

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YÜKSEK DENSİTELİ PORLU
POLİETİLEN (YDPP)
İMLANTLARLA AKSİYEL
PEDİKÜLLÜ KOMPOZİT FLEP
PREFABRİKASYONU ÜZERİNE
DENEYSEL ÇALIŞMA:
MEDPOROKUTAN FLEP

Dr. A. Emre KOÇMAN

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik
Cerrahi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç .Dr. Cengiz ÇETİN

ESKİŞEHİR
2006

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.A.Emre KOÇMAN'a ait "Yüksek dansiteli porlu polietilen (YDPP) implantlarla aksiyel pediküllü kompozit flep prefabrikasyonu üzerine deneysel çalışma: Medporokutan flap" adlı çalışma jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 21/8/2006

Jüri Başkanı	Doç.Dr. Cengiz ÇETİN Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç.Dr.A.Aydan KÖSE Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı	İmza
Üye	Yard.Doç.Dr. Yakup KARABAĞLI Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
..... Tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Erol GÖKTÜRK
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren başta Doç.Dr. Cengiz ÇETİN olmak üzere tüm hocalarıma ve mesai arkadaşlarıma yardımları ve destekleri için teşekkür ederim. Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim aileme ve eşime sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım. Bu tez çalışmasını sevgili babam Asaf KOÇMAN'a ithaf etmekten onur duyarım.

ÖZET

Koçman ,A.E. Yüksek dansiteli porlu polietilen (YDPP) implantlarla aksiyel pediküllü kompozit flep prefabrikasyonu üzerine deneysel çalışma: Medporokutan flap. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir,2006.

Üç boyutlu defektlerin rekonstrüksiyonunda yumuşak dokuları, otojen kemik ve kıkırdak ile birlikte içeren kompozit flepler sıklıkla kullanılmaktadır. Vaskülarize kıkırdak ve kemiğe çatı olarak şekil vermek mümkün olsa da ; kalın yumuşak doku örtüsü altında ince kontur ayrıntıları görünmez hale gelir. Avasküler greft olarak kullanılan otojen dokular ise zamanla rezorbe ve deforme olurlar. Verici alan sayısının sınırlı olması ve morbiditesi de diğer dezavantajlarıdır. Bu sorunları çözmek amacıyla flap prefabrikasyonu ve alloplastik materyallerin birlikte kullanımı alternatif olarak sunulmuştur. Önceki çalışmalar vasküler bir pediküle bağlanan porlu materyallerin fibrovasküler doku ile kaplandığını göstermiştir. Aksiyel bir pedikül ile vaskülarize edilen YDPP implantlar greftlenebilme özelliği kazanmışlardır. Ancak YDPP'nin ya da diğer alloplastik materyallerin üzerinde bulunan cilt adası ve vasküler bir pedikül ile birlikte kompozit bir flap olarak taşındığını gösteren çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı kompozit bir flep prefabrikasyonunda YDPP'nin üzerindeki cilt ve vasküler taşıyıcısı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmada dört gruba ayrılan kırk erkek Sprague – Dawley sıçan kullanılmıştır. Deney grubu-I'de (n=10) 9,5x6x2 mm'lik YDPP blok diseke edilen safen pedikül üzerine yerleştirilerek karın cildi altına tespit edilmiştir. Deney grubu-II'de (n=10) safen arter ve ven ciltle implant arasına yerleştirilmiştir. Sadece YDPP blok ve ya sadece pedikül implante edilen gruplar kontrol olarak hazırlanmıştır(Kontrol grubu-I ve II, n=10). Prefabrikasyondan sekiz hafta sonra deney gruplarında safen damarlar üzerinden implantla ilişkili 1,5x5 cm boyutlarında cilt adaları ve kontrol grubu II'de yalnızca cilt adaları kaldırılmıştır. Kontrol grubu-I'de aynı boyutlardaki cilt adaları YDPP bloklar üzerinden serbest greft şeklinde kaldırılmıştır. Tüm gruplarda fleplerin ve greftlerin yataktan beslenmesini önlemek için altlarına naylon bariyer konmuştur. Flap yaşayan alanları yedinci günde yüzey ölçüm çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu-I'de tüm kompozit greftlerde tam nekroz gelişmiştir. Deney grubu-II ve kontrol grubu-II'de flep yaşayabilirliği (%45.00 ve %46.80) ; Deney grubu-I'den (%29,28) daha yüksek bulunmuştur. Histolojik çalışmalar ,şiddetli yangısal yanıt ve nekroz görülen kontrol grubu I dışında YDPP içine fibrovasküler büyüme olduğunu göstermiştir.Mikroanjyografik olarak da cildin ve implantların pedikülden vaskülarize olduğu görülmüştür. Sonuç olarak çalışmada vaskülarize YDPP implant ile cilt ve vasküler taşıyıcısı birlikte içeren kompozit bir flep prefabrikasyonu modeli geliştirilmiştir. Bu yeni flep “medporokutan flep “ olarak isimlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler:Yüksek dansiteli porlu polietilen(YDPP), flep prefabrikasyonu

ABSTRACT

Koçman A.E. Experimental study on axial pedicled composite flap prefabrication with high density porous polyethylene (HDPP) implants : Medporocutaneous flap. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Eskişehir, 2006. Composite flaps including soft tissues with bone or cartilage are widely used in reconstruction of three dimensional defects. Although it is possible to shape vascularized cartilage or bone as frameworks, the fine details of contour would become invisible under the thick soft tissue cover. These autogeneous tissues when used as avascular grafts are usually resorbed and deformed over time. Limitations of donor sites and morbidity are the other disadvantages. To overcome the problems mentioned above flap prefabrication and use of alloplastic implants together are presented as alternative procedures. Previous studies demonstrated that porous materials attached to a vascular pedicle are invaded by fibrovascular tissue. Axial pattern vascularised HDPP implants became capable of sustaining a skin graft. However there is few reported data that demonstrates vascular connection between HDPP prefabricated in a composite flap and overlying skin island. The aim of this study is to examine the vascularisation pattern of the skin island in a composite flap prefabrication model prepared with vascularised HDPP implants. Forty male wistar rats divided in four groups were used for the study. A 9,5x6x2 mm HDPP block was centered on the dissected saphenous pedicle and anchored under the abdominal skin in the experimental group-I (n=10). In experimental group-II (n=10) saphenous artery and vein was put between the skin and the implant. Only HDPP blocks or only pedicle implanted groups were served as controls. (Control group-I and II) Eight week after the prefabrication skin islands 1,5x5 cm in size incorporated with implants were elevated based on saphenous vessels in experimental group and only skin islands based on the pedicle in control group-II. Skin island in the same dimensions were raised as grafts in control group I. Nylon sheets were put under the flaps and grafts to prevent vascularization from the recipient bed. Flap viability will be assessed by measuring the surface area on the 7th day. Total necrosis developed in composite grafts of control group I. Flap survival is higher in experimental group II and control group- II (%45.00 and %46.80) than in group-I (%29,28). Histologic studies demonstrated fibrovascular ingrowth into the HDPP implants except control group-I with significant inflammatory response and necrosis. Vascularization of skin and implants from the pedicle were seen also microangiographically. In conclusion a composite flap prefabrication model including vascularised HDPP implant, skin and vascular carrier was developed in the study. This new flap was entitled as “medporocutaneous flap”.

Keywords :High Density Porous Polyethylene (HDPP) , Flap prefabrication

İÇİNDEKİLER

	sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Biyomateryaller	2
2.1.1. Yüksek Dansiteli Porlu Polietilen (YDPP)	3
2.1.2. Silikon	6
2.1.3. Politetrafluroetilen(PTFE)	7
2.1.4. Polimetilmetakrilat ve Hard Tissue Replacement(HTR)	7
2.1.5. Hidroksiapatit (HA)	8
2.2. Flep Prefabrikasyonları	8
2.2.1. Flep Prefabrikasyonunun Tanımı	8
2.2.2. Flep Prefabrikasyonun Tarihçesi	10
2.2.3. Neovaskülarizasyon ve Anjiyogenez	11
2.2.4. Flep Prefabrikasyonunda Kullanılan Vasküler Taşıyıcılar	12
2.2.5. Flep Prefabrikasyonlarında Zamanlama	16
2.2.6. Flep Prefabrikasyonlarında Geciktirme ve Doku Genişletici Uygulamaları	17
2.2.7. Flep prefabrikasyonlarında anjiyogenik büyüme faktörlerinin kullanılması	19
2.2.8. Flep Prefabrikasyonu klinik uygulamaları	20
2.2.9. Biyomateryallerle flep prefabrikasyonları	22
2.2.10. Özelleşmiş doku flepleri prefabrikasyonu ve doku mühendisliği uygulamaları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Deney ve kontrol gruplarının belirlenmesi	27
3.2. Cerrahi İşlemler	27
3.2.1. Birinci aşama: Fleplerin Prefabrikasyonu ve implantın yerleştirilmesi	27
3.2.2. İkinci Aşama : Fleplerin ve kompozit greftin kaldırılması ve yerlerine iade edilmesi	31
3.3. Ölçüm ve değerlendirmeler	34
3.3.1. Flep yüzey alanı ölçümleri ve istatistiksel değerlendirme	34
3.3.2. Histolojik değerlendirme	35
3.3.3. Mikroanjiyografi	35
3.3.4. Elektron mikroskopi çalışması	35
4. BULGULAR	37
4.1. Komplikasyonlar	37
4.2. Makroskopik bulgular	37
4.3. Yüzey alanı ölçümleri ve istatistiksel değerlendirme	39
4.4. Histolojik değerlendirme	40
4.5. Mikroanjiyografi	43
4.5. Elektron mikroskopi çalışması	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

bFGF	<i>basic Fibroblast Growth Factor</i>
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
BMP-3	<i>Bone Morphogenetic Protein-3</i>
DG-I	Deney Grubu - I
DG-II	Deney Grubu - II
ECM	Ekstraselluler Matriks
ePTFE	<i>expanded</i> Politetrafluoroetilen
HA	Hidroksiapatit
HDPP	<i>High Density Porous Polyethylene</i>
HTR	<i>Hard Tissue Replacement</i>
KG-I	Kontrol Grubu-I
KG-II	Kontrol Grubu-II
PTFE	Politetrafluoroetilen
SEM	<i>Scanning</i> Elektron Mikroskopi
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor - β</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
YDPP	Yüksek Dansiteli Porlu Polietilen
μ	mikron

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Femoral arter devamlılığında safen arter ven demetinin anatomisi.	14
Şekil 3.1.Çalışmada kullanılmak üzere hazırlanan 9x6,5x2 mm boyutlarındaki Yüksek Dansiteli Porlu Polietilen (YDPP) implant.	26
Şekil 3.2. Deney ve kontrol gruplarının şematik olarak gösterilmesi.	28
Şekil 3.3. A. Safen arter ve ven demetinin ortaya çıkarılması B. Karın ön duvarında pedikül ve implant için 1,5x1,5 cm boyutlarında cep açılması.	28
Şekil 3.4. Çevresinde kas kılıfı ile diseke edilen safen arter-ven demetinin karın ön duvarına çevrilmesi.	29
Şekil 3.5. DG-I'de hazırlanan yapının karın ön duvarındaki cebe damarsal taşıyıcı altta implant ortada kalacak şekilde yerleştirilmesi.	29
Şekil 3.6. DG-II'de hazırlanan yapının karın ön duvarı cildi altında açılan cebe implant altta , pedikül ortada olacak şekilde yerleştirilmesi.	30
Şekil 3.7. A. DG-I ve ya DG-II gruplarında 1,5x 5 cm'lik flebin ve ya KG-I'de kompozit greftin planlanması B. KG-2 grubunda 1,5x 5 cm'lik flebin planlanması.	31
Şekil 3.8. DG-I 'de ada haline getirilmiş kompozit flep.	32
Şekil 3. 9. DG-II'de ada haline getirilmiş flep.	32
Şekil 3.10. Tüm gruplarda zeminden beslenmeyi önlemek amacıyla fleplerin ve ya kompozit greftlerin altına konulan naylon bariyer.	33
Şekil 3.11. KG-I'de serbest greft haline getirilmiş YDPP implant ve 1,5 x 5 cm boyutlarındaki cilt adası.	33
Şekil 3.12. KG-II'de 1,5 x 5 cm boyutlarında ada haline getirilmiş flep.	34
Şekil 4.1. DG-I'de kaldırılan flebin yaşayan ve nekroza giden alanlarının gösterilmesi.	38
Şekil 4.2. DG-II'de kaldırılan flebin yaşayan ve nekroza giden alanlarının gösterilmesi.	38
Şekil 4.3. KG-I'de YDPP ve cilt ile hazırlanan tamama yakını nekroza giden kompozit greft.	38
Şekil 4.4. KG-II'de kaldırılan flebin yaşayan ve nekroza giden alanlarının gösterilmesi.	39
Şekil 4.5. Gruplara göre ortalama flep yaşayan alanlarının gösterilmesi.	40
Şekil 4.6.A. DG-I'de YDPP implantın porları arasına fibrovasküler doku göçü. B. DG-I'de porlar arası bağ doku içindeki damarlar.	40
Şekil 4.7. A. DG-I'de epitel erozyonu B. DG-I'de cilt altında ödemli alanlar.	41
Şekil 4.8. DG-II' de YDPP implant içine fibrovasküler doku göçü.	41
Şekil 4.9 . DG-II'de cilt ile implant arasında yer alan safen arter- ven pedikülü .	42
Şekil 4.10. A. KG-I'de YDPP implant üzerindeki ciltte ve porlar arasındaki fibrovasküler dokuda dejenerasyon ve nekroz. B. İmplant çevresinde kümelenen yoğun inflamatuvar hücreler.	42
Şekil 4.11. A. KG-II'de safen arter –ven ve femoral sinire ait yapıların birlikte gösterilmesi. B. KG-II 'de pedikül üzerindeki sağlam cilde ait kesit.	43
Şekil 4.12. DG-I'de çevrede yoğunlaşan damarsal ağ.	43
Şekil 4.13. DG-II'de pedikül etrafında yoğunlaşan damarlanmanın yanında çevre dokuda da damarlanma görülmektedir.	44
Şekil 4.14. KG-II'de pedikül etrafında yoğun damarlanmanın çevrede azaldığı görülmektedir.	44
Şekil 4.15. Scanning elektron mikroskopi (SEM) çalışmasında YDPP implantın porları arasına fibrovasküler dokunun girdiğinin gösterilmesi.	45
Şekil 4.16. Scanning elektron mikroskopi (SEM) çalışmasında YDPP implantın porları üzerine hücrelerin ve fibrovasküler dokunun yapıştığının gösterilmesi.	45

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Baş-boyunda sık kullanılan biyomateryaller .	3
Tablo 2.2. Aktarım öncesi fleplere uygulanan işlemler.	10
Tablo 4.1. Gruplara göre flep yaşayan alanlarının karşılaştırılması .	39

1.GİRİŞ

Plastik cerrahide tümör cerrahisi , yanıklar , doğumsal anomaliler ve kazalara bağlı üç boyutlu doku eksiklikleri ve şekil bozukluklarını gidermek için çeşitli rekonstrüksiyon seçenekleri mevcuttur. Üç boyutlu doku eksikliklerinin rekonstrüksiyonunda sadece yumuşak doku eksikliklerinin yerine konulması fonksiyon ve görünümün yeniden yapılandırılabilmesi için yeterli olmamaktadır. Sert dokunun da (kemik,kıkırdak) eksikliklerinin giderilmesi gereklidir. Avasküler otojen kemik ve kıkırdak greftleri , vaskülarize kemik greftleri ve birden fazla dokuyu içeren kompozit (bileşik) flepler bu amaçla kullanılabilir. Ancak verici alanların kısıtlılığı, ek cerrahi işleme ihtiyaç duyulması, avasküler greftlerde rezorbsiyon görülmesi gibi nedenler otojen dokuların kullanımını kısıtlamaktadır(1, 2).

Otojen dokuların yukarıda bahsedilen dezavantajları nedeni ile alloplastik implantlara ilgi artmıştır. Alıcı sahaya yerleştirilen implantların üzeri primer (doğrudan) veya cilt flepleri ile kapatılmaktadır. Implantın kalıcı olması için alıcı yatakta bulunması gereken şartlar vaskülarite ve yeterli yumuşak doku örtüsüdür. Ancak önceki cerrahilere ve radyasyona bağlı skar oluşumu nedeni ile azalmış vaskülarite normal fibrovasküler kapsül oluşumunu sağlayamaz ve uygun yangısal yanıtı kısıtlayarak ikincil inokulasyon ve enfeksiyonlara neden olur(3). Porlu implantların önceden vaskülarize edilerek alıcı yatağa (defekte) taşınarak bu sorunun aşılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(4-14). Bu çalışmaların bir kısmında vaskülarize edildikten sonra implantın üzeri cilt ile greftlenmektedir(5-8,10,11,13,14). Diğerlerinde ise kompozit bir doku şeklinde cilt ile implant beraber aktarılmaktadır(4,9,12). Bu çalışma ikinci gruba dahildir. Vasküler taşıyıcının cilt ve implanta göre konumunun, hazırlanan kompozit flebin yaşayabilirliğine etkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır. Hazırlanan bu deneysel model klinik uygulamada saçlı deri ve kemik dokusunun birlikte eksiklikleri başta olmak üzere kulak, burun , damak gibi bölgelerin rekonstrüksiyonunda da kullanılabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Biyomateryaller

Alloplastik materyal kavramı *sentetik* terimiyle eşanlamlıdır. Bu materyalin insan ya da hayvan kaynaklı olmadığını yani organik olmayan kaynaklardan üretildiğini ifade eder(3).

Biyomateryaller kranyofasyal rekonstrüksiyonun tamamlayıcı bir parçası olmuşlardır. Kullanım kolaylıklarının artması ,uzun raf ömrü ve güvenli olmaları , daha etkin kullanılmalarına ve böylece operasyon zamanının kısalmasına olanak sağlamıştır(2). Alloplastik implantların kullanımı verici sahadaki izleri ve morbiditeyi de önler. Operasyon işlemlerini zaman ve teknik açıdan kolaylaştırır(3).

Bir alloplastik materyalde aranan en önemli özellik olan biyolojik uyumluluk (*biocompatibility*) ; implantın fiziksel özellikleri (sertlik ve yüzey karakteristikleri) , toksisitesi ,konakçı reaksiyonu ve cerrahi teknik gibi faktörlerden etkilenir(15).

Flood(16)'un bildirdiğine göre, Scale 1953'te bir alloplastik materyelde bulunması gereken özellikleri aşağıdaki gibi sıralamıştır:

1. Yumuşak doku tarafından değişikliğe uğratılmamalıdır.
2. Kimyasal olarak sabit olmalıdır.
3. Yangısal yanıt ortaya çıkarmamalıdır.
4. Allerji ve aşırı duyarlılık durumlarına neden olmamalıdır.
5. Mekanik etkilere dayanmalıdır.
6. Arzu edilen şekil verilebilmelidir.
7. Sterilize edilebilir olmalıdır.

Sclafani ve Romo(17)'ya göre; “ideal implant ” kavramı konak doku ile minimal etkileşen kararlı materyalden, dokunun normal fonksiyonu içinde yer alan materyal kavramına dönüşmüştür. Rubin ve Yaremchuck(15), ideal bir biyomateryalin olmadığını aşağıdaki paragrafta belirtmişlerdir:

“ Fiyat olarak uygun, ancak toksik,karsinogenik ,antijenik olmayan materyalleri kullanmaya gayret ediyoruz. Materyal vücut sıvıları içinde dayanıklı olmalı,,operasyon masasında kolayca şekil verilebilmeli, in situ arzulanan şekil ve bütünlüğünü devam ettirebilmelidir. En önemlisi ideal implant kalıcı olarak (vücut tarafından) kabul edilmelidir. Yüzün estetik ve rekonstrüktif cerrahisinde implant olarak pek çok materyal kullanılmıştır, bunların

bazıları diğerlerinden daha çok ideal bir implantın kalitesine yaklaşmıştır. Ancak hiç bir materyal evrensel olarak başarılı değildir.”

İmplant materyalleri temelde metaller, polimerler ,kalsiyum seramikler ve biyolojik materyaller olarak sınıflandırılır(18). Biyomateryaller geniş bir madde yelpazesi oluşturduklarından yalnızca kranyofasyal cerrahide yaygın olarak kullanılanlar hakkında bilgi verilecektir. Sık kullanılan biyomateryaller tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Baş-boyunda sık kullanılan biyomateryaller .
Costantino(19)’dan değiştirilerek alınmıştır.

Silikon
Politetrafluoroetilen (PTFE ;Proplast,Gore-Tex)
Yüksek Dansiteli Porlu Polietilen (YDPP;Medpor)
Polyester (Mersilene)
Polyamid (Supramid)
Metaller (Titanyum ve alaşımları)
Metilmetakrilat ve <i>Hard Tissue Replacement</i> (HTR)
Kalsiyum fosfat bazlı materyaller (hidroksiapatitler)
Biyoplastik

2.1.1. Yüksek Dansiteli Porlu Polietilen (YDPP)

Polietilen, etilen monomerinin florinasyona uğramamış hali olan basit karbon zinciridir. Düşük, yüksek ve çok yüksek dansiteli formları mevcuttur. Plastik cerrahide yüksek gerim kuvvetinden dolayı yüksek dansiteli formu kullanılmaktadır. Yüksek dansiteli porlu polietilen (YDPP) ; vücutta çözünmeyen (*nonresorbable*), ve yüksek biyolojik uyumluluk gösteren bir materyaldir. Kronik yangısal yanıtı neden olmaz(3). Göreceli olarak sıkıştırılmaz (*noncompressible*) olmasına rağmen, bir miktar esnektir ve şekil verilebilir(19).

Materyal arasındaki porların çapı 100-250 µm arasında değişmekte olup, implant içine fibrovasküler doku ve sınırlı da olsa kemik dokusu büyümesine izin verir(2,3,19). YDPP implantlar çevredeki kemiğe, kemik ve yumuşak doku büyümesi ile tespit olurlar. Yumuşak doku büyümesi bir haftada, kemik doku büyümesi ise üç haftada görülür(20). Ancak tamamen fibrovasküler doku ile kaplanması için geçen süre 12 haftayı aşabilir(21). Süre, kullanılan YDPP implantın boyutuna ,implantasyon yerine , kullanılan deney hayvanına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

YDPP yüzün estetik ve rekonstrüktif cerrahisinde kullanılmaktadır. Yanak(22), çene(23) ,burun(24,25) , kulak(26,27),orbita(28) ve kranyal(29-31) bölgelerde kullanılan hazır formları ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur(32-35). Ayrıca blok formları da mevcut olup cerrahi aletlerle operasyon esnasında şekillendirilerek(36)ve ya stereolitografik yöntemlerle önceden hazırlanarak(20) kullanılabilir. Ancak büyüme özelliği olmadığı için gelişimini tamamlamamış kranyumda kullanılmamalıdır(20).

YDPP üzerine konduğu kemikte diğer alloplastik materyallere göre daha az kemik rezorpsiyonu yapar. Wellisz ve ark.(37) , YDPP'nin silikon ve metilmetakrilata göre tavşan mandibulasında daha az kemik incelmeye neden olduğunu bildirmektedirler. Çalışmada diğer materyallerde implant kalınlığı ve kemik incelmeye arasında bir ilişki mevcutken; YDPP implant kalınlığının artmasının kemik incelmeye etkisinin olmadığı saptanmıştır. YDPP ,büyümekte olan mandibulada ise kemik kalınlığını azaltmasına rağmen normal gelişimini etkilememektedir(38).

Yumuşak doku incelmeye tüm polimerik implantlar da olduğu gibi YDPP'de de görülür(19). Bu yüzden ince, atrofik ,yaygın skar dokusunun bulunduğu ciltaltı bölgelerine konması ekspozisyon riskini arttırabilir(39). Yanık skarı altına konduğunda da içine fibrovasküler büyüme olmasına rağmen ekspozisyon görülümüştür(40). Subfasyal ya da subperiosteal yerleştirildiğinde güvenlidir(35). Ancak burun sırtı gibi cildin ince olduğu bir bölgeye konduğunda da iyi sonuçların alındığı bildirilmektedir(24,25). İmplantın üzerindeki yumuşak doku yeterliyse ya da yumuşak doku aşırı büyük bir implantla gerilmezse; YDPP çevre dokuya iyi uyum sağlamakta, ekspozisyon riski azalmaktadır(41).

