



Emilebilir kolajen örtü (NeuraWrap) uygulaması ven greftlerinin açıklığına katkıda bulunmaktadır

Halil İbrahim BEKLER,* Melvin P. ROSENWASSER,# Yelena AKILINA,† Güven BULUT‡

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı; Columbia Üniversitesi, #Travma Eğitim Merkezi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, †Mikrocerrahi Laboratuvarı Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, New York; ‡Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Amaç: Otolog ven greftleri periferik arter köprüleme (bypass) işlemlerinde kullanılmaktadır. Greftin aniden arteryel kan basıncına maruz kalması, ven duvar basıncında artışa yol açarak greftte aşırı gerilmeye ve akımda değişikliklere neden olur. Venedeki aşırı gerilmeye sıklıkla anastomozda sızıntı, trombüs oluşumu ve akım kaybı eşlik eder. Bu çalışmada, sıçan modelinde arter köprülemede kullanılan ven greftlerine eriyebilir kolajen örtü uygulamasının grefti koruyucu etkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmada, ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen, Sprague-Dawley cinsi 22 dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar çalışma (n=15) ve kontrol (n=7) grupları olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm sıçanlarda, sol femoral venden 10 mm'lik bir segment greft olarak alınarak sağ femoral arter kesisi ven greftiyle onarıldı. Kontrol grubunda başka bir işlem uygulanmadı. Çalışma grubunda onarım tamamlandıktan sonra, ven grefti uygun uzunlukta bir kolajen örtü (Neurawrap Nerve Protector) ile sarıldı ve ven grefti etrafında bir tüp oluşturacak şekilde dikildi. İşlem sonunda kanama yoğunluğu ve süresi ile damar açıklığı kaydedildi. Proksimal ve distal arter segmentleri Doppler ultrasonografi ile incelendi. Tüm gözlem ve ölçümler ameliyattan 1 ve 2 saat sonra tekrarlandı. İkinci saatin sonunda tüm sıçanlar kurban edilerek, arteryel bölümleri ile birlikte ven greftleri histolojik çalışma için çıkarıldı.

Sonuçlar: Kontrol grubunda, damar klemplerinin çıkarılmasından sonra tüm ven greftlerinde ani şişme gözlemlendi. Bu gruptaki tüm deneklerde, anastomoz hattında 1-3 dakika süren kanamayı greftlerin balonlaşması izledi. Çalışma grubunda ise hiçbir ven greftinde şişme ve balonlaşma görülmedi. Bu grupta 11 örnekte herhangi bir kanama görülmezken, diğer dördünde kanama zamanı 1 dakikanın altındaydı. Kontrol grubunda, iki saat sonra yedi greftin sadece biri açıldı, biri daha 3. dakikada tıkanı. Çalışma grubunda ise greftlerin tümü açıldı, hiç tromboz gelişmedi. Doppler incelemede ortalama kan akım hızı kontrol grubunda 0. saatte proksimal arterde 0.93 ± 0.33 cm/sn, distal arterde 0.73 ± 0.44 cm/sn ölçüldü. Çalışma grubunda, proksimal ve distal arter kan akımı hızları 0, 1 ve 2 saat sonunda sırasıyla 0.45 ± 0.27 ve 0.46 ± 0.22 cm/sn, 0.40 ± 0.22 ve 0.62 ± 0.40 cm/sn, 0.55 ± 0.22 ve 0.64 ± 0.37 cm/sn idi.

Çıkarımlar: Ven greftlerinde aşırı gerilmenin dışarıdan örtü desteğiyle önlenmesi, anastomoz sızıntısını azaltır, intimal mediyayı korur, akımın devamını sağlar, tromboz oluşumunu azaltır ve greftin açık kalmasını sağlar.

Anahtar sözcükler: Anastomoz, cerrahi/yöntem; kan akım hızı; kan damarı protezi; sıçan; stres, mekanik; tromboz; vasküler açıklık; ven/transplantasyon.

