



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA KAPSÜL OLUŞUMU YARDIMIYLA DAMAR ELDE

EDİLMESİ

DENEYSEL ÇALIŞMA

DR. ÖMER SARAÇ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA KAPSÜL OLUŞUMU YARDIMIYLA DAMAR ELDE

EDİLMESİ

DENEYSEL ÇALIŞMA

DR. ÖMER SARAÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR MEHMET NURİ ÜMİT BAYRAMIÇLI

İSTANBUL 2025

ÖNSÖZ

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi eğitimim boyunca, üstün bilgi ve becerilerinin yanı sıra, tecrübelerinden büyük kazançlar sağladığım ve yetişmemde sonsuz emekleri olan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Mehmet Bayramiçli'ye ve emekli öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Özhan Çelebiler'e, Sn. Prof. Dr. Erdem Tezel'e, Sn. Prof. Dr. Bülent Saçak'a, Sn. Doç Dr. Nihal Durmuş Kocaaslan'a, Sn. Doç. Dr. Zeynep Deniz Akdeniz Doğan'a, Sn. Doç.Dr. Dağhan Dağdelen'e, Sn. Doç.Dr. Ahmet Hamdi Sakarya'ya ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Güray'a teşekkürü borç bilirim.

Cerrahi sanatının inceliklerini her daim benimle paylaşarak, mesleki olarak gelişmemde büyük rolü olan, asistanlığım süresince benden destek, birikim ve hoşgörülerini hiçbir zaman esirgemeyen, sayın tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Bayramiçli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin deney sonuçlarının değerlendirilmesindeki yardımları için Prof.Dr.Feriha Ercan'a, Dr.Nur Özkeçeci'ye, Prof.Dr. Betül Yılmaz'a, Dr. Öğr. Üyesi Ali Şahin'e teşekkür ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ömer Saraç



TEŞEKKÜR

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından “Sıçanlarda kapsül oluşumu yardımıyla damar elde edilmesi” başlıklı ve 11313 numaralı proje ile desteklenmiştir. Bilimsel araştırmamıza desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dr. Ömer Saraç



İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ.....	I
TABLO LİSTESİ.....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	III
GRAFİK LİSTESİ.....	VI
1.ÖZET.....	1
2.SUMMARY.....	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4.GENEL BİLGİLER.....	9
4.1. KAPSÜL FİZYOLOJİSİ VE KLİNİĞE YANSIMALARI.....	9
4.2. VASKÜLER HİSTOLOJİ.....	15
4.3. VASKÜLER GREFTLER.....	18
4.3.1. OTOGREFT, ALLOGREFT VE KSENOGREFTLER.....	18
4.3.2. SENTETİK GREFTLER.....	19
4.4. ENDOTEL HÜCRE TOHUMLAMA	21
4.5. HYALURONİK ASİT JEL VE EKSOZOM.....	23
4.6. DENEY HAYVANLARINDA KAPSÜL OLUŞUM MODELİ.....	26
5.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
5.1.GEREÇLER VE SARF MALZEMELER.....	26
5.1.1.GEREÇLER.....	26
5.1.2.SARF MALZEMELER.....	27
5.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	28
5.3. SİLİKON BLOKLARIN HAZIRLANIŞI.....	29
5.4. ANESTEZİ UYGULAMASI.....	30
5.5. CERRAHİ TEKNİK.....	30
5.6. AMELİYAT SONRASI BAKIM.....	32

5.7. TORASİK AORTADAN ENDOTEL DOKUSUN ALINMASI	32
5.8. TORASİK AORTADAN ENDOTEL HÜCRE İZOLASYONU.....	32
5.9. ENDOTEL HÜCRE KARAKTERİZASYONU.....	33
5.9.1. AKİM SİTOMETRİSİ.....	33
5.9.2. ENDOTEL HÜCRE TÜP OLUŞTURMA POTANSİYELİ.....	34
5.10. ENDOTEL HÜCRE CANLILIK TESTİ (CANLI/ÖLÜ)	34
5.11. ENDOTEL HÜCRELERİNDEN EKSOZOM İZOLASYONU.....	34
5.12. ENDOTEL TOHURLAMA UYGULAMASI.....	35
5.13. ÖRNEKLERİN ALINMASI.....	35
5.14. SAKRİFİKASYON.....	36
5.15. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	36
5.16. İSTATİKSEL ANALİZ.....	37
6.BULGULAR.....	37
6.1. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	37
6.1.1. ENDOTEL HÜCRE İZOLASYONU VE KARAKTERİZASYONU...37	
6.1.2. AKİM SİTOMETRİ.....	38
6.1.3. TÜP OLUŞTURMA POTANSİYELİ.....	39
6.1.4. BİYOJEL ÜZERİNDE HÜCRE CANLILIK TESTİ (CANLI/ÖLÜ) .39	
6.2. HİSTOLOJİK BULGULAR.....	40
6.3. İSTATİKSEL BULGULAR.....	47
7.TARTIŞMA.....	50
8.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
9.KAYNAKLAR.....	56
10.EKLER.....	71
10.1. ETİK KURULU ONAY FORMU.....	71

KISALTMALAR LİSTESİ

KAV	:	Kriyoprezervasyonlu allogreft ven
e-PTFE	:	Genişletilmiş politetrafloroetilen
PET	:	Polietilen tereftalat
EH	:	Endotel hücresi
DKH	:	Düz kas hücresi
DMVG	:	Doku mühendisliği ile üretilen vasküler greftler
YCR	:	Yabancı cisim reaksiyonu
BIA-ALCL	:	Meme implantıyla ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
BIA-SCC	:	Meme implantıyla ilişkili skuamöz hücreli karsinom
TNF-alfa	:	Tümör nekroz faktörü-alfa
IL	:	İnterlökin
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
YCDH	:	Yabancı cisim dev hücreleri
TGF- β	:	Tümör büyüme faktörü-beta
ITA	:	İnternal torasik arter
SV	:	Safen ven
KABG	:	Koroner arter baypas grefti
ESM	:	Ekstrasellüler matriks
HA	:	Hyaluronik asit
FITC	:	Florosein İzosiyanat
PE	:	Fikoeritrin
H&E	:	Hematoksilen ve eozin
EthD	:	Ethidium Monodime

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Deney Grupları.....	28
Tablo 2. Histolojik skorlama.....	46
Tablo 3. Gruplara göre endotel Oluşum Skorlarının Frekanslarının Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4. Gruplara göre anjiogenez Oluşum Skorlarının Frekanslarının Karşılaştırılması....	48
Tablo 5. Gruplara göre inflamasyon Oluşum Skorlarının Frekanslarının Karşılaştırılması..	49



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yabancı cisim reaksiyonu aşamaları; yaralanma, kan-madde etkileşimi, yüzey geçici matriks oluşumu, akut ve kronik inflamasyon, yabancı cisim dev hücre oluşumu ve fibröz kapsül oluşumu

Şekil 2. Vroman etkisi; hareketli düşük afiniteli proteinler başlangıçta yüzeye adsorbe olur ancak kademeli olarak daha az hareketli, daha yüksek afiniteli proteinlerle yer değiştirir.

Şekil 3. Kapsüller üç ayrı katman içerir: (I) fibroblastlar ve makrofajlar (değişken düzeyde) içeren sinovyal benzeri metaplazili bir iç hücresel katman; (II) gevşek bağ dokusu içeren orta vasküler katman; ve (III) dış vasküler bir kaynak tarafından beslenen yoğun bir dış kolajen katman.

Şekil 4. Şekilde dolaşım sisteminde kan akış yönünün basit bir şeması gösterilmektedir.

Şekil 5. Safen ven (SV) ve politetrafloroetilen (PTFE) greftleri kullanılarak yapılan küçük çaplı vasküler baypas prosedürleri için patens oranları (PTFE greftleri kullanılarak yapılan koroner arter baypas greftleme [KABG] verileri yalnızca 45 aya kadar mevcuttu.)

Şekil 6. Hyaluronik asidin yapısı.

Şekil 7. %100 silikon 8fr foley sonda

Şekil 8. 3cmx2mmx2mm silikon blok

Şekil 9. Cerrahi öncesi hazırlık ve cerrahi. Batikon ile antisepsinin sağlanması (A). Pannikulus karnosus kası altında silikon blok için poş oluşturulması (B). Oluşturulan poşa silikonların yerleştirilmesi, kaudal ve kranial uçların süturlerle sabitlenmesi (C). İnsizyonun süturasyonu (D).

Şekil 10. Torasik aortadan elde edilen halkaların Rat kollajen I proteini ile kaplı petri kaplarına ekilmesi.

Şekil 11. Histopatolojik örneklerin alınması

Şekil 12. Sıçan endotel dokudan izole edilen endotel hücrelerin morfolojik görüntüsü: A (5X büyütme) B (10X büyütme)

Şekil 13. Sıçan endotel akım sitometri analizi histogram plot görüntüleri. Endotel hücrelerin sırası ile CD90 ve CD45 akım sitometri sonuçları görülmekte. (Mor örnek izotopik kontrol, yeşil örnek tüp okumalarını gösterir.)

Şekil 14. Sıçan endotel hücrelerinin tüp oluşturma potansiyellerinin mikroskop görüntüleri: A (5X büyütme) , B (10X büyütme)

Şekil 15. Biyojelde inkübe edilen sıçan endotel hücrelerinin 24 saat inkübasyonu sonrası canlı/ölü hücre görüntüleri. (10X büyütme)

Şekil 16. Sadece endotel hücre tohumlaması yapılan gruba ait temsili mikrograflar. Endotel içeren kapsül yapısı (*), orta düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i), artmış anjiogenez (ok) ve az sayıda tek katlı yassı endotel hücrelerinin nükleusu (ok başı) görülmektedir. Orijinal büyütme: A: 100X, B: 200 X, C: 400X, D: 1000X. H&E boyası.

Şekil 17. Biyojel ve endotel hücre tohumlaması yapılan gruba ait temsili mikrograflar. Endotel içeren kapsül yapısı (*), hafif düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i), artmış anjiogenez (ok) ve orta düzeyde artmış tek katlı yassı endotel hücrelerinin nükleusu (ok başı) görülmektedir. Orijinal büyütme: A: 100X, B: 200 X, C: 400X, D: 1000X. H&E boyası.

Şekil 18. Biyojel, eksozom ve endotel hücre tohumlaması yapılan gruba ait temsili mikrograflar. Endotel içeren kapsül yapısı (*), hafif düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i), artmış anjiogenez (ok) ve çok sayıda tek katlı yassı endotel hücrelerinin nükleusu (ok başı) görülmektedir. Orijinal büyütme: A: 100X, B: 200 X, C: 400X, D: 1000X. H&E boyası.

Şekil 19. Sadece silikon yerleştirilmiş kontrol grubuna ait temsili mikrograf: Kapsül yapısı (*), hafif düzeyde artmış anjiogenez (ok) görülmektedir. Orijinal büyütme: 200 X. H&E boyası.

Şekil 20. Biyojel, eksozom ve endotel hücre tohumlaması yapılan gruba ait taramalı elektron mikroskopik mikrograflar. A: Epidermisin yüzeyine doğru uzanan kıl yapısı (h), B: Kapsül yapısı (*) ve kapsül etrafında yassı endotel hücreleri (ok), C: Kollajen lifleri (cf), inflamatuvar hücreler (i), D: kapiller duvarını çevreleyen endotel hücreleri (ok) görülmektedir. Ölçek: A: $30\mu\text{m}$, B: $20\mu\text{m}$, C ve D: $10\mu\text{m}$.



GRAFİK LİSTESİ

Sayfa Numarası

Grafik 1. Gruplara Göre endotel Oluşum Skorları.....	47
Grafik 2. Gruplara Göre anjiogenez Oluşum Skorları.....	48
Grafik 3. Gruplara Göre inflamasyon Oluşum Skorları.....	49



1. ÖZET

Giriş ve Amaç

Hasarlı damarların onarımı veya replase edilmesi kalp damar cerrahisi ile birlikte plastik cerrahi ve ortopedi gibi çeşitli cerrahi disiplinlerin de ilgi alanında olan önemli bir konudur. Önemli arteriyel yapıların hasar sonucu hedef organlara kan iletemedikleri durumlarda bu görevi üstlenecek çeşitli damar greftleri kullanılır. Bu çalışma, doku mühendisliği tekniklerini kullanarak otolog bir vasküler greft alternatifi geliştirmeyi amaçlamaktadır. Silikon kateter etrafında kapsül oluşumunu takiben gerçekleştirilen endotel hücre tohumlamasının, greft biyouyumluluğunu ve fonksiyonunu artırmadaki potansiyeli araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 24 Sprague Dawley sıçanı rastgele üç deney grubuna ayrılmıştır. Tüm gruplarda bilateral silikon blok implantasyonu gerçekleştirilmiştir. Altı hafta sonra sağ taraftaki silikonlar çıkarılmış ve grup 1'e sadece endotel tohumlama, grup 2'ye hyaluronik asit jel ile birlikte endotel tohumlama, grup 3'e hyaluronik asit jel ve eksozom ile birlikte endotel tohumlama işlemi yapılmıştır. Her sıçanın sol tarafı kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Endotelizasyon, anjiogenez ve inflamasyon oranları histolojik analizler ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Hyaluronik asit jel ve eksozom ile birlikte endotel tohumlama işlemi yapılan 3. grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede artmış endotelizasyon ve anjiogenez saptanmıştır. Endotelizasyon, ışık ve elektron mikroskopisinde gösterilmiştir.

Sonuç

Bu çalışma; endotelial hücre tohumlama, hyaluronik asit ve eksozom temelli desteklerle biyomühendislik ile üretilmiş otolog vasküler greftlerin potansiyelini ortaya koymaktadır. Bulgular, bu kombinasyonun endotelizasyonu artırarak tromboz riskini azalttığını göstermektedir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, bu sonuçlar biyomühendislik ile üretilmiş damar greftlerinin geliştirilmesi için sağlam bir temel

oluşturmakta ve bu yaklaşımın vasküler cerrahi sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler

Otolog vasküler greft, endotel hücre tohumlama, silikon kapsül modeli, eksozom, hyaluronik asit



2. SUMMARY

Introduction and Aim

The repair or replacement of damaged blood vessels is a critical issue not only in cardiovascular surgery but also in various surgical disciplines such as plastic surgery and orthopedics. When major arterial structures lose their ability to deliver blood to target organs due to injury, different types of vascular grafts are utilized to restore circulation. This study aims to develop an autologous vascular graft alternative using tissue engineering techniques. Specifically, it investigates the potential of endothelial cell seeding following capsule formation around a silicone catheter to enhance graft biocompatibility and functionality.

Materials and Methods

In this study, 24 Sprague Dawley rats were randomly divided into three experimental groups. Bilateral silicone block implantation was performed in all groups. After six weeks, the silicone blocks on the right side were removed, and the following interventions were applied: Group 1 received only endothelial cell seeding, Group 2 received endothelial cell seeding combined with hyaluronic acid gel, and Group 3 received endothelial cell seeding combined with both hyaluronic acid gel and exosomes. The left side of each rat served as the control. Endothelialization, angiogenesis, and inflammation levels were evaluated through histological analysis.

Results

A significant increase in endothelialization and angiogenesis was observed in Group 3, which received endothelial cell seeding in combination with hyaluronic acid gel and exosomes, compared to the other groups. Endothelialization was confirmed using both light and electron microscopy.

Conclusion

This study highlights the potential of bioengineered autologous vascular grafts supported by endothelial cell seeding, hyaluronic acid, and exosomes. The findings suggest that this combination enhances endothelialization and reduces the risk of thrombosis. While further research is required, these results establish a solid foundation for the development of

bioengineered vascular grafts and demonstrate the potential of this approach to improve vascular surgery outcomes.

Keywords

Autologous vascular graft, endothelial cell seeding, silicone capsule model, exosome, hyaluronic acid



3.GİRİŞ VE AMAÇ

Hasarlı damarların onarımı veya replase edilmesi kalp damar cerrahisi ile birlikte plastik cerrahi ve ortopedi gibi çeşitli cerrahi disiplinlerin de ilgi alanında olan önemli bir konudur. Önemli arteriyel yapıların hasar sonucu hedef organlara kan iletemedikleri durumlarda bu görevi üstlenecek çeşitli damar greftleri kullanılır. Bu amaçla en yaygın kullanılan kaynak arterlere kıyasla daha geniş seçenekler sunan ve çoğu zaman yine arterlere kıyasla daha kolay feda edilebilen venlerden sağlanır. Hem kalp damar cerrahisindeki koroner baypas'larda hem de ekstremitelerde yaralanmalarındaki revaskülarizasyonlarda sıklıkla başvurulan ilk seçenek ven greftleri olmaktadır. Bununla birlikte ven greftleri hem damar çapları hem de damar duvarı yapıları ile çoğu majör damar replasmanlarında yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle uzun zamandır çeşitli sentetik materyallerin ağırlıkta olduğu birçok alternatif deneysel ve klinik ortamlarda kullanılmakta ve ideal benzerliğe ulaşmak için yenileri geliştirilmektedir. Yarımadan asırdan fazla süren sentetik vasküler greft geliştirme çalışmalarının ardından, şu anda mevcut malzemelerle elde edilen sonuçlar iyileşme ve doku rejenerasyonu açısından optimum değildir.

Koroner baypas operasyonları, çeşitli ekstremitelerde yaralanmaları veya majör arteriyel tıkanmalar interpozisyonel greft kullanımı gerektirir (Huynh et al., 2006; Robbs & Baker, 1978; Shah et al., 1985). Benzer şekilde, askeri travmalarda görülen kompleks vasküler yaralanmalar sıklıkla interpozisyonel greftlemeye ihtiyaç duyar (Fox et al., 2005; Rich et al., 1970; Vertrees et al., 2009; Woodward et al., 2008).

Ekstremitelerde arteriyel yaralanmalarının onarımında, yüksek patens oranları ve sekonder greft enfeksiyonlarının daha düşük insidansı nedeniyle otojen damarlar, geleneksel olarak sentetik greftlere tercih edilmiştir (Fox et al., 2005; Mitchell & Thal, 1990; Perry et al., 1971; Rich et al., 1970; Vertrees et al., 2009). Otojen ven greftleri ilk kez Kore Savaşı sırasında arteriyel yaralanmaların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Hughes, 1958).

Greft seçiminde, otojen ven greftleri ile sentetik greftlerin kullanımı konusunda, potansiyel olarak kontamine alanlara yabancı cisim yerleştirilmesine dair her zaman bir endişe bulunmaktadır (Halvorson et al., 2011). Vietnam Savaşı sırasında kontamine vasküler yaralanmaları olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, Rich ve Hughes, sentetik greft kullanımının olumsuz sonuçlar doğurduğunu bildirmiştir. Hastaların %77'sinde enfeksiyon ve

tromboz nedeniyle greft başarısızlığı yaşanmış ve amputasyon oranı %31 gibi oldukça yüksek bir seviyeye ulaşmıştır (Rich & Hughes, 1972). Ancak askeri travmalar, sivil yaralanmalardan farklıdır. Savaş ortamında, hastanın stabilizasyonu ve ilerleyen süreçte elektif onarım için sevki göz önüne alındığında, politetrafloroetilen greftlerinin uzun vadeli başarısızlığı kabul edilebilir bir durum olarak değerlendirilmektedir. Sivil travmalar üzerine yapılan bir çalışmada, alt ekstremitte vasküler yaralanmaları bulunan 188 hasta incelenmiş; Martin ve çalışma arkadaşları, iliak, femoral ve süperfisyal femoral arterlerin onarımında genişletilmiş politetrafloroetilen greftler ile ven greftlerinin benzer patens oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak, distal anastomoz popliteal arter veya daha aşağı seviyelerde yapıldığında, erken patens oranlarında önemli bir fark gözlemlenmiştir. Politetrafloroetilen greft kullanılan hastalarda başarısızlık oranı belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (Martin et al., 1994).

Otogreftlere alternatif bir gereksinimin ortaya çıkmasıyla birlikte, biyoteknoloji işbirliğiyle tasarlanan greftler kullanım için değerlendirilmiştir. Bu greftler; sınırsız erişilebilirlikleri, geniş malzeme yelpazesi ve özellikle nativ vasküler yapıların mekanik özelliklerine uyacak şekilde optimize edilebilmeleri nedeniyle otogreftlere güçlü bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (Obiweluozor et al., 2020). 1980'lerde kriyoprezervasyonlu allogreft venlerin (KAV), baypas operasyonlarında otolog greftlerin yerine kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bu tür allogreftler, yeterli otolog greft materyali bulunmayan hastalarda tercih edilmiştir (Lamm et al., 2001). Ancak, erken ve geç patens oranlarının düşük olması nedeniyle kriyoprezervasyonlu allogreft venler yaygın kabul görmemiştir (Conte, 1998). Genişletilmiş politetrafloroetilen (e-PTFE) ve polietilen tereftalat (PET) gibi ticari olarak temin edilebilen, biyolojik olarak parçalanmayan sentetik greftler, yüksek akım ve düşük direnç gerektiren aort, aortik ark damarları ve ortak femoral arter gibi büyük arter rekonstrüksiyonlarında başarılı sonuçlar vermiştir (el-Massry et al., 1993; Ingle et al., 2002; Roll et al., 2008). Literatürdeki çalışmalara göre, bu greftler hastaların çoğunda kalıcı patens sağlamış ve tekrarlayan prosedürlere duyulan ihtiyacı azaltmıştır. Ancak, bazı hastalarda greft enfeksiyonu, dilatasyon ve oklüzyon gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (Lorentzen et al., 1985; Nehler et al., 1998). Başka bir çalışmada ise baypas prosedürlerinde e-PTFE kullanımının 5 yıl sonunda %39 patens sağladığı gösterilmiştir (Roll et al., 2008). Bu greftler, özellikle büyük çaplı ve yüksek akımlı damarlarda, antitrombotik destekle başarılı sonuçlar vermektedir. Ancak, lümenlerinde kalıcı endotelizasyon oluşmadığından doğal bir antitrombotik yüzey sağlanamamakta ve olası oklüzyon risklerine karşı sürekli antitrombotik tedavi gerekmektedir.

Küçük çaplı baypas greftleri, hem kısa hem de uzun vadeli gözlemlerde sıklıkla başarısızlık eğilimi göstermektedir. Küçük damarların daha düşük kan akış hızları, büyük kalibreli arteriyel replasmanlarda başarılı olan Dacron ve genişletilmiş politetrafloroetilen greftlerinde karşılaşılmayan bir dizi yeni soruna yol açmaktadır. Küçük çaplı sentetik greftler, kaçınılmaz olarak anastomotik intimal hiperplazi, pıhtılaşma ve trombogenez gelişimine neden olmuştur (Graham et al., 1989; Pasic et al., 1995). Bu durum, greft ile doğal damarlar arasındaki yetersiz endotel rejenerasyonu ve biyomekanik uyumsuzluk ile ilişkilendirilmiştir (L'Heureux et al., 2007). Bu sorunun çözülmesi, özellikle vasküler mikrocerrahi ve konjenital kalp hastalığıyla doğan çocuklarda morbidite ve mortalitenin azalmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

"İdeal" bir vasküler greft, hem mekanik özellikleri hem de implantasyon sonrası iyileşme süreciyle tanımlanabilir. Mekanik dayanıklılık, en önemli faktörlerden biridir; arteriyel dolaşıma yerleştirilen greftler, uzun vadeli hemodinamik strese dayanabilmeli ve anevrizmatik değişiklikler sonucu katastrofik komplikasyonlara yol açmamalıdır. Sentetik biyomalzemelerin trombojenik yapısı nedeniyle, greftin luminal yüzeyinde spontan trombosit adhezyonu ve agregasyonu meydana gelmekte, bu da damarın tekrar oklüzyona uğramasına neden olmaktadır. Bu trombojenik etkiyi azaltmak amacıyla hastalar antitrombojenik ajanlara bağımlı hale gelmiştir. Trombojenik olmayan bir yüzey ihtiyacı, greft lümenine endotel hücre (EH) ekimi üzerine yapılan araştırmaları teşvik etmiştir. EH ekimi, sentetik greftlerin açıklığını artırsa da, yeterli EH retansiyonu sağlanamamıştır (Deutsch et al., 1999; Thompson et al., 1994). Bunun yanı sıra, sert sentetik malzeme ile elastik biyolojik doku arasındaki elastikiyet farkları, anastomoz bölgesinde gerilim tutarsızlıklarına yol açarak intimal hiperplazi gelişimine katkıda bulunur (Geary et al., 1994; Greisler et al., 1993; O'Connor et al., 2006). Greft ile damar arasındaki uyumsuzluk, anastomoz bölgelerinde küçük türbülanslı akış alanları oluşturabilir. Bozulmuş ve düşük akış rejimleri ise grefti intimal hiperplazi nedeniyle yeniden tıkanmaya karşı hassas hale getirmektedir. Ameliyat süresini, riskini ve maliyetini en aza indirmek için, greftin kolay ulaşılabilir, suture edilebilir ve kullanım açısından pratik olması gerekmektedir. Ayrıca, hem tromboza hem de enfeksiyona dirençli olmalı, ideal olarak yapısal ve işlevsel açıdan doğal bir damarı andırmalıdır. Ekonomik faktörler göz önüne alındığında, düşük maliyet ve uzun vadeli dayanıklılık da ideal bir greftin önemli özellikleri arasında yer almaktadır (Conte, 1998).

Doku mühendisliğinin temel amacı, hastanın doğal dokusuyla bütünleşerek fizyolojik işlevi geri kazandıran alternatif malzemeler geliştirmektir (Vacanti & Langer, 1999). Bu süreçte doku iskeleleri, hücre büyümesi ve yeni doku oluşumu için uygun bir yüzey sağlamak amacıyla sentetik veya doğal malzemelerden oluşturulmaktadır. Doku ile entegrasyon tamamlandıktan sonra bu yapıların zamanla degradasyona uğraması beklenir. Doku mühendisliği üç temel bileşenden oluşmaktadır: doku oluşumunu destekleyen iskele materyali, hücrelerin veya hücre ikamelerinin izolasyonu ve kullanımı, ayrıca hücrelerin iskeleye eklenerek entegrasyonunu sağlayan tohumlama teknikleri (Langer & Vacanti, 1993). İmplantasyon sonrasında biyolojik sinyallemenin (humoral ve mekanik) iskelelerin yeniden şekillenme sürecinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (Naito et al., 2011). Yeni dokunun organize bir şekilde oluşabilmesi için bu faktörlerin optimum koşullarda birlikte çalışması gerekmektedir. 1986 yılında Weinberg ve Bell, literatürde doku mühendisliği ile üretilmiş ilk kan damarı alternatifini geliştirmiştir. Bu yapı; sıgır endotel hücreleri, düz kas hücreleri (DKH) ve fibroblastların kollajen jele gömülmüş kültürlerinden oluşmaktaydı (Weinberg & Bell, 1986). Ancak, elde edilen yapı yeterli mekanik mukavemet sağlayamadığı için Dacron® meş ile desteklenmesi gerekmiştir. O zamandan bu yana doku mühendisliği ile üretilen vasküler greftler (DMVG) büyük ölçüde geliştirilmiş ve rafine edilmiştir. Sonunda, 2001 yılında tek ventrikül pulmoner arter stenozu nedeniyle ameliyat edilen bir hastada klinik uygulamaya geçilmiştir. Bu çalışmada, otolog ven kaynaklı hücrelerle tohumlanan biyolojik olarak parçalanabilir polimerik bir iskele, pulmoner arter anjiyoplasti prosedüründe kullanılmıştır (Shin'oka et al., 2001).

