azalsa da kapsüldeki kollajen liflerin yoğunluğu ve bunların uzanımının dış tabakalarda longitudinal iç yüzeyde ise sirküler tarzda olması dikkat çekici idi. Bunun dışında ikinci grupta yerleştirilen halka şeklindeki ven greftlerinden köken aldığını düşündüğümüz endotel ise kapsül boyunca ilerlemekteydi. Aynı zamanda bu greftlerin kapsül yapısı ile adaptasyonu ise hücresel dizilim ve greftin etrafındaki kollojenden zengin yapı ile uyumu mükemmeldi. Ven greftlerinin etrafındaki kan damarlarının artışı da dikkat çekici düzeyde idi. Bu kan damarları artışının anastomoz hattındaki iyileşme hızını artıracak kanaatindeyiz. Çalışmada anastomoz hatlarının iyileşme süresi ile ilgili bir çalışma yapılmamış olsa da greft ya da canlı hücre barındırmayan tekniklerle onarıma göre kanlanması iyi olan bir doku ile onarım yapmanın daha iyi bir yara iyileşmesine yardımcı olacağı düşüncesindeyiz. Isogai ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile anastomoz hattının iyileşme kademeleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir (92). Şüphesiz ki damar histolojik yapısı göz önünde bulundurulduğunda iskemiye en dayanıksız dokunun intima olacağı görülecektir. Bu bilgiler ışığında kanlanması iyi olan bir damar segmentinin anastomoz hattının iyileşmesinde önemli bir rolü olacaktır.



Şekil 22: Prefabrike ven etrafında oluşmuş kanlanma artışı

Çalışmadaki primer amacın fonksiyonel bir vasküler segment oluşturmak olduğu göz önünde bulundurulursa vasküler yapılar için fonksiyonelliğin erken dönemdeki en önemli ölçütü şüphesiz ki patensdir. Mikrocerrahi içeren hemen hemen tüm çalışmalarda mutlaka fonksiyonelliğin göstergesi olarak patens oranları verilir (93).

Çalışmalarda patens var ya da yok şeklinde değerlendirilirken akımın varlığı ya da yokluğu Acland'ın tarif ettiği “boşalt ve yeniden doldur” ve “yukarı kaldırma” testleri ile ya da “sağma testi” ile kontrol edilebilir (94). Çalışmada anastomoz sonrası yaklaşımcı klemp kaldırıldıktan sonra sağma yöntemi ile anastomoz değerlendirildi. Ancak travmatize edilebileceği düşünülen ya da sağma testi ile şüpheli bulunan vakalarda dopler yardımı ile akımın varlığı tespit edildi. Sakrifikasyon öncesinde yani 6. hafta sonunda ise patens değerlendirilmesinde diğer ölçme tekniklerin yapışıklıklar nedeni ile gerçekleştirilemeyeceği düşünülerek yalnızca dopler ile patenslere bakıldı. Anastomoz hattının net olarak değerlendirilemediği ya da oynatılmasının anastomoza zarar verebileceği düşünülen vakalarda değerlendirmenin daha sağlıklı olabilmesi için dopler ile bakılması gerekmektedir. Petry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada patens testlerinin endotel üzerindeki travmatik etkisi olduğu da gösterilmiştir (95). Patens oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamasına rağmen klinik olarak sonuçların birbirinden farklı olduğu düşüncesindeyiz. Özellikle anastomoz sonrası erken dönemde birinci grupta başarılı patens oranı % 70 iken kontrol grubu olarak da kabul edebileceğimiz konvansiyonel yöntemle onarılan üçüncü grupta patens oranı %90'dır. Günümüzde mikrovasküler cerrahide başarı oranı birçok merkezde % 90 ve üzerindedir (9,10) Ancak çalışmada ikinci ve üçüncü grupta bu oran sağlanabilirken birinci grupta bu oran yakalanamamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmayan bu oranlar klinik olarak başarılı sayılamaz. Diğer iki gruba göre birinci grupta daha düşük patens oranının çıkması,