Otolog ven greftleri periferik arter köprüleme (bypass) işlemlerinde ideal bir köprüleme aracıdır. Ven segmentlerinin greft olarak kullanılabilceği fikri ilk kez 1910 yılında Alexis Carrel tarafından öne sürülmüştür.^[1] Femoropopliteal köprüleme için safen veni ilk olarak Kunlin kullanmıştır. Günümüzde otolog ven grefti kullanımı standart bir köprüleme yöntemi olmuştur.^[2,3]

Daha az karmaşık onarım teknikleri ile karşılaştırıldığında, interpozisyonel ven grefti kullanımının, basit bir anastomoza kıyasla mikrocerrahi iş miktarını iki misli artırması ve trombüs oluşumu riskini yükseltmesi gibi dezavantajları vardır. Teknik hatalar ve dikiş sayısında artış anastomozlarda başarı yüzdesini azaltabilir. Ven grefti kullanımında distal ve proksimal anastomoz olarak cerrahi işlem iki misli arttığından komplikasyon oranı da aynı ölçüde artar.

Flep cerrahisi ve revaskülarizasyon cerrahisinde genel olarak görülen azalmış akım veya artmış damar direnci sıklıkla greftte trombüs oluşumuna ve greft yetmezliğine neden olabilir.^[4] Ven greftlerinin yüksek başarısızlık oranlarından söz eden klinik çalışmalarla hayvan çalışmalarının sonuçları arasında farklılıklar görülmektedir.^[5-7]

Greft ve arter arasındaki uyumsuzluğun ortaya çıkardığı cerrahi hasarın, dikiş hattı boyunca duvar kalınlaşmasına yol açtığı düşünülmektedir. Duvar mekanikliği ve akışkan dinamiği çalışmaları, nihai greft yetmezliğini lokal intimal hiperplazi gelişiminin başlattığı izlenimini uyandırmaktadır.^[8-10] Fizyolojik yeniden biçimlenmenin bir şekli olan intimal hiperplazi, kan akımı ve duvar gerginliğinin anormal koşullarının bir sonucudur.^[11] Pulsatil kan akımının oluşturduğu mekanik kuvvetler, ven greftindeki endotelinin ve medya tabakasının bozulup parçalanmasına neden olur, işte bu neointimal hiperplazinin nedeni olarak değerlendirilmektedir.^[12] Arteriyel basınç altında, bu kadar yüksek basınca alışık olmayan ven grefti şişer, elastik deformasyonunu tamamlayıp rijid bir tüp haline gelir. Elastik deformasyon ile şişmiş olan ven greftinde, ek her zorlanma damar duvarında mikroyırtıklara neden olur. Ven greftinin şişmesinin yarattığı balonlaşma laminer kan akımının bozulmasına yol açar.

Venöz köprüleme greftlerinin aşırı gerilmesinin, kısıtlamasız, mikrogeçirgen, elastik ve biyolojik bir damar dışı destek malzemesiyle önlenmesi, ven grefti duvarının yüksek basınca ve meydana gelen yüklere uyumunu artırıcı etkide bulunabilir.^[13,14]