Rekonstrüktif ve estetik amaçlı implantlar, tıbbın birçok alanında vazgeçilmez hale gelmiştir. Bu implantların yapımında en yaygın kullanılan malzeme ise, dokulara yüksek uyum sağlayan silikon olup, özellikle kaplama ve yapı malzemesi olarak tercih edilmektedir. Silikon bazlı implantlar birçok farklı alanda kullanılsa da, en çok meme rekonstrüksiyonu ve büyütme (augmentasyon) ameliyatları bağlamında tartışılmaktadır. Bu implantların etrafında fizyolojik olarak oluşan peri-implant kapsüller, genellikle en büyük tartışma konusunu oluşturmaktadır. Meme implantlarının çevresinde gelişen bu fibröz kapsüller zamanla kalınlaşarak kontrakte olabilir, implantı sıkıştırarak meme şeklini bozabilir. Bu nedenle literatürde genellikle komplikasyonları ve olumsuz yönleriyle gündeme gelmektedirler. Ancak histolojik olarak incelendiğinde, bu fibrotik dokunun üç katmandan oluşan, oldukça vaskülarize bir yapı olduğu görülmektedir. Orta katman, en fazla damar içeren bölge olarak tanımlanmıştır (Prantl, Schreml, Fichtner-Feigl, Pöppel, et al., 2007). Bu özellikleri sayesinde, peri-implant kapsüller düz yüzeyli ve yoğun damar yapılarıyla herhangi bir greft dokusunun beslenmesini

sağlayabilecek potansiyele sahiptir. Özellikle mesane rekonstrüksiyonu üzerine yapılan bazı çalışmalar, bu kapsül dokusunun vaskülarize bir taşıyıcı olarak kullanılabilceğini göstermiştir (Guo et al., 2020). HL Guo ve arkadaşları bu tür defektler için bukkal mukoza greftine uygun bir vasküler yatak sağlamak amacıyla onarım bölgesinin anatomik yapısına da uygun, tüp şeklinde kapsül elde etmişler ve bu vaskülarize kapsül üzerine bukkal mukoza greftini yerleştirerek yeni bir üretral rekonstrüksiyon yöntemi tanımlamışlardır (Guo et al., 2019). Doku mühendisliğiyle üretilen vasküler greftlerin temel bileşenlerinden biri, şekil ve mukavemet sağlayan doku iskeleleridir (Baguneid et al., 2006). Kapsül dokusunun sağlıklı, pürüzsüz ve iyi vaskülarize yapısı, doku mühendisliğinde biyolojik bir iskele olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Bu nedenle, peri-implant kapsül dokusu gelecekte vasküler greftler için önemli bir biyomateryal adayı olarak değerlendirilebilir.

Günümüzde yeni damar alternatifleri oluşturma sürecinde kullanılan sentetik materyallerin en büyük handikapı, damar iç yüzeyinde tamamen non-trombojenik ve endotelize bir yüzey oluşturmanın mümkün olmamasıdır. Bu eksiklik nedeniyle hastalar, ömür boyu antitrombotik ajanlar kullanmak zorunda kalmakta ve bu da kanama komplikasyonları ile enfeksiyon risklerini artırmaktadır. Bu çalışmada, peri-implant kapsüllerinin sağladığı pürüzsüz yüzey üzerine endotel hücre greftlemesi yapılarak, tamamen non-trombojenik ve fizyolojik bir damar iç yüzeyi oluşturulması hedeflenmiştir. Böylece, alternatif bir biyolojik damar yapısının geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

4.GENEL BİLGİLER

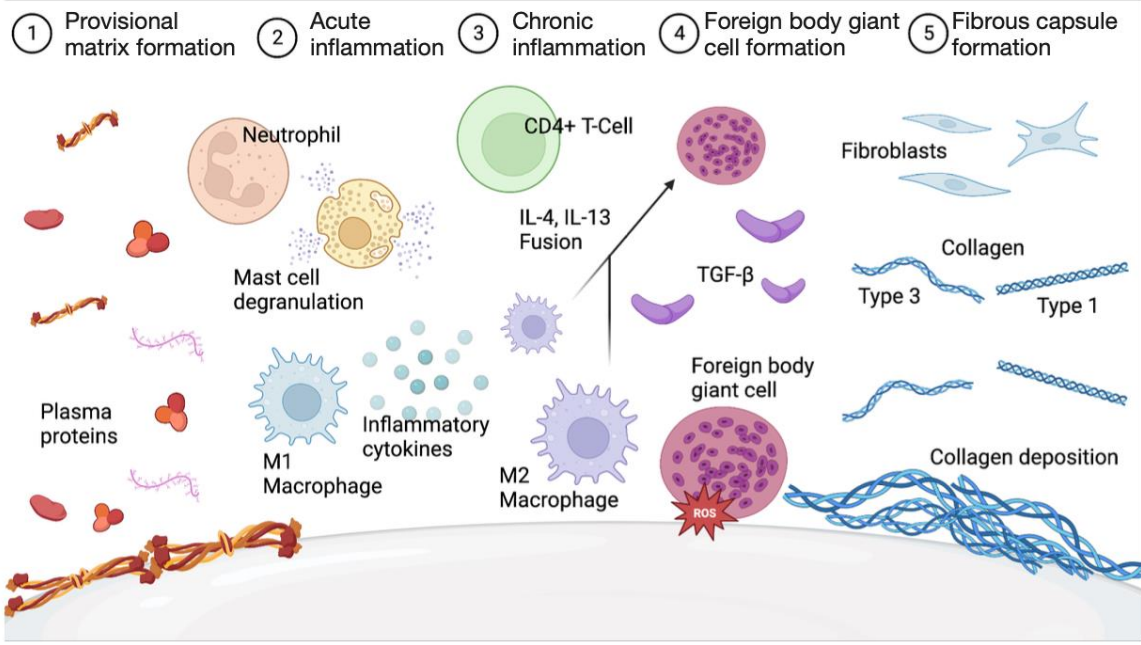
4.1. Kapsül Fizyolojisi ve Kliniğe Yansımaları

Meme cerrahisinde implant kullanımı, hem rekonstrüktif hem de estetik amaçlı yaygın bir prosedürdür. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılında 300.000'den fazla meme implantı ameliyatı gerçekleştirilmiş olup, bunların yaklaşık 200.000'i estetik, 100.000'i ise rekonstrüktif amaçlı yapılmıştır (Gorgy et al., 2023)). İmplant yerleştirildiğinde, vücut yabancı cisim reaksiyonu (YCR) geliştirerek implantın çevresinde fibröz bir kapsül oluşturur. Bu kapsül formasyonu, immün sistemin aracılık ettiği benign bir fizyolojik süreç olup, genellikle herhangi bir kozmetik veya klinik soruna yol açmaz (Bachour, 2021). Ancak, bazı durumlarda aşırı kapsül fibrozu gelişerek kapsül kontraktürüne neden olabilir. Bu durum, sertleşme, fiziksel

distorsiyon ve kronik ağrıya yol açarak hastaların yaşam konforunu olumsuz etkileyebilir (Adams Jr, 2009; Safran et al., 2021). Kapsül kontraktürü, implantla yapılan meme cerrahisi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir (Chopra et al., 2015). Ancak, kesin etiyojisi ve en uygun tedavi yöntemi hâlâ tartışılmaktadır.

Nadir de olsa, implant kapsülüne bağlı olarak daha ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar, cerrahi sonuçları etkileyebildiği gibi hastaların yaşam kalitesini düşürebilir ve hatta ölümcül olabilir. Meme implantıyla ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma (BIA-ALCL) ve skuamöz hücreli karsinom (BIA-SCC) hakkında giderek artan bilimsel veriler, plastik cerrahların implant kaynaklı potansiyel patolojik sekeller konusunda daha dikkatli olmalarını gerektirmektedir. Bu nadir ancak önemli patolojiler, plastik cerrahların kapsül fiziyojisinin ve kapsülle ilişkili hastalıklara yol açabilecek faktörleri derinlemesine anlamasını zorunlu kılmaktadır.

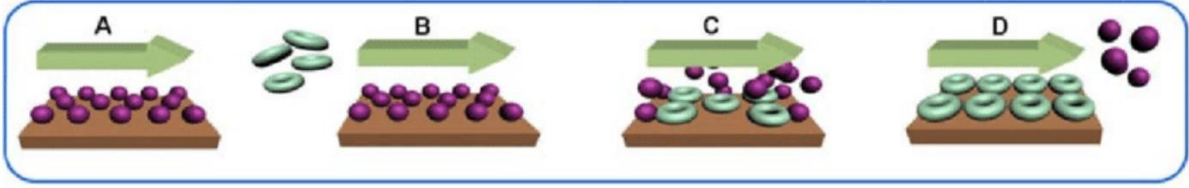
Yabancı cisim reaksiyonu (YCR), yara iyileşmesiyle benzer şekilde, implante edilen yabancı maddeye karşı immün sistemin verdiği, birkaç farklı aşamadan oluşan selim bir fiziyojik tepkidir. Bu süreç, yabancı maddeyi vücudun diğer bölgelerinden izole eden koruyucu bir mekanizma olarak, etrafında kolajen bir kapsül dokusu tabakası oluşturur. YCR, şu aşamalardan geçer: yaralanma, kan-madde etkileşimi, yüzeysel geçici matris oluşumu, akut ve kronik inflamasyon, yabancı cisim dev hücre oluşumu ve fibröz kapsül gelişimi (Şekil 1) (Anderson et al., 2008; Bayston, 2022; Gorgy et al., 2023; Klopfleisch & Jung, 2017).



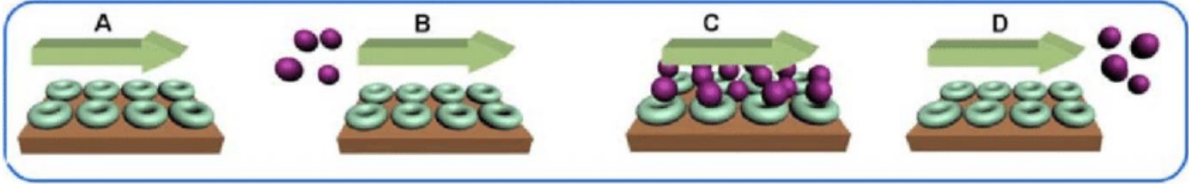
Şekil 1. Yabancı cisim reaksiyonu aşamaları; yaralanma, kan-madde etkileşimi, yüzey geçici matriks oluşumu, akut ve kronik inflamasyon, yabancı cisim dev hücre oluşumu ve fibröz kapsül oluşumu (Gorgy et al., 2023)

YCR'nin ilk aşamaları, implantasyonun hemen ardından başlar. Kaçınılmaz doku hasarı meydana geldiğinde, vasküler ve lenfatik sistemlerden içerik serbest kalır ve implant yüzeyiyle etkileşime girer. Konak plazmasında bulunan çeşitli proteinler (örneğin; albümin, fibrinojen, komplemanlar, fibronektin) implant yüzeyine kendiliğinden adsorbe olarak geçici bir matriks oluşturur. Erken protein matriksinin ve implant yüzeyi etkileşimleri, Vroman etkisi (Şekil 2) tarafından yönlendirilir; burada, hareketli, düşük afiniteli proteinler ilk olarak yüzeye adsorbe olur, ancak zamanla daha az hareketli ve daha yüksek afiniteli proteinlerle yer değiştirir. Protein matriksi, kemoatraktanlar, sitokinler ve biyoaktif ajanlarla zenginleşir ve implant yüzeyi ile immün tepki arasında fiziksel bir bağlantı sağlayarak, immün hücrelerin aktivitesine doğrudan rehberlik eder (Anderson et al., 2008).

(1) Protein Displacement (Weak-affinity protein → Strong-affinity protein)



(2) No Displacement (Strong-affinity protein → Weak-affinity protein)



Şekil 2. Vroman etkisi; hareketli düşük afiniteli proteinler başlangıçta yüzeye adsorbe olur ancak kademeli olarak daha az hareketli, daha yüksek afiniteli proteinlerle yer değiştirir (Choi et al.).

Bundan sonra inflamasyon evreleri (akut ve kronik inflamasyon) başlar. Akut inflamasyon evresi birkaç saat ile birkaç gün arasında sürer ve nötrofiller ile mast hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir (Klopffleisch & Jung, 2017). Nötrofiller, sitokin salınımı yoluyla inflamatuvar yanıtı başlatan, dokudaki debrisleri ve bakterileri temizleyen ilk immün hücreler olarak görev yapar (Anderson et al., 2008). Mast hücreleri degranüle olarak histamin, serotonin, interlökin-4 (IL-4), IL-13 ve IL-8 gibi maddeleri serbest bırakır. Bu, vazodilatasyona ve monositlerin kan dolaşımından dokuya göçüne yol açar (Klopffleisch & Jung, 2017; Zdolsek et al., 2007). Monositler, dokuya göç ettikten sonra, YCR'yi yönlendiren ana hücre tiplerinden biri olan makrofajlara dönüşür ve implantasyondan 2 ila 5 hafta sonra kronik inflamasyon evrelerinin başlangıcını işaret eder.

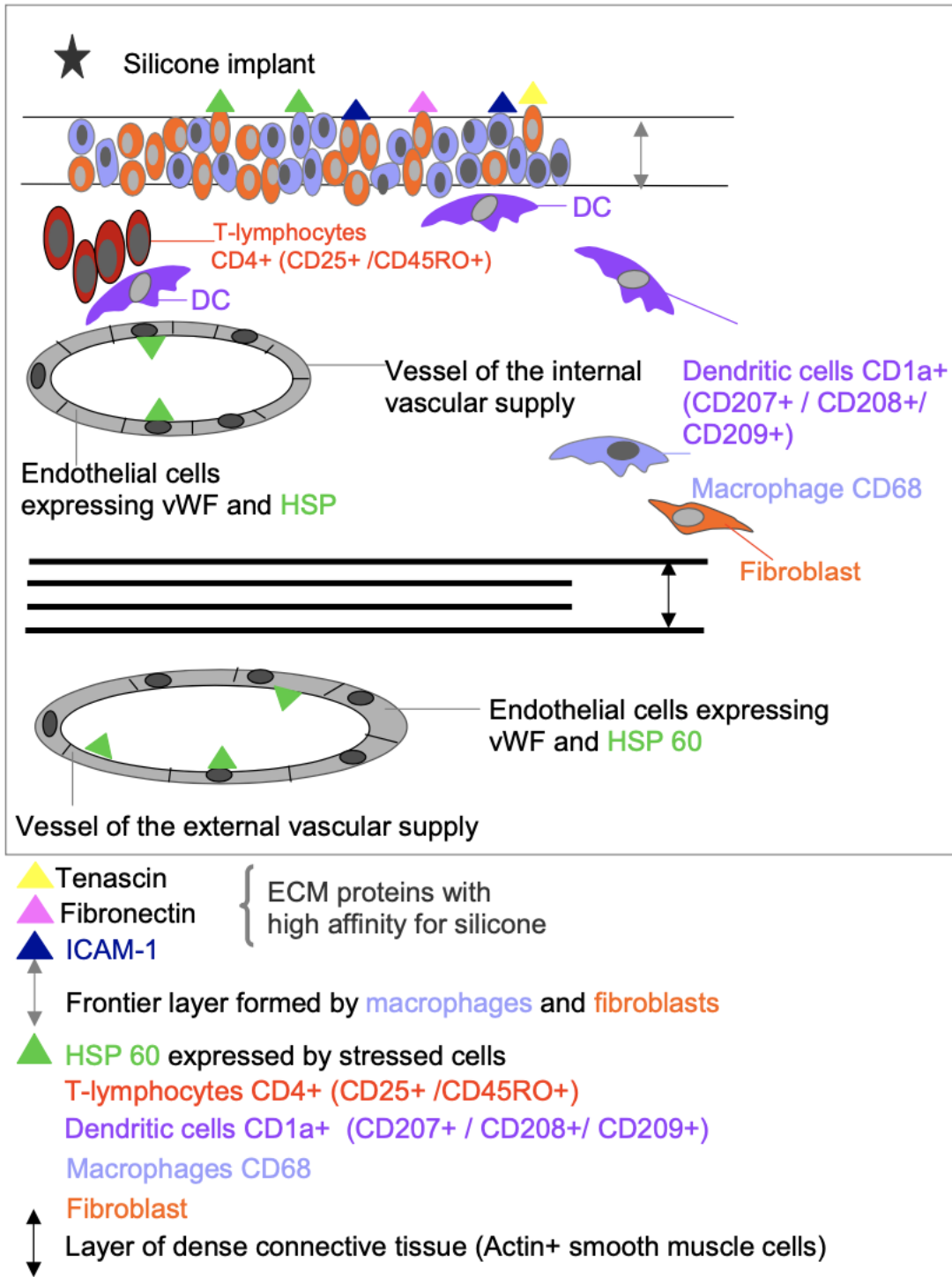
Kronik inflamasyon evreleri, makrofajlar ve lenfositlerin varlığıyla karakterizedir (Klopffleisch & Jung, 2017). Makrofajların temel işlevi yabancı maddeleri, ölü hücreleri ve hasarlı dokuları fagosite etmektir. Makrofajlar, geniş bir fenotip spektrumuna sahiptir ve farklılaşma durumlarına bağlı olarak inflamatuvar veya anti-inflamatuvar faktörler salgırlar (Henson, 1971). YCR'nin erken dönemlerinde, pro-inflamatuvar M1 makrofajları (CD68+NOS2+) inflamatuvar sitokinler; tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), IL-1, IL-6, IL-8 salgılayarak inflamasyonu artırır. Fagositoz yoluyla, reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımı, degradatif enzimler ve

lizozomlar aracılığıyla biyomateryali degrade ederler (Anderson et al., 2008; Klopfleisch & Jung, 2017).

Yabancı materyalin makrofajlar tarafından fagositozunun başarısız olması, kronik inflamatuvar evreye yol açar. Yeterince büyük bir implantın YCR'sinin ayırt edici özelliği, makrofajların terminal farklılaşmasıyla oluşan yabancı cisim dev hücreleri (YCDH) ile ilişkilidir. YCDH'ler, makrofajlardan (<5 µm) daha büyük olan parçacıkları (>10 µm) fagosit edebilir (Anderson et al., 2008). Ayrıca, YCDH'ler daha fazla degradatif faktör salgılar ve asidik bir ortam oluşturur (Milde et al., 2015; Miron & Bosshardt, 2018). YCDH'lerin varlığı, YCR için patognomoniktir ve implant materyalinin biyolojik bozunmasıyla ilişkilidir (Anderson & McNally, 2011; Sheng et al., 2000). IL-4 ve IL-13, makrofaj füzyonunu ve pro-inflamatuvar M1 makrofajlarının yara iyileşmesi için M2 fenotipine (CD68+CD206+) geçişini tetikler. M2 makrofajları, anti-inflamatuvar sitokin IL-10 salgılayarak inflamatuvar yanıtı azaltır. Ayrıca, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-β) üretimi yoluyla doku yeniden şekillenmesi ve fibrozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Kim et al., 2021). Hem M2 makrofajları hem de YCDH'ler, kronik inflamasyonu aracılık eden CD4+ T hücre lenfositlerini uyarır. Bu hücreler, fibröz kapsül formasyonunu artırmak için profibrotik bir ortam yaratır (Cappellano et al., 2018; Wolfram et al., 2012).

Akut ve kronik inflamasyon fazlarının ardından fibroblastlar, YCR'nin son aşamalarından sorumlu ana hücre tipine dönüşür. Erken kapsül dokusu, tip 3 kolajen, kılcal damarlar, makrofajlar ve fibroblastlardan oluşan olgunlaşmamış granülasyon dokusudur (Klopfleisch & Jung, 2017). Granülasyon dokusu olgunlaştıkça daha az hücresele ve daha kollajenli hale gelir; zamanla tip 1 kolajen baskın hale gelir. Kapsül formasyonu sonunda, immün aktivite ve fibroz durarak sabit bir duruma ulaşır.

Benign kapsül genellikle incedir ve kalınlığı 21 µm ile 10 mm arasında değişir (Bui et al., 2015; Prantl, Schreml, Fichtner-Feigl, Poppl, et al., 2007). Kapsül, üç ayrı katmandan oluşur (Şekil 3): (I) fibroblastlar ve makrofajlar içeren sinovyal benzeri metaplazili bir iç hücresele katman, (II) gevşek bağ dokusu içeren orta vasküler katman ve (III) dış vasküler kaynak tarafından beslenen yoğun bir dış kolajen katman (de Bakker et al., 2018; Wolfram et al., 2004). Kapsül formasyonu, yabancı cismin ömrü boyunca devam eder. İmplantın, konakçının veya kapsülün kendisinin özelliklerine bağlı olarak kapsül fenotipi değişebilir.



Şekil 3. Kapsüller üç ayrı katman içerir: (I) fibroblastlar ve makrofajlar (değişken düzeyde) içeren sinovyal benzeri metaplazili bir iç hüresel katman; (II) gevşek bağ dokusu içeren orta vasküler katman; ve (III) dış vasküler bir kaynak tarafından beslenen yoğun bir dış kolajen katman (Wolfram et al., 2004).

4.2. Vasküler Histoloji

Kan damarları, kardiyovasküler sistemin temel bileşenleridir ve vücuttaki her hücreye çeşitli moleküller ve kan ürünlerini dinamik bir şekilde taşıma görevini üstlenir. Bu karmaşık vasküler yapı; kan hücrelerini, besinleri, oksijeni ve farmakolojik ajanları dokulara iletmekle sorumludur. Aynı zamanda dokudan hücresel yan ürünlerin, karbondioksitin ve toksik maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Histolojik olarak vasküler sistem, makrovasküler ve mikrovasküler yapılar olarak ikiye ayrılır. Makrovasküler yapılar çıplak gözle görülebilen damarlar olup, mikrovasküler yapılar ise 100 mikrondan küçük olan damarlardır (Godwin et al., 2024).

Vasküler sistemdeki damar yapıları, işlevlerine ve anatomik ilişkilerine uygun olarak özelleşmiştir. Bu farklılıklar, damar duvarının üç ana katmanında gözlemlenir (Lehoux, 2016).

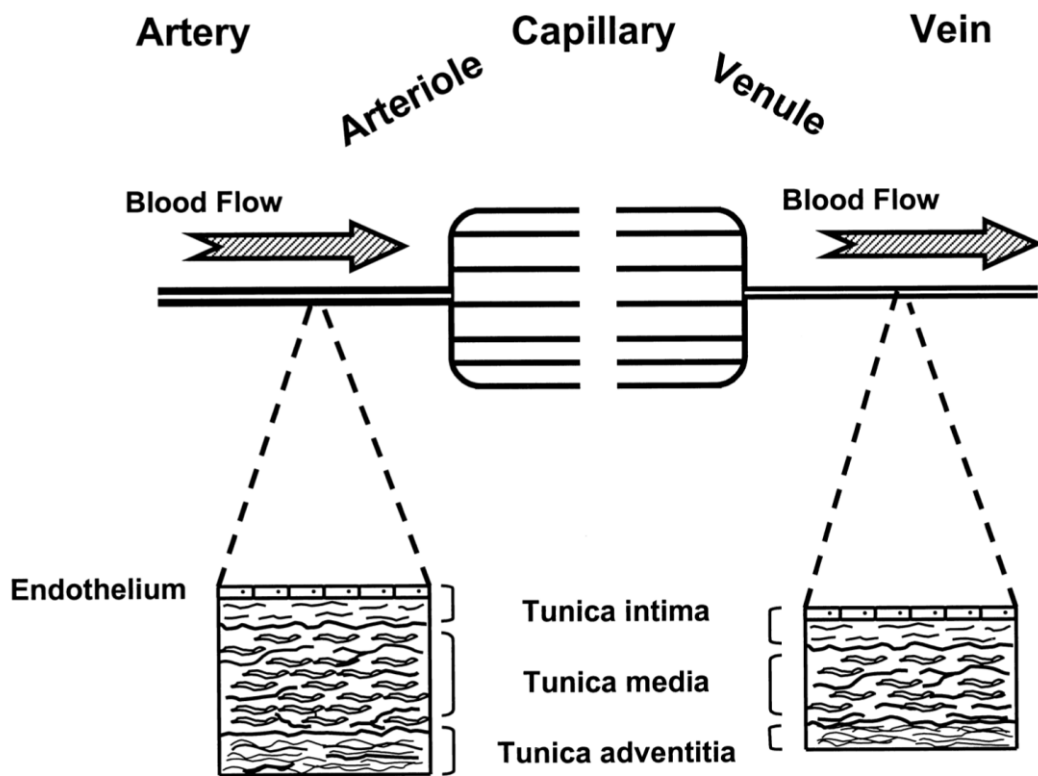
Tunika eksterna veya **tunika adventisya**, damar duvarının en dış katmanıdır ve damar bütünlüğünü korumak, aynı zamanda fiziksel streslere karşı direnç sağlamakla görevlidir. Bu tabaka, damar hücrelerinin beslenmesinden ve sinirsel uyarılarının iletilmesinden sorumlu olan *vazo vazorum* ve *vazo nevrozum* gibi yapıları içerir. Ayrıca, bu tabakanın ana bileşeni olan kolajen yapısı, damarın çevresindeki yapılara ve dokulara bağlanmasını kolaylaştırır (Coen et al., 2011; Halper, 2018).

Tunika medya, damar duvarının orta katmanıdır. Genellikle arteriyel sistemin damarlarında daha kalın olan bu katman, damar lümeninin çapını değiştirebilen enine yönde düzenlenmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Tunika medyanın kalınlığı, damar tiplerine göre büyük ölçüde değişir; bazı arterlerde oldukça kalın iken bazı venlerde neredeyse işlevsizdir. Ayrıca, elastik lameller içerir ve medyayı dış katmandan ayıran, elastik liflerden oluşan bir tabaka olan *eksternal elastik membran* ile çevrilidir (Halper, 2018).

Tunika intima, damar lümeni içeriğiyle doğrudan temas eden ve bu içeriklerle etkileşimde bulunan damar duvarının en iç katmanıdır. Tunika intima, basit skuamöz endotel hücrelerinden oluşan tek katmanlı bir dizilimle tanımlanır. Endotel, hücre dışı matriks olarak bilinen bir bazal lamina tarafından desteklenir. Bazı damar yapılarında, tunika intima, düz kas, kolajen ve elastik liflerden oluşan, kalınlığı değişebilen bir *subendotelyal tabaka* ile çevrili olabilir. Ayrıca, bu katman, tunika intima ile tunika medya arasındaki sınırı belirleyen elastik liflerden oluşan bir

internal elastik membran ile sarılıdır. Arteriyel sistemde, özellikle kaslı arterlerde bu katman kalındır, venöz sistemde ise incedir (Kostourou & Papalazarou, 2014; Pugsley & Tabrizchi, 2000; Tennant & McGeachie, 1990).