Bulduğu yere diğer materyallerden daha iyi tespitlense de bir miktar hareketlidir(1). Yer değiştirmelerini önlemek amacıyla YDPP implantlar delindikten

sonra titanyum vidalar ile tespit edilebilirler(36). İmplant tespiti vida yerine sütür ile de yapılabilir. Ancak vida sistemi çekme ve ayrılmalara suture göre daha dayanıklıdır(42). Tespit işlemi implantın hareketsiz kalmasını ve ikincil cerrahi ihtiyacının azalmasını sağlar(34).

Korallin hidroksiapatit (HA) gibi YDPP'ye benzer şekilde veya daha çabuk vaskülarize olabilen materyaller olmasına karşın(43,44); YDPP'in HA gibi kırılğan olmayıp şekil verilirken yapısını koruması(18) ,daha az yangısal yanıtı neden olması(45), çeşitli yüz bölgelerine uygun hazır formlarının bulunması gibi avantajları mevcuttur.

YDPP vaskülarize olduktan sonra implantın açığa çıkmasını (ekspozisyonunu) iyi tolere etmektedir. Sclafani ve ark.(46)'ın, sıçanlarda yaptıkları çalışmada 7. ve 14. günde -implant fibrovasküler doku ile tamamen sarıldıktan sonra- açığa çıkarılan implantların üst yüzleri sekonder iyileşmeyle ve ya cilt grefti ile kapatılabilmektedir. Williams ve ark.(47)'in, tavşanlarda yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fibrovasküler büyüme materyalin yabancı cisimden ziyade doğal bir doku gibi davranmasına olanak sağlamaktadır. Wellisz(26), YDPP çatı ve temporal fasya kullanarak yaptığı 26 yanmış dış kulak rekonstrüksiyonunda ortaya çıkan iki ekspozisyondan birini greftleyerek, diğerini sekonder iyileşmeye bırakarak tedavi etmiştir. Aynı yazarın bir başka klinik çalışmasında ekspozite olan dört YDPP implanttan sadece biri çıkarılmıştır(48). Başka bir klinik çalışmada buruna konan ancak ekspozite ve enfekte olan iki implant antibiyotik tedavisi ve revizyona iyi yanıt vermiştir(24). Literatürde orbital implantların ekspozisyonunda implant uzaklaştırılmaksızın çeşitli yöntemlerle üzerinin kapatılabileceği bildirilmektedir(49,50). İmplantın fibrovasküler durumu yetersizse ikincil girişimlerle müdahale edilebilir(49).

Merritt ve ark.(51) porlu implantların fibröz doku ile kaynaşmadan önce bakteriyel enfeksiyon riski taşıdıklarını,fibröz büyüme sonrası ise sert (porsuz) materyallere göre enfeksiyona direnç kazandıklarını bildirmektedir. YDPP implantlar da porları içine mikroorganizmalar girebileceği için ilk yerleştirildiklerinde enfeksiyona açıktırlar. Ancak 14 gün sonra içlerine fibrovasküler doku büyümesini takiben enfeksiyona direnç kazanırlar. İmplant içi fibrovasküler büyümenin varlığında ortaya çıkan implant enfeksiyonlarında konservatif tedavi uygulanabilir(52). Ancak genelde klinik uygulamada hem erken hem geç dönemde enfekte olan YDPP implantlar vücuttan uzaklaştırılmaktadır(34). İmplantasyon esnasında porlu yapısı

hidrofilik özellik sağladığı için negatif basınçla YDPP'in içini antibiyotikli solusyonlar ile yüklemek de enfeksiyondan koruyucu olabilir(19).

Rubin ve Yaremchuk(15), önceki çalışmalardan derleyerek oluşturdukları metaanaliz çalışmasına göre YDPP implantlara bağlı komplikasyon oranlarının diğer materyallere göre daha düşük olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmanın sınırlılıkları YDPP ile yapılan çalışmalarda vaka sayısının diğer implant gruplarına göre azlığı ve uzun dönem takipleri içermemesidir. Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çeşitli implantasyon bölgelerinde daha geniş serilerle ve daha uzun takip süresini kapsayan çalışmalar YDPP'nin uygun bir implantasyon materyali olduğunu destekler niteliktedir(22,23,28,33,34).

YDPP içine fibrovasküler doku büyümesi, biyolojik uyumluluğu artırıp, enfeksiyonlara direnci sağlasa da, herhangi bir nedenle uzaklaştırılması gerektiğinde zorluk çıkarılabilir(15). Diğer bir dezavantajı , sert bir materyal olduğu için şekil vermenin daha yumuşak materyallere göre daha güç olmasıdır(3). İnce cilt altına ya da skar dokusu altına yerleştirildiğinde, açığa çıkma ve enfeksiyon riski taşıyabileceği konularından metin içinde bahsedilmiştir.

Yapısı bozulabileceği için YDPP yük binen bölgelerde kullanılmamalıdır(19). Yük binen bölgelerde çok yüksek dansiteli (*ultra-high*) porlu polietilen kullanılmaktadır(53). Ancak bu materyalde de aşınma görülmektedir(54). Mongrel cinsi köpeklerin femur kemiğine yerleştirilen YDPP parçalarının içine kemik infiltrasyonu olsa da , kırılmaya karşı dayanıklılıklarında anlamlı bir artış olmamıştır(55). YDPP yük binmeyen eklemlerde osteokondral rekonstrüksiyonda izogrefte göre daha iyi sabitlenmiş, rezorbsiyona uğramamış ve dejeneratif eklem bozukluğuna neden olmamıştır(56).

Sonuç olarak YDPP dokuya uyumlu, emilmeyen, antijenik ve karsinojenik olmayan ve kolay implante edilebilen bir materyaldir. Düşük komplikasyon oranları nedeniyle kranyofasyal cerrahide daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.1.2. Silikon

Yüz plastik cerrahisinde yaygın olarak kullanılan ilk polimerdir(19). Silikon, dimetilsiloksan [$\text{SiO}(\text{CH}_3)_2$] monomerlerinin birleşmesi ile oluşur. Jel formu kimyasal işlemlerle sertleştirilerek sert lastik (*solid rubber*) şekline dönüştürülür. Çeşitli sertlikte hazırlanabilen bu yapı alloplastik implantasyon materyali olarak kullanılmaktadır(3).

Silikon, içine fibrovasküler doku büyümesine izin vermez. Kararlı bir materyal olan silikona vücut yanıtı, fibröz kapsül oluşumudur(19).

Silikonun avantajları;sterilize edilebilir olması ,operasyon esnasında kesilerek şekil verilebilmesi, allerjik ve toksik olmamasıdır(3). Silikon çevresinde oluşan fibröz kapsül kontraksiyona neden olabilir. Fibröz kapsülün vaskülarizasyonu az olduğu için implant enfekte olursa fibröz kapsül varlığı sorun olabilir(19). Rubin ve Yaremchuk(15)'un yaptıkları metaanaliz çalışmasına göre silikonun implantasyon yerinden bağımsız olarak enfeksiyon, açığa çıkma ve yer değiştirmeye bağlı komplikasyon oranları %3.8,%2.9 ve %4.6'dır. Ayrıca silikon yüz implantların üzerine konulduğu kemikte değişen derecelerde rezorbsiyon görülmektedir(57-59).

Costantino(19)'ya göre silikon, implant materyalleri içindeki konumunu kaybetmektedir. Ancak bunun sebebi silikonun bir biyomateryal olarak başarısızlığı değil; içlerine yumuşak doku büyümesine izin vererek konak tarafından daha iyi kabul edilebilen materyallerin ortaya çıkmasıdır.

2.1.3. Politetrafluoroetilen(PTFE)

PTFE ,karbon etilen çatısına dört flor molekülünün bağlanması ile oluşur. Por çapı ortalama 10- 30µm olup içine sınırlı yumuşak doku büyümesine izin verir. İnce fibröz bir kapsül ile sınırlanır. Esnek bir materyaldir(3).

PTFE , önceleri vasküler greft materyali olarak kullanılmıştır. Günümüzde mevcut iki formu yüz implantı olarak da kullanılmaktadır. İlk piyasaya sürülen formu olan Proplast® temporomandibuler eklem cerrahisinde görülen komplikasyonları nedeni ile artık kullanılmamaktadır(60). PTFE içine sınırlı olan yumuşak doku büyümesi materyalde yapısal genişleme ve kırılmalara yol açabilmektedir(61). Rubin ve Yaremchuk(15)'un metaanaliz çalışmasında da Proplast'ın enfeksiyon oranı diğer implant materyallerine oranla daha yüksek bulunmuştur. Günümüzde Proplast'ın yerini daha güvenli olan Gore-Tex® implantları ile por çapları daha da genişletilmiş olan *dual porosity* PTFE almıştır(60).

2.1.4. Polimetilmetakrilat ve Hard Tissue Replacement(HTR)

Metilakrilik asit polimeridir. Bu monomer aşırı toksik ve allerjik olduğu için polimerizasyonu vücut dışında yapılır. Vücut tarafından fibröz bir kapsül geliştirilerek kabul edilir.

Polimetilmetakrilat kranyal kemik rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır. Ucuz ve kolay elde edilebilir olmasına rağmen dezavantajları da fazladır. Bunlar ;kötü

kokusu , hazırlanırken ortaya çıkan yüksek ısı nedeni ile kemik ve yumuşak doku hasarı yapması ve enfeksiyona yatkınlığıdır.

HTR, polimetilakrilatin porlu ve kalsiyum hidroksit ile kaplanmış şeklidir. Fibrovasküler doku büyümesine ve sınırlı kemik büyümesine izin verdiği için biyolojik olarak daha uyumludur(3).

2.1.5. Hidroksiapatit (HA)

Hidroksiapatit (HA), kemiğin temel mineral komponentidir. Kalsifiye iskeletin % 60 -70'ini oluşturur. Kimyasal olarak $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$ olarak ifade edilir. HA'in granül,çimento(*cement*) ve porlu blok formları mevcuttur(19). Porlu HA ; deniz mercanının (*P.porites* ya da *goniopora*) kalsiyum karbonat iskeletinden *hidrotermal kimyasal dönüşüm* reaksiyonu ile elde edilir(62). Por çapları 50-200µm arasında değişmekte olup içine doğru fibrovasküler ve kemik dokusu büyümesine izin verir(3). Osteokondüktif bir biyomateryal olmasına rağmen fibrovasküler ve kemik büyümesi tamamlandığında , materyalin sadece %17'si kemik ile ,%43'ü yumuşak doku ile kaplanmaktadır. Geri kalan hidroksiapatit çatıda yılda % 0.7 rezorbsiyon görülmekte, kaybolan hidroksiapatit dokusu yerini kemik dokusuna bırakmaktadır(62). Salyer ve Hall(63) , 25 vakayı kapsayan klinik çalışmalarında otojen kemik greftlerinde %50 oranında rezorbsiyon olmasına rağmen HA bloklarda rezorbsiyon olmadığını bildirmektedirler. Kemik doku büyümesi yanında HA içine fibrovasküler doku büyümesinin de hızlı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(21,43,44,63,64).

HA'nın en büyük dezavantajı kırılğan olduğu için alıcı yatağa vida ile tespit edilememesidir(63). İmplantın kalınlığı ve porozitesinde ayarlamalar yapılarak kırılmaya karşı direnci arttırılmaya çalışılmasına rağmen, HA bloklarında kırılma ve parçalanmalar görülmüştür(65).

2.2. Flep Prefabrikasyonları

2.2.1. Flep Prefabrikasyonunun Tanımı

Plastik cerrahide flepler doku defektlerinin kapatılması, eksik dokuların fonksiyonlarının karşılanması, hastaya daha güzel bir görünüm kazandırılması amacıyla kullanılmaktadır. Doku eksiklikleri giderilirken Gillies'in “ *replace like with like* – benzeri ile yerine koyma prensibi ” esas alınmalıdır. Yani cilt eksiklikleri cilt ile ; kas, kıkırdak, kemik vb. eksiklikleri benzer dokular ile yerine konulmalıdır.

Birden fazla doku eksikliklerinde ise eksik dokuları içeren kompozit (bileşik) fleplerden yararlanılır.

Günümüzde rekonstrüktif cerrahinin ve mikrocerrahinin gelişmesi ile daha fonksiyonel, estetik, hastaya daha az verici alan morbiditesi veren rekonstrüksiyonlar yapılmaktadır. Ancak bazı özel durumlarda insan vücudunda tanımlanmış flepler mevcut rekonstrüktif ihtiyacı karşılamaya yetmez. Bayramiçli(66)'nin ifade ettiği gibi "ısmarlama fleplere" ihtiyaç duyulur. Yerine konulacak dokunun aktarılmadan önce neovaskülarizasyonunu sağlayan işlemlerden geçirilmesine "Flep prefabrikasyonu" adı verilir.

Flep prefabrikasyonu geniş anlamda bir flep taşınmadan önce yapılan tüm işlemleri kapsar. Khouri ve ark.(67)'a göre bu işlemler transfer öncesi geciktirme ve doku genişletme, transfer öncesi greftleme, vasküler induksiyonla aşamalı aktarımdır. Aynı yazar ve ark., "in vivo doku transformasyon teknikleri"ni de flep prefabrikasyonu sınıflamasına eklemiştir(68). Ancak daha özel bir tanımlama getirilecek olursa; "bir vasküler taşıyıcının hedef dokuya implantasyonu sonrası bekleme süresi sonunda aktarımı" demektir(69). Bu işlem bir dokunun "sekonder vaskülarizasyonu" olarak da tanımlanmaktadır(70,71). Pribaz ve Fine(72); vasküler pediküle dokunmadan fleplere uygulanan diğer tüm işlemleri ve doku eklemelerini "flap prelaminasyonu" olarak adlandırmaktadır. Prelaminasyon teriminin flep prefabrikasyonu sınıflamasında tam karşılığının olmadığını düşünen Baudet(73), bunun yerine "kompozit prefabrike flep" terimini önermektedir. Yao(69)'nun ortaya attığı "prefabrikasyon" terimi "vasküler induksiyonla aşamalı aktarıma" karşılık gelirken; "prelaminasyon", "pretransfer greftleme" terimine denk gelmektedir. "Transfer öncesi geciktirme ve doku genişletme" bu tartışmaların dışında kalmaktadır. Literatürde de "prefabrikasyon" terimi yukarıdaki tanımlar gözetilmeksizin "prelaminasyon" yerine kullanılabilir(74-76). Klinik ve deneysel uygulamalarda gereksinim duyulduğu takdirde yukarıdaki tekniklerden birlikte yararlanılmaktadır. Flep prefabrikasyonu terimi yukarıda adı geçen tüm işlemleri karşılamaktadır. Flep prefabrikasyonu uygulamaları "aktarım öncesi fleplere uygulanan işlemler" başlığı altında Tablo 2.2'de özetlenmiştir. Literatür dikkate alınırca "transfer öncesi şekillendirme" de bu tabloya dahil edilebilir(77).

Tablo 2.2. Aktarım öncesi fleplere uygulanan işlemler.

Aktarım Öncesi Fleplere Uygulanan İşlemler
<ul style="list-style-type: none"> • Transfer Öncesi Geciktirme ve Doku Genişletme • Transfer Öncesi Greftleme = Prelaminasyon • Vasküler İndüksiyonla Aşamalı Aktarım = Prefabrikasyon • Transfer Öncesi Şekillendirme • In Vivo Doku Transformasyon Teknikleri = Doku Mühendisliği

2.2.2. Flep Prefabrikasyonun Tarihçesi

Flep prefabrikasyonunun terim olarak kullanımı göreceli olarak yeni olsa da , vasküler taşıyıcıların hedef dokuya implantasyonu sonrası aktarımı deneysel ve klinik uygulamalarda eskiye dayanır. 1966 yılında Diller kan desteği olan bir ileum segmentinin üzerindeki cildi ve ciltaltı dokusunu besleyebildiğini göstermiş, Washio (1971),mukozası sıyrılmış bir barsak segmentini karın cildine tespit ederek taşınabilir kompozit doku oluşturmuştur(78). İlk klinik uygulamada temporal yüzeysel damarlar postauriküler bölgeye implante edilmiş, diğer aşamada burun rekonstrüksiyonu için flep olarak taşınmıştır(79). Hori ve ark.(80) damar implantasyonu ile ilk kez deneysel ve klinik olarak kemik revaskülarizasyonunu sağlamışlardır.

Ancak flep prefabrikasyonunun temel prensipleri Erol(81)'un çalışmaları ile ortaya konmuştur. Deneysel olarak femoral, klinik olarak süperfisyel temporal vasküler pedikül üzerine yerleştirilen deri greftleri ada flebine dönüştürülmüştür.

1981'de Yao(82) tanım olarak kullanılan prefabrikasyon modelini deneysel ve klinik uygulamalarla göstermiştir. Bu modele göre bir vasküler pedikül bir cilt bölgesine gömüldükten sonra neovaskülarizasyonu ve matürasyonu takiben yeni bir flep olarak kaldırılmıştır.

Bu gelişmeleri kas(83), kıkırdak(84) ,yağ(85) dokularının revaskülarize edilmesini içeren çalışmalar izlemiştir.

Otojen dokular yanında alloplastik materyaller de flep prefabrikasyonu çalışmalarında kullanılmaktadır. Damarsal taşıyıcılar ile alloplastik materyaller de

vaskülarize edilir. Flep prefabrikasyonunda kullanılan alloplastik materyallere ilgili bölümlerde değinilmiştir .

Doku mühendisliği uygulamalarında da flep prefabrikasyonunun yeri vardır. Doku mühendisliği ile in vivo ya da in vitro olarak oluşturulan “yeni organ ya da dokular” vasküler taşıyıcılar aracılığı ile doku eksiklikleri olan bölgelere taşınır.

Günümüzde flep prefabrikasyonları doku mühendisliği uygulamalarına entegre edilmeye çalışılmaktadır. In vivo ya da in vitro hazırlanan doku ve organlar vasküler taşıyıcılar ile beslenme ve matürasyonlarını tamamlayarak vücutta görev alacakları yerlere taşınmaktadır(86). Günümüzde henüz deneysel boyutta olan doku mühendisliği uygulamalarına ilgili bölümde değinilmiştir.

2.2.3. Neovaskülarizasyon ve Anjiyogenez

Anjiyogenez , flep prefabrikasyonundaki temel mekanizmadır(87). Anjiyogenez önceden varolan venüllerden endotel hücrelerinin aktivasyonu, migrasyonu , proliferasyonunu içeren yeni kapiller oluşumunun biyolojik mekanizmasıdır. Bu işlem primer vasküler sistemin temeli olduğu gibi, organizmanın hayatta kalmasına izin veren ikincil değişikliklere de olanak sağlamaktadır(88). Erişkin canlılarda fizyolojik olarak ovaryen siklus ve yara iyileşmesi esnasında görülür. Kanser, romatoid artrit, psöriyazis, hemanjiom gibi durumlar da patolojik anjiyogeneze örnektir(88).

Anjiyogenez işlemi; ekstrasellüler matriks (ECM), hücreler ve büyüme faktörlerinin birlikte planlı mekanik ve hümorale ilişkisini içerir. Çok aşamalı bir süreçtir ve düzenli olaylar zinciri ile karakterizedir(88):

“Endotel hücre aktivasyonu ile mevcut kan damarları genişler. Matriks metalloproteinazlar ile subendotelyal bazal membranın parçalanması ile endotel hücreleri interstisyel aralıklardan yandaş mikro damarların bazal membranlarına göç ederler. Bunu olgunlaşmamış tomurcukların oluşumu takip eder. Tomurcukların ortasına göç eden endotel hücreleri çoğalmaya başlar. Eski ECM'nin yeniden şekillendirilmesi (remodelling) ve yeni ECM oluşturulması meydana gelir. Yeni ortaya çıkan damarlar anastomoz ve ve kapiller kangal(loop) oluşumu ile kanalize olurlar. Bunu kan akımının sağlanması takip eder. Perisitler ile yeni kan damarlarının bazal membran devamlılığı sağlanır.,,

Anjiyojenik uyarının ana hedef damarları postkapiller venüller ve küçük terminal venüllerdir(88). Adventisya tabakasındaki vasa vasorumlar ve doğrudan büyük venlerin lümeninden ortaya çıkan tomurcuklanmalar da yeni oluşan damarlar için kaynaktırlar(89). Smahel ve Jentsch(90)'e göre 100 µ çapındaki venler 5-7 gün içinde kendiliğinden anastomoz geliştirebilmektedirler. Arterlerde de daha geç olmak üzere köprüleşme ile anastomoz oluşabilir. Kesilen epigastrik arterlerin uçlarında 10 gün içinde köprüleşme meydana gelerek epigastrik arter ada flebi kaldırılmıştır(91).

Bir vasküler pedikül cildin altına doğrudan implante edilirse anjiyogenez, hem pedikülden hem de ciltte önceden varolan damarlardan 3 gün içinde başlar. Dermal damarlar ve pedikülden bağlantılar en erken 5. günde görülürler. Flep canlılığı bu bağlantıların oluşmasına bağlıdır(92). Kostakoğlu ve ark.(93)'a göre pannikulus karnosustaki neovaskülarizasyon miktarı flep yaşayabilirliğini belirlemektedir. Neovaskülarizasyon daha sonra dermisten epidermise kadar 8 haftada yayılır.12. haftada yeni damar oluşumu azalmakta ,ancak mevcut damarlarda genişleme – olgunlaşma– başlamaktadır.

Prefabrike fleplerde yeni damar oluşumundan sorumlu mekanizma, perivasküler diseksiyon ile uyarılan inflamatuvar yanıtıdır(92,94). Theile ve ark.(91)'ın yaptığı çalışmada kesilen epigastrik arter pedikülü çevresinde makrofaj sayısında ve mast hücre degranülasyonunda artış saptanmıştır. Yangısal yanıt yukarıda anlatılan yeni damar oluşumu sürecini başlatır. Vasküler taşıyıcı ve flep arasında vasküler yapılanma görülür(95). Olgunlaşma süresini takiben neovaskülarizasyonla yeni bir flep elde edilmiş olmaktadır.

2.2.4. Flep Prefabrikasyonunda Kullanılan Vasküler Taşıyıcılar

Flep prefabrikasyonunda; rekonstrüksiyon amacına, hedef dokuların ihtiyaçlarına uygun olarak vasküler taşıyıcı seçimi yapılır. Klinik ve deneysel uygulamalarda kullanılan vasküler taşıyıcılar aşağıdaki gibi gruplandırılabilir:

1. Mesenterik ve omental
2. Damarsal (arter-ven demeti)
3. Fasyovasküler
4. Muskulovasküler
5. Osteovasküler

Daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi hedef doku olarak kullanılacak dokular başka bir dokuya implantasyon sonrası vasküler taşıyıcı olarak

görevlendirilebilirler. Bunun için tek şart, vasküler taşıyıcının kendisini besleyen kan akımı bağlantısını kaybetmemesi ya da hedef dokuyu besleyecek kan akımının vasküler taşıyıcı aracılığı ile yeniden sağlanmış olmasıdır.

Vasküler taşıyıcı olarak kullanılan yapılar aşağıda incelenmiştir.

1.Mesenterik Taşıyıcılar: İlk flep prefabrikasyonu uygulamaları mesenterik taşıyıcılar ile yapılmıştır. Bir ileum segmentinin kan desteği ile üzerine konan cilt ciltaltı dokusunu besleyebileceği gösterilmiştir. Mukozası sıyrılmış bir barsak segmenti de altına tespit edilen cilt adasını revaskülarize edebilmiştir. Ancak bu çalışmalar klinik uygulama şansı bulamamıştır(78).

Erol ve Spira(96) , deneysel olarak cilt greftleri, cilt flepleri ve kemik dokusunu omentum ile vaskularize ederek sekonder ada flepleri elde etmişlerdir. Aynı yazarlar geliştirdikleri yöntemle deneysel olarak kulak, burun ve meme rekonstrüksiyonu modelleri hazırlamışlardır(97). 1990 yılında da yukarıdaki çalışmalara dayanarak geliştirdikleri yöntemi klinik uygulamaya sunmuşlardır. Yirmialtı hastada bir gastroepiploik arter-ven demetine bağlı omentumla abdominal cilt adalarını vaskülarize ederek iki aşamalı meme rekonstrüksiyonu gerçekleştirilmiştir(98).