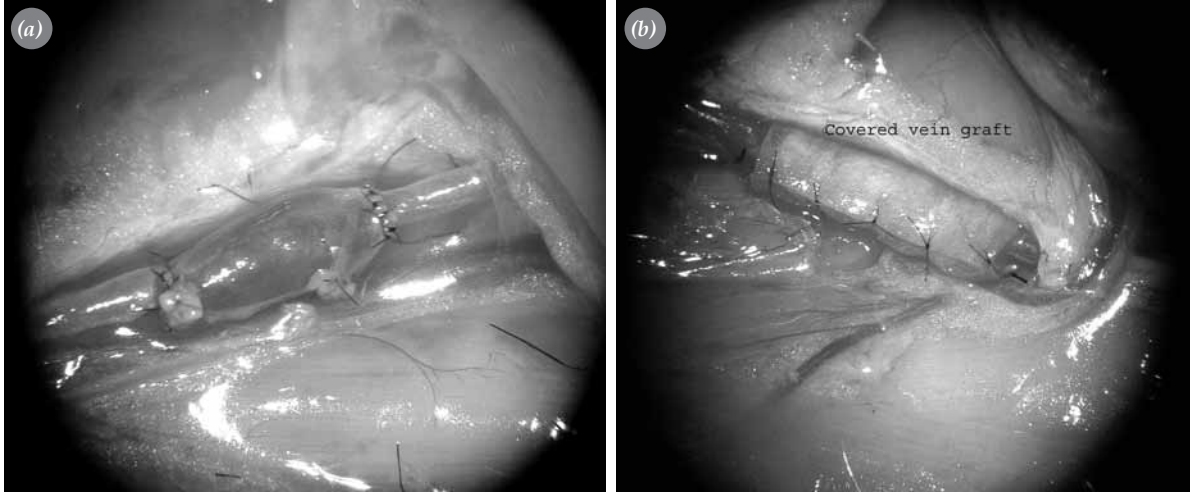
Gereç ve yöntem

Hayvan deneyi için Columbia Üniversitesi Etik kurulundan izin alındı. Çalışmada, ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen, Sprague-Dawley cinsi 22 dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar çalışma (n=15) ve kontrol (n=7) grupları olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Anestezi için periton içine ketamin (70-80 mgr/kg) ve ksilazin (5 mgr/kg) kullanıldı. Cerrahi bölge tıraş edildi ve %70 etanol ile temizlendi. Sağ ve sol her iki tarafta standart anterior inguinal cerrahi kesi kullanıldı. Sağ kasık bölgesinde femoral arter ve venler mikroskopik büyütme altında izole edildi. Sol femoral venin Murphy dalının hemen distalinden 10 mm'lik bir segment greft olarak alındı. Ven greftleri dikkatle hazırlandı ve basit salin çözeltilisine kondu. Trombüs oluşumunu hızlandırmak ve oranı yükseltmek için heparin kullanılmadı. Distal arterin daha iyi görülebilmesi ve Doppler ultrasonografi ile değerlendirilebilmesi için, epigastrik venler ve arterler 8/0 Ethilon dikişlerle bağlanıp kesildi. Distal ve proksimale birer Acland klemp konarak femoral arter kesildi. Arterin uçlarından adventisya ve kan temizlendi. Femoral arter 10 mm'lik ven greftiyle onarıldı. Mikrocerrahi onarımlar sekiz ayrı 10/0 Ethilon dikişle yapıldı.

Çalışma grubunda ven grefti ile onarım tamamlandıktan sonra, ven grefti uygun uzunlukta bir kolajen örtü (Neurawrap Nerve Protector, Integra LifeSciences Corporation, NJ, ABD) ile sarıldı. Doğru uzunluk ve genişlikte örtü kullanılmasına, kullanılan örtünün uzunluğunun onarım bölgelerini engellemecek şekilde sadece grefti örtecek kadar olmasına özen gösterildi. Malzemenin genişliği doğru yarıçapı sağlayacak şekilde seçildi. Örtü, boğulmayı önleyecek ve destek etkisi sağlayacak şekilde gevşekti. Grefti istenen konumda saran örtünün açık kenarları, ven grefti etrafında bir tüp oluşturacak şekilde, aralıklı 8/0 dikişlerle dikildi.

Önce distal klemp, ardından proksimal klemp serbestleştirildi. Kanama yoğunluğu ve süresi ile damar açıklığı kaydedildi. Arteriyel spazmı önlemek için 1 ml %1 lidokain kullanıldı. Proksimal ve distal arter segmentleri Doppler ile incelendi (EME Companion Micro, Nicolet Vascular Inc., Madison, WI, ABD). Ameliyat bölgesi otolog bir yağ yastığı ile örtüldü. Tüm gözlem ve ölçümler ameliyattan 1 ve 2 saat sonra tekrarlandı.

Kontrol grubunda greftin örtülmesi dışındaki tüm işlemler aynen uygulandı. İkinci saatin sonunda tüm sıçanlar kurban edilerek, bağlı arteriyel bölümleri ile



Şekil 1. (a) Arteriyel kan basıncına maruz kalan ven greftinin şişmesi (kontrol grubu). **(b)** NeuraWrap ile örtülmüş ven greftinin görünümü.

birlikte ven grefti örnekleri alındı ve %10 tamponlanmış formol içinde histolojik çalışma için saklandı.

