

YÜKSEK BASINCIN VEN DUVARLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: ANJIOGRAFIK VE HİSTOLOJİK BİR ÇALIŞMA

Cüneyt ÖZEK, Naci ÇELİK, Hakan GÜNDOĞAN, William C. LINEAWEAVER,
Arman ÇAĞDAŞ, Harry J. BUNCKE

Division of Microsurgical Replantation-Transplantation, Davies Medical Center, San Francisco, California, USA, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Stanford University Medical Center, Stanford, California, USA, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İzmir

ÖZET

Bu çalışmada yüksek basıncın ven damarı duvarları üzerindeki etkisi incelendi. Her ne kadar bu konuda daha önceden bazı çalışmalar yapılmışsa da bunların çoğunda ven grefti kullanılmıştır. Bu çalışmada ise aynı konu sıçan arka bacağına gerçekleştirilmiş olan arteriyelize ven duvarı modelinde gerçekleştirilmiştir. Safen arter ile distal femoral ven arasında yapılan uç-uca anastomozdan sonra anjiyografik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır.

Histolojik olarak arteriyelize ven duvarının sekizinci haftada kas hipertrofisi ve duvarında kalınlaşma ile hemen hemen elastik lamina olmayarak bir artere benzediği gözlenmiştir. Anjiyografilerde de anastomozun çalıştığı gözlenmiş ve ven arteriyelizasyonu incelenmiş olup 1, 3 ve 8. haftalarda arteriyelize ven duvarlarında artan bir kalınlaşma tesbit edilmiştir.

Arteriyelize venler ven greftlerinden farklı olarak adventisya ve vasa vasorumlarını kaybetmezler. Bu faktör arteriyelize venlerde kan akımının bozulmamasını açıklayabilir. Damar duvarı kalınlaşması ve hipertrofisi venlerin arteriyelizasyon sonrası basıncı nedeniyle artan gerilime karşı koyabilmek için gerekli adaptif değişiklikleri başarıyla gerçekleştirdiğini gösterir.

Anahtar Kelimeler: Arteriyelize ven, yüksek basınç, Long Evans sıçanı, ven duvarı

SUMMARY

The effects of high pressure on vein walls; an angiographic and histologic study

The aim of this study is to investigate the effects of high pressure on vein walls. Although there are some reports about this issue, many of them are studied on vein grafts. In this study, we analyzed the same topic on arterialized vein walls of a rat limb model. An end-to-end anastomosis between the saphenous artery and the distal femoral vein is performed. Angiography and histologic studies were performed.

The arterialized vein almost looked like an artery, except for the elastic lamina, with its muscle hypertrophy and thickening of the vein wall in eight weeks. Vein blood flow was not compromised and no thrombosis was seen. In angiography, anastomosis patency and vein arterialization were observed in the arterialized venous system. Gradual thickening of the arterialized vein walls was observed at weeks 1, 3 and 8.

The arterialized veins do not lose their adventitia and vasa vasorum like vein grafts. This factor may explain why the blood flow compromise is not seen in arterialized veins. The vessel wall thickening and hypertrophy indicate that the arterialized veins had successfully initiated adaptive changes to withstand the increased stress experienced in their new roles as arterial conduits.

Key Words: Arterialized vein, high pressure, Long Evans rats, vein wall

GİRİŞ

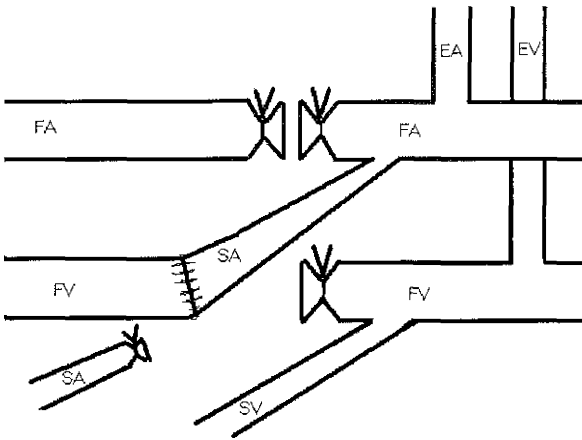
Ven duvarları üzerinde yüksek basınca neden olabilecek bazı klinik durumlar mevcuttur. 1970'lerin ortasından itibaren mikrocerrahi teknikler ve materyallerdeki gelişmelerin ardından, tarihi bir teknik olan iskemik ekstermitenin kurtarılması yeniden popülerite kazanmaya başlamıştır¹⁻³. Bu teknik, ekstermitenin arteriyel ve venöz sistemleri arasında bir arterio-venöz fistül oluşturularak venöz sistemin arteriyel akım için kullanılmasıdır ki bu da ven duvarlarında basınca neden olur. Ven duvarlarında yüksek basınca

neden olan bir diğer klinik durum da stenotik koroner arterlerin otojen ven grefti ile 'bypass'idir. Bu yöntem iskemik kalp hastalığının tedavisinin iyi oturmuş ancak geç dönem ven grefti yetmezliği nedeniyle yetersiz bir tedavidir⁴. Otojen ven greftlerinin bir diğer uygulama alanı plastik cerrahide serbest doku transferi uygulamalarıdır. Otojen venler arteriyel bypass grefti olarak kullanıldıklarında intimal hiperplazi ve media kalınlaşması gibi değişiklikler gözlenir^{5,6}. Bu değişiklikler arteriyel akım ve basınçtan kaynaklanır ve tromboz oluşumuna yatkınlık sağlar. Ven duvarı