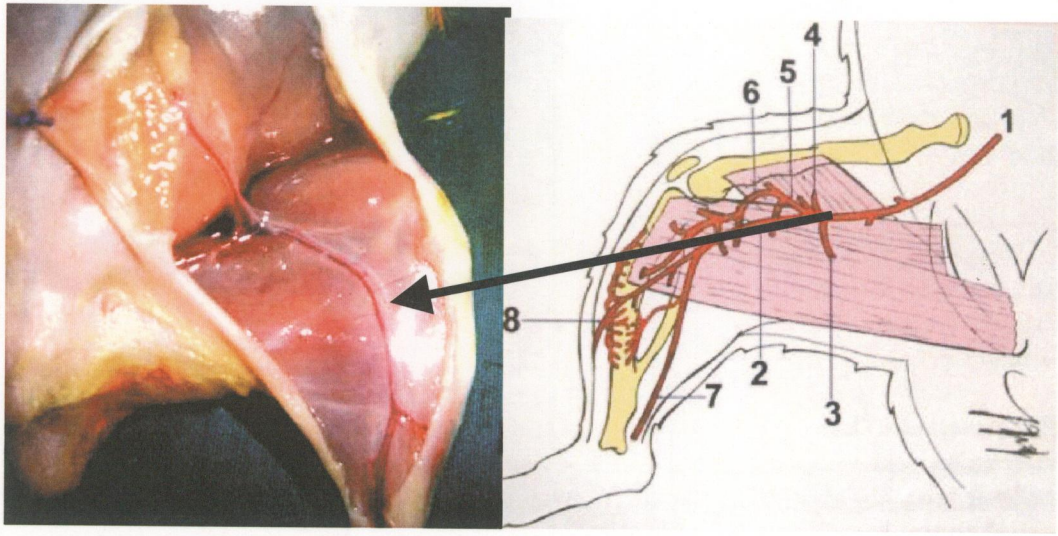
Gastroepiploik damarlı omental taşıyıcılar ile hazırlanan prefabrike fleplerin en önemli avantajı iki aşama arasındaki kısa bekleme süresidir. Zhang ve ark.(99)'a göre 5.-7. günlerde güvenilir flepler kaldırılabilir. Omental taşıyıcılar yüzey alanlarının iki katından fazla cilt adasını vaskülarize edebilirler(100).

2.Damarsal Taşıyıcılar: Deneysel çalışmalarda en sık tercih edilen kan desteğidir. Flep prefabrikasyonu tanımı damarsal taşıyıcı düşünülerek yapılmaktadır. Arter ve ven demeti çevre dokulardan diseke edilir, distal ucu bağlanarak kesilir. Hedef dokuya implante edilerek neovaskülarizasyon için beklenir. Matürasyon periyodu sonrası ikinci aşamada flep transferi gerçekleştirilir(101). Arter-ven demeti yanında; arteriyalize edilmiş ven(102-105), interpozisyonel arteryovenöz ven greftleri(106,107), sadece ven(108), allojenik damarlar(109) da kullanılmıştır.

Ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda ulaşılması ve diseksiyon kolaylığı nedeniyle en çok femoral- safen pedikül kullanılmaktadır. Safen arterin anatomisi Şekil – 2.1 'de gösterilmiştir.

Çeşitli yazarlar tarafından perivasküler dokunun korunmasının neovaskülarizasyonu ve dolayısıyla flep yaşayabilirliğini artırıp arttırmadığı araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda neovaskülarizasyonun zamana bağlı olarak arttığı, perivasküler

dokunun varlığı ve miktarının hazırlanan fleplerdeki neovaskülarizasyona istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı saptanmıştır(110,111). Ancak pedikül diseksiyonu esnasında damarların çevresini saran dokunun korunmasıyla damar dış etkenlere daha dayanıklı hale gelir, bükülmeye ve vazokonstrüksiyona uğramaz. Arter ve ven arasındaki kapiller kan akımı devamlılığı sağlanır. Arter ve venin iskeletize edilmesinin flep yaşayabilirliğini arttırmadığı gibi zaman kaybettirici bir işlem olduğu bildirilmiştir(111).



Şekil 2.1. Femoral arter devamlılığında safen arter ven demetinin anatomisi. Bayramiçli(66)'den alınmıştır.

Ven çevresindeki periareoler dokunun neovaskülarizasyon üzerine olumlu etkisi prefabrike venöz fleplerde ve ven grefti ile prefabrike edilmiş fleplerde gösterilmiştir(103,108). Perivasküler doku *non-flow through* kas fleplerinde önemliyken *flow through* kas flebi modelinde neovaskülarizasyon üzerine etkisi yoktur(112). Neovaskülarizasyona etkisi tartışmalı olsa da vazokonstrüksiyona ve bükülmeye karşı koruyucu etkisi nedeniyle perivasküler dokunun korunması gereklidir.

Arter-ven demeti ile hazırlanan flep prefabrikasyonlarında pedikülde tromboz gelişebilir(92,94,107). Tromboz hem arter-ven şant(107), hem distali bağlanmış modellerde(92) ortaya çıkabilir. Trombüs oluşumunun neovaskülarizasyona olumsuz etkisi yoktur, ancak erken dönemde tromboze pediküller üzerinden kaldırılan fleplerde nekroz görülmektedir(107). Tromboze pedikül rekanalize olduktan sonra

– prefabrikasyondan 4 hafta sonra – flep yaşayabilir alanında artış saptanmıştır (92,94,107).

Arter ve ven demeti kullanılarak hazırlanan çeşitli taşıyıcı tiplerinin (arteryovenöz şant (*loop*), distali bağlanmış ve *flow through* arter-ven demeti) etkinlikleri karşılaştırıldığında, şant grubunda, diğer gruplara göre daha fazla miktarda fibrovasküler doku oluşmuştur. Ancak histolojik olarak yeni kapiller oluşumu distali bağlanmış tipte daha yoğun olarak saptanmıştır. Tromboz arteryovenöz şant grubunda daha sık görülmüştür. Distali bağlanmış arter-ven demeti, hazırlaması kolay olduğu ve yeni damar oluşumunu yeterince sağladığı için önerilmektedir(89).

Vasküler implantasyonla flep prefabrikasyonunun en önemli avantajı geniş diseksiyon yapılmadığı için fibrozis olmaksızın ince kaliteli cilt flepleri elde edilmesidir. Ancak bu yöntemde flep elevasyonu öncesi bekleme süresi (matürasyon periyodu) uzar(93).

3. Muskulovasküler Pedikül: İyi vaskülarize bir yapı olan kas, flep prefabrikasyonlarında da vasküler taşıyıcı olarak görev alır. Erol ve Spira(113),1980 yılında ilk defa sartorius kasının transpozisyonu ile cilt fleplerinin revaskülarize edilebileceğini göstermişlerdir. Hussl ve ark.(114)'ın çalışmasına göre muskulovasküler pedikül atandığı dokuyu (cilt ve ya kıkırdak) 21-28 günde vaskülarize eder. Kasın içindeki damarlar subdermal pleksus ve ya perikondriumdaki damarlarla yoğun bir ilişki kurmaktadır. Farklı vasküler taşıyıcıların (arter-ven demeti, fasyovasküler ve muskulovasküler pedikül) etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir deneysel çalışmada, muskulovasküler taşıyıcının hedef dokuyu diğerlerine göre daha iyi revaskülarize ettiği ve prefabrike fleplerin yaşayabilir alanını arttırdığı gösterilmiştir(115). Ancak deneysel çalışmalardaki olumlu sonuçlar kliniğe yansımamaktadır. Shintomi ve Ohura(116)'nın torakodorsal damarlı latissimus dorsi segmental muskulovasküler pedikülle prefabrike ettikleri flepler, venöz konjesyon nedeni ile çok aşamalı geciktirme sonrası alıcı yatağa aktarılabilmiştir. Doku genişletme işlemi ile muskulovasküler pediküllü fleplerin yaşayabilirliğinin artırılabilceği klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(71,117). Muskulovasküler pedikülle hazırlanan fleplerin diğer dezavantajları donör alan morbiditesi ve kasın oluşturduğu şişkinlik(*bulk*)'tir(115).

4.Fasyovasküler Pedikül: İnce geniş ve iyi vaskülarize bir doku olan fasya, vasküler taşıyıcı olarak diğer taşıyıcılara göre daha geç keşfedilmiştir. Sıçan inferior

epigastrik arter kaynaklı fasyovasküler pedikülle Tark ve ark.(118) cilt fleplerini revaskülarize ederken , Khouri ve ark.(119) aynı pedikülü sıçan diz eklemine revaskülarize etmekte kullanmıştır. Her iki araştırmacı grubu da fasyovasküler taşıyıcı ile ilgili deneyimlerini klinik olarak birer vakada sunmuşlardır(118,119). Daha sonra Tark ve ark.(95,115), fasyovasküler taşıyıcının etkinliği üzerine deneysel çalışmalar yaparken; Khouri ve ark.(120) klinik uygulamalarını geliştirmişlerdir. Deneysel alanda yapılan çalışmalar bir yana bırakılırsa , klinik uygulamada sık kullanılan taşıyıcı türüdür. (bkz . “Flep Prefabrikasyonu Klinik Uygulamaları”) Fasyovasküler pedikül ince ama geniş yüzey alanı ,yüksek vaskülaritesi ile diğer dokuların revaskülarizasyonunda etkili ve güvenilir bir taşıyıcıdır. Bu özellikleri kolayca şekil verilebilmesi yanında geniş yüzey alanında çok sayıda perforatör içerdiğinden neovaskülarizasyon ve matürasyonun daha hızlı olmasına olanak sağlar(118). Kalın muskulovasküler taşıyıcılar hedef dokuyu daha iyi vaskülarize etseler de, fasyanın ince ve şekil verilebilir olma özelliklerinin önüne geçemezler. Fasyovasküler pedikül hedef dokuları çıplak vasküler pediküle göre de çok daha iyi vaskülarize eder(115).

5.Osteovasküler Pedikül: Osteovasküler taşıyıcı kavramı, diğer vasküler taşıyıcılara göre oldukça yenidir. Kemik flebi prefabrikasyonlarında kemik greftleri vasküler bir bölgeye greft olarak implante edilir. Şafak ve ark(121). ise, vaskülarize kemiğin cildi beslediği bir flep modeli tasarlayarak; vaskülarize kemiği bir cilt adasına atamışlar ve dört haftalık bir bekleme periodu sonrası cildi besleyebildiğini göstermişlerdir. Yazarlar bu yöntemin kemik vaskülaritesini koruduğu için konvansiyonel kemik flebi prefabrikasyonlarına üstün olduğunu savunmaktadırlar. Klinik vaka sunumları ile de kemiğin vasküler taşıyıcı olarak kullanılabilirliği desteklenmektedir.

2.2.5.Flep Prefabrikasyonlarında Zamanlama

Flep prefabrikasyonunda implantasyon aşamasından sonra fleplerin kaldırılma ve taşınması için gereken zaman, en çok tartışılan konulardan biridir. Literatürde bu zaman aralığı hakkında çok çelişkili bildirimler mevcuttur. Revaskülarizasyon için 5-7 günün yeterli olduğunu gösteren çalışmalar(95,118) olduğu gibi sürenin 8.-12. haftalara kadar uzatılması gerektiğini savunan çalışmalar da vardır(93,94). Çalışmalar arasındaki zamanlama ile ilgili farklılıklar uygulanan prefabrikasyon yöntemlerinin ve deneysel modellerin çeşitliliğinden ileri gelmektedir. Vasküler taşıyıcının tipi, boyutu, hedef dokunun türü, boyutları, doku genişletici kullanımı, geciktirme olayının etkisi,vasojenik büyüme faktörleri, deney hayvanının türü ve

insanlarda klinik uygulamalar gibi pek çok etken rol oynayabilir. Temel amaç, uygun zamanlama ile flep yaşayabilirliğini en yüksek düzeyde sağlamaktır. Önceleri sürenin belirlenmesi Hirase ve ark.(122)'ın deyimiyle "deneme-yanılma metoduna" dayanırken; neovaskülarizasyon ile ilgili bilgiler arttıkça prefabrike fleplerin aktarım zamanlaması hakkında daha bilimsel temelli sonuçlar elde edilmiştir.

Morrison ve ark.(94)'ın bulgularına göre subkutan olarak yerleştirilen arteryovenöz pedikülden yeni damarların gelişmesi (*outgrowth*) ilk iki haftada başlamakta ve 8.-12. haftalar içinde implante edilen pedikül üzerinden yaşayabilir geniş bir flep kaldırılabilir. Kostakoğlu ve ark.(93), hazırladıkları deneysel modelle geciktirme olayı, fibrozis ,alıcı yataktan beslenme ,geniş temas yüzeyi (vasküler taşıyıcı ve hedef doku arasında) gibi neovaskülarizasyonu arttıran pek çok faktörü saf dışı bırakarak, arteryovenöz pedikül implantasyonu ile prefabrike edilen fleplerin 8. haftadan sonra vaskülarize olarak tamamen canlı kalabildiğini göstermişlerdir. Flep yaşayabilirliğini belirleyen temel faktörün kapiller kan akımı olduğu tezinden hareketle ; Ono ve ark.(123) yeni damar oluşumu ile prefabrike fleplerin beslenmesini sağlayan kritik kan akımı düzeyine ulaşıncaya transferlerinin gerçekleştirilebileceğini saptamışlardır. Çalışmada kritik kan akımına ulaşmak için gereken süre 6-8 hafta olarak bildirilmiştir.

Ancak küçük flepler kullanılırsa, kısa bekleme süresi yeterli olmaktadır. Geniş fleplerin yaşayabilirliği ise implantasyon ve flep kaldırılması arasındaki sürenin uzamasına paralel artmaktadır(124).Vasküler taşıyıcının boyutlarının artması da hem flep yaşayabilir alanını arttırmakta hem de neovaskülarizasyon için gereken zaman aralığını kısaltmaktadır(95).

2.2.6. Flep Prefabrikasyonlarında Geciktirme ve Doku Genişletici Uygulamaları

Geciktirme ve doku genişletici işlemleri Khouri ve ark.(67)'ın flep prefabrikasyonu sınıflaması içinde yer alırlar. Her iki yöntemde vasküler indüksiyon tekniği ile birlikte kullanılmaktadır.

Flep prefabrikasyonunda geciktirme işleminin uygulanması *random* fleplerin aksiyel fleplere dönüştürülmesine ve daha geniş bir doku kitlesinin taşınmasına izin verir(78). Temel mekanizmasında mevcut damarların özellikle *choke* damarların genişlemesi vardır, ancak yeni damar oluşumu görülmez(125).

Geciktirme işlemi , flep prefabrikasyonunun ilk aşamasının cerrahisi içinde zorunlu olarak yapılmaktadır. Vasküler taşıyıcı implante edilirken yapılan insizyonlar,

subkutan diseksiyonlar ve kaldırılan hedef doku flepleri geciktirme fenomeninin aktive olmasına neden olurlar. Bu işlemler yapılmazsa hedef dokuda anjiyojenik uyarı ortaya çıkmamakta, sadece pedikülden revaskülarizasyon meydana gelmektedir. Bu da prefabrike fleplerin yaşayabilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Subkutan implantasyonla flep prefabrikasyonları yapan Yao(82),dış kenar insizyonları yapmadığı fleplerde flep yaşayabilir alanının önemli ölçüde azaldığını gözlemlemiştir. Hazırlama aşamasındaki geciktirme işlemi dışında da cerrahi geciktirme işlemleri uygulanabilir. Shintomi ve Ohura(116) torakodorsal pediküllü latissimus dorsi kası ile hazırladıkları kol fleplerinde ortaya çıkan venöz konjesyon nedeni ile nihai aktarımdan önce 2-3 kez geciktirme işlemi uygulamak zorunda kalmışlardır. Kimura ve ark.(126) transversalis fasyası ile hazırladıkları fleplerde venöz dönüşü flebe yönlendirmek amacıyla flep dış kenarlarına üç kere geciktirme insizyonu yapmışlardır. Bu insizyonlarla fleplerde venöz konjesyon sorunu görülmemiştir. Geciktirme işlemi ile daha güvenli bir aktarım sağlansa da aşama sayısı artmaktadır.

Maitz ve ark(127). geciktirme fenomeninin flep prefabrikasyonlarına etkisini araştırmışlardır. Hazırladıkları deneysel modelde, pedikül implantasyonundan bir hafta önce, implantasyon sırasında ve bir hafta sonra prefabrike edecekleri flebin lateral kenarları boyunca iki adet paralel geciktirme insizyonları yapmışlardır. Pedikül implantasyonundan iki hafta sonra flepleri kaldırdıklarında, implantasyondan bir hafta önce ve sonra geciktirme uygulanan gruplarda , kontrol grubu ve implantasyon esnasında geciktirme uygulanan gruba göre flep yaşayabilirliğinde artış saptamışlardır. Anjiyografik çalışmada da bir hafta öncesinde ve sonrasında geciktirme uygulanan gruplarda vaskularizasyonun arttığı gösterilmiştir. Pedikül implantasyonu esnasında yapılan geciktirme işleminin pedikül üç yerinden kesilerek ve subkutan cep hazırlanarak çok fazla iskemi yaratması nedeniyle neovasküler cevabı azalttığını ve flep canlılığını olumsuz etkilediğini öne sürmektedirler. Bu çalışmada flep yaşayabilir alanının artması pedikül implantasyonun neovaskülarizasyon etkisiyle geciktirme fenomeninin mevcut damarları genişletici etkisinin ortak sonucu olabilir. Ancak mekanizma net olarak ortaya konmamıştır.

Transfer öncesi doku genişletici uygulaması ile hazırlanan flebin vaskülaritesi artar, daha geniş bir alan elde edilir ve donör alanın primer kapatılması ve morbiditesinin azalması sağlanır(78). Doku genişletici ile kan akımının artması;

kısmen subkutan diseksiyonla geciktirme işlemine, kısmen de mekanik güçlerle damar duvarında hipertrofiye bağlıdır(125).

Flep prefabrikasyonunun klinik uygulamalarında vasküler indüksiyonla beraber doku genişleticiler sıklıkla kullanılmaktadır(71,120,126,128,129). Bu bölümde sadece deneysel uygulamalardan elde edilen sonuçlardan bahsedilecektir.

Leighton ve ark(130).’ın yaptıkları deneysel çalışmada doku genişletici uygulanan ve uygulanmayan flep canlı alanları arasında bir fark olmasa da , doku genişletici uygulanan gruplarda daha büyük flepler kaldırılmıştır. Doku genişletici uygulaması sonrası mikroanjiyografik olarak vasküler ağacın genişlediği , histolojik olarak papiller dermis ve kapsüler tabakada neovaskülarizasyonun arttığı gösterilmiştir(131).

Homma ve ark(117). sıçanlarda muskulovasküler pedikülle hazırlanan fleplerde , iki haftalık şişirme süresi sonunda , flep yaşayabilir alanının arttığını göstermişlerdir. Vaskülarite artışı mekanizması açık olmasa da , anjiyografik çalışmada muskulovasküler pedikülün vaskülaritesinin doku genişletilmesi yapılan grupta arttığını göstermektedir. Doku genişletici uygulanan fasyovasküler ve muskulovasküler taşıyıcılarla prefabrike edilen fleplerin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada muskulovasküler fleplerin canlı yüzey alanı , fasyovasküler fleplere göre daha fazla olarak bulunmuştur(132).

Prefabrike fleplerde kullanılan doku genişleticilerin hacmi de önemlidir. Maitz ve ark.(133)’ın yaptığı çalışmaya göre, büyük hacimli doku genişletici kullanımı , doku miktarını arttırmanın yanında, doku vaskülaritesini de arttırmaktadır. Ayrıca prefabrike fleplerde doku genişletici kullanımı pedikül çevresindeki yeni damar oluşumlarının hedef dokunun vasküler ağı ile daha çok sayıda vasküler bağlantılar kurmasını sağlamaktadır. Yeni oluşan fibrovasküler kapsül nedeni ile flepler bir miktar kalınlaşsa da subdermal bağ doku ve yağ dokusunda incelmeye görülür. Bu şekilde doku genişleticilerle ince ve geniş flepler hazırlanabilir(134).

2.2.7. Flep prefabrikasyonlarında anjiyojenik büyüme faktörlerinin kullanılması

Flep prefabrikasyonlarında, vasküler taşıyıcı hedef dokuya aktarıldıktan sonra ikinci aşamaya kadar neovaskülarizasyon ve matürasyonu beklemek gerekmektedir. Uzamış bekleme süresine rağmen, vasküler taşıyıcı flebin beslenmesinde güvenilir bir kan desteği sağlayamayabilir. Bu sorunu aşmak için geciktirme , doku genişletici kullanma vb. yöntemler denenmektedir. Anjiyojenik büyüme faktörleri de flep

prefabrikasyonlarında , neovaskularizasyon süresinin kısaltılması , flep yaşayabilirliğinin artırılması amacıyla kullanılmaktadır. Literatürde TGF- β (*Transforming Growth Factor - β*), bFGF(*basic Fibroblast Growth Factor*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) kullanılarak prefabrike fleplerin yaşayabilirliğinin artırıldığı çalışmalar vardır.

Khouri ve ark.(135), bFGF'yi *random* fleplerin iskemik kısımları ile prefabrike fleplerde kullanarak karşılaştırmalı bir çalışma yapmıştır. Verilen anjiyojenik faktör iskemik fleplerde nekrozu azaltmasına karşılık,prefabrike fleplerde aynı dozda etkisi görülememiştir. Ancak anjiyojenik faktörlerle yapılan sonraki çalışmalarda daha olumlu sonuçlar alınmıştır. Iwasawa(136), TGF- β enjeksiyonu yaptığı gruptaki fleplerde büyüme faktörü uygulanmayan gruba göre flep yaşayabilirliğinde artış saptamıştır. Bayati ve ark.(137) intraarteryel, Haws ve ark.(138) topikal - bFGF-Gelfoam süngerlere emdirilerek- uygulamaları yeni damar oluşumunu artırarak prefabrike fleplerin yaşayabilirliğini olumlu etkilemiştir. Ancak Hickey ve ark.(92)'in çalışmasına göre bFGF'nin anjiyojenik etkisi 1. haftada kaldırılan flepler içindir; 2. ve 4. haftalarda kaldırılan prefabrike fleplerde bu etkisi gözlenmemiştir. Büyüme faktörlerinin dışarıdan verilmesi yanında endojen salınımın etkisinin artırılması da prefabrike fleplerde yaşayabilirliği artırabilir. bFGF'yi bağlayan , parçalanmasını engelleyen bir madde olan *sucrose octasulfate* uygulanan prefabrike fleplerin eksojen verilen bFGF gibi flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Bu madde endojen ve ya eksojen bFGF'nin biyolojik aktivitelerini arttırarak etkinlik göstermektedir(139).

VEGF, topikal olarak uygulandığında prefabrike fleplerde kontrol gruplarına göre, flep yaşayabilirliğini arttırmaktadır(140,141). VEGF'nin , plazmidler aracılığıyla prefabrike fleplerin dermis tabakaları içine verilmesi de, vaskülaritelerini dolayısıyla yaşayabilirliklerini arttırmıştır(142).

Ayrıca, büyüme faktörlerinin prefabrike fleplerde, yaşayabilirlik yanında enfeksiyona direnci de arttırdığı bildirilmiştir(143).

2.2.8. Flep Prefabrikasyonu klinik uygulamaları

Flep prefabrikasyonu üzerine pek çok deneysel araştırma yapılsa da klinik uygulamalar; olgu sunumu ve ya uzun bir zaman diliminde kısıtlı vaka serileri şeklindedir. Rekonstrüktif mikrocerrahideki, özellikle perforatör flep cerrahisindeki gelişmeler prefabrike fleplere ihtiyacı azaltmaktadır. Perforatör flep cerrahisi ile ince

flepler elde edilebilmekte; verici alan morbiditesini de azaltılmaktadır (144). Üç boyutlu defektlerin onarımında ise kompozit flepler kullanılmaktadır (145,146).

Flep cerrahisindeki tüm bu gelişmelere rağmen sınırlı da olsa flep prefabrikasyonlarının gerekli olduğu durumlar mevcuttur. Literatüre göre prefabrike fleplerin klinik kullanım endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Alıcı sahanın renk ,şekil özelliklerine uygun ince flepler hazırlanması amacıyla(147)

2. Donör alanları kısıtlı geniş yanıklı hastalarda(128)

3. Üç boyutlu defektlerin rekonstrüksiyonunda kemik, kırık ve implantlarla şekil verilerek daha uygun kontur restorasyonları yapılması amacıyla(14,121)

4. Orta yüz defektlerinde çok tabakalı fleplerin hazırlanmasında (72,148)

Cerrahideki gelişmeler dışında flep prefabrikasyonlarının klinik uygulamalarını kısıtlayan diğer faktörler çok aşamalı olması, hazırlanan fleplerin venöz konjesyona konvansiyonel fleplerden daha yatkın olmaları(128,147), deneyime ihtiyaç duyulmasıdır. Flep prefabrikasyonu uygulamaları hiç bir zaman rekonstrüksiyonda ilk seçenek olmamaktadır.