Sonuçlar

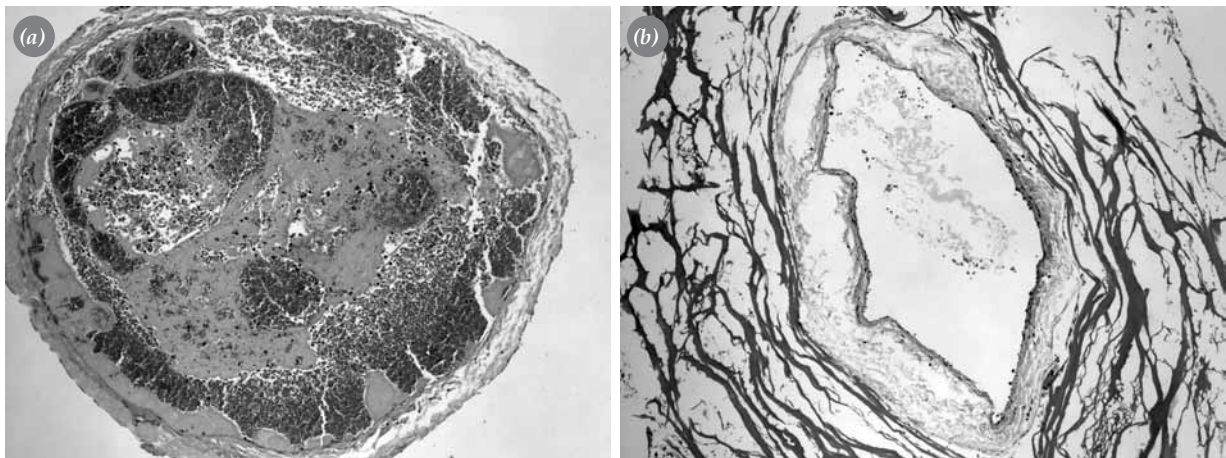
Kontrol grubunda, damar klemplerini çıkardıktan sonra tüm ven greftlerinde ani şişme gözlemlendi (Şekil 1a). Bu gruptaki tüm hayvanlarda, anastomoz hattındaki kanamayı, özellikle proksimal onarım hattında greftlerin balonlaşması izledi; bu kanama 1-3 dakika sürdü. Çalışma grubunda ise hiçbir ven greftinde şişme ve balonlaşma görülmedi (Şekil 1b). Greftlerin örtüldüğü 11 örnekte herhangi bir kanama olmazken, diğer dördünde kanama zamanı 1 dakikanın altındaydı.

Kontrol grubunda, iki saat sonra yedi greftin sadece biri açıldı, biri daha 3. dakikada tıkanıp (Şekil 2a). Çalışma grubunda ise hiç tromboz gelişmedi (Şekil 2b).

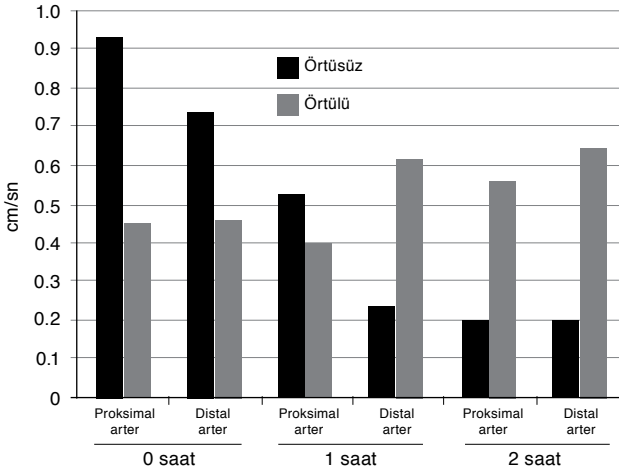
Doppler ile ölçülen ortalama kan akım hızı, greftleri örtülmemeyen grupta 0. saatte proksimal arterde 0.93 ± 0.33 cm/sn, distal arterde 0.73 ± 0.44 cm/sn idi. Çalışma grubunda, proksimal ve distal arter kan akımı hızları 0, 1 ve 2 saat sonunda sırasıyla 0.45 ± 0.27 ve 0.46 ± 0.22 cm/sn, 0.40 ± 0.22 ve 0.62 ± 0.40 cm/sn, 0.55 ± 0.22 ve 0.64 ± 0.37 cm/sn idi (Şekil 3). Çalışma grubunda kan akım hızları daha stabil bulundu.

Tartışma

Bir ven greftinin perivenöz bir örtüyle desteklenmesi, greftin endotel ve media tabakasını mekanik harabiyetten koruyarak kontrolsüz balonlaşma ve gerilmesini önleyebilir (Şekil 2b). Çalışmamızda, onarım yerindeki trombüs oluşumu riskini artırmak için heparin kullanılmadı ve büyük çaplı ven grefti (karşı taraf femoral veni) seçildi.



