

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**FARKLI İMPLANT MATERYALLERİNİN
ASELLULER DERMAL MATRİKS
VASKÜLARİZASYONUNA ETKİLERİ**

Dr. Sevin FARİZ

UZMANLIK TEZİ

**KIRIKKALE
2014**

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**FARKLI İMPLANT MATERYALLERİNİN
ASELLULER DERMAL MATRİKS
VASKÜLARİZASYONUNA ETKİLERİ**

Dr. Sevin FARİZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç Dr. İlker YAZICI**

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi BAP tarafından desteklenmiştir.

**KIRIKKALE
2014**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ ANABİLİM DALI**

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/01/2014

Yrd. Doç. Elif SARI

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD. Başkanı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Dr. İlker YAZICI

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD.

Üye

Doç. Dr. Tarık ÇAVUŞOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD

Üye

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen çok değerli tez hocam Sayın Doç.Dr. İlker YAZICI'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörülerini esirgemeyen değerli hocalarım; Doç. Dr. İbrahim VARGEL, Doç. Dr. Tarık Çavuşoğlu, Yrd. Doç. Dr. Elif SARI'ya,

Tezimin hazırlanma aşamasında histomorfolojik değerlendirmeleri yapan Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr.Ünsal DEMİR, Dr.Cahit VURAL, Dr.Murat GÜREL ve Dr.Esen KARAKAYA'ya,

Her zaman yanımda olan, desteğini ve güleryüzünü esirgemeyen sevgili eşim Alpay'a, bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme ve sabırla yolumu gözleyen oğlum Alp'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Sevin FARİZ

Kırıkkale 2014

ÖZET

Fariz S., Farklı İmplant Materyallerinin Asellüler Dermal Matriks Vaskülarizasyonuna Etkileri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2014

Doku defektlerinin onarımında altın standart otolog doku kullanılmasıdır. Ancak otolog greft materyalleri temin edilirken aynı kişinin vücudunda dolayısıyla alındığı yerde nedbe formasyonu veya bazen işlev kaybı gözlemlenebilir. Bu yüzden allojenik greft kullanımı oldukça yaygındır.

Allojenik deri grefti, aynı türde olup genetik olarak farklı bireyler arasındaki cilt transplantasyonunu tanımlar. Asellüler allojenik dermis greftleri doku bankalarından sağlanan farklı genetik yapıdaki insan derilerinden elde edilirler.

Bu çalışmada farklı türden alloplastik materyallerin bitişik kullanıldığında Asellüler Dermal Matriksin revaskülarizasyon hızını ve miktarını değerlendirmeyi amaçladık. İki avasküler yapı olan asellüler dermal matriks ve implant materyallerinin birlikte kullanılması sonucu asellüler dermal matriksin vaskülarizasyonunu nasıl etkilediğini bulmamız rekonstrüktif cerrahide allojenik biyolojik materyal ve alloplastik implant seçim ve kombinasyonlarında ışık tutabilir.

Bu çalışmada 250-280 gr arasında ağırlığı olan 21 erkek Wistar cinsi albino sıçan kullanıldı. Denekler her birinde 7 tane olacak şekilde rastgele üç gruba ayrıldı:

Grup I (A-Grubu), deneklerin torakodorsal bölgelerindeki ciltaltı ceplere önce implant sonra üstüne ADM yerleştirilen ve 7. gün örnekleme yapılan grup,

Grup II (B-Grubu), deneklerin torakodorsal bölgelerindeki ciltaltı ceplere önce implant sonra üstüne ADM yerleştirilen ve 14. gün örnekleme yapılan grup,

Grup III (C-Grubu), deneklerin torakodorsal bölgelerindeki ciltaltı ceplere önce implant sonra üstüne ADM yerleştirilen ve 21. gün örnekleme yapılan gruptur. Her grupta sağ torakodorsal bölgedeki beşinci cep kontrol olarak kullanılmış ve sadece ADM yerleştirilmiştir. Deney grupları cerrahiden 7, 14 ve 21. gün sonra aynı koşullar altında tekrar opere edilerek yerleştirilen implantlar çıkarılmıştır.

Histopatolojik incelemede; Grup I'de vaskülarizasyonun minimal seviyede başladığı, Grup II'de vaskülarizasyonun ve enflamasyonun artmaya başladığı ve Grup III'de vasküler proliferasyonun ve enflamasyonun dikkat çekici derecede arttığı görülmüştür. Grup III'de, Grup I ve Grup II'ye göre damar sayıları anlamlı yüksek bulunmuştur.

Bulgularımız doğrultusunda Asellüler Dermal Matrikse komşulukta kullanılan farklı alloplastik implantların Asellüler Dermal Matriks revaskülarizasyon hızına etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Asellüler Dermal Matriks, vaskülarizasyon, alloplastik implant, deri, yara iyileşmesi

Destekleyen Kurumlar: Kırıkkale Üniversitesi BAP tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Fariz S., Effects of Different Implant Materials on Vascularization of Acellular Dermal Matrix

Autologous tissue transplantation is the gold standard in the repair of tissue defects. However, harvesting autologous graft materials may cause scar formation and sometimes loss of function in the donor site. Therefore, allogeneic skin grafting has been quite common.

Allogeneic skin grafting is defined as skin transplantation between same type of genetically non-identical individuals. Acellular allogeneic dermis grafts are obtained from human skin tissues donated to tissue banks by genetically non-identical individuals.

We aimed in the present study was to determine the revascularization rate and amount in the acellular dermal matrix when alloplastic materials of different types are incorporated into the construction. To find determining how vascularization of the acellular dermal matrix is affected by the conjoined use of acellular dermal matrix and implant materials might shed light on us for choosing and combined usage at allogeneic biological materials and different alloplastic implants in reconstructive surgery.

In this study, 21 male Wistar albino rats weighing 250-280 grams were utilized. The rats were randomly allocated into three groups, each comprising seven rats:

Group I (Group A): implant material covered with ADM was inserted into skin pockets created on thoracodorsal region of the rats and sampling was performed at Day 7;

Group II (Group B): implant material covered with ADM was inserted into skin pockets created on the thoracodorsal region of the rats and sampling was performed at Day 14;

Group III (Group C): implant material covered with ADM was inserted into skin pockets created on the thoracodorsal region of the rats and sampling was performed at Day 21. In all groups, only ADM was inserted into the fifth skin pocket created on the right thoracodorsal region, which was used as the control. All rats underwent re-operation at Days 7, 14, and 21 after the initial surgery, and the inserted implants were removed.

The histopathological examination showed minimal revascularization in Group I, increased revascularization and inflammation in Group II, and significantly increased vascular proliferation and inflammation in Group III. The number of vessels was found to be significantly higher in Group III compared to Group I and Group II.

Our results suggest that incorporation of different alloplastic implants with acellular dermal matrix had no effect on revascularization rate in the acellular dermal matrix.

Key Words: Acellular Dermal Matrix, vascularization, alloplastic implant, skin, wound healing

Acknowledgment: This work was funded by Kırıkkale University Department of Academic Experimental Studies

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DERİNİN ANATOMİK VE HİSTOLOJİK YAPISI.....	3
2.1.1. Sıçan Derisi Histolojik Özellikleri.....	5
2.2. ALLOPLASTİK İMPLANTLAR	5
2.2.1. Metaller.....	8
2.2.2. Kalsiyum Seramikleri	9
2.2.3. Polimerler	11
2.2.3.1. Silikon.....	11
2.2.3.2 Polietilen.....	12
2.3.ASELLÜLER ALLOJENİK DERMAL MATRİKS	13
2.4. YARA İYİLEŞMESİNDE ANJİOGENEZ VE VASKULOGENEZ	14
2.4.1. Yara İyileşmesi	14
2.4.2. Anjiyogenez ve Vaskulogenez	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1. DENEY GRUPLARI.....	18
3.2. PREOPERATİF HAZIRLIK VE CERRAHİ TEKNİK	19
3.2.1. İmplantların Hazırlanması	19
3.2.2. Preoperatif Hazırlık	20
3.2.4. İmplantların Yerleştirilmesi.....	21
4. BULGULAR.....	25

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	25
4.2. İSTATİSTİKSEL BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADM : Asellüler Dermal Matriks

μm :Mikrometre

HE :Hematoksilen eozin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Derinin şematik vertikal kesiti.....	4
Şekil 2. Anjiyogenezin on ardışık basamağı.....	17
Şekil 3. Gruplara ve Bölgelere Göre İnflamasyon Skorlarının Dağılımı	29
Şekil 4. Gruplara ve Bölgelere Göre Dev Hücre Skorlarının Dağılımı.....	31
Şekil 5. Gruplara ve Bölgelere Göre Damar Sayılarının Dağılımı	34

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1.	1X1 cm boyutlarında hazırlanmış sırasıyla soldan sağa sırasıyla, üstte silikon ve medpor®,altta trikalsiyum fosfat ve titanyum implantların görünümü.....	19
Resim 3.	A) Preoperatif hazırlık, B) Diseksiyon planlaması	21
Resim 4.	A)Subkutan ceplerin hazırlanması,B)Subkutan cep ve implantın yerleşmiş hali: ADM üstte yerleştirildi	22
Resim 5.	Cerrahi sonrası	22
Resim 6.	A Grup I, B Grup II, C Grup III Kontrol grupları (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü	25
Resim 7.	A Grup I, B Grup II, C Grup III Silikon implant ve ADM (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü	25
Resim 8.	A Grup I, B Grup II, C Grup III Medpor implant ve ADM (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü	25
Resim 9.	A Grup I, B Grup II, C Grup III Trikalsiyumfosfat implant ve ADM (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü	26
Resim 10.	A Grup I, B Grup II, C Grup III Titanyum implant ve ADM (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü	26

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Hayatta Kalma Süresi.....	23
Tablo 2. Gruplara ve Bölgelere Göre İnflamasyon Skorları	28
Tablo 3. Gruplara ve Bölgelere Göre Dev Hücre Skorları	30
Tablo 4. Gruplara ve Bölgelere Göre Damar Sayıları	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Biyomateryaller Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi ameliyatlarında dokuları desteklemek ve güçlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır.¹⁻³ Yerleştirilen implantın üzerini örten yumuşak dokuların iyi kanlanması ve kalın olması edilir.^{2,3} İyi kanlanan ve kalın örtü özellikle yetersiz ve ince yumuşak doku altına yerleştirilen implantların açığa çıkmasını, palpe edilmesini ve görünürlüğünü engeller.¹⁻⁴ İyi kanlanan doku örtüsü enfeksiyon ve perfüzyon sorunlarını da önlemeye yardım eder. Bazen radyasyon tedavisi uygulanmış veya önceden cerrahi müdahalede bulunmuş bölgeler gibi vücut kısımlarında implantın üzerini kaplayacak yeterli doku bulunması güçtür ve/veya dokular ince ve yetersizdir.⁴⁻⁷

Asellüler Dermal Matriks (ADM) gönüllü insan donörlerinden elde edilen biyolojik implantdır ve düşük antijenik yapıda olup bütünüyle vaskularize olur ve yerleştirildiği bölgedeki doku ile bütünleşir.¹⁻⁴ Son 20 yıldır, meme kanseri cerrahisi sonrası meme rekonstrüksiyonu,⁵⁻¹² karın ön duvarı defektlerinin rekonstrüksiyonu,¹³⁻¹⁷ yanık bölgelerinin tedavisi ve rekonstrüksiyonu,¹⁸⁻²³ dudak augmentasyonu²⁴⁻²⁶ nazolabial oluk derinliğinin azaltılması, deprese skar revizyonları,²⁷⁻³⁰ nazal septal perforasyon tedavisi ve rinoplasti sonrası burun dorsal bölge konturunun düzeltilmesi³¹⁻³³ gibi plastik cerrahi ameliyatlarında kullanılmıştır.