anastomoz yapılacak yüzeylerin hem şekil hem de boyut olarak uyumsuzluğu ve tübularize kapsül flebinin anastomozunun teknik olarak zor olması olduğunu düşünmekteyiz. Anastomoz sırasındaki zorluk ve sonrasında meydana gelen anastomoz hattından kanamaların olması bu kanamalara müdahale sırasında oluşabilecek komplikasyon miktarını artırmıştır (88). Ancak ikinci grupta da kapsül flebi ile onarım yapılmış olmasına rağmen buradaki patens oranlarının üçüncü gruplarla aynıdır. İkinci grupta kullanılan ven greftlerinin etrafındaki kalın kapsül dokusu kollapsı engelleyerek anastomozu kolaylaştırmıştır. Böylelikle herhangi bir kanama ve komplikasyon gözlenmemiştir. Altıncı hafta sonrasında yapılan patens değerlendirilmesinde ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Nitekim klinik olarak da sonuçlar birbirine yakındır. Burada birinci ve ikinci grup arasında anastomoz sonrası patens değerlerinde sayısal olarak fark varken 6. hafta sonrasında bir fark gözlenmedi. İkinci grup için patens değerlerinin 2. hafta ve 6. hafta arasında farklı çıkmasının cerrahi teknik ya da anastomozla ilgili değil kapsül flebindeki anastomoz dışı nedenlerden olabileceği düşüncesindeyiz. İstatistiksel oranların klinik sonuçlarla korelasyon göstermemesinde kuşkusuz en önemli neden denek sayısıdır. Ancak tavşanlar üzerinde yapılacak bu tür mikrovasküler onarım içerikli çalışmalarda mutlaka belli bir sayı sınırı olmak zorundadır. Bu sayı sınırını belirleyen en önemli etkenler ise hayvan etik kurulu kararlarıdır. Bir diğer etken ise bu tür çalışmalarda hayvan sayısı arttıkça çalışma süresinin uzamasıdır.

Altıncı hafta sonunda patensleri var olarak değerlendirilen her gruptan 3 tavşana anjiyografik görüntülemeler yapıldı. Tavşanların çekilen anjiyografilerinde birinci gruptan dopler yardımı ile akım olduğu görüldüğü halde anjiyoda femoral arterin devamlılığı net olarak izlenemedi ancak yaklaşık olarak distal anastomozdan 0,5 cm sonra zayıf bir dolun gözlenmekteydi. Akım sağlanan tüm tavşanlarda yalnızca elde edilen görüntülere bakarak bir fark tespit edilemedi. Ancak tüm deneklerde hem proksimal hem de distal anastomoz hatlarında değişik derecelerde darlıklar olduğu gözlemlendi. Bunun dışında kapsül flebi ile onarım yapılan birinci ve ikinci gruptaki deneklerde kapsül fleplerindeki kanlanma artışına bağlı olduğunu düşündüğümüz artmış radyopak madde tutulumu gözlemlendi.

Gruplardaki akım hızlarının ölçülmesi sırasında da el dopleri kullanılmıştır. Ölçümler sırasında belirli bir standardı yakalamak için dopler probu distal anastomozun 1 cm distaline akım yönüne 45 derece olacak şekilde yerleştirilmiştir. Böylelikle yaklaşık aynı çapta damar üzerinde çalışma yapılmış oldu. Poiseuille kanuna göre akım hızı ile damar çapı birbirine ters orantılı olduğu için akım miktarını ölçmek yerine aynı uzunlukta aynı

çapta bir noktadan ölçülen akım hızı da kanlanmayı objektif olarak gösterecek ölçütlerden biridir (96).