Flep prefabrikasyonu klinik uygulamalarında sık kullanılan pediküller ; lateral sirkumfleks femoral arter inen dalı, süperfisyal temporal , radial ve torakodorsal pediküllerdir. Bu yapılar geniş yüzey alanı oluşturmak amacıyla fasyaları ya da yerine göre bir parça kas ile beraber kullanılmışlardır(128). Yukarıda belirtilen pediküller dışında derin inferior epigastrik arter de kaynak damar olarak kullanılmıştır(126,149).

Baş boyun bölgesinde hazırlanan flep prefabrikasyonlarında renk ve şekil uyumu açısından alıcı bölge yakınındaki donör alanlar tercih edilmektedir. Supraklavikuler bölge yüz cildine en uygun doku olmasına rağmen, flep olarak transferine imkan sağlayacak uygun bir vasküler pedikülü yoktur. Flep prefabrikasyonu ile yüz bölgelerinin rekonstrüksiyonu için ince supraklaviküler flepler hazırlanabilir. Vasküler taşıyıcı supraklaviküler bölgeye nakledilirken eş zamanlı olarak doku genişletici de konularak her iki aşamalı aktarım metodunun avantajları birlikte kullanılabilir(120,129). Pektoral bölge de aynı yöntemle hazırlanarak yüz rekonstrüksiyonunda kullanılmıştır(71).

Prefabrike fleplerde en sık karşılaşılan sorunlardan biri venöz konjesyondur(116,128,147). Geçici olan bu durum müdahaleyle ve ya müdahalesiz 36-48 saat içinde gerilemesine rağmen 8.güne kadar da uzayabilmektedir(129). İki aşama arasındaki süre arttığı zaman venöz konjesyon görülmemektedir(128,147).

Khouri ve ark.(120), klinik uygulamalarında 9-12 hafta bekleme süresi sonunda taşıdığı fleplerde venöz konjesyon varlığından söz etmemektedir. Shintomi ve Ohura(116)'nın hazırladığı muskulovasküler pediküllü fleplerde venöz konjesyonu önlemek için çok aşamalı geciktirme işlemleri gerekmiştir. Daha güncel bir çalışmada da cerrahi geciktirme ve doku genişleticinin birlikte uygulandığı prefabrike fleplerde kısa bekleme süresine rağmen venöz konjesyon saptanmamıştır(126).

Venöz konjesyonu önlemede kullanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

Bunlar:

1. Prefabrike edilen flebe dahil edilen doğal yüzeyel bir venin anastomozu (128),
2. Delme ile kanatma (*pricking*), kimyasal (heparin enjeksiyonu) (128) ve doğal sülük uygulamasıdır(147).

Prefabrike fleplere doğal yüzeyel bir venin dahil edilmesi flep kalınlığını arttırmaktadır(128). Morrison ve ark.(147) ise dokuda meydana gelen fibrozisin yüzeyel ven bulunmasını güçleştirdiğini bildirmektedir.

Prefabrike edilen fleplerde ikinci aşamada pedikül diseksiyonu pedikül çevresini saran fibrotik dokular nedeni ile zorlaşmaktadır. Pedikül çevresine silikon tabaka konulması skar oluşumunu arttırmış ,güvenli diseksiyonu olanaksız hale getirmiştir(147). Pribaz ve ark.(128) ikinci aşamada kolay diseksiyon için pedikül çevresinin PTFE ile sarılmasını önermektedirler.

Flep prefabrikasyonlarında doku genişleticiler şişirilirken dikkatli olunmalıdır. Pedikül aşırı bası ile oblitere olabilir(128). Zaten doku genişleticileri kapasitelerinin sonuna kadar şişirmek gerekli olmamaktadır. Oluşacak kapsül ile ince flepler elde edilerek yataklarından ayrılabilirler(126).

Flep prefabrikasyonları her ne kadar iki aşamalı olsalar da ; daha estetik ve fonksiyonel sonuçlar için ek cerrahi girişimler yapılabilir. Ciltaltı pedikül debridmanları, flep inceltme (*debulking*), skar revizyonları gerekebilir(128).

2.2.9. Biyomateryallerle flep prefabrikasyonları

Bileşik fleplerin prefabrikasyonunda alloplastik materyallerden de faydalanılmıştır. İçlerine fibrovasküler doku büyümesine izin veren porlu materyaller vasküler indüksiyon(5-8,10,11,13,14) ya da prelaminasyon(4,9,12) yöntemleri kullanılarak vaskülarize edilmiş, implantı ve yumuşak dokuyu birlikte içeren bileşik yapılar oluşturulmuştur. Bu amaçla korallin HA(4) , PTFE(5-8), YDPP(9-14) kullanılmıştır. Oluşturulan bileşik dokular “preforme kompozit flep”(9) ve ya bileşenleri olan canlı doku ve alloplastik materyalleri nitelendirmek amacıyla

“biyokompozit flep”(4) olarak adlandırılmıştır. Vasküler doku ile yüzeyleri ve içleri fibrovasküler doku ile kaplanan implantlar cilt grefti tutma özelliği kazanmışlardır(5-8,10,11,13,14). Prelaminasyonla vasküler bir bölgeye yerleştirilen implantlar ise daha sonra mikrocerrahi yöntemlerle aktarılmışlardır(4,7,8). Vaskülarizasyon süreleri korallin HA için bir hafta(4) iken , PTFE ve YDPP için altı hafta(5) olarak bildirilmiştir. Bu çalışma da implant materyalleri ile yapılan bir flep prefabrikasyonu çalışması olduğu için konu tartışma bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

2.2.10. Özelleşmiş doku flepleri prefabrikasyonu ve doku mühendisliği uygulamaları

Flep prefabrikasyonları ile ince cilt flepleri elde edilebileceği gibi kemik(122,150), kırık(84,151), sinir(152,153) ,yağ(85,154,155) flepleri ve trakeal(156) ve faringoösofajeal(157) rekonstrüksiyonlar hazırlanabilir. Temel ilkeler aynı olduğu için bu bölümde kemik flebi prefabrikasyonları ve yeni kemik üretimi amacıyla doku mühendisliği çalışmalarından bahsedilecektir.

Kemik flebi prefabrikasyonun en sık kullanılan yöntemi transfer öncesi greftleme (*pretansfer grafting*)(67) ve ya diğer adıyla prelaminasyondur(101). Kemik önce vasküler bir bölgeye implante edilir. Revaskülarizasyon aşamasını takiben kompozit doku şeklinde defekte nakledilir(122,150). Ancak kemik greftlerinin hiçbir zaman tamamen vaskülarize olamayacağını ve rejenerasyonla iyileşeceğini öne süren Şafak ve ark.(121) farklı bir kemik flebi yöntemi geliştirmişlerdir. Yumuşak dokunun kemiğin kanlanmasını sağladığı yöntemin tersine ,bu yöntemde vaskülarize kemik yumuşak dokuyu beslemektedir. Yani cildin kan desteği vaskülarize kemikten sağlanmaktadır. Şafak ve ark.’ın çalışmasında kemik greftleme yöntemi ile kemik canlılığı azalmış olarak bulunsa da , başka çalışmalarda kemik greftlerinin vaskülarizasyonlarının korunduğu saptanmıştır. Tsukagoshi ve ark.(158), sıçanlarda kalvaryal kemik greftleri ile hazırladıkları fleplerin aktarım sonrası canlı kaldığını göstermişlerdir. Lee ve ark.(159), otolog kemik ile hazırladıkları fleplerde yeni kemik depozisyonu olduğunu ve ölü kemik bulunmadığını bildirmektedirler. Kemik prefabrikasyon yöntemlerini karşılaştıran Top ve ark.(160) sıçanların kuyruk kemiği ve damarları ile hazırladıkları deneysel modelde; kemiğin vasküler bir yatağa greft olarak implantasyonunda da ,vaskülarize kemik flebi şeklinde prefabrike edilen fleplerde de , kemik canlılığında histolojik ve sintigrafik fark olmadığını göstermişlerdir. Aynı yazar ve ark. bir başka çalışmada da kemik greftlerinin venöz sistemle prefabrike edildiklerinde de canlı kalabileceklerini bildirmektedirler(161).

Ancak vasküler taşıyıcı atanmadan cilt altına implante edilen kemik greftleri canlı kalmamaktadır(161).

Kemik flebi hazırlanmasında bir diğer metod da vaskülaritesi korunan bir kemiğe bir vasküler taşıyıcı atayarak bekleme süresi sonunda yeni kan desteğinden beslenmesini sağlamaktır(119,162). Bu yöntemin de aktarım öncesi greftlemenin aksine kemik canlılığını koruduğu Akyürek ve ark.(163) tarafından gösterilmiştir.

İnsanda kemik verici alanlarının sınırlı sayıda olması ve morbiditesinin yüksek olması, araştırmacıları allojenik kemik kullanmaya ya da yeni kemik dokusu üretme çalışmalarına yönlendirmiştir.

Allojenik demineralize kemik ile hazırlanan fleplerde neovaskülarizasyon ve kemik oluşumu saptanmıştır. Otojen kemik ile hazırlanan fleplere göre kemik rejenerasyonu gecikse de, donör alan morbiditesini azalttığı bir gerçektir(159).

Çeşitli çalışmalarda yeni kemik oluşumu için neovaskülarizasyonu sağlayacak bir taşıyıcı, yeni oluşan kemiği barındıracak bir kalıp birlikte kullanılmıştır. Ayrıca kemik oluşumunu sağlamak amacıyla kemik büyüme faktörleri de uygulanmıştır(164-166).

Yeni kemik oluşumu çalışmalarının öncüsü, Khouri ve ark.(68) tarafından 1991 yılında sıçanlarda gerçekleştirilen kas dokusunun in vivo kemiğe dönüştürüldüğü çalışmadır. Silikon bir kalıp içinde safen arter ven pediküllü adduktor kası konularak *osteogenin* (BMP-3) enjekte edilmiş ve demineralize kemik matriksi ile kaplanmıştır. 10 gün sonra silikon kalıp açıldığında kas dokusunun kalıbın şeklinde kanselöz kemiğe dönüştüğü görülmüştür. Alam ve ark.(167), benzer bir çalışmayla mandibula şeklinde kemik dokusu elde etmişlerdir. Bu çalışmanın öncekinden farkı oluşturulan kemiği vaskülarize olarak aktarımını sağlayacak bir pedikülünün bulunmasıdır.

Levine ve ark.(168)'in çalışmasında, periost üzerine yerleştirilen BMP yüklü HA kalıplarında kemik oluşumu mevcutken, BMP yüklenmeyen kalıplarda kemik büyümesi saptanmamıştır. Subperiosteal yerleştirilen HA kalıplarında ise BMP uygulamasından bağımsız olarak kemik oluşumu saptanmıştır. Bu çalışmada periostun kemik büyüme faktörlerinden daha fazla osteojenik kapasitesi olduğu ve kemik yapısına benzer bir materyalle (HA) temas ettiğinde yeni kemik oluşumunu sağladığı gösterilmiştir. Bu bulguyu demineralize kemik matriksinin periyosteal fleplerle vaskülarize edildiği bir başka çalışma da desteklemektedir. Aynı çalışmada

kemiğe benzemeyen matriksler de kemik oluşumunu sağlamak için BMP kullanılmıştır(169).

Hücre kültürleri ile de kemik flepleri üretilebilir. Casabona ve ark.(170) insan kemik iliği hücrelerini in vitro hücre kültürlerinde çoğaltarak HA bir kalıp içinde atimik farelerin latissimus dorsi kasına yerleştirmişlerdir. Sekiz hafta sonra yapılan incelemelerde hücre yüklü HA kalıplarında büyük ölçüde kemik dokusu saptanırken, hücre ile yüklenmemiş HA kalıplarında (kontrol grubu) sadece fibrovasküler doku infiltrasyonu saptanmıştır. HA kalıplarının yaklaşık % 20'lik hacmini kemik dokusu oluşturmaktadır. Yeni oluşturulan bu flep “ biyoteknolojik prefabrike flep” olarak tanımlanmıştır.

Tüm bu çalışmalardan anlaşılacağı gibi doku mühendisliği uygulamaları flep prefabrikasyonu ile birleştirilmelidir. Flep prefabrikasyonunda kullanılan vasküler yapılar yeni oluşturulan dokuları beslemenin ve olgunlaştırmanın yanında görev yapacakları yerlere aktarımlarında taşıyıcı olarak da hizmet edeceklerdir.

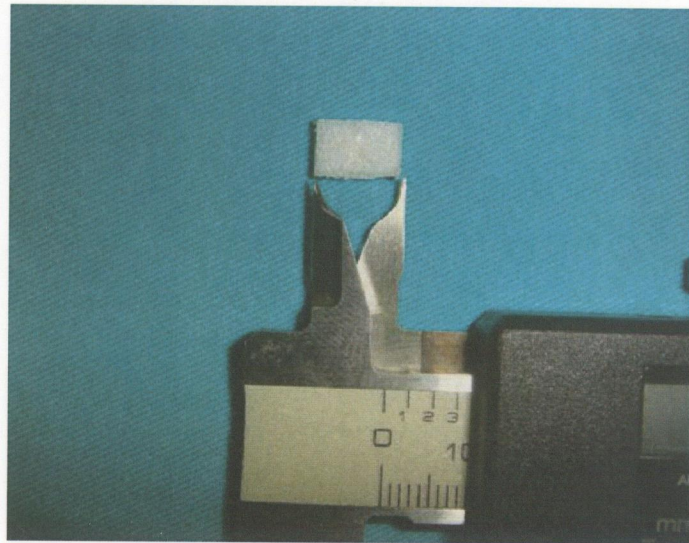
3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Aralık 2005 – Mart 2006 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde (TİCAM) gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun (14/11/05 onay no.2005/363) ve Deney Hayvanları Araştırmaları Alt Komisyonunun (26/09/05 onay no. 2005/289) onayı alındı.

Çalışmada 250-300 gram ağırlığında 6-8 aylık 40 adet Sprague – Dawley cinsi erkek beyaz sıçan kullanıldı. Çalışma süresince tüm sıçanlar tek tek ayrı kafeslerde barındırıldı. Gece gündüz döngüsüne maruz bırakıldı. Sınırsız standart yiyecek (kuru pellet) ve içme suyu sağlandı. Cerrahiler esnasında ve cerrahi sonrasında komplikasyon gelişen ve ölen sıçanlar yenileri ile değiştirildi.

Her sıçana üç aşamalı cerrahi işlem uygulandı. İlk aşama fleplerin prefabrikasyonunu ve implantın cilt altına yerleştirilmesini içerirken, ikinci aşama prefabrike fleplerin ve greftin elevasyonunu kapsamaktaydı. Üçüncü aşamada ise hayvanların yaşamları sonlandırılarak, yüzey ölçümü, biyopsi ve mikroanjiyografi çalışmaları yapıldı.

Çalışmada kullanılan deneysel çalışmalar için sterilize edilmeden paketlenmiş yüksek dansiteli porlu polietilen tabaka (YDPP, Medpor® (CAT# 6340 38X63X9,5 mm) Porex Surgical Inc.Collagepark,Georgia ,Amerika Birleşik Devletleri,); 9,5 x 6 x 2 mm'lik eşit küçük parçalara ayrıldı. Etilendioksit gazı ile sterilize edilerek , cerrahi işlemler için hazır hale getirildi(Şekil 3.1).



Şekil 3.1.Çalışmada kullanılmak üzere hazırlanan 9x6,5x2 mm boyutlarındaki Yüksek Dansiteli Porlu Polietilen (YDPP) implant.

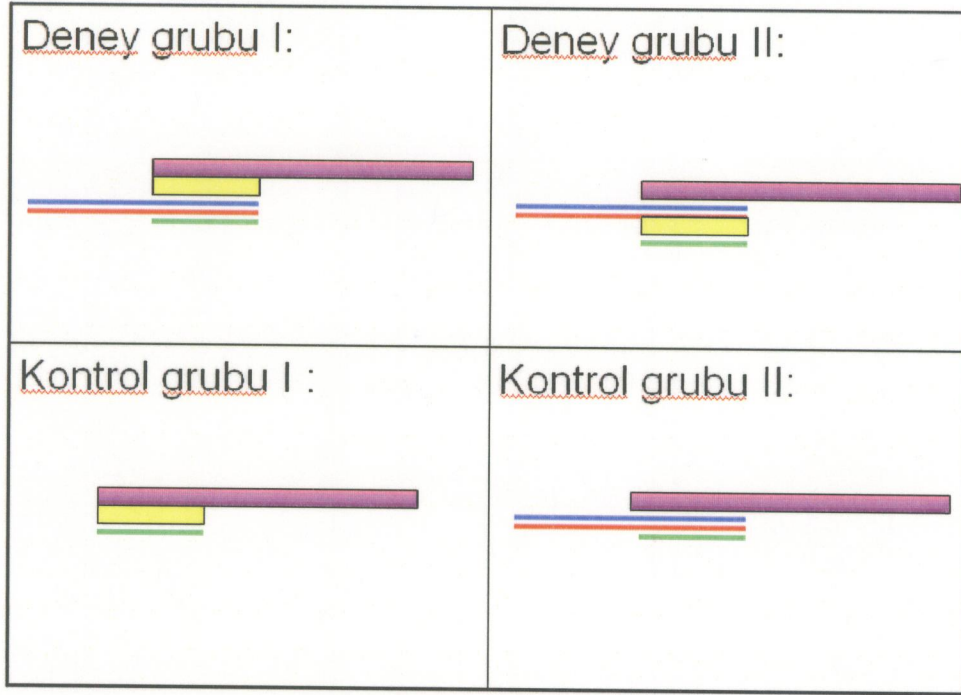
3.1. Deney ve kontrol gruplarının belirlenmesi

Sıçanlar iki kontrol iki deney olmak üzere dört gruba ayrıldı (n=10). Gruplar; damarsal taşıyıcının (safen arter- ven demeti), YDPP implantın ve cildin birbirlerine olan konumlarına göre belirlendi. Deney Grubu – I’de (DG-I) damarsal taşıyıcı karın ön duvarı cildi ve implantın altına , Deney Grubu – II’de (DG-II) ise arasına yerleştirildi. Kontrol Grubu –I’de (KG-I) ciltaltına sadece implant , Kontrol Grubu –II’de ise sadece damarsal taşıyıcı yerleştirildi. Hazırlanan bu yapıların en altına da silikon bir tabaka kondu(Şekil 3.2).

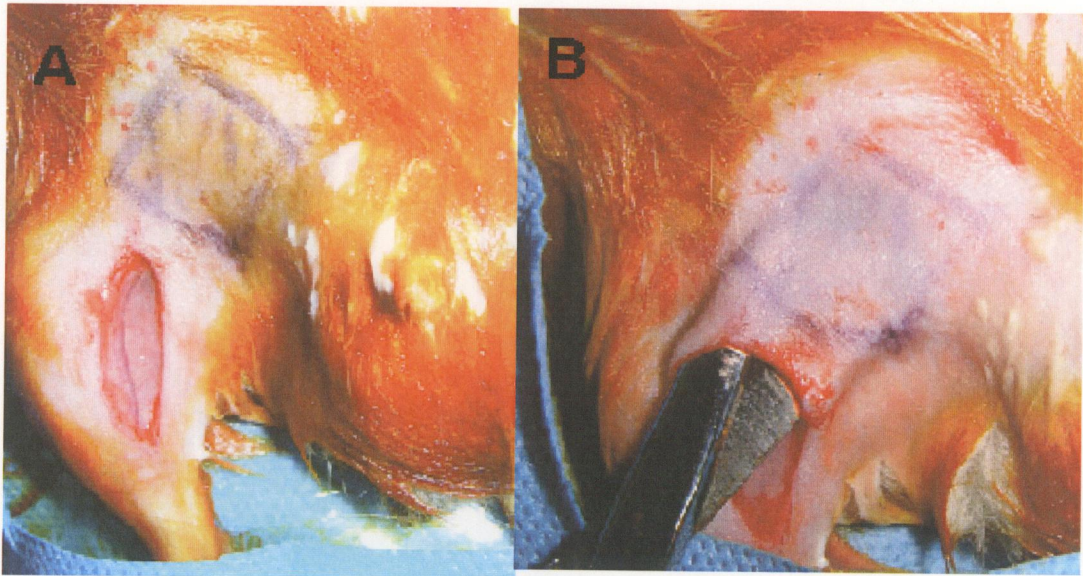
3.2.Cerrahi İşlemler

3.2.1. Birinci aşama: Fleplerin Prefabrikasyonu ve implantın yerleştirilmesi

Tüm cerrahi işlemler steril koşullarda gerçekleştirildi. Sıçanlar 30 mg/kg i.p. Tiopental sodyum (Pental sodyum,I.E.ULUGAY Ilac Sanayi Türk A.Ş., İstanbul,Türkiye) ile uyutulduktan sonra, sağ arka bacak iç kısmı ve karın cildi sağ alt kadranı tüy dökücü krem kullanılarak temizlendi. Sıçan operasyon masasına tespit edilerek; cerrahi saha povidon iyot solüsyonu ile temizlendikten sonra çevresi steril örtülerle örtülerek cerrahi işleme hazır hale getirildi. Sıçan arka bacak iç kısmında inguinal çizgiden diz altına kadar yaklaşık 2,5 cm’lik vertikal bir kesi yapılarak femoral arter-ven devamlılığında safen arter ven demeti ortaya çıkarıldı(Şekil 3.3). Epigastrik arter ve ven demeti ikinci aşamada pedikül diseksiyonu esnasında karışıklığı önlemek amacı ile bağlandı ve kesildi. Karın ön duvarı cildi altında 1,5 x1,5 cm’lik bir cep açıldı(Bkz. Şekil 3.3). DG-I ve II , KG-II ‘de vazokonstrüksiyonu ve hasarlanmayı önlemek amacıyla safen arter ve ven demeti femoral sinir ile beraber çevresinde 2 mm kas kılıfı kalacak şekilde diseke edildi. Diz seviyesinde bağlanarak proksimale karın ön duvarına doğru çevrildi(Şekil 3.4). Cerrahi işlemler bu aşamadan sonra gruplara göre farklılık göstermektedir.



Şekil 3.2. Deney ve kontrol gruplarının şematik olarak gösterilmesi. Cilt : ■ ; YDPP: ■ ; Arter ve ven : ■ ; Silikon tabaka : ■ renkleri ile simgelenmiştir.



Şekil 3.3. A. Safen arter ve ven demetinin ortaya çıkarılması B. Karın ön duvarında pedikül ve implant için 1,5x1,5 cm boyutlarında cep açılması.



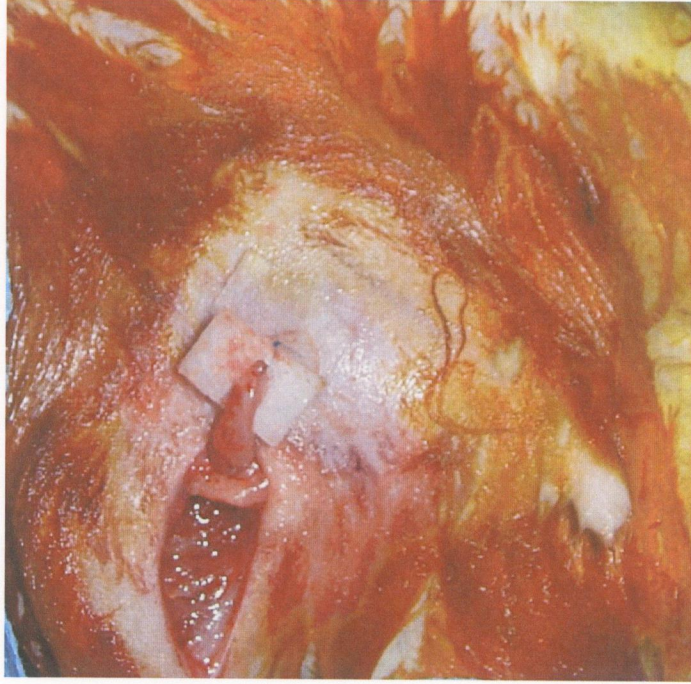
Şekil 3.4. Çevresinde kas kılıfı ile diseke edilen safen arter-ven demetinin karın ön duvarına çevrilmesi.

DG-I 'de 9,5x6x2 mm'lik YDPP implant pediküle iki ucundan 7/0 propilenle (Prolen, Ethicon, İngiltere) tespit edildi. Hazırlanan yapı karın ön duvarındaki cebe damarsal taşıyıcı altta implant üstte kalacak şekilde yerleştirildi(Şekil 3.5). Pedikül distal ucu 1,5x1,5 cm'lik cebin en uç noktasına çekinti oluşturmayacak şekilde 7/0 propilenle tesbit edildi.



