

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**DENEYSEL RAT MODELİNDE KAROTİD BYPASS: VENÖZ,
ARTERYAL, GORETEKS GREFTLERİNİN
HİSTOLOJİK VE FONKSİYONEL FARKLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Cezmi Çağrı TÜRK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA

2007

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

**DENEYSEL RAT MODELİNDE KAROTİD BYPASS: VENÖZ,
ARTERYAL, GORETEKS GREFTLERİNİN
HİSTOLOJİK VE FONKSİYONEL FARKLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Cezmi Çağrı TÜRK

Tez Danışmanı:
DOÇ. DR. H. HAKAN ORUÇKAPTAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2007

Teşekkür

Yazar, bu çalışmanın gerçekleştirilmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder.

Sayın Hakan Oruçkaptan tez hazırlıkları ve düzenlenmesi ile gerek deney gerekse sonuç ve yazım aşamalarında yardımcı olmuşlardır.

Sayın Pergin Attila preparatların histolojik incelemelerini gerçekleştirmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Beyin ve Sinir cerrahisi Anabilim Dalında görevli hocalarım başta Sayın Tunçalp Özgen, Sayın Kemal Benli, Sayın Osman Ekin Özcan, Sayın Selçuk Palaoğlu, Sayın Nejat Akalan, Sayın Servet İnci, Sayın İbrahim Ziyal, Sayın Mustafa Berker, Sayın Atilla Akbay ve Sayın Burçak Bilginer tez hazırlama sürecinde uygun çalışma ortamı sağlamışlar, her konuda esneklik göstermiş, destek ve yardımlarını esirgememişlerdir.

Tüm araştırma görevlisi arkadaşlarım nöbet ve tatil planlarında tezim dolayısıyla değişiklikler yapmışlardır.

Sayın Gökhan Bozkurt ihtisasa başladığım ilk günden buyana bana olan desteğini ve inancını hiç kaybetmemiş, bilimsel aktivitelerde bulunmamı teşvik etmiş, güvenimi kayıp ettiğim her an yanımda olarak ihtisas sürecindeki engelleri aşmama yardımcı bir hoca ve bir “ağabey” olmuştur.

Bu Tez Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Türk, CC. Deneysel Rat Modelinde Karotid Bypass: Venöz, Arteryal, Goreteks Greftlerinin Histolojik ve Fonksiyonel Farklarının Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji A.B.D Uzmanlık Tezi, Ankara, 2007.

Serebral revaskülarizasyonun cerrahi endikasyonları, genel olarak anevrizmalar, karotis arteri tıkanan, etkileyen kafatabanı ve\ veya servikal yerleşimli tümörler, karotis ve vertebral arterin tıkanması ile seyreden hastalıklardır. Cerrahi işlemin gerçekleştirilmesinde farklı greftler kullanılabilir. Bu amaçla, insanda kullanılan greftlerin sıçan modelindeki karşılıkları olarak, uç uca anastamoz (süperfisyal temporal arter), arter interpozisyon (radial arter), ven interpozisyon (saphen ven) ve goreteks prostetik greft ile sıçan karotis arterinde anastamoz işlemleri gerçekleştirilmiştir. Daha sonra sıçanlar 3 hafta yaşatılmışlar ve takiben ötenazi yapılarak damar greftleri histolojik ve radyolojik değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır. İnceleme sonrasında özellikle uç uca anastamoz ve arter interpozisyon grublarında histolojik ve radyolojik lümen açıklığı %85.7 oranında izlenmiştir. Ven interpozisyonunda yaklaşık olguların %42'sinde lümen kapalı izlenmiştir. Bu oran goreteks grubunda %28.6 olarak bulunmuştur. Histolojik bulgularda 3 temel kriter değerlendirilmiştir. Bunlar damar mediyal duvarındaki hasar derecesi, inflamasyon derecesi ve lümen içindeki fibrin trombusudur. İstatistiksel olarak elde edilen veriler lümen açıklığı ile olan ilişkiyi yönünden karşılaştırılmışlardır. Çalışmamızda anastamoz süresi, cinsiyet, ağırlık ve damar lümen çapı gibi faktörler istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Buna karşın yapılan anastamoz tipi, histolojik parametreler lümen açıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu deneysel çalışma sonunda lümen açık kalma oranı yönünden en başarılı greftlerin arter grefti olduğu, ven greftlerinde göreceli bir lümen açıklığı elde edilebildiği saptanmıştır. Goreteks materyali kullanılarak yapılan anastamozlardaki çok yüksek tıkanma oranı, Goreteks ya da benzeri sentetik materyallerin bu kadar ince kalibrasyonlu damarlarda ve sürekli antikoagülasyon sağlanmayan ortamlarda başarılı olmadığını göstermektedir. Bu çalışma ile intrakranial cerrahide kullanılacak farklı greft tiplerinin karşılaştırılması ve ilerde tercih edilebilecek en uygun greft tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Goreteks, serebral bypass, vasküler anastamoz, vasküler greft

ABSTRACT

Türk CC. Investigation of Histological and Functional Differences of Venous, Arterial and Gore-tex grafts in an Experimental Rat Model. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Neurosurgery Department, Ankara, 2007

Indications of cerebral revascularization procedures are complex aneurysms, tumors of the cervical region or cranial base which involves major cranial vascular structures, occlusive diseases affecting vertebral or carotid arterial system. Various kinds of vascular grafts either autologous or prosthetic can be preferred. In order to indicate which one of the graft type is the most suitable for neurosurgical practice, rodent carotid artery model for cerebral revascularization is designed, in which, single end to end anastomoses, arterial interpositional bypass graft model, vein interpositional bypass graft and prosthetic bypass graft anastomoses are performed, representing superficial temporal artery, radial artery, saphenous vein, goretex grafts, respectively. After completion of anastomoses, the rats are followed for 3 weeks and then sacrificed for histological and radiological evaluation. As a result, end to end and arterial interpositional anastomoses had highest patency rates in both histological and radiological evaluation having 85.7 % patency rates. In case of venous interpositional grafts, lumens were occluded in 42% of the cases. In the goretex grafts, patency rates are even worse (28.6 %). Histological sections are further evaluated for semi quantitative methods based on degree of inflammation, changes in medial layer of the wall and presence of fibrin thrombus in the lumen. The data are statistically compared in respect to patency of the lumen. Statistically, time of anastomoses, sex, weight and diameter of the donor vessel were not affecting the outcome. However, type of anastomoses and histological parameters are statistically related to the patency of the grafts. In conclusion, As the lumen patencies of the grafts are taken into consideration, the arterial grafts are showed to be the most suitable grafts for revascularization procedures. Venous grafts have relatively higher lumen patencies compared to Gore-tex grafts. The higher rates of lumen obliteration in Gore-tex grafts may indicate that Gore-tex or other commercially available synthetic vascular grafts are not successful in small diameter vessels and without application of anticoagulation medication.

Key Words: Cerebral bypass, goretex, vascular anastomoses, vascular grafts

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi-vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix-x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1 Serebral Revaskularizasyon Endikasyonları	1
2.1.1 Anevrizmaların Tedavisinde Revaskularizasyon	1
2.1.2 Kafa Tabanı\ Servikal Tümörlerin Tedavisinde Revaskularizasyon	2
2.1.3 Serebrovasküler Olay Tedavisinde Revaskularizasyon	2
2.2 Serebral Revaskularizasyon Tipleri	2
2.3 Serebrovasküler Bypass için Kullanılacak İleti Damarları	3
2.3.1 Süperfisyal Temporal Arter	3
2.3.2 Radyal Arter	4
2.3.3 Saphen Ven	4
2.3.4 Politetrafloroetilen (Goretex, PTFE)	5
2.4 Serebral Revaskularizasyon Cerrahisi	6
2.4.1 İntraoperatif tedavi	6
2.4.2 Postoperatif bakım	7
2.4.3 Komplikasyonlar	7

2.4.4	Heparin Uygulaması	8
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	9
3.1	Deneysel Model	9
3.1.1	Karotis Arter Hazırlanması	9
3.1.2	Juguler Ven Hazırlanması	10
3.1.3	Anastamoz	10
3.2	Ötenazi	11
3.3	Histolojik İnceleme	22
3.3.1	Metod	22
3.3.2	Kontrol Grubu	23
3.3.3	Uçuca Anastomoz Grubu	25
3.3.4	Arter İnterpozisyon Grubu	27
3.3.5	Ven İnterpozisyon Grubu	30
3.3.6	Goretex Grubu	33
4.	VERİ ANALİZİ, İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER VE BULGULAR	37
5.	TARTIŞMA	44
6.	SONUÇ	50
	KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANFH	Anastomostik neointimal fibröz hiperplazi
DM	Diabetes mellitus
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
EC- IC	Eksternal – internal karotis
HE	Hemotoksilen- Eosin
HT	Hipertansiyon
ICA	İnternal karotis arter
IMA	İnternal mamiller arter
[M]	Mikroskop görüntüsü
MCA	Orta serebral arter
PCA	Posterior serebral arter
PTFE	Politetrafloroetilen (Goretex)
RAG	Radyal arter grefti
SCA	Süperior serebellar arter
SKM	Sternokleidomastoid adale
STA	Süperfisyal temporal arter
SVG	Saphen ven grefti
SVO	Serebrovasküler olay

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
Şekil 2.1	Politetrafluoroetilen'in (PTFE) Kimyasal Formülü	5
Şekil 2.2	PTFE'nin 3 Boyutlu Kimyasal Yapısı	5
Şekil 2.3	ePTFE, Goreteks Vasküler Greft Yapısı	6
Şekil 2.4	Goreteks Greftinde Beklenen Değişiklikler	6
Şekil 3.1	Sıçan Pozisyon Ve İnsizyonu	12
Şekil 3.2	Heriki Karotis Arterler	12
Şekil 3.3	Karotis Arter Boyut Ölçümü	13
Şekil 3.4	Karotis Arter Kliplenmesi	13
Şekil 3.5	Karotis İnsizyonu	14
Şekil 3.6	Arter İnterpozisyon Grefti Hazırlanması	14
Şekil 3.7	Arter İnterpozisyon Anastamoz Sonrası	15
Şekil 3.8	Arter İnterpozisyonu İşlem Sonrası	15
Şekil 3.9	Juguler Ven Grefti Hazırlanması	16
Şekil 3.10	Juguler Ven Hazırlanması 2	16
Şekil 3.11	Ven İnterpozisyon, Karotis Arter Hazırlanması	17
Şekil 3.12	Ven İnterpozisyon Anastamozu	17
Şekil 3.13	Ven İnterpozisyon İşlem Sonrası	18
Şekil 3.14	Goreteks Anastamoz	18
Şekil 3.15	Goreteks İşlem Sonrası	19
Şekil 3.16	İşlem Öncesi Radyoloji	19
Şekil 3.17	Anastamoz İşlemi Sonrası Radyolojik Görüntü	20
Şekil 3.18	Arter İnterpozisyon Radyolojisi	20
Şekil 3.19	Ven İnterpozisyon Radyolojisi	21
Şekil 3.20	Goreteks İnterpozisyon Radyolojisi	21
Şekil 3.21	Başarısız Goreteks Greft İnterpozisyon Radyolojisi	22
Şekil 3.22	Kontrol Grubu Damar Kesiti (HEx10)	24
Şekil 3.23	Kontrol Grubu Damar Kesiti (HEx20)	24
Şekil 3.24	Kontrol Grubu Damar Kesiti (HEx40)	25
Şekil 3.25	Uçuca Anastamoz Grubu Damar Kesiti (HEx10)	26
Şekil 3.26	Uçuca Anastamoz Grubu Damar Kesiti (HEx20)	26

Şekil 3.27	Uçuca Anastamoz Grubu Damar Kesiti (HEx40)	27
Şekil 3.28	Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx10)	28
Şekil 3.29	Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx20)	28
Şekil 3.30	Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx40)	29
Şekil 3.31	Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx10)	29
Şekil 3.32	Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx40)	30
Şekil 3.33	Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx20)	31
Şekil 3.34	Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx20)	31
Şekil 3.35	Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx10)	32
Şekil 3.36	Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx40)	32
Şekil 3.37	Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx40)	33
Şekil 3.38	Goretaks Greft Grubu Damar Kesiti (HEx10)	34
Şekil 3.39	Goretaks Greft Grubu Damar Kesiti (HEx20)	34
Şekil 3.40	Goretaks Greft Grubu Damar Kesiti, (HEx40)	35
Şekil 3.41	Goretaks Greft Grubu Damar Kesiti, (HEx40)	35
Şekil 3.42	Goretaks Greft Grubu Damar Kesiti, (HEx40)	36
Şekil 5.1.	Poiseuille Kanunu	48

TABLÖLAR

Tablo		Sayfa
Tablo 1.1	Greft Tipleri ve Genel Özellikleri	5
Tablo 4.1	Çalışmada Yer Alan Sıçanların Demografik Özellikleri	38
Tablo 4.2	Cinsiyetin Damar Lümeni açıklığı İle İlişkisi	39
Tablo 4.3	Damar Çaplarının Anastamoz Tiplerine Göre Dağılımı	39
Tablo 4.4	Lümen Açıklığı Üzerinde Anastamoz Süresi ve Damar Boyutunun Etkisi	40
Tablo 4.5	Lümen Açıklığının Anastamoz Tiplerine Göre Dağılımı	41
Tablo 4.6	Fibrin\ Trombus İle Lümen Açıklığı İlişkisi	41
Tablo 4.7	Mediyal Hasarın Lümen Açıklığı Üzerindeki Etkisi	42
Tablo 4.8	İnflamasyon Derecesinin Lümen Açıklığı Üzerindeki Etkisi	43
Tablo 4.9	Radyolojik Olarak Lümen Açıklığının Değerlendirilmesi	43

1. GİRİŞ

Intrakranyal arteryal bypass ilk kez 1967 yılında Donaghy ve Yaşargil tarafından uygulanmıştır [9, 25]. Bu teknik, önceleri internal karotis arterlerden olan serebrovasküler olayları engellemeye yönelik bir cerrahi yaklaşım olarak kabul edilirken, özellikle inme riskini azaltmadığına dair bazı çalışmalardan sonra popülaritesini kaybetmiştir [10]. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu çalışmanın eksikliklerinin vurgulanması, özellikle son 20 yılda kompleks intrakranyal arter anevrizmaları ile kafatabanını etkileyen bazı tümörlerin cerrahisinde revaskülarizasyon girişimlerine ihtiyaç duyulması ile serebral bypass teknikleri yeniden popüler hale gelmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Serebral revaskülarizasyonun cerrahi endikasyonları, genel olarak anevrizmalar, karotis arteri tıkayan\ etkileyen kafatabanı ve\veya servikal yerleşimli tümörler, karotis ve vertebral arterin tıkanması ile seyreden hastalıklardır [11]. Cerrahi işlemin gerçekleştirilmesinde farklı greftler kullanılabilir. Ancak her bir greft tipinin seçiminde istenilen fonksiyon kadar ameliyat öncesi ve sonrası dönemde uygulanacak tedaviler, greftlerin hazırlanması ve kullanılacak cerrahi teknikler önem arz etmektedir. Bu çalışma ile intrakranyal cerrahide kullanılacak farklı greft tiplerinin karşılaştırılması ve ilerde tercih edilebilecek en uygun greft tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.1. Serebral Revaskülarizasyon Endikasyonları

2.1.1 Anevrizmaların Tedavisinde Revaskülarizasyon

Intrakranyal anevrizmalar cerrahi olarak kliplenerek ya da endovasküller yol ile tedavi edilmektedir. Ancak özellikle dev ya da fusiform anevrizmalar ana damarları etkilediklerinde bahsi geçen yöntemler ile tedavileri mümkün olmamaktadır. Benzer şekilde kalsifikasyonlar ya da aterosklerotik kalınlaşma

izlenen bazı anevrizmalarda konvansiyonel tedavi yöntemleri uygulanamamaktadır. Özellikle kollateral dolaşımın yetersiz olduğu hastalarda revaskülarizasyon yöntemleri öncelikli tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir [11].

2.1.2 Kafa Tabanı ve Servikal Tümörlerin Tedavisinde Revaskülarizasyon

Kafa tabanı tümörlerinde özellikle internal karotis arterin petröz ve kavernöz kısımları etkilenebilir. Malign kafa tabanı tümörleri benign olanlara nazaran daha sık olarak karotis arterleri etkilemektedir. Bu bölge tümörlerinin kötü prognoz göstermeleri, cerrahide tutulan damar segmentini de çıkartmayı içeren radikal rezeksiyonu gerektirebilmektedir. Bu tür hastalarda öncelikle serebral revaskülarizasyon, daha sonra tümör ve etkilenen damarın radikal rezeksiyonu veya aynı seansta her iki işlemin birlikte yapılması uygun olabilir [11].

2.1.3 Serebrovasküler Olay Tedavisinde Revaskülarizasyon

İlk kez Donaghy ve Yaşargil tarafından 1967 yılında uygulanmasının ardından iskemik serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalarda serebral perfüzyonu artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır [25]. 1985 yılında yayımlanan uluslararası EC- IC (eksternal – interanl karotis) bypass çalışmasının olumsuz sonuçları, STA- MCA (süperfisyal temporal arter- orta serebral arter) bypass grişimlerinin popülaritesinin azalmasına neden olmuştur [10]. Buna karşın daha sonraki yıllarda söz konusu çalışmanın yetersizliği ve ne derecede objektif olduğu konusunda çıkan eleştirilerin etkisi ile kısıtlı olarak uygulanmaya devam edilmiştir. Şuan için EC-IC bypass cerrahisinden fayda görmesi beklenen SVO hasta grubu, genellikle maksimum medikal tedavi almış ve rezervi düşük olan hastalardır [23,11].

2.2 Serebral Revaskülarizasyon Tipleri

Revaskülarizasyon için kullanılacak iletici damarlar ile arterlerle ilişkili olarak bypass ameliyatları 4 tipe ayrılır;

Tip 1: lezyonun hemen proksimali ve distali arasına interpozisyonel greft yerleştirilmesi

Tip 2: eksternal karotis arter ile major bir intrakranyal damar arasına vasküler (venöz veya arteryal) greft uygulanması

Tip 3: süperfisyal temporal arter ya da oksipital arter ile intrakranyal arter arasında direkt anastamoz yapılması

Tip 4: bir intrakranyal arter ile başka bir intrakranyal arter arasında greft kullanılarak veya in situ (yan yana) anastamoz yapılması

Başarılı revaskülarizasyon için kritik olan bypass greft'in akım hızıdır. Normal ICA (internal karotis arter) akım hızı yaklaşık 370 mL/dk dır. Tümör basısı ya da tutulumu, ateroskleroz gibi nedenlerle karotis arter daralması olan hastalarda, anastamoz sonrası hiperperfüzyonu engellemek için daha düşük akım hızlı greftler tercih edilebilir. Bununla birlikte düşük akım hızlıları sağlayan greftler, tümör rezeksiyonu nedeniyle revaskülarizasyon gerektiren hastalarda yeterli kan akımını sağlayabilecek yeterlilikte değildir [21].