Çalışma sırasında akım hızlarını birbirleri ile karşılaştırmak dışında aynı zamanda denek olarak kullanılan tavşanlarda herhangi bir işlem yapılmamış normal femoral arterde de ölçümler yapıldı. Bunun için tavşanlardan rastgele seçilmiş 8 tanesi 6. hafta sonunda diğer ölçümlerin yapıldığı zamanda herhangi bir işleme maruz kalmamış sol femoral arterlerinden kan akım hızı ölçümleri yapıldı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında akım hızları arasında anlamlı fark yokken normal femoral arter ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda patensi var olan tavşanlar arasında; birinci ve ikinci grubun konvansiyonel sistem olan ven grefti grubundan farklı olmadığına ancak hiçbir grubun normal bir arterin potansiyeline sahip olmadığı görüldü. Normal arter fonksiyonlarını üstlenebilecek bir materyal için birçok çalışma yapılmaktadır. Bu konuda Omke ve arkadaşları gelecekte elde edilebilecek ideal vasküler greft için başlıca özellikleri belirtmişlerdir (97). (Tablo 11)

Biyouyumluluk	Yara iyileşmesini bozmamayan Toksik olmayan Alerjik olmayan Kansorejen olmayan Kan hücrelerine travmatik olmayan Trombojenik olmayan Enfeksiyona dirençli
Kompliyans	Esnek, bükülebilen, katlanmayan miyointimal hiperplaziye direnç
Kolay uygulama	Kimyasal, fiziksel ve mekanik olarak dayanıklı İstenilen uzunlukta ve ve çapta hazır bulunan Özel bir saklama yada hazırlanış şekli olmamalı Sütürasyonu kolay olmalı Sterilizasyon
Tercihen	Kolay ulaşılabilir Ucuz

Tablo 11: İdeal vasküler greft için istenilen başlıca özellikler

Bu çalışmada Tablo 11’deki bu özelliklere ulaşmak amaçlanmıştır. Silikon rod etrafında dokunun bir cevabı olarak oluşan ve inanılmaz bir histolojik yapıya sahip kapsül

dokusunun ven greftleri ile prefabrike edilmesiyle oluşturulan bu vasküler yapının fonksiyonel olduğunu düşünmekteyiz. Ancak ideal vasküler replasman için bizim bu çalışmamızın benzer ve geliştirilmiş yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışma ile ven grefti ile prefabrike edilmiş tübülülerize kapsül flepleri kullanılarak mikrocerrahi işlemler için gereksinim duyulan fonksiyonel vasküler yapıların elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Yerleştirilen silikon rod etrafında düzenli histolojik yapılar gösteren tüp şekilli kapsüller elde edilmiştir.
- Bu kapsül yapısına ven greftleri prefabrike edilmiş ve kapsül ile tam bir bütünlük sağlanmıştır.
- Kapsül flepleri, oluşturulan arter defektlerine mikrovasküler anastomozla başarılı şekilde adapte edilmiştir.
- Bu anastomozlar sonrasındaki patens oranlarının ven grefti ile onarılan grubun oranlarından istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı görülmüştür.
- Oluşturulan fonksiyonel vasküler yapılardaki akım miktarı ile ven greftlerindeki akım miktarları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.
- Üç grupta da elde edilen akım miktarları normal arterlerdeki akım miktarlarından daha az olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmuştur.
- Histolojik olarak incelenen materyallerde yerleştirilen ven greftlerinden kaynaklanan endotel hücrelerin tüm kapsül boyunca yayıldığı gözlenmiştir.
- Ven grefti ile prefabrike edilmiş tübularize kapsülün mikrovasküler anastomozu konvansiyel yöntem olan ven grefti anastomozundan teknik olarak daha kolay olmuştur.
- Ven grefti ile prefabrike edilmiş tübülülerize kapsül flepleri kullanılarak mikrocerrahi işlemler için gereksinim duyulan her türlü fonksiyonel vasküler yapı yerine kullanılabilir.

7. ÖZET

Teknolojinin gelişmesi ile ortaya çıkan kompleks yaralanmaların başarı ile onarılabilmesi için kompleks rekonstrüktif ameliyatlara gereksinim duyulmaktadır. Eksik olanın benzeri ile onarımı temel prensibi doğrultusunda hastaya özel kompozit dokular oluşturmak ve bunları mikrovasküler cerrahi metotlarla aktarmak mümkündür.