Bir alloplastik materyalin üzerinin bir başka avasküler tabaka ile kaplanması durumunda revaskularizasyon azalabilir veya önlenemez ve bu nedenle ölü boşluk oluşturur ve genellikle kronik ve antibiyotik tedavisine dirençli enfeksiyon riski artışına yol açar. ADM mastektomi sonrası memenin rekonstrüksiyonunda kullanılan implantın desteklenmesi amacıyla üzerinin örtülmesinde kullanılmıştır.⁴⁻¹² ADM,

kraniyal kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda, implantın açığa çıkmasını önlemek amacıyla da kullanılmıştır.³⁴⁻³⁶ Bu tür örnekler birçok başka klinik senaryolara göre genişletilebilir.³⁷⁻⁴⁸ Bu türden alloplastik materyallerin ikili kullanımını birçok klinik durumda başarı ile kanıtlanmasına rağmen, bir alloplastik materyalin biyolojik matriks ile beraber kullanıldığında biyolojik matriksin neovaskülarizasyon davranışını değerlendirmek için deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴⁹⁻⁵⁸

Bu çalışmada amacımız [silikon (dimetilsiloksan), seramik (kalsiyum trifosfat), metal (titanyum), polimerler (gözenekli polietilen)] farklı türden alloplastik materyallerin bitişik kullanıldığında Asellüler Dermal Matriksin revaskülarizasyon hızını ve miktarını belirlemektir. Asellüler dermal matriks ile alloplastik materyallerin komplikasyonsuz bir şekilde bitişik kullanımını durumunda oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için revaskülarizasyon hız ve miktarının zamana göre (belirlenmesinin) bilinmesinin önemli olduğuna inanıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERİNİN ANATOMİK VE HİSTOLOJİK YAPISI

Deri vücudun en büyük organıdır (Ağırlığı yaklaşık 4 kg ve alanı 18000 cm² dir). Derinin pek çok fonksiyonu vardır :

- 1) Vücut ve dış çevre arasında koruyucu bariyerdir,
- 2) Vücudu ısı değişimlerinden, mikroorganizmaların penetrasyonundan, sıvı kaybından,
- 3) Küçük travmalardan korur,
- 4) Duyu fonksiyonu vardır.

Derinin köken aldığı embriyolojik tabakalar ektoderm ve mezodermdir. Ektodermden köken alan yapılar; epidermis, pilosebace ve apokrin üniteler, ekrin ter bezleri ve tırnaklardır. Nöroektodermden köken alan yapılar ise melanositler, sinirler ve özelleşmiş duyu reseptörleridir.

Dermis papiller ve retiküler dermis olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kollagen, elastik fibriller ve ara madde (bazal membran kompleksi) içerir. Bazal membran kompleksi yapısında tip IV ve VII kollajen ve laminin bulunur. Papiller dermiste fibroblastlar, mast hücreleri, histiositler, Langerhans hücreleri ve lenfositler vardır. Papiller dermiste bulunan vasküler pleksus, yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Ciltaltı yağ dokuya uzanan retiküler dermis, papiller dermisten daha kalındır ve gevşek elastin lifleri arasında bulunan büyük kollajen liflerini içerir.^{59,60}

2.1.1. Sıçan Derisi Histolojik Özellikleri

Kemirgenler memelilerin en geniş takımıdır. Deri yapısı farklı olsada fizyolojik olarak insan ile büyük benzerlikler taşıdığı için araştırmalarda hayvan modeli olarak kemirgenler seçilmektedir.

Deri tüm vücudu örter ve epidermis, dermis ve subkutisten oluşur. Epidermis, stratum bazale, spinozum, granulozum ve korneum katmanları içerir. Sıçan epidermisi yoğun kıllar nedeniyle oldukça incedir. Dermis, stratum papillare ve retiküledeki kalın kollajen ipliklerden meydana gelir. Subkutan doku kalındır. Kıl folikülleri sebaceöz bezler içerir. Sıçanlarda, ter bezleri sadece el ve ayak derisinde vardır.⁶¹

2.2. ALLOPLASTİK İMPLANTLAR

Tarihsel olarak rekonstrüksiyon amaçlı otolog doku ve alloplastik implant materyallerinin kullanımı neredeyse eşit derecede eskiye dayanır.¹ Arkeolojik kazılarda kafatası defektleri onarımında altın implant kullanıldığı görülmüştür. rastlanmıştır. Kemik kırıklarında stabilizasyon amacıyla da tahta kullanılmıştır.² Bu

bulgulara M.Ö. 500. yıllarda Aztek Medeniyeti ile ilgili yapılan kazılarda rastlanmıştır. Ancak yirminci yüzyılda güvenilir şekilde metaller ve takiben polimer ve seramiklerin klinik kullanımı mümkün olmuştur.

Alloplastik implantlar eksik olan doku ve organ parçalarının işlevsel rekonstrüksiyonu amacıyla rekonstrükte etmek için kullanılırken biyolojik olarak dokuya uyumlu olmalıdır. Bir başka deyişle toksik, immunojenik ve karsinojenik etkileri olmamalıdır. Hastanın yaşamı boyunca, bulunduğu ortamın fizyolojisinden etkilenmeksizin işlev görmelidir¹. Bazı araştırmacılar implantasyon materyallerinin tamamen inert olmasının düşünülmemeyeceğini ileri sürer. Vücudun biyomateryal implantasyonlarına tepkisi çeşitlidir. Hench ve Wilson bir implanta konakçı cevabını dört ana kategoriye ayırmıştır.²

İmplantın konakçı cevabına göre dört ana kategorisi:

- 1) Çevre dokuda nekroza sebep olan toksik bileşenler açığa çıkartan materyal
- 2) Toksik olmayan fakat büyük oranda onarım altındaki doku tarafından rezorbe olan materyal
- 3) Toksik olmayan ve biyolojik olarak inaktif fakat konakçı tarafından azaltılamayan kapsül oluşumuyla tepki veren materyal (Pek çok metalik ve plastik biyomateryal bu kategoriye aittir)
- 4) Toksik olmayan fakat çevre dokuyla yüksek oranda implantı stabilize eden kimyasal bağlar kuran materyal (Yoğun hidroksiapatit seramikler, biyoaktif camlar, biyoaktif cam-seramikler ve biyoaktif bileşikler bu kategorideki biyomateryal örnekleridir.)

İmplant tarafından oluşturulan herhangi bir tepkime diğer konakçı savunma mekanizmalarını aktive eder ve lizozomal enzim ve oksijen kaynaklı serbest radikaller gibi doku toksik inflamatuvar mediatörlerinin salınımını tetikler. İmplant materyalinin bakteri ile kontaminasyonu enfeksiyon olasılığını dramatik şekilde arttırır. Bölgede ipek sütür bulunması püy oluşumu için gerekli bakterinin daha düşük olmasını yeterli kılar. Bölgede pıhtı ve nekrotik doku mevcudiyeti aynı şekilde etki gösterir. İmplantın kompleman sisteminde ve pıhtılaşma döngüsündeki herhangi bir tepkimesi de doku yıkımı sürecine katkıda bulunur. İmplant ve nötrofillerin teması hücrelerin bakterisidal kapasitesini azaltır. İmplantasyon sonrası stafilokokus aerius opsonizasyonu belirgin olarak azalır¹.

Alloplastik implant materyallerinin avantajları şöyle sıralanabilir:

1. İkincil bir cerrahi saha oluşumuna bağlı donör saha morbiditesini engeller,
2. Ameliyat süresi greft alımına gerek kalmadığı için kısaldır,
3. Alloplastik materyalin sınırsız şekilde elde edilmesi,
4. Hastanın ihtiyacına göre önceden hazırlanmış uygun implantın bulunabilmesi,
5. Otojen dokuların aksine(kemik, kıkırdak, deri, yağ, fasya) skar oluşturma veya zamanla rezorpsiyon gibi sorunların olmamasıdır.⁶²⁻⁶⁴

İmplant ekspozisyonu ve ekstrüzyonunun önlenmesi için insizyonun gergin şekilde kapatılmasından sakınılması, implantasyon materyaline dokunmaksızın yerleştirilmesi, eldiven pudrasının veya diğer yabancı materyallerin implant yerleştirilen poşa girmesini minimale indirmek implantın uzun süreli olarak başarılı şekilde yerleştirilmesinin bazı teknikleridir²

Temel implant materyalleri; metaller, kalsiyum seramikleri, polimerler ve biyolojik materyallerdir.^{1-3,63}

2.2.1. Metaller

Kraniyomaksillofasiyal ve el cerrahisinde plaklama sistemlerinde kullanılan titanyum plak ve vidalar, Kirschner telleri, hemoklipler, rodlar ve yapay eklemler örnek olarak verilebilir. Titanyum, kobalt-krom ve paslanmaz çelik alloplastik implant olarak kullanılan en temel metallerdir. Bir metal implant biyoyumlu, güçlü, aşınmaya dirençli ve görüntüleme yöntemlerine de uyumlu olmalıdır. Demir, krom, molibden, nikel, manganez ve silikondan oluşan bir alaşım olan paslanmaz çelik, biyomedikal implant olarak 1920'lerde kullanılmıştır.

Kraniyofasiyal cerrahide paslanmaz çelik mini plakları ile yapılan rijid fiksasyonlardan birkaç yıl sonra implant yetersizliğine neden olabilen korozyon deformitesi gelişebilir. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinde artefakt yaratma ve hareket etme gibi komplikasyonlara sebep olur.

Kobalt, krom karışımı olup, dayanıklılığını artırmak için molibden, manganez, nikel ve silikon ilave edilerek oluşturulan titanyum etrafında oksit film tabaka oluşturarak korozyon sorununa çözüm getirmiştir. Metaller arasında kırılmaya ve yorgunluğa karşı en dayanıklısıdır ve gerim kuvveti en yüksek olandır. Ancak bükme ve şekillendirmesi zordur ve bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinde paslanmaz çeliğe üstünlüğü yoktur.³

Çelik, kobalt kromiyum ve titanyum en yaygın olarak kullanılan alaşım ve metaldir. Çelik, kobalt kromiyum ve titanyumdan daha koroziftir. Titanyum günümüzde implantasyonda en popüler olarak kullanılan metaldir. Titanyum çok

çeşitli uygulamalarda kullanılabilen, yüksek oranda doku uyumlu, hafif, korozyona ve metal yorgunluğuna dirençli ve şekil verilebilir bir metaldir.² Vanadyum ve alüminyum ile kombine edilerek kullanılabilceği gibi saf haliyle de kullanılabilir. Kraniyofasiyal plaklama sistemlerinde paslanmaz çeliğin ve vityumun yerini alan titanyum en son geliştirilmiş metal alaşımıdır. Saf haliyle paslanmaz çelik ve vityumdan çok daha yumuşak olduğu için fasiyal iskeletin konturlarına göre bükülerek çok daha kolay şekil alır. Yüzeyinde oksit film tabaka oluşturarak metaller arasında en az korozyona uğrayan implantasyon maddesidir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinde paslanmaz çeliğe ve vityuma oranla çok az artefakt yaratır.

Altın korozyona dayanıklı fakat güçsüzlüğü ve yüksek maliyeti nedeniyle kısıtlı kullanım alanı olan bir metaldir. Dental ve fasiyal protezlerin fiksasyonunda osteoentegre implantlar olarak metaller kullanılır. Halihazırda kullanılan implantların çoğu titanyumdan yapılmıştır. Osteoentegrasyon, implantın içine doğru büyüyen kemiğin yüzeye tutunarak rijid bir fiksasyon oluşturmasıdır. Böylece implant enfeksiyona dirençli hale gelir. Osteoentegre implantlar dental, aüriküler, oküler ve nazal şekillendirmede epitezlerin kemiklere tutturulmasında kullanılmıştır.³

2.2.2. Kalsiyum Seramikleri

Kemik mineral benzerliğine sahip olan kalsiyum fosfat seramikleri sıkça kullanılmaktadır. Çeşitli şekillerde üretilir, biyouyumludur ve poröz yapıda olduğu için kemik dokunun implantın içine doğru büyümesine izin verir ve kemik doku ile birleşik hale gelir. Hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat ve kalsiyum fosfat kemik sementi klinikde en sık kullanılan kalsiyum fosfat seramikleridir.

Hidroksiapatit kalsiyum fosfat kompleksi şeklinde doğal olarak bulunur ve minimal absorpsiyonu olan, poröz, inorganik ve stabil mineral bileşimidir. Kansellöz kemik yapısına benzer. Kalsiyum karbonat minerali hidrotermal değişim işlemi sonucunda başkalaşır ve hidroksiapatit oluşur. Kan ve mikrofibriler kollajen ile beraber karıştırılarak sıva benzeri yapı oluşturularak kraniyofasiyal iskeletin augmentasyonunda kullanılır²⁻³.

Trikalsiyum fosfat sentetik olarak hazırlanır, poröz yapısı hidroksiapatitden daha düzgündür ve hidroksiapatitin aksine %30 ile 85 oranında rezorbe olur. Osteogenin ile kombine edilerek kemik greft eşdeğerliliği oluşturma potansiyeli vardır. Böylece trikalsiyum fosfat rezorbe olur ve yerine yeni kemik dokusu ortaya çıkar. Trikalsiyum fosfat osteogenin kompleksinin zaman geçtikçe hacmini koruyarak oluşan yeni kemikle yer değiştirdiği deneysel olarak gözlenmiştir. Blok ve granül formları vardır.