2.3 Serebrovasküler Bypass için Kullanılacak İleti Damarları

Uygun bypass greftini seçmek için öncelikle alıcı damar boyutu, verici damarın uygunluğu, greft materyalinin uygunluğu ve istenilen kan akımı miktarının belirlenmesi gerekmektedir [19].

Düşük akım hızlı greftler (15-25 ml/dk) örn. Süperfisyal Temporal Arter (STA) etkili kollateral dolaşımı olan ve kan akımı ihtiyacı minimal olan hastalarda veya anastamoz için sadece distal ince dalların bulunduğu hasta gruplarında uygulanır.

Yüksek akım hızlı greftler (70 – 140 ml/dk), örn. Saphen ven grefti (SVG), akut ICA tıkanıklığı gibi yüksek kan akımı sağlanması gereken hasta gruplarında tercih edilir [17].

2.3.1 Süperfisyal Temporal Arter

STA-MCA (orta serebral arter) bypass tekniği, hemodinamik faktörlere bağlı serebral iskemi geçiren küçük bir hasta grubu için, moya moya hastalarında direk

revaskularizasyon amacıyla ve distal damar revaskularizasyonları için kullanılmaktadır. STA ile MCA, posterior serebral arter (PCA) ve süperior serebellar arterler (SCA) arasında bypass yapılabilir. Bu tür bypass cerrahisinde tek bir anastomoz işlemi yapılması bir avantaj sağlar. Revaskularizasyon cerrahisi sonrası (STA- MCA) hastaların %95'inde greftin açık kaldığı gözlenmiştir [17].

2.3.2 Radyal Arter

Radyal arter (RA), ICA (internal karotis arter) revaskularizasyonları için uygun bir damar olarak kabul edilir. RA'in lümen çapı yaklaşık MCA'in M2 kısmı kadardır ve arteriyel kan taşıyan fizyolojik ileticidir. Venöz greftlerin aksine kapakçıklar veya varisler içermez.

Bu tip bir arteriyel greftin temel özelliği diğerlerine nazaran spazm eğiliminin daha yüksek olmasıdır. Greft uzunluğu kısıtlıdır, ortalama olarak 25 cm greft alınabilir ve cerrahi olarak çıkartılmadan önce ulnar arterin tüm elin dolaşımını yeterli düzeyde sağladığı test edilmelidir.

Radyal arter, STA ve SVG (saphen ven grefti) arasında orta dereceli akım (40-70 ml\dk) sağlayan greft grubunu oluşturur [17].

2.3.3 Saphen Ven

Saphen ven greftleri koroner ve periferik vasküller cerrahide yaygın şekilde kullanılmaktadır. Saphen ven, kolay ulaşılabilir ve ihtiyaç duyulan uzunluğa göre elde edilebilir. Büyük SVG'leri eksternal ve internal karotis arter arasında yüksek hızlı kollateral akım sağlamak amacıyla tercih edilir [17].

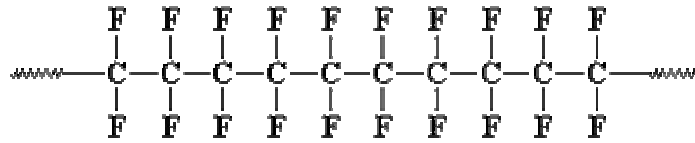
1995'de Regli ve ark.'nın [20] yaptığı çalışmaya göre ilk 30 günde SVG bypass greftleri %14 tıkanma oranına sahiptir. Bu vakaların %62'sinde tıkanma ilk gün gözlenmiştir. Geç bypass yetmezliği hastaların %8'inde izlenmiştir. Sonuç olarak saphen ven greftleri 1 yılda %86, 5 yılda %82 ve 13 yılda %78 oranında açık kalma oranına sahiptir [20].

Tablo 1.1 Greft Tipleri ve Genel Özellikleri [21]

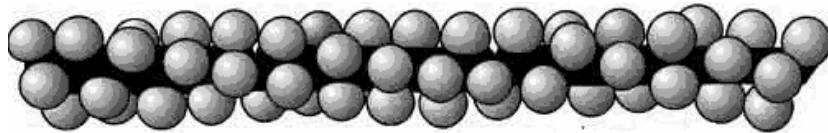
Greft	Akım	Akım hızı	Endikasyonlar	Faydalanım	Çekinceler
SVG	Yüksek	70-140 ml\dk	> 2 mm olan damarlar	Yüksek akım, kolay ulaşılma	Tıkanma , kırılğan endotel
RA	Orta	40-55ml\dk	<2 mm olan arterler	Kolay manipulas-yon, iyi akım dinamiği	Vasospazm, orta dereceli akım
STA	Düşük	20-35ml\dk	Distal dallar	Kollateral varlığında EC-IC	Düşük akım

2.3.4 Politetrafloroetilen (Gorateks, PTFE)

PTFE, ilkez 1958 yılında, Wilbert Gore tarafından elektronik düzenekleri izole etmek için üretimiştir. 1969 yılında PTFE'nin gerilmesi ile güçlü, porlar içeren bir materyal elde edilmiştir. Gorateks, genişletilmiş PTFE, kimyasal olarak atalet gösteren, sürtünme katsayısı düşük ve yıpranmaya dayanıklı bir materyaldir. Gorateks, hava geçirgen, dayanıklı, hidrofobik ve biyolojik olarak uyumlu bir yapıya sahiptir.



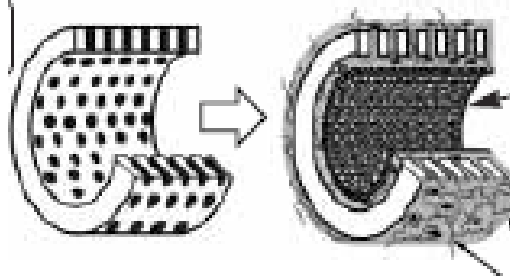
Şekil 2.1 Politetrafloroetilen'in (PTFE) Kimyasal Formülü



Şekil 2.2 PTFE'nin 3 Boyutlu Kimyasal Yapısı



Şekil 2.3 ePTFE, Gorateks, Vasküler Greft Yapısı



Şekil 2.4 Gorateks Greftinde Beklenen Değişiklikler. Yerleştirildikten sonra iç yüzeyinde olması beklenen değişiklik; porlu özelliği nedeniyle hücrelerin geçiş göstermesi ve psödointima tabakası oluşturması [12].

PTFE, perflorocarbon resin'i denilen bir polimerdir. Polimer yapısı üzerindeki tüm karbon atomları flor ile bağlanmıştır. Bu güçlü bağı oksijen ya da ultraviyole ışık kıramamaktadır. Bu flor karbon ilişkisi nedeniyle PTFE polar değildir.

Gorateks yapısındaki mikroporlar nedeniyle hücre penetrasyonuna müsaade eder. Cerrahi olarak damar grefti ve dizde ligaman replasmanı amacıyla kullanılabilir ve sütür atılabilecek yapıdadır [12].

2.4 Serebral Revaskülarizasyon Cerrahisi

2.4.1 İntraoperatif tedavi

Preoperatif dönemde antibiotik, deksametazon ve antikonvulsan tedaviler induksiyondan hemen sonra uygulanır. Hafif hipokapni, karbondioksit düzeyleri 30-35 mm Hg olacak şekilde sağlanır. Hafif hipotermi (33°C)de kullanılabilir. Geçici vasküler kapama için propofol ya da barbituratlar EEG'de burst supresyonu sağlamak amacıyla kullanılır. Sistolik kan basıncı basal düzeyin yaklaşık % 20 üzerine çıkartılır. Anastamoz işlemi öncesi, 1 gr metilprednizolon ven endotelini arteriyel akımın etkilerine karşı koruma amacıyla tatbik edilebilir. 2000 ile 5000 ünite heparin geçici kapama esnasında verilebilir.

2.4.2 Postoperatif bakım

Karotis bypass cerrahisi sonrası birincil; amaç komplikasyonlardan kaçınmak ve greftin tıkanmasını önlemektir. Sistolik kan basıncı, iskemiden ve\veya hiperperfüzyondan kaçınmak için 110 – 130 mm Hg arasında tutulmaya çalışılır. Arteriyal greft uygulanan hastalarda en az 1 hafta süre ile SVG kullanılan hastalarda genellikle basit antiagregan tedavi (günde 300 mg salisilik asit) önerilmektedir.

2.4.3 Komplikasyonlar

Ameliyat esnasında greft tıkanması gibi komplikasyonlar genellikle teknik nedenlidir. Yetersiz akım ve bunu takip eden tromboz genellikle yetersiz\ kötü proksimal anastamoz, distal anastamoz bölgesinde kıvrılma, cilt altı yol içerisinde bası altında kalma ya da kendi etrafında rotasyon nedeniyle gelişir. Erken greft tıkanmalarının etiolojisinde ven greftinde trombositlerin yerleşmesiyle gelişen tromboz ve intimal kalınlaşma ön planda düşünülmektedir. Bu süreç türbülanslı akım ile hızlanır ve en çok distal anastamoz bölgesinde izlenir.

Geç greft tıkanmaları daha nadirdir, çoğunlukla ven greftinde gelişen ateroskleroz nedeniyle ve çoğunlukla cerrahi teknik ile ilişkilidir. Greftin uygun koşullarda alınmaması veya manipüle edilmemesi, greft ile anastamoz yapılacak olan damar arasında boyut farklılıkları önde gelen nedenlerdir. Cerrahi uygulamada ven greftinin endoteline hasar verilmemelidir. Ayrıca ven üzerinde, venin alınması ve hazırlanması esnasında ya da arteriyal sisteme anastamoz yapıldıktan sonra venin maruz kaldığı hemodinamik faktörler sonucu mekanik travma gözlenir. Ven greftinin distal küçük bir artere anastamoz yapılmasında, düşük akım nedeniyle tıkanmaya neden olabilir.

Cinsiyet, serebral bölge, birincil hastalık, altta yatan risk faktörleri (sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon, koronar arter hastalığı gibi) ile greft tıkanması arasında doğrudan ilişki olmadığı gösterilmiştir. Ancak kan akımının 50 ml\ dk'dan az olduğu bypass greftlerinde %36 tıkanma, akımın 50 – 200 ml \dk olduğu vakalarda %13 tıkanma bildirilmiştir. İç çapı 6 mm'den küçük olan greftlerde tıkanma oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir [20].

2.4.4 Heparin Uygulaması

Mikrovasküler anastamoz kaçınılmaz bir şekilde damar endoteli, tunica media tabakası ve adventisya tabakasına zarar verir. Bu yaralanma endotelde flep kalkmasına ya da yetersiz endotel yakınlaşması ve sonucunda hücrel boşluklara neden olur. Süreci takiben damar iç yüzündeki düzensizlikler nedeniyle trombosit ve fibrin dokuları kümeleşir, sonuç olarak damar iç yüzünde plak formasyonu oluşur.

Heparin antikoagulan etkisini fibrinojenin fibrine dönüşümünü önleyerek, trombini baskılayarak ve trombositlerin bağlanabilirliğini azaltarak gösterir. İntravenöz uygulanan heparinin mikrovasküler anastamozların çalışma oranlarını artırdığı bildirilmiştir [11].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın tamamı Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından deneysel araştırmalar için belirlenen kurallar ve prosedürler doğrultusunda, gerekli onay (01.07.2004 tarih ve 2004/33-2 numaralı karar) alındıktan sonra yürütülmüştür.

3.1 Deneysel Model

Çalışmada ağırlıkları 150 – 350 gr arasında değişen (ortalama 228 gr) 28 adet (12 dişi ve 16 erkek) Wistar sıçan kullanılmıştır. Hayvanların genel sağlığı çalışma öncesi kontrol edilmiş ve her bir hayvan yer aldığı gruba göre uygun yöntemle işaretlenmiştir.

Genel anestezi, ketamin 90 mg\ kg ve xylazine 10mg\ kg karışımının intramusküler enjeksiyonu ile sağlanılarak hayvanlar kendi solunumlarına bırakılmış ve deney normal oda ısısında sürdürülmüştür. İşlem sonrası ilk 1 saat boyunca ısıtma lambası ve battaniye kullanılarak vücut ısısı korunmuştur.

İşlem sonrası hayvanlar kafeslerinde ve normal oda ısısında (20 °C) muhafaza edilmiştir.

Deney grupları:

1. Grup: Karotis arterin primer uç uça anastomozu (referans grubu)
2. Grup: Karotis arterin arteryal interpozisyon grefti ile anastomozu
3. Grup: Karotis arterin venöz interpozisyon grefti ile anastomozu
4. Grup: Karotis arterin Gorateks ile anastomozu

olarak belirlenilmiş ve aşağıda tarif edildiği şekilde anastamoz işlemleri gerçekleştirilmiştir.

3.1.1 Karotis Arter Hazırlanması

Anestezi sonrası sıçanlar supin pozisyonda tespit edilmiş ve daha sonra sıçanların supraklaviküler bölgesinden yapılan transvers cilt insizyonu ile cilt ciltaltı dokusu geçilmiştir (Şekil 3.1). Daha sonra künt klempeler kullanılarak cilt altı dokular diseke edilmiş, yüzeysel boyun faysası ve üzerinde yer aldığı belirgin lenf nodu ve

submandibular bez ortaya konulmuştur. Mikroskop altında sternokleidomastoid adalesinin medial kenarından diseksiyon yapılarak karotis kılıf görülmüş ve karotis artere yapışık seyreden vagal sinir karotis arterden sıyrılmıştır. Daha sonra karotis arterin altına çevre dokulara zara vermeyi engellemek ve karotis arteri tam olarak izole etmek amacıyla silastik bir bant (eldiven parçası) yerleştirilmiştir (Şekil 3.2) [1, 26].

Arterial interpozisyon grefti kullanılacak grupta, sol karotis arter de tarif edilen şekilde ortaya konularak hazırlanmıştır (Şekil 3.2).

3.1.2 Juguler Ven Hazırlanması

Ven grefti kullanılacak gruplarda, SCM ortaya konulduktan sonra lateralde seyreden juguler ven mikroskop altında forseps yardımıyla diseke edilmiştir. Graft olarak kullanılacak kısımlardaki dallar bağlanılarak, 1.5 cm'lik ven grefti hazır hale getirilmiştir.

3.1.3 Anastamoz

Karotis arter 2 hemostatik klip ile kapatılarak tam orta noktadan kesilmiştir. Lümen uçları kanı temizlemek amacıyla heparinli serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra her iki uçda, damar üzerindeki adventisya tabakaları temizlenmiştir. Öncelikle damarın 0 ve 180 derecelik bölgelerine karşılıklı sütür atılarak tespit edilmiştir. Anastamozu tamamlamak için 1 mm'lik bir damarda 10.0 prolen iplik ile yaklaşık 8 aralıklı sütür kullanılmış ve her iki uçda endotel-intima tabakası eşit olarak yakınlştırılmaya çalışılmıştır.

Anastamoz tamamlandıktan sonra öncelikle distal klip açılmış, kanama olup olmadığı kontrol edilmiştir. Küçük miktarda olan kanamalar damar lümenini kapatmayacak şiddette yapılan bası ile kontrol altına alınmış, gerek görülen olgularda ek sütür konulmuştur.

Arter greftleri için, her iki karotis arter hazırlandıktan sonra, sol karotis arter proksimal ve distalden bağlanılarak arteriyal greft alınmış ve üzerindeki adventisya tabakası eksize edilmiştir. Takiben yukarıda tarif edildiği şekilde sağ karotis arter

kesilmiş ve heriki uçda 0 ve 180 derecelik tespit sütürlerini takiben anastamoz yapılarak interpozisyonel greft olarak yerleştirilmiştir (Şekil 3.3, 4, 5, 6, 7, 8).

Ven greftlerinde, damarın proksimal ve distal uçları bağlandıktan sonra üzerindeki ince adventisya ve yumuşak dokular temizlenilmiş, daha sonra interpozisyonel arter greftinde kullanılan teknikle anastamoz yapılmıştır (Şekil 3.9, 10, 11, 12, 13).

Gorateks greftleri karotis arter eksize edildikten sonra benzer şekilde anastamoz yapılmıştır (Şekil 3.14, 15).

Vasküler anastamoz işlemi tamamlandıktan sonra katlar kapatılarak, subkutan dokuya düşük molekül ağırlıklı herparin (DMAH) verilmiştir. Sıçanlar tamamen uyanana kadar ısıtıcı lamba altında yaklaşık 1 saat tutulmuş ve daha sonra kafeslerine taşınmıştır.

3.2 Ötenazi

Deneyde karotis arter anastamozlarının yapılmasını takiben 3 hafta sonra son nörolojik değerlendirme yapılmış ve ötenazi öncesi ketamine (1gr/kg) ve xylazine (100mg/kg) karışımının intraperitoneal enjeksiyonu ile genel anestezi verilmiştir.

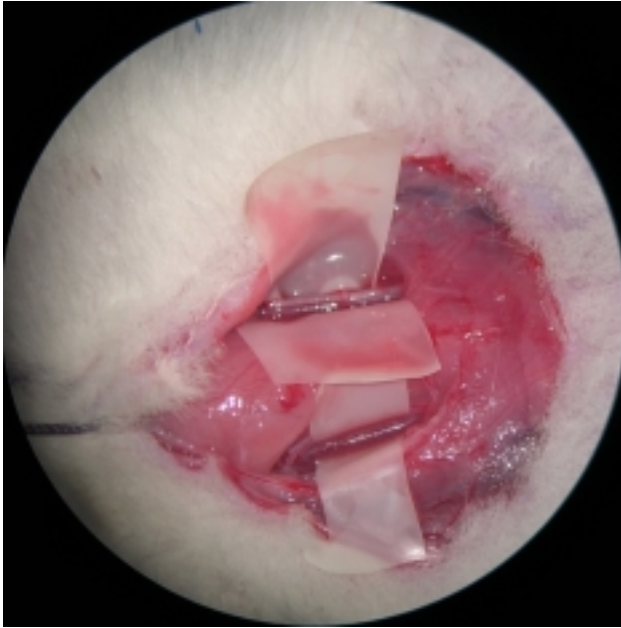
Genel anesteziyi takiben hayvanlara sırt üstü pozisyonda orta hat insizyonu ile torakotomi yapılarak, sol ventrikül yoluyla inen aort kateterize edilmiştir. Sağ atriyum perfore edildikten sonra yaklaşık 15 cc SF solüsyonu ile perfüze edilmiş ve ardından baryum sulfat solüsyonu uygulanılarak serebral kan damarları radyopak hale getirilmiştir. Takiben hayvanlar -80 derecelik derin dondurucuya yerleştirilerek 48 saat tutulmuş ve dondurma işlemi sonlandırıldıktan sonra vasküler yapılar radyolojik olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Radyolojik inceleme tamamlandıktan sonra anastamoz bölgesi açılarak her iki anastamozdan yaklaşık 2 cm olacak şekilde damar örnekleri alınmış ve histolojik inceleme için formaldehit solüsyonunda tespit edilmiştir.