Bu üç ortak katman, vasküler sistemin birçok farklı damarında mevcut olsa da, vasküler sistemdeki rollerine uyum sağlamak için oranlarında farklı artışlar veya azalmalar vardır; buna segmental diferansiyasyon denir. Ana vasküler yapı, kalpten çıkan arteriyel yapılarla başlar; daha sonra proksimalden distale doğru akıp tekrardan kalbe geri döner.(Şekil-4)



Şekil 4. Şekilde dolaşım sisteminde kan akış yönünün basit bir şeması gösterilmektedir.(Pugsley & Tabrizchi, 2000)

Büyük arterler, elastik arterler olarak da bilinir; aort ve pulmoner arter bunların en tipik örneğidir. Büyük arterlerin tunika intiması, tunika intimanın subendotelyal tabakasında dominant düz kas hücreleri nedeniyle oldukça kalındır. Düz kas hücreleri ana hücre tipidir; temel maddelerin salgılanmasından, makrofajlara optimum ortam sağlanmasından ve damar kalibre değişikliklerinden sorumludur. Büyük arterlerin adventisyası nispeten incedir. Genellikle, toplam damar duvarı genişliğinin yarısından daha azını oluşturur. Adventisya, hem damarın

kendisini besleyen damarları (*vazo vasorum*) hem de sinirleri (*vazo nervorum*) barındırır. Vaza vasorum; oksijenin, besin maddelerinin ve atıkların lümeninden damar duvarı hücrelerine geçmesine izin verir. Vasa vasorumun akışı, büyük arterleri takip eden büyük venlere paralel bir ağa doğru ilerler (Pugsley & Tabrizchi, 2000).

Muskuler arterler, orta boy arterler olarak da bilinir; klasik olarak tunika medyada kalın bir enine veya spiral şekilli düz kas tabakasıyla tanımlanır. Muskuler arterlerin subendotelyal tabakası o kadar incedir ki histolojide görselleştirilmesi zor olabilir, bu da medyanın endotelyal tabakaya bitişik görünmesine yol açar. Küçük boy arterler ve arterioller, periferik direnci artırmada önemli olan bir veya iki tabaka düz kas hücresi içerir. Eksternal elastik membran arteriollerde yoktur. Arterioller kapiller damarlara akar.

Kapiller damarlar, 4 ila 10 mikron arasında değişen en küçük damar çapına sahiptir. Kapiller damarlar, bağ dokusuyla çevrili endotelden oluşan en ince damar duvarına sahiptir. Perisitleri barındıran bir bazal membran vardır. Perisitler, temel nörovasküler sinyal hücreleridir ve kan basıncı değişikliklerine yanıt verirler. Oldukça özelleşmiş işlevlere sahip üç tip kılcal damar vardır. Bunlar, vücudun ilgili bölgelerine anatomik olarak izole edilmiştir (Shinaoka et al., 2013). Çoğu organda devamlı(kesintisiz) endotelli kapiller bulunur ve yan yana bulunan endotel hücreleri sıkı bağlantılarla birbirine bağlıdır. Fenestrelili kılcal damarlar gözeneklere sahiptir ve böbreğin glomerülüsünde, koroid pleksusta vb. bulunur. Sinuzoid(Kesintili) endotelli kapiller, endotel hücreleri arasındaki boşluklarla karakterizedir; karaciğerde, kemik iliğinde ve dalakta bulunur (Augustin & Koh, 2017).

Kan, daha sonra venöz sistem aracılığıyla kalbe geri dönmeye başlar. Kapiller damarlardan venüllere distalden proksimale doğru akar. Venüllerin çapı 0,1 mm'ye kadar ulaşabilir ve kapiller damar yatağıyla doğrudan süreklidir. Doğrudan bağlantılarına rağmen, venler proksimal kılcal damara kıyasla daha az subendotelyal elastik lifler içerir. Venüller ayrıca bazal membranda hücre sinyalizasyonunda görevli perisitleri içerir. Bu venüller distale doğru belirgin bir tunika medyası meydana getirerek muskuler venülleri oluşturur. Bazı bölümlerde muskuler venüllerde tunika adventisya başlangıcı da görülebilir. Venüllerden sonra küçük boy venlere geçiş başlar. Küçük boy venlerin çapı 0,1 mm ila 1 mm'dir; bu, histolojide fark edilebilir olan üç tabakayı da içeren ilk damar sınıfıdır. Perisitler genellikle bu noktada artık görülmez. Venöz ağdaki bir sonraki damar orta boy venlerdir. Çapları 1 cm'e kadardır ve valflerin varlığı klasik olarak orta boy venleri tanımlar. Bu tek yönlü valfler özellikle alt ekstremitelerde baskındır ve

retrograd akışı engeller. Orta boy venler , benzer çaptaki arterlerde görülenden çok daha ince bir tunika medyaya sahiptir. Adventisya, orta boy venlerde en kalın tabakadır, kolajen ve elastin lifleri içerir (Halper, 2018; Pugsley & Tabrizchi, 2000).

Kan akışı, kalbe geri dönmeden önce son olarak büyük venlerle buluşur. Büyük venler 1 cm'den büyük bir çapa sahiptir. Portal ven, inferior vena kava ve superior vena kava gibi yapılar büyük venlere örnek olarak verilebilir. Büyük venler, belirgin bir internal elastik membran olmadan tunika intima ve tunika medya arasında net bir sınırdan yoksundur ve orta boy venler gibi kalın bir tunika eksterna içerirler. Farklı damar tabakaları, arterlerdeki kadar net bir şekilde ayırt edilemez ve insandan insana oldukça değişkenlik göstermektedirler (Ramasamy, 2017; Shinaoka et al., 2013; Tennant & McGeachie, 1990).

4.3. Vasküler Greftler

4.3.1. Otogreft, Allogreft ve Ksenogreftler

"İdeal" vasküler greft, hem mekanik özellikleri hem de implantasyon sonrası organizmayla girdiği etkileşimlerle tanımlanır. Mekanik dayanıklılık en önemli faktördür; arteriyel dolaşıma yerleştirilen greftler, hemodinamik strese dayanabilmeli, aksi takdirde ciddi sonuçlar doğurabilir. Greftin ulaşılabilirliği, suture edilebilirliği ve kullanım kolaylığı, ameliyatın risklerini, maliyetini ve süresini en aza indirmek için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, greftin tromboza ve enfeksiyona karşı dirençli olması, yapı ve işlev olarak doğal bir arter gibi neovasküler bir yapı oluşturulması, vücut tarafından kabul edilmesi gereken faktörlerdendir. Ekonomik açıdan bakıldığında, düşük maliyet ve uzun vadeli dayanıklılık da önemli unsurlar arasında yer alır.

Vasküler greftler, kaynaklarına göre dört gruba ayrılabilir: sentetik greftler, ksenogreftler, allogreftler ve otogreftler. Otolog greftleme, hastanın kendi dokusunun veya dokularının kullanılmasıdır. İnternal torasik arter (ITA) veya radyal arter gibi arterlerin kullanımı, daha yüksek patens oranlarıyla ilişkilendirilse de, (Athanasios et al., 2011; Cho et al., 2006; Goldman et al., 2004; Masden et al., 2012) en sık tercih edilen vasküler otogreft safen venidir (SV) (Harskamp et al., 2013). Bunun nedeni, arterlerin sınırlı ulaşılabilirliği ve bunların alınmasıyla venlere göre daha ciddi komplikasyonların meydana gelmesidir. Altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, SV greftlerinin patens oranları hala sınırlıdır; koroner arter baypas greftleri

(KABG) ve femoropopliteal baypas greftlerinde 10 yıl içinde yaklaşık %50 başarısızlık oranı gözlemlenmektedir (Harskamp et al., 2013; Klinkert et al., 2004). Ayrıca, otolog vasküler greftlerin sınırlı bulunabilirliği, şüpheli vasküler kalitesi ve donör alanda bıraktıkları morbidite de dikkate alınmalıdır (Chew et al., 2002; Conte, 2013; Klinkert et al., 2004; Taylor et al., 1987).

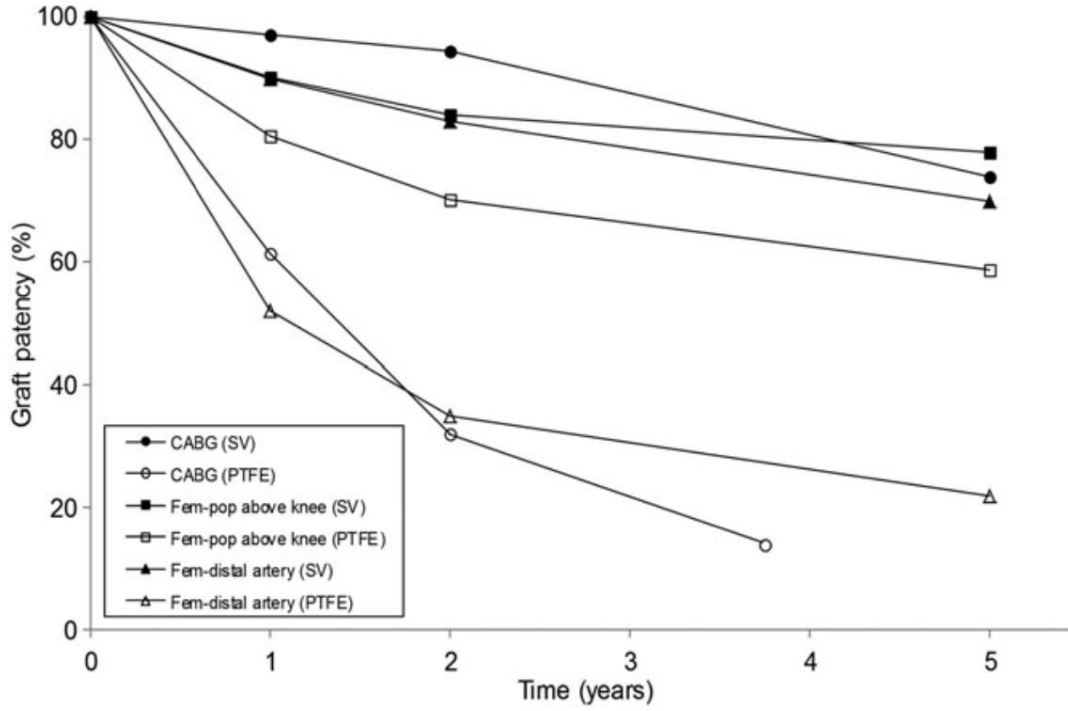
Hem allogreftler hem de ksenogreftler, sırasıyla diğer hastalardan veya türlerden alınan dokulardır. Allogreftlerin kullanımında karşılaşılan problemler arasında enfeksiyon, maliyet, bulunabilirlik, greft başarısızlığı ve immün rejeksiyon gibi sorunlar bulunmaktadır (Scully et al., 2017). Steril bir allogreftin işlenmesi sırasında mekanik ve biyolojik bütünlüğün kaybolduğu gözlemlenmiştir. Öte yandan, ksenogreft kullanımı, hayvanlara yapılan muameleye ilişkin birçok etik itirazla karşı karşıya kalmıştır (Institute of Medicine Committee on Xenograft Transplantation: Ethical & Public, 1996).

4.3.2. Sentetik Greftler

Otolog greftlere bir diğer alternatif ise biyomühendislik üretimi olan sentetik greftlerdir. Bu greftlerin otolog muadillerine tercih edilmesinin başlıca sebepleri, sınırsız ulaşılabilirlikleri, geniş malzeme yelpazesi ve mekanik özelliklerinin biyolojik replasmanla eşleşecek şekilde optimize edilebilmesidir. Sentetik greftlerin aortoiliak bölge gibi büyük çaplı arterlerde (>8 mm) patens oranları %90 civarındadır (Brewster, 1997). Ayrıca, karotis veya ortak femoral arter replasmanları gibi orta çaplı arterlerde (6–8 mm) kullanıldığında da tatmin edici uzun vadeli sonuçlar göstermiştir (Chlupáč et al., 2009). Ancak, küçük çaplı damarlarda (<6 mm) sentetik greftler, düşük patens oranları nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir. Bu damarlar arasında koroner arterler, infrainguinal arterler (inguinal ligamanın altında) ve infragenikulat arterler (diz altında) bulunur. Otolog vasküler greftlerin bu bölgeler için sentetik greftlerden daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (Şekil-5).

Koroner arter baypas greftlemede politetrafloroetilen (PTFE) greftlerinin kullanımı, SV greftleri kullanıldığında %95'in üzerinde olan 1 yıllık patens oranlarına kıyasla %60'lık bir 1 yıllık açıklık oranıyla sonuçlanmıştır. 2 yıl sonra, PTFE greftlerinin patensi sadece %32'ye düşerken, SV greftleri %90'ın üzerinde kalmıştır (Hadinata et al., 2009; Shah et al., 2005). Diz üstü femoropopliteal baypas operasyonunda ise PTFE greft patens oranları 5 yılda %59 iken, SV greftleri kullanıldığında %78'e çıkmıştır (Ballotta et al., 2003; Green et al., 2000; Johnson & Lee, 2000; Klinkert et al., 2004; Norgren et al., 2007). Sentetik greftler, yalnızca başka uygun

otolog damar bulunmaması durumunda bir seçenek olarak önerilir (Hehrlein et al., 1984). Patens oranlarındaki artışlar, sentetik greftlerin lümenal yüzeyine otolog endotel hücreleri (EH'ler) ekilerek elde edilmiştir; ancak bu greftler, otolog damarların performansını aşamamıştır (Deutsch et al., 2009).



Şekil 5. Safen ven (SV) ve politetrafloroetilen (PTFE) greftleri kullanılarak yapılan küçük çaplı vasküler baypas prosedürleri için patens oranları (PTFE greftleri kullanılarak yapılan koroner arter baypas greftleme [KABG] verileri yalnızca 45 aya kadar mevcuttu.)(Ballotta et al., 2004; Ballotta et al., 2003; Green et al., 2000; Hadinata et al., 2009; Harskamp et al., 2013; Johnson & Lee, 2000; Klinkert et al., 2004; Norgren et al., 2007; Sarkar et al., 2006; Shah et al., 2005)

Vasküler greft başarısızlıkları genellikle tromboz, intimal hiperplazi, ateroskleroz veya enfeksiyon ile ilişkilidir. **Tromboz**, greft lümenini kaplayan endotel hücrelerinin (EH'ler) hasar görmesi veya yokluğu sonucu oluşur; bu da proteinlerin adhezyonuna ve pıhtılaşma mekanizmalarının aktive olmasına yol açar (Burkel et al., 1981; Eslami et al., 2001). **İntimal hiperplazi**, vasküler düz kas hücrelerinin (DKH'ler) medya tabakasından intimaya göç etmesi ve bunların proliferasyonu ile ekstrasellüler matriks (ESM) birikimi nedeniyle meydana gelir.

Greft bölgesinde veya nativ damarda anastomoz çevresinde intimal hiperplazi görülebilir. Bunun birçok nedeni vardır: (i) greft ve nativ damar arasındaki uyumsuzluk; (ii) damar çapı uyumsuzluğu; (iii) EH'lerde hasar veya eksiklik; (iv) sütür hattındaki stres düzeyi; (v) ameliyat sırasında travma ve (vi) kan akışı bozukluklarına neden olan hemodinamik faktörler (Ballyk et al., 1998; Davies & Hagen, 1995; Greenwald & Berry, 2000; Haruguchi & Teraoka, 2003; Lemson et al., 2000; Sarkar et al., 2006; Tiwari et al., 2003).

Ateroskleroz, bir yıl sonra greft başarısızlığının ana nedeni gibi görünmektedir (FitzGibbon et al., 1991). Aterom oluşumu, nativ arterlerdeki aynı faktörlerle ilişkilidir ve benzer bir süreçle gelişir. Monositler damar neointimasını istila ederek makrofajlar ve sonunda köpük hücreleri oluşturur, bu da aterosklerotik plak gelişimine neden olur (Cox et al., 1991; Davies & Hagen, 1995; van der Wal et al., 1992). **Greft enfeksiyonu**, bakteriyel kolonizasyona yatkınlıkları nedeniyle sentetik greftlerde daha yaygındır. Enfeksiyonlar, kronik inflamasyona, toksin salınımına, sepsise yol açabilir; bu da greft iyileşmesini bozar ve anastomozun başarısızlığına hatta rüptürüne neden olabilir (Bunt, 2001; Chiesa et al., 2002; Mertens et al., 1995; Padberg et al., 2008; Zetrenne et al., 2007).

Mevcut vasküler baypas greftlerinin sınırlamaları göz önüne alındığında, **doku mühendisliğiyle üretilmiş vasküler greftler (DMVG)**, vasküler cerrahinin geleceği için cazip bir potansiyel taşımaktadır. Canlı organizmalarda büyüme ve yeniden şekillenme yeteneğine sahip, ancak otogreft cerrahisine ihtiyaç duymayan doku mühendisliğiyle üretilmiş bir damar büyük fayda sağlayacaktır.

4.4. Endotel Hücre Tohumlama

Tam fonksiyonel bir doku replasmanını sağlamak için, greftler nativ bir damara benzer hücresel ve doku organizasyonunun kurulmasını desteklemelidir. Bir kan damarı, lümeninden dışarıya doğru tunika intima, tunika medya ve tunika adventisya adı verilen üç belirgin katman içerir. Endotel hücreleri (EH'ler), genellikle endotel tabakası veya endotelyum olarak adlandırılan tek katmanlı intimal tabakayı oluşturur. Düz kas hücreleri (DKH'ler) ağırlıklı olarak medyada bulunurken, adventisya ise öncelikle fibroblastlardan oluşur (Zilla et al., 2007).

Bu damar katmanlarının birincil odak noktası; endotel tabakasının vasküler biyolojideki önemli rolü nedeniyle, bir greft üzerinde endotel oluşturmaktır. Endotel tabakası, lümendeki kanla

etkileşimlerin dinamik kontrolünü sağlar ve inflamasyonu, permeabilityyi, trombozu ve fibrinolizi düzenleyerek hemostazı korur (Rubanyi, 1993; Zhang et al., 2007). İmplant edilmiş bir greft üzerinde sağlıklı bir endotel oluşturulması, intimal hiperplazi ve trombojenite nedeniyle azalmış patens gibi komplikasyonların önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Endotel, koagülasyon kaskadının ve dolayısıyla trombozun düzenlenmesinde doğrudan bir rol oynar (Pearson, 1999).

İntimal hiperplazi, DKH'lerin lümene doğru büyümesinden kaynaklanırken, endotel medya tabakasındaki DKH büyümesini düzenlemede önemli bir rol oynar. Endotel tarafından düzenlenen inflamasyon ve tromboz, intimal hiperplaziyi tetikleyebilir. Sağlıklı bir endotelyum, aşırı DKH proliferasyonunu ve göçünü engelleme yeteneğine sahiptir (Patel et al., 2010).

İntimal hiperplazinin önlenmesi endotelizasyon için hayati önem taşısa da, medya tabakası da endotelizasyonda önemli bir rol oynar. Medial tabakanın sağladığı mekanik stabilite anastomozu korurken, ekstraselüler matriks (ESM) üretimi ve yeniden şekillenmesi neovasküler dokunun gelişimini ve endotel büyümesini destekler (Dahan et al., 2012; Naito et al., 2012).

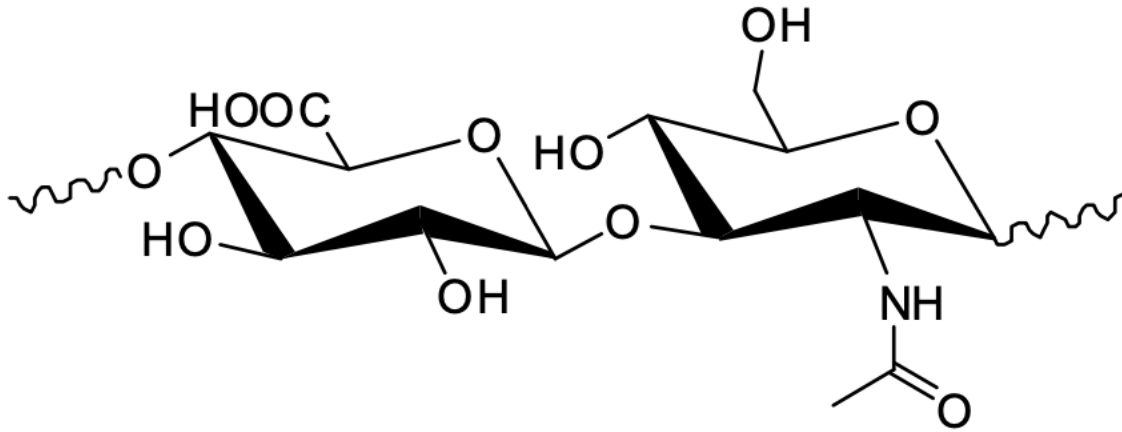
Vasküler tohumlama için birçok strateji geliştirilmiştir. Bu stratejiler başarılı olsa bile, hücre tohumlamanın zorlukları klinik uygulanabilirliği sınırlayabilir, greft maliyetlerini önemli ölçüde artırabilir ve/veya uygulama için uzun bir zaman gerektirebilir (Berglund & Galis, 2003; Schmedlen et al., 2003). Uygun hücre tohumlanması için yeterli sayıda olgun EH elde etmek, donör bölgesi morbiditesine neden olmadan zor olabilir (Jain et al., 2005).

Tüm doku mühendisliğiyle üretilmiş vasküler greftler (DMVG), implantasyondan sonra bir miktar endotelizasyon yaşar. Bugün, bu endotelizasyonun meydana gelebileceği dört olası mekanizma tanımlanmıştır. Bunlardan biri, (a) implantasyondan önce veya implantasyon sırasında doğrudan greft yüzeyine endotel veya endotel progenitör hücreleri tohumlanmasıdır. Diğer tanımlanan endotelizasyon mekanizmaları ise genellikle in situ rejenerasyon sırasında gerçekleşir. In situ rejenerasyon sırasında, greftler endotelin yeniden yapılandırılması için konak hücre mobilizasyonunu, adhezyonunu ve proliferasyonunu teşvik etmek üzere rekonstrükte edilebilir. Tanımlanan in situ mekanizmalar arasında (b) transanastomotik içe doğru büyüme, (c) kapillerlerin greft damar duvarının intimasına doğru büyüyerek hücre

kaynağı görevi gördüğü transmural kapillerizasyon ve (d) kan dolaşımından intimal yüzeye dolaşan hücrelerin birikmesi, aynı zamanda dökülme iyileşmesi olarak bilinir (Menu et al., 2013; Shi et al., 1994).

4.5. Hyaluronik Asit Jel ve Eksozom

Hyaluronik asit (HA), polisakkarit ailesinin üyeleri olan glikozaminoglikan bileşiklerinden oluşur. HA molekülü, N-asetil-D-glukozamin ve glukuronik asidin dönüşümlü ünitelerinden oluşur. HA, omurgalılarda hemen hemen her dokunun bir parçasıdır (Schanté et al., 2011). HA'nın moleküler ağırlığı çok yüksektir. HA'nın yapısı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Hyaluronik asidin yapısı.

HA, bağ dokusunda yaygın olarak dağılmıştır. Kimyasal olarak hyaluronik asit, -COOH ve -OH fonksiyonel gruplarına sahip hidrofilik bir makromoleküldür. HA'nın suda çözünürlüğü yüksektir ve oldukça viskoz çözeltiler oluşturur. Bu tür çözeltiler benzersiz viskoelastik özellikler gösterir. HA, üç boyutlu yapılara dönüşebilen molekül içi hidrojen bağı oluşturabilir. Hyaluronik asit, suyu kendi yapısı içinde hapsedebilir ve jeller oluşturabilir. Hapsedilen su miktarı, HA ağırlığının yaklaşık 1000 katıdır. HA; eklem kıkırdağı, nukleus pulposus, cilt, serviks ve endotel hücrelerinin glikokaliksi gibi dokuların bir parçasıdır. HA'nın solüsyonları ve jelleri genellikle dermal dolgu maddesi olarak kullanılır. Enjeksiyondan sonra, cilt hacmini geri kazandırmak ve kırıksıklıkların görünümünü en aza indirmek mümkündür.

Vücuttaki hyaluronik asidin rolü, kendi özellikleriyle sıkı sıkıya bağlantılıdır. HA, HA sentazlar olarak bilinen bir sınıf integral membran proteini tarafından sentezlenir (Vasvani et al., 2020). Bu proteinler, glikoz molekülüne glukronik asit ve N-asetil-d-glukozamin gruplarının tekrar tekrar eklenmesiyle HA'yı uzatır. İnsan dokularındaki HA'nın yarı ömrü, ciltte bir gün iken gözün bazı kısımlarında 70 güne kadar değişir. HA, birkaç spesifik ve spesifik olmayan etkileşim yoluyla ESM'de (hücre dışı matriks) önemli bir rol oynar. Ayrıca epitel hücrelerinin, eozinofilin, makrofajların büyümesi için de faydalıdır. Rolü genellikle HA'nın moleküler ağırlığına bağlıdır. Örneğin, düşük ağırlıklı HA iyileşme ve yara oluşumuna yardım ederken , oysa yüksek moleküler ağırlıklı HA doku bütünlüğünü destekler. Su absorpsiyonu nedeniyle dokularda esnekliği ve lubrikasyonu sağlar.

Hyaluronik asit biyomalzemelerde yaygın olarak kullanılır. Örneğin, HA yara pansuman uygulamaları için kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. HA, çeşitli fonksiyonel grupların varlığı nedeniyle fiziksel ve kimyasal yöntemler aracılığıyla çapraz bağlanabilir. Biyolojik özellikleri, HA'yı doku mühendisliği için çok iyi bir malzeme yapar. HA'nın aköz bir çözeltisinden, 3 boyutlu poröz malzemeler üretilebilir. 3 boyutlu HA malzemelerinin özellikleri ve HA hidrojellerinin özellikleri, HA konsantrasyonu ve çapraz bağlama işlemi ile değiştirilebilir (Al-Sibani et al., 2017; Berkó et al., 2013; Kim et al., 2011; Luo et al., 2000; Masters et al., 2005). Çapraz bağlama işlemi, materyalleri enzimatik degradasyona karşı daha dirençli hale getirir. HA hidrojelleri, cildi nemlendirme yeteneği nedeniyle cilt gençleştirme için yaygın olarak kullanılır (Bukhari et al., 2018). HA'nın; bir dermal dolgu maddesi olarak kullanılmasının yanı sıra farklı hastalık türlerinin tedavisi için kozmetik kremlerde ve jellerde de kullanılmaktadır (Ievdokimova, 2008; Narurkar et al., 2016; Papakonstantinou et al., 2012; Pavicic et al., 2011). Hidrojel formundaki HA, bir kolajen uyarıcısı olarak çalışır (Brandt et al., 2011; Rzany et al., 2012; Streit et al., 1999). HA'nın film oluşturma özellikleri saç tedavisi için de kullanılabilir (Sionkowska, 2015).

Hyaluronik asit yalnızca kozmetik alanında kullanılmaz. HA ayrıca ilaç dağılımı, organ implantasyonu ve hücresel davranışı değiştirme yeteneği nedeniyle çeşitli terapötik amaçlar için kullanılır. Hyaluronik asidin özellikleri yalnızca kimyasal ve fiziksel çapraz bağlama yöntemleriyle değiştirilmez. Hyaluronik asit başka bir polimer ve/veya bir biyopolimerle de karıştırılabilir. Polisakkaritleri daha ucuz sentetik polimerlerle karıştırmak, materyal maliyetini düşürme yaklaşımlarından biridir. Biyomedikal uygulamalar için polimer iskeleler, hyaluronik

asidin sentetik polimerlerle ve/veya başka bir doğal polimerle karışımlarından yapılabilir (Pokorny et al., 2016; Ronca et al., 2018; Vieira et al., 2020; Xie et al., 2018).