Kalsiyum fosfat seramiklerinin kırılma olmaları, düşük gerim ve kompresif kuvvetine sahip olmaları ve uygulanacakları yerlere kolaylıkla yerleştirilememeleri gibi dezavantajları vardır. Ancak hem fibröz hem de kemik dokunun içlerine doğru büyümesine izin vererek vaskülarize olabilir ve çevre doku ile beraber bütünleşir.

Cam seramikler(biyaktif cam) silica bazlı maddelerdir. Cam kemik aralığında kemik yapısını desteklerler. Kemik ile bütünleşebilir yapıdadır ve periodontal, alveolar çıkıntı onarımında, orbita taban rekonstrüksiyonu ve otojen kemik partikülleri ile beraber karıştırılarak kranial çatı rekonstrüksiyonunda kullanılırlar.^{2,3}

2.2.3. Polimerler

En sık kullanılan alloplastik materyallerdir. Hem kemik hem yumuşak doku rekonstrüksiyonu ve augmentasyonunda kullanılırlar. Tekrarlayan temel ünitelerin oluşturduğu uzun zincirli yapıları vardır böylece yüksek molekül ağırlıklarına ulaşabilir. En sık kullanılan polimerler, silikon, polietilen, polimetilmetakrilat, naylon, polietilen, polipropilen, siyanoakrilatlar ve tetrafloroetilendir.¹⁻³

2.2.3.1. Silikon

Polimer yapılıdır. Non-toksik, non-irritan, non-allerjen ve biyodegradasyona uğramayan bir materyeldir (mc,m,gr). Silikon(dimetilsiloksan) birbiriyle bağlı silikon ve oksijen moleküllerinden oluşan monomer yapıdadır. Çeşitli sayıda tekrarlayan metil ve bazende vinil veya fenil yan gruplarını içerir.^{1,2} Biyolojik olarak inert kabul edilse bile kapsül formasyonuna yol açan yabancı cisim reaksiyonu yapabilir.²⁷ Tıbbi kullanım için en basit silikon dimetilsiloksanın polimerizasyonu ile elde edilen polidimetilsilokсандır. Silikonun içerdiği polimerizasyonun derecesi silikonun akışkanlığını belirler. Sıvı silikon kısa polimer zincirlerinden oluşur, polimer zincirlerin uzaması ile jelöz silikon oluşur. Jelöz silikon meme implantlarının doldurulması, kalça protezi ve kontur bozukluklarında kullanılır. Silikon polimerlerinin yan bağlarının artırılması ve zincirlerin birbirine bağlanması ile katı silikon oluşur.

Çapraz bağlanma veya vulkanizasyon, polidimetilsiloksan ağının boşluklarının silikat, demiroksit, benzoil peroksit gibi maddelerle doldurularak dayanıklılığının artırılması işlemidir. Oda ısısında veya yüksek ısıda yapılabilir. Sonucunda silikon kauçuk elastomeri ortaya çıkar. Bu yüksek viskoziteli silikon,

meme protezlerinin ve doku genişleticilerin dış membranlarında kullanılır.¹⁻³

1963 yılında sıvı silikon meme ve fasiyal bölge augmentasyonu amacıyla geliştirilmiştir. Daha sonra araştırma amacıyla saf sıvı silikon 1976'da Dow-Croning'in araştırma halindeki yeni ilacı olarak kabul edilmiş, fakat inflamasyon, endurasyon, diskolorasyon, silikon granülom formasyonu, migrasyon ve ülserasyon gibi yan etkiler ortaya çıkınca uygulamadan kaldırılmıştır. Likit silikon Amerika'da FDA(Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından kabul görmemiştir ve kullanımından uzak durulmaktadır.³

2.2.3.2. Polietilen

Yüksek oranda biyouyumlu ve inert bir maddedir. Farklı kimyasal özelliklere sahip polietilen bileşikleri mevcuttur. Polietilen, polipropilen, politetrafloroetilen bunlardan bazılarıdır. Düşük dansiteli polietilen ve ultra yüksek dansiteli polietilen arasında kimyasal dayanıklılık, gerim kuvveti ve sertlik özellikleri giderek artar.³

Medpor[®] ise yüksek yoğunluklu gözenekli polietilen implanttır. Farklı ebat ve şekillerde fasiyal implant olarak kullanılır. Estetik ve rekonstrüktif endikasyonlarda fasiyal bölgenin restorasyon veya augmentasyonunda sık olarak kullanılır. Malar, çene ucu, nazal, orbital rim, orbita tabanında ve kranial implant olarak ayrıca yanık sonrası kulak rekonstrüksiyonu için kulak çatısı oluşturmada kullanılır.³ Non-antijenik, non-allerjenik, rezorbe olmayan ve oldukça stabil bir yapısı vardır. Gözenekli polietilen yapı sinterleme adı verilen ısı ve basınç gerektiren bir işlemle oluşur. Gözenekli yapı implantın içine fibrovasküler dokunun gelişmesine izin verir ve implantın stabilizasyonunu artırır.¹⁻³ Aynı zamanda gözenekli yapı implant içine antibiyotik uygulanmasına izin verir. İntraoperatif olarak şekillendirilmesi silikon

veya Gore-Tex'den daha zordur.⁶²⁻⁶³

Enfeksiyon ve yara dehissensi en sık komplikasyonlarıdır ve nadiren görülür. Fibröz dokunun Medporun içine doğru büyümesi implantın çıkarılmasını zorlaştırır².

2.3.ASELLÜLER ALLOJENİK DERMAL MATRİKS

Allogreft deriler kadavra derisinden elde edilir. American Assosiation of Tissue Banks kurallarına uygun olarak FDA tarafından onaylanarak doku bankalarından sağlanır. Medikal ve sosyal öyküleri incelenen donörlerden serolojik tarama testleri yapılmaktadır. Bu testler RPR, VDRL, HbsAg, Anti-HIV 2, Anti-HCV, Anti-HTLV 1'dir.¹⁸ AlloDerm[®], BellaDerm[®], Cymetra[®], Zyplast[®] ve Zyderm[®] halen kullanımda olan markalardır.³⁰ Çalışmamızda BellaDerm[®] kullanılmıştır.

Asellüler allojenik dermal matriks; doku bankasından elde edilen insan derisinin hücre ilişkili rejeksiyonda antijenik hedef olan epidermal, dermal hücreleri uzaklaştırılmıştır⁵⁴ ve immunolojik açıdan etkisiz hale getirilerek dermal matriks yapısı tamamiyle korunmuş allogreftir. Dermis yerine kullanılır.^{18,19} Koruyucu epidermal analog görevi görmez, açık yarada kullanıldığında kısmi kalınlıkta deri grefti veya kültüre edilmiş keratinositlerle örtülmesi gereklidir. Doku içine büyümesi nedeniyle konak dokuyla tamamen bütünleşir.^{2,19} Asellüler dermal matriks (ADM) hazırlanırken, dermal matriks yapısına zarar verilmeden kuru dondurma işlemine maruz bırakılır böylece implant yerleştirildikten sonra herhangi bir inflammatuvar reaksiyonun ortaya çıkması engellenir. ADM, implantasyonundan sonra alıcının fibroblastları ve endotel hücreleri implant içine integre olur ve greftin revaskularizasyonu sağlanır. Böylece ADM'nin çevre dokuya uyumu tam olarak sağlanır.^{2,18}

Bu bilgiler ışığında ADM'nin avantajları şöyle belirtilebilir:

1. Minimal inflammatuar cevap oluşturan yapıda olduğu bilinmektedir.^{3,4,13,54} Non-toksikdir ve rejeksiyona uğramaz. İnflammatuar cevap oluşturmadığı için reaktif fibroplaziyede yol açmaz. 3.derece yanık hastaların rekonstrüksiyonunda ADM kullanımından sonra alınan geç dönem postoperatif biyopsilerde spesifik immün cevap saptanmamıştır.^{21,53,54}
2. Rezorpsiyon yönünden uzun dönem etkinliği oldukça iyidir. Çevre doku greftin içine doğru gelişir. Migrasyona uğramaz. Histolojik olarak ADM'de neovaskularizasyon ve neoepitelizasyon gösterilmiştir.^{4,15,19}
3. Adezyon formasyonu görülmez^{4,35}
4. Şekil verilmesi ve hazırlanması kolaydır.
5. Donör saha morbiditesi oluşturmaz⁶⁴ dolayısıyla ameliyat süresi kısaldır.

2.4. YARA İYİLEŞMESİNDE ANJİOGENEZ VE VASKULOGENEZ

2.4.1. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi bozulan doku bütünlüğünün onarılması şeklinde ifade edilebilir. Doku zedelenmesi ile kanama ardından koagülasyon meydana gelir ve hemostaz sağlanır. Trombositlerin alfa granülleri büyüme faktörleri(PDGF, TGFB, PF4) içerir. Bu kemokinler fibroblastları, makrofajları ve endotel hücrelerini aktive eder. Trombositler aynı zamanda vazoaktif permeabilityi artıran vazoaktif aminleri (serotonin gibi) ihtiva etmektedir. Böylece intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon

gerçekleşir. Bunun ürünü olarak da fibrin oluşur. Oluşan fibrin yara iyileşmesi için gereklidir çünkü diğer hücre elemanları bu yapıyı kullanarak ortama ulaşırlar.

Erken inflamasyonda kompleman aktivasyonu olur. Kompleman 5A ve TGFβ gibi ajanlar yara bölgesine granülositleri çeker. Yaralanmanın 24 saatinde granülositler yarayı infiltre eder ve kan damarları komşuluğundaki endotel hücrelerine yapışmaya başlar ve damar duvarı boyunca aktif hareket eder. Bu süreç diapedez olarak bilinir. Granülositlerin majör fonksiyonu bakteri ve yabancı cisimleri yaradan temizlemek ve enfeksiyon oluşumunu önlemeye yardımcı olmaktır. Bu hücrelerin yaradan uzaklaştırılması iyileşmeyi belirgin olarak değiştirmez.^{65,66}

Geç inflamasyonda makrofajlar yara iyileşmesinin anahtar hücreleridir. Dolaşımdaki monositler ve doku makrofajları yaradan uzaklaştığında yara iyileşmesinde debridmanın zayıflaması, yetersiz anjiyogenez, zayıf fibrozis, gecikmiş fibroblast proliferasyonu gibi şiddetli değişiklikler meydana gelir. Makrofajların en önemli fonksiyonları; fagositoz yapmaları ve büyüme faktörlerinin birincil üreticisi olmalarıdır. Bu büyüme faktörleri fibroblastlar aracılığıyla oluşturulan ekstra sellüler matriksin oluşumu ve proliferasyonunu sağlar. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve son olarak anjiyogenezle sonuçlanacak olan endotelial hücre proliferasyonunu oluşturan büyüme faktörlerini salgılar. Prolifere olan endotel hücreleri tüp benzeri yapılar oluşturur. Düz kas hücreleri bu yapıları örter ve stabiliteyi sağlar.⁶⁵⁻⁶⁷