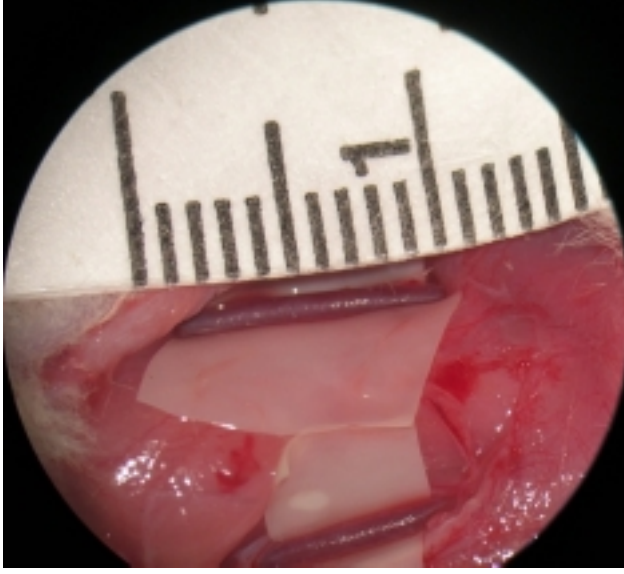
Histolojik analizler için saklanan doku örnekleri çalışılmak üzere deneyin tüm aşamaları tamamlandıktan sonra HÜTF Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalına ulaştırılmıştır.



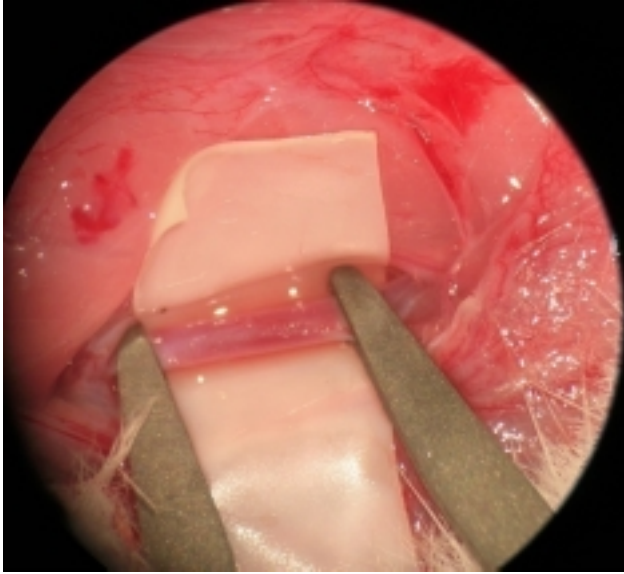
Şekil 3.1 Sıçan Pozisyonu ve İnsizyon. Sıçan karotis ve juguler damarlarının ortaya konulması için klavikula üzerinde yapılan transvers cilt insizyonu görülmektedir.



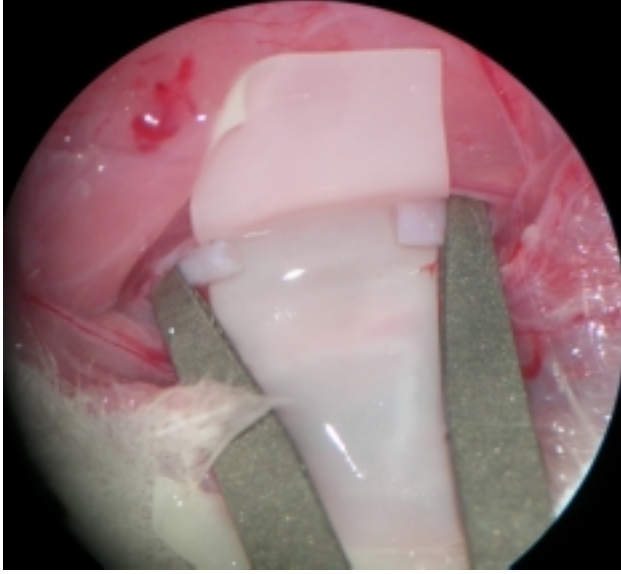
Şekil 3.2 (Mikroskop görüntüsü [M]) Heriki Karotis Arter. Sol vagal sinir karotis arterden diseke edilmemiştir. Çevre dokulardan izole etmek için damar altlarına 2 adet eldiven parçası yerleştirilmiştir.



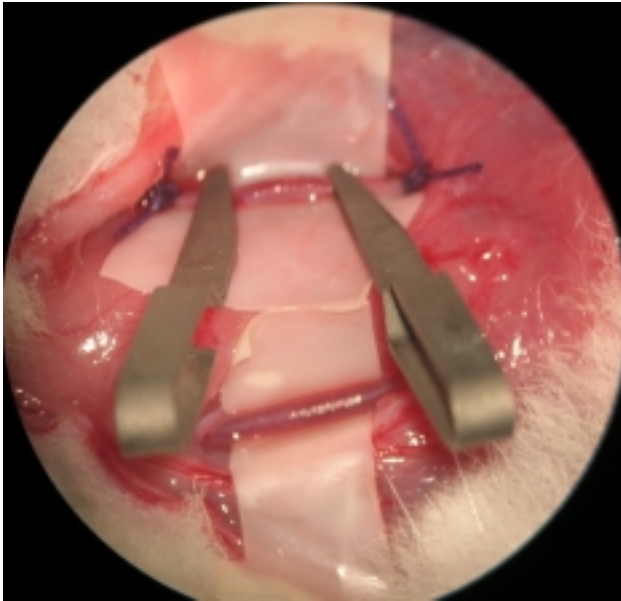
Şekil 3.3 (Mikroskop görüntüsü [M]) Karotis Arter Boyutları Ölçülmüştür.



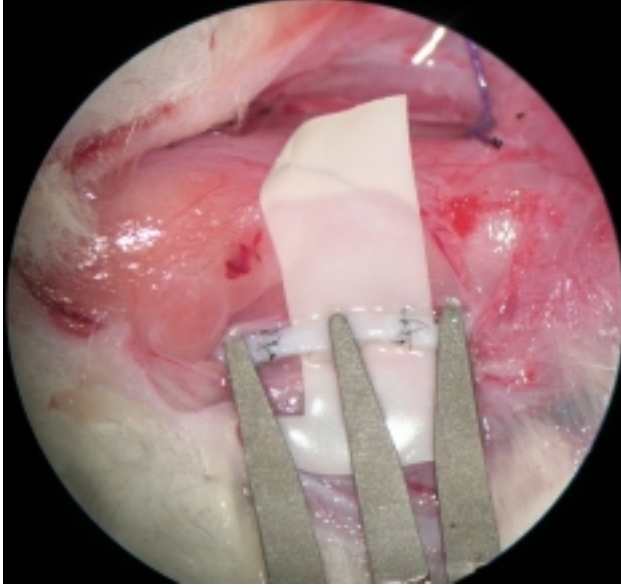
Şekil 3.4 [M] Karotis Arterin Kliplenmesi. Sağ karotis arter proksimalden ve distalden damar klipleri ile kapatılmıştır.



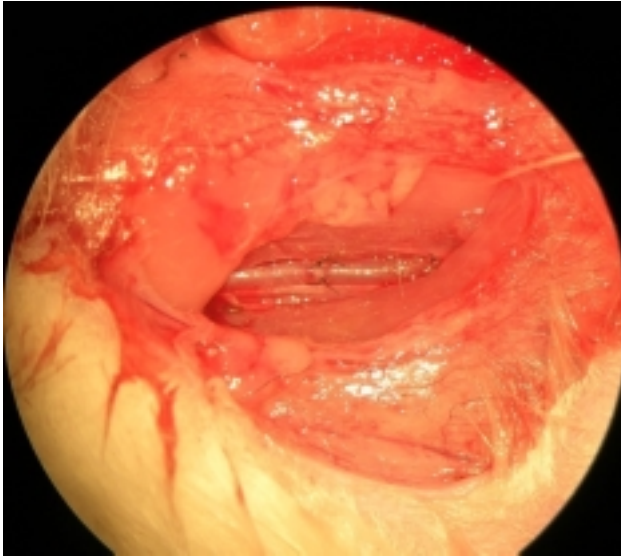
Şekil 3.5 [M] Karotis İnsizyonu. Sağ karotis arter ortadan insize edilmiştir. Proksimal ve distal segmentler heparinli SF ile irriye edilmiş ve adventisya tabakası temizlenilmiştir.



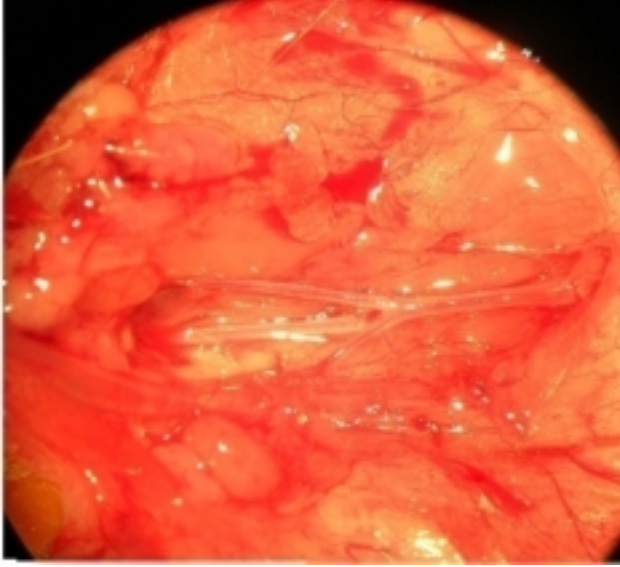
Şekil 3.6 [M] Arter İnterpozisyon Grefti Hazırlanması. Sol karotis arter proksimal ve distalden bağlanmıştır. Arasındaki damar segmenti eksize edilmiştir.



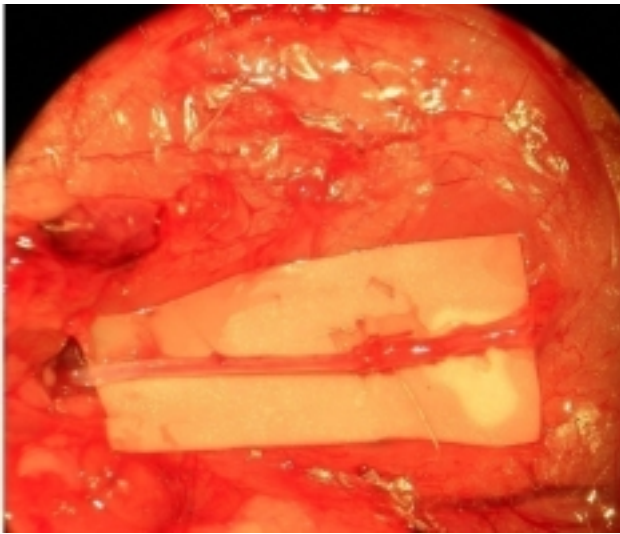
Şekil 3.7 [M] Arter İnterpozisyon Grefti. Anastamoz sonrası sol karotis arter bağlanmıştır. Birbirine bağlı 3 damar klipi anastamozu sabitlemektedir.



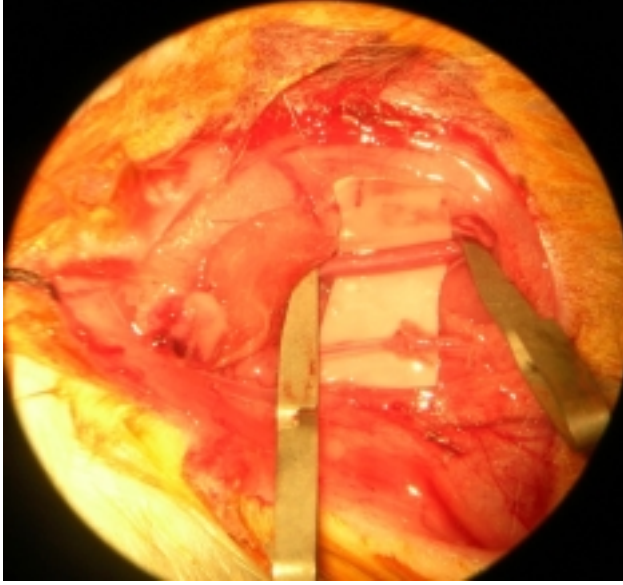
Şekil 3.8 [M] Arter İnterpozisyonu İşlem Sonrası. Damar klipleri kaldırıldıktan sonra anastamozun patent olduğu ve anastamoz alanında sızıntı olmadığı izlenmektedir.



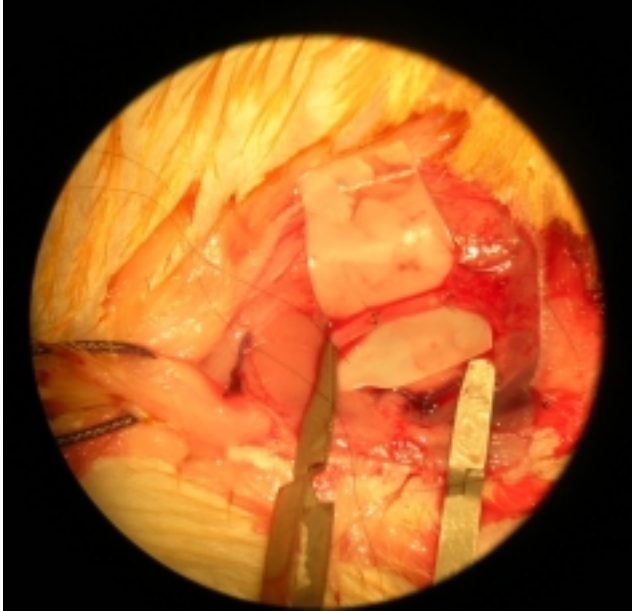
Şekil 3.9 [M] Juguler Ven Grefti Hazırlanması. Eksternal juguler ven ortaya konulmuş ve yumuşak dokular diseke edilmiştir.



Şekil 3.10 [M] Juguler Ven Hazırlanması. Eksternal juguler ven dalları bağlanmış ve tek dal halinde damar segmenti ortaya konulmuştur.



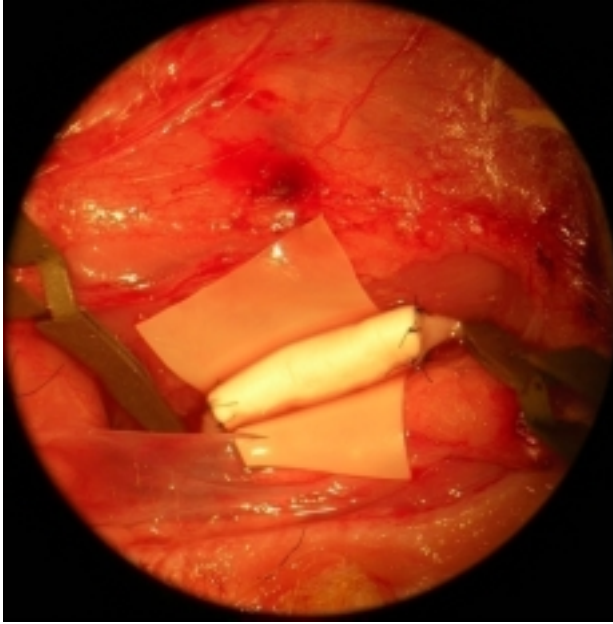
Şekil 3.11 [M] Ven İnterpozisyon Grubunda Karotis Arter Hazırlanması. Karotis arter diseke edilerek ortaya konulmuş ve damar klipleri ile proksimalden ve distalden kapatılmıştır.



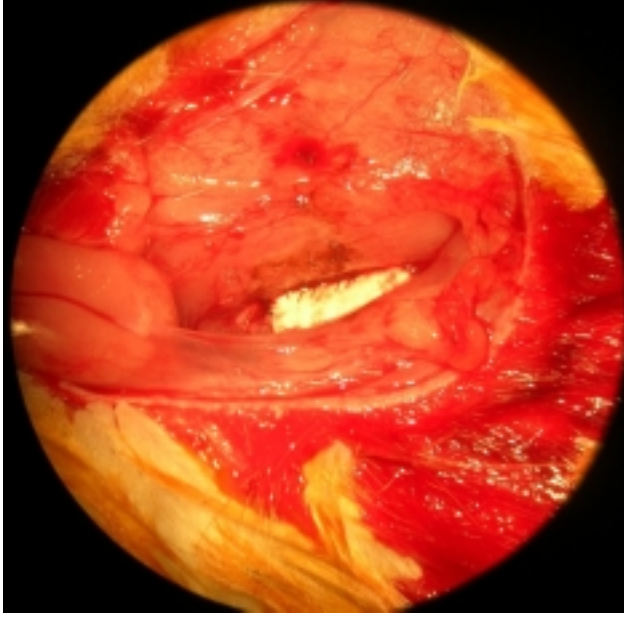
Şekil 3.12 [M] Ven İnterpozisyon Anastamozu. Ven grefti distalde karotis artere anastamoz yapılmış, proksimalde 2 suture atılmıştır. Lateralde juguler ven bağlanmıştır.



Şekil 3.13 [M] Ven İnterpozisyon İşlem Sonrası. Ven grefti anastamoz tamamlandıktan sonra distalden proksimale doğru damar klipleri kaldırılmıştır. Ven greftinde kan akımı görülmektedir.



Şekil 3.14 [M] Gorateks Anastamozu. Gorateks damar grefti karotis arter insize edildikten sonra proksimale ve distale anastamoz yapılmıştır. Damar klipleri kaldırılmadan önceki aşama görülmektedir.



Şekil 3.15 [M] Gorateks İşlem Sonrası. Gorateks grefti anastomozu tamamlanmış, damar klipleri kaldırıldıktan sonra greftin proksimal ve distaldine akım olduğu gözlenmiştir.



Şekil 3.16 (X-ray) İşlem Öncesi Radyoloji. Hiçbir işlem yapılmamış sıçanda baryum enjeksiyonu sonrasında her iki karotis arterin görüntüsü görülmektedir (ok). Venöz yapılar izlenmemektedir.



Şekil 3.17 (X-ray) Anastamoz İşlemi Sonrası Radyolojik Görüntü. Sağ karotis arterde primer uçuca anastamoz yapılmış bir sıçanda her iki karotis arterin (beyaz ok) baryum enjeksiyonu sonrasında dolduğu görülmektedir. Sağda juguler ven de belirgin olarak dolmaktadır (ok başı).