Hücreler belirli fizyolojik işlevleri gerçekleştirmek için mikroveziküller, eksozomlar, membran parçaları ve apoptotik cisimler dahil olmak üzere farklı tipte ekstraselüler veziküller salgılayabilir (Tomasoni et al., 2013). Eksozomlar, endozom membranının içe doğru tomurcuklanmasından türetilen ve plazma membranıyla multiveziküler cisimlerin füzyonu yoluyla ekstraselüler ortama salınan 40-100 nm'lik veziküllerdir. Salınan eksozomlar, hedef hücrelerin plazma membranıyla doğrudan kaynaşabilir veya hedef hücreler tarafından endositoze edilebilir (Harding et al., 1983; Pan et al., 1985; Simons & Raposo, 2009; Théry et al., 2009; van Niel et al., 2006).

Koyun eritrositlerinden türetilen eksozomlar ilk olarak 1970'lerde biyokimyacı Rose Johnstone tarafından tanımlanmıştır (Couzin, 2005). O zamandan beri, eksozomların gizemlerini keşfetmek için ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çok sayıda çalışma; eksozomların dendritik hücreler (Zitvogel et al., 1998), epitel hücreleri (van Niel et al., 2001), tümör hücreleri (Mears et al., 2004), bağışıklık hücreleri (Raposo et al., 1996) ve kök hücreler (Hu et al., 2015; Liang et al., 2014; Wang et al., 2017; Zhang et al., 2016) dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilebileceğini ve ayrıca kan plazması (Caby et al., 2005), tükürük (Ogawa et al., 2011), idrar (Pisitkun et al., 2004) ve anne sütü (Admyre et al., 2007) gibi biyolojik sıvılarda tespit edilebileceğini göstermiştir. Eksozomlar; lipitler, proteinler, mRNA, miRNA ve diğer bileşenler dahil olmak üzere kaynak hücrelerden çeşitli moleküler bileşenler içerir (Couzin, 2005; Ge et al., 2015; Raposo et al., 1996; Skog et al., 2008). Eksozomal bileşenler; spesifik donör hücre tipine göre önemli ölçüde farklılık gösterse de, eksozomlar genellikle Alix, TSG101, annexin, glikozilfosfatidilinositol-bağlantılı proteinler, flotilin ve tetraspaninler (CD9, CD63 ve CD81) dahil olmak üzere proteinlerle zenginleştirilmiştir ve bunlar bir eksozomun tanımlayıcı molekülleri olarak düşünülebilir (Clayton et al., 2004; Ge et al., 2015; Raposo & Stoorvogel, 2013; Simpson et al., 2008; Skog et al., 2008).

Eksozomların görevlerine gelince, gereksiz maddeleri ana hücrelerden uzaklaştırmak primer işlevleri olarak kabul edildi (Couzin, 2005; Raposo & Stoorvogel, 2013). Daha ileri çalışmalarla eksozomların köken aldıkları hücrelerin davranışını yansıttığı ve immünolojik düzenleme, tümör progresyonu, viral yayılım, epitelyal aktiviteler, nöronal sağkalım vb. dahil olmak üzere fizyoloji ve patofizyolojinin çeşitli yönlerinde aktif olduğu görülmektedir. İşlevsel özellikleri

bugün bile tamamen açık değildir. Eksozomların hücreler arası iletişimde lokal olarak, reseptör aracılı etkileşimler yoluyla veya protein, lipid ve genetik içeriklerini ileterek önemli roller oynadığı kabul edilmektedir (Couzin, 2005; Tian et al., 2014; Valadi et al., 2007; Webber et al., 2015; Zitvogel et al., 1998).

4.6. Deney Hayvanlarında Kapsül Oluşum Modeli

Silikon implantlar, deneysel kapsül modeli oluşturma da sıklıkla kullanılmaktadır.(Zhang et al., 2022)İmplant blokları özellikle meme implantı ile alakalı çalışmalarda kullanılır. İlk olarak Hunter tarafından tanıtılan silikon çubuk tendon implantları, 1971'den beri aşamalı tendon rekonstrüksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Hunter & Salisbury, 1971). Kuran ve arkadaşları silikon çubuk implantlara ulaşımın zor olması ve gelişmekte olan ülkelerde bu implantların çok pahalı olmasından yola çıkarak %100 silikon üriner katateri kullandıkları sıçanlarda kapsül oluşumu modelini tanımlamışlardır (Kuran et al., 1998).

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için 16.04.2024 tarihinde Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan 16.2024mar protokol kodlu onay alınmıştır. Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi'nin 11313 numaları projesi olarak desteklenmiştir. Deneyde Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen 6 haftalık, 250-300 gram ağırlığında Sprague Dawley cinsinde 24 adet sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda takip edilmiştir. Hayvanlara her kafeste bir hayvan olacak şekilde, 21-22 derece oda sıcaklığında, 12 saat gündüz, 12 saat gece fotoperiyodunda bakım yapıldı. Standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile kısıtlama olmaksızın beslenmeleri sağlandı.

5.1.Gereçler ve Sarf Malzemeler

5.1.1.Gereçler

1. Tam güvenliikli Laminar Air Flow Kabin (BioAir Safemate 1.2®)
2. CO2'li İnkübatör (SANYO MCO-18AIC®)
3. Çalkalamalı su banyosu (Memmert®)

4. Vorteks (MS2 Minishaker[®])
5. Inverted floresan mikroskop (Leica DM-IL LED[®])
7. Işık mikroskobu (Zeiss Axiovert 5)
8. FACS-Fluorescence-Activated Cell Sorting (BD FACS Calibur)
9. Santrifüj (Hettich zentrifugen[®])
10. Hassas terazi (Denver instrument[®])
11. Buzdolabı (Arçelik[®])
12. Otomatik pipet (Ependorf[®])
13. Şarjlı otomatik pipet (Brand accujet[®])

5.1.2.Sarf Malzemeler

1. Endothelial cell basal medium (EBM; PromoCell) Cat no: C-22010
2. Heat-inactivated fetal calf serum (FCS; Invitrogen) **Catalog number:** 26010074
3. Recombinant rat VEGF (10 ng/mL, R&D Systems, Wiesbaden, Germany)
4. Recombinant bovine bFGF (1 ng/mL, R&D Systems) **Catalog #:** 564-RV
5. Recombinant murine IGF-1 (10 ng/mL, R&D Systems) **Catalog #:**791-MG-050
6. Human EGF (10 ng/mL, PromoCell)
7. Hydrocortisone (1 mg/mL, PromoCell)
8. Leukocyte Common Antigen LCA (CD45) BD Biosciences
9. Thy1.1 (CD90), BD Biosciences
10. Mac1 α (CD11b), BD Biosciences
11. ICAM-1 (CD54), BD Biosciences
12. PE Mouse IgG1, κ Isotype Control (BD Biosciences)
13. MatrigelTM matrix (Corning[®] Matrigel[®] Basement Membrane Matrix) Cat no: 354234
14. Rat collagen I GibcoTMCollagen I, rat tail **Catalog number:** A1048301
15. DMEM Medium (GibcoTM)
16. Penisilin / Streptomisin (InvitrogenTM)
17. L-Glutamin (InvitrogenTM)
18. Trypsin EDTA (InvitrogenTM)
19. Trypan mavisi (SigmaTM)
20. Formaldehid (MerckTM)
21. 75 mm'lik cell culture flask (Greiner-Bio oneTM)
22. 25 mm'lik cell culture flask (Greiner-Bio oneTM)

23. 100 mm'lik petri dish (Greiner-Bio one™)
24. 10 ml'lik serolojik pipet (Greiner-Bio one™)
25. 5 ml'lik serolojik pipet (Greiner-Bio one™),
26. LIVE/DEAD™ Viability/Cytotoxicity Kit, for mammalian cells (Invitrogen™)
27. Hyaluronik Asit Jel (Durolane)

5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar rastgele olarak 8'erli 3 gruba ayrıldı (Tablo 1). Tüm sıçanların sol tarafına yerleştirilen silikonlar sadece çıkarılıp sağ taraflarının kontrolü olarak değerlendirmeye alındı.

Grup 1:Sırtta pannikulus karnosus kası altına bilateral silikon blok yerleştirildi. Ameliyat sonrası 6.haftada sağ tarafa silikon blok çıkarılarak endotel tohumlama yapılırken sol tarafın sadece silikon bloğu çıkarıldı.

Grup 2: :Sırtta pannikulus karnosus kası altına bilateral silikon blok yerleştirildi. Ameliyat sonrası 6.haftada sağ tarafa silikon blok çıkarılarak endotel tohumlama hyaluronik asit jel ile birlikte yapılırken sol tarafın sadece silikon bloğu çıkarıldı.

Grup 3 :Sırtta pannikulus karnosus kası altına bilateral silikon blok yerleştirildi. Ameliyat sonrası 6.haftada sağ tarafa silikon blok çıkarılarak endotel tohumlama ve eksozom enjeksiyonu hyaluronik asit jel ile birlikte yapılırken sol tarafın sadece silikon bloğu çıkarıldı.

Tablo1. Deney Grupları

GRUP 1	ENDOTEL TOHUMLAMA
GRUP 2	ENDOTEL TOHUMLAMA+HYALURONİK ASİT JEL
GRUP 3	ENDOTEL TOHUMLAMA+HYALURONİK ASİT JEL+EKSOZOM

5.3. Silikon Blokların Hazırlanışı

Çalışmadaki silikon bloklar, %100 silikon 8fr foley sondalardan bistüri yardımıyla hazırlanmıştır. Boyutları 3cmx2mmx2mm'dir (Şekil 7 ve 8). Silikon bloklar etilen oksitle sterilize edilmiştir.



Şekil 7. %100 silikon 8fr foley sonda



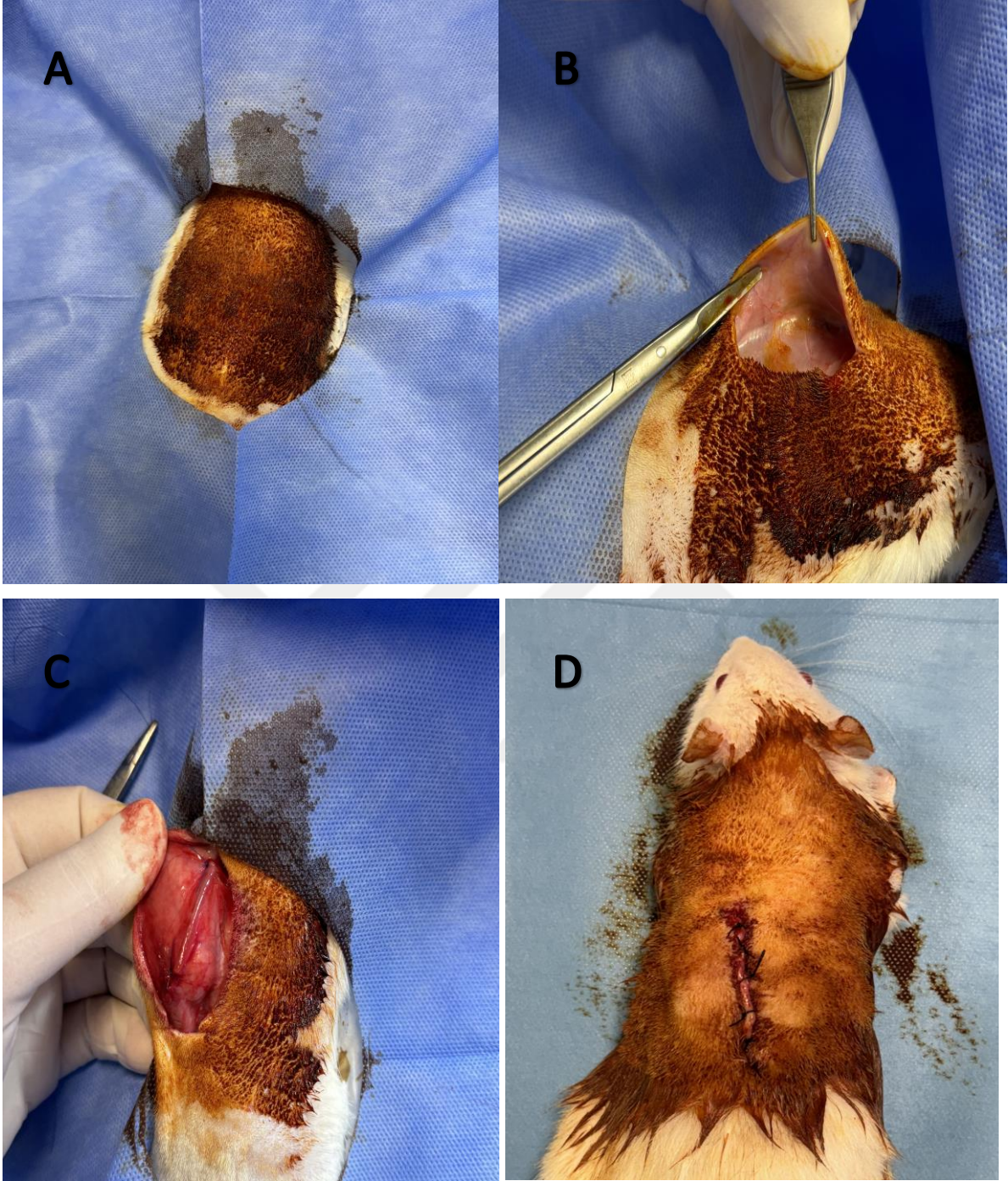
Şekil 8. 3cmx2mmx2mm silikon blok.

5.4. Anestezi Uygulaması

Ketamin 75 mg/kg ve Ksilazin 10 mg/kg karışımı intraperitoniyel olarak verilerek anestezi uygulandı. 15 mg/kg sefazolin ile anestezi sonrası profilaksi yapıldı. Ameliyat sonrası 3 gün 0,03 mg/kg buprenorfin günde iki kez verilecek analjezi sağlandı.

5.5. Cerrahi Teknik

Sıçanlar yüzüstü yatırıldıktan sonra sırt bölgesindeki tüyler traş edildi. Torakal vertebraların sağ ve sol laterali betadin ile sterilize edildi. Orta hatta 3 cm lik vertikal insizyon yapıldı. Cilt ve cilt altı doku geçilerek kas üzerine düşüldü. Bilateral pannikulus karnosus kası altında silikon bloklar için poşlar oluşturuldu. Hazırlanan silikon bloklar kas altı plandaki poşlara yerleştirildi. Silikon blokların kaudal ve kraniyal kenarları 3/0 prolene suture ile işaretlenerek poşlar kapatıldı. İnsizyonlar ipek 3/0 ipek ile suture edildi. Suture sonrası insizyon hatlarına mupirosin pomad sürüldü (Şekil 9).



Şekil 9. Cerrahi öncesi hazırlık ve cerrahi. Batikon ile antisepsinin sağlanması (A). Pannikulus karnosus kası altında silikon blok için poş oluşturulması (B). Oluşturulan poşa silikonların yerleştirilmesi, kaudal ve kranial uçların süturlerle sabitlenmesi (C). İnsizyonun süturasyonu (D).

5.6. Ameliyat Sonrası Bakım

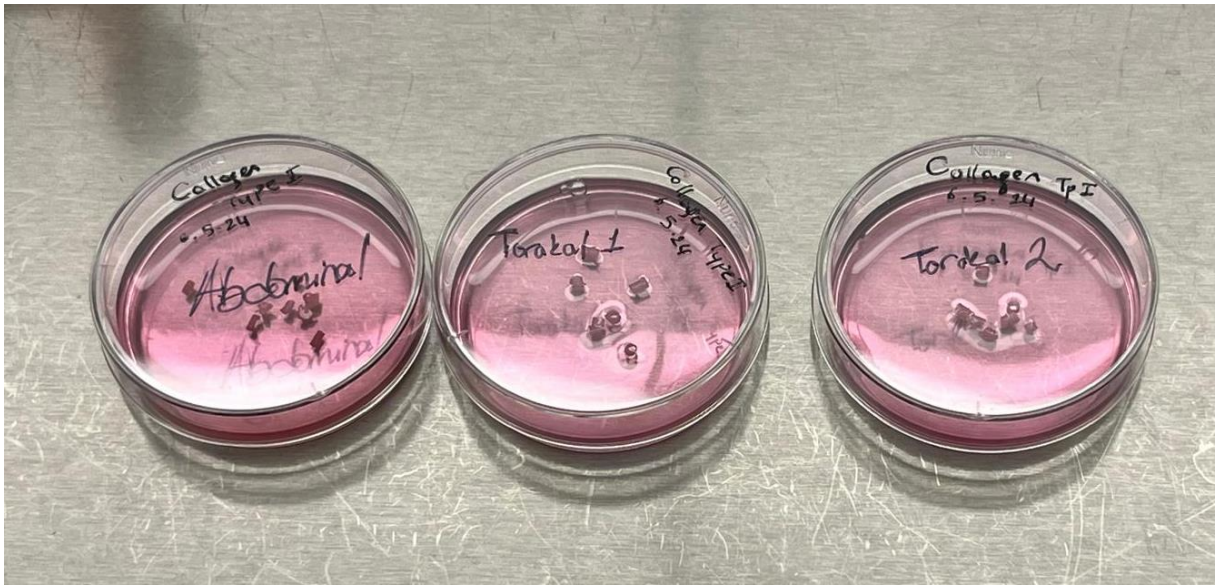
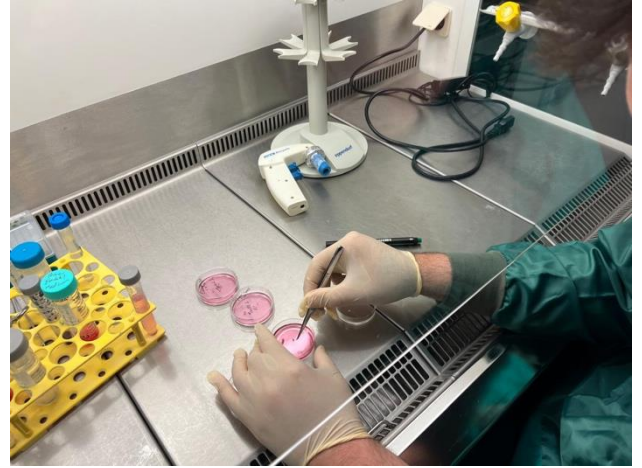
Ameliyat sonrası dönemde her kafeste bir hayvan olacak şekilde, 21-22 derece oda sıcaklığında, 12 saat gündüz, 12 saat gece fotoperiyodunda bakım yapıldı. Her grubun kafesleri farklı raflara alınarak hayvanların karışması engellendi. Standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile kısıtlama olmaksızın beslenmeleri sağlandı. Deney bitimine kadar hayvan ölümü izlenmedi.

5.7. Sıçan Torasik Aortasından Endotel Dokusunun Alınması

Ketamin 75 mg/kg ve Ksilazin 10 mg/kg karışımı intraperitoneyal olarak verilerek anestezi uygulandı. Sıçanlar sırtüstü yatırıldıktan sonra abdominal ve torakal bölgelerdeki tüyler traş edildi. Ardından abdominal ve torakal bölgeler betadin ile sterilize edildi. Orta hatta 6 cm'lik vertikal insizyon yapıldı. Cilt ve cilt altı dokular geçilerek sternuma ulaşıldı. Sternum insize edilerek lateralize edildi. Her iki akciğer dokusunda lateralize edilerek torakal aorta vizualize edildi. Aortanın torakal bölümü, kaudal ve kranial kısımlarından mikromakas yardımıyla kesilerek steril bir şekilde ayrıldı. Torakal aorta, antibiyotikli PBS solüsyonuna konuldu.

5.8. Torasik Aortadan Endotel Hücre İzolasyonu

Torasik aortadan perivasküler dokular dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Damar boyunca antibiyotikli PBS ile irrigasyon yapılarak kan ve diğer materyaller temizlendi. Damar kültür petri kabına aktarıldı. Ardından 1-2 mm'lik halka segmentler oluşturulacak şekilde aorta kesildi. Bu halkalar Rat kollajen I proteiniyle kaplanmış kültür kabına ekildi (Şekil 10). Üzerine Endotelyal Basal Besiyeri (EBM; PromoCell) eklendi. Hücrelerin çoğalmasını indüklemek için %20 Fetal Calf serum (FCS, invitrogen), rat VEGF (10 ng/ml, R&D Systems), rekombinant bovine bFGF (1 ng/ml, R&D Systems), rekombinant murine IGF-1 (10 ng/ml, R&D Systems), human EGF (10 ng/ml, Promocell) ve %1 Penisilin/Streptomisin besiyerine eklendi. 37oC'de %5 CO2 ile nemlendirilmiş inkübatöre yerleştirildi. 4 gün beklendikten sonra arterial halkalar uzaklaştırıldı. Hücrelerin çoğalması belli aralıklarla sıkı bir şekilde takip edildi ve her 48 saatte 1 besiyeri değiştirildi.



Şekil 10. Torasik aortadan elde edilen halkaların Rat kollajen I proteini ile kaplı petri kaplarına ekilmesi.

5.9. Endotel Hücre Karakterizasyonu

5.9.1. Akım Sitometrisi

Torasik aorta dokusundan izole edilen hücrelerin endotel hücre olup olmadıkları, kültür işlemi yapıldıktan sonra akım sitometri (FACS-Fluorescence-Activated Cell Sorting) cihazı kullanılarak tespit edildi. Bunun için endotel hücre yüzey belirteci olan belirli pozitif antikor (CD90) ve negatif antikor (CD45) kullanıldı. Bu işlem için kollajen ile kaplanmış yüzeye

yapışmış olan hücreler tripsinle kültür kabından ayrılarak toplandı. Hücreler soğuk (+4 °C) PBS içinde üç kez yıkandı ve daha sonra 30 dakika fluroscein isothiocyanate (FITC- Fluorescein Isothiocyanate) ve Phycoerythrin (PE) ile konjuge edilmiş belirli monoklonal antikorlar ile inkübe edildi (+4 °C'de 30 dakika, karanlıkta). İnkübasyondan sonra akım sitometri cihazında pozitif ve negatif hücre sayımı yapılarak kök hücre karakterizasyonu yüzde olarak yapıldı.

5.9.2. Endotel Hücre Tüp Oluşturma Potansiyeli

Sıçan endotelinin tüp oluşturma potansiyelini test etmek için ekstrasellüler matriks içeren matrijel (Corning® Matrigel® Basement Membrane Matrix) kullanıldı. Matrijel çözünmesi için gece boyu soğuk buz üzerinde bekletildi. Çözülen matrijelden 200 ul alınarak 24 kuyucuklu kültür kabına aktarıldı. 37 derecede 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası pasajlanan sıçan endotel hücreleri matrijel içeren kültür kabına ekildi. 12 saat sonra faz kontrast mikroskopunda tüp oluşturma görüntüleri elde edildi.

5.10. Endotel Hücre Canlılık Testi (Canlı/Ölü)

Çalışmada kullanacağımız Hyaluronik asit biyojelleri (Durolane) endotel besiyeri ile karıştırıldı. Daha sonra endotel hücreleri ile hyaluronik asit jel homojen olarak karıştırıldıktan sonra 24 kuyucuklu plakalara yerleştirildi. Besiyeri ilavesi ile 24 saat inkübasyona bırakıldı. Hücre canlılık testi live/dead assay (Invitrogen™ LIVE/DEAD™ Viability/Cytotoxicity Kit, for mammalian cells) protokolüne göre yapıldı. İnkübasyon sonrası besiyeri uzaklaştırılarak jel hücre karışımı 3 defa PBS ile yıkandı. Üzerine live/dead assay solüsyonları eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Canlı/ölü hücre görüntüleri floresan mikroskop kullanılarak elde edildi.

5.11. Endotel Hücrelerinden Eksozom İzolasyonu

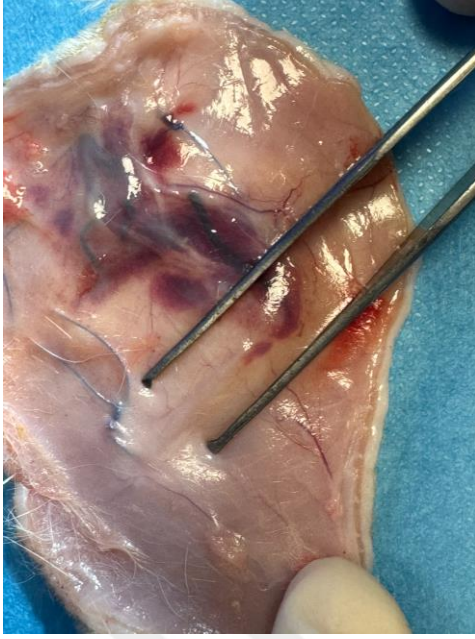
Torasik aorta endotelinden izole edilen hücrelerin 75 mm'lik kültür flaskında konfluent olana kadar çoğalması sağlandı. Kültür besiyeri FBS olmadan değiştirildi ve 20 gün boyunca 37°C'de %5 CO₂ ile nemlendirilmiş inkübatöre yerleştirildi. İnkübasyon sonrası ultrasantrifüj kullanılarak eksozomlar izole edildi.

5.12. Endotel Tohumlama Uygulaması

Silikon yerleştirilmesini takiben 6.haftada endotel tohumlama uygulaması gerçekleştirildi. Ketamin 75 mg/kg ve Ksilazin 10 mg/kg karışımı intraperitoneyel olarak verilerek anestezi uygulandı. Sıçanlar yüzüstü yatırıldıktan sonra sırt bölgesindeki tüyler traş edildi. Torakal vertebraların sağ ve sol laterali betadin ile sterilize edildi. Orta hatta 3 cm lik eski vertikal seyirli skardan insizyon yapıldı. Cilt ve cilt altı dokular geçildi. Önce sağ taraftaki silikon blok pannikulus kavernoza kasının içinde görüldü. Kaudal ucundan insize edilerek silikonun çıkmasını takiben mor anjiocut yardımıyla endotel tohumlama yapıldı. Hemen sonrasında kaudal ucun ağzı dışarı madde kaçmasını engellemek adına 3/0 prolene suture yardımıyla kapatıldı. Sonrasında sol taraftaki silikon poşu aynı şekilde kaudal kenardan açılarak sadece silikon blok çıkarıldı. İşaretleme amacıyla 3/0 prolene yardımıyla kaudal uç kapatıldı. İnsizyonlar ipek 3/0 ipek ile suture edildi. Suture sonrası insizyon hatlarına mupirosin pomad sürüldü.

5.13. Örneklerin Alınması

Endotel tohumlama sonrası 7.günde ketamin 75 mg/kg ve ksilazin 10 mg/kg karışımı ile anestezi sağlandıktan sonra sırt bölgesindeki cilt, cilt altı doku diseke edildi. Silikon blok ve etrafındaki kapsül dokusu bir miktar kas ile birlikte çıkarılarak histopatolojik örnekleme için gönderildi (Şekil 11).



Şekil 11. Histopatolojik örneklerin alınması

5.14. Sakrifikasyon

Postoperatif 7. haftada sıçanlar servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi.