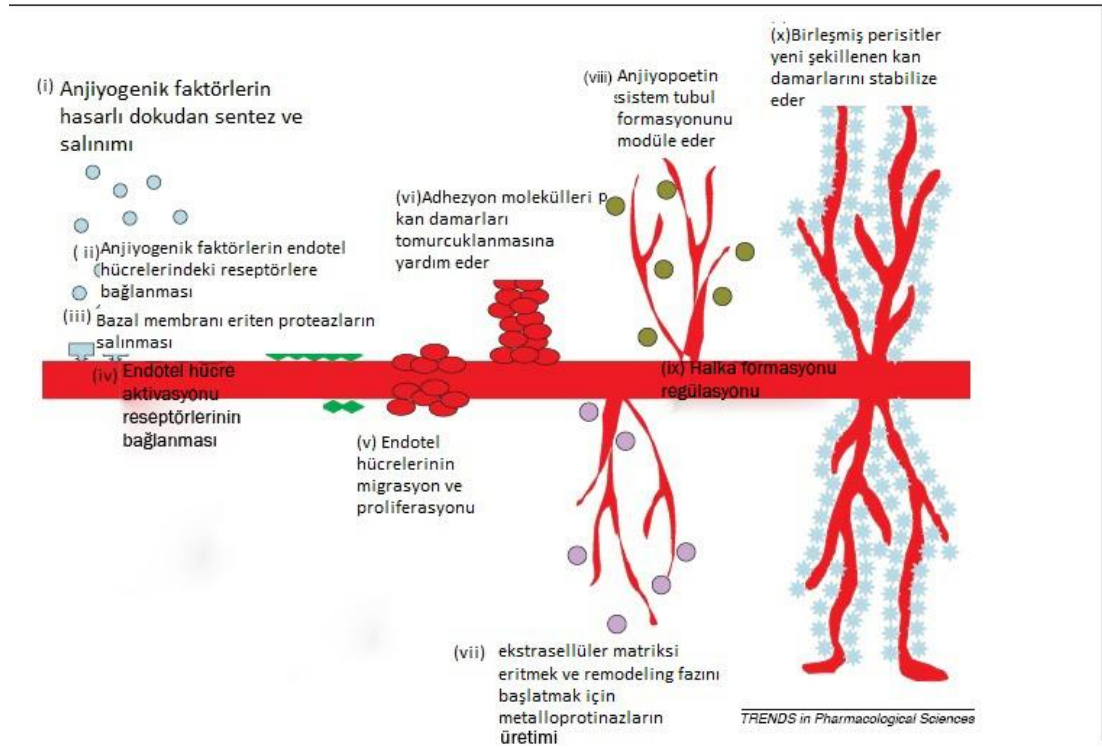
2.4.2. Anjiyogenez ve Vaskulogenez

Kan damarları dolaşım sisteminin bir bölümüdür. Perfüzyon aracılığıyla vücudun her bölgesine besleyici maddeleri taşırlar ve her bölgesinden artık maddeleri toplarlar. Vasküler sistemde üç farklı yapı ayırt edilir. Bunlar büyük damarlar (arterler ve venler), küçük damarlar (arterioller ve venüller) ve kapillerler. Kapillerler, besleyici yapıların dokulara dağıtımını kolaylaştırır. Kan damarı oluşumu esnasında vaskulogenez, anjiyogenez ve arteriyogenez olmak üzere üç süreç tanımlanabilir.⁶⁵ Vaskulogenez erken embriyonik oluşum esnasında yer alan de novo damar yapım sürecidir.⁶⁶ Yeni kapillerlerin vaskülojenik oluşumu embriyolojik gelişim esnasında yer alır, ancak yara iyileşmesi ve menstruel siklus gibi örneklerde neovaskülarizasyon erişkinlerde de görülür.⁶⁷ Endotelial hücreler öncüllerinden farklılaşır ve proliferer olur ve avasküler olan doku ilkel kapiller ağ oluşur. Başlangıç vasküler damar ağları daha karmaşık ağlar olarak yeniden şekillendiğinde vaskulogenezi anjiyogenez takip eder. Bu süreç esnasında endotelial hücreler aktive olur ve matriks metalloproteinaz enzimleri salgılayarak etrafını kuşattığı matriksi küçültmeye başlar. Bundan sonra endotelial hücreler tomurcuklanma ve filizlenme formasyonu ile sonuçlanan boşluklara göç eder.⁶⁶⁻⁶⁸

Arteriyogenez önceden var olan küçük arteriyollerin daha büyük damarlara yapısal genişleme ve yeniden şekillenme sürecidir.⁶⁵ Uzun zaman için erişkinlerde yeni damar oluşumunun anjiyogenez ve arteriyogenez ile sınırlı olduğu kabul edildi. Ancak daha yeni veriler temelde terapötik vaskülarizasyon kadar postnatal vaskülarizasyon süreçlerini de içermektedir. Kemik iliği kaynaklı endotelial öncül

hücreler periferik kanda bulunur ve sitokinlere, doku iskemisine artmış yanıt verir ve neovaskülarizasyon sahalarında toplanır.⁶⁵⁻⁶⁹

Vasküler matürasyon kan damarı oluşumunda önemli bir süreçtir. Matürasyon, endotelial hücre büyümesinin baskılanması refakatinde olduğu için vaskülarizasyon stratejileri planlanacağında vaskülarizasyon zamanı çok önemlidir. Eğer matürasyon çok erken başlarsa vasküler ağ tüm dokuyu beslemek için yeteri kadar destek sağlayamayacaktır. Tam tersine eğer matürasyon çok geç başlarsa damarlar regresyona uğrayacak ve bunun sonucunda fizyolojik kan dolaşımını kuramayacaktır.⁶⁵



Şekil 2. Anjiyogenezin on ardışık basamağı

(Trends in Pharmacological Sciences. Angiogenesis from plants to blood vessels. 2006;27(6):297-309'dan alınmıştır.)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Bu deneysel hayvan çalışmasının yapılabilmesi için Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 22.05.2013 tarih ve 11/78 sayılı karar ile çalışmanın yapılabilmesi için gerekli izin alındı. Tüm deneklerin temini ve beslenmesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvanları Laboratuvarı tarafından sağlanmıştır.

3.1. DENEY GRUPLARI

Bu çalışmada 250-280 gr arasında ağırlığı olan 21 erkek Wistar cinsi albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar standart gündüz-gece döngüsü ve standart ısı altında tutuldu, serbest su ve kuru sıçan yemi ile beslendi.

Denekler her birinde 7 tane olacak şekilde rastgele üç gruba ayrıldı:

Grup I (A-Grubu), deneklerin torakodorsal bölgelerindeki ciltaltı ceplere önce implant sonra üstüne ADM yerleştirilen ve 7. gün örnekleme yapılan grup,

Grup II (B-Grubu), deneklerin torakodorsal bölgelerindeki ciltaltı ceplere önce implant sonra üstüne ADM yerleştirilen ve 14. gün örnekleme yapılan grup,

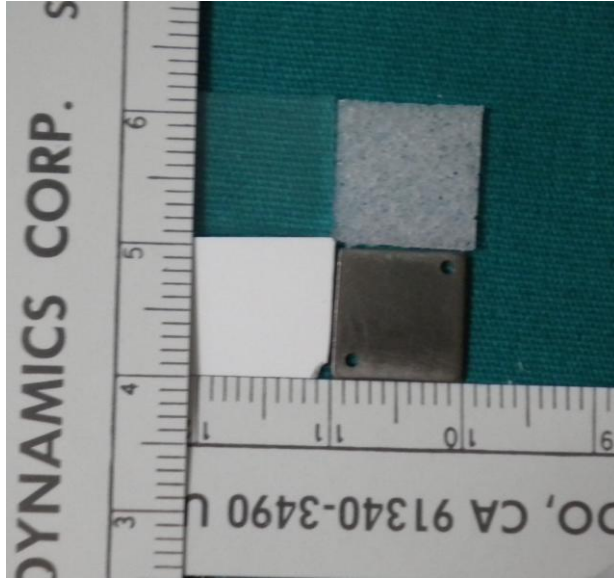
Grup III (C-Grubu), deneklerin torakodorsal bölgelerindeki ciltaltı ceplere önce implant sonra üstüne ADM yerleştirilen ve 21. gün örnekleme yapılan gruptur.

Her grupta sağ torakodorsal bölgedeki beşinci cep kontrol olarak kullanılmış ve sadece ADM yerleştirilmiştir.

3.2. PREOPERATİF HAZIRLIK VE CERRAHİ TEKNİK

3.2.1. İmplantların Hazırlanması

Silikon implantları hazırlamak için dikdörtgen biçiminde 250 cc'lik, 10.4 x 7.3 cm şişirilebilir doku genişleticinin dış silikon tabakası 1x1 cm boyutlarında ve steril koşullarda makasla kesilerek parçalara bölünmüştür (Resim 1).



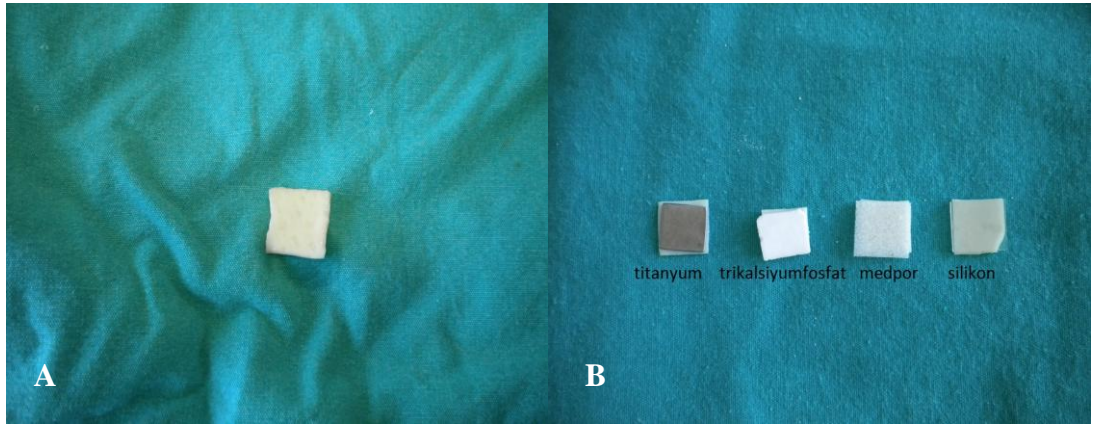
Resim 1. 1X1 cm boyutlarında hazırlanmış sırasıyla soldan sağa sırasıyla, üstte silikon ve medpor®, altta trikalsiyum fosfat ve titanyum implantların görünümü

Trikalsiyum fosfat sement (Arex bone®. Kasios, Fransa) steril koşullarda yapışmaz kağıt üzerinde ince tabaka halinde hazırlanıp kurumadan önce 1x1 cm ebatlarında kesilerek kuruduktan sonra kullanılmıştır (Resim 2).

Titanyum implantlar 1x1 cm ebatlarında distribütör medikal firmaya hazırlatıldı (Resim 1). Cerrahi öncesi etilen oksit gazı ile sterilizasyonu sağlandı.

Gözenekli polietilen (Medpor[®], Howmedica Osteonics Corporation, ABD) 76x127x0.85 mm implant, 1x1 cm ebatlarında steril koşullarda kesilerek hazırlandı (Resim 1).

Çalışmada kullanılan Asellüler Dermal Matriksin (BellaDerm[®], Musculoskeletal Transplant Foundation, ABD) ortalama kalınlığı 0.8-1.7 mm ve boyutları 4x12cm'dir ve 2 adet kullanılmıştır. ADM greftler, operasyondan 10 dakika önce ambalajından steril ve prehidrate halde çıkarıldı ve 105 adet, 1x1 cm boyutlarında steril koşullarda makasla kesilerek hazırlanmış ve kullanana kadar steril serum fizyolojik içinde kalmıştır.



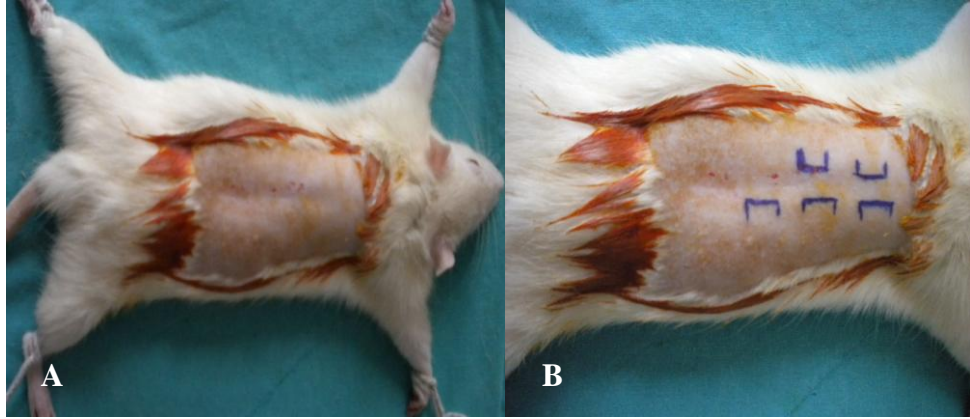
Resim 2. A) 1X1 cm boyutlarında kesilmiş ve kullanıma hazır Asellüler Dermal Matriksin görünümü, B) İmplantlar ve ADM

3.2.2. Preoperatif Hazırlık

Tüm cerrahi işlemler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Laboratuvarı ameliyathanesinde, steril koşullarda ve aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Cerrahi öncesi tüm hayvanlara 1 mg/kg ketamin HCl (Ketalar, Pfizer Warner Lambert, NY, ABD) ve 0.2 mg/kg xylazine (Alfazyne %2, Alfasan, Woerden,

Hollanda) içeren tek bir intramüsküler enjeksiyon yapıldı. Anestezi sonrası sıçanların torakodorsal bölgesi traş edildikten sonra yüzüstü pozisyonda dört ekstremitte tesbit edildi ve torakodorsal bölgesi povidonyodin solüsyonu ile temizlendi (Resim 3A).