Şekil 3.18 (X-ray) Arter İnterpozisyon Radyolojisi. Sol karotis arterde dolaşım izlenmemektedir. Sağ karotis arterde, arter interpozisyonel greft uygulanması sonrasında dolaşım olduğu gözlenmektedir (ok). Sağ juguler venöz sistem belirgin olarak izlenmektedir.



Şekil 3.19 (X- ray) Ven İnterpozisyon Radyolojisi. Her iki taraf karotis arterlerde akım olduğu gözlenmektedir (ok). Venöz dolaşım izlenmemektedir.



Şekil 3.20 (X-ray) Gorateks İnterpozisyon Radyolojisi. Sağ karotis arterde goretex greftin neden olduğu genişleme izlenmektedir (ok). Proksimalinde ve distalinde baryum geçişi mevcuttur.



Şekil 3.21 (X-ray) Başarısız Gorateks Greft İnterpozisyon Radyolojisi. Sağ karotis arterde proksimalde akım olmadığı ve distalden greft bölgesine geri dolum ile baryumun geldiği ancak anastomoz bölgesinde tıkanıklık olması nedeniyle geçemediği gözlenmektedir.

3.3 Histolojik İnceleme

3.3.1 Metod

Primer uç uca anastomoz, arter interpozisyon, ven interpozisyon ve gorateks greft gruplarına ait damar örnekleri % 10'luk nötral formalin solüsyonu içinde tespit edilmiştir. Solüsyondan çıkarılan dokular yıkandıktan sonra dereceli etil alkol serilerinden (%70, 80, 90, 96, 100) geçirilerek sudan artırılmıştır (dehidratasyon). Daha sonra ksilolde şeffaflandırılmış ve parafin bloklara yerleştirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan, mikrotom (Leica SM 2000R) ile 5 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Hematoksilen-Eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu (Leica DMR) ile incelenmiştir. Görüntüler DFC 490 LCD kamera ile dijital olarak bilgisayara aktarılmıştır.

Aşağıdaki parametreler (yarı kantitatif skorlama sistemi) kullanılarak skorlanmıştır [4].

A. Damarı tıkayan fibrin ve/veya trombüs varlığı

Skor:

0. Fibrin veya trombüs yok
1. Fibrin var, tunika intimaya bağlı
2. Damar lümeninin %5'inden azını tıkayan trombüs mevcut
3. Damar lümeninin %10'undan fazlasını tıkayan trombüs mevcut

B. Damar tunika media hasar derecesi

Skor:

0. Tunica media hasarı yok
1. Düz kas tabakasında granülasyon dokusu ve fibröz doku ile doldurulmuş, hafif hasar mevcut
2. Düz kas tabakasında granülasyon dokusu ve fibröz doku ile doldurulmuş, orta derecede hasar mevcut
3. Düz kas tabakasında granülasyon dokusu ve fibröz doku ile doldurulmuş, ağır hasar mevcut

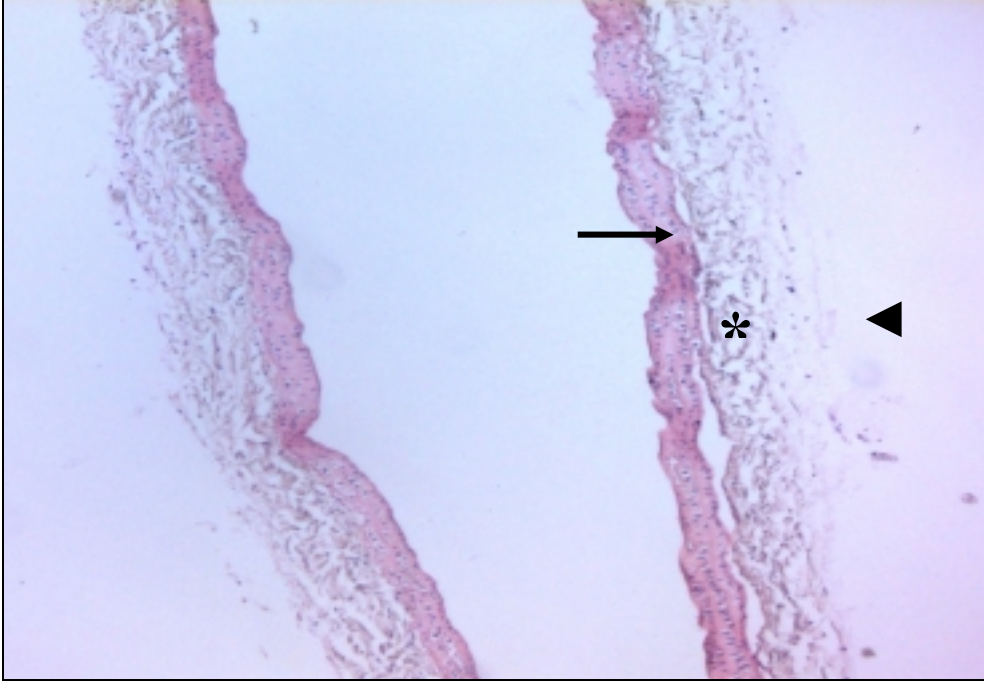
C. Akut - kronik inflamasyon ve yabancı cisim granülamatoz reaksiyonu derecesi

Skor:

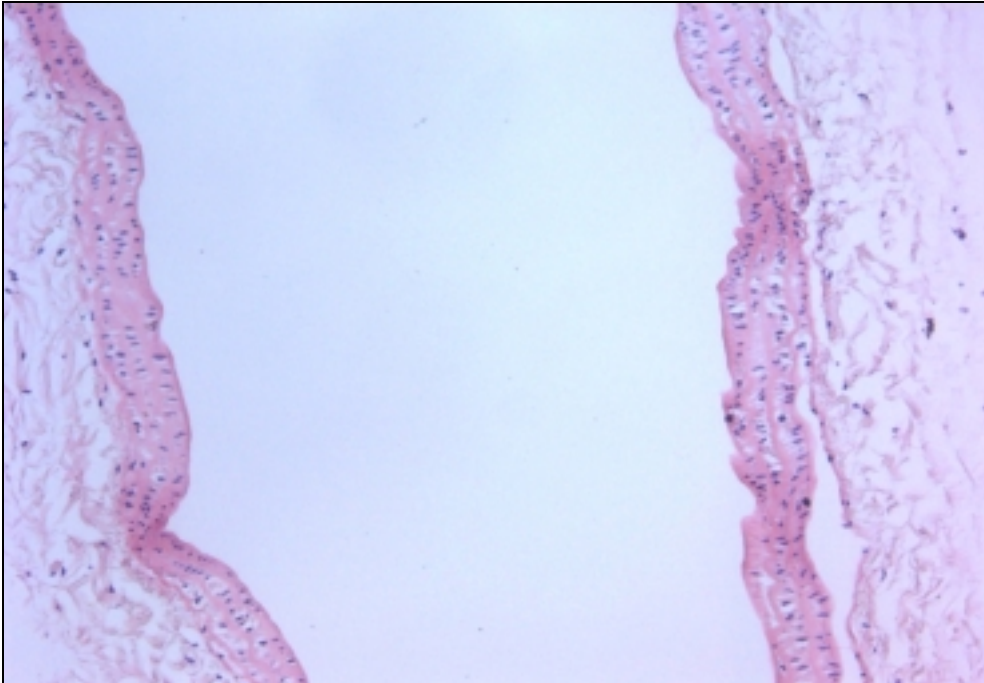
0. İnflamasyon yok
1. Hafif fokal inflamasyon
2. Mediya tabakasına kadar uzanan orta derecede inflamasyon
3. Adventisyaya kadar uzanan ve yağ nekrozu bulunan şiddetli derecede inflamasyon

3.3.2 Kontrol Grubu

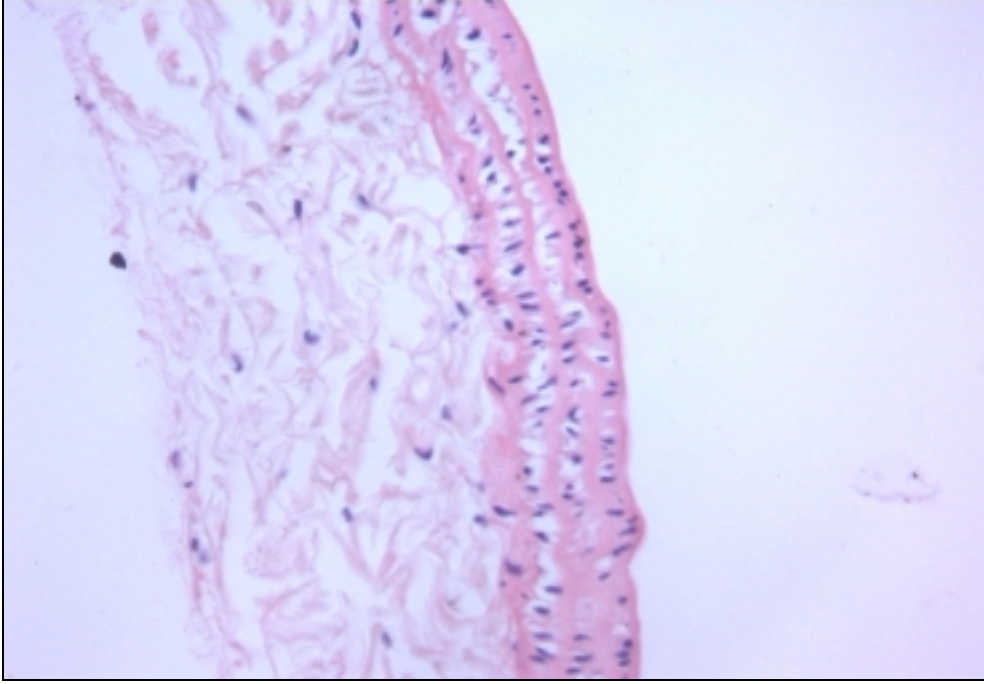
Kontrol grubu damarlarından alınan kesitlerde, damar duvarı, endotel ve subendotelden oluşan tunika intima ve birkaç sıra birbirleriyle devamlı düz kas hücrelerinden oluşan tunika medya gözlenmiştir. Dış tarafta gevşek bağ dokusu, fibroblastlar ve kollagen fibrillerden oluşan tunika adventisiya tabakası izlenmiştir (Şekil 3.22, 23, 24).



Şekil 3.22 Kontrol Grubu Damar Kesiti. Hematoksilin & Eosin boyaması ile 10'luk büyütme görüntüsü (HEx10). Kontrol grubu damar duvarında tunika intima (ok), tunika medya (*) ve tunika adventisya (ok başı) tabakaları izlenmektedir.



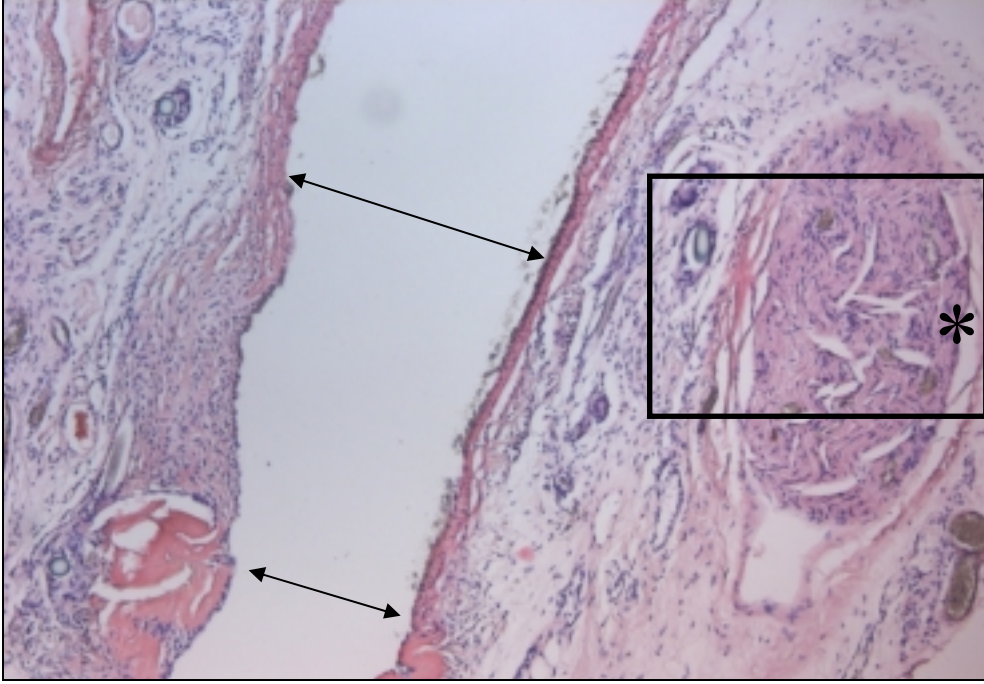
Şekil 3.23. Kontrol Grubu Damar Kesiti (HEx20). Aynı gruba ait kesitin daha büyük büyütmesinde tunika intima tabakasının dışında yer alan tunika medya tabakasında düz kas hücreleri görülmektedir.



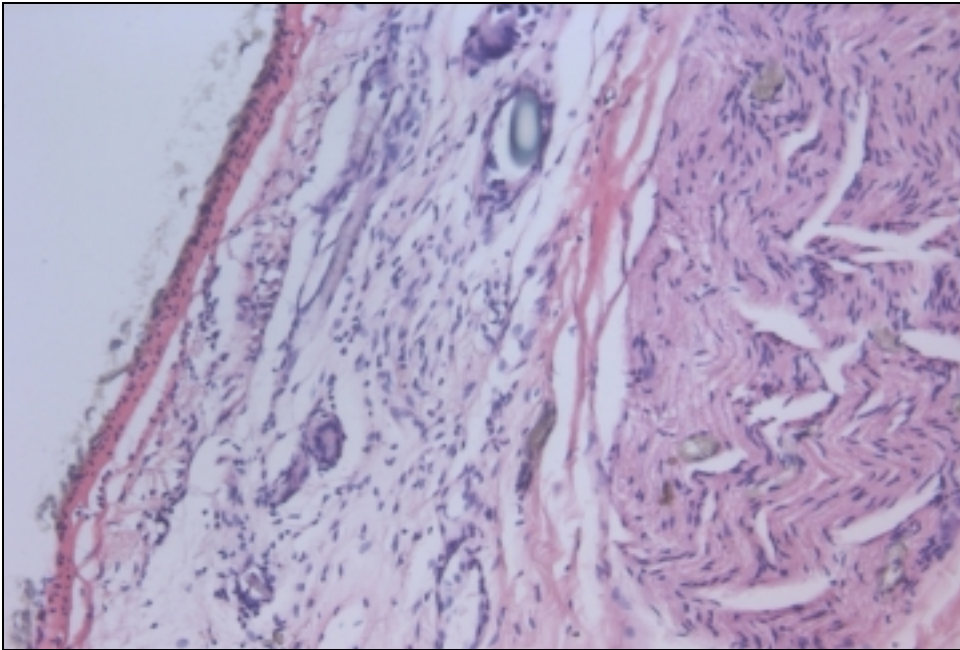
Şekil 3.24. Kontrol Grubu Damar Kesiti (HEEx40). Kontrol grubuna ait bir diğer örnekte tunika intima tabakasının en içinde endotel, tunika medya tabakasında düz kas hücreleri ve tunika adventisya da kollagen fibriller ile fibroblastlar izlenmektedir.

3.3.3 Primer Uçuca Anastomoz Grubu

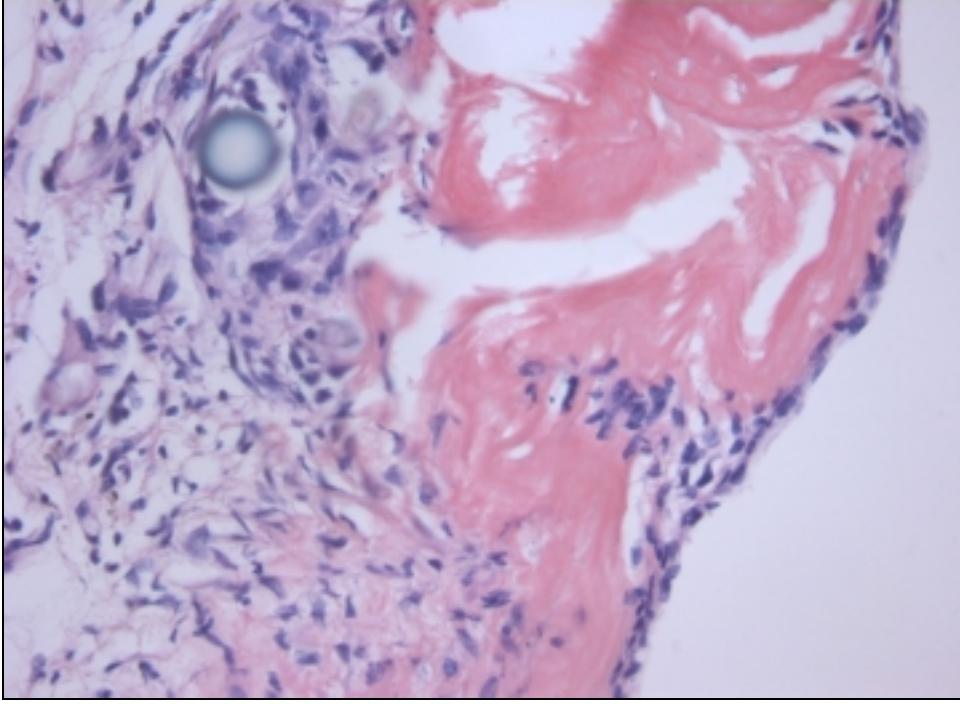
Bu grubun damarlarından alınan kesitlerde, 7 sıçanın 6' sında damar lümeni açık izlenmiştir. Anastomoz hattından geçen kesitlerde damar duvarında dikiş materyali izlenmiştir. Bu bölgede endotel devamlılığının sağlandığı, düz kas tabakasının anastomoz bölgesinde kesintiye uğradığı ve daha kalın olduğu dikkat çekmiştir. Bazı kesitlerde birçok kapiller damar içeren ve granülasyon dokusu ile uyumlu fibroblastdan ve mononükleer hücreden zengin bir dokunun yer aldığı görülmüştür. Bir sıçanın damar kesitinde, anastomoz bölgesine yakın, yapısı oldukça iyi korunmuş periferik sinir kesiti izlenmiştir (Şekil 3.25, 26, 27).



Şekil 3.25. Primer Uçuca Anastamoz Grubu Damar Kesiti (HEX10). Lümenin açık olarak izlendiği bir damar kesitinde, çok ince düz kas tabakası ile granülasyon dokusu gelişimi izlenmektedir. Granülasyon dokusu komşuluğunda periferik sinir kesiti (*) görülmektedir.