5.15. Histolojik Değerlendirme

Işık mikroskopik değerlendirmeler için 1 cm²'lik deri örnekleri %10'luk formalin içerisinde fikse edildi. Fikse edilen doku örnekleri, artan derecelerdeki alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi ve ksilen ile şeffaflaştırıldı. Şeffaflaştırılan dokular, 60°C'de bir gece boyunca parafin içerisinde bekletildikten sonra doku gömme cihazı kullanılarak doku blokları haline getirildi. Yaklaşık 4 µm kalınlığında alınan kesitler, histolojik değerlendirme amacıyla Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyası ile boyandı. Boyanan kesitler Olympus BX51 mikroskobu (Tokyo, Japonya) ile incelendi ve Olympus DP72 kamera (Tokyo, Japonya) ile fotoğraflandı.

Histolojik hasar skorlaması, iki histoloji uzmanı tarafından körlemesine yapıldı ve 20X objektifle alınan görüntüler üzerinden değerlendirildi. Skorlama kriterleri: (1) endotel oluşumu, (2) anjiyogenez ve (3) inflamatuvar hücre infiltrasyonu olarak belirlendi. Her kriter

şu şekilde puanlandırıldı: 0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = ciddi hasar. Maksimum skor 9 olarak hesaplandı.

Taramalı elektron mikroskopik preparasyon (Scanning elektron mikroskop-SEM-) için alınan doku örnekleri %2,5 glutaraldehit çözeltisinde 6 saat boyunca 4°C’de fikse edildi. Fiksasyon sonrası örnekler 0,1 M fosfat tamponuna alındı ve gece boyu 4°C’de bekletildi. Post-fiksasyon %1 osmiyum tetroksit (OsO₄) ile 40 dk yapıldı. Osmiyum fiksasyonu sonrası örnekler 15 dk fosfat tampona alındı. Örnekler, artan konsantrasyonlarda etanol serisinden (%50, %70, %90, %96 ve %100) geçirilerek dehidre edildi. Dokular 2/1 alkol/amilasetat karışımında 15 dk, 1/1 alkol/amilasetat karışımında 15 dk, ½ alkol/amilasetat karışımında 15 dk bekletildi. Daha sonra saf amilasetatta bir gece boyunca bekletildi. Sonrasında kurutma kağıdına alınan dokular oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kurutulmuş deri dokuları, altın kaplama cihazı ile (Bio-Rad SC502, Hertfordshire, UK) 5–10 nm kalınlığında altın ile kaplandı. Taramalı elektron mikroskobu (Zeiss, Gemini SEM) kullanılarak 10 kV voltajda yüksek çözünürlüklü görüntüler alındı.

5.16. İstatiksel Analiz

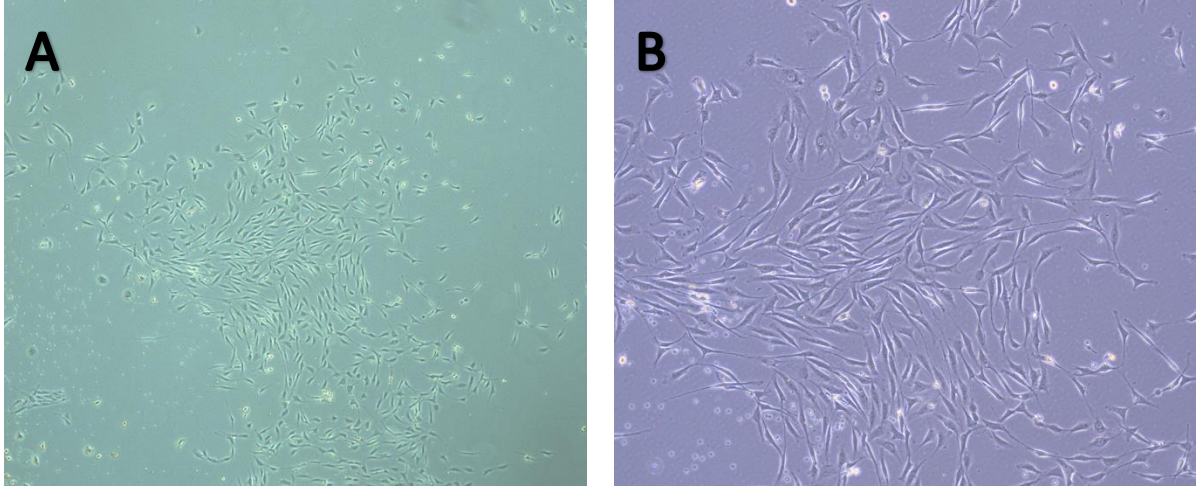
İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 21 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler, frekans (n) ve oran (%) şeklinde sunuldu. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile, yetersiz olduğunda Fisher’in kesin testi ile değerlendirildi. p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

6.BULGULAR

6.1. Biyokimyasal Bulgular

6.1.1. Endotel Hücre İzolasyonu ve Karakterizasyonu

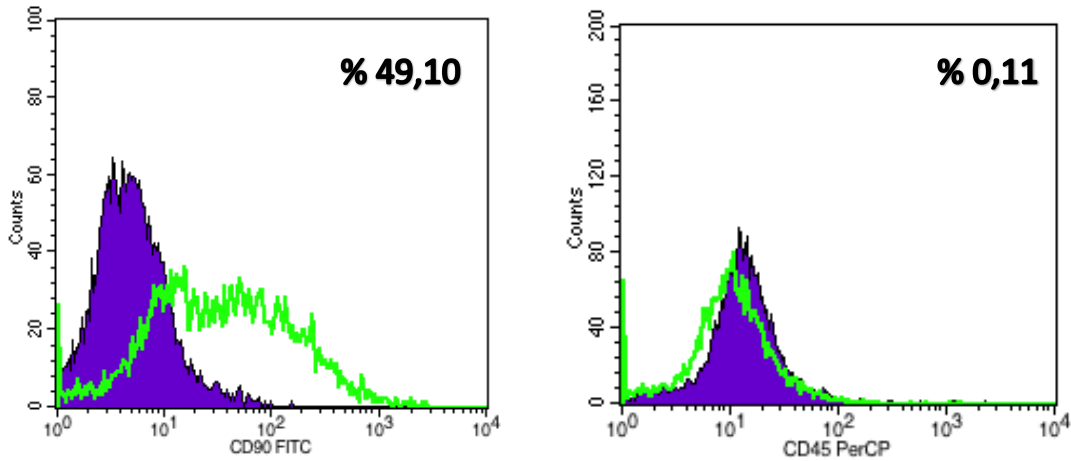
Sıçan mezenkimal endotel hücreler, cerrahi eksizyon yoluyla sıçan torasik aortasından alınan endotel dokusundan izole edildi (Şekil 12). Bu hücrelerin başarılı şekilde izole edildiğinin kontrolü için akım sitometrisi ile belirli yüzey belirteçlerinin immünofenotipleme ve çeşitli hücre tiplerine farklılaşabildiği gösterilerek multipotensi çalışıldı.



Şekil 12. Sıçan endotel dokudan izole edilen endotel hücrelerin morfolojik görüntüsü: A (5X büyütme) B (10X büyütme)

6.1.2. Akım Sitometri

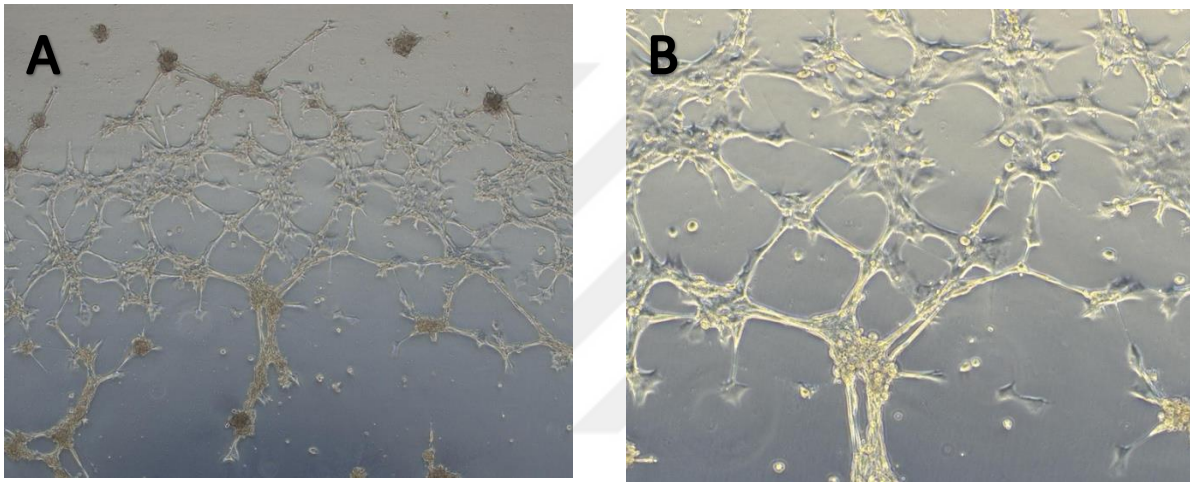
Bu çalışmada sıçan endotel hücrelerinin pozitif yüzey belirteci olarak CD90 ve negatif yüzey belirteci olarak CD45 akım sitometri ile analiz edildi. Sonuçlara göre torasik endotel dokudan izole edilen hücrelerin pozitif belirteçlerinden biri olan CD90 (%49,10) oranının, negatif belirteç olan CD45 (% 0,11) oranından fazla olduğu gösterildi (Şekil 13).



Şekil 13. Sıçan endotel akım sitometri analizi histogram plot görüntüleri. Endotel hücrelerin sırası ile CD90 ve CD45 akım sitometri sonuçları görülmekte. (Mor izotopik kontrol, yeşil örnek tüp okumalarını gösterir.)

6.1.3. Tüp Oluşturma Potansiyeli

Sıçanlardan elde edilen endotel hücrelerinin tüp oluşturma potansiyelini test etmek için matrijel matris üzerine ekilerek kültüre edildi. 12 saat inkübasyon sonucunda tüp oluşturma potansiyelleri mikroskop altında gösterildi (Şekil 14).



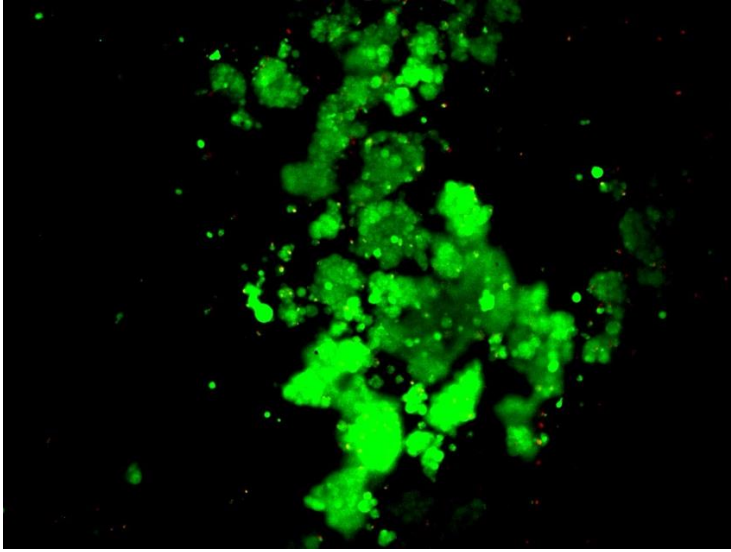
Şekil 14. Sıçan endotel hücrelerinin tüp oluşturma potansiyellerinin mikroskop görüntüleri: A (5X büyütme) , B (10X büyütme)

Sonuç olarak, bu çalışma için sıçanların torasik aortasından alınan endotel dokudan izole ettiğimiz, kollajen kaplı yüzeye yapışan, akım sitometrisinde CD90(+) ve CD45(-) olması yanında endotel tüp oluşturma potansiyeli olduğu ve çalışmanın devamında kullanılmaya uygun endotel hücreler olduğu tespit edildi.

6.1.4. Biyojel Üzerinde Hücre Canlılık Testi (Canlı/Ölü)

Çalışmada kullandığımız hiyalüronik asit jelinde, endotel hücrelerin canlılığı canlı/ölü (LIVE/DEAD™ Viability/Cytotoxicity Kit, for mammalian cells (Invitrogen™) testi ile incelendi. Bu testte floresan işaretli calcein AM and ethidium homodimer (EthD-1) probolar kullanıldı. metabolik olarak aktif olan canlı hücreler hücre içi esteraz enzim aktivitesi ile

belirlendi. Hücre canlı olduğunda esteraz enzim aktivitesi ile calcein AM probunu yeşil renkli floresan ışması yapan calcein molekülüne dönüştürdü. Biyojelde yeşil ışma veren hücreler canlı kabul edildi. Ölü hücreler ise hücre membran bütünlüğü bozulduğu zaman ethidium homodimer (EthD-1) probu hücre içine girip çekirdeğe bağlanarak kırmızı renkli floresan ışmalar gösterdi. Biyojelde kırmızı renkli ışmalar veren hücreler ölü olarak kabul edildi. 24 saat biyojelde inkübe edilen endotel hücreleri floresan mikroskop altında incelendiğinde endotel hücrelerinin büyük oranca canlı olduğu görüntülendi (Şekil 15).

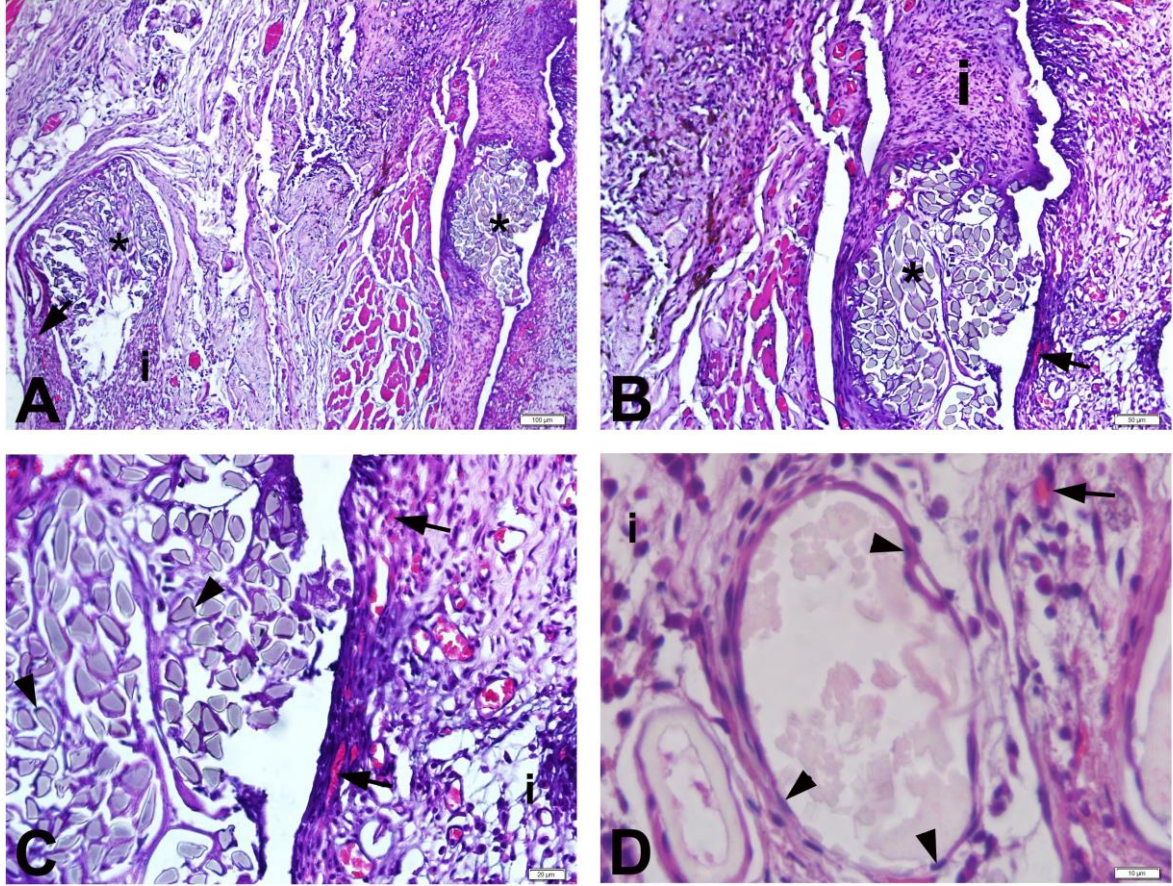


Şekil 15. Biyojelde inkübe edilen sıçan endotel hücrelerinin 24 saat inkübasyonu sonrası canlı/ölü hücre görüntüleri. (10X büyütme)

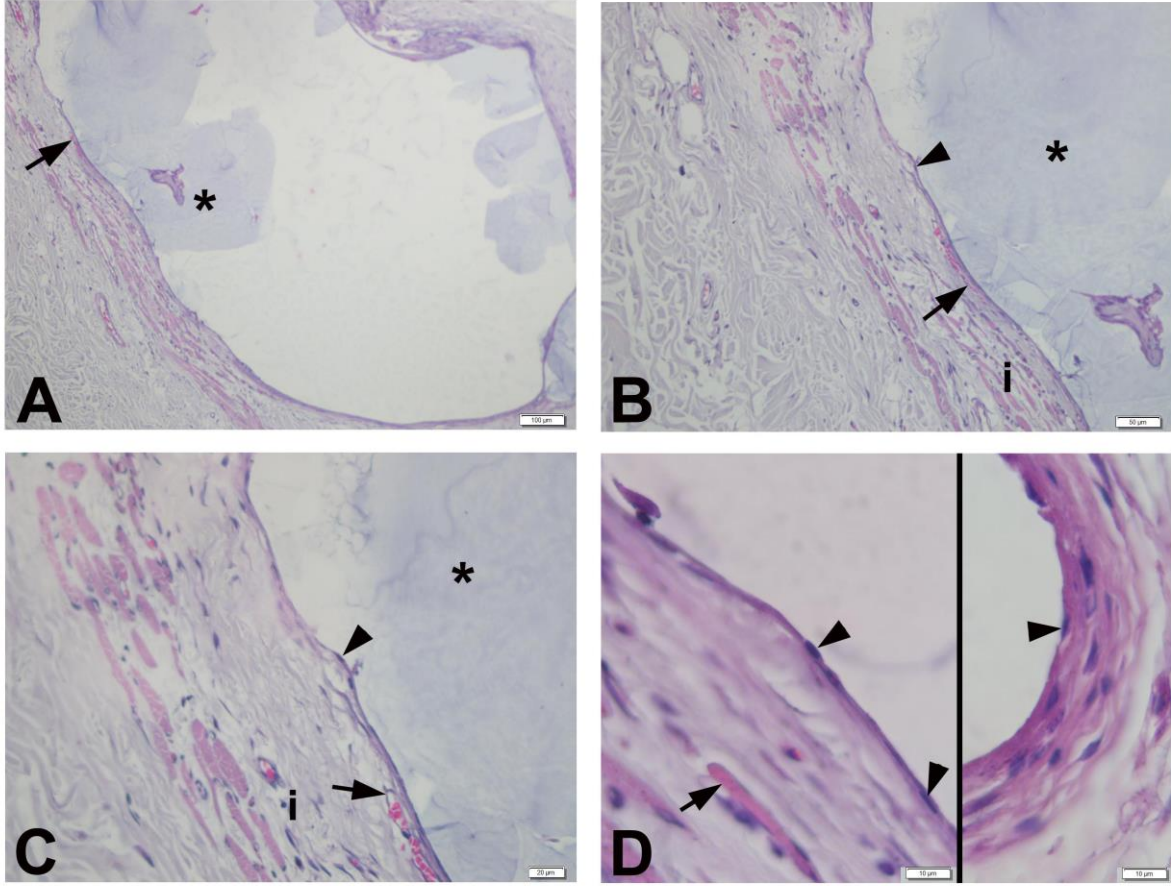
6.2. Histolojik Bulgular

Sadece endotel hücre tohumlaması yapılan grupta endotel içeren kapsül yapısının etrafında, orta düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, artmış anjiogenez ve az sayıda tek katlı yassı endotel hücrelere ait nükleuslar görüldü (Şekil 16). Biyojel ve endotel hücre tohumlaması yapılan grupta endotel içeren kapsül yapısının etrafında, hafif düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, artmış anjiogenez ve orta düzeyde artmış tek katlı yassı endotel hücrelere ait nükleuslar görüldü (Şekil 17). Biyojel, eksozom ve endotel hücre tohumlaması yapılan grupta endotel içeren kapsül yapısının etrafında, hafif düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, artmış anjiogenez ve çok sayıda tek katlı yassı endotel hücre nükleusu görülmüştür (Şekil 18). Sadece

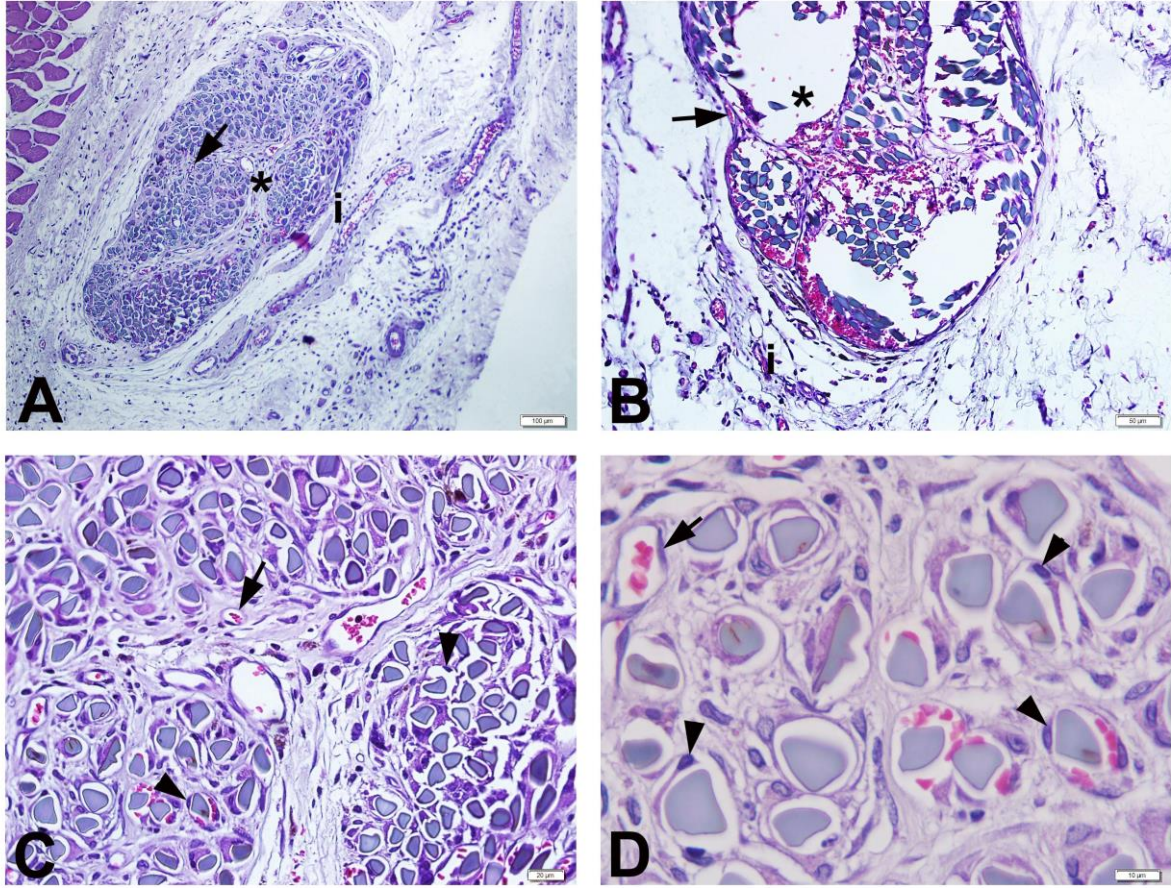
silikon yerleştirilmiş kontrol grubunda hafif düzeyde artmış anjiyogenez ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüştür (Şekil 19).



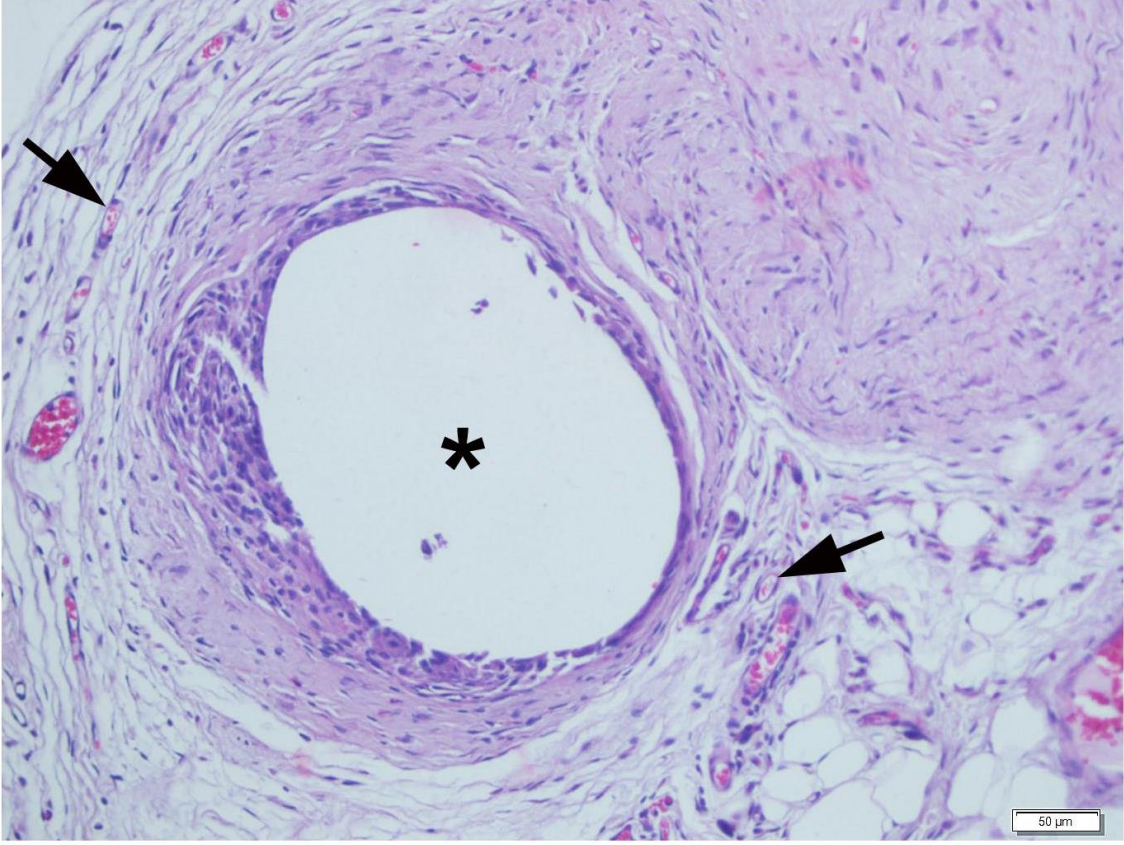
Şekil 16. Sadece endotel hücre tohumlaması yapılan gruba ait temsili mikrograflar. Endotel içeren kapsül yapısı (*), orta düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i), artmış anjiyogenez (ok) ve az sayıda tek katlı yassı endotel hücrelerinin nükleusu (ok başı) görülmektedir. Orijinal büyütme: A: 100X, B: 200 X, C: 400X, D: 1000X. H&E boyası.