Resim 3. A) Preoperatif hazırlık, B) Diseksiyon planlaması

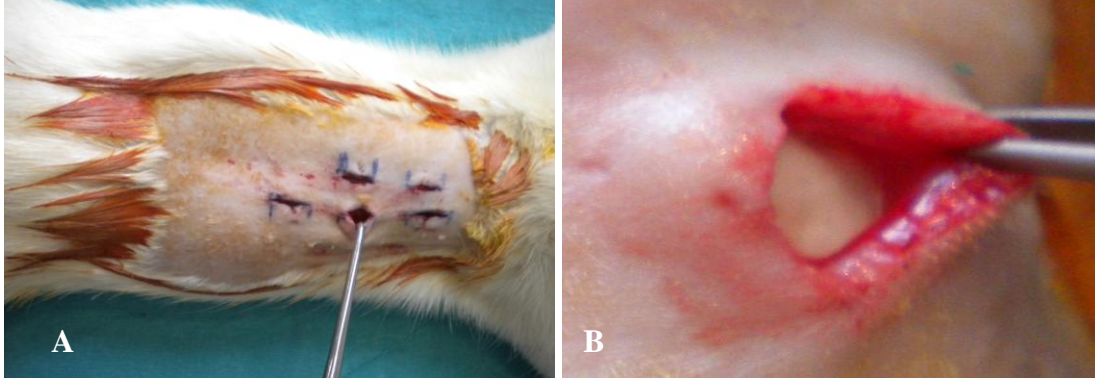
Tüm gruplarda ikisi sol tarafta ve üçü sağ tarafta olmak üzere sıçanların torakodorsal bölgesine 1x1 cm çapında beş insizyon yapılması planlandı (Resim 3 B).

3.2.4. İmplantların Yerleştirilmesi

Deneklerin sağ ve sol torakodorsal bölgelerinde vertikal 1 cm'lik insizyonun ardından, cilt altında ve panniculus carnosus'un hemen üstünden mikromakas kullanılarak yapılan keskin diseksiyonla beş adet subkutan cep oluşturuldu (Resim 4).

Tüm gruplarda bir sonraki adım için 4 adet dorsal subkutan ceplerde implantın üstüne ADM yerleştirildi (Resim 4). Bir diğer deyişle oluşturulan iki katlı implantlar, alloplastik yüz altta kalacak (kas komşuluğunda); ADM ise üstte (ciltaltı komşuluğunda) kalacak şekilde yerleştirildi. Beşinci cep kontrol olarak

kullanıldı ve sadece ADM yerleştirildi. Tüm bunlardan sonra insizyonlar 4/0 poliprolen sûtür (Prolene®, Ethicon, İtalya) ile kapatıldı (Resim 4).



Resim 4. A) Subkutan ceplerin hazırlanması, B) Subkutan cep ve implantın yerleşmiş hali: ADM üstte yerleştirildi.

Denekler birbirlerine zarar vermemeleri için farklı kafeslere konuldu. Denekler araştırmacı tarafından günlük olarak yara enfeksiyonu, doku reaksiyonu, insizyon açılması ve hematom açısından takip edildi. Hayvanların tümü implant bölgelerinde komplikasyon olmaksızın hayatta kaldı.



Resim 5. Cerrahi sonrası

Tüm deney hayvanları intramüsküler sedasyon ve intrakardiyak ötanazi ile cerrahiden 7, 14 ve 21 gün sonra aynı koşullar altında tekrar opere edilerek yerleştirilen implantlar çıkarılmıştır. Deneklerin torakodorsal bölgelerinde eski insizyon hattından girilerek ciltaltı dokusuna ulaşılmış ve implant çevresindeki dokuya zarar vermemeye çalışılarak implantasyon bölgeleri ve çevre dokular tam kat şeklinde çıkarılmıştır.

- Grup I (A-Grubu: ADM + Alloplastik implant ve kontrol ADM), 7. gün ötanazi yapılarak örnek alındı.
- Grup II (B-Grubu: ADM + Alloplastik implant ve kontrol ADM), 14. gün ötanazi yapılarak örnek alındı.
- Grup III (C-Grubu: ADM+ Alloplastik implant ve kontrol ADM), 21. gün ötanazi yapılarak örnek alındı.

Tablo 1. Hayatta Kalma Süresi

Grup I	Cerrahi	1. Gün
	Örnekleme ve Ötenazi	7. Gün
Grup II	Cerrahi	1. Gün
	Örnekleme ve Ötenazi	14. Gün
Grup III	Cerrahi	1. Gün
	Örnekleme ve Ötenazi	21. Gün

Çıkarılan dokuların hepsi % 10'luk formaldehit solusyonunda 24 saat fikse edilmişlerdir. Preparatlar implant ve ADM birlikte olacak şekilde transvers olarak 7 mm kalınlığında kesilip rutin doku takibine tutulmuştur. Takiben herbirinden

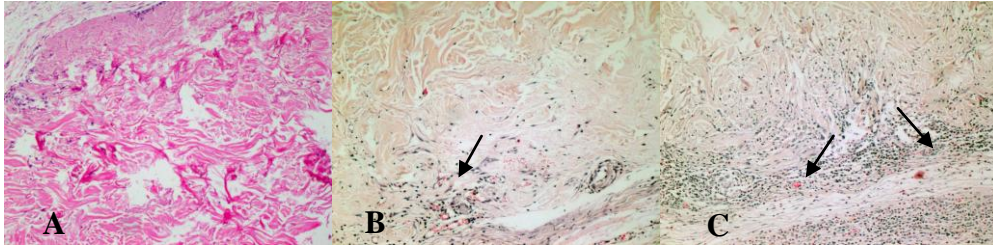
mikrotom ile 5µm kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen – Eozin ile boyanmıştır.

Tüm preparatlar uzman patoloğ tarafından kör olarak rasgele incelenmiştir.

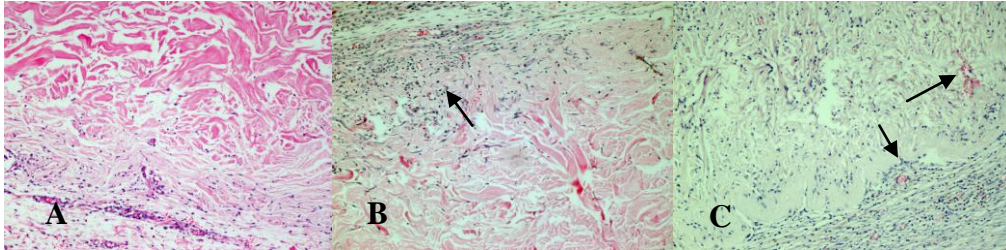
4. BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

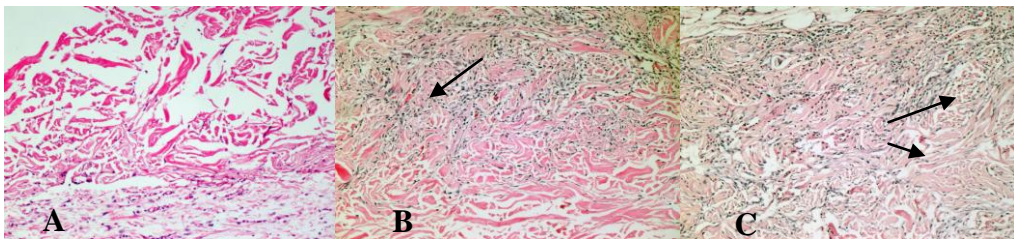
İnflamasyon ve vaskülaritenin zamanla kontrol grubu dahil tüm gruplarda arttığı görüldü. Gruplar arasındaki farklar minimaldi.



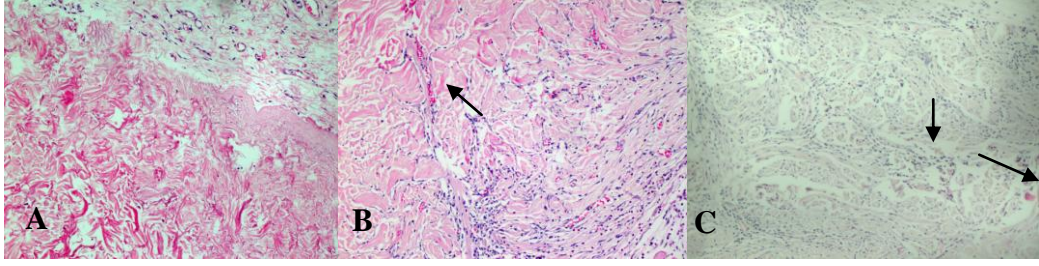
Resim 6. A) Grup I ADM çevresinde vasküler proliferasyon minimal, B) Grup II vasküler proliferasyon kolaylıkla görülüyor(ok) , C) Grup III vasküler proliferasyon yanında inflamasyonda artmış(ok)
Kontrol grupları (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü



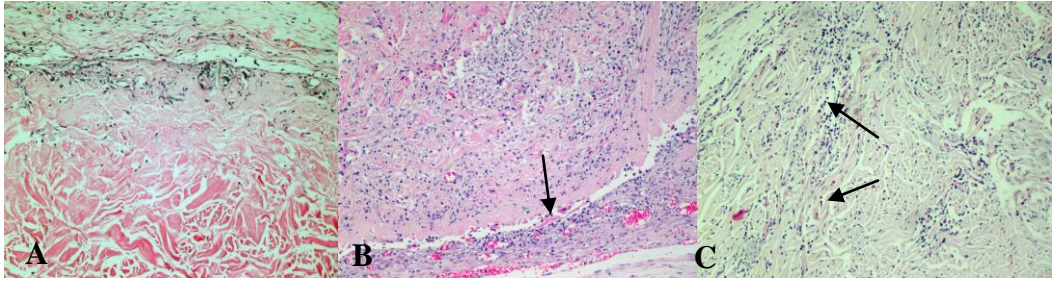
Resim 7. A) Grup I, B) Grup II, C) Grup III Silikon implant ve ADM (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü



Resim 8. A) Grup I, B) Grup II, C) Grup III Medpor implant ve ADM (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü



Resim 9.A) Grup I, B) Grup II, C) Grup III Trikalsiyumfosfat implant ve ADM (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü



Resim 10. A) Grup I, B) Grup II, C) Grup III Titanyum implant ve ADM (HE X 10), ışık mikroskopik görüntüsü Alloplastik materyal ve implant kullanılan dokulardan çıkarılan örneklerin tüm resimlerinde (Resim7,8,9,10) A) GrupI'de vasküler proliferasyon minimal, B) GrupII'de vasküler proliferasyon ve enflamasyon kolaylıkla görülüyor (ok), C) Grup III vasküler proliferasyon yanında inflamasyonda dikkat çekici derecede artışı (ok)

4.2. İSTATİSTİKSEL BULGULAR

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum - maksimum) şeklinde gösterildi.

Kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler içerisinde A (I), B (II) ve C (III) grupları arasında inflamasyon, dev hücre ve damar sayısı yönünden farkın önemliliği Bonferroni Düzeltmeli Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,010$ için sonuçlar istatistiksel

olarak anlamlı kabul edildi.

Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0033$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

A,B ve C grupları içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında inflamasyon, dev hücre ve damar sayısı yönünden farkın önemliliği ise Bonferroni Düzeltmeli Friedman testi ile değerlendirildi. Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmada, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

A grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında inflamasyon skorları açısından (Bonferroni Düzeltmeside yapılarak) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,455$).

B grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında inflamasyon skorları açısından (Bonferroni Düzeltmeside yapılarak) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,622$).

C grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında inflamasyon skorları açısından (Bonferroni Düzeltmeside yapılarak) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,051$).

A,B ve C grupları arasında kontrol bölgesi içerisinde inflamasyon skorları yönünden Bonferroni Düzeltmeside yapılarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p < 0,001$). Söz konusu farka neden olan durum A ve B gruplarına göre C

grubunun inflamasyon skorunun daha yüksek bulunması idi ($p<0,001$ ve $p<0,001$). A ve B grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,053$).

A,B ve C grupları arasında silikon uygulanan bölge içerisinde inflamasyon skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,077$).

A,B ve C grupları arasında trikalsiyum fosfat uygulanan bölge içerisinde inflamasyon skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,466$).

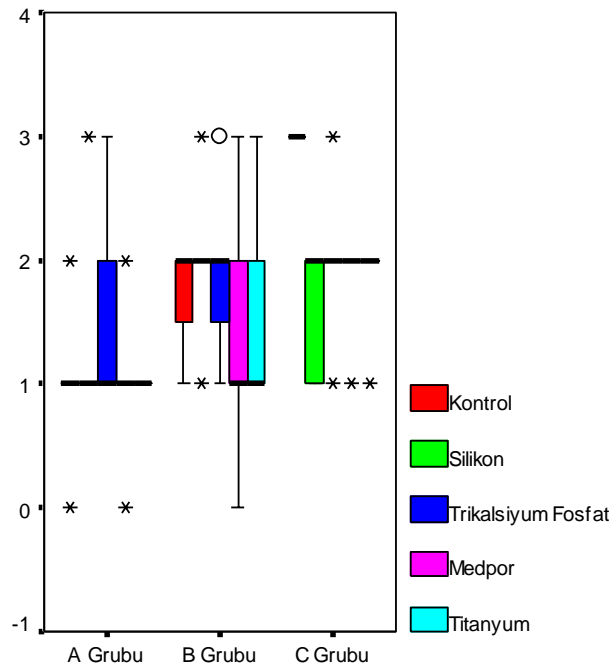
A,B ve C grupları arasında medpor uygulanan bölge içerisinde inflamasyon skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,105$).