Ciddi arter yaralanmaları, fonksiyon açısından yetersiz damarların replasmanı, prefabrike flep cerrahisinde pedikül implantasyonu veya uzatılması gibi durumlarda fonksiyonel vasküler yapılara ihtiyaç duyarız. Günümüzde bu amaçla otojen arter ve ven greftleri ya da sentetik materyaller kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu ihtiyacı karşılayabilen kişinin kendi dokusundan elde edilen ve herhangi bir donör alan morbiditesi olmayan fonksiyonel yapılar elde etmeye çalıştık.

Çalışmada toplam 30 adet erişkin Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar 10'arlı 3 gruba ayrıldı. Tavşan femoral arterinde oluşturulacak 2 cm'lik defektin replasmanı için birinci ve ikinci gruplarda tübularize kapsül flepleri oluşturuldu. Üçüncü gruptaki arter defekti ise juguler venden alınan ven grefti ile onarıldı. Birinci ve ikinci grupta tübularize kapsül flebi oluşturmak için 3 cm uzunluğunda ve 3 mm çapa sahip yuvarlak şekilli silikon rodler inguinal bölgeye yerleştirildi. İkinci gruba ek olarak silikon rodün her iki ucuna juguler venden alınan halka şeklinde greftler yerleştirildi. Dördüncü haftanın sonunda oluşan tüp şekilli kapsül flepleri femoral arterde meydana getirilen defektin onarımında kullanıldı. Tüm gruplar patens, akım hızları açısından ki kare testi ve tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Her üç grubunda erken ve geç dönem patens oranları ve geç dönem akım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.

Bu yöntemle insanda herhangi bir donör alan morbiditesi olmaksızın ve biyouyumluluğu tam olan ve daha az maliyetli fonksiyonel vasküler yapı elde edilebilecektir. Prefabrike tübularize kapsül fleplerinin konvansiyonel yöntemlere alternatif olarak vasküler defektlerin onarımında kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: kapsül flebi, prefabrikasyon, mikrovasküler cerrahi

8. ABSTRACT

Complex reconstructive procedures are required for successful repair of complicated injuries through improvements in technology. It is possible to compose patient specific composite tissues and transfer these tissues with microsurgical methods depending on the basic principle that “like with like.”

We need functional structures in cases such as pedicle implantation or lengthening in prefabricated flap surgery, serious arterial injuries and replacement of functionally insufficient vessels. Recently, autogenous arterial and vein grafts or synthetic materials are used for this purpose. The aim of this study is to produce functional structures that can be obtained from one person’s own self tissue without causing donor site morbidity.

We used 30 adult New Zealand rabbit. They are divided into three groups consisting of ten rabbits in each group. In the first and second groups tubularized capsule flaps are formed for the replacement of femoral arterial defect 2 cm in length. The arterial defect in the third group is repaired with vein graft taken from jugular vein. In order to form tubularized capsule flap, round shaped silicon rods which are 3 cm in length and 3 mm in width are placed to the inguinal region. Tube shaped capsule flaps are used in the repair of the defect in the femoral artery at the end of the fourth week. All groups are evaluated with Chi- Square Test and One-Way Analysis of Variance for patency and flow velocity. There was no statistically significant factor in early and late phase patency rates and late phase flow velocity in the three groups.

By the help of this method it will be possible to obtain functional vascular structures with maximum biocompatibility and minimum cost without causing any donor site morbidity. In this study we showed that prefabricated tubularized capsule flaps can be utilized in repair of vascular defects as an alternative way to conventional methods.