Şekil 3.5. DG-I'de hazırlanan yapının karın ön duvarındaki cebe damarsal taşıyıcı altta implant ortada kalacak şekilde yerleştirilmesi.

DG-II'de de aynı işlemler uygulandı. Ancak hazırlanan yapı karın ön duvarı cildi altında açılan cebe implant altta , pedikül üstte olacak şekilde yerleştirildi ve cebin en uç kısmına yukarıda tarif edildiği şekilde tespit edildi(Şekil 3.6).



Şekil 3.6. DG-II'de hazırlanan yapının karın ön duvarı cildi altında açılan cebe implant altta , pedikül ortada olacak şekilde yerleştirilmesi.

KG-I'de pedikül diseksiyonu yapılmadan YDPP implant karın ön duvarı cildi altına yerleştirildi.

KG-II'de ise damarsal taşıyıcı cebin en ucuna 7/0 propilenle tespit edildi(Bkz. Şekil 3.4).

Hazırlanan yapıların en altına karın yağ yastıkçığı üzerine sonraki aşamada zeminden diseksiyonu kolaylaştırmak ve vasküler taşıyıcının yerini tespit edebilmek amacıyla 9,5x6 mm'lik silikon tabakalar yerleştirildi.

Ciltaltı ve kaslar 5/0 poliglaktin(Vicryl , Ethicon, İngiltere) ve cilt 6/0 propilen (Prolen ,Ethicon ,İngiltere) ile dikilerek ilk aşama sonlandırıldı.

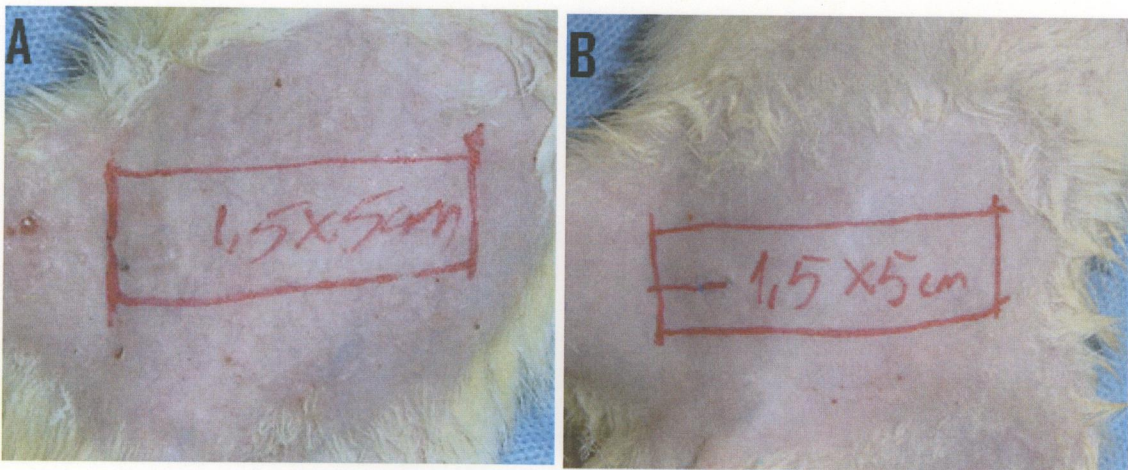
Sıçanlar ikinci aşama için 8 hafta süre ile ayrı kafeslerde sınırsız su ve yiyecek erişimi ve gece-gündüz döngüsü sağlanmak şartı ile bekletildi.

3.2.2. İkinci Aşama : Fleplerin ve kompozit greftin kaldırılması ve yerlerine iade edilmesi

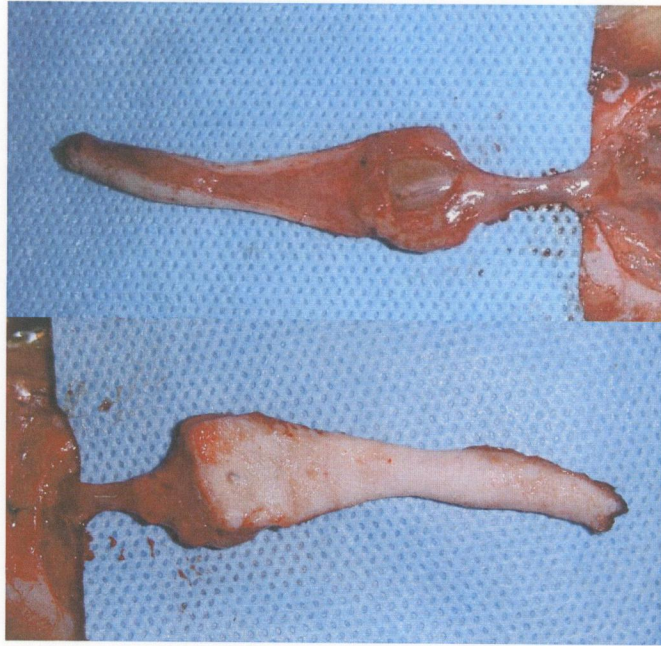
Sıçanlar aynı anestezi ajanla ve dozla uyutulduktan sonra tüm karın cildi tüy dökücü kremle temizlendi. Karın ön duvarında başlangıcı inguinal çizgiye paralel 1,5 x 5 cm'lik ada flepleri planlandı. DG-I ,DG-II ve KG-I'de implantların flebi ortalamalarına ve proksimal kısmına yerleşmelerine dikkat edildi(Şekil 3.7). KG-II'de pedikül yeri 9x6,5 mm'lik silikon tabaka ve ilk aşamada atılan tesbit sütürleri yardımı ile belirlendi ve pedikülün cilt flebini ortalaması sağlandı(Bkz. Şekil 3.7).

Cerrahi saha hazırlandıktan sonra önce proksimal kesi yapıldı. Arka bacağı doğru bu insizyona dik 3-5 mm'lik bir kesi daha yapılarak pedikülün flepleri ortaladığı kesinleştirildi.

Flebin kaldırılması esnasında DG-I ve DG-II'de cilt adası ve implantların birbirlerinden ayrılmasını önlemek için implantların ortaya çıkan proksimal kenarları 6/0 propilenle cilde tespit edildi. Her iki yan ve distal kesiler yapılarak flepler distalden proksimale doğru pannikulus karnosus fleplere dahil edilerek kaldırıldı. Flebin hasarlanmasını önlemek için silikon tabaka önce flebe dahil edildi, daha sonra çevresindeki kapsül insize edilerek çıkarıldı. Pedikül femoral arter ven demetine kadar diseke edildi. DG-I ve DG-II flepleri ada haline getirildi(Şekil 3.8 ve 3.9). Altlarına 1,5x5 cm'lik naylon bariyer döşenerek 5/0 propilenle tekrar yerlerine suture edildi (Şekil 3.10).



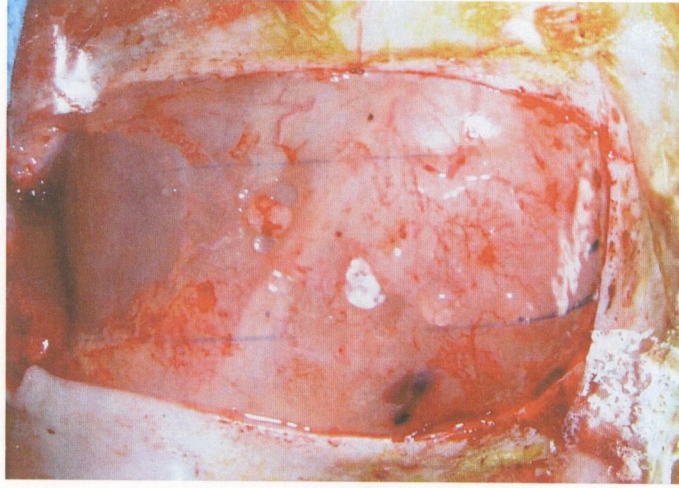
Şekil 3.7. A. DG-I ve ya DG-II gruplarında 1,5x 5 cm'lik flebin ve ya KG-I'de kompozit greftin planlanması B. KG-2 grubunda 1,5x 5 cm'lik flebin planlanması.



Şekil 3.8. DG-I 'de ada haline getirilmiş kompozit flep. Safen arter –ven demeti YDPP blok ortasında izlenmektedir.



Şekil 3. 9. DG-II'de ada haline getirilmiş flep. YDPP implantın alt yüzü yumuşak doku ile örtülmüştür.



Şekil 3.10. Tüm gruplarda zeminden beslenmeyi önlemek amacıyla fleplerin ve ya kompozit greftlerin altına konulan naylon bariyer.

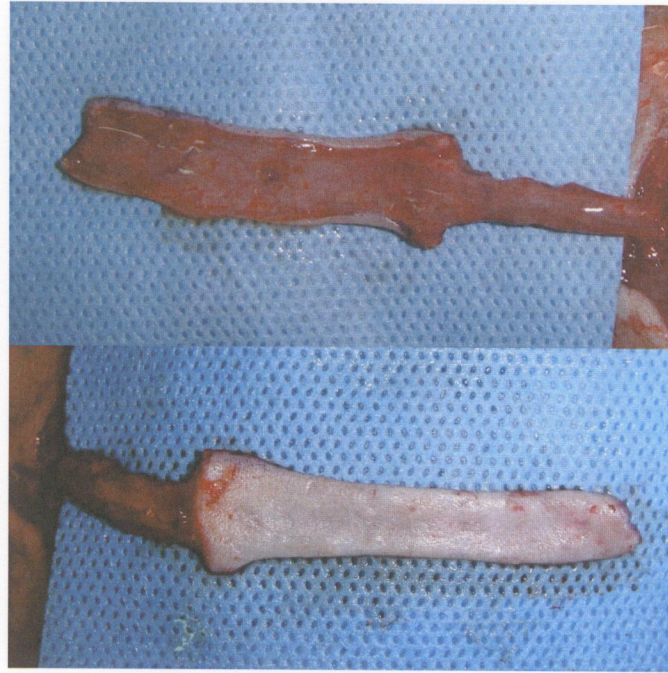
KG-I'de YDPP implant ve üzerindeki 1,5x5 cm'lik cilt adası kaldırıldıktan sonra altına naylon bariyer konarak serbest greft şeklinde yerine iade edildi(Şekil 3.11).



Şekil 3.11. KG-I'de serbest greft haline getirilmiş YDPP implant ve 1,5 x 5 cm boyutlarındaki cilt adası

KG-II'de flepler distalden proksimale doğru pannikulus karnosus ve silikon tabaka dahil olacak şekilde kaldırıldı. Daha sonra silikon tabaka kapsülünden ayrılarak çıkarıldı. Pedikül aynı şekilde femoral damarlara kadar diseke edilerek fasyokutan ada flebi ortaya kondu(Şekil 3.12). Fleplerin altına naylon bariyer konarak flepler yerlerine dikildi.

Sıçanlar ayıldıktan sonra fleplerde oluşacak değişiklikleri gözlemek için tekrar kafeslerine kondu.



Şekil 3.12. KG-II'de 1,5 x 5 cm boyutlarında ada haline getirilmiş flep

3.3. Ölçüm ve değerlendirmeler

İkinci aşamadan 1 hafta sonra sıçanlar tekrar 30 mg/kg Sodyum tiopental ile uyutularak planlanan incelemeler yapıldı.

3.3.1. Flep yüzey alanı ölçümleri ve istatistiksel değerlendirme

Fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanları asetat kağıdına çizildi. Kopyaları milimetrik kağıda aktarılarak yaşayan ve nekrotik alanlar planimetrik yöntemle ölçüldü. Yaşayan alanın toplam flep alanına (yaşayan + nekroza giden) oranı yüzde cinsinden hesaplandı.

KG-I'de tüme yakın nekroz görüldüğünden değerlendirme dışında bırakıldı. Ortaya çıkan verilerin istatistiksel analizi SPSS v.12.0 programında tek yönlü

varyans analizi (*one way ANOVA*) testi kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım uygunluğu için $\text{ArcSin}\sqrt{x}$ dönüşümü kullanıldı.

Makroskopik değerlendirme ve yüzey alanı ölçümleri sonrası her gruptan ikişer sıçan histolojik inceleme, KG-I hariç diğer gruplardan ikişer sıçan mikroanjiyografi ve DG-I ve DG-II'den birer sıçan da elektron mikroskopi çalışması için ayrıldı. Yüksek doz tiopental (200 mg/kg, i.p) uygulanarak diğer sıçanların yaşamlarına son verildi.

3.3.2. Histolojik değerlendirme

DG-I, DG-II ve KG-II'deki fleplerin ve KG-I'deki kompozit greftin çevresindeki sütürler alındı, flepler tekrar ada haline getirildi. Fleplerin pediküllerindeki pulsasyon görüldü. Pediküller 4/0 ipek ile bağlanarak kesildi. % 10 formaldehit solüsyonuna konarak rutin histolojik takibe alındı. Kesitler alınarak hematoksilin+eosin (H+E) ile boyandı. Işık mikroskobunda incelendi. KG-I'deki cilt adası ve implant kompleksine de aynı işlemler uygulandı. Yüksek doz tiopental (200 mg/kg, i.p) uygulanarak sıçanların yaşamlarına son verildi.

3.3.3. Mikroanjiyografi

Sodyum tiopental dozu 50 mg/kg düzeyine çıkarılarak anestezi derinleştirildi. DG-I, DG-II ve KG- II flepleri kaldırıldı. Orta hat kesisi ile batin açıldı. Batin içeriği dışarı çıkarılarak abdominal aorta ve vena cava inferior'a ulaşıldı. Abdominal aorta çevre dokulardan serbestleştirildi. 24 gauge kanül ile damara girildi. 150 cc, 37° C heparinli serum fizyolojik ile damar içi yıkandı. Verilen sıvının venden gelerek alt ekstremitelerdeki ve fleplerdeki damarsal ağrı temizlemesi sağlandı. 50 cc % 5 jelatin eriyiği, 50 cc 1:1 oranında serum fizyolojik ile sulandırılmış % 20'lik baryum sülfat (E.Z.HD,E-Z-E-M Inc. New York, Amerika Birleşik Devletleri) karışımı intraarteryel kanülden verildi. Flep içindeki damarsal ağrı dolduğu ve karışımın venden geri geldiği görülünce işlem sonlandırıldı. Pedikül bağlanarak kesildi. Fleplerin nekrotik kısımları debride edildi. Flepler +4° C'de buzdolabında 16-18 saat saklandıktan sonra; mamografi cihazında (Siemens Mammomat 3000, Almanya) 25 kV, 5mA dozunda düz grafilere çekildi.

3.3.4. Elektron mikroskopi çalışması

DG-I ve DG-II'den birer sıçana ait YDPP implantlar pedikül ve ciltten ayrılarak *scanning* elektron mikroskopi (SEM) çalışması için %3 glüteraldehit solüsyonundan sonra rutin takibe alındı ve CO₂ ile kurutulduktan sonra altın-

palladium ile kaplandı. Materyal daha sonra *Scanning* elektron mikroskopunda (Jeol 5600, Jeol Inc, Tokyo, Japonya) görüntülendi.

4. BULGULAR

4.1. Komplikasyonlar

DG-I'den bir sıçan yara yeri enfeksiyonu nedeni ile birinci aşamada ,DG-I ve KG-II'den birer sıçan fleplerini yemeleri nedeni ile ikinci aşamada çalışmadan çıkarıldı. DG-I ve KG-II'den birer sıçan ; DG-II ve KG-I'den ikişer sıçan ilk aşamadan sonraki sekiz haftalık bekleme süresi esnasında sebebi belirlenemeyen nedenlerden dolayı öldükleri için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmadan çıkarılan tüm hayvanlar yenileri ile değiştirildi.

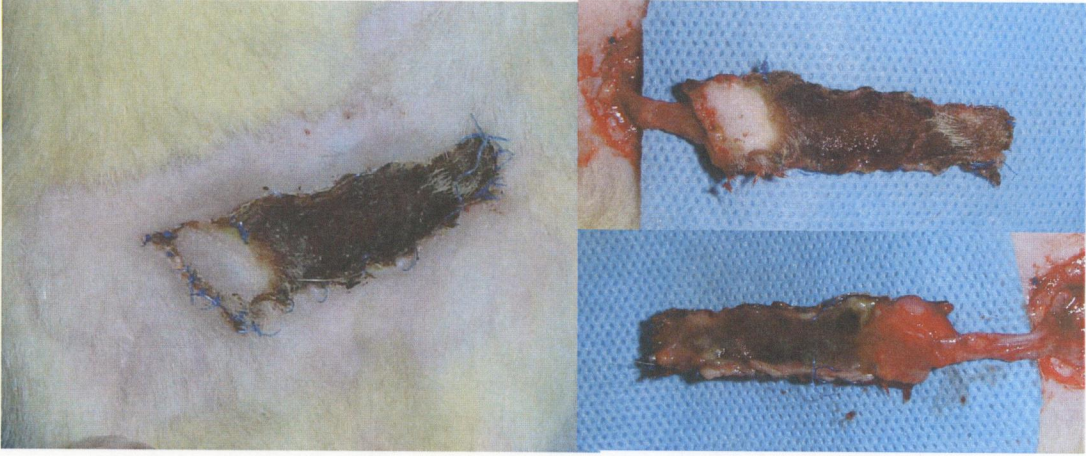
4.2. Makroskopik bulgular

Pilot çalışmalar sırasında flepler kaldırılırken DG-I , DG-II ve KG-I'deki implantların cilde gevşek bir bağ dokusu ile bağlı olduğu görüldü. Ciltle implantın ayrılmasını önlemek için implant, 6/0 propilenle çevresindeki dokular aracılığıyla cilde daha sıkı tespit edildi. Böylece flebin ayrılması ile ortaya çıkacak cilt nekrozu önlenmiş oldu.

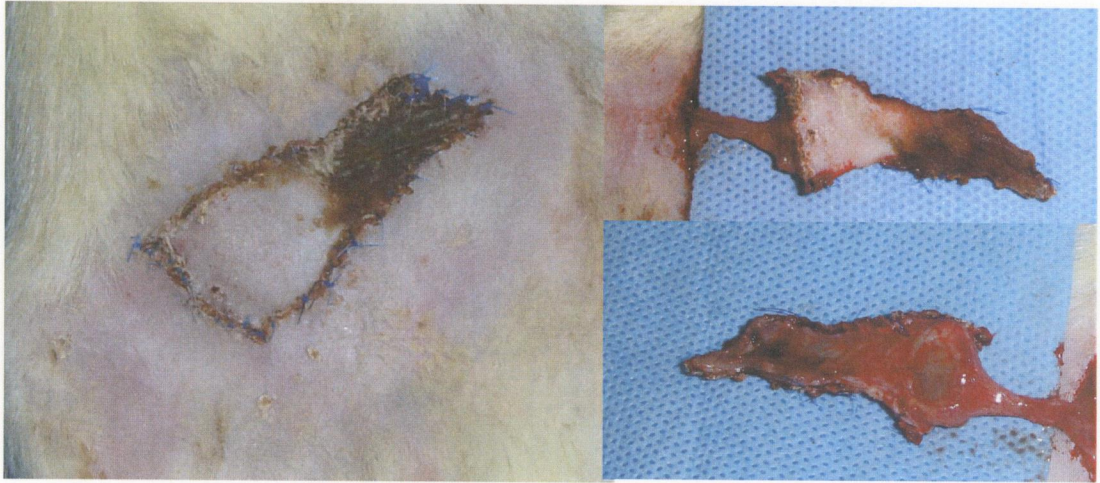
DG-I,DG-II VE KG-II'de flepler kaldırılıp pedikül diseksiyonu yapıldıktan sonra pedikülde çıplak gözle fark edilebilen pulsasyon saptandı. DG-I'de implant yüzeyine , KG-II'de cilde pedikülün adapte olduğu gözlemlendi. DG-II'de oluşturulan flebe zarar vermemek için pedikülün durumu incelenemedi. KG-I'de de cildin implanta adaptasyonu tamdı. Pediküllerin ya da implantların altına konan silikon tabakanın çevresinde fibrotik bir kapsül olduğu gözlemlendi.

DG-I,DG-II VE KG-II'de kaldırılan fleplerde venöz konjesyon meydana geldi. Venöz konjesyon vasküler taşıyıcıya yakın yerlerde (proksimalde) 24-48 saat içinde azalırken, pedikülün beslediği alanlar dışında yer yer dolaşım bozuklukları ortaya çıktı. Dolaşım bozuklukları 3-5 gün içinde sağlam doku ile nekrozun birbirlerinden ayrılabilirdiği demarkasyon hattını oluşturdu. Aynı süre içinde KG-I'de de tamama yakın nekroz gelişti. Yara kontraksiyonu ve demarkasyon hattının stabilleşmesi için yedinci güne kadar beklendi. Daha sonra ölçüm ve değerlendirmeler yapıldı. DG-I,DG-II ve KG-II'de fleplerde ve KG-I'de serbest kompozit greftte oluşan yaşayan ve nekrotik alanlar Şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'de gösterilmiştir.

DG-I'e ait iki flep dışında yaşayan cilt adaları implantın tüm yüzeyini örtüyordu. Sözü edilen iki flepte ise sağlam cilt adası implantların yüzeylerinin bir kısmını kaplıyordu.



Şekil 4.1. DG-I'de kaldırılan flebin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının gösterilmesi.



Şekil 4.2. DG-II'de kaldırılan flebin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının gösterilmesi.



Şekil 4.3. KG-I'de YDPP ve cilt ile hazırlanan tamama yakını nekroza giden kompozit greft.



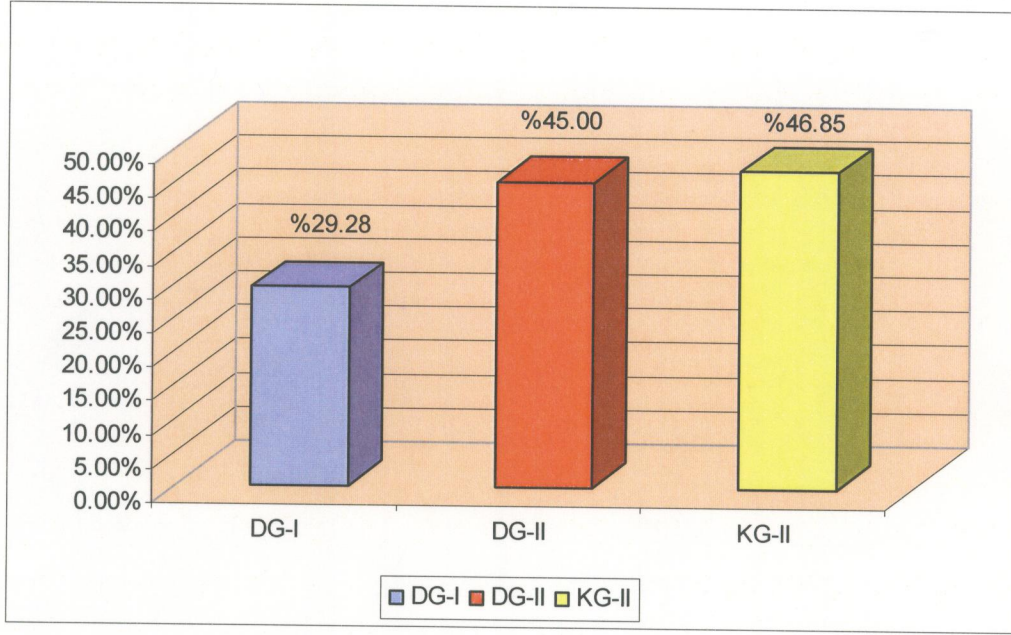
Şekil 4.4. KG-II'de kaldırılan flebin yaşayan ve nekroza giden alanlarının gösterilmesi.

4.3.Yüzey alanı ölçümleri ve istatistiksel değerlendirme

DG-I'de yaşayan alanın toplam flep alanına oranı $29,28 \pm 3,47$ iken, DG-II'de $45,00 \pm 4,48$ ve KG-II'de $46,85 \pm 4,03$ idi. Flep yaşayan alanında; DG-II ve KG-II'de DG-I'e göre önemli düzeyde bir artış saptandı ($F_{2,27} = 5,95$, $p < 0.01$). DG-II ve KG-II arasında fark bulunamadı ($F_{2,27} = 5,95$, $p = 0.01$). Gruplara göre flep yaşayan alanları Tablo 4.1'de ve Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Gruplara göre flep yaşayan alanlarının karşılaştırılması.