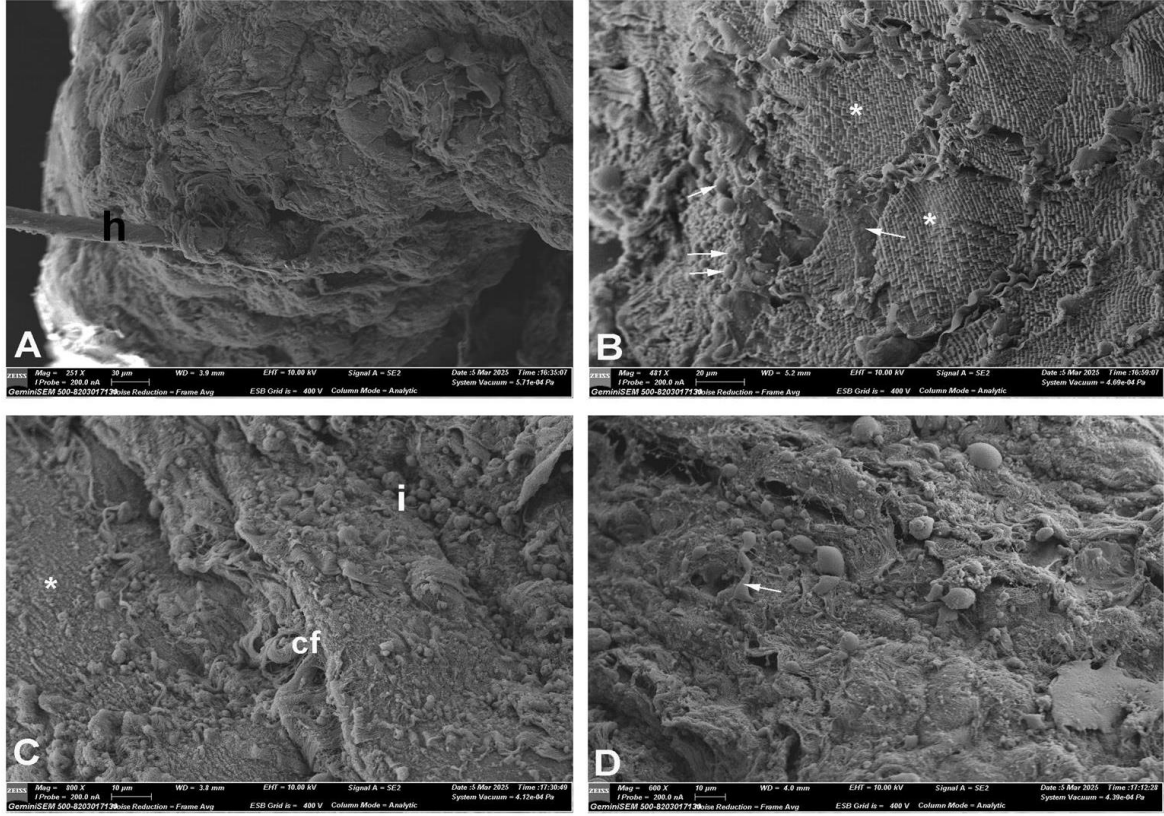
Şekil 17. Biyojel ve endotel hücre tohumlaması yapılan gruba ait temsili mikrograflar. Endotel içeren kapsül yapısı (*), hafif düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i), artmış anjiogenez (ok) ve orta düzeyde artmış tek katlı yassı endotel hücrelerinin nükleusu (ok başı) görülmektedir. Orijinal büyütme: A: 100X, B: 200 X, C: 400X, D: 1000X. H&E boyası.



Şekil 18. Biyojel, eksozom ve endotel hücre tohumlaması yapılan gruba ait temsili mikrograflar. Endotel içeren kapsül yapısı (*), hafif düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i), artmış anjiogenez (ok) ve çok sayıda tek katlı yassı endotel hücrelerinin nükleusu (ok başı) görülmektedir. Orijinal büyütme: A: 100X, B: 200 X, C: 400X, D: 1000X. H&E boyası.



Şekil 19. Sadece silikon yerleştirilmiş kontrol grubuna ait temsili mikrograf: Kapsül yapısı (*), hafif düzeyde artmış anjiogenez (ok) görülmektedir. Orijinal büyütme: 200 X. H&E boyası.

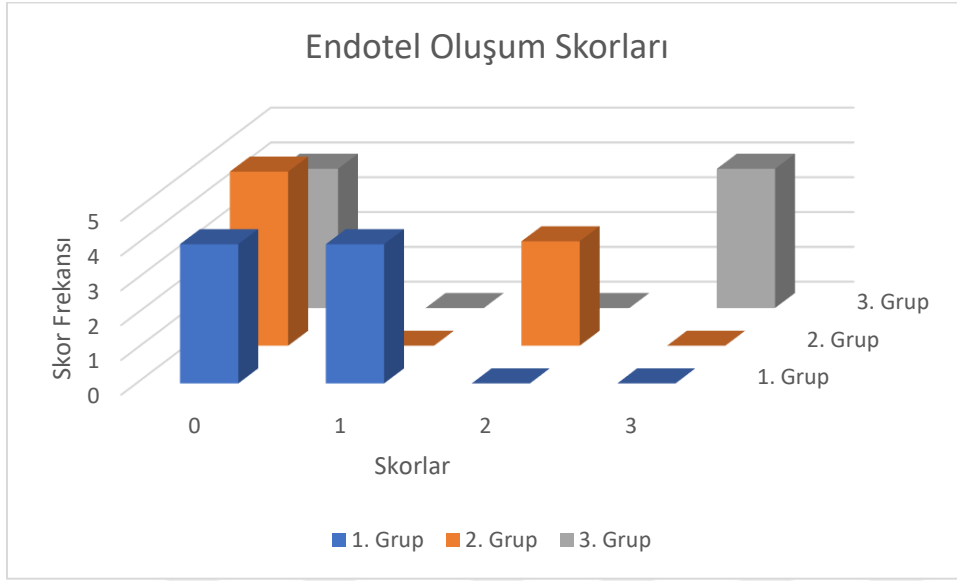


Şekil 20. Biyojel, eksozom ve endotel hücre tohumlaması yapılan gruba ait taramalı elektron mikroskopik mikrograflar. A: Epidermin yüzeyine doğru uzanan kıl yapısı (h), B: Kapsül yapısı (*) ve kapsül etrafında yassı endotel hücreleri (ok), C: Kollajen lifleri (cf), inflamatuvar hücreler (i), D: kapiller duvarını çevreleyen endotel hücreleri (ok) görülmektedir. Ölçek: A: 30 μ m, B: 20 μ m, C ve D: 10 μ m.

Gruplar	Skor			
	Endotel oluşumu (Skor: 0-3)	Anjiyogenez (Skor: 0-3)	İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (Skor: 0-3)	Maksimum skor: 9
Endotel hücre tohumlaması yapılan grup	1.Hayvan (H): 1	1	2	4
	2.H: Kapsül yok	3	3	6
	3.H ve 4.H: Normal deri histolojisi			3.H ve 4.H: Normal deri histolojisi
	5.H: 1	3	2	6
	6.H:1	1	1	3
	7.H: Normal deri histolojisi			Normal deri histolojisi
	8.H: 1	1	-	2
Hyaluronik asit jel ile endotel hücre tohumlaması yapılan grup	1.H: 2	2	1	5
	2.H: Kapsül yok	2	2	4
	3.H: Kapsül yok	1	2	3
	4.H: Normal deri histolojisi			Normal deri histolojisi
	5.H: 2	2	2	6
	6.H: Kapsül yok	1	2	3
	7.H: 2	2	2	6
	8.H: 0	2	2	4
Eksozom ve hyaluronik asit jel ile endotel hücre tohumlaması yapılan grup	1.H: Normal deri histolojisi			Normal deri histolojisi
	2.H: 3	3	3	9
	3.H: 3	2	3	8
	4.H: Kapsül yok	3	3	6
	5.H: Normal deri histolojisi			Normal deri histolojisi
	6.H: 3	3	3	9
	7.H: Kapsül yok	2	1	3
	8.H: 3	3	3	9

Tablo 2. Histolojik skorlama

6.3. İstatiksel Bulgular



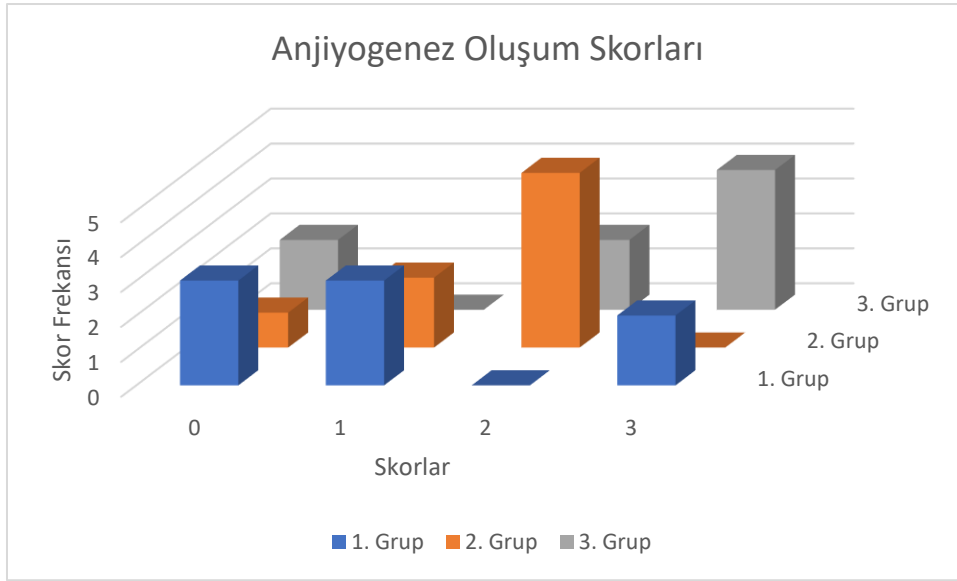
Grafik 1. Gruplara Göre endotel Oluşum Skorları

	Skorlar				p Değeri
Gruplar	0	1	2	3	0,001 ¹
1. Grup	4	4	0	0	
2. Grup	5	0	3	0	
3. Grup	4	0	0	4	

¹. Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo 3. Gruplara göre endotel Oluşum Skorlarının Frekanslarının Karşılaştırılması

Gruplar ve endotel oluşum skorları kullanılarak 4x3 tablo oluşturulmuş ve Fisher-Freeman-Halton Testi uygulanmıştır. p değeri 0.001 ve KiKare değeri 15,47 bulunarak tablodaki skorların gruplara göre dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Testin z-test sonuçlarına göre 1. Grupta skor 0'in frekansı (4) diğer skorların frekanslarından anlamlı olarak ayrışırken; 2. grupta skor 0'in frekansı (5) diğer skorlardan ve skor 3'ün frekansı (0) skor 1 ve skor 2'nin frekanslarından anlamlı olarak ayrışıyordu. 3. grupta skor 3'ün frekansı (4) diğer skorların frekanslarından anlamlı olarak ayrışıyordu.



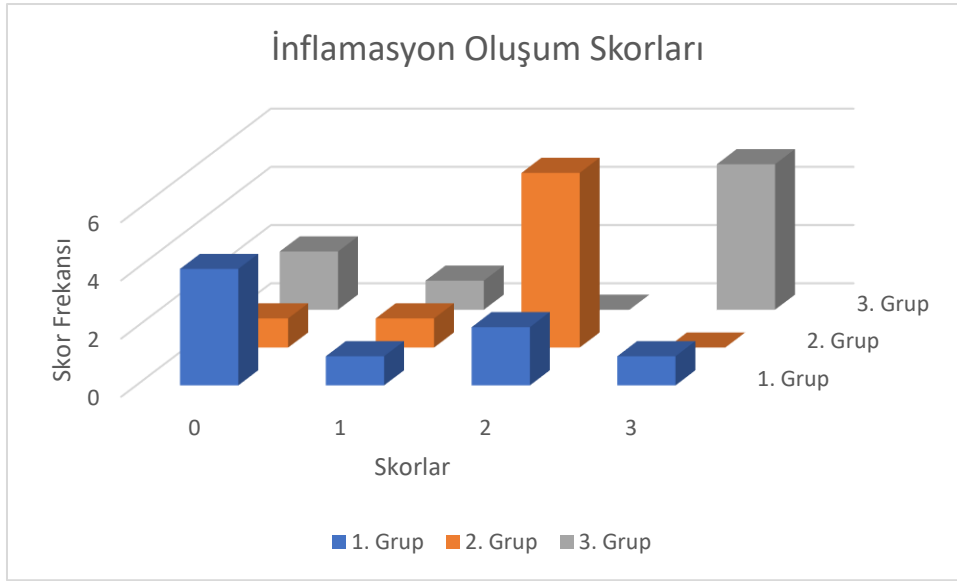
Grafik 2. Gruplara Göre anjiyogenez Oluşum Skorları

Gruplar	Skorlar				p Değeri
	0	1	2	3	
1. Grup	3	3	0	2	0,026 ¹
2. Grup	1	2	5	0	
3. Grup	2	0	2	4	

¹. Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo 4. Gruplara göre anjiyogenez Oluşum Skorlarının Frekanslarının Karşılaştırılması

Gruplar ve anjiyogenez skorları kullanılarak 4x3 tablo oluşturulmuş ve Fisher-Freeman-Halton Testi uygulanmıştır. p değeri 0.026 ve KiKare değeri 12,58 bulunarak tablodaki skorların gruplara göre dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Testin z-test sonuçlarına göre 1. Grupta skorlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır; 2. grupta skor 2 ve 3'ün frekansları skor 0 ve 1'den anlamlı olarak ayrıştıyordu. 3. grupta skorlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.



Grafik 3. Gruplara Göre inflamasyon Oluşum Skorları

Gruplar	Skorlar				p Değeri
	0	1	2	3	
1. Grup	4	1	2	1	0,008 ¹
2. Grup	1	1	6	0	
3. Grup	2	1	0	5	

¹. Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo 5. Gruplara göre inflamasyon Oluşum Skorlarının Frekanslarının Karşılaştırılması

Gruplar ve anjiyogenez skorları kullanılarak 4x3 tablo oluşturulmuş ve Fisher-Freeman-Halton Testi uygulanmıştır. p değeri 0.008 ve KiKare değeri 14,19 bulunarak tablodaki skorların gruplara göre dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Testin z-test sonuçlarına göre 1. Grupta skorlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır; 2. grupta skor 2'nin frekansı skor 0 ve 1'den anlamlı olarak ayrıştıyordu. 3. grupta skor 3'ün frekansı skor 0 ve 1'den anlamlı olarak ayrıştıyordu.

7.TARTIŞMA

Vasküler greft mühendisliğindeki temel zorluklardan biri, uzun vadede patensi koruyabilecek ve antitrombojenik stabil bir endotelyal tabakanın elde edilmesidir. Otolog endotelyalizasyonun, greft biyouyumluluğunu artırdığı ve tromboz ile intimal hiperplazi gibi komplikasyonları azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (L'Heureux et al., 1998; Sacks & Gloeckner, 1999). Mevcut çalışmanın bulguları, endotelyal hücre tohumlamasının greftin canlılığını artırdığını ve konak damar yapısına entegrasyonunu desteklediğini ortaya koymaktadır. Fibröz kapsül yapısı, endotel hücreleri için doğal bir iskele görevi görerek bu süreci daha da kolaylaştırmıştır.

Bu çalışmada üç deney grubu karşılaştırılmıştır: yalnızca endotelyal hücre tohumlaması yapılan grup, hyaluronik asit jeli ile desteklenen endotelyal hücre tohumlaması yapılan grup ve hyaluronik asit jeli ile birlikte eksozom eklenen endotelyal hücre tohumlaması yapılan grup. Bu 3 grup arasında endotelizasyon, anjiogenez ve inflamasyonu histolojik bir skorla karşılaştırma amaçlanmıştır. Böylece endotelizasyonun sağlanmasının yanı sıra endotelizasyon oranını arttırmaya yönelik faktörlerde ele alınmıştır.

Tüm gruplarda endotelizasyon belli bir miktarda görülmektedir. Gruplar arası farklılıklar olan destekleyici maddelerin etkisi anlamlı oranda endotelizasyon oranlarını değiştirmiştir. Endotelyal hücre tohumlama işlemi ile birlikte HA uygulanmasının (Grup 2) endotelyalizasyonu artırdığı ve greft dokusunun entegrasyonunu iyileştirdiği saptanmıştır. Eksozomlar ve hyaluronik asit ile desteklenen endotelyal hücre tohumlama grubunun (Grup 3) diğer iki gruba göre daha yoğun endotelyal kaplamaya ve hızlı vaskülarizasyona sahip olduğu görülmüştür.

Endotel hücrelerinin aktarımı sırasında biyojel kullanımı neo-lümen içi homojen dağılımı sağlamakta ve lümenin EH tohumlama sonrası olası kollabizasyonunu engellemektedir. Hyaluronik asit (HA), inflamasyonu modüle etme, hücre göçünü teşvik etme ve anjiyogenezi destekleme gibi biyolojik işlevleriyle bilinen bir moleküldür (Marinho et al., 2021; Pereira et al., 2018). Bunun yanı sıra HA'nın hücre dışı matriksin düzenlenmesinde ve hücre proliferasyonu için biyolojik olarak aktif bir mikroçevre sağlamada oynadığı kritik rolde kimyasal olarak endotelizasyonu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda endotel tohumlama işlemi tek başına yapıldığında en az oranda endotelizasyon ile sonuçlandığını gösterdik. HA ile desteklenen endotelyalizasyon grubunun ise, yalnızca endotelyal hücre ekimi yapılan gruba

kıyasla daha düzenli bir endotelial kaplama sergilediği görülmüştür. Bu durum, HA'nın endotelial hücrelerin yüzeye bağlanmasını ve göç etmesini kolaylaştırarak tromboz riskini azalttığını düşündürmektedir.

Literatürde sıçanda endotel hücre elde etmek için farklı yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemlerle üç farklı endotel hücre tipi elde edilebilir; (a) kan yoluyla taşınan dolaşımdaki endotel hücreleri, (b) kemik iliğinden türetilen endotelial kök hücreler ve (c) torasik aorttan tamamen farklılaşmış arteriyel endotelial hücreler (Jobst et al., 2009). Çalışmamızda endotel hücreleri torasik aortadan toplandıktan sonra in-vivo olarak laboratuvar ortamında çoğaltılmıştır. Bu hücreler in-vivo ortamda uygun besiyerlerde saklanmaktadır. Bu besiyerler hücrelerin çoğalmasını teşvik edecek maddeler içermektedir. Bu çoğalma sonrası elde edilen hücreler önceden silikon tüp ile hazırlanmış vaskülarize kapsül dokusuna tohumlanmak üzere tekrardan izole edilmiştir.

Hücrelerin eksozomlarla desteklendiği grupta belirgin bir oranda diğer gruplara nazaran endotelizasyonun fazla olduğu gözlemlenmiştir. Eksozomlar; proteinler, RNA ve büyüme faktörleri açısından zengin küçük ekstraselüler veziküller olup, immün yanıtı modüle etme ve hücreyel onarımı teşvik etme yetenekleri nedeniyle rejeneratif tıpta büyük ilgi görmektedir (Couzin, 2005; Tian et al., 2014; Valadi et al., 2007; Webber et al., 2015; Zitvogel et al., 1998). Çalışmamızda eksozomların anjiyogenik yolları aktive ederek endotelial hücre fonksiyonlarını artırdığı hipotezini desteklemektedir. Literatürde, eksozomların mikroRNA ve büyüme faktörleri (örneğin VEGF, IGF-1) gibi bileşenleri ile endotelial hücre proliferasyonunu ve göçünü düzenlediği belirlenmiştir (Couzin, 2005; Tian et al., 2014; Webber et al., 2015). Mevcut çalışmanın bulguları da bu verileri doğrulamakta ve eksozomlarla desteklenen greftlerin daha iyi vasküler entegrasyon sağladığını ve tromboza karşı daha dirençli olduğunu göstermektedir. Eksozomların vasküler yeniden şekillenmeyi destekleme potansiyeli, onları HA ile birlikte biyomühendislik ile üretilmiş vasküler greftlerin geliştirilmesinde önemli bir bileşen haline getirmektedir.

Bu çalışmada doğal olarak oluşan fibröz kapsül kullanımı, endotelial hücrelerin daha iyi tutunmasına ve çoğalmasına olanak tanıyarak greftin daha biyouyumlu bir hale gelmesini sağlamıştır. Benzer kapsül formasyonu meme implantlarında yabancı cisime karşı oluşan fizyolojik bir tepkidir. Bu fibrotik süreç, hormonlar (Persichetti et al., 2014), hasta yaşı (Siggelkow et al., 2003), enfeksiyonlar, hematoma, seroma, implant tasarımı (geometrik şekil), implant içeriği (silikon jel veya salin), yüzey konfigürasyonu ve implant mikro hareketi

(Carpaneda, 1997; Luke et al., 1997) dahil olmak üzere hem implant hem de konak faktörlerinden etkilenir. Klinik olarak; kapsül oluşumu ve maturasyonu, meme augmentasyonu veya meme implantı ile rekonstrüksiyondan sonra sık görülen komplikasyon olan kapsüller kontraktürden sorumludur (Araco et al., 2006; Spear & Baker, 1995). Son yıllarda plastik cerrahlar meme implantı kapsülünü potansiyel bir doku kaynağı olarak görmeye başladılar ve kapsüller flepleri tanımladılar. Kapsül fleplerle ilgili ilk deneyimler, Bengtson ve ark.'nın (Bengtson et al., 1993) bulgularıyla 1991 yılına dayanmaktadır. Yazarlar, iki dişi domuzda kapsüller dokunun lokal pediküllü bir flep olarak yaşayabileceğini ve bir deri greftini desteklemek için yeterli doğal vaskülarite sağladığını göstermiştir. Dahası, olası bir ekspansiyonun fleplerde artan vaskülarite ve canlılık sağladığını gözlemlemişlerdir. 1993 yılında Heymans (Heymans et al., 1993), kapsüller dokunun sıçanlarda pediküllü veya serbest flep olarak kullanımını göstermiştir. Gargano ve ark. (Gargano et al., 2002), meme implantı sonrası oluşan “rippling” deformitesi ve diğer kontur deformitelerini düzeltmek için ilk kez insanlarda kapsüller flepler tanımlamışlardır. Günümüzde meme implantı kapsül flepleri için çeşitli endikasyonlar bildirilmiştir; bunlar arasında yanlış konumlandırılmış implantların yönetimi, simmasti, kapsüller herniasyon, ekspozite meme implantının örtülmesi, meme kontur deformitelerinin düzeltilmesi ve inframammarial kıvrımın yeniden oluşturulması yer almaktadır (Brandstetter et al., 2010; Gargano et al., 2009; Persichetti et al., 2013). İnsanlarda protez çevresinde kapsül oluşumu genellikle 4 ila 6 hafta içinde başlar ve ortalama birinci yılda sabit bir yapıya ulaşır. Sıçanların ortalama yaşam süresi 2 ila 3 yıl arasında olup, diğer memelilere kıyasla daha hızlı bir iyileşme süreci gösterirler. İnsanlarda yaklaşık 1,1 yıllık bir sürenin, sıçanlarda yaklaşık 1 aya denk geldiği kabul edilmektedir (Hallock & Rice, 1998). Literatürde kapsül çalışmalarının süresi 1 ila 3 ay arasında değişiklik göstermektedir (Bastos et al., 2012; Cárdenas-Camarena et al., 2005). Bu bilgiler doğrultusunda, kapsül oluşumu için bekleme süresini 6 hafta olarak belirledik.

Sentetik ve biyomühendislik ile üretilen greftlerde endotelial hücrelerin tutunmasını etkileyen temel faktörlerden biri, yüzey özellikleridir. Literatürde, sert sentetik materyallerin endotelial hücre yapışması için elverişsiz bir ortam sağladığı ve bu durumun intimal hiperplazi ve tromboz gibi olumsuz sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir (Chlupáč et al., 2009). Sentetik greftlerin trombojenitesini baskılamak için literatürde çeşitli çalışmalarda greft lümen bir takım antikoagülan maddeler ile kaplanmıştır. İlk çalışmalar karbon kaplı ePTFE greftlerde trombosit birikiminin azaldığını göstermiştir ancak genel patens oranlarını iyileştirilmemiştir (Kapfer et al., 2006). Bir diğer çalışma da; heparinle kaplanmış Dakron greftler, ek bir kaplama

yapılmayan ePTFE greftlerden daha iyi bir patens oranı göstermiştir (Devine & McCollum, 2004). Heparin kaplanmış ePTFE greftler sıçanlarda aort greft trombozunu önemli ölçüde azaltmıştır (Walpoth et al., 1998). Bu tür çalışmalar ile greft trombojenitesinin önüne geçilmeye çalışılmış fakat nihayetinde ideal bir patens oranına ulaşılamamıştır. Antitrombotik ajanlar elbette vasküler hastalığı olan hastalarda rutin olarak uygulanır, greft açıklığı ve genel kardiyovasküler mortalite üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir (Watson et al., 1999). Sentetik greft ile revaskülarizasyon operasyonu geçiren hastalar bunlara ek olarak ömür boyu antitrombotik ajan kullanmakta ve buna rağmen yüksek oranda patens oranları sağlanamamaktadır.

Biyomühendislikle üretilmiş vasküler greftlerin lümenleri, mutlak suretle anti-trombojenik özelliklerini korumak adına endotel hücre ile kaplı olmalıdır (Maruyama, 1998; Pearson, 1999; van Hinsbergh, 2001). Sentetik greftlerde görülen sınırlı endotelizasyon trombojenik bir yüzeye neden olmakta ve çeşitli komplikasyonlar doğurmaktadır. Bizim çalışmamızda tasarladığımız endotel ile kaplı lümen içeren vasküler greftlerin antitrombojenitesinin yanında hastalarda antikoagülan kullanımını sınırlandırmakta da oldukça etkin olacağını düşünmekteyiz.

Sentetik materyallerle oluşturulan vasküler greftlere biyolojik bileşenlerin dahil edilmesi fikri daha biyouyumlu vasküler alternatifler elde etmek için ortaya atılmıştır. Fonksiyonel bir endotel tabakası varlığı lümen içi trombojeniteyi önlemede en önemli etkidir. İmplantasyonun ardından, greft lümeninin in vivo endotelizasyonu için üç potansiyel mekanizma vardır: (1) anastomoz bölgesindeki nativ vasküler yapılardan endotel hücrelerinin lümen içine doğru büyümesi, (2) sentetik greft duvarından doku ve kılcal damarların transmural infiltrasyonu ve (3) dolaşımından kaynaklanan endotel progenitör hücrelerinin depozisyonu. Bununla birlikte, hayvan modellerinin aksine, insanlarda nadiren perianastomotik bölgenin 1-2 cm'nin ötesinde endotelizasyon meydana gelebilirken ve transmural içe doğru endotelizasyon, şu anda mevcut sentetik greftlerin yapısal özellikleri tarafından önemli ölçüde engellenmektedir (Zilla et al., 2007).