Key words: capsule flap, prefabrication, microvascular surgery

9. KAYNAKLAR

1. Santoni-Rugiu P, Sykes PJ. A history of plastic surgery. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2007: 43.
2. Wolfram D, Rainer C, Niederegger H, Piza H, Wick G. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J Autoimmun* 2004;23(1):81–91.
3. Puckett CL. On the safety of silicone gel implants. *Cancer Invest* 2000;18:278e80.
4. Chlupáč J, Filová E, Bacáková L. Blood Vessel Replacement: 50 years of Development and Tissue Engineering Paradigms in Vascular Surgery. *Physiol Res* 2009;58: 119–39.
5. Young PH, Yasargil MG. Use of small-diameter synthetic grafts in carotid bypasses in rats. *J Microsurg* 1981; 3(1):3–6.
6. Hess F, Jerusalem C, Braun B, Grande P. Evaluation of the patency rate of fibrous microvascular polyurethane prostheses after implantation in the rat aorta. *Microsurgery* 1983; 4: 178–81.
7. Thomas AC, Campbell GR, Campbell JH. Advances in vascular tissue engineering. *Cardiovascular Pathology* 2003;12: 271– 76.
8. Tiwari A, Salacinski H, Seifalian AM, Hamilton G. New prostheses for use in bypass grafts with special emphasis on polyurethanes. *Cardiovasc Surg* 2002;10(3):191–7.
9. Wei FC, Suominen S. Principles and techniques of microvascular surgery. In: Mates SJ, Hentz VR, editors. *Plastic Surgery*. Philadelphia: Elsevier, 2006:507–38.

10. Khouri RK. Free flap surgery. The second decade. *Clin Plast Surg* 1992;19(4):757–561.
11. Guo L, Pribaz JJ. Prefabrication and prelamination. In: Wei FC, Mardini S, editors. *Flaps and Reconstructive Surgery*. Philadelphia: Elsevier, 2009:103–116.
12. Guo L, Pribaz JJ. Clinical Flap Prefabrication. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:340–50.
13. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary Saphenous Vein Graft Disease Pathogenesis, Predisposition, and Prevention. *Circulation* 1998; 97(9):916–31.
14. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular Embryology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 191–200.
15. Sadler T. *Langman's Medical Embryology* 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:223–74.
16. Schwartz SM, DeBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995; 77(3): 445–465.
17. Tamai S. History of Microsurgery. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 282–94.
18. Bayramiçli M. *Deneysel Mikrocerrahi*. İstanbul: Argos İletişim, 2005: 12–18.
19. O'Brien B, Wayne AM, Gumley GJ, Principles and techniques of microvascular surgery. In: McCarthy JG, ed. *Plastic surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 412–473.
20. Donaghy RMP, Yasargil MG, eds. *Microvascular Surgery: Report of the First Micro-Angioma Conference*. October 6–7, 1966, 1st ed. St. Louis, MO: CV Mosby; 1967.

21. Kuran İ, Sakinsel A, Mikrocerrahi Eğitimi ve Temel Bilgiler. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 1994; 4: 396–399.
22. Li JN, Hu Y. A review of the experimental study and clinical application of the prefabricated flap. Eur J Plast Surg 2001; 24: 271–274.
23. Erol OO. Transformation of a free skin graft into vascularized pedicle flap. Plast Reconstr Surg 1976;58(4):470–477.
24. Pribaz JJ, Fine NA. Prelamination: Defining the prefabricated flap. A case report and review. Microsurgery 1994; 15: 618–623.
25. Khouri RK, Upton J, Shaw WW. Prefabrication of composite free flaps through staged microvascular transfer: an experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 1991;87: 108–115.
26. Di Bella C, Lucarelli E, Donati D. Historical review of bone prefabrication. Chir Organi Mov 2008; 92: 73–78.
27. Khouri RK, Upton J, Shaw WW. Principles of flap prefabrication. Clin Plast Surg 1992;19: 763–771.
28. Shintomi Y, Ohura T. The use of muscle vascularized pedicle flaps. Plast Reconstr Surg 1982;70: 725–735.
29. Erol OO, Spira M. Reconstruction of the breast mound employing a secondary island omental skin flap. Plast Reconstr Surg 1990; 86: 510–518.
30. Khouri RK, Young VL, Casoli VM. Long-term results of total penile reconstruction with a prefabricated lateral arm free flap. J Urol 1998;60(2): 3833–3838.