Şekil 2. (a) Örtülmemiş ven greftinde trombüs oluşumu, damar duvarının ince media tabakasının görünümü (H-E x 10). **(b)** NeuraWrap ile örtülü greftte tromboz yok; damar lümeni açık (H-E x 10).



Şekil 3. Kontrol ve deney gruplarında kan akım hızlarının karşılaştırılması.

NeuraWrap ile örtülen ven greftleri, 2 saat sonunda açık idi, erken tromboza bağlı herhangi bir tıkanma belirtisi göstermedi ve onarım bölgesinde kanama olmadı.

Basit onarıma göre, anastomoz bölgesi iki kat fazla olan ven grefti kullanımı damarda trombus oluşumu riskini artırır. Kontrol grubumuzda daha yüksek tromboz oranı gözlemledik.

Bir ven grefti arteriyel dolaşımında kullanıldığında, greft duvarı iki önemli mekanik faktörle karşı karşıya kalır: artmış çevresel deformasyon ve değişmiş akım hızı. Her iki etkenin de ven greftinin açıklığına ciddi etkileri vardır.^[2,7]

Kontrol grubunda damar klempleri açıldıktan sonra, ven greftinde ani bir şişme gözlemledik (Şekil 1a). Bu gruptaki tüm greftlerde anastomoz yerinde şişme ve kanama görüldü. Graftleri örtülmüş grupta ise 15 deneğin hiçbirinde balonlaşma ve şişme gözlenmedi, sadece bir denekte proksimal onarım yerinde hafif kanama oldu.

Ven greftindeki şişmenin derecesi venin uyumuna bağlıdır. Kan damarı duvarının basınç değişiklikleri ile pasif olarak genişleme ve kasılması büyük arter ve venlerin önemli bir fonksiyonudur. Damarda görülen şişme ve artan transmural basınçla hacimde meydana gelen artış, hacim değişikliğinin (ΔV) basınç değişikliğine (ΔP) bölünmesiyle bulunan damar uyumu (C) olarak tanımlanır. Davies ve ark.na göre,^[15,16] damar greftinin açıklığının geleceği damarın uyumuna bağlıdır. Arteriyel kan basıncında ani artış ve duvar basıncında buna bağlı artış nedeniyle ven grefti aşırı gerilir.^[13,14,17] Arteriyel basınca maruz kalan aşırı şiş-

miş ven greftleri uyumlarını kaybeder. Arteriyel basınca maruz kalan ven segmentlerinde bir saat içinde de-endoelizasyon ve media tabakalarında yırtılma gözlenir.^[18] Ven duvarının media tabakasının yapısal yetersizliği bu önemli değişikliklerden sorumludur. Ven duvarlarının nispeten ince media tabakası yüksek arteriyel basınca maruz kalan ven greftinin balonlaşmasına engel olamaz (Şekil 1a).

Bu balonlaşmanın en akut ve en iyi bilinen etkileri, onarım bölgelerinde artmış kanamayla sonuçlanan dikiş hattında gerilme, intimal yırtık ve laminer kan akımı kaybıdır. Laminer kan akımı kaybı, endotel patolojisi ve sonrasında trombus oluşumuna neden olan türbülansa yol açar.

Kanama, onarım bölgesinde yırtık ve kan akımında türbülans oluşumunun tümü erken trombus oluşumu ve başarısızlığın ana nedenleridir. Damarın de-endoelizasyonu mikrovasküler anastomoz yerinde trombus oluşumunu artırabilir. Damar duvarında değişiklikler olduğunda trombus daha sıklıkla oluşur.^[19] Ayrıca, pulsatil arteriyel kan akımının damar düz kas hücrelerinin ölümünü kolaylaştırdığı gösterilmiştir.^[12]

Endotel disfonksiyonu, trombositlerin agregasyonu ve subintimal tabakaya yapışmasıyla sonuçlanır. Anastomoz sonrası ilk bir saatte hasar oluşumunun önlenmesinin, greft duvarının sonraki bütünlüğü ve sonuçta damar açıklığı üzerinde olumlu etkisi vardır. Mikrovasküler onarımda en önemli zamanın ameliyat sonrası ilk birkaç dakika olduğu çok iyi bilinir. Eğer onarım bu dönemde başarılı görünüyorsa, büyük olasılıkla daha sonra da başarılı olacaktır.