A,B ve C grupları arasında titanyum uygulanan bölge içerisinde inflamasyon skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,019$).

Tablo 2. Gruplara ve Bölgelere Göre İnflamasyon Skorları

	A Grubu	B Grubu	C Grubu	p-değeri ^a
Kontrol	1 (0-2) ^c	2 (1-2) ^d	3 (3-3) ^{c,d}	<0,001
Silikon	1 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	0,077
Trikalsiyum Fosfat	1 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,466
Medpor	1 (0-2)	1 (0-3)	2 (1-2)	0,105
Titanyum	1 (1-1)	1 (1-3)	2 (1-2)	0,019
p-değeri^b	0,455	0,622	0,051	

a: Her bir bölge içerisinde A, B ve C grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Kruskal Wallis testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,010$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b: A, B ve C grupları içerisinde bölgeler arasında yapılan karşılaştırmalar, Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, c: A grubu ile C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), d: B grubu ile C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).



Şekil 3. Gruplara ve Bölgelere Göre İnflamasyon Skorlarının Dağılımı

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri, yıldız sembolü ise aşırı değerlere sahip denekleri göstermektedir.

A grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında dev hücre skorları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,032$).

B grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında dev hücre skorları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,262$).

C grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında dev hücre skorları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,980$).

A,B ve C grupları arasında kontrol bölgesi içerisinde dev hücre skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,815$).

A,B ve C grupları arasında silikon uygulanan bölge içerisinde dev hücre skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,074$).

A,B ve C grupları arasında trikalsiyum fosfat uygulanan bölge içerisinde dev hücre skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,679$).

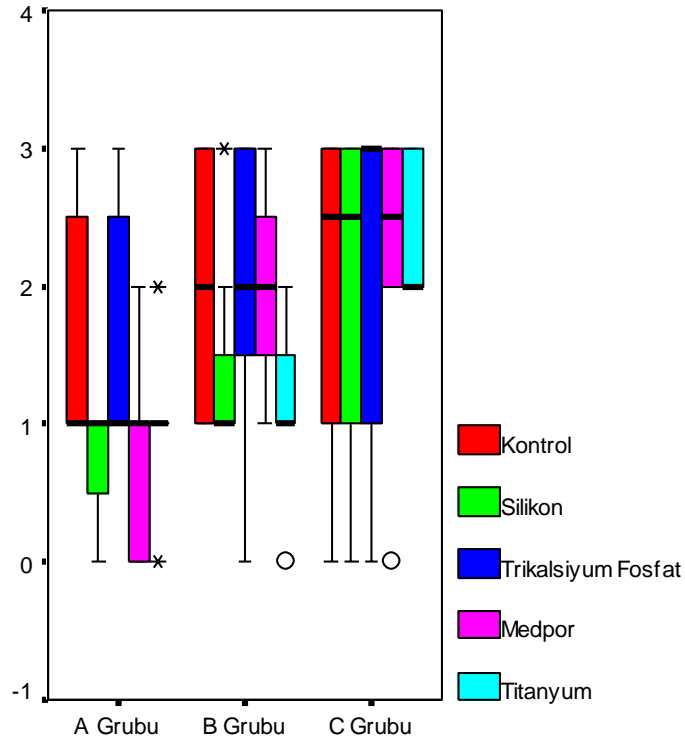
A,B ve C grupları arasında medpor uygulanan bölge içerisinde dev hücre skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,027$).

A,B ve C grupları arasında titanyum uygulanan bölge içerisinde dev hücre skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,006$). Söz konusu farka neden olan durum A ve B gruplarına göre C grubunun dev hücre skorunun daha yüksek bulunması idi ($p<0,001$ ve $p=0,002$). A ve B grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,663$).

Tablo 3. Gruplara ve Bölgelere Göre Dev Hücre Skorları

	A Grubu	B Grubu	C Grubu	p-değeri^a
Kontrol	1 (1-3)	2 (1-3)	2,5 (0-3)	0,815
Silikon	1 (0-1)	1 (1-3)	2,5 (0-3)	0,074
Trikalsiyum Fosfat	1 (1-3)	2 (0-3)	3 (0-3)	0,679
Medpor	1 (0-2)	2 (1-3)	2,5 (0-3)	0,027
Titanyum	1 (0-2) ^c	1 (0-2) ^d	2 (2-3) ^{c,d}	0,006
p-değeri^b	0,032	0,262	0,980	

a: Her bir bölge içerisinde A, B ve C grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Kruskal Wallis testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,010$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b: A, B ve C grupları içerisinde bölgeler arasında yapılan karşılaştırmalar, Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, c: A grubu ile C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), d: B grubu ile C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$).



Şekil 4. Gruplara ve Bölgelere Göre Dev Hücre Skorlarının Dağılımı

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri, yıldız sembolü ise aşırı değerlere sahip denekleri göstermektedir.

A grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında damar sayıları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,333$).

B grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında damar sayıları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,755$).

C grubu içerisinde kontrol, silikon, trikalsiyum fosfat, medpor ve titanyum uygulanan bölgeler arasında damar sayıları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,307$).

A,B ve C grupları arasında kontrol bölgesi içerisinde damar sayıları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$). Söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre B ve C grubunun damar sayısının daha yüksek bulunması idi ($p<0,001$ ve $p<0,001$). A ve B grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,945$).

A,B ve C grupları arasında silikon uygulanan bölge içerisinde damar sayıları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$). Söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre B ve C grubunun damar sayısının daha yüksek bulunması idi ($p<0,001$ ve $p=0,002$). A ve B grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,101$).

A,B ve C grupları arasında trikalsiyum fosfat uygulanan bölge içerisinde damar sayıları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,004$). Söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre B ve C grubunun damar sayısının daha yüksek bulunması idi ($p=0,002$ ve $p=0,002$). A ve B grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,836$).

A,B ve C grupları arasında medpor uygulanan bölge içerisinde damar sayıları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,002$). Söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre C grubunun damar sayısının daha yüksek bulunması idi ($p<0,001$). A ile B grubu, B ile C grubu arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,004$ ve $p=0,295$).

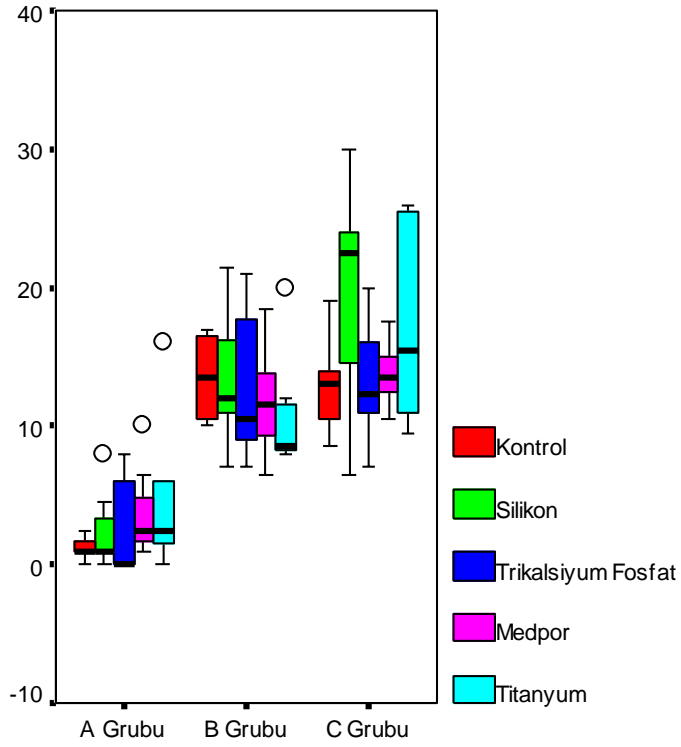
A,B ve C grupları arasında titanyum uygulanan bölge içerisinde damar sayıları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık

görüldü ($p=0,006$). Söz konusu farka neden olan durum A grubuna göre C grubunun damar sayısının daha yüksek bulunması idi ($p<0,001$). A ile B grubu, B ile C grubu arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,017$ ve $p=0,051$).

Tablo 4. Gruplara ve Bölgelere Göre Damar Sayıları

	A Grubu	B Grubu	C Grubu	p-değeri ^a
Kontrol	1(0-2,5) ^{c,d}	13,5 (10-17) ^c	13 (8,5-9) ^d	<0,001
Silikon	1 (0-8) ^{c,d}	12 (7-21,4) ^c	22,5 (6,5-30) ^d	<0,001
Trikalsiyum Fosfat	0 (0-8) ^{c,d}	10,5 (7-21) ^c	12,2 (7-20) ^d	0,004
Medpor	2,5(1-10) ^d	11,5 (6,5-18,5)	13,5 (10,5-17,5) ^d	0,002
Titanyum	2,5(0-16) ^d	8,5 (8-20)	15,5 (9,5-26) ^d	0,006
p-değeri^b	0,333	0,755	0,307	

a: Her bir bölge içerisinde A, B ve C grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Kruskal Wallis testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,010$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b: A, B ve C grupları içerisinde bölgeler arasında yapılan karşılaştırmalar, Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, c: A grubu ile B grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0033$), d: A grubu ile C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0033$).



Şekil 5. Gruplara ve Bölgelere Göre Damar Sayılarının Dağılımı

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Allojenik dermis grefti, aynı türden olup genetik olarak farklı bireyler arasındaki cilt transplantasyonunu tanımlar. Asellüler allojenik dermis greftleri doku bankalarından sağlanan farklı genetik yapıdaki insan derilerinden elde edilirler. Donörler, United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından belirlenmiş yönetmeliklere uygun olarak medikal ve sosyal yönden değerlendirilir ve RPR, VDRL, HbsAg, Anti- HIV, AntiHCV 2, Anti- HTLV 1 serolojik testlerine tabii tutulurlar. Alınan deri greftlerinden hücresel rejeksiyon gelişimini önlemek için, çeşitli işlemler sonunda dermal ve epidermal hücreler uzaklaştırılır. İmmunolojik yönden etkisiz hale getirilen asellüler dermal greftler kuru dondurma (freze-drying) yöntemiyle saklanırlar.¹⁻⁴

Vücuda yerleştirildikten sonra, asellüler dermal greftler alıcının fibroblastları ve endotel hücrelerinin migrasyonu, repopulasyonu ve revaskularizasyonu için uygun zemin oluşturur. Böylece Asellüler Dermal Matriks yerleştirildiği dokuya iyi entegre olur.²¹

Bu özelliklerinin yanı sıra asellüler dermal matriksin dermis içeriği sebebiyle hem biyomekanik özellikleri dolayısıyla hem de kullanıldığı alanda yara kontraksiyonunu azaltması sebebiyle rekonstrüktif ve estetik cerrahi alanlarında geniş kullanım alanı bulmuştur. Son zamanlarda meme rekonstrüksiyonu sırasında silikon meme protezini desteklemek ve silikon protezin deri üzerinden görünürlüğünü azaltmak amacıyla protez ile deri arasına bir katman olarak da kullanılmaktadır.⁵⁻¹² Bu durumda vaskülarize olabilen asellüler dermal matriksin biyomateryallere komşu olarak kullanılması bu materyallerin ekstrüzyonunu (dışarı

çıkması), deriden palpe edilmesini ve görünmesini engellemek açısından oldukça uygun malzemedir. Silikon ile kullanıldığında biyolojik davranışını bildiğimiz asellüler dermal matriksin diğer implant materyalleriyle nasıl revaskülarize olduğunu değerlendirerek vücudun farklı bölgelerinde yara iyileşmesine ışık tutacak bir çalışma planlandı.

Literatürde asellüler dermal matriksin silikon implantlar ile meme rekonstrüksiyonu sırasında implantın ekspoze olmasını önlemek amacıyla kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.⁵⁻¹² Meme dışındaki bölgelerde ihtiyaca göre farklı biyomateryallerde kullanılmakta ve biyolojik örtü ihtiyacı olmaktadır. Dolayısıyla memede kullanılan asellüler dermal matriks ve silikon implant uygulaması gibi, vücudun başka yerlerinde kullanılan titanyum, kalsiyum trifosfat ve gözenekli polietilen implantları asellüler dermal matriksle kullanarak asellüler dermal matriksin nasıl iyileştiğini ve revaskülarize olduğunu görmeyi amaçladık. Literatür taranırken asellüler dermal matriksin silikon, titanyum, kalsiyum trifosfat ve poroz polietilen implantlarla birlikte kullanıldığında oluşan vaskülarizasyon şeklini karşılaştıran bir yayına rastlamadık ve bu çalışmayı planladık.