31. Tan BK, Chen HC, He TM, Song IC. Flap prefabrication the bridge between conventional flaps and tissue-engineered flaps. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(5): 662–666.
32. Pourdeyhimi B, Wagner D. On the correlation between the failure of vascular grafts and their structural and material properties: A critical analysis. *J Biomed Mater Res* 1986; 20(3): 375–409.
33. Sauvage LR. Biologic behavior of grafts in arterial system. In: Haimovici H, ed. *Vascular surgery* 3rd ed. East Norwalk: Appleton and Lange, 1989:136–160.
34. Mitchell GM, Zeeman BJ, Rogers IW, Pribaz JJ, O'Brien BM. The long-term fate of microvenous autografts. *Plast Reconstr Surg* 1988;82: 473–479.
35. Davies MG, Hagen PO. Pathobiology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 1994;81(9):1254–1269.
36. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts. *Arteriosclerosis* 1986;6(6): 594–600.
37. Larson RM, McCann RL, Hagen PO, Fuchs JC, Mitchener JS 3rd. Structural and biochemical alterations in canine venous autografts. *J Surg Res* 1978;25: 380–388.
38. Schneider PR, Pribaz J, Russell RC. Microvenous graft length determination for arterial repair. *Ann Plast Surg* 1986; 17(4):292–298.
39. Carrel A, Guthrie CC. Results of biterminal transplantation of veins. *Am J Med Sci* 1906;132:415–422.
40. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89: 248–258.

41. Yeh HS, Keller JT, Brackett KA, Frank E, Tew JM Jr. Human umbilical artery for microvascular grafting-Experimental study in the rat. *J Neurosurg* 1984; 61: 737–742.
42. Roberts AH, Wee JT, Nightingale G, MacLeod AM, O'Brien BM. Glutaraldehyde-tanned microvascular grafts. *Br J Plast Surg* 1989; 42: 429–434.
43. Hess F, Jerusalem C, Braun B, Grande P. Evaluation of the patency rate of fibrous microvascular polyurethane prostheses after implantation in the rat aorta. *Microsurgery* 1983; 4: 178–181.
44. Wong MT, Lim J, Chye LT. Use of Stretch Expanded Polytetrafluoroethylene as a Microvascular Graft in a Low-pressure Situation. *Asian J Surg* 2007; 30(3): 188–192.
45. Wang X, Lin P, Yao Q, Chen C. Development of Small-Diameter Vascular Grafts *World J Surg* 2007; 31: 682–689.
46. Erdoğan A, Eser İ, Türk T, Gürses U, Demircan A. Prostetik Vasküler Greft Cinsleri ve Uzun Dönem Sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11: 37–41.
47. O'Brien CJ, Velkou D, Harris JP, May J. One millimetre polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) as a microvascular prosthesis: Technique and early patency. *Aust NZ J Surg* 1984; 54: 469–476.
48. Shen TY, Mitchell GM, Morrison WA, O'Brien BM. The use of long synthetic microvascular grafts to vascularise free flaps in rabbits. *Br J Plast Surg* 1988;41: 305–312.
49. Soyer T, Lempinen M, Cooper P, Norton L, Eiseman B. A new venous prosthesis. *Surgery* 1972; 72: 864–72.
50. Vascular Prostheses: Performance Related to Cell-Shear Responses. Andrews KD, Feugier P, Black RA, Hunt JA. *Journal of Surgical Research* 2008;149, 39–46.

51. Miller TA. Silicone and plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100:1307–1308.
52. Hakelius, L, Ohlsen L. Tendency to capsular contracture around smooth and textured gel-filled silicone mammary implants: A five-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1997;100: 1566–1569.
53. Burkhardt, B, Eades E. The effects of Biocell texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1317–1325.
54. Tang L, Ugarova TP, Plow EF, Eaton JW. Molecular Determinants of Acute Inflammatory Responses to Biomaterials. *J Clin Invest* 1996;97(5):1329–1334.
55. Kamel M, Protzner K, Fornasier V, Peters W, Smith D, Ibanez D. The peri-implant breast capsule: An immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *J Biomed Mater Res* 2001;58: 88–96.
56. Domanskis EJ, Owsley JQ. Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1976;58: 689–693.
57. Gonzalez JG, Ghiselli RW, Santa Cruz DJ. Synovial metaplasia of the skin. *Am J Surg Pathol* 1987;11: 343–50.
58. Goldring SR, Schiller AL, Roelke M, Rourke CM, O'Neill DA, Harris WH. The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65(5): 575–584.
59. Bassleer R. Histologic Structure and Functions of Synovium. In: P. Franchimont Ed., *Articular Synovium: Anatomy, Physiology, Pathology, Pharmacology, and Therapy*. Basel: Karger, 1982:1–5.