Sonuç olarak, kan basıncındaki göreceli büyük artışlar ven greftlerinin balonlaşmasına, bu da trombus oluşumunun tetiklenmesine ve greftlenen damarların açıklığının azalmasına neden olur. Ven greftinin dışarıdan desteklenmesi erken ve geç trombus oluşumunu önleyerek damar onarımını koruyabilir.

Kaynaklar

1. Brook WH. A historical review of the histology of patent autogenous vein grafts and vein patches. *J Cardiovasc Surg* 1975;16:43-52.
2. Cooley BC. History of vein grafting. *Microsurgery* 1998; 18:234-6.
3. Connolly JE. In situ saphenous vein bypass: 1962 to 1987. *Am J Surg* 1987;154:2-10.
4. Sasmor MT, Reus WF, Straker DJ, Colen LB. Vascular resistance considerations in free-tissue transfer. *J Reconstr*

- Microsurg 1992;8:195-200.
5. Oliva A, Lineaweaver WC, Buncke HJ, Buncke GM, Siko P, Jackson RL, et al. Salvage of wounds following failed tissue transplantation. *J Reconstr Microsurg* 1993;9:257-63.
 6. Miller MJ, Schusterman MA, Reece GP, Kroll SS. Interposition vein grafting in head and neck reconstructive microsurgery. *J Reconstr Microsurg* 1993;9:245-51.
 7. Zhang F, Ho PR, Chin BT, Ozek C, Buncke HJ, Lineaweaver WC. Effect of vein grafting on the survival of microvascularily transplanted muscle flaps. *Microsurgery* 1996;17:512-6.
 8. Bassiouny HS, White S, Glagov S, Choi E, Giddens DP, Zarins CK. Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced. *J Vasc Surg* 1992;15:708-16.
 9. Hofer M, Rappitsch G, Perktold K, Trubel W, Schima H. Numerical study of wall mechanics and fluid dynamics in end-to-side anastomoses and correlation to intimal hyperplasia. *J Biomech* 1996;29:1297-308.
 10. Leuprecht A, Perktold K, Prosi M, Berk T, Trubel W, Schima H. Numerical study of hemodynamics and wall mechanics in distal end-to-side anastomoses of bypass grafts. *J Biomech* 2002;35:225-36.
 11. Freshwater IJ, Morsi YS, Lai T. The effect of angle on wall shear stresses in a LIMA to LAD anastomosis: numerical modelling of pulsatile flow. *Proc Inst Mech Eng H* 2006;220:743-57.
 12. Haraguchi T, Okada K, Tabata Y, Maniwa Y, Hayashi Y, Okita Y. Controlled release of basic fibroblast growth factor from gelatin hydrogel sheet improves structural and physiological properties of vein graft in rat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:548-55.
 13. Stooker W, Gök M, Sipkema P, Niessen HW, Baidoshvili A, Westerhof N, et al. Pressure-diameter relationship in the human greater saphenous vein. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1533-8.
 14. Dobrin PB, Littooy FN, Endean ED. Mechanical factors predisposing to intimal hyperplasia and medial thickening in autogenous vein grafts. *Surgery* 1989;105:393-400.
 15. Davies AH, Magee TR, Baird RN, Sheffield E, Horrocks M. Pre-bypass morphological changes in vein grafts. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:642-7.
 16. Davies AH, Magee TR, Baird RN, Sheffield E, Horrocks M. Vein compliance: a preoperative indicator of vein morphology and of veins at risk of vascular graft stenosis. *Br J Surg* 1992;79:1019-21.
 17. Dobrin PB, Hodgett D, Canfield T, Mrkvicka R. Mechanical determinants of graft kinking. *Ann Vasc Surg* 2001;15:343-9.
 18. Stooker W, Niessen HW, Wildevuur WR, van Hinsbergh VW, Fritz J, Jansen EK, et al. Perivenous application of fibrin glue reduces early injury to the human saphenous vein graft wall in an ex vivo model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:212-7.
 19. Kuo YR, Yang KD, Huang MN, Wei FC, Jeng SF. Reactive thrombocytosis without endothelial damage does not affect the microvascular anastomotic patency. *Ann Plast Surg* 2003;50:57-63.