ADM'nin revaskülarize olmasıyla ilgili ilk deneysel çalışmalardan biri Eppley^{4,54} tarafından yapılmıştır. Eppley çalışmasında ADM'nin ciltaltı dokuya yerleştirmiş ve revaskülarizasyonunu incelemiştir. Tabakalar halinde ve rulo yapılarak yerleştirilen ADM'nin merkezi kısımlarının geç revaskülarize olduğunu göstermiştir. Tek tabaka halinde yerleştirilen Adm'nin 14. Gün civarında bütünüyle revaskülarize olduğunu göstermiştir⁴. Bizim çalışmamızın sonuçları bu bulgularla paralellik göstermektedir. Kullanılmış olan alloplastik materyallerin ADM'nin revaskülarizasyonuna olumsuz bir etkisi olmamıştır. Eppley'in çalışmasıyla tutarlı

bir şekilde ADM'nin 14.günde revaskularize olduğu görülmüştür.

Şahin⁵¹ ve arkadaşları vakum yardımcı yara tedavisinin ve mezenşimal kök hücrelerinin ADM vaskularizasyonuna etkisini incelemiştir. V.A.C. uygulamasının hem tek başına hemde mezenşimal kök hücreyle birlikte kullanımının ADM'nin tek başına uygulanmasından daha fazla vaskularizasyonu artırdığını göstermişlerdir.

Thakker⁵⁰ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hidroksiapatit ve medpor[®] orbital implantlar ADM ile sarılıp orbitaya yerleştirilmiş ve 6-12 hafta sonra çıkarılarak histolojik inceleme yapılmıştır. Temelde bizim çalışmamızla paralellik gösteren bu çalışmada da ADM'nin iyi vaskularize olduğu görülerek akut ve kronik inflamasyon bulgularına rastlanılmamıştır. Thakker çalışmasında alloplastik materyal üzerine yerleştirilen ADM'nin dıştaki doku örtüsünün abrazyonunu engellediğini ileri sürmüştür. Ayrıca hasar görmüş ciltte ADM kullanılarak dezorganize ve kontrolsüz fibrovasküler gelişim minimize edilir, skarlaşmayı ve doku kontraktürünü en aza indirdiğini belirtmiştir. Thakker'in çalışmasında ileri sürdüğü gibi ADM'nin doku abrazyonunu engellediğiyle tutarlı şekilde yerleştirdiğimiz implantlar ekspoz olmamıştır.

Yim²³ ve arkadaşları Thakker ve arkadaşlarının ileri sürdüğü şekilde ADM'nin yara iyileşmesinde olumlu etkisini destekleyen bir çalışma yapmışlardır. Yanık hastalarında ADM kullanımını sonrası skar ve yanık kontraktürünü incelemiştir. ADM kullanılan hastalarda skar kalınlığının ve kontraktür oluşumunun azaldığını göstermişlerdir.

Lin³⁴ ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışma, Thakker ve Yim'in

çalışmalarının sonuçlarını desteklemektedir. Lin ve arkadaşları medpor[®] ile rekonstrükte edilmiş çocuklardaki kranial defektlerde ADM kullanımıyla implantın ekstrüde olmadığını ve kaliteli bir doku örtüsü sağlandığını ve güzel bir estetik sonuç elde edildiğini görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda bu sonuçların rastlantısal olmadığını destekleyen bulgulara sahiptir.

Wong⁵² ve arkadaşları alloplastik materyali sıçan inferior epigastrik bazlı fleple prefabrike ederek kullanmışlardır. Hazırladıkları flebi silikon tabaka ile kaplayarak çevre dokulardan revaskülarize olmasını engellemişlerdir. ADM'de oluşan hücreyel infiltrasyonun ve vaskülarite gelişiminin zamansal seyrini incelemişlerdir. ADM'yi normal yara iyileşmesindeki paralel bir değişime uğradığını ve silikon ile izole edilmesine rağmen temasta bulunduğu flepten çok iyi bir şekilde revaskülarize olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmayla tutarlı şekilde bizim çalışmamızda da alloplastik materyale temas eden ADM'nin iyi bir şekilde vaskülarize olduğunu gösterdik.

Riberio⁴⁹ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde iki alloplastik materyal kullanılmıştır. Oluşturulan kemik defektleri bioaktif glass ve ADM ile kapatılmıştır. 10 ve 30. Günlerde yapılan incelemelerde iyi vaskülarize olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da iki alloplastik materyal kullanımını sonrası 21. günde istatistiksel olarak anlamlı vaskülarizasyon gözlenmiştir.

Sclafani,²⁵ ADM ve sığır kollajenini enjektabl formda postaüriküler bölgede intradermal olarak uygulamışlar ve dijital fotoğraflama ve histopatolojik inceleme yöntemleriyle sonuçları analiz etmişlerdir. Her iki analiz yöntemiyle de ADM'nin daha az absorbe edildiğini tespit etmişler ve histopatolojik incelemede ADM'nin

yabancı cisim reaksiyonuna uğramaksızın konak doku fibroblastlarınca yaygın olarak invazyona uğradığını tespit etmişlerdir.

Jackson ve Yavuzer³² kontur düzensizliğini iyileştirme amacıyla ince cilt kalınlığına sahip bireylerde nazal dorsumda ADM kullanmışlar ve dokuyu kalınlaştırmada oldukça başarılı sonuçlara ulaşmışlardır. Makalelerdeki ortak bulgular, ADM'nin rejeksiyona uğramadığı, konak hücrelerince iyi invaze edildiği, çok iyi vaskülerize olduğu, doku kalitesini artırdığı ve dokuya iyi entegre olduğudur. Bizim çalışmamızda da iki avasküler materyal kullanılmasına karşın aynı bulgulara ulaşıldı.

Stebbins,³⁶ ADM'i bütün olarak ve/veya parçalara ayrılmış şekilde Mohs mikroskopik cerrahi sonrası oluşan çeşitli ebatlardaki primer olarak kapatılamayan veya flep-greft uygulanamayan, bazıları kemiğe kadar ulaşan doku defektlerinin onarımında kullanmışlar ve 7-10 hafta sonrasında tamamiyle epitelize olduğunu tespit etmiştir.

Ünlü'nün bir çalışmasında sıçanlarda otojenik ve ksenojenik dokular kullanılarak yeni bir flep prefabrikasyon modeli geliştirilmiştir. Karın- kasık bölgesinde flepler hazırlanarak, otolog kas, fasya, kemik, kırık greftleri ve ADM eksternal iliak, inferior epigastrik ve femoral arter dallarına sarılmış halde otojenik ve ksenojenik dokular içeren fleplerin prefabrikasyonu deneysel olarak araştırılmıştır. Dört hafta sonra dokular çıkarılmış ve histopatolojik inceleme yapılmıştır. Farklı derecelerde yeni kan damar gelişimi tüm örneklerde tesbit edilmiş, ksenojenik greft olarak kullanılan ADM'nin otojenik greftlerden daha iyi revaskülarizasyon ve daha yoğun yeni damar formasyonu göstermesi araştırmacı tarafından sürpriz olarak nitelendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ADM'nin

üst düzeyde revaskularizasyon potansiyeli nedeniyle farklı otojenik dokularla prefabrike edilebileceği ve bu flebin masif kompozit doku defektleri onarımında kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Baş ve boyun bölgesinde tümör rezeksiyonu sonrası oluşan doku defektleri örnek gösterilerek donör saha morbiditesinin azalacağı öngörülmüştür.

Çalışmamızın bulguları incelendiğinde avasküler ve inert yapılar olan alloplastik implantlar ile avasküler bir yapı olan ADM'nin birlikte kullanıldığı zaman ikisinde avasküler yapılar olmasına rağmen ADM ile tek yönde vaskularize olduğunu göstermektedir. Enflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonu vaskularizasyonu etkilememiştir.

Alloplastik implantlar ADM ile kaplanarak ciltaltı seviyesine yerleştirildikten sonra postop 7, 14 ve 21. Günde oluşan vaskularizasyon 3 grup arasında, her grup kendi içinde ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Deney gruplarında sütür materyaline karşı reaksiyona ikincil gelişen enflamasyonun değerlendirmeyi etkilememesi için sütür materyali kullanılmamıştır. Vaskularizasyon değerlendirilmesinde benzer çalışmalarda olduğu gibi damar sayımı, dev hücre sayımı ve enflamasyon derecelerinin belirlenmesi planlanmıştır.

Alloplastik implantlar çıkarıldıktan sonra dokular incelendiğinde Grup III'de, Grup I ve II'ye göre histopatolojik olarak belirgin vaskülarite artışı gözlemlendi. 3 grupta damar sayıları ve enflamasyon skoru açısından Grup III'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Grupların kendi içlerinde alloplastik implantlar arasında inflamasyon, dev hücre ve vaskularizasyon açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu durum alloplastik materyallerin farklı moleküler özelliklere sahip olmasına rağmen, ADM'ye komşulukta kullanılmasının vaskularizasyon hızını etkilememesi ile

açıklanabilir. Çalışmamızın bulguları ve istatistiksel değerlendirmelere göre ADM ile komşulukda kullanılan alloplastik implant materyallerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında damar sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür.

ADM'nin in vivo göreceli olarak süratli revaskülarizasyonu rekonstrüktif cerrahide yararlılığın majör komponentidir. İlave olarak, özellikle daha önce opere edilmiş, radyoterapiye maruz kalmış kompleks yaralarda alloplastik implantlarla rekonstrüksiyon gerekebilir. Alloplastik implantların ADM ile komşuluğu vaskülarizasyon hızını olumsuz etkilemeyeceği için klinikde defekt onarımında kullanılabilirler.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, alloplastik implant materyalleriyle bitişik kullanılan Asellüler Dermal Matriksin vaskülarizasyonu üzerine olan etkileri incelenmiştir. Elde edilen histopatolojik bulgular ve istatistiksel değerlendirmelere göre ADM ile komşulukta kullanılan alloplastik implant materyallerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında damar sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlar doğrultusunda Asellüler Dermal Matrikse komşulukta kullanılan farklı alloplastik implantların Asellüler Dermal Matriks revaskülarizasyon hızı üzerine olumsuz etkisi olmadığı gözlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Holmes RE. Alloplastic Implants. In: Mc Carthy JG, May Jr JW, Littler JW, eds. Plastic Surgery.; Vol (1), General Principles, Chapter 20, 1990; 698-731 W.B. Saunders Company, Philadelphia,PA.
2. Atagi T.A., Young L.V., Alloplastic Materials. In Mathes S.J. (Ed.) Plastic Surgery; Vol (1), General Principles, Chapter 26, 2006; 745-768 Saunders Elsevier, Philadelphia, PA.
3. Breitbart A.S.,Ablaza V.J. Implant Materials. In:Grabb and Smith Thorne CH(Ed.) Plastic Surgery. General Principles, Chapter 7, 2007;58-65 Lipincott-Williams and Wilkins, Walters Kluver Business, Philadelphia, PA.
4. Eppley BL. Experimental assessment of the revascularization of acellular human dermis for soft -tissue augmentation. Plast Reconstr Surg. 2001;107:757-762
5. Nguyen TJ, Carey JN, Wong AK. Use of human acellular dermal matrix in implant based breast reconstruction: Evaluating the evidence. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 2011 Dec; 64(12), 1553-1561

6. Gabriel A, Maxwell GP. Evolving Role of Alloderm in Breast Surgery. *Plast Surg Nurs.* 2011 Oct;31(4):141-50.
7. Sbitany H, Serletti JM. Acellular dermis-assisted prosthetic breast reconstruction: a systematic and critical review of efficacy and associated morbidity. *Plast Reconstr Surg* 2011 Dec;128(6):1162-9
8. Sclafani AP, Mc Cormick SA, Cocker R. Biophysical and microscopic analysis of homologous dermal and fascial materials for aesthetic and reconstructive uses. *Arch Fascial Plast Surgery* 2002 July-September;4(3):164-171
9. Rawlani V, Buck DW 2nd, Johnson SA, Heyer KS, Kim JY. Tissue expander breast reconstruction using prehydrated human acellular dermis. *Ann Plast Surg.* 2011 Jun;66(6):593-7
10. Haddock N, Levine J. Breast reconstruction with implants, tissue expanders and Alloderm. predicting volume and maximizing the skin envelope in skin sparing mastectomies. *Breast J.* 2010 Jan-Feb; 16(1):14-9
11. Nahabedian MY. Alloderm performance in the setting of prosthetic breast surgery, infection, and irradiation *Plast Reconstr Surg.* 2009 Dec;124(6):1743-53