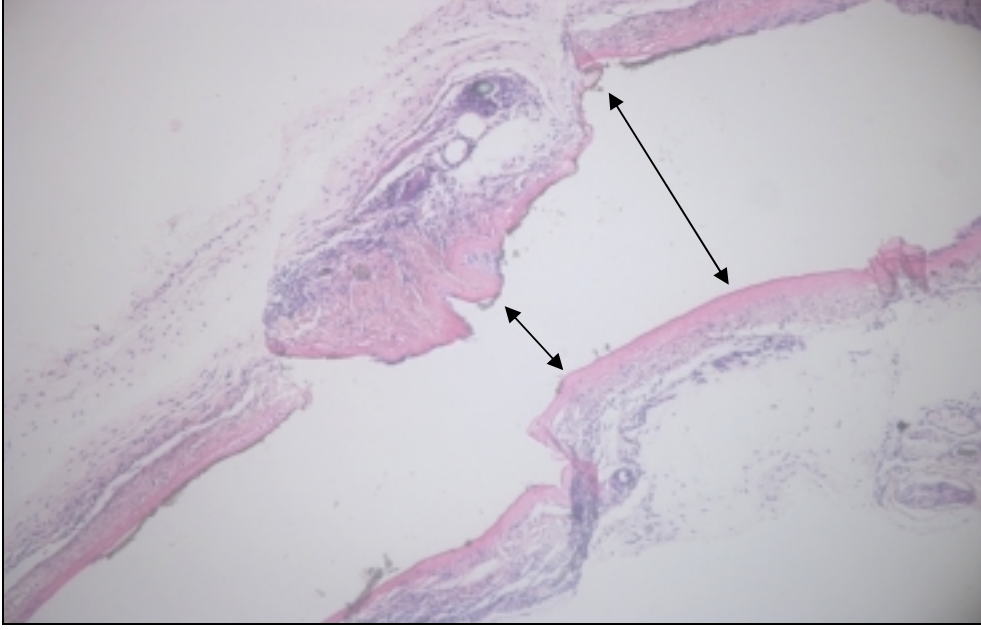
Şekil 3.26. Primer Uçuca Anastamoz Grubu Damar Kesiti (HEX20). Şekil 3.25'de dikdörtgen içinde izlenen alanın büyük büyütmesinde, endotelin devamlılığının yanı sıra granülasyon dokusunda çok sayıda mononükleer hücre ve fibroblast infiltrasyonu dikkat çekmektedir.



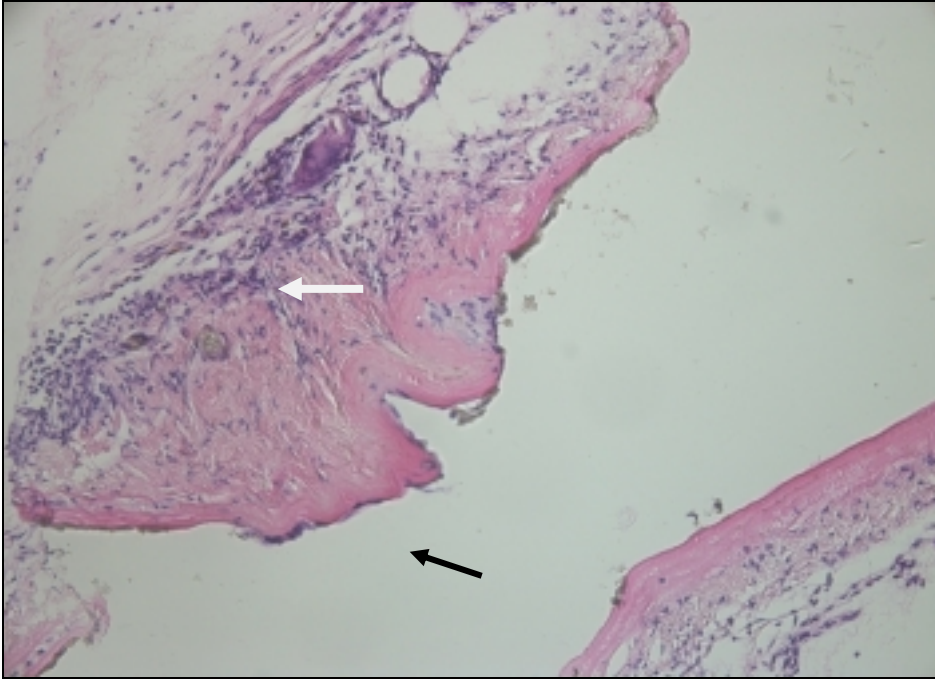
Şekil 3.27. Primer Uçuca Anastamoz Grubu Damar Kesiti (HEX40). Granülasyon dokusunun mononükleer hücrelerden, kollagen fibrillerden ve kapillerlerden zengin olduğu gözlenmektedir.

3.3.4 Arter İnterpozisyon Grubu

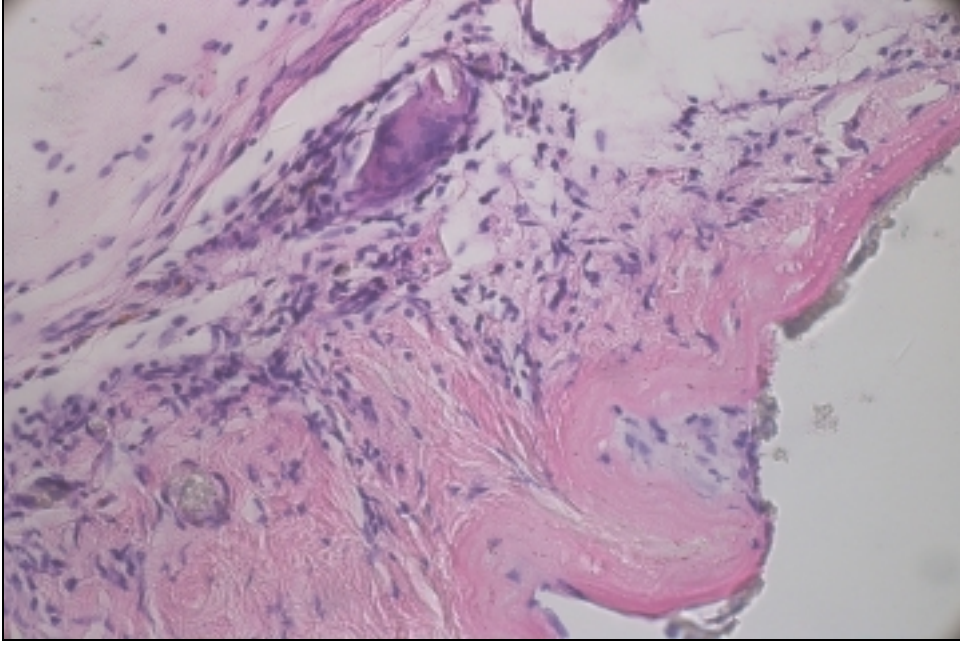
Bu grup sıçanlarda yapılan 7 adet interpozisyonel anastamozun 6'sında damar lümeni açık olarak izlenmiştir. Tunika intima tabakasında endotelin devamlı olduğu ancak yer yer subendotel tabakasında kalınlaşma olduğu dikkat çekmiştir. Tunika medyayı oluşturan kas hücrelerinin devamlılığı yer yer bozulmuş olmakla birlikte, anastamoz hattından geçen kesitlerde mononükleer hücreden zengin granülasyon dokusu ve aktif fibroblastlar gözlenmiş, ancak bu dokuda primer uç uca anastamoz grubunda izlenen kapiller vaskularizasyon saptanmamıştır. Tunika adventisya tabakasının anastomoz bölgesinde oldukça incelmış olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 3.28, 29, 30, 31, 32).



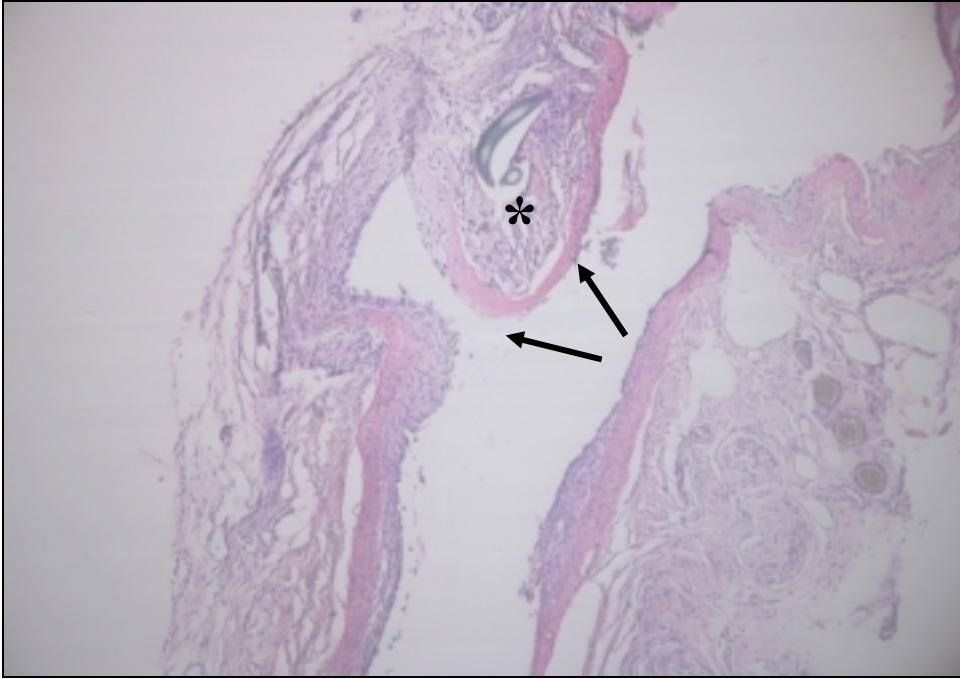
Şekil 3.28. Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEX10). Arter interpozisyon grubundan bir örnekte anastomoz bölgesi izlenmektedir. Bu bölgede damar lümeninin açık olduğu, subendotel tabakasının kalınlaştığı ve düz kas tabakasının devamlılığının bozulduğu dikkati çekmektedir.



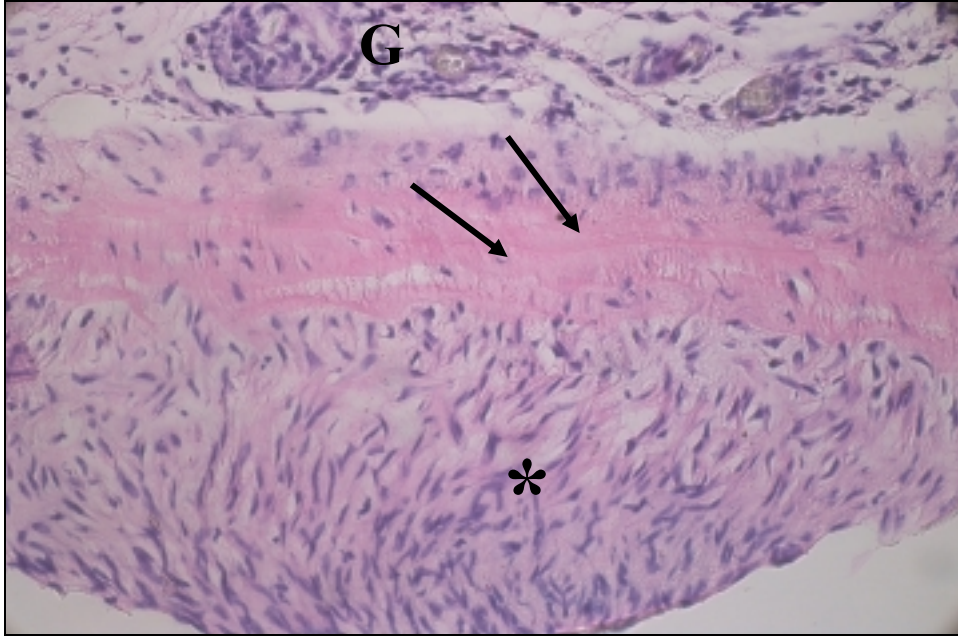
Şekil 3.29. Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEX20). Anastomoz bölgesinde endotel (siyah ok) devamlılığı ve subendotel tabakasında kalınlaşma olduğu görülmektedir. Granülasyon dokusunda çok sayıda mononükleer hücre varlığı dikkati çekmektedir (beyaz ok).



Şekil 3.30. Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEX40). Anastomoz bölgesinin büyütmesinde granülasyon dokusunda az sayıda kapiller gelişiminin yanı sıra yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir. Endotel devamlılığı dikkati çekmektedir.



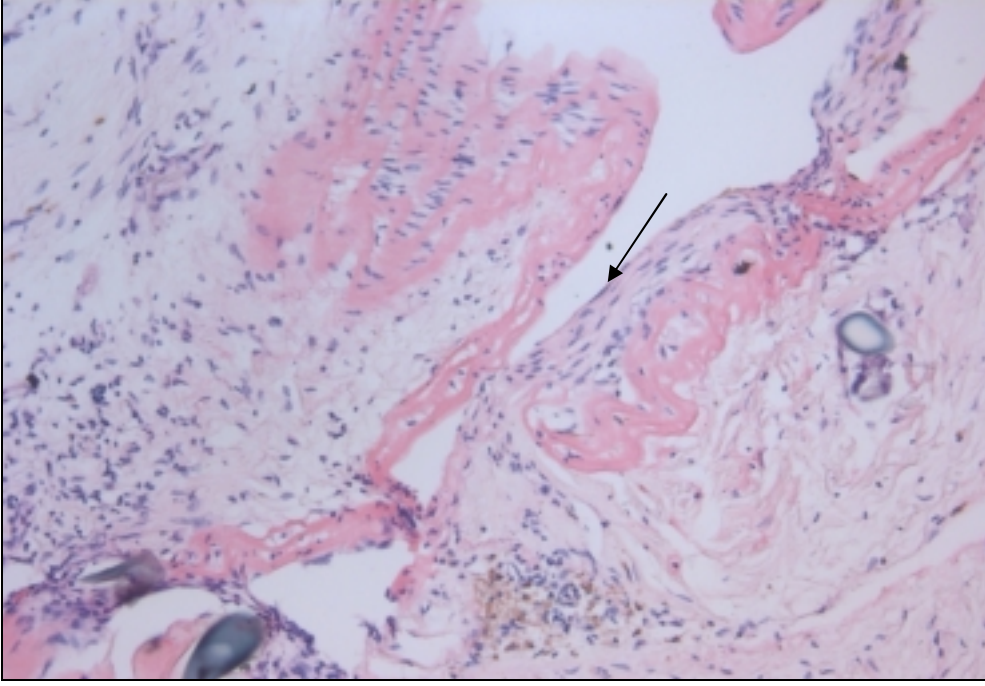
Şekil 3.31. Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEX10). Arter interpozisyon grubuna ait bir diğer örnekte anastomoz bölgesinde oldukça kalınlaşmış subendotel tabakası (*) ve devamlılığı bozulmuş düz kas tabakası (oklar) görülmektedir.



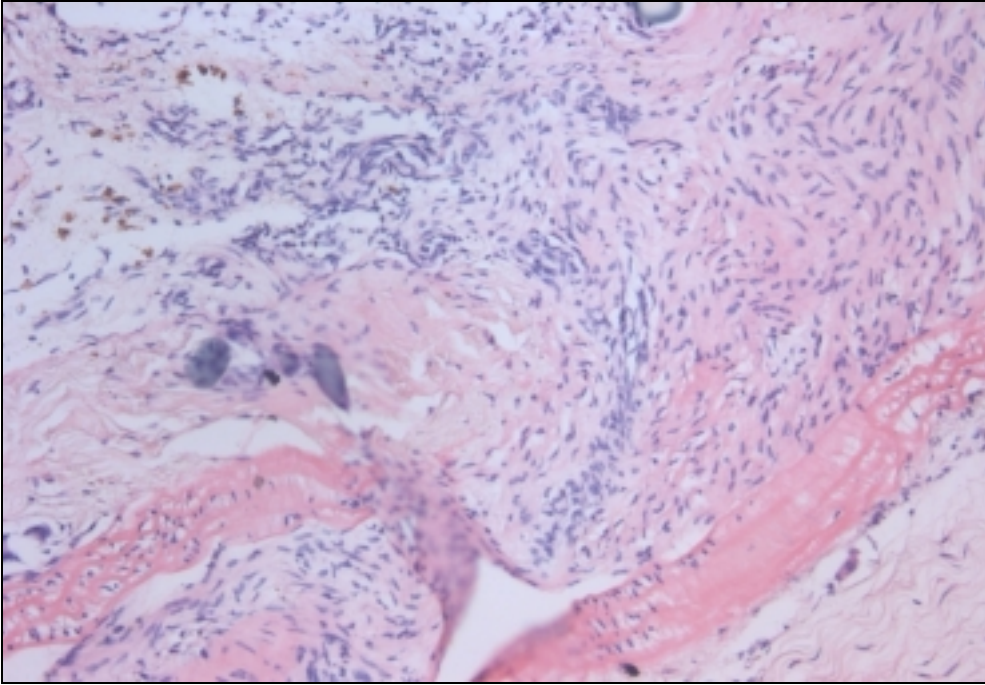
Şekil 3.32. Arter İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx40). Aynı örneğin daha büyük büyütmesinde kalınlaşmış subendotel tabakası (*), düz kas tabakası (ok) ve granülasyon dokusu (G) görülmektedir. Granülasyon dokusunda çok sayıda mononükleer hücre varlığı dikkati çekmektedir.