İmplantasyondan önce greft lümeninin endotel tohumlama yöntemi ile hücre ekilmesi konseptini deneysel olarak sigara içmeyen popülasyonda Dakron greftlerinin patensini iyileştirmek için 1980'lerde ilk deneysel ve klinik denemler gerçekleştirildi. Bu denemelerin sonuçları tartışmalı ve düşük başarı oranı gösterdi. Bunun nedeni de tohumlanan endotel hücre yoğunluğunun azlığı ve sentetik greft yüzeyine hücre tutunmasının yetersizliği olduğu

saptanmıştır (Herring et al., 1978, 1984; Herring et al., 1979). Çalışmamızda iskele olarak kullandığımız biyolojik ve vasküler kapsül yapısı endotel tohumlama sonrası uygun bir neolümen içi adhezyon bölgesi oluşturmuş ve yeterli miktarda endotel hücre yoğunluğu ile neolümenin kaplanmasını sağlamıştır.

Vasküler greft enfeksiyonları damar cerrahisinde önemli bir komplikasyondur, yüksek mortalite oranları ve %70'e varan amputasyon oranlarıyla ilişkilidir (O'Connor et al., 2006). Özellikle sentetik vasküler greft kullanımında görülmektedir. Otolog greftlerin ise enfeksiyonlara daha çok dirençli olduğu bilinmektedir (Elens et al., 2018). Sentetik vasküler greftlerin enfeksiyona direncini arttırmak amacıyla rifampisin emdirilmiş greftler kullanılmaya başlanmış fakat tatmin edici sonuçlarla karşılaşılmamıştır (O'Connor et al., 2006). Çalışmamızda iskele olarak kullandığımız ve çok sayıda vasküler yapıyla iyi beslenen kapsül yapısı sayesinde elde ettiğimiz greftlerde enfeksiyon bulgularına rastlanmamıştır. Tasarladığımız greft yapısının yabancı cisim içermemesi ve iyi kanlanan bir yapı olması nedeni enfeksiyonlara dirençli olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma sıçan modeli kullanılarak gerçekleştirildiğinden, insan vasküler sistemindeki hemodinamik ve immünolojik koşulları tam olarak yansıtmayabilir. Hayvan modelleri prelinik çalışmalar için değerli bilgiler sağlasa da, insan klinik uygulamalarına geçiş için daha büyük hayvan modellerinde ve nihayetinde klinik deneylerde test edilmesi gerekmektedir.

İkinci olarak, çalışmanın takip süresi sınırlıdır. Uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır, çünkü endotelial kaplamanın dayanıklılığı, tromboz direnci ve greft fonksiyonunun uzun vadeli sonuçları hakkında daha fazla veri elde edilmelidir. Ayrıca, eksozom ve HA jel uygulamalarının optimal dozajı ve bileşimi üzerine yapılacak çalışmalar, klinik kullanım açısından önemli bilgiler sağlayacaktır.

Peri-implant kapsül tüpünün endotel tohumlaması için uygun olup olmadığını ve bu zemindeki en etkin endotel tohumlama yönteminin ne olduğunu araştırmak için planladığımız bu oncu çalışmanın en önemli kısıtlaması hazırlanan kapsül tüpünün endotelize edildikten sonra bir damar grefti gibi damar anastomozları ile kan dolaşımı altında test edilmemiş olmasıdır. Endotelize edilmiş kapsül tüpünün kan dolaşımı altındaki incelemesi için ileri bir çalışma gerekmektedir ve böyle bir çalışmayı da bu çalışmanın devamı olarak planlamaktayız.

Gelecek araştırmalarda, biyomühendislik ile üretilen greftlerin mekanik özellikleri daha ayrıntılı olarak incelenmelidir. Greftlerin anastomoz sonrası patens çalışmaları bu greftlerin kan basıncına dayanıklılıkları greft duvarının kan akım hızı altında histolojik değişiklikleri ayrıntılı inceleme konuları olmaya adaydır. Greftlerin doğal arterlere benzer elastikiyet ve uyumluluk göstermesi, cerrahi başarı açısından kritik bir faktördür. Bu nedenle, biyomekanik testler ve hesaplamalı modelleme çalışmaları, farklı vasküler uygulamalara yönelik greft tasarımını optimize etmek için faydalı olabilir.

8.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma; endotelial hücre tohumlama, hyaluronik asit ve eksozom temelli desteklerle biyomühendislik ile üretilmiş otolog vasküler greftlerin potansiyelini ortaya koymaktadır. Bulgular, bu kombinasyonun endotelizasyonu artırarak tromboz riskini azalttığını göstermektedir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, bu sonuçlar biyomühendislik ile üretilmiş damar greftlerinin geliştirilmesi için sağlam bir temel oluşturmakta ve bu yaklaşımın vasküler cerrahi sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

9.KAYNAKLAR

- Adams Jr, W. P. (2009). Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *Clinics in plastic surgery*, 36(1), 119-126.
- Admyre, C., Johansson, S. M., Qazi, K. R., Filén, J. J., Lahesmaa, R., Norman, M., Neve, E. P., Scheynius, A., & Gabrielsson, S. (2007). Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol*, 179(3), 1969-1978.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1969>
- Al-Sibani, M., Al-Harrasi, A., & Neubert, R. H. H. (2017). Effect of hyaluronic acid initial concentration on cross-linking efficiency of hyaluronic acid - based hydrogels used in biomedical and cosmetic applications. *Pharmazie*, 72(2), 81-86.
<https://doi.org/10.1691/ph.2017.6133>
- Anderson, J. M., & McNally, A. K. (2011). Biocompatibility of implants: lymphocyte/macrophage interactions. *Semin Immunopathol*, 33(3), 221-233.
<https://doi.org/10.1007/s00281-011-0244-1>
- Anderson, J. M., Rodriguez, A., & Chang, D. T. (2008). Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in immunology*,
- Araco, A., Gravante, G., Araco, F., Delogu, D., & Cervelli, V. (2006). Capsular contracture: results of 3002 patients with aesthetic breast augmentation. *Plast Reconstr Surg*, 118(6), 1499-1500. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222233.54505.d2>
- Athanasίου, T., Saso, S., Rao, C., Vecht, J., Grapsa, J., Dunning, J., Lemma, M., & Casula, R. (2011). Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition--which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40(1), 208-220.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.012>
- Augustin, H. G., & Koh, G. Y. (2017). Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. *Science*, 357(6353).
<https://doi.org/10.1126/science.aal2379>
- Bachour, Y. (2021). Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going? *Aesthetic Plast Surg*, 45(3), 1328-1337.
<https://doi.org/10.1007/s00266-021-02141-6>
- Baguneid, M. S., Seifalian, A. M., Salacinski, H. J., Murray, D., Hamilton, G., & Walker, M. G. (2006). Tissue engineering of blood vessels. *Br J Surg*, 93(3), 282-290.
<https://doi.org/10.1002/bjs.5256>
- Ballotta, E., Renon, L., De Rossi, A., Barbon, B., Terranova, O., & Da Giau, G. (2004). Prospective randomized study on reversed saphenous vein infrapopliteal bypass to treat limb-threatening ischemia: common femoral artery versus superficial femoral or popliteal and tibial arteries as inflow. *J Vasc Surg*, 40(4), 732-740.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.07.023>
- Ballotta, E., Renon, L., Toffano, M., & Da Giau, G. (2003). Prospective randomized study on bilateral above-knee femoropopliteal revascularization: Polytetrafluoroethylene graft versus reversed saphenous vein. *J Vasc Surg*, 38(5), 1051-1055.
[https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00608-6](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00608-6)
- Ballyk, P. D., Walsh, C., Butany, J., & Ojha, M. (1998). Compliance mismatch may promote graft-artery intimal hyperplasia by altering suture-line stresses. *J Biomech*, 31(3), 229-237. [https://doi.org/10.1016/s0197-3975\(97\)00111-5](https://doi.org/10.1016/s0197-3975(97)00111-5)

- Bastos, E. M., Sabino Neto, M., Garcia, E. B., Veiga, D. F., Han, Y. A., Denadai, R., Santos Rde, A., & Ferreira, L. M. (2012). Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. *Acta Cir Bras*, 27(1), 1-6. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502012000100001>
- Bayston, R. (2022). Capsule formation around breast implants. *JPRAS open*, 31, 123-128.
- Bengtson, B. P., Ringler, S. L., George, E. R., DeHaan, M. R., & Mills, K. A. (1993). Capsular tissue: a new local flap. *Plast Reconstr Surg*, 91(6), 1073-1079. <https://doi.org/10.1097/00006534-199305000-00016>
- Berglund, J. D., & Galis, Z. S. (2003). Designer blood vessels and therapeutic revascularization. *Br J Pharmacol*, 140(4), 627-636. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705457>
- Berkó, S., Maroda, M., Bodnár, M., Erős, G., Hartmann, P., Szentner, K., Szabó-Révész, P., Kemény, L., Borbély, J., & Csányi, E. (2013). Advantages of cross-linked versus linear hyaluronic acid for semisolid skin delivery systems. *European Polymer Journal*, 49(9), 2511-2517. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.04.001>
- Brandstetter, M., Schoeller, T., Pülzl, P., Schubert, H., & Wechselberger, G. (2010). Capsular flap for coverage of an exposed implant after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 63(8), 1388-1390. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.11.054>
- Brandt, F., Bassichis, B., Bassichis, M., O'Connell, C., & Lin, X. (2011). Safety and effectiveness of small and large gel-particle hyaluronic acid in the correction of perioral wrinkles. *J Drugs Dermatol*, 10(9), 982-987.
- Brewster, D. C. (1997). Current controversies in the management of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*, 25(2), 365-379. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70359-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70359-8)
- Bui, J. M., Perry, T., Ren, C. D., Nofrey, B., Teitelbaum, S., & Van Epps, D. E. (2015). Histological characterization of human breast implant capsules. *Aesthetic Plast Surg*, 39(3), 306-315. <https://doi.org/10.1007/s00266-014-0439-7>
- Bukhari, S. N. A., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S., Sohail, M., Ramli, N. A., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, 120, 1682-1695. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- Bunt, T. J. (2001). Vascular graft infections: an update. *Cardiovasc Surg*, 9(3), 225-233. [https://doi.org/10.1016/s0967-2109\(00\)00104-6](https://doi.org/10.1016/s0967-2109(00)00104-6)
- Burkel, W. E., Vinter, D. W., Ford, J. W., Kahn, R. H., Graham, L. M., & Stanley, J. C. (1981). Sequential studies of healing in endothelial seeded vascular prostheses: histologic and ultrastructure characteristics of graft incorporation. *J Surg Res*, 30(4), 305-324. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(81\)90165-7](https://doi.org/10.1016/0022-4804(81)90165-7)
- Caby, M. P., Lankar, D., Vincendeau-Scherrer, C., Raposo, G., & Bonnerot, C. (2005). Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *Int Immunol*, 17(7), 879-887. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh267>
- Cappellano, G., Ploner, C., Lobenwein, S., Sopper, S., Hoertnagl, P., Mayerl, C., Wick, N., Pierer, G., Wick, G., & Wolfram, D. (2018). Immunophenotypic characterization of human T cells after in vitro exposure to different silicone breast implant surfaces. *PLoS One*, 13(2), e0192108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192108>

- Cárdenas-Camarena, L., Paillet, J. C., & Briseño, R. (2005). Electrostimulation: uses and applications for periprosthetic capsular contracture: experimental model. *Aesthetic Plast Surg*, 29(5), 410-414. <https://doi.org/10.1007/s00266-005-0056-6>
- Carpaneda, C. A. (1997). Inflammatory reaction and capsular contracture around smooth silicone implants. *Aesthetic Plast Surg*, 21(2), 110-114. <https://doi.org/10.1007/s002669900094>
- Chew, D. K., Owens, C. D., Belkin, M., Donaldson, M. C., Whittemore, A. D., Mannick, J. A., & Conte, M. S. (2002). Bypass in the absence of ipsilateral greater saphenous vein: safety and superiority of the contralateral greater saphenous vein. *J Vasc Surg*, 35(6), 1085-1092. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.124628>
- Chiesa, R., Astore, D., Frigerio, S., Garriboli, L., Piccolo, G., Castellano, R., Scalamogna, M., Odero, A., Pirrelli, S., Biasi, G., Mingazzini, P., Biglioli, P., Polvani, G., Guarino, A., Agrifoglio, G., Tori, A., & Spina, G. (2002). Vascular prosthetic graft infection: epidemiology, bacteriology, pathogenesis and treatment. *Acta Chir Belg*, 102(4), 238-247. <https://doi.org/10.1080/00015458.2002.11679305>
- Chlupáč, J., Filová, E., & Bačáková, L. (2009). Blood vessel replacement: 50 years of development and tissue engineering paradigms in vascular surgery. *Physiol Res*, 58 Suppl 2, S119-s140. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931918>
- Cho, K. R., Kim, J. S., Choi, J. S., & Kim, K. B. (2006). Serial angiographic follow-up of grafts one year and five years after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(4), 511-516. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.026>
- Choi, S., Chae, J., Chair, N., Tao, H., Yu, E., & Forzani. Advancing Microfluidic-based Protein Biosensor Technology for Use in Clinical Diagnostics.
- Chopra, K., Gowda, A., Holton, L. H., Slezak, S., & Singh, D. P. (2015). Complications after primary breast augmentation: capsular contracture. *Eplasty*, 15.
- Clayton, A., Turkes, A., Dewitt, S., Steadman, R., Mason, M. D., & Hallett, M. B. (2004). Adhesion and signaling by B cell-derived exosomes: the role of integrins. *FASEB J*, 18(9), 977-979. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1094fje>
- Coen, M., Gabbiani, G., & Bochaton-Piallat, M. L. (2011). Myofibroblast-mediated adventitial remodeling: an underestimated player in arterial pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(11), 2391-2396. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.231548>
- Conte, M. S. (1998). The ideal small arterial substitute: a search for the Holy Grail? *FASEB J*, 12(1), 43-45. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.1.43>
- Conte, M. S. (2013). Critical appraisal of surgical revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 57(2 Suppl), 8s-13s. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.05.114>
- Couzin, J. (2005). Cell biology: The ins and outs of exosomes. *Science*, 308(5730), 1862-1863. <https://doi.org/10.1126/science.308.5730.1862>
- Cox, J. L., Chiasson, D. A., & Gotlieb, A. I. (1991). Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis*, 34(1), 45-68. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(91\)90019-i](https://doi.org/10.1016/0033-0620(91)90019-i)
- Dahan, N., Zarbiv, G., Sarig, U., Karram, T., Hoffman, A., & Machluf, M. (2012). Porcine small diameter arterial extracellular matrix supports endothelium formation and media remodeling forming a promising vascular engineered biograft. *Tissue Eng Part A*, 18(3-4), 411-422. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2011.0173>
- Davies, M. G., & Hagen, P. O. (1995). Pathophysiology of vein graft failure: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 9(1), 7-18. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(05\)80218-7](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(05)80218-7)

- de Bakker, E., van den Broek, L. J., Ritt, M., Gibbs, S., & Niessen, F. B. (2018). The Histological Composition of Capsular Contracture Focussed on the Inner Layer of the Capsule: An Intra-Donor Baker-I Versus Baker-IV Comparison. *Aesthetic Plast Surg*, 42(6), 1485-1491. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1211-1>
- Deutsch, M., Meinhart, J., Fischlein, T., Preiss, P., & Zilla, P. (1999). Clinical autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts in 100 patients: a 9-year experience. *Surgery*, 126(5), 847-855.
- Deutsch, M., Meinhart, J., Zilla, P., Howanietz, N., Gorlitzer, M., Froeschl, A., Stuempflen, A., Bezuidenhout, D., & Grabenwoeger, M. (2009). Long-term experience in autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts. *J Vasc Surg*, 49(2), 352-362; discussion 362. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.101>
- Devine, C., & McCollum, C. (2004). Heparin-bonded Dacron or polytetrafluorethylene for femoropopliteal bypass: five-year results of a prospective randomized multicenter clinical trial. *J Vasc Surg*, 40(5), 924-931. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.033>
- el-Massry, S., Saad, E., Sauvage, L. R., Zammit, M., Davis, C. C., Smith, J. C., Rittenhouse, E. A., & Fisher, L. D. (1993). Axillofemoral bypass with externally supported, knitted Dacron grafts: a follow-up through twelve years. *J Vasc Surg*, 17(1), 107-114; discussion 114-105. <https://doi.org/10.1067/mva.1993.41520>
- Elens, M., Dusoruth, M., Astarci, P., Mastrobuoni, S., Bosiers, M. J., Nardella, J., Lacroix, V., Possoz, J., & Verhelst, R. (2018). Management and Outcome of Prosthetic Vascular Graft Infections: A Single Center Experience. *Vasc Endovascular Surg*, 52(3), 181-187. <https://doi.org/10.1177/1538574418754453>
- Eslami, M. H., Gangadharan, S. P., Belkin, M., Donaldson, M. C., Whittemore, A. D., & Conte, M. S. (2001). Monocyte adhesion to human vein grafts: a marker for occult intraoperative injury? *J Vasc Surg*, 34(5), 923-929. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.118590>
- FitzGibbon, G. M., Leach, A. J., Kafka, H. P., & Keon, W. J. (1991). Coronary bypass graft fate: long-term angiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 17(5), 1075-1080. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90834-v](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90834-v)
- Fox, C. J., Gillespie, D. L., O'Donnell, S. D., Rasmussen, T. E., Goff, J. M., Johnson, C. A., Galgon, R. E., Sarac, T. P., & Rich, N. M. (2005). Contemporary management of wartime vascular trauma. *J Vasc Surg*, 41(4), 638-644. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.01.010>
- Gargano, F., Ciminello, F., Podda, S., & De Santis, G. (2009). Salvage of exposed breast implant using capsular flaps. *Eplasty*, 9, e41.
- Gargano, F., Moloney, D. M., & Arnstein, P. M. (2002). Use of a capsular flap to prevent palpable wrinkling of implants. *Br J Plast Surg*, 55(3), 269. <https://doi.org/10.1054/bjps.2002.3802>
- Ge, M., Ke, R., Cai, T., Yang, J., & Mu, X. (2015). Identification and proteomic analysis of osteoblast-derived exosomes. *Biochem Biophys Res Commun*, 467(1), 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.135>
- Geary, R. L., Kohler, T. R., Vergel, S., Kirkman, T. R., & Clowes, A. W. (1994). Time course of flow-induced smooth muscle cell proliferation and intimal thickening in endothelialized baboon vascular grafts. *Circ Res*, 74(1), 14-23. <https://doi.org/10.1161/01.res.74.1.14>
- Godwin, L., Tariq, M. A., & Crane, J. S. (2024). Histology, Capillary. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536187>

- Goldman, S., Zadina, K., Moritz, T., Ovitt, T., Sethi, G., Copeland, J. G., Thottapurathu, L., Krasnicka, B., Ellis, N., Anderson, R. J., & Henderson, W. (2004). Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*, *44*(11), 2149-2156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.064>
- Gorgy, A., Barone, N., Nepon, H., Dalfen, J., Efanov, J. I., Davison, P., & Vorstenbosch, J. (2023). Implant-based breast surgery and capsular formation: when, how and why?-a narrative review. *Ann Transl Med*, *11*(11), 385. <https://doi.org/10.21037/atm-23-131>
- Graham, L. M., Brothers, T. E., Darvishian, D., Harrell, K. A., Vincent, C. K., Burkel, W. E., & Stanley, J. C. (1989). Effects of thromboxane synthetase inhibition on patency and anastomotic hyperplasia of vascular grafts. *J Surg Res*, *46*(6), 611-615. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(89\)90030-9](https://doi.org/10.1016/0022-4804(89)90030-9)
- Green, R. M., Abbott, W. M., Matsumoto, T., Wheeler, J. R., Miller, N., Veith, F. J., Money, S., & Garrett, H. E. (2000). Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg*, *31*(3), 417-425.
- Greenwald, S. E., & Berry, C. L. (2000). Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties. *J Pathol*, *190*(3), 292-299. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(200002\)190:3<292::Aid-path528>3.0.Co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(200002)190:3<292::Aid-path528>3.0.Co;2-s)
- Greisler, H. P., Petsikas, D., Lam, T. M., Patel, N., Ellinger, J., Cabusao, E., Tattersall, C. W., & Kim, D. U. (1993). Kinetics of cell proliferation as a function of vascular graft material. *J Biomed Mater Res*, *27*(7), 955-961. <https://doi.org/10.1002/jbm.820270715>
- Guo, H. L., Jia, Z. M., Wang, L., Bao, X. Q., Huang, Y. C., Zhou, J. M., Xie, H., Yang, X. J., & Chen, F. (2019). Tubularized urethral reconstruction using a prevascularized capsular tissue prelaminated with buccal mucosa graft in a rabbit model. *Asian J Androl*, *21*(4), 381-386. https://doi.org/10.4103/aja.aja_43_19
- Guo, H. L., Wang, L., Jia, Z. M., Bao, X. Q., Huang, Y. C., Zhou, J. M., Xie, H., Yang, X. J., & Chen, F. (2020). Tissue expander capsule as an induced vascular bed to prefabricate an axial vascularized buccal mucosa-lined flap for tubularized posterior urethral reconstruction: preliminary results in an animal model. *Asian J Androl*, *22*(5), 459-464. https://doi.org/10.4103/aja.aja_133_19
- Hadinata, I. E., Hayward, P. A., Hare, D. L., Matalanis, G. S., Seevanayagam, S., Rosalion, A., & Buxton, B. F. (2009). Choice of conduit for the right coronary system: 8-year analysis of Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *Ann Thorac Surg*, *88*(5), 1404-1409. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.06.010>
- Hallock, G. G., & Rice, D. C. (1998). Fate of the TRAM flap after abdominoplasty in a rat model. *Plast Reconstr Surg*, *101*(7), 1828-1835. <https://doi.org/10.1097/00006534-199806000-00008>
- Halper, J. (2018). Basic Components of Vascular Connective Tissue and Extracellular Matrix. *Adv Pharmacol*, *81*, 95-127. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.012>
- Halvorson, J. J., Anz, A., Langfitt, M., Deonanan, J. K., Scott, A., Teasdall, R. D., & Carroll, E. A. (2011). Vascular injury associated with extremity trauma: initial diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg*, *19*(8), 495-504. <https://doi.org/10.5435/00124635-201108000-00005>
- Harding, C., Heuser, J., & Stahl, P. (1983). Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol*, *97*(2), 329-339. <https://doi.org/10.1083/jcb.97.2.329>

- Harskamp, R. E., Lopes, R. D., Baisden, C. E., de Winter, R. J., & Alexander, J. H. (2013). Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg*, 257(5), 824-833. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318288c38d>
- Haruguchi, H., & Teraoka, S. (2003). Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review. *J Artif Organs*, 6(4), 227-235. <https://doi.org/10.1007/s10047-003-0232-x>
- Hehrlein, F. W., Schlepper, M., Loskot, F., Scheld, H. H., Walter, P., & Mulch, J. (1984). The use of expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts for myocardial revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 25(6), 549-553.
- Henson, P. M. (1971). The immunologic release of constituents from neutrophil leukocytes. I. The role of antibody and complement on nonphagocytosable surfaces or phagocytosable particles. *J Immunol*, 107(6), 1535-1546. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5120396>
- Herring, M., Gardner, A., & Glover, J. (1978). A single-staged technique for seeding vascular grafts with autogenous endothelium. *Surgery*, 84(4), 498-504.
- Herring, M., Gardner, A., & Glover, J. (1984). Seeding human arterial prostheses with mechanically derived endothelium. The detrimental effect of smoking. *J Vasc Surg*, 1(2), 279-289.
- Herring, M. B., Dilley, R., Jersild, R. A., Jr., Boxer, L., Gardner, A., & Glover, J. (1979). Seeding arterial prostheses with vascular endothelium. The nature of the lining. *Ann Surg*, 190(1), 84-90. <https://doi.org/10.1097/0000658-197907000-00019>
- Heymans, M., Lengele, B., Lahlali, N., & Vanwijck, R. (1993). A peri-implant capsule flap. *Br J Plast Surg*, 46(6), 456-459. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(93\)90217-y](https://doi.org/10.1016/0007-1226(93)90217-y)
- Hu, G. W., Li, Q., Niu, X., Hu, B., Liu, J., Zhou, S. M., Guo, S. C., Lang, H. L., Zhang, C. Q., Wang, Y., & Deng, Z. F. (2015). Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells attenuate limb ischemia by promoting angiogenesis in mice. *Stem Cell Res Ther*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.1186/scrt546>
- Hughes, C. W. (1958). Arterial repair during the Korean war. *Ann Surg*, 147(4), 555-561.
- Hunter, J. M., & Salisbury, R. E. (1971). Flexor-tendon reconstruction in severely damaged hands. A two-stage procedure using a silicone-dacron reinforced gliding prosthesis prior to tendon grafting. *J Bone Joint Surg Am*, 53(5), 829-858.
- Huynh, T. T., Pham, M., Griffin, L. W., Villa, M. A., Przybyla, J. A., Torres, R. H., Keyhani, K., Safi, H. J., & Moore, F. A. (2006). Management of distal femoral and popliteal arterial injuries: an update. *Am J Surg*, 192(6), 773-778. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.08.043>
- Ievdokimova, N. (2008). [Hyaluronic acid, receptor CD44, and their role in diabetic complications]. *Ukr Biokhim Zh* (1999), 80(5), 5-44.
- Ingle, H., Fishwick, G., Garnham, A., Thompson, M. M., & Bell, P. R. (2002). Long-term results of endovascular AAA repair using a homemade aortomonoiliac PTFE device. *J Endovasc Ther*, 9(4), 481-487. <https://doi.org/10.1177/152660280200900416>
- Institute of Medicine Committee on Xenograft Transplantation: Ethical, I., & Public, P. (1996). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In *Xenotransplantation: Science, Ethics, and Public Policy*. National Academies Press (US)
- Copyright © 1996, National Academy of Sciences. <https://doi.org/10.17226/5365>