- 60.** Edwards JC, Sedgwick AD, Willoughby DA. The formation of a structure with the features of synovial lining by subcutaneous injection of air: An in vivo tissue culture system. *J Pathol* 1981;134(2): 147–156.
- 61.** Raso DS, Greene WB, Metcalf JS. Synovial metaplasia of a periprosthetic breast capsule. *Arch Pathol Lab Med.* 1994; 118(3):249–251.
- 62.** Copeland M, Choi M, Bleiweiss IJ. Silicone breakdown and capsular synovial metaplasia in textured-wall saline breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 628–633.
- 63.** Del Rosario AD, Bui HX, Petrocine S, Sheehan C, Pastore J, Singh J, Ross JS. True synovial metaplasia of breast implant capsules: a light and electron microscopy study. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19: 83–93.
- 64.** Hameed MR, Erlandson R, Rosen PP. Capsular synovial-like hyperplasia around mammary implants similar to detritic synovitis. A morphologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 433–438.
- 65.** Swenne CL, Borowiec J, Carlsson M, Lindholm C. Prediction of and risk factors for surgical wound infection in the saphenous vein harvesting leg in patients undergoing coronary artery bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 300–306.
- 66.** Sarjeant JM, Rabinovitch M. Understanding and treating vein graft atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 2002;11: 263–271.
- 67.** Nezić D, Knezevic A, Micovic S, Jovic M. Sequential saphenous vein conduits for coronary artery bypass graft surgery: long-term survival and angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(5): 1704–1705.

68. Lin CH, Mardini S, Lin YT, Yeh JT, Wei FC, Chen HC. Sixty-five clinical cases of free tissue transfer using long arteriovenous fistulas or vein grafts. *J Trauma* 2004;56(5): 1107–1117.
69. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000;32: 268–277.
70. Voorhees AB Jr, Jaretzkı A, Blakemore AH. The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg* 1952;135: 332–336.
71. Brothers TE, Graham LM, Till GO. Systemic effects of prosthetic vascular graftimplantation. *Surgery* 1988;104:375–382.
72. Ozdemir OM, Serel S, Gökrem S, Katircioğlu A, Can Z, Serin S. Three-dimensional orthotopic tissue reconstruction with a free, prefabricated high-density porous polyethylene implant flap *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004;10(2):75–82.
73. Miyawaki T, Degner D, Jackson IT, Barakat K, Elmazar H, Moreira A, Silberberg B, Andrus L, Gilsdorf M. Easy Tissue Expansion of Prelaminated Mucosa-Lined Flaps for Cheek Reconstruction in a Canine Model *Plast. Reconstr Surg* 2002;109: 1978–1785.
74. Sarifakioglu N, Gökrem S, Bingul F, Ustun H, Aslan G. The Fate of Transplanted Fibrous Capsule as an Autogenous Graft. *Plast Reconstr Surg* 2005;115: 1087–1094.
75. Wechselberger G, Russell RC, Neumeister MW, Schoeller T, Piza-Katzer H, Rainer C. Successful Transplantation of Three Tissue-Engineered Cell Types Using Capsule Induction Technique and Fibrin Glue as a Delivery Vehicle *Plast Reconstr Surg* 2002; 110(1): 123–129.