12. Davila AA, Seth AK, Wang E, Hanwright, Bilimoria K, Fine N, Kim JYS. Human Acellular Dermis versus Submuscular Tissue Expander Breast Reconstruction: A Multivariate Analysis of Short-Term Complications. *Arch Plast Surg* 2013;40:19-27
13. Maurice SM, Skeete D. Use of human acellular dermal matrix for abdominal wall reconstructions. *The American Journal of Surgery*. 2009; 197(1):35-42
14. Silverman RP. Acellular dermal matrix in abdominal wall reconstruction. *Aesthet Surg J*. 2011;31: 24S- 29
15. Hultman SC, Craft CM. Complex Abdominal Wall Reconstruction with Acellular Dermal Matrix. *Operative Techniques in General Surg*. 2006; 11(5): 207-215
16. Hsinchen JL, Spoerke N, Deveney C, Martindale R. Reconstruction of complex abdominal wall hernias using acellular human dermal matrix: a single institution experience. *The American Journal of Surgery*. 2009; 197(5): 599-603
17. Janis JE, O'Neill AC, Ahmad J, Zhong T, Hofer SOP. Acellular Dermal Matrices in Abdominal Wall Reconstruction: A Systematic Review of the Current Evidence. *Plast. And Reconst. Surg*. 2012; 130(5S-2): 183S-193S

18. Wainwright DJ. Use of an Acellular allograft dermal matrix(Alloderm[®]) in the management of full thickness burns. *Burns* 1995; 21(4):243-248
19. Linen E, Namias N. Biologic Dressing in Burns. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2008; July, 19(4), 923-28
20. Sheridan R, Choucair R, Donelan M, Lyndon, Petras L, Tompkins R. Acellular Allodermis in Burn Surgery: 1-Year Results of a Pilot Trial. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 1998; 19(6), 528-30
21. Wainwright DJ, Madden M, Luterman A, Hunt J, Monafó W. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full thickness burns. *J Burn Care Rehabil.* 17:124-36;1996
22. Rennekampff HO, Kiessig V, Griffey S, Greenleaf G, Hansbrough JF. Acellular Human Dermis Promotes Cultured Keratinocyte Engraftment. *J Burn Care Rehabil* 1997;18(6):535-544
23. Yim H, ChoYS, Seo CH, Lee BC, Ko JH, Kim D, et al. The use of AlloDerm on major burn patients: AlloDerm prevents post-burn joint contracture. *Burns* 2010; 36: 322-328

24. Rohrich RJ, Reagan BJ, Adams WP jr., Kenkel JM, Beran SJ. Early Results of Vermilion Lip Augmentation Using Acellular Allogeneic Dermis: An Adjunct in Facial Rejuvenation. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(1):409-18
25. Sclafani AP, Romo T III, Jacono AA. Rejuvenation of the aging lip with an injectable acellular dermal graft (Cymetra). *Arch Facial Plast Surg* 2002;4: 252-257
26. Tobin HA, Karas ND. Lip augmentation using an AlloDerm graft. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56:722-727
27. Moloney BP. Soft tissue contouring with acellular dermal matrix grafts. *Am J Cosmet Surg.* 1998;15: 369-380
28. Achauer BM, Vanderkam VM, Celikoz B, Jacobson DG. Augmentation of Facial Soft- Tissue Defects with Alloderm Dermal Graft. *Annals of Plastic Surgery* 1998;41(5):502-507
29. Sclafani AP, Romo T III, Jacono AA, McCormick S, Cocker R, Parker A. Evaluation of Acellular Dermal Graft in Sheet(AlloDerm) and Injectable (Micronized AlloDerm) Forms for Soft Tissue Augmentation. *Arch Facial Plast Surg.* 2000;2:130-136

30. Implants, Soft Tissue, Alloderm. 2008. Available at <http://www.emedicine.com>. Accessed 20 February 2010
31. Sherris DA, Oriel BS. Human acellular dermal matrix grafts for rhinoplasty. *Aesthet Surg J. Sep*;31(7 Suppl):95S-100S.
32. Jackson IT, Yavuzer R. AlloDerm[®] for dorsal nasal irregularities. *Plast Reconstr Surg.*2001; 107(2):553-558; discussion 559-560
33. Lenyoun EH, Lampert JA, Xipoleas GD, Taub PJ. Salvage of calvarial bone graft using acellular dermal matrix in nasal reconstruction and secondary rhinoplasty for frontonasal dysplasia. *J Craniofac Surg.* 2011 Jul;(22):1378-82
34. Lin AY, Kinsella CR Jr, Rottgers SA, Smith DM, Grunwaldt LJ, Cooper GM, Losee JE. Custom porouspolyethylene implants for large-scale pediatric skull reconstruction: early outcomes. *J Craniofac Surg.* 2012 Jan;23(1):67-70.
35. Warren WL, Medary MB, Dureza CD, Bellote JB, Flannagan PP, Fukushima T. Dural repair using acellular human dermis: experience with 200 cases: technique assesment. *Neurosurgery.* 2000; 46(6): 1391-1396

36. Stebbins WG, Hanke W, Petersen J. Human Cadaveric Dermal Matrix for Management of Challenging Surgical Defects on the Scalp. *Dermatol Surg*. 2011;37(3):301-310
37. Kim JYS, Donald WB II, Kloeters O, Surak E, Neil F.J. Reconstruction of a Recurrent First Dorsal Web Space Defect using Acellular Dermis. *HAND* 2007 2:240-244
38. Kadyan A, Sandramouli S. Porous polyethylene (Medpor) orbital implants with primary acellular patch grafts. *Orbit*. 2008;27(1):19-23
39. Chern PL, Baum CL, Arpey CJ. Biologic Dressings: Current Applications and Limitations in Dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 2009; 35(6):891-906
40. Benecke JE Jr. Tympanic membrane grafting with alloderm. *Laryngoscope* 2001;111:1525-7
41. Carucci JA, Kolenik SA, Leffell DJ. Human cadaveric allograft for repair of nasal defects after extirpation of Basal cell carcinoma by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2002;28:340-3
42. Kontos AP, Qian Z, Urato NS, et al. AlloDerm grafting for large wounds after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2009; 35:692-8

43. Reyzelman A, Crews RT, Moore JC, Moore L, et al. Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in healing diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multicentre study. *International Wound Journal* 2009;6(3):196-208
44. Winters CL, Brigido SA, Liden BA, Simmons M, Hartman JF, Wright ML. A Multicenter Study Involving the Use of a Human Acellular Dermal Regenerative Tissue Matrix for the Treatment of Diabetic Lower Extremity Wounds. *Advances in Skin and Wound Care* 2008;21(8): 375-381
45. Eo S, Cho S, Shin H, Kim JYS. The Utility of Alloderm[®] in hand resurfacing. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2010;63:e41-e43
46. Civelek B, Özcan H, Selçuk T, Çelebioğlu S. Frey Sendromunda Acelluler Dermis ile Tedavi: Olgu Sunumu. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 2004;12(3):221-3
47. Kirschner RE, Cabiling DS, Slemper AE, Siddiqi, LaRossa DD, Losee JE. Repair of Oronasal Fistulae with Acellular Dermal Matrices. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2006;118(6): 1431-40

48. Callcut RA, Schurr MJ, Sloan M, Faucher LD. Clinical experience with Alloderm: A one-staged composite dermal/ epidermal replacement utilizing processed cadaver dermis and thin autografts. *Burns* 2006; 32: 583-88
49. Ribeiro LL, Bosco AF, Nagata MJ, deMelo LG. Influence of bioactive glass and/or acellular dermal matrix on bone healing of surgically created defects in rat tibia: a histological and histometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008 Sep-Oct;23(5):811-7
50. Thakker MM, Fay AM, Pieroth L, Rubin PA. Fibrovascular ingrowth into hydroxyapatite and porous polyethylene orbital implants wrapped with acellular dermis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004 Sep;20(5):368-73.
51. Sahin I, Ozturk S, Deveci M, Ural AU, Onguru O, Isik S. Experimental assessment of the neovascularisation of acellular dermal matrix in the wound bed pretreated with mesenchymal stem cell under subatmospheric pressure. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*(2013) xx, 1-8
52. Wong AK, Schonmayer BH, Singh P, Carlson DL, Li S, Mehrara BJ. Histologic analysis of angiogenesis and lymphangiogenesis in acellular human dermis. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: 1144-52

53. Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, Atkinson YH, Nag A. Transplanted acellular allograft dermal matrix: Potential as a template for the reconstruction of viable dermis. *Transplantation* 1995;60(1):1-9
54. Eppley BL. Revascularization of Acellular Human Dermis (Alloderm) in Subcutaneous Implantation. *Aesthetic Surgery Journal*. 2000; 20(4): 291-295
55. Menon NG, Rodriguez ED, Byrnes CK, et al. Revascularization of Human Acellular Dermis in full thickness Abdominal Wall Reconstruction in the Rabbit Model. *Ann Plast Surg*.2003; 50: 523-527
56. Tark K, Chung S, Shin KS, Park BY. Skin flap prefabrication using acellular dermal matrix and cultured keratinocytes in a porcine model. *Ann. Plast. Surg*. 2000; 44(4):392-397
57. Chung S, Hazen A, Levine JP, Baux G, Olivier WM, Yee HT, Margiotta MS, Karp NS, Gurtner GC. Vascularized Acellular Dermal Matrix Island Flaps for the Repair of Abdominal Muscle Defects. *Plast. Recons. Surg*.2003; 111(1):225-232
58. Unlu ER, Kerem M, Tuğ M, Orbay H, Sensoz O. Prefabrication of a conjoint flap containing xenogenic tissues: a preliminary report on an experimental model. *J Craniofac. Surg*.2007;18(6):1451-1456

59. Culliford A.IV, Hazen A. Dermatology for Plastic Surgeons. In:Grabb and Smith Thorne C.H.(Ed.) Plastic Surgery. Chapter 13, 2007;105-114 Lipincott-Williams and Wilkins, Walters Kluver Business, Philadelphia, PA.
60. BichakjianC.K., Johnson T.M. Anatomy of The Skin In:Baker S.R.(Ed.) Local Flaps in Facial Reconstruction. Chapter 1, 2007; 1-13, Mosby Elsevier Inc. Philadelphia, PA
61. Sundberg JP. Skin and Adnexa of the Laboratory Mouse. In: Hedrich H(Ed.) The Laboratory Mouse. Chapter:12, 2004; 195-206. Elsevier Academic Press
62. Daane S. Alloplastic Implantation In: Weinzweig J.(Ed.) Plastic Surgery Secret Plus. Chapter 5, 2010; 28-32, Mosby Elsevier Inc. Philadelphia, PA
63. Eppley BL, Alloplastic Materials for Facial Reconstruction In: Mc Carthy JG, Galiano RD, Boutros SG (Eds.) Current Therapy in Plastic Surgery. 2006;338-342, Saunders Elsevier Inc. Philadelphia, PA
64. O'Brian FJ. Biomaterials and Scaffolds for Tissue Engineering. Materialstoday 2011; March, 14(3), 88-95

65. Jensen LD et al. Animal Models of Angiogenesis and Lymphangiogenesis. In: Ghista DN(Ed.) Biomedical Science, Engineering and Technology. Chapter 30, 2012 Jan 20, 727-760. Available from:URL: <http://www.intechopen.com/books/biomedical-science-engineering-and-technology/animal-models-of-angiogenesis-and-lymphangiogenesis>
66. Rouwkema J, Rivron NC, Blitterswijk A. Vascularization in tissue engineering. Trends in Biotechnology 2008; Aug, 26(8).434-41
67. Auger FA, Gibot L, Lacroix D. The Pivotal Role of Vascularization in Tissue Engineering. Annu Rev Biomed Eng. 2013;15:177-200
68. Gurtner G. Wound Healing: Normal and Abnormal In: Grabb and Smith Thorne CH(Ed.) Plastic Surgery. General Principles, Chapter 2, 2007;15-22 Lipincott-Williams and Wilkins, Walters Kluver Business, Philadelphia, PA.
69. Novosel EC, Kleinhans C, Kluger PJ. Vascularization is the key challenge in tissue engineering. Advanced Drug Delivery 2011 April 30;63(4-5) 300-11
70. Stevenson TR, Whetzel TP. Repair and Grafting of Dermis, Fat, and Fascia In Mathes S.J. (Ed.) Plastic Surgery; Vol (1), General Principles, Chapter 20, 2006; 569-589 Saunders Elsevier, Philadelphia, PA.

71. Groeber F, Holeiter M, Hampel M, Hinderer S, Schenke-Layland K. Skin tissue engineering – In vivo and in vitro applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011;128: 352-366