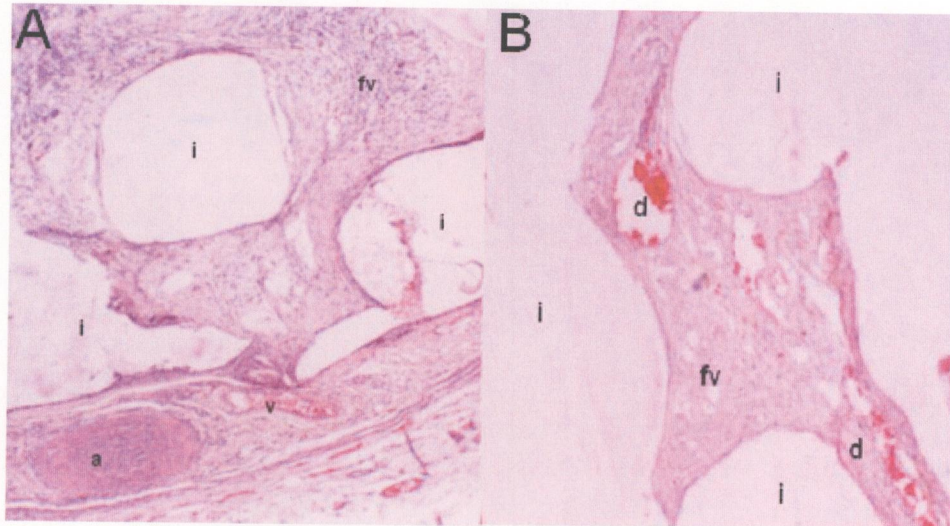
siçan no.	DG-I	DG-II	KG-II
1	%30.11	%36.26	%37.12
2	%18.04	%47.93	%44.47
3	%49.80	%42.16	%36.94
4	%21.47	%44.08	%33.93
5	%42.61	%52.45	%66.83
6	%26.60	%20.85	%38.16
7	%33.73	%42.95	%40.58
8	%15.80	%34.33	%69.46
9	%33.84	%54.41	%45.64
10	%20.82	%74.56	%55.36
ortalama	%29.28	%45.00	%46.85



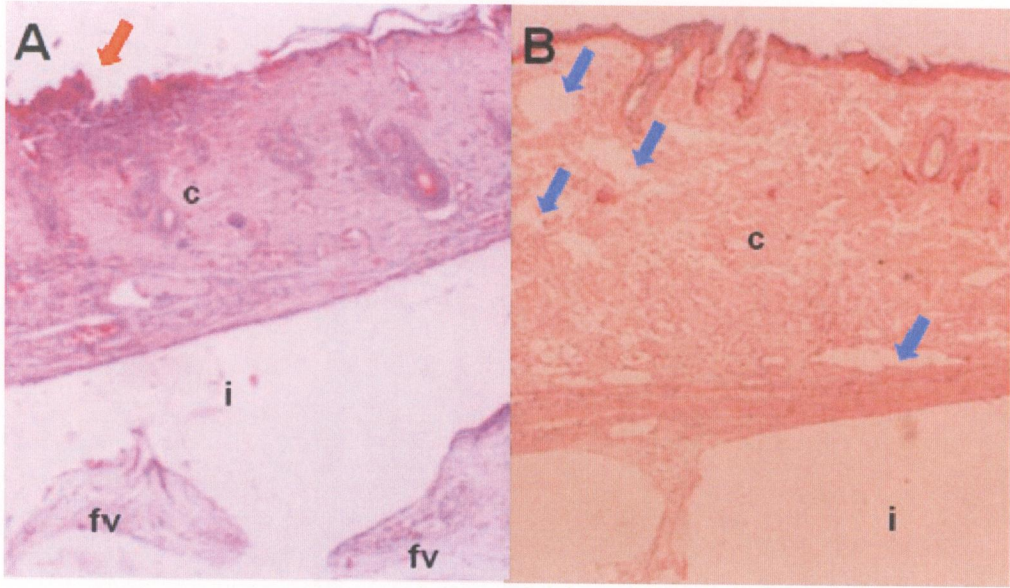
Şekil 4.5. Gruplara göre ortalama flep yaşayan alanlarının gösterilmesi.

4.4. Histolojik değerlendirme

DG-I'de YDPP implantın porları arası fibrovasküler doku ile kaplıydı. Safen arter ve venin lümenleri açıktı. Yaygın bir yangısal yanıt yoktu. Bağ dokusu içinde damar yapıları gözlemlendi(Şekil4.6). Küçük erozyon alanları dışında epitel bütünlüğü bozulmamıştı. Ciltaltı dokuda ödemli alanlar mevcuttu(Şekil 4.7).

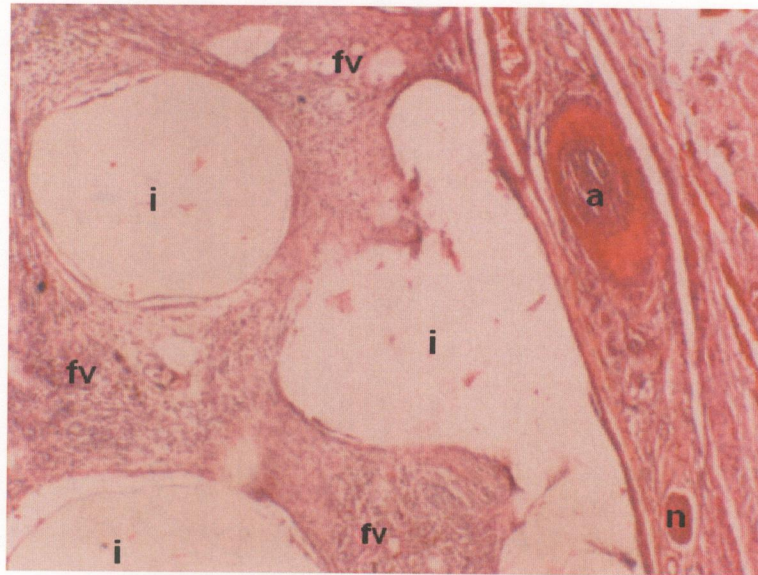


Şekil 4.6.A. DG-I'de YDPP implantın porları arasına fibrovasküler doku göçü (H+E ,X20). B. DG-I'de porlar arası bağ dokusu içindeki damarlar (H+E ,X20). i: YDPP implant, fv : fibrovasküler doku, a: safen arter,v: safen ven, d: damar.

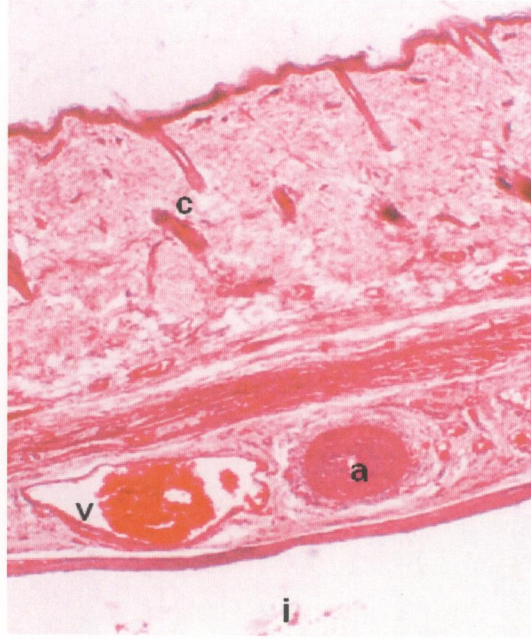


Şekil 4.7. A. DG-I'de epitel erozyonu(kırmızı ok) (H+E. X4). B. DG-I'de cilt altında ödemli alanlar(mavi oklar) (H+E. X 10). c: cilt.

DG-II'de de YDPP implant porları arasına fibrovasküler doku göçü saptandı. Kesitlerde safen arter ve venin yanında femoral sinire ait nöral yapılar da görüldü(Şekil 4.8). Ciltte epitel bütünlüğü korunmuştu. Safen arter ve ven, ciltle YDPP implant arasında kalmalarına rağmen lümenleri açıktı(Şekil 4.9).

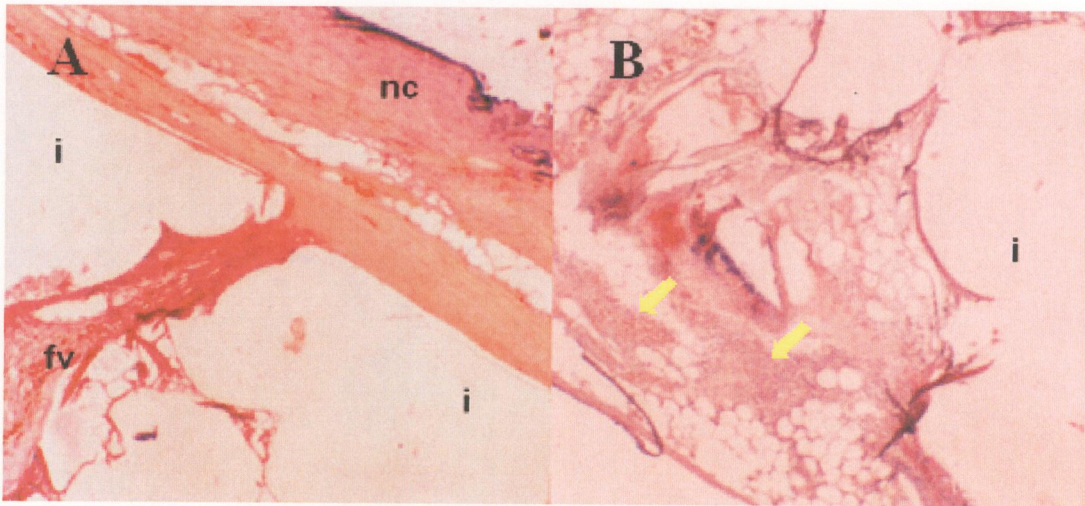


Şekil 4.8. DG-II' de YDPP implant içine fibrovasküler doku göçü(H+E X 20) . n: femoral sinire ait nöral yapılar.



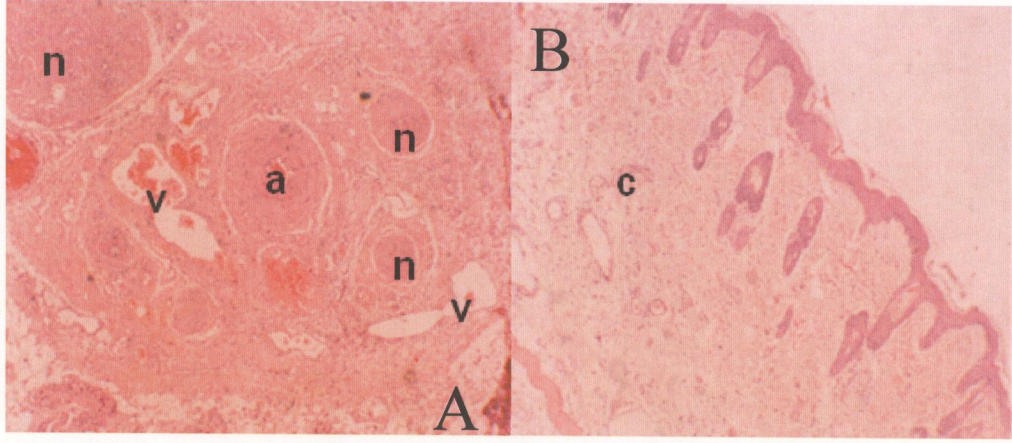
Şekil 4.9 . DG-II'de cilt ile implant arasında yer alan safen arter- ven pedikülü (H+E. X 4).

KG-I'de YDPP implant üzerindeki ciltte yaygın dejenerasyon, ayrışma ve nekroz saptandı. Aynı değişiklikler porlar arası fibrovasküler dokuda da mevcuttu. İmplant çevresinde yoğun yangısal hücre kümeleri izlendi(Şekil 4.10).



Şekil 4.10. A. KG-I'de YDPP implant üzerindeki ciltte ve porlar arasındaki fibrovasküler dokuda dejenerasyon ve nekroz(H+E,X10). B. İmplant çevresinde kümelenen yoğun inflamatuvar hücreler (sarı oklar) (H+E. X,10). Nc: nekrotik cilt.

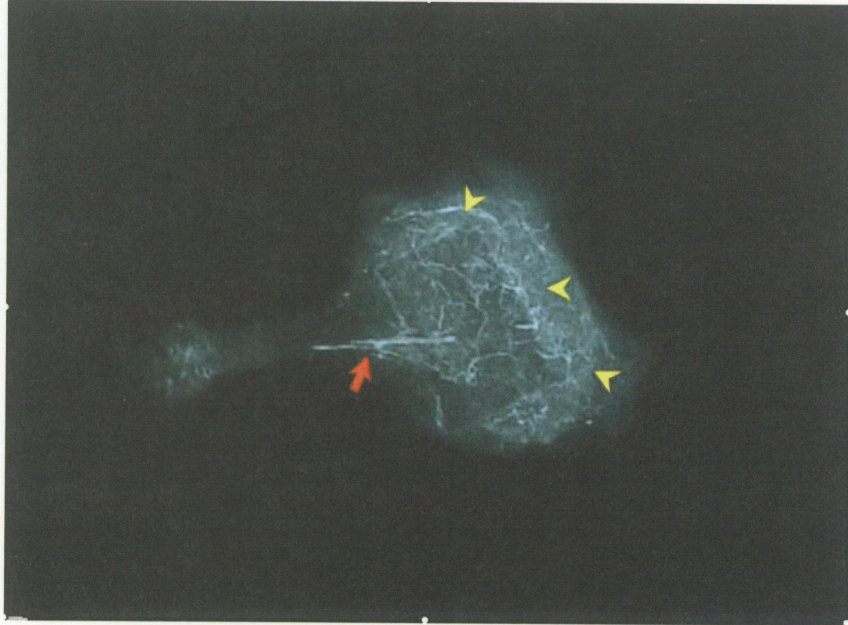
KG-II'de safen arter – ven ile femoral sinire ait yapıların diğer gruplara göre daha iyi korunduğu gözlemlendi. Pedikülün beslediği cilt adasına ait epitelin bütünlüğü korunmuştu . Epitelde ödem ve dejenerasyon yoktu(Şekil 4.11).



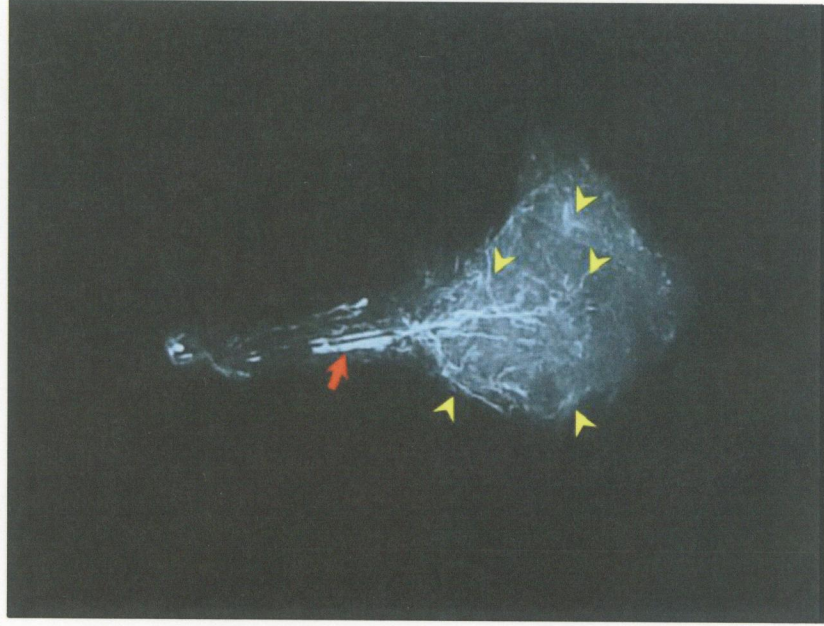
Şekil 4.11. A. KG-II’de safen arter –ven ve femoral sinire ait yapıların birlikte gösterilmesi (H+E,X10) . B. KG-II ‘de pedikül üzerindeki sağlam cilde ait kesit (H+E, X4).

4.5. Mikroanjiyografi

Çekilen mikroanjiyografilerde her üç grupta da pedikülün açık olduğu ancak birbirlerinden farklı damarlanma özellikleri olduğu görüldü. Damarlanma DG-I’de çevrede yoğundu(Şekil 4.12). DG-II’de pedikülden dallanan damarlar perifere doğru yayılım gösteriyordu(Şekil 4.13). KG-II’de pedikül etrafında yoğun olan damarsal ağ çevreye doğru azalıyordu(Şekil 4.14).



Şekil 4.12. DG-I’de Çevrede yoğunlaşan damarsal ağ. Pedikül kırmızı okla, çevredeki damarsal yapılar sarı oklarla gösterilmiştir.



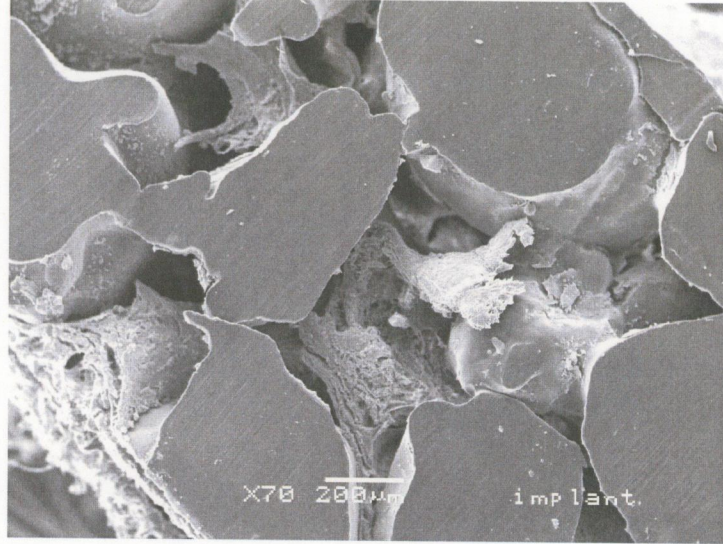
Şekil 4.13. DG-II'de pedikül etrafında yoğunlaşan damarlanmanın yanında çevre dokuda da damarlanma görülmektedir. Pedikül kırmızı okla, damarlanma odakları sarı oklarla gösterilmiştir.



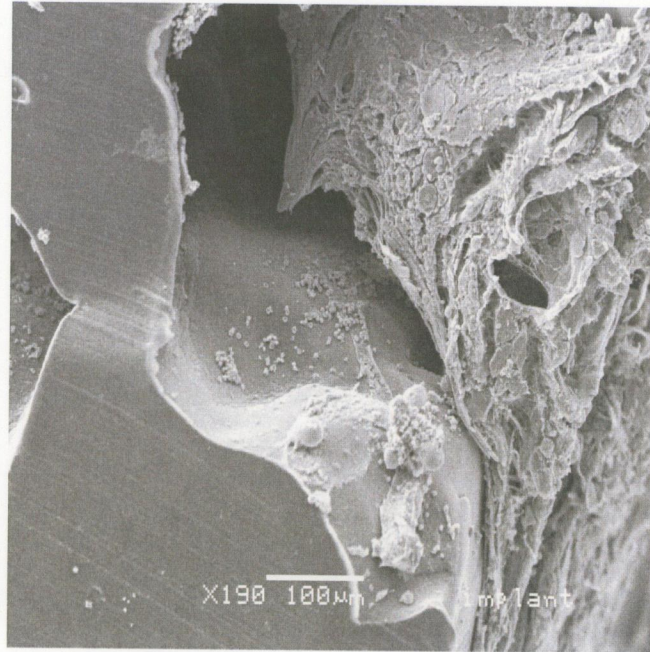
Şekil 4.14. KG-II'de pedikül etrafında yoğun damarlanmanın çevrede azaldığı görülmektedir. Pedikül kırmızı okla, damarlanma odakları sarı oklarla gösterilmiştir.

4.5. Elektron mikroskopi çalışması

DG-I VE DG-II'den birer sıçanda yapılan *Scanning* elektron mikroskopi (SEM) çalışmasında YDPP implantın porları arasının fibrovasküler dokuyla yoğun olarak kaplandığı implant porları yüzeyine yer yer hücrelerin ve dokuların yapıştığı gözlemlendi (Şekil 4.15 ve 4.16).



Şekil 4.15. Scanning elektron mikroskopi (SEM) çalışmasında YDPP implantın porları arasına fibrovasküler dokunun girdiğinin gösterilmesi (SEM,X70).



Şekil 4.16. Scanning elektron mikroskopi (SEM) çalışmasında YDPP implantın porları üzerine hücrelerin ve fibrovasküler dokunun yapıştığı gösterilmesi (SEM,X190)

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İmplant materyalleri otojen greftlerin sınırlılıkları nedeniyle daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Doku uyumu nedeniyle – içlerine fibrovasküler doku büyümesi olduğu için – porlu materyaller tercih edilmektedir. Ancak porlu implantlar vaskülarize olmadan önce erken dönemde enfeksiyona yatkındırlar(51). Bu risk dolaşımı kötü bir yatağa yerleştirilirse daha da artar. Bu sorunun çözümü implantın vaskülarize edilmesidir. İmplantın kanlanması bir vasküler taşıyıcı ile sağlandıktan sonra, aynı taşıyıcı ile istenen bölgeye aktarılabilir.

Bu çalışma öncülleri gibi “biyokompozit” bir doku oluşturarak zor defektlerin rekonstrüksiyonunda deneysel bir yöntem ortaya koymaktadır. Kompozit bir doku oluşturulurken hedef dokular olan cildin ve YDPP implantın, taşıyıcı olan vasküler pedikülün birbirlerine göre konumu belirlenerek; prefabrike edilen flebin canlılığının en üst düzeyde tutulması amaçlanmaktadır. Önceki çalışmaların bir kısmında vaskülarize edilen implantların üzeri greftlenerek kompozit yapılar oluşturulmuştur. Diğer deneysel modellerde implantlar ,bir cilt flebi altına basitçe yerleştirilerek -prelaminasyon yöntemi(72)- vaskülarizasyonlarını takiben aktarılmışlardır. Bu çalışmada hem implant hem cilt hedef doku olarak aynı anda vaskülarize edilmiştir. Böylece her iki yapıyı da içeren bir kompozit flep prefabrikasyonu modeli oluşturulmuştur.

Abbase ve ark.(78)’in bildirdiğine göre Walton ve ark. porlu materyallerin (PTFE ve ePTFE) vasküler yapılar ile birleştirilebileceğini göstermişlerdir. Ancak aynı yazar ve ark., 1990 yılında bu yöntemle hazırlanan yapılarda alloplastik materyallerin basıyı takiben açığa çıkabileceklerine işaret etmektedirler. Sebebin biyomateryalin konak doku tarafından yabancı cisim olarak görülmesi olduğu düşünülmektedir.

Bernard ve Picha(4), korallin HA blokları pannikulus karnosus altına gömerek bir hafta bekleme süresi sonunda üzerindeki cilt ile birlikte epigastrik arter pediküllü bileşik flep şeklinde aktarmışlardır. Oluşturulan yapı “biyokompozit flep ” olarak adlandırılmıştır. Kranyum üzerine *onlay graft* olarak konan vaskülarize HA kemikle yoğun fibröz bağlantılar yapmasına rağmen, HA içine kemik büyümesi saptanmamıştır. Vaskülarize edilmeden kranyum üzerine konan HA bloklarda ise kemik büyümesi görülmüştür. Yazarlara göre implant içine fibrovasküler büyüme kemik büyümesini önlemektedir. Bu nedenle HA implantlar skalp altında bir miktar hareketlidir. HA blokların FGF-2 ile muamele edildiği bir çalışmada vaskülarize

implantın porları içinde osteoid depozisyon görülmüştür(171). Bernard ve Picha(4) tarafından oluşturulan “biyokompozit flep” içine kemik büyümesi olmasa da fiksasyon teknikleri ile tespit edilebilir ve ya yük binmeyen kemik bölgelerinde kullanılabilir. Ayrıca enfeksiyonlara da dirençlidir ve otojen kemik ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır .

Horl ve ark.(5), YDPP ve PTFE implantları epigastrik arterin beslediği adipofasyal bir zarf içine sararak iki, dört ve altı haftalık sürelerle prefabrike etmişlerdir. Bu çalışmaya göre porlu materyaller altıncı haftada tamamen vaskülarize olmuşlardır. İmplantların çevresinde 1-3 sıra fibröz hücre kümeleri görülse de belirgin bir kapsül oluşumu yoktur. YDPP’ye karşı zayıf bir yabancı cisim reaksiyonu gelişirken PTFE bloklara daha güçlü bir hücresel yanıt gelişmiştir. Bu yanıt materyalin iç kısmında dışına göre daha belirgindir. Aynı yazarlar mekanik özelliklerinden dolayı 1992 ve 1994 yıllarında yürüttükleri çalışmalarda PTFE’yi seçmişlerdir(5,6). İmplant daha önce tarif edildiği gibi prefabrike edilmiştir. Altı haftalık bekleme süresi sonrasında PTFE blokların vaskülarize olarak greftlenmesi ve mikrocerrahi aktarımı mümkün olmuştur. Ancak implantlar vaskülarizasyon için fasyal doku ile sarılırsa ince ayrıntılar kaybolabilmektedir. Üstelik implant materyallerinin fasyaya sarılması sonrası bekleme ihtiyacı yoktur. Üzeri greftlenerek tek aşamalı kulak rekonstrüksiyonları yapılabilmektedir (26).

İmplant materyalleri arteryovenöz taşıyıcı ile prefabrike edilirlse yüzey ayrıntıları daha belirgin organ rekonstrüksiyonları yapılabilir. 1993 yılında Walton ve Brown(8), ePTFE’yi silikon tabakalar arasında izole ederek tavşan kulak damarları ile vasküler indüksiyon yöntemiyle prefabrike etmişlerdir. Altı hafta bekleme süresi sonunda arter bağlanmış ve dolaşım olduğu görülünce yedinci haftada da ven bağlanarak flep kaldırılmıştır. Kaldırılan fleplerde histolojik olarak ePTFE içine hücresel büyüme olmasa da implant yüzeyindeki hücresel yanıt fibröz tiptedir ve minimal yangısal hücre yanıtı mevcuttur. Hazırlanan ePTFE blokların yüzeyine konan cilt greftleri ortalama %85 oranında tutmuştur. Tamamen greft tutan iki ePTFE implant mikrocerrahi olarak aktarılmıştır. Bir tanesi pedikül katlanması nedeni ile nekroza gitse de, diğeri aktarıldığı sahada canlılığını korumuş ve üzerinde kıl folikülleri büyümeye başlamıştır. Ancak disk şeklinde olan implant geç dönemde yuvarlak bir şekil alarak deforme olmuştur.

Daha sonraki çalışmalarda PTFE’ye olan ilgi azalmış, çalışmalar YDPP implant üzerine yoğunlaşmıştır. Steinhart ve ark.(9), YDPP ve titanyum implantları

sıçanların epigastik bölgelerine subdermal olarak yerleştirmişler ve 2-6 hafta arasında değişen bekleme süreleri sonunda epigastrik-femoral pedikül üzerinde cilt ve implantı içeren kompozit bir doku şeklinde kaldırmışlardır. İmplant boyutlarında olan cilt adalarının YDPP ile hazırlanan fleplerde %50'si, titanyum implant yerleştirilenlerde %83'ü canlı kalmıştır. Yazarlara göre titanyum implantların delikleri nedeni ile flep beslenmesi YDPP implantlara göre daha iyi sağlanmıştır. Ancak klinikte dev titanyum implantlarla yapılan burun rekonstrüksiyonlarında ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir(172).

YDPP ile organ rekonstrüksiyonlarında yapılan işlem implantın temporal fasyaya sarılarak greftlenmesidir (26). Ancak fasya; kulak, burun gibi organlardaki ince ayrıntılar için kalın bir örtüdür. Bunun yanında vaskülarize olmadan önce YDPP implantlarda açığa çıkma ve enfeksiyon riski artmaktadır. İmplantın yeterli vaskülarizasyonu sağlanırsa implant bir cilt grefti ile kaplanabilir ve ince ayrıntılı rekonstrüksiyonlar elde edilebilir. Can ve ark.(10,11) YDPP implantı *flow through* yüzeysel epigastrik arter ve ven ile vaskülarize ederek altı hafta sonra implant yüzeyinin ciltle greftlenebileceğini göstermişlerdir. İmplant vasküler indüksiyonla prefabrike edildikten sonra pediküllü ve ya serbest doku olarak aktarılabilir.

Serbest doku aktarımlarında, flepler bir süre iskemiye maruz kalırlar. Bir çalışmada YDPP implant sekiz hafta prefabrike edildikten sonra pedikülü üzerinden kaldırılmış ve otuz dakika klemlenerek iskemi oluşturulmuştur(13). Bu yöntem mikrocerrahi çalışmalarında ortotopik aktarım olarak tanımlanmaktadır. Vaskülarize YDPP implantın bu işlemde sonra da greft tutabileceği gösterilmiştir. Ancak geçici iskeminin implant üzerinde neden olduğu değişiklikler ve iskemik hasar oluşması için gereken süre vb. konular çalışma kapsamında araştırılmamıştır.

YDPP implantlar venöz sistem aracılığı ile de vaskülarize edilmiştir. Karataş ve ark.(12), prefabrike arteryalize venöz fleplerin altına otojen doku (kıkırdak) ve YDPP implant yerleştirmişler ve dört hafta sonunda her ikisinin de vaskülarize olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada YDPP vasküler taşıyıcı ile doğrudan temas etmemektedir. Hazırlanan fleplerin ortasına yerleştirilmiştir ve flebe göre oldukça küçük boyutlardadır. Bu açıdan bakılırsa çalışma, YDPP'nin vasküler indüksiyonla prefabrikasyonu olarak değil, alloplastik materyallerin venöz sistemle beslenen bir flep örtüsü altında vaskülarize olabileceğini gösteren bir çalışma olarak ele alınmalıdır.

YDPP implantla flep prefabrikasyonları üzerine yapılan son çalışmada implant vaskülarizasyonu sonrası en uygun greftleme zamanı araştırılmaktadır(14). Sonuç önceki çalışmaları destekler nitelikte olup; altıncı haftada greftlenen implantların sekizinci haftada (greftlendikten iki hafta sonra) greft tutma oranının %95'e ulaştığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada prefabrike edilen aksiyel pediküllü YDPP flepler ilk kez klinik uygulamada kullanılmıştır. Bu yöntemle yedi hastada üç aşamada kulak, burun ve sert damaktaki defektlerin rekonstrüksiyonu yapılmıştır. Birinci aşamada diseke edilerek distalinden bağlanan bir vasküler pedikül önceden şekil verilen YDPP implantın iki tabakası arasına yerleştirilmiştir. Üç ay bekleme süresi sonunda greftlenerek iki hafta sonra defektin olduğu alıcı sahaya aktarılmıştır. Yazarlar 2-12 aylık takiplerinde belirgin bir şekil bozukluğu ya da açığa çıkma görülmediğini ancak takiplerinin devam ettiğini bildirmektedirler.

Cildin ve implantın beraber hazırlandığı deneysel modeller mevcut olmakla birlikte, bu çalışmalar bir vasküler bölgeye porlu materyallerin yerleştirilmesinden ya da implant vaskülarize olduktan sonra greftlenmesinden ibarettir. Cilt adasının ve implantın eş zamanlı vaskülarize edildiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmada cilt ve implant beraber prefabrike edilmiş, ayrıca pedikülün cilde ve implanta göre konumu da belirlenmiştir. Safen arter ve ven diseke edildikten sonra hedef dokuları olan cilde ve YDPP bloklara tespit edilmiştir. Bu işlem iki şekilde yapılmıştır. DG-I'de vasküler taşıyıcı en alta yerleştirilerek cilt-implant – safen arter ven şeklinde kompozit flep hazırlanmıştır. DG-II'de ise vasküler taşıyıcı cilt ile implant arasına yerleştirilmiştir. Bu düzende cilt ve implant aynı pedikülden ayrı ayrı vaskülarize olmaktadır. DG-I; cildin YDPP bloktan çıkan vasküler bağlantılar ile beslendiği hipotezi ile hazırlansa da , yapılan deney sonucunda implantın bu yerleştirmede cildin beslenmesine destekten ziyade engel olduğu anlaşılmıştır. Cildin beslenmesinin implant çevresindeki yumuşak dokudan çıkan ince vasküler bağlantılar ile olduğu düşünülmektedir. Bu durum Steinhart ve ark. (9)'ın çalışmasında YDPP yerleştirilen flepte delikli titanyumla hazırlanan flebe göre ciltte daha fazla nekroz görülmesini açıklar. Ancak Bernard ve Picha(4)'nın çalışmasında korallin HA bloklarla hazırlanan kompozit flepte ciltte nekroz görülmemesi epigastrik arterin üstünde kalmasına ve ya HA'nın çok hızlı vaskülarize olarak ciltle implant arasında cildi besleyebilecek kapiller bağlantılar kurmasına bağlı olabilir. Cerrahi teknikte pedikülün konumu hakkında net bilgi verilmediği için vaskülarizasyon mekanizması anlaşılamamaktadır.

Bu çalışmada DG-I'de cildin vaskülarizasyonu dolaylı olduğu için flep canlı alanı DG-II ve KG-II'ye oranla daha küçüktür. DG-II ve KG-II'de ise flep canlı alan oranlarının birbirine yakın çıkması, vasküler taşıyıcının cildi doğrudan beslediği modelin daha güvenilir bir seçenek olduğunu göstermektedir. Yine de DG-I'de iki flepte implant üzerindeki ciltte parsiyel nekroz dışında YDPP implantların üzeri sağlam ciltle örtülmektedir. Bu durumda YDPP implantlı kompozit flepler, DG-II'de daha güvenilir ve büyük cilt adası ile flep kaldırılabilceği göz önüne alınması koşuluyla her iki şekilde de hazırlanabilir.

Hazırlanan kompozit fleplerde vasküler taşıyıcı dışındaki nedenlere bağlı neovaskülarizasyonu önlemek için birinci aşamada cilt flepleri kaldırılmamış, pedikül ve implantı yerleştirmek için yapılan subkutan diseksiyon dışında geciktirme işleminden kaçınılmıştır. Kostakoğlu ve ark.(93)'ın önerdiği şekilde sadece vasküler taşıyıcının -ve implantın- yerleştirileceği yer diseke edilmiştir. Daha güvenli flepler elde etmek için çevre cildi insize edilebilir, *random* flep şeklinde kaldırılabilir ve flep geciktirmeleri yapılabilir.

YDPP implantın vaskülarizasyonu için altı haftalık süre yeterli olmasına rağmen arteryovenöz pedikülle hazırlanan fleplerde cildin neovaskülarizasyonunun tüm katlarında sağlanması için gereken sürenin en az sekiz hafta olması gerektiği önceki çalışmalarda bildirilmiştir(93,94,123). Bu sebeple iki aşama arasında sekiz hafta beklenmiştir.

Bu çalışmada hazırlanan cilt flepleri geniş alanlı olarak kaldırılmış, uç kısımda nekroz varlığı arzulanmıştır. Çünkü deneysel fleplerin yaşayabilir alanının pedikülden beslendiği beslenme bozukluğunun görüldüğü uç kısmının varlığı ile ispatlanabilir.

Pilot çalışmalar esnasında özellikle DG-I'deki fleplerde –ve bazı DG-II'deki fleplerde– prefabrike edilen flep ikinci aşamada kaldırılırken cilt ile implantın ayrışması sonucu ciltte tam nekroz görülmüştür. Ancak yapılan histolojik incelemelerde implant içinde canlı fibroneovasküler doku mevcuttur. Bu durum prefabrike fleplerin cerrahi manipulasyonlara duyarlı olmaları ile açıklanmıştır(173). İkinci aşamada flep kaldırılması esnasında implant çevresindeki yumuşak doku dört köşesinden cildin kenarlarına tespit edilerek ve implant çevresinde yumuşak doku bırakılarak implant ve cilt arasındaki ayrışma önlenmiştir.

Çalışmada implant materyali olarak YDPP'nin seçilmesinin sebebi , daha önce belirtildiği gibi HA'nın kırılğan olması; PTFE'nin içine sınırlı fibrovasküler büyüme olması, mekanik etkilerle şeklini kaybetmesi ve parçalanmasıdır.

Mutaf ve ark.(174); flep prefabrikasyonlarında silikon bariyer ile yatak izolasyonunun flep canlılığına etki etmediği gibi, komplikasyonlara da neden olabileceğini bildirmektedirler. Çalışmada deneyin birinci aşamasında pedikül ve ya implantın altına implantla aynı boyutlarda silikon tabaka konmuştur. Amaç; implantın zeminden beslenmesini önlemek veya neovaskülarizasyonu arttırmak değil, ikinci aşamada özellikle KG-II grubunda pedikülün yerini belirleyebilmektir. Deney gruplarında implantın palpasyonu ile pedikül yeri belirlense de deney değişkenlerine etki etmemek için yine de silikon bariyer konulmuştur. Konulan silikon tabakanın boyutları küçük olduğu ve kalın bir cilt ile kaplandığı için komplikasyona neden olmamıştır.

Pilot çalışmalarda ikinci aşamada flepler kaldırıldıktan sonra yerlerine iade edildiğinde nekroz alanlarının beklenenden az olması nedeni ile fleplerin yataktan beslendiği ve izole edilmesi gerektiği düşünülmüştür. Pek çok yazar tarafından fleplerin greft gibi yataktan beslendiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Flepler yataklarından yapay bariyerler ile izole edilerek sadece pedikülden beslenmeleri sağlanabilir(175-177). Bu çalışmada önce 1,5x 5 cm'lik silikon bariyerler kullanılmıştır. Ancak doku genişleticilerden kesilerek hazırlanan bariyerler kalın olduğu için kısa zamanda ekspozite olmuşlardır. Bunun üzerine şeffaf naylondan kesilerek hazırlanan bariyerler ile bazı fleplerin altında seroma oluşsa da, açığa çıkma görülmemiş ve gerçek canlı ve nekroz alanları elde edilmiştir.

Deneyde hazırlanan kompozit flep modelinin potansiyel klinik uygulamaları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- 1.Tam kat kranyum (skalp ve kemik) defektleri
- 2.Damak defektleri
- 3.Kulak , burun gibi özelleşmiş organ restorasyonları
- 4.Malar bölgede ve ya mandibula'nın yük binmeyen bölgelerinde kontur düzeltilmesi.

Hazırlanan flep, içerdiği elemanları nitelendirmek için " Medporokutan flep" olarak adlandırılmıştır.

Sonuç olarak, ortaya konulan bu deneysel flep prefabrikasyonu modeli yük binmeyen vücut bölgelerinde kemik ve yumuşak dokunun birlikte eksikliklerini gidermede bir rekonstrüksiyon seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

1. Maas CS, Merwin GE, Wilson J, Frey MD, Maves MD. Comparison of biomaterials for facial bone augmentation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 May;116(5):551-6.
2. Cho YR, Gosain AK. Biomaterials in craniofacial reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2004 Jul;31(3):377-85, v. Review.
3. Eppley BL. Alloplastic implantation. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Nov;104(6):1761-83. Review.
4. Bernard SL, Picha GJ. The use of coralline hydroxyapatite in a "biocomposite" free flap. *Plast Reconstr Surg.* 1991 Jan;87(1):96-105 .
5. Horl HW, Kloppel M, Scherer M, Biemer E. [Vascularized porous synthetics as framework for preformed free flaps]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 1991 Jan;23(1):32-8. German.
6. Horl HW, Kloppel M, Biemer E. [Experimental study using porous, vascularizable polytetrafluoroethylene in preformed free flaps]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 1992 Sep;24(5):243-9. German.
7. Horl HW, Kloppel M, Biemer E. Biemer. Prefabricated free flaps with vascularized porous polytetrafluoroethylene (Proplast II). *Eur J Plast Surg* (1994) 17:144-150
8. Walton RL, Brown RE. Tissue engineering of biomaterials for composite reconstruction: an experimental model. *Ann Plast Surg.* 1993 Feb;30(2):105-10.
9. Steinhart H, Schroeder HG, Kleinsasser O. Preformation of microvascular composite free flaps in the rat as an animal model. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1996;253(6):325-8.
10. Can Z, Apaydın I, Erçöçen AR, Demirseren ME, Sabuncuoğlu B. Prefabrication of a high-density porous polyethylene implant using a vascular induction technique. *Ann Plast Surg.* 1998 Sep;41(3):264-9.
11. Can Z, Erçöçen AR, Apaydın I, Demirseren E, Sabuncuoğlu B, Yormuk E. Tissue engineering of high density porous polyethylene implant for three-dimensional reconstruction: an experimental study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2000 Mar;34(1):9-14.
12. Karataş O, Atabey A, Demirdöver C, Barutçu A. Delayed prefabricated arterial composite venous flaps: an experimental study in rabbits. *Ann Plast Surg.* 2000 Jan;44(1):44-52.
13. Özdemir OM, Serel S, Gökrem S, Katırcıoğlu A, Can Z, Serin S. [Three-dimensional orthotopic tissue reconstruction with a free, prefabricated high-

- density porous polyethylene implant flap]. *Ulus Travma Derg.* 2004 Apr;10(2):75-82. Turkish.
14. Özdemir R, Koçer U, Tiftikçioğlu YÖ, Karaaslan O, Kankaya Y, Cüzdan S, Baydar DE. Axial pattern composite prefabrication of high-density porous polyethylene: experimental and clinical research. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Jan;115(1):183-96.
 15. Rubin JP, Yaremchuk MJ. Complications and toxicities of implantable biomaterials used in facial reconstructive and aesthetic surgery: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* , 1997 Oct;100(5):1336-53. Review.
 16. Flood J. Implantation : Bone ,Cartilage and alloplasts. *Selected Readings in Plastic Surgery .* ,2000; 9:8, p. 27
 17. Sclafani AP, Romo T 3rd. Biology and chemistry of facial implants. *Facial Plast Surg.* 2000;16(1):3-6.
 18. Breitbart AS, Ablaza VJ. Implant Materials. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM Editors. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.39-46
 19. Costantino PD. Synthetic biomaterials for soft-tissue augmentation and replacement in the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 1994 Feb;27(1):223-62.
 20. Gosain AK; Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. Biomaterials for reconstruction of the cranial vault. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Aug;116(2):663-6.
 21. Jordan DR, Brownstein S, Dorey M, Yuen VH, Gilberg S. Fibrovascularization of porous polyethylene (Medpor) orbital implant in a rabbit model. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004 Mar;20(2):136-43.
 22. Yaremchuk MJ, Israeli D. Paranasal implants for correction of midface concavity. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Oct;102(5):1676-84.
 23. Yaremchuk MJ, Improving aesthetic outcomes after alloplastic chin augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Oct;112(5):1422-32.
 24. Niechajev I. Porous polyethylene implants for nasal reconstruction: clinical and histologic studies. *Aesthetic Plast Surg.* 1999 Nov-Dec;23(6):395-402.
 25. Romo T 3rd, Sclafani AP, Jacono AA. Nasal reconstruction using porous polyethylene implants. *Facial Plast Surg.* 2000;16(1):55-61.
 26. Wellisz T. Reconstruction of the burned external ear using a Medpor porous polyethylene pivoting helix framework. *Plast Reconstr Surg.* 1993 Apr;91(5):811-8.

27. Romo T 3rd, Fozo MS, Sclafani AP. Microtia reconstruction using a porous polyethylene framework. *Facial Plast Surg.* 2000;16(1):15-22.
28. Lee S, Maronian N, Most SP, Whipple ME, McCulloch TM, Stanley RB, Farwell DG. Porous high-density polyethylene for orbital reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 May;131(5):446-50.
29. Lacey M, Antonyshyn O. Use of porous high-density polyethylene implants in temporal contour reconstruction. *J Craniofac Surg.* 1993 Apr;4(2):74-8.
30. Duman H, Deveci M, Uygur F, Şengezer M. Reconstruction of contour and anterior wall defects of frontal bone with a porous polyethylene implant. *J Craniomaxillofac Surg.* 1999 Oct;27(5):298-301.
31. Rapidis AD, Day TA. The use of temporal polyethylene implant after temporalis myofascial flap transposition: clinical and radiographic results from its use in 21 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jan;64(1):12-22.
32. Wellisz T. Clinical experience with the Medpor porous polyethylene implant. *Aesthetic Plast Surg.* 1993 Fall;17(4):339-44.
33. Frodel JL, Lee S. The use of high-density polyethylene implants in facial deformities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Nov;124(11):1219-23.
34. Yaremchuk MJ. Facial skeletal reconstruction using porous polyethylene implants. *Plast Reconstr Surg.* 2003 May;111(6):1818-27.
35. Menderes A, Baytekin C, Topçu A, Yılmaz M, Barutçu A. Craniofacial reconstruction with high-density porous polyethylene implants. *J Craniofac Surg.* 2004 Sep;15(5):719-24.
36. Owens JM. Soft tissue implants and fillers. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005 Apr;38(2):361-9.
37. Wellisz T, Lawrence M, Jazayeri MA, Golshani S, Zhou ZY. The effects of alloplastic implant onlays on bone in the rabbit mandible. *Plast Reconstr Surg.* 1995 Sep;96(4):957-63.
38. Özgür F, Aksoy HM, Kayıkçıoğlu A, Arıyürek M. The effect of onlay Medpor implants on mandibular growth in young rabbits: an experimental study. *Ann Plast Surg.* 1999 Feb;42(2):158-62.
39. Sevin K, Aşkar I, Saray A, Yormuk E. Exposure of high-density porous polyethylene (Medpor) used for contour restoration and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Feb;38(1):44-9.
40. Şenyuva C, Yücel A, Erdamar S, Çetinkale O, Seradjmir M, Özdemir C. The fate of alloplastic materials placed under a burn scar: an experimental study. *Burns.* 1997 Sep;23(6):484-9.

41. Shanbhag A, Friedman HI, Augustine J, von Recum AF. Evaluation of porous polyethylene for external ear reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1990 Jan;24(1):32-9.
42. Haug RH, Kimberly D, Bradrick JP. A comparison of microscrew and suture fixation for porous high-density polyethylene orbital floor implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Nov;51(11):1217-20.
43. Bigham WJ, Stanley P, Cahill JM Jr, Curran RW, Perry AC. Fibrovascular ingrowth in porous ocular implants: the effect of material composition, porosity, growth factors, and coatings. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1999 Sep;15(5):317-25.
44. Pan MH, Wu YW, Yen RF, Tzen KY, Liao SL, Kao CH. Different fibrovascularization rate between coralline hydroxyapatite and high density porous polyethylene (Medpore) measured by ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy 6 months after intraorbital implantation. *Nucl Med Commun.* 2003 Dec;24(12):1237-41.
45. Schellini SA, Marques ME, Padovani CR, Taga EM, Rossa R. Comparison of synthetic hydroxyapatite and porous polyethylene implants in eviscerated rabbit eyes. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2003 Mar;19(2):136-9.
46. Sclafani AP, Romo T 3rd, Silver L. Clinical and histologic behavior of exposed porous high-density polyethylene implants. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Jan;99(1):41-50.
47. Williams JD, Romo T 3rd, Sclafani AP, Cho H. Porous high-density polyethylene implants in auricular reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jun;123(6):578-83.
48. Wellisz T, Dougherty W. The role of alloplastic skeletal modification in the reconstruction of facial burns. *Ann Plast Surg.* 1993 Jun;30(6):531-6.
49. Remulla HD, Rubin PA, Shore JW, Sutula FC, Townsend DJ, Woog JJ, Jahrling KV. Complications of porous spherical orbital implants. *Ophthalmology.* 1995 Apr;102(4):586-93.
50. Sagoo MS, Olver JM. Autogenous temporalis fascia patch graft for porous polyethylene (Medpor) sphere orbital implant exposure. *Br J Ophthalmol.* 2004 Jul;88(7):942-6.
51. Merritt K, Shafer JW, Brown SA. Implant site infection rates with porous and dense materials. *J Biomed Mater Res.* 1979 Jan;13(1):101-8.
52. Sclafani AP, Thomas JR, Cox AJ, Cooper MH. Clinical and histologic response of subcutaneous expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) and porous high-density polyethylene (Medpor) implants to acute and early infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Mar;123(3):328-36.