- Jain, R. K., Au, P., Tam, J., Duda, D. G., & Fukumura, D. (2005). Engineering vascularized tissue. *Nat Biotechnol*, 23(7), 821-823. <https://doi.org/10.1038/nbt0705-821>
- Jobst, B. J., Riegger, G. A., & Griese, D. P. (2009). Endothelial cell seeding fails to prevent intimal hyperplasia following arterial injury in the rat carotid model. *Cardiovasc Drugs Ther*, 23(5), 343-353. <https://doi.org/10.1007/s10557-009-6191-6>
- Johnson, W. C., & Lee, K. K. (2000). 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*, 32(2), 268-277. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.106944>
- Kapfer, X., Meichelboeck, W., & Groegler, F. M. (2006). Comparison of carbon-impregnated and standard ePTFE prostheses in extra-anatomical anterior tibial artery bypass: a prospective randomized multicenter study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 32(2), 155-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.12.015>
- Kim, H. S., Kim, S., Shin, B. H., Heo, C. Y., Faruq, O., Van Anh, L. T., Donmez, N., Chien, P. N., Shin, D. S., Nam, S. Y., & Baek, R. M. (2021). Silicone Implants Immobilized with Interleukin-4 Promote the M2 Polarization of Macrophages and Inhibit the Formation of Fibrous Capsules. *Polymers (Basel)*, 13(16). <https://doi.org/10.3390/polym13162630>
- Kim, I. L., Mauck, R. L., & Burdick, J. A. (2011). Hydrogel design for cartilage tissue engineering: A case study with hyaluronic acid. *Biomaterials*, 32(34), 8771-8782. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.08.073>
- Klinkert, P., Post, P. N., Breslau, P. J., & van Bockel, J. H. (2004). Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 27(4), 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.12.027>
- Klopfleisch, R., & Jung, F. (2017). The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *Journal of biomedical materials research Part A*, 105(3), 927-940.
- Kostourou, V., & Papalazarou, V. (2014). Non-collagenous ECM proteins in blood vessel morphogenesis and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1840(8), 2403-2413. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.018>
- Kuran, I., Özcan, H., Turan, T., Sakız, D., & Baş, L. (1998). Searching for alternatives to silicone rods in staged tendon reconstruction. *European Journal of Plastic Surgery*, 21(6), 317-320. <https://doi.org/10.1007/s002380050106>
- L'Heureux, N., Dusserre, N., Marini, A., Garrido, S., de la Fuente, L., & McAllister, T. (2007). Technology insight: the evolution of tissue-engineered vascular grafts--from research to clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 4(7), 389-395. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0930>
- L'Heureux, N., Pâquet, S., Labbé, R., Germain, L., & Auger, F. A. (1998). A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J*, 12(1), 47-56. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.1.47>
- Lamm, P., Juchem, G., Milz, S., Schuffenhauer, M., & Reichart, B. (2001). Autologous endothelialized vein allograft: a solution in the search for small-caliber grafts in coronary artery bypass graft operations. *Circulation*, 104(12 Suppl 1), I108-114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11568040>
- Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260(5110), 920-926. <https://doi.org/10.1126/science.8493529>

- Lehoux, S. (2016). Adventures in the Adventitia. *Hypertension*, 67(5), 836-838.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06375>
- Lemson, M. S., Tordoir, J. H., Daemen, M. J., & Kitslaar, P. J. (2000). Intimal hyperplasia in vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 19(4), 336-350.
<https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.1040>
- Liang, X., Ding, Y., Zhang, Y., Tse, H. F., & Lian, Q. (2014). Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant*, 23(9), 1045-1059. <https://doi.org/10.3727/096368913x667709>
- Lorentzen, J. E., Nielsen, O. M., Arendrup, H., Kimose, H. H., Bille, S., Andersen, J., Jensen, C. H., Jacobsen, F., & Roder, O. C. (1985). Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery*, 98(1), 81-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4012610>
- Luke, J. L., Kalasinsky, V. F., Turnicky, R. P., Centeno, J. A., Johnson, F. B., & Mullick, F. G. (1997). Pathological and biophysical findings associated with silicone breast implants: a study of capsular tissues from 86 cases. *Plast Reconstr Surg*, 100(6), 1558-1565.
<https://doi.org/10.1097/00006534-199711000-00029>
- Luo, Y., Kirker, K. R., & Prestwich, G. D. (2000). Cross-linked hyaluronic acid hydrogel films: new biomaterials for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 69(1), 169-184.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(00\)00300-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00300-X)
- Marinho, A., Nunes, C., & Reis, S. (2021). Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/biom11101518>
- Martin, L. C., McKenney, M. G., Sosa, J. L., Ginzburg, E., Puente, I., Sleeman, D., & Zeppa, R. (1994). Management of lower extremity arterial trauma. *J Trauma*, 37(4), 591-598; discussion 598-599. <https://doi.org/10.1097/00005373-199410000-00012>
- Maruyama, I. (1998). Biology of endothelium. *Lupus*, 7 Suppl 2, S41-43.
<https://doi.org/10.1177/096120339800700210>
- Masden, D. L., Seruya, M., & Higgins, J. P. (2012). A systematic review of the outcomes of distal upper extremity bypass surgery with arterial and venous conduits. *J Hand Surg Am*, 37(11), 2362-2367. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2012.07.028>
- Masters, K. S., Shah, D. N., Leinwand, L. A., & Anseth, K. S. (2005). Crosslinked hyaluronan scaffolds as a biologically active carrier for valvular interstitial cells. *Biomaterials*, 26(15), 2517-2525.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.07.018>
- Mears, R., Craven, R. A., Hanrahan, S., Totty, N., Upton, C., Young, S. L., Patel, P., Selby, P. J., & Banks, R. E. (2004). Proteomic analysis of melanoma-derived exosomes by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics*, 4(12), 4019-4031. <https://doi.org/10.1002/pmic.200400876>
- Menu, P., Stoltz, J. F., & Kerdjoudj, H. (2013). Progress in vascular graft substitute. *Clin Hemorheol Microcirc*, 53(1-2), 117-129. <https://doi.org/10.3233/ch-2012-1580>
- Mertens, R. A., O'Hara, P. J., Hertzner, N. R., Krajewski, L. P., & Beven, E. G. (1995). Surgical management of infrainguinal arterial prosthetic graft infections: review of a thirty-five-year experience. *J Vasc Surg*, 21(5), 782-790; discussion 790-781.
[https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(05\)80009-6](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(05)80009-6)
- Milde, R., Ritter, J., Tennent, G. A., Loesch, A., Martinez, F. O., Gordon, S., Pepys, M. B., Verschoor, A., & Helming, L. (2015). Multinucleated Giant Cells Are Specialized for Complement-Mediated Phagocytosis and Large Target Destruction. *Cell Rep*, 13(9), 1937-1948. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.065>

- Miron, R. J., & Bosshardt, D. D. (2018). Multinucleated Giant Cells: Good Guys or Bad Guys? *Tissue Eng Part B Rev*, 24(1), 53-65. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2017.0242>
- Mitchell, F. L., 3rd, & Thal, E. R. (1990). Results of venous interposition grafts in arterial injuries. *J Trauma*, 30(3), 336-339. <https://doi.org/10.1097/00005373-199003000-00014>
- Naito, Y., Shinoka, T., Duncan, D., Hibino, N., Solomon, D., Cleary, M., Rathore, A., Fein, C., Church, S., & Breuer, C. (2011). Vascular tissue engineering: towards the next generation vascular grafts. *Adv Drug Deliv Rev*, 63(4-5), 312-323. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.001>
- Naito, Y., Williams-Fritze, M., Duncan, D. R., Church, S. N., Hibino, N., Madri, J. A., Humphrey, J. D., Shinoka, T., & Breuer, C. K. (2012). Characterization of the natural history of extracellular matrix production in tissue-engineered vascular grafts during neovessel formation. *Cells Tissues Organs*, 195(1-2), 60-72. <https://doi.org/10.1159/000331405>
- Narurkar, V. A., Fabi, S. G., Bucay, V. W., Tedaldi, R., Downie, J. B., Zeichner, J. A., Butterwick, K., Taub, A., Kadoya, K., Makino, E. T., Mehta, R. C., & Vega, V. L. (2016). Rejuvenating Hydrator: Restoring Epidermal Hyaluronic Acid Homeostasis With Instant Benefits. *J Drugs Dermatol*, 15(1 Suppl 2), s24-37.
- Nehler, M. R., Taylor, L. M., Jr., Lee, R. W., Moneta, G. L., & Porter, J. M. (1998). Interposition grafting for reoperation on the common femoral artery. *J Vasc Surg*, 28(1), 37-42; discussion 42-34. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(98\)70198-3](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(98)70198-3)
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., & Fowkes, F. G. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 45 Suppl S, S5-67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- O'Connor, S., Andrew, P., Batt, M., & Becquemin, J. P. (2006). A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg*, 44(1), 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.02.053>
- Obiweluozor, F. O., Emechebe, G. A., Kim, D. W., Cho, H. J., Park, C. H., Kim, C. S., & Jeong, I. S. (2020). Considerations in the Development of Small-Diameter Vascular Graft as an Alternative for Bypass and Reconstructive Surgeries: A Review. *Cardiovasc Eng Technol*, 11(5), 495-521. <https://doi.org/10.1007/s13239-020-00482-y>
- Ogawa, Y., Miura, Y., Harazono, A., Kanai-Azuma, M., Akimoto, Y., Kawakami, H., Yamaguchi, T., Toda, T., Endo, T., Tsubuki, M., & Yanoshita, R. (2011). Proteomic analysis of two types of exosomes in human whole saliva. *Biol Pharm Bull*, 34(1), 13-23. <https://doi.org/10.1248/bpb.34.13>
- Padberg, F. T., Jr., Calligaro, K. D., & Sidawy, A. N. (2008). Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. *J Vasc Surg*, 48(5 Suppl), 55s-80s. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.067>
- Pan, B. T., Teng, K., Wu, C., Adam, M., & Johnstone, R. M. (1985). Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*, 101(3), 942-948. <https://doi.org/10.1083/jcb.101.3.942>
- Papakonstantinou, E., Roth, M., & Karakioulakis, G. (2012). Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*, 4(3), 253-258. <https://doi.org/10.4161/derm.21923>
- Pasic, M., Muller-Glauser, W., Odermatt, B., Lachat, M., Seifert, B., & Turina, M. (1995). Seeding with omental cells prevents late neointimal hyperplasia in small-diameter Dacron grafts. *Circulation*, 92(9), 2605-2616. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.9.2605>

- Patel, S. D., Waltham, M., Wadoodi, A., Burnand, K. G., & Smith, A. (2010). The role of endothelial cells and their progenitors in intimal hyperplasia. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 4(2), 129-141. <https://doi.org/10.1177/1753944710362903>
- Pavicic, T., Gauglitz, G. G., Lersch, P., Schwach-Abdellaoui, K., Malle, B., Korting, H. C., & Farwick, M. (2011). Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *J Drugs Dermatol*, 10(9), 990-1000.
- Pearson, J. D. (1999). Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 12(3), 329-341. <https://doi.org/10.1053/beha.1999.0028>
- Pereira, H., Sousa, D. A., Cunha, A., Andrade, R., Espregueira-Mendes, J., Oliveira, J. M., & Reis, R. L. (2018). Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol*, 1059, 137-153. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76735-2_6
- Perry, M. O., Thal, E. R., & Shires, G. T. (1971). Management of arterial injuries. *Ann Surg*, 173(3), 403-408. <https://doi.org/10.1097/00000658-197103000-00011>
- Persichetti, P., Langella, M., Filoni, A., Cagli, B., & Tenna, S. (2013). How to redefine the inframammary fold: the "slingshot" capsular flap. *Ann Plast Surg*, 70(6), 636-638. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31823fac0c>
- Persichetti, P., Segreto, F., Carotti, S., Marangi, G. F., Tosi, D., & Morini, S. (2014). Oestrogen receptor-alpha and -beta expression in breast implant capsules: experimental findings and clinical correlates. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 67(3), 308-315. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.12.002>
- Pisitkun, T., Shen, R. F., & Knepper, M. A. (2004). Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(36), 13368-13373. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403453101>
- Pokorny, M., Rassushin, V., Wolfova, L., & Velebny, V. (2016). Increased production of nanofibrous materials by electroblowing from blends of hyaluronic acid and polyethylene oxide. *Polymer Engineering & Science*, 56(8), 932-938. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pen.24322>
- Prantl, L., Schreml, S., Fichtner-Feigl, S., Poppl, N., Eisenmann-Klein, M., Schwarze, H., & Fuchtmeier, B. (2007). Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg*, 120(1), 275-284. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000264398.85652.9a>
- Prantl, L., Schreml, S., Fichtner-Feigl, S., Pöppl, N., Eisenmann-Klein, M., Schwarze, H., & Fuchtmeier, B. (2007). Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg*, 120(1), 275-284. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000264398.85652.9a>
- Pugsley, M. K., & Tabrizchi, R. (2000). The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 44(2), 333-340. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00125-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00125-8)
- Ramasamy, S. K. (2017). Structure and Functions of Blood Vessels and Vascular Niches in Bone. *Stem Cells Int*, 2017, 5046953. <https://doi.org/10.1155/2017/5046953>
- Raposo, G., Nijman, H. W., Stoorvogel, W., Liejendekker, R., Harding, C. V., Melief, C. J., & Geuze, H. J. (1996). B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*, 183(3), 1161-1172. <https://doi.org/10.1084/jem.183.3.1161>
- Raposo, G., & Stoorvogel, W. (2013). Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*, 200(4), 373-383. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>

- Rich, N. M., Baugh, J. H., & Hughes, C. W. (1970). Acute arterial injuries in Vietnam: 1,000 cases. *J Trauma*, 10(5), 359-369. <https://doi.org/10.1097/00005373-197005000-00001>
- Rich, N. M., & Hughes, C. W. (1972). The fate of prosthetic material used to repair vascular injuries in contaminated wounds. *J Trauma*, 12(6), 459-467. <https://doi.org/10.1097/00005373-197206000-00002>
- Robbs, J. V., & Baker, L. W. (1978). Major arterial trauma: review of experience with 267 injuries. *Br J Surg*, 65(8), 532-538. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800650803>
- Roll, S., Muller-Nordhorn, J., Keil, T., Scholz, H., Eidt, D., Greiner, W., & Willich, S. N. (2008). Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery--systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*, 8, 22. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-8-22>
- Ronca, A., D'Amora, U., Raucci, M. G., Lin, H., Fan, Y., Zhang, X., & Ambrosio, L. (2018). A Combined Approach of Double Network Hydrogel and Nanocomposites Based on Hyaluronic Acid and Poly(ethylene glycol) Diacrylate Blend. *Materials*, 11(12), 2454. <https://www.mdpi.com/1996-1944/11/12/2454>
- Rubanyi, G. M. (1993). The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*, 22 Suppl 4, S1-14. <https://doi.org/10.1097/00005344-199322004-00002>
- Rzany, B., Cartier, H., Kestemont, P., Trevidic, P., Sattler, G., Kerrouche, N., Dhuin, J.-C., & Ma, M. Y. (2012). Full-Face Rejuvenation Using a Range of Hyaluronic Acid Fillers: Efficacy, Safety, and Patient Satisfaction over 6 Months. *Dermatologic Surgery*, 38(7 pt2). https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2012/07020/full_face_rejuvenation_using_a_range_of_hyaluronic.7.aspx
- Sacks, M. S., & Gloeckner, D. C. (1999). Quantification of the fiber architecture and biaxial mechanical behavior of porcine intestinal submucosa. *J Biomed Mater Res*, 46(1), 1-10. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199907\)46:1<1::aid-jbm1>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199907)46:1<1::aid-jbm1>3.0.co;2-7)
- Safran, T., Nepon, H., Chu, C. K., Winocour, S., Murphy, A. M., Davison, P. G., Dionisopolos, T., & Vorstenbosch, J. (2021). Current Concepts in Capsular Contracture: Pathophysiology, Prevention, and Management. *Semin Plast Surg*, 35(3), 189-197. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731793>
- Sarkar, S., Salacinski, H. J., Hamilton, G., & Seifalian, A. M. (2006). The mechanical properties of infrainguinal vascular bypass grafts: their role in influencing patency. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 31(6), 627-636. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.01.006>
- Schanté, C. E., Zuber, G., Herlin, C., & Vandamme, T. F. (2011). Chemical modifications of hyaluronic acid for the synthesis of derivatives for a broad range of biomedical applications. *Carbohydrate Polymers.*, 85(3), 469-489. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.03.019>
- Schmedlen, R. H., Elbjeirami, W. M., Gobin, A. S., & West, J. L. (2003). Tissue engineered small-diameter vascular grafts. *Clin Plast Surg*, 30(4), 507-517. [https://doi.org/10.1016/s0094-1298\(03\)00069-5](https://doi.org/10.1016/s0094-1298(03)00069-5)
- Scully, M. S., Wessman, D. E., McKee, J. M., Francisco, G. M., Nayak, K. R., & Kobashigawa, J. A. (2017). Total Artificial Heart Implantation as a Bridge to Heart Transplantation in an Active Duty Service Member With Amyloid Cardiomyopathy. *Mil Med*, 182(3), e1858-e1860. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-16-00122>
- Shah, D. M., Naraynsingh, V., Leather, R. P., Corson, J. D., & Karmody, A. M. (1985). Advances in the management of acute popliteal vascular blunt injuries. *J Trauma*, 25(8), 793-797. <https://doi.org/10.1097/00005373-198508000-00010>

- Shah, P. J., Bui, K., Blackmore, S., Gordon, I., Hare, D. L., Fuller, J., Seevanayagam, S., & Buxton, B. F. (2005). Has the in situ right internal thoracic artery been overlooked? An angiographic study of the radial artery, internal thoracic arteries and saphenous vein graft patencies in symptomatic patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27(5), 870-875. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.01.027>
- Sheng, N., Fairbanks, M. B., Heinrikson, R. L., Canziani, G., Chaiken, I. M., Mosser, D. M., Zhang, H., & Colman, R. W. (2000). Cleaved high molecular weight kininogen binds directly to the integrin CD11b/CD18 (Mac-1) and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Blood*, 95(12), 3788-3795. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845911>
- Shi, Q., Wu, M. H., Hayashida, N., Wechezak, A. R., Clowes, A. W., & Sauvage, L. R. (1994). Proof of fallout endothelialization of impervious Dacron grafts in the aorta and inferior vena cava of the dog. *J Vasc Surg*, 20(4), 546-556; discussion 556-547. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(94\)90279-8](https://doi.org/10.1016/0741-5214(94)90279-8)
- Shin'oka, T., Imai, Y., & Ikada, Y. (2001). Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery. *N Engl J Med*, 344(7), 532-533. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440717>
- Shinaoka, A., Momota, R., Shiratsuchi, E., Kosaka, M., Kumagishi, K., Nakahara, R., Naito, I., & Ohtsuka, A. (2013). Architecture of the subendothelial elastic fibers of small blood vessels and variations in vascular type and size. *Microsc Microanal*, 19(2), 406-414. <https://doi.org/10.1017/S1431927612014341>
- Siggelkow, W., Faridi, A., Spiritus, K., Klinge, U., Rath, W., & Klosterhalfen, B. (2003). Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials*, 24(6), 1101-1109. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00429-5](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00429-5)
- Simons, M., & Raposo, G. (2009). Exosomes--vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol*, 21(4), 575-581. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.03.007>
- Simpson, R. J., Jensen, S. S., & Lim, J. W. (2008). Proteomic profiling of exosomes: current perspectives. *Proteomics*, 8(19), 4083-4099. <https://doi.org/10.1002/pmic.200800109>
- Sionkowska, A. (2015). The potential of polymers from natural sources as components of the blends for biomedical and cosmetic applications. *Pure and Applied Chemistry*, 87(11-12), 1075-1084. <https://doi.org/doi:10.1515/pac-2015-0105>
- Skog, J., Würdinger, T., van Rijn, S., Meijer, D. H., Gainche, L., Sena-Esteves, M., Curry, W. T., Jr., Carter, B. S., Krichevsky, A. M., & Breakefield, X. O. (2008). Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*, 10(12), 1470-1476. <https://doi.org/10.1038/ncb1800>
- Spear, S. L., & Baker, J. L., Jr. (1995). Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 96(5), 1119-1123; discussion 1124.
- Streit, Brand, & Braathen. (1999). Soft tissue augmentation for the correction of facial wrinkles and scars. *Therapeutische Umschau*, 56(4), 212-218. <https://doi.org/10.1024/0040-5930.56.4.212>
- Taylor, L. M., Jr., Edwards, J. M., Brant, B., Phinney, E. S., & Porter, J. M. (1987). Autogenous reversed vein bypass for lower extremity ischemia in patients with absent or inadequate greater saphenous vein. *Am J Surg*, 153(5), 505-510. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90803-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(87)90803-8)

- Tennant, M., & McGeachie, J. K. (1990). Blood vessel structure and function: a brief update on recent advances. *Aust N Z J Surg*, 60(10), 747-753. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1990.tb07468.x>
- Théry, C., Ostrowski, M., & Segura, E. (2009). Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol*, 9(8), 581-593. <https://doi.org/10.1038/nri2567>
- Thompson, M. M., Budd, J. S., Eady, S. L., James, R. F., & Bell, P. R. (1994). Effect of pulsatile shear stress on endothelial attachment to native vascular surfaces. *Br J Surg*, 81(8), 1121-1127. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800810813>
- Tian, T., Zhu, Y. L., Zhou, Y. Y., Liang, G. F., Wang, Y. Y., Hu, F. H., & Xiao, Z. D. (2014). Exosome uptake through clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis and mediating miR-21 delivery. *J Biol Chem*, 289(32), 22258-22267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.588046>
- Tiwari, A., Cheng, K. S., Salacinski, H., Hamilton, G., & Seifalian, A. M. (2003). Improving the patency of vascular bypass grafts: the role of suture materials and surgical techniques on reducing anastomotic compliance mismatch. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 25(4), 287-295. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1810>
- Tomasoni, S., Longaretti, L., Rota, C., Morigi, M., Conti, S., Gotti, E., Capelli, C., Introna, M., Remuzzi, G., & Benigni, A. (2013). Transfer of growth factor receptor mRNA via exosomes unravels the regenerative effect of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*, 22(5), 772-780. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0266>
- Vacanti, J. P., & Langer, R. (1999). Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet*, 354 Suppl 1, S132-34. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)90247-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)90247-7)
- Valadi, H., Ekström, K., Bossios, A., Sjöstrand, M., Lee, J. J., & Lötvall, J. O. (2007). Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 9(6), 654-659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
- van der Wal, A. C., Becker, A. E., Elbers, J. R., & Das, P. K. (1992). An immunocytochemical analysis of rapidly progressive atherosclerosis in human vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg*, 6(9), 469-473; discussion 474. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(92\)90242-p](https://doi.org/10.1016/1010-7940(92)90242-p)
- van Hinsbergh, V. W. (2001). The endothelium: vascular control of haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 95(2), 198-201. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00490-5](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00490-5)
- van Niel, G., Porto-Carreiro, I., Simoes, S., & Raposo, G. (2006). Exosomes: a common pathway for a specialized function. *J Biochem*, 140(1), 13-21. <https://doi.org/10.1093/jb/mvj128>
- van Niel, G., Raposo, G., Candalh, C., Boussac, M., Hershberg, R., Cerf-Bensussan, N., & Heyman, M. (2001). Intestinal epithelial cells secrete exosome-like vesicles. *Gastroenterology*, 121(2), 337-349. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.26263>
- Vasvani, S., Kulkarni, P., & Rawtani, D. (2020). Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 151, 1012-1029. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066>
- Vertrees, A., Fox, C. J., Quan, R. W., Cox, M. W., Adams, E. D., & Gillespie, D. L. (2009). The use of prosthetic grafts in complex military vascular trauma: a limb salvage strategy for patients with severely limited autologous conduit. *J Trauma*, 66(4), 980-983. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31819c59ac>

- Vieira, S., Strymecka, P., Stanaszek, L., Silva-Correia, J., Drela, K., Fiedorowicz, M., Malysz-Cymborska, I., Rogujski, P., Janowski, M., Reis, R. L., Lukomska, B., Walczak, P., & Oliveira, J. M. (2020). Methacrylated gellan gum and hyaluronic acid hydrogel blends for image-guided neurointerventions [10.1039/D0TB00877J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(27), 5928-5937. <https://doi.org/10.1039/D0TB00877J>
- Walpoth, B. H., Rogulenko, R., Tikhvinskaia, E., Gogolewski, S., Schaffner, T., Hess, O. M., & Althaus, U. (1998). Improvement of patency rate in heparin-coated small synthetic vascular grafts. *Circulation*, 98(19 Suppl), II319-323; discussion II324.
- Wang, K., Jiang, Z., Webster, K. A., Chen, J., Hu, H., Zhou, Y., Zhao, J., Wang, L., Wang, Y., Zhong, Z., Ni, C., Li, Q., Xiang, C., Zhang, L., Wu, R., Zhu, W., Yu, H., Hu, X., & Wang, J. (2017). Enhanced Cardioprotection by Human Endometrium Mesenchymal Stem Cells Driven by Exosomal MicroRNA-21. *Stem Cells Transl Med*, 6(1), 209-222. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0386>
- Watson, H. R., Belcher, G., & Horrocks, M. (1999). Adjuvant medical therapy in peripheral bypass surgery. *Br J Surg*, 86(8), 981-991. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01193.x>
- Webber, J. P., Spary, L. K., Sanders, A. J., Chowdhury, R., Jiang, W. G., Steadman, R., Wymant, J., Jones, A. T., Kynaston, H., Mason, M. D., Tabi, Z., & Clayton, A. (2015). Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes. *Oncogene*, 34(3), 290-302. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.560>
- Weinberg, C. B., & Bell, E. (1986). A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science*, 231(4736), 397-400. <https://doi.org/10.1126/science.2934816>
- Wolfram, D., Dolores, W., Rainer, C., Christian, R., Niederegger, H., Harald, N., Piza-Katzer, H., Hildegunde, P., Wick, G., & Georg, W. (2004). Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *Journal of autoimmunity*, 23, 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2004.03.005>
- Wolfram, D., Rabensteiner, E., Grundtman, C., Bock, G., Mayerl, C., Parson, W., Almanzar, G., Hasenohrl, C., Piza-Katzer, H., & Wick, G. (2012). T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg*, 129(2), 327e-337e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31823aeacf>
- Woodward, E. B., Clouse, W. D., Eliason, J. L., Peck, M. A., Bowser, A. N., Cox, M. W., Jones, W. T., & Rasmussen, T. E. (2008). Penetrating femoropopliteal injury during modern warfare: experience of the Balad Vascular Registry. *J Vasc Surg*, 47(6), 1259-1264; discussion 1264-1255. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.01.052>
- Xie, H., Chen, X., Shen, X., He, Y., Chen, W., Luo, Q., Ge, W., Yuan, W., Tang, X., Hou, D., Jiang, D., Wang, Q., Liu, Y., Liu, Q., & Li, K. (2018). Preparation of chitosan-collagen-alginate composite dressing and its promoting effects on wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 93-104. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.142>
- Zdolsek, J., Eaton, J. W., & Tang, L. (2007). Histamine release and fibrinogen adsorption mediate acute inflammatory responses to biomaterial implants in humans. *J Transl Med*, 5, 31. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-31>
- Zetrenne, E., McIntosh, B. C., McRae, M. H., Gusberg, R., Evans, G. R., & Narayan, D. (2007). Prosthetic vascular graft infection: a multi-center review of surgical management. *Yale J Biol Med*, 80(3), 113-121.

- Zhang, S., Chu, W. C., Lai, R. C., Lim, S. K., Hui, J. H., & Toh, W. S. (2016). Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis Cartilage*, 24(12), 2135-2140.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.06.022>
- Zhang, W. J., Liu, W., Cui, L., & Cao, Y. (2007). Tissue engineering of blood vessel. *J Cell Mol Med*, 11(5), 945-957. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00099.x>
- Zhang, X. R., Chien, P. N., Trinh, X. T., Nam, S. Y., & Heo, C. Y. (2022). Comparison of Formation of Capsule Among Different Breast Silicone Implants. *In Vivo*, 36(6), 2756-2766.
<https://doi.org/10.21873/invivo.13012>
- Zilla, P., Bezuidenhout, D., & Human, P. (2007). Prosthetic vascular grafts: wrong models, wrong questions and no healing. *Biomaterials*, 28(34), 5009-5027.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.017>
- Zitvogel, L., Regnault, A., Lozier, A., Wolfers, J., Flament, C., Tenza, D., Ricciardi-Castagnoli, P., Raposo, G., & Amigorena, S. (1998). Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med*, 4(5), 594-600.
<https://doi.org/10.1038/nm0598-594>

10.EKLER