3.3.5 Ven İnterpozisyon Grubu

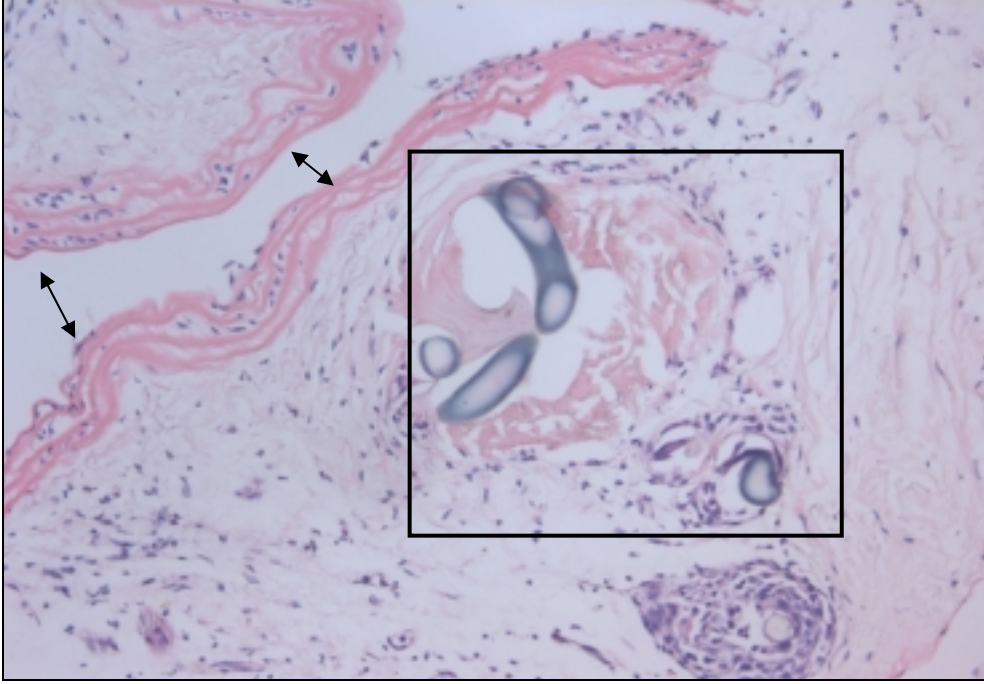
Bu grupta yer alan sıçanlarda 7 adet ven interpozisyon anastomozu gerçekleştirilmiş ve bu damar greftlerinin 3'ünde lümen açık olarak izlenmiştir. Lümeni kapalı olan damar örneklerinin bir kısmında, lümeneye doğru protrüzyon gösteren oldukça kalın granülasyon dokusu, bir kısmında ise organize olmaya başlamış trombüs formasyonu saptanmıştır. Hipertrofik granülasyon dokusu yer yer endotel hücreleri ile kaplanmıştır ancak düz kas hücreleri devamlılık göstermemektedir. Anastomoz hattından geçen kesitlerde yer yer hiyalin dejenerasyon tespit edilmiştir. Yine piknotik çekirdekli nekrotik hücrelerin varlığı dikkat çekmektedir (Şekil3.33, 34, 35, 36, 37).



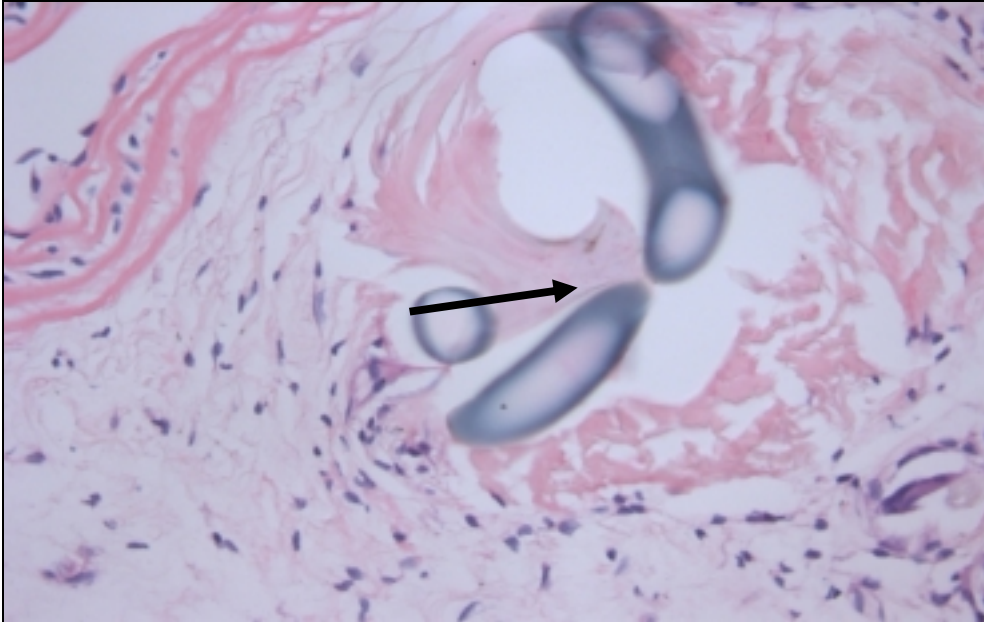
Şekil 3.33. Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx20). Ven interpozisyon grubuna ait lümeni tıkalı bir örnekte lümen içine doğru uzanmış granülasyon dokusu izlenmektedir (ok).



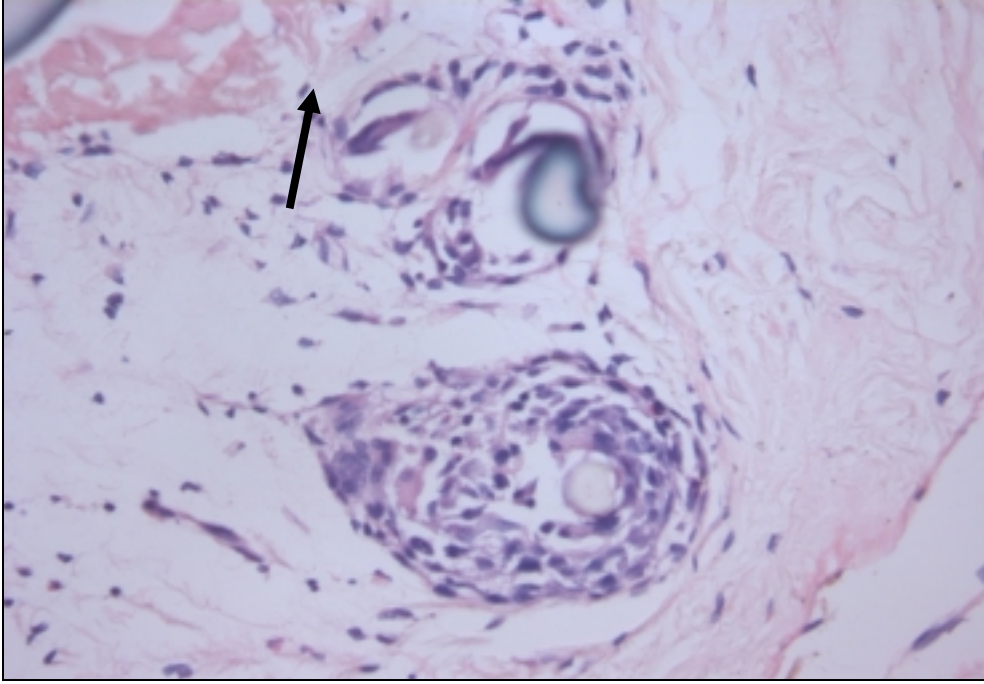
Şekil 3.34 Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEx20). Ven interpozisyon grubuna ait bir diğer örnekte lümen içinde organize olmaya başlamış trombüs formasyonu görülmektedir.



Şekil 3.35. Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEEx10). Ven interpozisyon grubuna ait bir başka örnekte anastomoz hattı komşuluğunda hyalin dejenerasyon izlenmektedir.



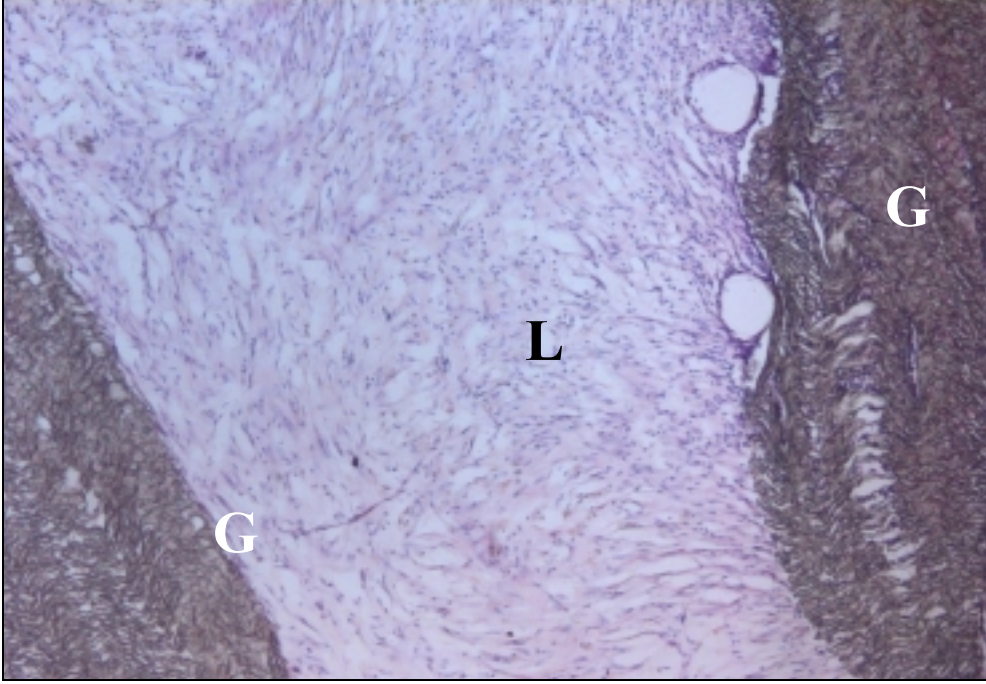
Şekil 3.36. Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEEx40). Anastomoz hattı komşuluğunda hiyalin dejenerasyon ve piknotik hücre infiltrasyonunun daha büyük büyütmedeki görüntüsü izlenmektedir (ok).



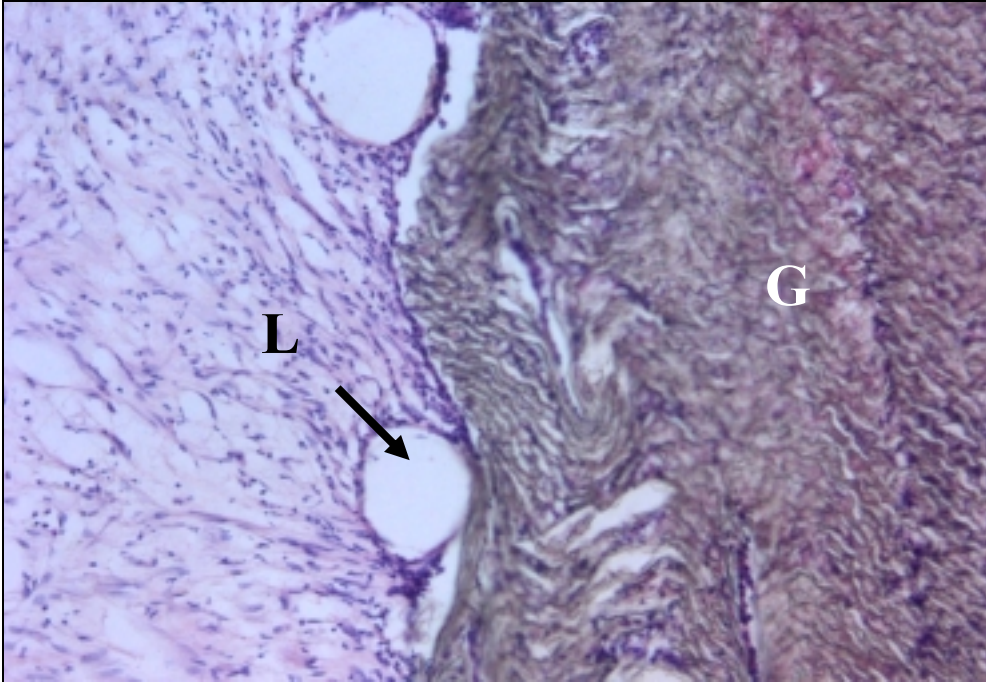
Şekil 3.37. Ven İnterpozisyon Grubu Damar Kesiti (HEX40). Aynı örneğe ait bir başka alanda piknotik hücreler ve hiyalin dejenerasyon (ok) gözlenmektedir.

3.3.6 Gorateks İnterpozisyon Grubu

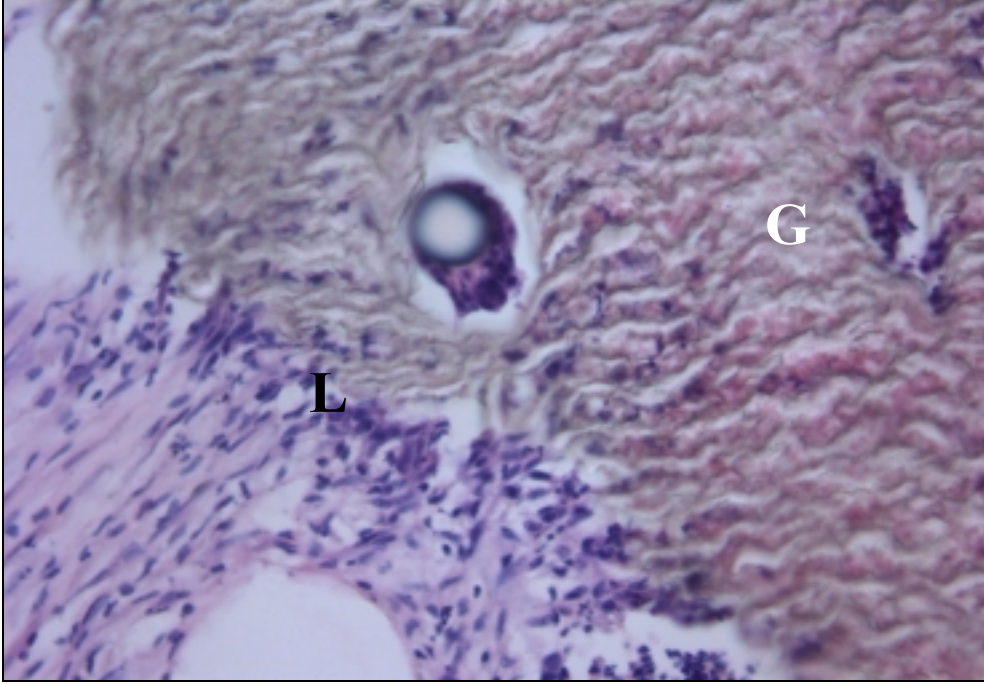
Gorateks grefti kullanılarak yapılan interpozisyon anastomozlarında lümenlerin fibrin ve hücreden zengin bir yapı ile dolu olduğu görülmektedir. Lümeni tıkayan bu materyalin büyük büyütmelelerde kollagen fibriller ve fibroblast benzeri hücrelerden oluştuğu gözlenmiştir. Bazı kesitlerde gorateks ile lümeni dolduran yapı arasında vakuoler oluşumlar dikkati çekmiştir. Damar lümenini dolduran yapıda özellikle gorateks içinde ve ona komşu alanda mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Anastamoz hattından geçen kesitlerde aktif fibroblastlarla birlikte nekrotik hücreler de gözlenmiştir (Şekil 3.38, 39, 40, 41, 42).



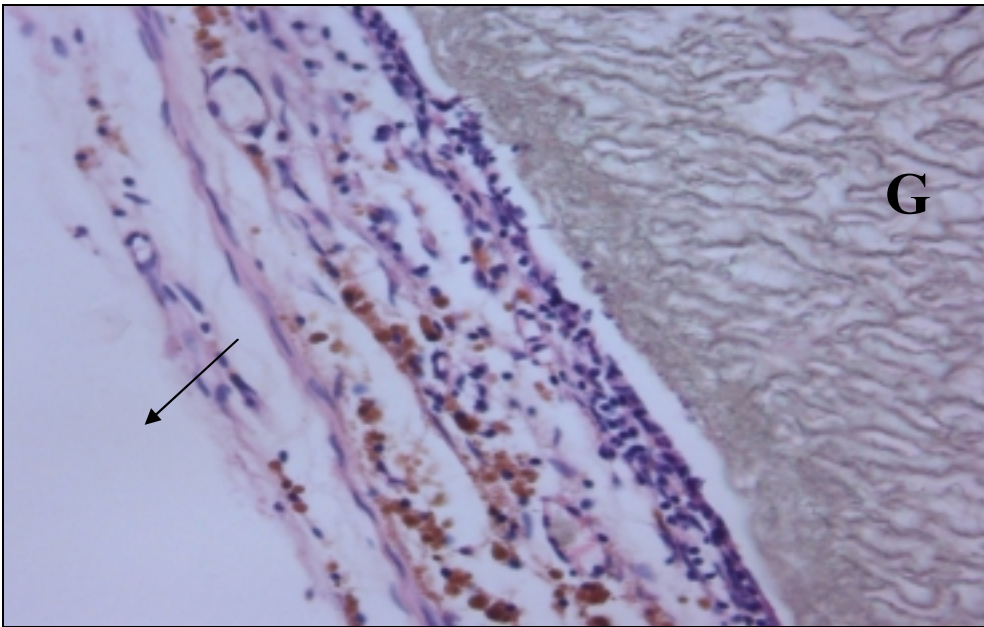
Şekil 3.38. Gorateks Greft Grubu Damar Kesiti (HEEx10). Lümenin iki yanında gorateks (G) ve lümen (L) içinde yoğun fibriler yapılanma izlenmektedir.



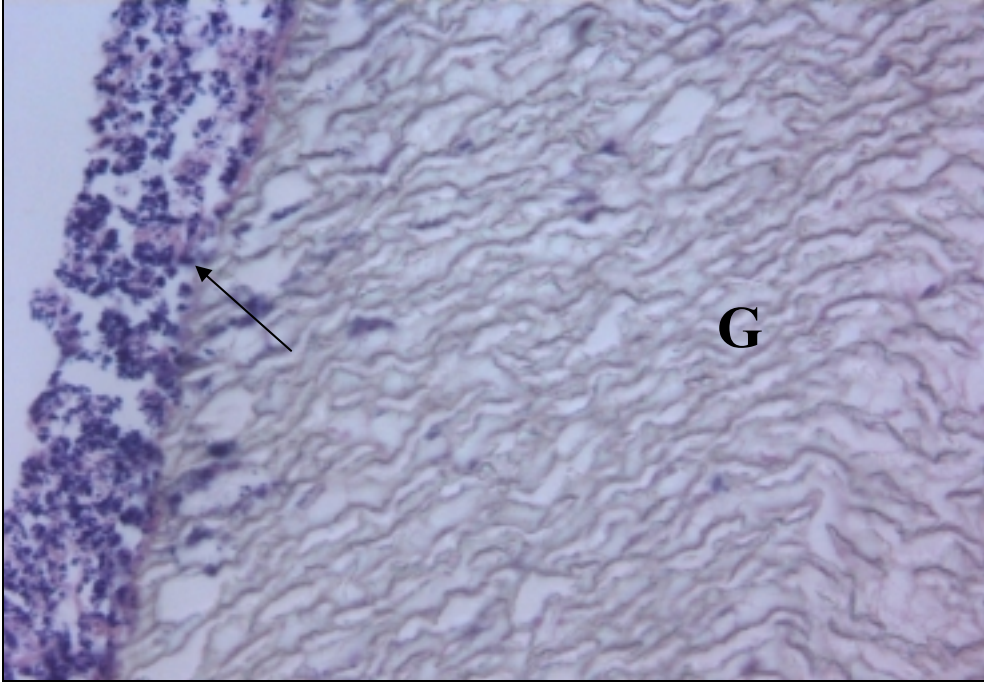
Şekil 3.39. Gorateks Greft Grubu Damar Kesiti (HEEx20). Aynı örneğin daha büyük büyütmesinde lümeni dolduran fibrin ve fibroblasttan zengin yapı ile gorateks arasında vakuolizasyon görülmektedir (ok).