76. Leighton WD, Russell RC, Marcus DE, Eriksson E, Suchy H, Zook EG. Experimental pretransfer expansion of free-flap donor sites: I. Flap viability and expansion characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1988; 82(1): 69–75.
77. Wieslander JB, Wieslander M. Prefabricated (Expander) Capsule-Lined Transposition and Advancement Flaps in Reconstruction of Lower Eyelid and Oral Defects: An Experimental Study. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1399–1407.
78. The Hoang N, Kloeppe M, Staudenmaier R, Schweinbeck S, Biemer E. Neovascularization in prefabricated flaps using a tissue expander and an implanted arteriovenous pedicle. *Microsurgery* 2005;25(3):213–219.
79. Abbase EA, Shenaq SM, Spira M. Prefabricated flaps: experimental and clinical review. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96(5):1218–1225.
80. Nguyen TH, Kloeppe M, Staudenmaier R, Schurr C, Burghartz M, Hoehnke C. Comparison of Effective Use of Implanted Vascular Pedicles for Skin Flap Prefabrication An Experimental Study *Ann Plast Surg* 2009;63: 209–216.
81. Erol OO, Spira M. New capillary bed formation with a surgically constructed arteriovenous fistula. *Plast Reconstr Surg* 1980;66: 109–115.
82. Tanaka Y, Sung KC, Tsutsumi A, Ohba S, Ueda K, Morrison WA. Tissue Engineering Skin Flaps: Which Vascular Carrier, Arteriovenous Shunt Loop or Arteriovenous Bundle, Has More Potential for Angiogenesis and Tissue Generation?. *Plast Reconstr Surg* 2003;112: 1636–1644.
83. Schnur PL, Weinzwieg J, Harris JB, Moyer TP, Petty PM, Nixon D, McConnell JP. Silicone analysis of breast and periprosthetic capsular tissue from patients with saline or silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1996;98(5):798–803.

- 84.** Batra M, Bernard S, Picha G. Histologic comparison of breast implant shells with smooth, foam, and pillar microstructuring in a rat model from 1 day to 6 months. *Plast Reconstr Surg* 1995;95: 354–363.
- 85.** Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials* 2003; 24: 1101–1109.
- 86.** Carls FR, Jackson IT, Behl AK, Lebeda R, Webster H. Prefabrication of mucosa-lined flaps: a preliminary study in the pig model. *Plast Reconstr Surg* 1998;101(4): 1022–1028.
- 87.** Gu GL, Zhu YJ, Xia SJ, Zhang J, Jiang JT, Hong Y, Liu GH. Peritoneal cavity as bioreactor to grow autologous tubular urethral grafts in a rabbit model *World J Urol* 2010; 28(2): 227–232.
- 88.** Harris JR, Seikaly H, Calhoun K, Daugherty EJ. Effect of diameter of microvascular interposition vein grafts on vessel patency and free flap survival in the rat model. *Otolaryngol* 1999; 28(3): 152–157.
- 89.** Batellier J, Wassef M, Merval R, Duriez M, Tedgui A. Protection from atherosclerosis in vein grafts by a rigid external support. *Arterioscler Thromb* 1993;13: 379–384.
- 90.** Angelini GD, Lloyd C, Bush R, Johnson J, Newby AC. An external, oversized, porous polyester stent reduces vein graft neointima formation, cholesterol concentration, and vascular cell adhesion molecule 1 expression in cholesterol-fed pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(5): 950–956.
- 91.** Wyatt LE, Sinow JD, Wollman JS, Sami DA, Miller TA. The Influence of Time on Human Breast Capsule Histology: Smooth and Textured Silicone-Surfaced Implants. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(6):1922–31.

92. Isogai N, Kamiishi H, Chichibu S. Re-endothelialization stages at the microvascular anastomosis. *Microsurgery* 1988; 9(2):87–94.

93. Adams WP Jr, Ansari MS, Hay MT, Tan J, Robinson JB Jr, Friedman RM, Rohrich RJ. Patency of different arterial and venous end-to-side microanastomosis techniques in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 2000;105: 156–161.

94. Gren MK. General mikrosurgical techniques. In: Green MK, Mandel TE, editors. *Experimental transplantation models in small animals* Singapore: Kyodo Printing, 1985: 55–84.

95. Petry JJ, French TS, Wortham KA. The effect of the "patency test" on arterial endothelial surface. *Plast Reconstr Surg* 1986;77(6):960–964.

96. Sarkar S, Salacinski HJ, Hamilton G, Seifalian AM. The Mechanical Properties of Infrainguinal Vascular Bypass Grafts: Their Role in Influencing. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31, 627–636.

97. Teebken OE, Haverich A. Tissue Engineering of Small Diameter Vascular Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23(6):475–85.