53. Hall RM. Wear of polyethylene acetabular components in total hip arthroplasty. An analysis of one hundred and twenty-eight components retrieved at autopsy or revision operations. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 May;80(5):764-5.
54. Devane PA, Robinson EJ, Bourne RB, Rorabeck CH, Nayak NN, Horne JG. Measurement of polyethylene wear in acetabular components inserted with and without cement. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 May;79(5):682-9.
55. Mayer RD, Moyle DD, Sauer BW. Fracture of porous polyethylene-bone composite. *J Biomed Mater Res.* 1983 Jan;17(1):59-70.
56. Weinzweig J, Pantaloni M, Spangenberg A, Marler J, Zienowicz RJ. Osteochondral reconstruction of a non-weight-bearing joint using a high-density porous polyethylene implant. *Plast Reconstr Surg.* 2000 Dec;106(7):1547-54.
57. Matarasso A, Elias AC, Elias RL. Labial incompetence: a marker for progressive bone resorption in silastic chin augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 1996 Nov;98(6):1007-14.
58. Pearson DC, Sherris DA. Resorption beneath silastic mandibular implants. Effects of placement and pressure. *Arch Facial Plast Surg.* 1999 Oct-Dec;1(4):261-4.
59. Saleh HA, Lohuis PJ, Vuyk HD. Bone resorption after alloplastic augmentation of the mandible. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002 Apr;27(2):129-32.
60. Panossian A, Garner WL. Polytetrafluoroethylene facial implants: 15 years later. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jan;113(1):347-9.
61. Berghaus A, Mulch G, Handrock M. Porous polyethylene and proplast: their behavior in a bony implant bed. *Arch Otorhinolaryngol.* 1984;240(2):115-23.
62. Holmes RE, Hagler HK. Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in cranial reconstruction: a histometric study. *Plast Reconstr Surg.* 1988 May;81(5):662-71.
63. Salyer KE, Hall CD. Porous hydroxyapatite as an onlay bone-graft substitute for maxillofacial surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1989 Aug;84(2):236-44.
64. Grenga TE, Zins JE, Bauer TW. The rate of vascularization of coralline hydroxyapatite. *Plast Reconstr Surg.* 1989 Aug;84(2):245-9.
65. Ono I, Tateshita T, Satou M, Sasaki T, Matsumoto M, Kodama N. Treatment of large complex cranial bone defects by using hydroxyapatite ceramic implants. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Aug;104(2):339-49.

66. Bayramiçli, M. DENEYSEL MIKROCERRAHI (Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri). İstanbul : Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş.,808 s.; 2005
67. Khouri RK, Upton J, Shaw WW. Principles of flap prefabrication. Clin Plast Surg. 1992 Oct;19(4):763-71.)
68. Khouri RK, Koudsi B, Reddi H. Tissue transformation into bone in vivo. A potential practical application. JAMA. 1991 Oct 9;266(14):1953-5.)
69. Yao ST. Microvascular transplantation of prefabricated free thigh flap [letter]. Plast Reconstr Surg. 1982Mar;69(3):568.)
70. Özgentas HE, Shenaq S, Spira M. Prefabrication of a secondary TRAM flap. Plast Reconstr Surg. 1995 Mar;95(3):441-9
71. Furukawa H, Yamamoto Y, Kimura C, Igawa HH, Sugihara T. Clinical application of expanded free flaps based on primary or secondary vascularization. Plast Reconstr Surg. 1998 Oct;102(5):1532-6
72. Pribaz JJ, Fine NA. Prelamination: defining the prefabricated flap--a case report and review. Microsurgery. 1994;15(9):618-23.)
73. Baudet J.discussion:Prelaminated Free Flap Reconstruction of Complex Central Facial Defects. Plast Reconstr Surg.1999 ;104(2):366-67
74. El-Khatib HA.,2000, Prefabricated temporalis fascia pedicled flap for previously skin-grafted contracted eye socket. Plast Reconstr Surg.;106(3):571-5.
75. Rohner D, Jaquier C, Kunz C, Bucher P, Maas H, Hammer B.,2003,Maxillofacial reconstruction with prefabricated osseous free flaps: a 3-year experience with 24 patients. Plast Reconstr Surg.;112(3):748-57.
76. Silistreli ÖK, Demirdöver C, Ayhan M, Öztan Y, Görgö M, Ulusal BG.Prefabricated nasolabial flap for reconstruction of full-thickness distal nasal defects. Dermatol Surg.2005;May 31(5):546-52.
77. Costa H, Cunha C, Guimaraes I, Comba S, Malta A, Lopes A. Prefabricated flaps for the head and neck: a preliminary report. Br J Plast Surg. 1993,Apr;46(3):223-7.
78. Abbase EA, Shenaq SM, Spira M, el-Falaky MH. Prefabricated flaps: experimental and clinical review. Plast Reconstr Surg.1995,Oct;96(5):1218-25
79. Orticochea M., 1971, A new method for total reconstruction of the nose: the ears as donor areas. Br J Plast Surg. Jul;24(3):225-32.

80. Hori Y, Tamai S, Okuda H, Sakamoto H, Takita T, Masuhara K. Blood vessel transplantation to bone. *J Hand Surg [Am]*. 1979 Jan;4(1):23-33.
81. Erol OO.,1976, The transformation of a free skin graft into a vascularized pedicled flap. *Plast Reconstr Surg*. Oct;58(4):470-7.
82. Yao ST.,1981 Vascular implantation into skin flap: experimental study and clinical application:a preliminary report. *Plast Reconstr Surg*. 1981 Sep;68(3):404-10.
83. Duarte A, Valauri FA, Buncke HJ. Creating a free muscle flap by neovascularization: an experimental investigation. *J Reconstr Microsurg*. 1987 Oct;4(1):15-8.
84. Hirase Y, Valauri FA, Buncke HJ. Neovascularized free cutaneous cartilage flap transfer with microsurgical anastomosis: an experimental model in the rabbit. *Ann Plast Surg*. 1988 Oct;21(4):342-7.
85. Hirase Y, Valauri FA, Buncke HJ. Neovascularized free fat flaps: an experimental model. *J Reconstr Microsurg*. 1988 Apr;4(3):197-201.
86. Garfein ES, Orgill DP, Pribaz JJ. Clinical applications of tissue engineered constructs. *Clin Plast Surg*. 2003, Oct;30(4):485-98. Review.
87. Zhang F, Waller W, Lineaweaver WC. Growth factors and flap survival. *Microsurgery*. 2004;24(3):162-7. Review.
88. Cassell OC, Hofer SO, Morrison WA, Knight KR. Vascularisation of tissue-engineered grafts: the regulation of angiogenesis in reconstructive surgery and in disease states. *Br J Plast Surg*. 2002 Dec;55(8):603-10. Review.
89. Tanaka Y, Sung KC, Tsutsumi A, Ohba S, Ueda K, Morrison WA. Tissue engineering skin flaps: which vascular carrier, arteriovenous shunt loop or arteriovenous bundle, has more potential for angiogenesis and tissue generation? *Plast Reconstr Surg*. 2003 Nov;112(6):1636-44.
90. Smahel J, Jentsch B. Spontaneous anastomosis of vessels approximately 100 μ in diameter: an experimental study. *Br J Plast Surg*. 1984 Apr;37(2):236-40.
91. Theile DR, Kane AJ, Romeo R, Mitchell G, Crowe D, Stewart AG, Morrison WA. A model of bridging angiogenesis in the rat. *Br J Plast Surg*. 1998 Apr;51(3):243-9.
92. Hickey MJ, Wilson Y, Hurley JV, Morrison WA. Mode of vascularization of control and basic fibroblast growth factor-stimulated prefabricated skin flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Apr;101(5):1296-304; discussion 1305-6.

93. Kostakoğlu N, Manek S, Green CJ. The development of neovascularisation in flap perfabrication with vascular implantation: an experimental study. *Br J Plast Surg.* 1997 Sep;50(6):428-34.
94. Morrison WA, Dvir E, Doi K, Hurley JV, Hickey MJ, O'Brien BM. Prefabrication of thin transferable axial-pattern skin flaps: an experimental study in rabbits. *Br J Plast Surg.* 1990 Nov;43(6):645-54.
95. Tark KC, Shaw WW. The revascularization interface in flap prefabrication: a quantitative and morphologic study of the relationship between carrier size and surviving area. *J Reconstr Microsurg.* 1996 Jul;12(5):325-30.
96. Erol ÖO, Spira M. Development and utilization of a composite island flap employing omentum: experimental investigation. *Plast Reconstr Surg.* 1980 Apr;65(4):405-18.
97. Erol ÖO, Spira M. Utilization of a composite island flap employing omentum in organ reconstruction: an experimental investigation. *Plast Reconstr Surg.* 1981 Oct;68(4):561-70.
98. Erol ÖO, Spira M. Reconstructing the breast mound employing a secondary island omental skin flap. *Plast Reconstr Surg.* 1990 Sep;86(3):510-8.
99. Zhang L, Tuchler RE, Chang B, Bakshandeh N, Shaw WW, Siebert JW. Prefabrication of free flaps using the omentum in rats. *Microsurgery.* 1992;13(4):214-9.
100. Zhang L, Michaels BM, Bakshandeh N, Tuchler RE, Siebert JW, Kasabian A. Prefabricated flap size limitations utilizing an omental carrier. *Microsurgery.* 1994;15(8):568-70.
101. Pribaz J.J., and Fine N.A. Prefabricated and prelaminated flaps for head and neck reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2001, 28(2), 261-272
102. Takato T, Zuker RM, Turley CB. Prefabrication of skin flaps using vein grafts: an experimental study in rabbits. *Br J Plast Surg.* 1991 Nov-Dec;44(8):593-8.
103. Komuro Y, Takato T, Yamada A, Yonehara Y. Experimental study of prefabricated flaps using vein grafts. *J Reconstr Microsurg.* 1993 Sep;9(5):373-9.
104. Takato T, Zuker RM, Turley CB. Viability and versatility of arterialized venous perfusion flaps and prefabricated flaps: an experimental study in rabbits. *J Reconstr Microsurg.* 1992 Mar;8(2):111-9.
105. Hoang NT, Kloeppe M, Staudenmaier R, Werner J, Biemer E. Prefabrication of large fasciocutaneous flaps using an isolated arterialised vein as implanted vascular pedicle. *Br J Plast Surg.* 2005 Jul;58(5):632-9.

106. Hirase Y, Valauri FA, Buncke HJ. Creation of neovascularised free flaps using vein grafts as pedicles: a preliminary report on experimental models. *Br J Plast Surg*. 1989 Mar;42(2):216-22.
107. Wilson YT, Kumta S, Hickey MJ, Hurley JV, Morrison WA. Use of free interpositional vein grafts as pedicles for prefabrication of skin flaps. *Microsurgery*. 1994;15(10):717-21.
108. Takato T, Komuro Y, Yonehara H, Zuker RM. Prefabricated venous flaps: an experimental study in rabbits. *Br J Plast Surg*. 1993 Mar;46(2):122-6.
109. Hirai T, Manders EK, Hughes K, Oki K, Hyakusoku H. Experimental study of allogeneically vascularized prefabricated flaps. *Ann Plast Surg*. 1996 Oct;37(4):394-9.
110. Falco NA, Pribaz JJ, Eriksson E. Vascularization of skin following implantation of an arteriovenous pedicle: implications in flap prefabrication. *Microsurgery*. 1992;13(5):249-54.
111. Yap-Legaspi EC, Nozaki M, Takeuchi M. The contribution of perivascular tissue to the neovascularization of full thickness skin grafts (prefabricated flaps): an experimental study. *Br J Plast Surg*. 1995 Mar;48(2):89-92.
112. Valauri FA, Hirase Y, Buncke HJ.,1988, Prefabricated neovascularized free muscle flaps: pedicle variations. *J Reconstr Microsurg*. 1988 Apr;4(3):203-7.
113. Erol ÖO, Spira M. Secondary musculocutaneous flap: an experimental study. *Plast Reconstr Surg*. 1980 Mar;65(3):277-82.
114. Hussl H, Russell RC, Zook EG, Eriksson E. Experimental evaluation of tissue revascularization using a transferred muscular-vascular pedicle. *Ann Plast Surg*. 1986 Oct;17(4):299-305.
115. Tark KC, Tuchler RE, Shaw WW. Flap prefabrication: effectiveness of different vascular carriers. *Ann Plast Surg*. 1996 Sep;37(3):298-304.
116. Shintomi Y, Ohura T. The use of muscle vascularized pedicle flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1982 Dec;70(6):725-35.
117. Homma K, Ohura T, Sugihara T, Yoshida T, Hasegawa T. Prefabricated flaps using tissue expanders: an experimental study in rats. *Plast Reconstr Surg*. 1993 May;91(6):1098-107.
118. Tark KC, Khouri RK, Shin KS, Shaw WW. The fasciovascular pedicle for revascularization of other tissues. *Ann Plast Surg*. 1991 Feb;26(2):149-55.
119. Khouri RK, Upton J, Shaw WW. Prefabrication of composite free flaps through staged microvascular transfer: an experimental and clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Jan;87(1):108-15.

120. Khouri RK, Özbek MR, Hruza GJ, Young VL. Facial reconstruction with prefabricated induced expanded (PIE) supraclavicular skin flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1995 May;95(6):1007-15
121. Şafak T, Akyürek M, Özcan G, Keçik A, Aydın M. Osteocutaneous flap prefabrication based on the principle of vascular induction: an experimental and clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2000 Apr;105(4):1304-13.
122. Hirase Y, Valauri FA, Buncke HJ. Prefabricated sensate myocutaneous and osteomyocutaneous free flaps: an experimental model. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1988 Sep;82(3):440-6.
123. Ono H, Tamai S, Yajima H, Fukui A, Inada Y, Mizumoto S. Blood flow through prefabricated flaps--an experimental study in rabbits. *Br J Plast Surg.* 1993 Sep;46(6):449-55.
124. Duffy FJ, Pribaz JJ, Hergrueter CA, Maitz PK. Flap prefabrication using an exteriorised vascular pedicle in a rabbit ear model. *Br J Plast Surg.* 1993 Jun;46(4):279-84.
125. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, Minabe T. An anatomic review of the delay phenomenon: I. Experimental studies. *Plast Reconstr Surg.* 1992 Mar;89(3):397-407
126. Kimura N, Hasumi T, Satoh K. ,2001, Prefabricated thin flap using the transversalis fascia as a carrier. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Dec;108(7):1972-80
127. Maitz PK, Pribaz JJ, Duffy FJ, Hergrueter CA. The value of the delay phenomenon in flap prefabrication: an experimental study in rabbits. *Br J Plast Surg.* 1994 Apr;47(3):149-54.
128. Pribaz JJ, Fine N, Orgill DP.,1999, Flap prefabrication in the head and neck: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Mar;103(3):808-20.
129. Teot L, Cherenfant E, Otman S, Giovannini UM. Prefabricated vascularised supraclavicular flaps for face resurfacing after postburns scarring. *Lancet.* 2000 May 13;355(9216):1695-6.
130. Leighton WD, Russell RC, Marcus DE, Eriksson E, Suchy H, Zook EG. Experimental pretransfer expansion of free-flap donor sites: I. Flap viability and expansion characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1988 Jul;82(1):69-75.
131. Leighton WD, Russell RC, Feller AM, Eriksson E, Mathur A, Zook EG. Experimental pretransfer expansion of free-flap donor sites: II. Physiology, histology, and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg.* 1988 Jul;82(1):76-87.
132. Homma K, Sugihara T, Yoshida T, Ohura T. Fascia-vascularized vs. muscle-vascularized prefabricated flaps using tissue expanders: an experimental study in a rat model. *J Reconstr Microsurg.* 1995 May;11(3):221-9.

133. Maitz PK, Pribaz JJ, Hergrueter CA. Related Articles, Links Impact of tissue expansion on flap prefabrication: an experimental study in rabbits. *Microsurgery*. 1996;17(1):35-40.
134. The Hoang N, Kloeppe M, Staudenmaier R, Schweinbeck S, Biemer E. Neovascularization in prefabricated flaps using a tissue expander and an implanted arteriovenous pedicle. *Microsurgery*. 2005;25(3):213-9.
135. Khouri RK, Brown DM, Leal-Khouri SM, Tark KC, Shaw WW. The effect of basic fibroblast growth factor on the neovascularisation process: skin flap survival and staged flap transfers. *Br J Plast Surg*. 1991 Nov-Dec;44(8):585-8.
136. Iwasawa M. Accelerated maturation in prefabricated flaps by transforming growth factor-beta: an experimental study in the rabbit. *Ann Plast Surg*. 1993 Jul;31(1):72-5.
137. Bayati S, Russell RC, Roth AC. Stimulation of angiogenesis to improve the viability of prefabricated flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Apr;101(5):1290-5.
138. Haws MJ, Erdman D, Bayati S, Brown RE, Russell RC. Basic fibroblast growth factor induced angiogenesis and prefabricated flap survival. *J Reconstr Microsurg*. 2001 Jan;17(1):39-42.
139. Duffy FJ Jr, Maitz PK, Hergrueter CA, Pribaz JJ. Maximizing flap survival in a prefabrication model using exogenous and endogenous bFGF: a new approach. *Microsurgery*. 1996;17(4):176-9.
140. Li QF, Reis ED, Zhang WX, Silver L, Fallon JT, Weinberg H.J. Accelerated flap prefabrication with vascular endothelial growth factor. *Reconstr Microsurg*. 2000 Jan;16(1):45-9.
141. Stebbins WG, Fan C, Silver L, Chun JK. Effect of VEGF on tail artery interpositional loop (TAIL) flap: a rodent model for flap prefabrication. *J Reconstr Microsurg*. 2005 Oct;21(7):477-82.
142. Gürünlüoğlu R, Meirer R, Shafiqhi M, Huemer GM, Yılmaz B, Piza-Katzer H. Gene therapy with adenovirus-mediated VEGF enhances skin flap prefabrication. *Microsurgery*. 2005;25(5):433-41.
143. Ko CY, Shaw WW. Durability of prefabricated versus normal random flaps against a bacterial challenge. *Plast Reconstr Surg*. 1997 Feb;99(2):372-7.
144. Wei FC, Celik N. Perforator flap entity. *Clin Plast Surg*. 2003 Jul;30(3):325-9.
145. Hallock GG. Simplified nomenclature for compound flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Apr;105(4):1465-70.

146. Huang WC, Chen HC, Wei FC, Cheng MH, Schnur DP. Chimeric flap in clinical use. *Clin Plast Surg*. 2003 Jul;30(3):457-67. Review.
147. Morrison WA, Penington AJ, Kumta SK, Callan P. ,1997, Clinical applications and technical limitations of prefabricated flaps. *Plast Reconstr Surg*. Feb;99(2):378-85.
148. Krimmel M, Hoffmann J, Reinert S. Cleft palate fistula closure with a mucosal prelaminated lateral upper arm flap. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Dec;116(7):1870-2.
149. Itoh Y, Arai K. A deep inferior epigastric flap with a prefabricated thin portion obtained from the insertion of a silicone sheet. *Br J Plast Surg*. 1992 Apr;45(3):204-7.
150. Hirase Y, Valauri FA, Buncke HJ. Neovascularized bone, muscle, and myosseous free flaps: an experimental model. *J Reconstr Microsurg*. 1988 Apr;4(3):209-15.
151. Atabey A, McCarthy E, Manson P, Vander Kolk CA. Prefabrication of combined composite (chimeric) flaps in rats. *Ann Plast Surg*. 2000 Dec;45(6):581-7.
152. Cavadas PC, Vera-Sempere FJ. Prefabrication of a vascularized nerve graft by vessel implantation: preliminary report of an experimental model. *Microsurgery*. 1994;15(12):877-81.
153. Saray A, Teoman Tellioglu A, Altinok G. Prefabrication of a free peripheral nerve graft following implantation on an arteriovenous pedicle. *J Reconstr Microsurg*. 2002 May;18(4):281-8.
154. Adams WP Jr, Griffin JR, Friedman RM, Rohrich RJ, Robinson JB Jr. The myoadipose flap: a new composite. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Sep;102(3):735-40.
155. Tezel E, Numanoğlu A, Bayramiçli M, Sav A. Fat prefabrication using a fascial flap in the rat model. *Br J Plast Surg*. 2000 Mar;53(2):155-60.
156. Cavadas PC, Bonanad E, Baena-Montilla P, Vera-Sempere FJ. Prefabrication of a free flap for tracheal reconstruction: an experimental study. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg*. 1996 Nov;98(6):1052-62.
157. Tan BK, Chen HC, Wei FC, Ma SF, Lan CT, See LC, Wan YL. Formation of independently revascularized bowel segments using the rectus abdominis muscle flap: a rat model for jejunal prefabrication. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Feb;109(2):655-63.
158. Tsukagoshi T, Yenidunya MO, Hosaka Y. Prefabricated osteomusculocutaneous flaps using calvarial bone: experimental study. *Reconstr Microsurg*. 1998 Oct;14(7):473-7.

159. Lee JH, Cornelius CP, Schwenger N. Neo-osseous flaps using demineralized allogeneic bone in a rat model. *Ann Plast Surg.* 2000 Feb;44(2):195-204.
160. Top H, Mavi A, Barutçu A, Yılmaz O. Osteocutaneous flap prefabrication in rats. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Feb;113(2):574-84.
161. Top H, Aygıt C, Sarıkaya A, Çakır B, Çakır B, Ünlü E. Bone flap prefabrication: an experimental study in rabbits. *Ann Plast Surg.* 2005 Apr;54(4):428-34.
162. Keser A, Bozkurt M, Taner OF, Akan M, Şensöz O. Prefabrication of bone by vascular induction: an experimental study in rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2004;38(5):257-60.
163. Akyürek M, Özkan Ö, Bozkurt MF, Şafak T. Preserving osseous viability in osteocutaneous flap prefabrication: experimental study in rabbits. *J Reconstr Microsurg.* 2003 Nov;19(8):571-6.
164. Kusumoto K, Bessho K, Fujimura K, Akioka J, Ogawa Y, Iizuka T. Prefabricated muscle flap including bone induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2: an experimental study of ectopic osteoinduction in a rat latissimus dorsi muscle flap. *Br J Plast Surg.* 1998 Jun;51(4):275-80.
165. Terheyden H, Jepsen S, Rueger DR. Mandibular reconstruction in miniature pigs with prefabricated vascularized bone grafts using recombinant human osteogenic protein-1: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Dec;28(6):461-3.
166. Abdelaal MM, Tholpady SS, Kessler JD, Morgan RF, Ogle RC. BMP-9-transduced prefabricated muscular flaps for the treatment of bony defects. *J Craniofac Surg.* 2004 Sep;15(5):736-41.
167. Alam MI, Asahina I, Seto I, Oda M, Enomoto S. Prefabricated vascularized bone flap: a tissue transformation technique for bone reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Sep 15;108(4):952-8.
168. Levine JP, Bradley J, Turk AE, Ricci JL, Benedict JJ, Steiner G, Longaker MT, McCarthy JG. Bone morphogenetic protein promotes vascularization and osteoinduction in preformed hydroxyapatite in the rabbit. *Ann Plast Surg.* 1997 Aug;39(2):158-68.
169. Vogelin M D E, Jones NF, Lieberman JR, Baker JM, Tsingotjidou AS, Brekke JH. Prefabrication of bone by use of a vascularized periosteal flap and bone morphogenetic protein. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Jan;109(1):190-8.
170. Casabona F, Martin I, Muraglia A, Berrino P, Santi P, Cancedda R, Quarto R. Prefabricated engineered bone flaps: an experimental model of tissue reconstruction in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Mar;101(3):577-81.

171. Nakasa T, Ishida O, Sunagawa T, Nakamae A, Yasunaga Y, Agung M, Ochi M. Prefabrication of vascularized bone graft using a combination of fibroblast growth factor-2 and vascular bundle implantation into a novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic. *J Biomed Mater Res A*. 2005 Nov 1;75(2):350-5.
172. Raghavan U, Jones NS. The complications of giant titanium implants in nasal reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(1):74-9.
173. Maitz PK, Pribaz JJ, Hergueter CA. Manipulating prefabricated flaps: an experimental study examining flap viability. *Microsurgery*. 1994;15(9):624-9.
174. Mutaf M, Tasaki Y, Fujii T. Is bed isolation necessary during flap prefabrication? An experimental study in rats. *Ann Plast Surg*. 1994 Oct;33(4):392-400.
175. Angel MF, Kaufman T, Swartz WM, Ramasastry SS, Narayanan K, Futrell JW. Studies on the nature of the flap/bed interaction in rodents--Part I: Flap survival under varying conditions. *Ann Plast Surg*. 1986 Oct;17(4):317-22.
176. Wang HJ, Chen TM, Chow LS, Cheng TY, Chen JL. Recipient bed vascularity and the survival of ischaemic flaps. *Br J Plast Surg*. 1997 Jun;50(4):266-71.
177. Jones M, Zhang F, Blain B, Guo M, Cui D, Dorsett-Martin W, Lineaweaver WC. Influence of recipient-bed isolation on survival rates of skin-flap transfer in rats. *J Reconstr Microsurg*. 2001 Nov;17(8):653-8.