Şekil 3.40. Gorateks Greft Grubu Damar Kesiti (HEx40). Gorateks grubuna ait bir başka örnekte infiltratif hücreler, lümeni dolduran oluşum ve gorateks materyali izlenmektedir.



Şekil 3.41 Gorateks Greft Grubu Damar Kesiti (HEx40). Goratekse komşu damar duvarında dejeneratif değişiklikler ve nekrotik hücreler izlenmiştir. Lümenin diğer kısmında greftin açık olduğu görülmektedir (ok).



Şekil 3.42. Gorateks Greft Grubu Damar Kesiti (HEEx40). Aynı greftin daha büyük büyütme görüntüsünde, gorateks (G) materyali komşuluğunda nekrotik hücre toplulukları izlenmektedir (ok).

4. VERİ ANALİZİ , İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER ve BULGULAR

İstatistik değerlendirme Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı desteği ile gerçekleştirilmiştir. İstatistik değerlendirmede SPSS Windows Release 15 yazılım paketi kullanılmıştır. Bu çalışmada gruplar arasındaki her bir nitel (sayımla belirtilen) farkları karşılaştırmak için Exact Ki-Kare Test ve Fisher's Exact Test (2 parametrelili değişkenler için), nicel (kalitatif) değişkenlerin lümen açıklığına olan etkilerini karşılaştırmak için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Lojistik Regresyon Analizi çoklu değişkenlerin bağımsız olarak lümen açıklığına olan etkilerini değerlendirmek için tercih edilmiştir.

Bu çalışmada sıçan üzerinde uygulanan deneysel bypass modelinde kullanılan damar greftleri karşılaştırılmıştır. Her bir grupta 7 adet, toplam 28 adet sıçan üzerinde deney gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmada Yer Alan Sıçanların Demografik Özellikleri

	Anastamoz Tipi	Ağırlık	Cins	Boyut(mm)	Lümen Açıklığı
1	Arter interpozisyon	160,00	Dişi	0.9	Var
2	Arter interpozisyon	150,00	Dişi	0.9	Yok
3	Arter interpozisyon	150,00	Dişi	0.9	Var
4	Arter interpozisyon	160,00	Dişi	1	Var
5	Arter interpozisyon	160,00	Dişi	1	Var
6	Arter interpozisyon	250,00	Erkek	1.1	Var
7	Arter interpozisyon	290,00	Erkek	1	Var
8	Gorateks anastamoz	350,00	Erkek	1.1	Var
9	Gorateks anastamoz	300,00	Erkek	1.1	Yok
10	Gorateks anastamoz	300,00	Erkek	0.9	Yok
11	Gorateks anastamoz	300,00	Erkek	1	Yok
12	Gorateks anastamoz	250,00	Dişi	1	Yok
13	Gorateks anastamoz	280,00	Erkek	1.1	Yok
14	Gorateks anastamoz	300,00	Erkek	1	Yok
15	Primer uçuca anastamoz	160,00	Dişi	0.9	Var
16	Primer uçuca anastamoz	150,00	Dişi	0.8	Var
17	Primer uçuca anastamoz	160,00	Dişi	0.8	Var
18	Primer uçuca anastamoz	210,00	Erkek	1	Var
19	Primer uçuca anastamoz	250,00	Erkek	1	Yok
20	Primer uçuca anastamoz	200,00	Erkek	1	Var
21	Primer uçuca anastamoz	210,00	Dişi	1	Var
22	Ven interpozisyon	200,00	Dişi	0.9	Var
23	Ven interpozisyon	200,00	Dişi	0.9	Yok
24	Ven interpozisyon	250,00	Erkek	1	Yok
25	Ven interpozisyon	300,00	Erkek	1.1	Var
26	Ven interpozisyon	300,00	Erkek	1	Yok
27	Ven interpozisyon	270,00	Erkek	1	Var
28	Ven interpozisyon	250,00	Erkek	1	Yok

Çalışmada kullanılan 28 sıçanın 12 tanesi dişi ve 16'sı erkek olup (Tablo 4.2) ağırlıkları 150 ile 350 gram arasında değişmektedir. Anastamoz yapılan 9 erkek (%56.2) ve 9 dişi (%75) sıçanda lümen açık olarak izlenmiştir. İstatistiksel olarak cinsiyetin lümen açıklığı üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır (Fisher's exact test $0,136 > 0,05$).

Tablo 4.2. Cinsiyetin Damar Lümeni Açıklığı İle İlişkisi. Anastamozların, erkek sıçanlarda %56.2 ve dişi sıçanlarda %75 açık olduğu görülmektedir. Cinsiyet ile anastamoz açıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Lümen Açıklığı	Erkek	Dişi	Toplam
Var	7 (%43.7)	9 (%75)	16 (%57.1)
Yok	9 (%56.3)	3 (%25))	12 (%42.9)
Toplam	16 (%100)	12 (%100)	28 (%100)

Fisher's Exact Test 0.136 > 0.05

Çalışmada yer alan sıçanların damar çapları 0.8 mm ile 1.1 mm arasında değişmektedir (ortalama 0.97 mm). Anastamoz tiplerine göre damar çaplarının dağılımına bakıldığında uçuca anastamoz yapılan grupta ortalama damar çapının 0.92 mm, arter interpozisyonda 0.97 mm, ven interpozisyon grubunda 0.98 mm ve Gorateks grubunda 1.02 mm olduğu görülmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Damar Çaplarının Anastamoz Tiplerine Göre Dağılımı. Gruplar arasında damar çapları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Damar boyutu	Referans Grup	İnterpozisyon Greft Grubu		
	Uç uca anast.	Arter inter.	Ven inter.	Gorateks greft
0.8 mm	2 (%28.5)	-	-	-
0.9 mm	1 (%14.2)	3(%42.9)	2 (%28.5)	1 (%14.2)
1.0 mm	4 (%57.3)	3(%42.9)	4 (%57.3)	3 (%42.9)
1.1 mm	-	1(%14.2)	1 (%14.2)	3 (%42.9)
Toplam	7 (%100)	7 (%100)	7 (%100)	7 (%100)

Pearson Ki-Kare 0,233 > 0.05

Tablo 4.4. Lümen Açıklığı Üzerinde Anastamoz Süresi ve Damar Boyutunun Etkisi. Non parametrik bir test olan Mann Whitney U Testi ile anastamoz süresinin ve damar çapının lümen açıklığı üzerine etkisi değerlendirilmiştir, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

	Lümen Açıklığı	Sayı	Ortalama Değer	Değerler Toplamı	Mann Whitney Test Exact. Sig.
Anastamoz süresi	Var	16	12,16	194,50	0.082 >0.05
	Yok	12	17,63	211,50	
	Toplam	28			
Boyut	Var	16	13,78	220,50	0.559 >0.05
	Yok	12	15,46	185,50	
	Toplam	28			

Sıçanların demografik özelliklerinden anastamoz süresi ve damar çapının lümen açıklığı üzerine etkisi non parametrik Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bu iki parametrenin lümen açıklığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (Mann Whitney testi exact sig >0.05) (Tablo 4.4).

Greft tiplerine göre lümen açık kalma oranına bakıldığında, % 85.7 ile arter interpozisyon grubunda lümen açık kalma oranının en yüksek olduğu görülmektedir. Tüm gruplar içerisinde Gorateks grubu en düşük (%28.6) orana sahiptir. Tüm anastamozların içerisinde 16 tanesinde (%57.1) lümen açık izlenmişken, geriye kalan 12 greftte (%42.9) lümenlerin kapalı olduğu görülmektedir. Anastamoz tiplerine göre lümen açıklık oranları istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (Person Ki-Kare exact sig. 0.04<0.05) (Tablo 4.5). Primer uç uca anastamoz yapılan grup ile karşılaştırıldığında arter interpozisyon grubu ile aynı açık kalma oranına sahip olduğu görülmektedir. Referans grupla birlikte değerlendirildiğinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Ki- Kare test 0.019 < 0.05).

Tablo 4.5. Lümen Açıklığının Anastamoz Tiplerine Göre Dağılımı. Greft tipleri karşılaştırıldığında, arter interpozisyon grubunda lümen açıklığı en yüksek orana sahiptir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Lümen Açıklığı	Referans Grup Primer Uç uca Anast.	İnterpozisyon Greft Grubu			Toplam
		Arter İnterpoz.	Ven İnterpoz.	Gorateks Greft	
Var	6 (%85.7)	6 (%85.7)	3 (%42.9)	1 (%28.6)	16(%57.1)
Yok	1 (%14.3)	1 (%14.3)	4 (%57.1)	6 (%71.4)	12 (%42.9)
Toplam	7 (%100)	7 (%100)	7 (%100)	7 (%100)	28 (%100)

Pearson Ki-Kare exact sig. 0.04 < 0.05

Histolojik bulgular aşağıdaki parametreler doğrultusunda yarı kantitatif olarak skorlanmıştır [4]. Damar duvarında izlenen histolojik değişikliklerin, lümen açıklığı üzerine etkileri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Damarı tıkayan fibrin ve\veya trombüsün lümen açıklığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Fibrin\trombüs olmayan 12 sıçanın 11'inde lümenler kapalı olarak gözlenirken, %10'dan fazla trombüs olan olguların %88.9'unda (8\9) lümen kapalı bulunmuştur. İstatistiksel olarak fibrin trombüs varlığının lümen açıklığı üzerindeki etkisi çok yüksek düzeyde anlamlı bulunmuş ve fibrin\ trombüs oranı artıkça lümen açıklığının azaldığı izlenmiştir (Pearson Ki- Kare test 0.01<0.05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Fibrin\ Trombüs İle Lümen Açıklığı Arasındaki İlişki. Lümen içi fibrin\ trombüs oranında artma ile lümen açıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Fibrin \Trombüs	Lümen Açık	Lümen Kapalı	Toplam
Yok	11 (%91.6)	1 (%8.4)	12 (%100)
Fibrin var, tunika intimaya bağlı	3 (%50)	3 (%50)	6 (%100)
% 5'den az tıkayan trombüs	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)
%10' dan fazla tıkayan trombüs	1 (%11.1)	8 (%88.9)	9 (%100)
Toplam	16 (%57.1)	12 (%42.9)	28 (%100)

Pearson Ki-Kare 0.01<0.05

Değerlendirilen ikinci histolojik parametre, damar tunica media kısmında gözlenen değişikliklerin lümen açıklığı üzerine olan etkileridir (Tablo 4.7). Hafif dereceli tunica media hasarı izlenen damarlarda lümen açıklığının en yüksek düzeyde olduğu (%100) görülmüş, ağır hasar görülen grupta ise hiç lümen açıklığı görülmemiştir (%0). İstatistiksel olarak aradaki fark anlamlı bulunmuştur (Pearson Ki-Kare test $0.01 < 0.05$). Burada dikkat çekici bir bulgu, tunica media hasarı bulunmayan bir sıçanda damar lümeninin kapalı olmasıdır. Bu durum tek başına tunica media hasarının anastamozun açıklığını belirleyen bir faktör olmadığını telkin etmektedir.

Tablo 4.7. Tunica Media Hasarının Lümen Açıklığı Üzerindeki Etkisi. Histolojik bir parametre olan damar duvarı tunica mediada hasar derecesi lümen açıklığı ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Ancak tunica media hasarı olmayan bir anastamoz bölgesinde lümenin kapalı olduğu gözlenmiştir.

Tunica Media Hasar Derecesi	Lümen Açık	Lümen Kapalı	Toplam
Tunica media hasarı yok	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)
Hafif derecede hasar	11 (% 100)	0 (% 0)	11 (%100)
Orta dereceli hasar	3 (% 27.2)	8 (%72.8)	11 (%100)
Ağır hasar	1(% 25)	3 (% 75)	4 (%100)
Toplam	16 (%57.1)	12 (%42.9)	28 (%100)

Pearson Ki-Kare $0.01 < 0.05$

Değerlendirilen üçüncü histolojik parametre damar duvarında inflamasyon derecesi ve yabancı cisim granülatöz reaksiyonu olup, lümen açıklığı arasındaki ilişki sorgulanmıştır (Tablo 4.8). Hafif inflamasyon olan sıçanların %100'ünde lümen açıklığının korunduğu gözlenirken, ağır inflamasyon olan 3 olgunun hepsinde (%100) lümenin kapalı olduğu gözlenmiştir. Lümen açıklığı ile inflamasyon derecesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Ki –Kare test $0.001 < 0.05$).

Tablo 4.8. İnflamasyon Derecesinin Lümen Açıklığı Üzerindeki Etkisi. Histolojik parametre olan damar duvarındaki inflamasyon derecesi istatistiksel olarak lümen açıklığı ile ilişkili bulunmuştur.

İnflamasyon derecesi	Lümen açık	Lümen kapalı	Toplam
Hafif lokal inf.	10 (%100)	0 (%0)	10 (%100)
Orta dereceli, tunica media tabakaya kadar	6(%40)	9 (%60)	15 (%100)
Ağır şiddetli, adventisyaya kadar	0 (%0)	3 (%100)	3 (%100)
Toplam	16 (%57.1)	10 (%42.9)	28 (%100)

Pearson Ki-Kare 0.001 <0.05

İstatistiksel değerlendirme esnasında lümen açıklığı üzerinde hangi faktörlerin önemli rol oynadığını belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Fibrin\trombüs formasyonundaki artışın lümenin kapanma riskini önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur (Lojistik regresyon analizi $p= 0.04 < 0.05$).

Sonuçlar içerisinde önemi bulgulardan bir diğeri de radyolojik olarak incelenen 28 sıçanda radyolojik ve histolojik lümen açıklığı arasındaki korelasyondur. Histolojik olarak lümeni açık izlenen 16 olgunun, 13'ünde (%81.2) radyolojik olarak bu durum teyid edilebilirken, kalan 3'ünde (%18.8) kontrast madde ile dolum izlenmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Radyolojik Olarak Lümen Açıklığının Değerlendirilmesi. Histolojik olarak lümeni açık izlenen 3 olguda radyolojik olarak akım tespit edilmemiştir.

Radyoloji olarak lümen açıklığı	Histolojik olarak Lümen Açık	Histolojik olarak Lümen Kapalı	Toplam
Lümen açık	13 (%81.2)	0 (%0)	13 (%46.4)
Lümen kapalı	3(%18.8)	12 (%100)	15 (%53.6)
Toplam	16 (%100)	12 (%100)	28 (%100)

5. TARTIŞMA

Serebral revaskülarizasyon bazı serebrovasküler olaylarda, kafa kaidesini tutan neoplastik lezyonlarda, anevrizmalar gibi beyin damar hastalıklarında, gelişimsel damarsal patolojilerde serebral iskeminin önlenmesi veya restorasyonu amacıyla uygulanan tedavi seçeneğidir.

Revaskülarizasyon cerrahisinde karşılaşılan en önemli sorun greft tıkanmasıdır. Greft tıkanması gerek yanlış greft tercihi, gerek uygun greftin bulunamaması, gerekse anatomik ya da teknik nedenlerle ortaya çıkan durumlardır. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda greft tıkanmasında cinsiyetin, intrakranyal vasküler alanın, altta yatan serebrovasküler hastalığın ve cerrahi öncesi belirlenen risk faktörlerinin (sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus) kesin bir etkisi gösterilememiştir [20].

Greft tıkanmaları nedenleri temel olarak 2 grupta incelenebilir;

a. Greft ile ilişkili sebebler

- Endotel hasarı (hidrostatik gerilme, cerrahi manipulasyon, klemp stenozu ile)
- Akım türbülansı ya da yavaş akım (küçük damar, greft üzerinde bası [ödem, hematom], venöz kapakçıklar, yan dallar)

b. Anastamoz ile ilişkili sebebler

- Akım türbülansı ya da tıkanması (alıcı ile greft uyumsuzluğu, greft rotasyonu, ek hemostatik suture atılması, intima tabakasında ayrılma)
- Alıcı damar kaynaklı (küçük çaplı alıcı damar, alıcı damarda ateroskleroz, azalmış ekstra- intrakranyal gradiyent)

Bu çalışmada ortalama olarak 1.0 mm'lik sıçan karotis arterleri üzerinde farklı greft tipleri, revaskülarizasyon cerrahisinde en uygun greft tipini belirlemek ve

Gorateks (ePTFE) greftinin bypass cerrahisinde kullanılabilirliğini araştırmak için uygulanmıştır.

Bu çalışmada kullanılan Gorateks interpozisyonel greft çapları yaklaşık 2 mm ölçülmüştür. Damar apı ile Gorateks greft arasındaki boyut farklılıkları alıcı damar lümenlerinin balık ağızı (fish mouth) tekniğı ile giderilmiştir [7]. Bu tür greftlerde genel yaklaşım damar boyutundan daha büyük bir greft kullanılması yönünde olmaktadır. Bunun nedeni alıcı damar lümenin ihtiyaca paralel olarak genişleyebilmesi ancak prostetik greftlerin aynı boyutta kalması ve segmental daralmaya neden olabilmesidir. Büyük çaplı prostetik greft kullanımında ise gerçek lümen ile greft lümeni arasında gelişen türbülant akımın fibrin ve trombüs oluşumuna neden olabilmesi önemli bir dezavantajdır [8, 14]. Bu alışmada, Gorateks greft ile anastomoz yapılan damar lümenlerinde, fibrin ve hücreden zengin bir yapının greft lümenini doldurduğı gözlenmiştir. Bu oluşum, temelde kollajen fibriller ve fibroblast benzeri hücrelerden oluşmaktadır. Gorateks greftinin porlu yapısı nedeniyle greft duvarında mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Greftlerin histolojik incelemeleri, anastomoz işlemini takiben greft içerisinde aktif bir inflamatuvar ve hemodinamik sürecin gerçekleştiğinin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu sürecin kullanılan prostetik greftin kendine has özellikleri, alıcı damar ile greft arasındaki çap uyumsuzluğu ve cerrahi teknik ile tetiklenmiş olabileceğı düşünölmüştür. Fizyolojik olarak Gorateks greftlerin kapiller damar ve neointima tabakası gelişimine zemin hazırladığı, anastomoz sürecini takiben greft lümeninin fibrin bir doku ile kaplandığı düşünölmektedir [12]. Takip eden süreçte alıcı damar lümeninden kaynaklanan neointima tabakasının bahsedilen fibrin tabakasının üzerini kaplaması ile interpozisyonel greftin açık kalması beklenmektedir. Ancak bu gelişim içerisinde basamakların daha agresif seyretmesi ve greftin trombojenik özellikleri Gorateks greftlerde izlenen düşük (%28.6) lümen açıklığına neden olabilmektedir. Watanebe ve ark. 40 sıçan üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada 1.5 mm'lik iç çapı olan greftleri tavşan femoral arterlerine yerleştirmiştir. Neointimal tabaka gelişiminin alıcı damar anastomoz bölgesinden başladığı gösterilmiştir [24]. Deneysel prostetik mikrovasküler anastomoz çalışmalarında lümenin açık kalma oranları farklılıklar gösterebilmektedir. Cuadros ve arkadaşlarının bildirdikleri çalışmalarında sıçan

karotis arterinde uygulanan Gorateks greftleri ile %100'lük açık kalma oranı sağlamışlardır. Bu çalışmada greft lümen açıklığı ile steril cerrahi koşullar arasında belirgin ilişki olduğu bildirilmektedir (steril şartlarda %100'e karşı % 5 lümen açık kalma oranı). Lümenleri kapalı olarak izlenen tüm greftlerde enfeksiyon bulgularının saptandığı ifade edilmektedir [6]. Bu çalışmada lümen içinde ve greft duvarında gözlenen hücre infiltrasyonu ve greft açıklığında izlenen düşük oranlar bu gözlemleri desteklenmektedir. Barry ve ark. gorateks greftlerinde lümen açık kalmasında heparinin etkisini sorgulamışlardır. Bu çalışmada heparinsiz ve farklı dozlarda heparin uygulamalarının sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda heparin almayan gruptaki tüm greftlerin ilk 24 saatte tıkanıp izlenmiştir. Düşük doz heparin alan grupta ise 3. gün sonrasında açık greft izlenmemiştir. Yüksek doz heparin alan grupta ise postoperatif 40. günde 10 sıçandan 5'i ve 11 sıçandan 4'ünde greftin açık kaldığı bildirilmiştir [2]. Bunlardan bağımsız olarak nöroşirurji literatüründe vertebral arter ile karotis arasında geniş çaplı Gorateks grefti ile bypass yapıldığı ve başarılı sonuçlar elde edildiği de bildirilmiştir [5]. Bu çalışmada, Gorateks greftlerinde alıcı damar ile çap uyumsuzluğu gibi parametrelerin etkilediği hemodinamik faktörler ile greftin trombojenik etkisinin tetiklediği ve muhtemelen optimal sağlanamayan sterilité koşullarının katkı yaptığı inflamatuvar sürecin Gorateks greftlerinde gözlenen düşük lümen açık kalma oranlarına etki ettiği düşünülmektedir.

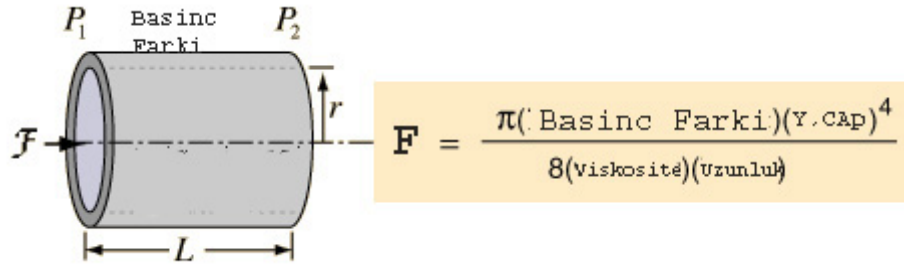
Arteriyal interpozisyon greftlerinde genel olarak lümen açıklığı tüm gruplar içerisinde en yüksek oranda izlenmiştir (%85.7). Anastamoz hattı üzerinde endotel devamlılığının sağlandığı, yer yer birçok kapiller damar oluşumlarının geliştiği gözlenmiştir. Ancak subendotel tabakasında özellikle lümeni kapalı olan greftte kalınlaşmanın olduğu tespit edilmiştir. Arteriyal interpozisyon greftlerinde sağlanan yüksek açık kalma oranlarının, arteriyal greftlerin uygulandıkları damar grefti ile gerek çap, gerek duvar yapısı açısından uyum göstermeleri, cerrahi açıdan manipulasyon kolaylığı göstermeleri, işlem sonrası torsiyon ve deformasyona dirençli olmaları gibi nedenlerle açıklanabileceği düşünülmektedir [3,18]. Arteriyal interpozisyon greftleri ile bu çalışmada referans karşılaştırma grubu olarak kullanılan ve insanda uygulanan tek anastamozlu bypass girişimlerini temsil eden, primer uç uca anastamoz grubunda da aynı lümen açık kalma oranları tespit edilmiştir. Bu arteriyal anastamozların greft uzunluğunun ve damar greftinin hazırlanması

sırasındaki etmenlerin lümen açık kalması sürecinde direk olarak etkili olmadıklarını düşündürmektedir. Venöz interpozisyonel greftlerde ise ven duvarının ince olması, arter duvarı ile karşılaştırıldığında musküler tabakasının ince olması, kapakçık içermesi (ekstremitte damarları için), yüksek akımlı ve basınçlı bir sisteme entegre edilmeleri nedeniyle, teknik açıdan arter greftlerine göre dezavantaja sahiptir [2,15]. Damarın elde edilmesi, hazırlanması ve anastomoz işlemi esnasında oluşacak endotel hasarı arteryal greftlere nazaran lümen açık kalma oranlarının daha düşük olması ile ilişkili olabilmektedir [16]. Bu çalışmada da özellikle kapalı izlenen damar lümenlerinde, anastomoz sahalarından lümeneye doğru protrüzyon gösteren oldukça kalın granülasyon dokusu, bir kısmında ise organize olmaya başlamış trombüs görülmüştür. Bu çalışmada % 42 sıklıkta venöz interpozisyon greft lümenleri açık izlenmektedir. İşlem esnasında gelişen endotel hasarı ile akım türbülansının erken dönem tıkanmalardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Venöz greftlerin açık kalmasının öncelikle yüksek akım hızlı sistemlere uygulanması ile sağlanılabileceği düşünülmektedir. Literatürde bildirilen vakalarda akım hızının 50 ml\ dk olduğu olgularda %36 lümen tıkanıklığı izlenirken, 50 -200 ml\ dk akım hızı bulunan damarlarda %13 lümen tıkanıklığı bildirilmiştir. Ayrıca ven greftlerinin büyük damar anastomozlarında uygulanmasının greft açık kalma oranları üzerine etken faktörlerden birisi olduğu, özellikle 6 mm'den daha küçük damar çapındaki greftlerde lümen tıkanmasının daha fazla olacağı bildirilmektedir [22].

Deneysel revaskülarizasyon modellerinde greftlerin erken dönemde tıkanmaları vazospazm ve fibrin tıkaçlar ile ilişkilendirilmektedir. Geç greft tıkanmalarında ise endotel hasarı, intimal hiperplazi, damar medial duvar hasarı, anastomoz noktasında fibrozis ve ateroskleroz suçlanmaktadır. Erken ya da geç dönemde olan lümen tıkanmalarının teknik ve akım ile ilişkili faktörlerle şekillendiği düşünülmektedir. Teknik faktörler içerisinde her iki duvarın birlikte dikilmesi, endotel hasarı, damar lümenlerinin karşılıklı gelmemesi, sütür hattında gerilim, damarda burkulma sayılmaktadır. Akıma ilişkin faktörler arasında yeterli akımın olmaması, türbülans, spazm, enfeksiyonlar, pıhtılaşma bozuklukları sayılmaktadır [3,14,16,17].

Bu çalışmada diğer çalışmalarda gösterildiğinden farklı olarak damar boyutunun lümen tıkanması ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak çalışılan sıçanların damar çapı ortalama 0.97 mm dir. Bu genel olarak

beklenilenden farklıdır. Poiseuille kanununa göre (Şekil 5.1) tübüler bir sistemden geçen akım iki uç arasındaki basınç farkı ve yarı çap ile doğru orantılı olarak artmakta, ancak akışkanın viskozitesi ve uzunluğu ile ters orantılı azalmaktadır. Bu çalışmada referans grubu olan primer uç uca anastamoz ve arter interpozisyon greft anastamoz gruplarında lümen açık kalma oranları, ven interpozisyon ve Gorateks greft anastamoz grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Yukarıda lümen açık kalma hızını belirleyen faktörler olarak akım hızları, damar genişliği ve greft uzunluğundan, ayrıca damarlar arasında çap uygunluğunun etkilediği belirtilmektedir. Bu kanuna göre; arteriyel sistemdeki çap uygunluğunun basınç farkları üzerine etkisi ile arteriyel greftlerde hasarın minimal olması ve fibrin\trombüs gelişmesinin engellenmesi dolayısıyla geniş lümen çapının sağlanarak yüksek lümen açık kalma oranlarına ulaşıldığı düşünülmektedir. Ancak greft uzunluğunun bu çalışmada lümen açık kalma oranlarını istatistiksel fark ortaya çıkartacak kadar etkilemediği düşünülmektedir çünkü primer uç uca anastamoz grubu ile arteriyel interpozisyon grubu arasında fark tespit edilmemiştir.



Şekil 5.1. Poiseuille Kanunu. Tübüler sistemden geçen sıvı akımı iki uç arasındaki basınç farkı ve yarı çap ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Yapılan histolojik incelemelerde damar lümeninde fibrin\trombüs olmayan 12 sıçanın 11'inde lümenler açık olarak gözlenmiş, %10'dan fazla trombüs olan olgularda ise %88.9 oranında lümen kapalı bulunmuştur. Hafif dereceli tunica media hasarı ve hafif derecede inflamasyon olan olgularda greft lümen açıklığının en yüksek düzeyde olduğu (%100) bulunmuştur. İstatistiksel olarak lümen içerisinde fibrin\ trombüs varlığı ile damar tunica media duvar hasarının ve inflamasyon derecesinin lümen açıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular Poiseuille kanunu ile açıklanabilmektedir. Gerek venöz interpozisyon grubunda gerekse Gorateks greft grubunda yukarıdaki histolojik parametrelerin etkisi ile damar lümenlerinde daralmalar meydana gelmektedir. Formülde lümen yarı çapının akım

hızlarına olan etkisi 4. kuvvetten etkili göstermektedir. Bu bulgular ile damar lümeninde % 10'dan fazla fibrin\ trombüs olan olgularda %88.9 oranında lümenin kapalı görülmesi, bu bulguya ek olarak tunica media hasarı ve inflamasyon düzeyinde artış ile damar duvarında kalınlaşmanın lümen tıkanması üzerindeki etkileri akım hızlarının, lümen açıklığı için gerekli düzeyin altında kalmasına neden olduğunu telkin etmektedir. Bu bulgular ışığında, gerek damar lümeninde gerekse de damar duvarında ortaya çıkan süreçlerin greft lümen açıklığını etkilediği düşünülmektedir. Ancak lümeni tıkalı izlenen bazı damar greftlerinde fibrin miktarının %10'dan az olması, bir sıçanda tunica media hasarı olmamasına karşın lümenin tıkalı olması, türbülans gibi bazı başka faktörlerinde etkili olduğunu telkin etmektedir. Gelişen süreçlerin greft hemodinamisini etkileyerek birbirini tetikleyen mekanizmalara sebebiyet vermesi olası bulunmuştur. Gelişen inflamasyon ve tunica media hasarının fibrin\ trombüs oluşumunu hızlandırdığı ve bunun neden olduğu lümen içi türbülant akımın gerek damar duvarında hasarı gerekse fibrin\ trombüs oluşumunu tetiklemesi söz konusu olabilir. Özellikle Gorateks greftlerde ileri derecede inflamasyon, vakuol oluşumuna ve hücre infiltrasyonuna (porlu yapısı nedeni ile gerek damar duvarında gerekse lümen içerisinde) neden olmuş, çap farkı nedeni ile gelişen türbülant akım ise bu sürece katkıda bulunmuş olabilir. Literatürde greft tıkanmalarını önlemeye yönelik olarak alıcı damarın Gorateks greft içine çekilmesi [24] ve Gorateks grefti hirudin\ iloprost ile kaplama gibi metodlar denenmiş ve daha yüksek lümen açıklığı oranları sağlandığı bildirilmiştir [13].

Son olarak, bu çalışmada anastomoz gruplarının histolojik değerlendirilmesi yanısıra radyolojik olarak ta lümen açıklığı değerlendirilmiştir. Histolojik olarak lümeni açık izlenen 16 sıçanın 13'ünde (%81.2) radyolojik olarak dolaşım gösterilebilmiştir. Ancak 3 sıçanda (%18.8) radyolojik olarak lümen kapalı olarak izlenmiştir. Histolojik olarak lümeni tıkalı olan 12 sıçanın tamamında radyolojik olarak lümenler kapalı izlenmiştir. Bu farklılığa sadece kontrast maddenin damar içi uygulamasındaki yetersizlik ve\veya damarda meydana gelen vazospazm neden olabilir.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışma sonunda lümen açık kalma oranı yönünden en başarılı greftlerin arter grefti olduğu, ven greftlerinde göreceli bir lümen açıklığı elde edilebildiği saptanmıştır. Gorateks materyali kullanılarak yapılan anastamozlardaki çok yüksek tıkanma oranı, Gorateks ya da benzeri sentetik materyallerin bu kadar ince kalibrasyonlu damarlarda ve sürekli antikoagülasyon sağlanmayan ortamlarda başarılı olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Acland RD. Microsurgery: Practice Manual. The C.V. Mosby Company, St. Louise, 1980 sayfa 39
2. Barry KJ, Scott RM, Keough EM. Heparin and Small Caliber Polytetrafluoroethylene Grafts in the Carotid Arteries of Rats. J Microsurg 3(2):72-76,1981
3. Bilgi SS, Topalan M, IP WY, Chow SP. Effect of Torsion on Microvenous Anastomotic Patency in a Rat Model and Early Thrombolytic Phenomenon. Microsurgery 23: 381-386, 2003.
4. Carroll PB, Defaria W, Gandia C, Berho M, Misiakos E, Zekis AGT. Testing of a New Prototype Surgical Stapler That Automates The Rollover Sleeve Technique for Venous Anastomoses. Biol. Res. V39, n:3 461-469, Santiago 2006.
5. Cavanaugh DA, Story JL, Brown WE, Ansell LV, Skerhut HEI. Polytetrafluoroethylene Interposition Grafts in Vertebral to Carotid Artery Transposition. A long term follow-up study. J Neurosurgery 70:212-215,1989
6. Cuadros CL. One Hundred Percent Patency of One Millimeter Polytetrafluoroethylene (gore-tex) Grafts in Carotid Arteries of Rats. Microsurgery 5(1) :1-11, 1984
7. Çakır B, Akan M, Aköz T. Mikrovasküler Anastamozlarda Çap Uyumsuzluğunu Giderme Yöntemleri. Acta Orthop Traumatol Turc 37(5): 379-385, 2003
8. Dobrin PB, Mirande R, Kang S, Dong QS, Mrkvicka R. Mechanics of End to End Artery to PTFE Graft Anastomoses. Ann Vasc Surg 12: 317-323, 1998.
9. The EC\IC Bypass Study Group: Failure of Extracranial- intracranial Arterial Bypass to Reduce the Risk of Ischemic Stroke: Results of an International Randomized Trial. N Engl J Med 313:1191-1200, 1985
10. Friedman JA, Piepgras D. Current Neurosurgical Indications for Saphenous Vein Graft By pass. Neurosurgical Focus 14(3):1-3, 2003

11. Greenberg BM, Masem M, Wan YX, Rubin P, May JW. Efficacy of Intraarterial Heparin in Maintaining Microvascular Patency: An Experimental Model. *Plastic And Reconstructive Surgery* 87 (5); 933-940, 1991
12. Hayashi F, Okuda Y, Nakata M, Natori K. Development of a Small-Diameter Expanded Polytetrafluoroethylene Vascular Graft. *Sei Technical Review* 55: 83-88, 2003
13. Heise M, Schmidmaier G, Husmann I, Heidenhain C, Schmidt J, Neuhaus P, Settmacher U. PEG- Hirudin\iloprost Coating of Small Diameter ePTFE Grafts Effectively Prevents Pseudointima and Intimal Hyperplasia Development. *Eur J Vasc Surg* 32:418-424, 2006
14. Kim YH, Chandran KB, Bower TJ, Corson JD. Flow Dynamics Across End-to- End Vascular Bypass Graft Anastomoses. *Annals Of Biomedical Engineering* 21(4);311-320, 1993
15. Kohler TR, Kirkman TR, Gordon D, Clowes AW. Mechanism of Long Term Degeneration of Arterialized Vein Grafts. *The American Journal of Surgery* 160:257-261, 1990.
16. Krapohl BD, Reichert B, Machens HG, Mailander P. Impact of Poor Microsurgical Suture Technique on Tissue Perfusion in a Rat Model. *Microsurgery* 23: 141-146, 2003
17. Loth F, Jones SA, Giddens DP, Bassiouny HS, Glagov S, Zarins CK. Measurement of The Velocity And Wall Shear Inside a PTFE Vascular Graft Model Under steady Flow Conditions. *Journal of Biomechanical Engineering*: 119(2); 187-194, 1997
18. Manabe S, Sunamori M. Radial Artery Graft for Coronary Artery Bypass Surgery: Biological Characteristics and Clinical outcome. *J Card Surg* 21:102-114, 2006
19. Martin NA, Kureshi I, Coiteiro D. Revascularization Techniques For Complex Aneurysms And Skull Base Tumors. Youmans 'Neurological Surgery' (Winn HR (2004), 5 th Edition. Elsevier Inc.)
20. Regli L, Piegras DG, Hansen KK. Late Patency of Long Saphenous Vein Bypass Graft to The Anterior And Posterior Cerebral Circulation. *J Neurosurg* 83(5): 806-811, 1995

21. Risteski PS, Akbulut B, Moritz A, Aybek T. The Radial Artery as a Conduit for Coronary Artery Bypass Grafting: Review of Current Knowledge - Review . *Anadolu Kardiyol Derg.* 6: 153-62, 2006
22. Shuhaiber JH, Evans AE, Massad MG, Geha AS. Mechanism and Future Directions for Prevention of Vein Graft Failure in Coronary Bypass Surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic surgery.* 22:387-396, 2002
23. Tummala RP, Chu R, Nussbaum ES. Extracranial – Intracranial Bypass for Symptomatic Occlusive Cerebrovascular Disease not Amendable to Carotid Endarterectomy. *Neurological Focus* 14(3): Article 8; 1-4, 2003
24. Watanebe K. Microarterial Prosthesis of Expanded Polytetrafluoroethylene. *J Microsurg* 2(1):11-21, 1980
25. Yaşargil MG. Anastomosis Between The Superficial Temporal Artery and a Branch of The Middle Cerebral Artery. Yaşargil MG(ed). *Microsurgery Applied to Neurosurgery.* Stuttgart, George Thieme Verlag. Sayfa 105-115, 1968.
26. Yonekawa Y, Frick R, Roth P, Taub E, Imhof HG. Laboratory Training in Microsurgical Techniques And Microvascular Anastomosis. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2(3): 149- 158, 1999