kalınlaşması basınca karşı bir adaptasyondur ve platelet kaynaklı büyüme faktörünün aktivasyonu sonucu vasküler düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu ile gerçekleşir⁴. Bu çalışmada, yüksek basıncın ven duvarları üzerindeki etkisi sıçan arka bacak modelinde, histolojik ve radyolojik yöntemlerle incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada, 450-550 g ağırlığında Long-Evans sıçanları kullanıldı. İncelemeler, Birleşik Devletler Ulusal sağlık enstitüsü tarafından basılan 'Laboratuar hayvanlarının kullanımı ve bakımı ilkeleri' ne (NIH Publication no 85-23, revised 1985) bağlı kalınarak yapıldı. Anestezi için 60 mg/kg intraperitoneal sodyum pentobarbital injeksiyonu yapıldı. Yirmisekiz sıçanda safen arter ile distal femoral ven arasında, mikrocerrahi tekniklerine uygun olarak, uç uca anastomoz gerçekleştirildi (Figür 1). Hayvanlar ameliyat sonrası 1, 3 ve 8. haftalarda sakrifiye edilerek anjiyografik ve histolojik çalışmalar yapıldı.



Figür 1: Ameliyat tekniğinin şematize edilmiş hali. FA: Femoral Arter, FV: Femoral Ven, SA: Safen Arter, SV: Safen Ven, EA: Epigastrik Arter, EV: Epigastrik Ven

Anjiyografi tekniği

Hayvanlar sakrifiye edildikten hemen sonra, kalp ve dorsal aorta disseksiyon ile ortaya konulup 18-gauge kateterler hem dorsal aorta hem de sağ ventriküle yerleştirildi. 30 ml lidokain ve heparinin 1:1 karışımı enjekte edilip, 60 ml 35 C° deki serum fizyolojik dorsal aortadaki kateterden perfüze edildi. Aynı anda sağ ventriküldeki kateterden berrak serum fizyolojik görünene kadar devamlı emme yapıldı. Enjeksiyon solusyonu 60 ml kırmızı latekse 30 gr kurşun oksit (Pb₃O₄) eklenerek elde edildi. Bu karışımın 10 mililitresi, 30 kg/cm³ basınçla dorsal aortadaki kateterden enjekte edildi. Karışımın enjeksiyonundan sonra örneklerin 4 C° de 2 saat saklanması takiben radiyografiler çekildi. Sıçan arterlerinin bu basit radio-opak madde enjeksiyonu ile incelenmesi daha önceki bir çalışmamızda

geliştirilmiş bir yöntemdir⁷.

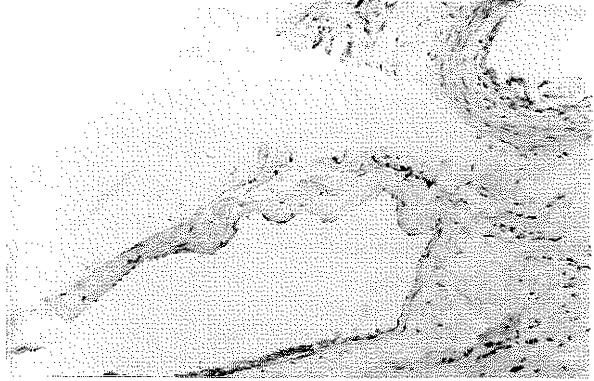
SONUÇ

Histolojik çalışmalarda, arteriyelize edilmiş ven duvarlarında birinci haftada hafif kas hipertrofisi gözlemlendi (Resim 1). Üçüncü haftada, kas hipertrofisi ve ven duvar kalınlığı belirgin idi (Resim 2). Sekizinci haftada, intima ve media belirgin derecede kalınlaşmış idi. Ven, kas hipertrofisi ve duvarında kalınlaşma nedeniyle hemen hemen elastik laminası olmayan bir arter haline gelmişti (Resim 3). Sekiz hafta süren takipler sonrasında ateroskleroz ve tromboz görülmedi ve arteriyelize vende kan dolaşımı bozulmadı.

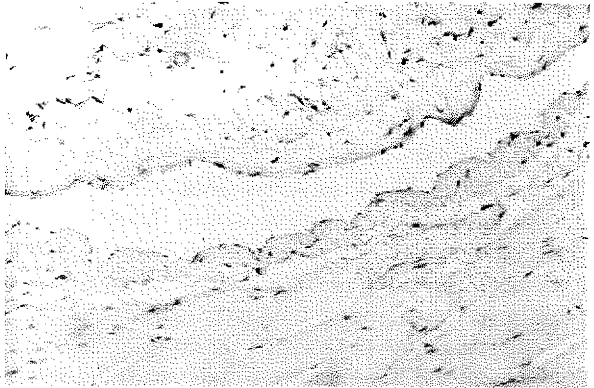
Anjiyografik çalışmalarda ise arteriyelize venöz sistemde anastomozun çalışması gözlemlendi. 1, 3 ve 8. haftalarda ven duvarında artan bir kalınlaşma olduğu saptandı (Resim 4, 5, 6).

TARTIŞMA

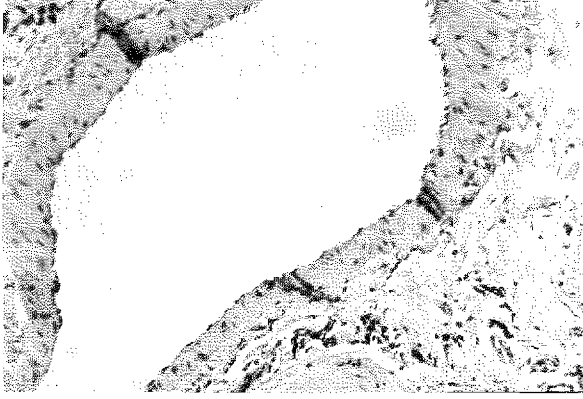
Hayvanlarda ilk fonksiyonel arterio-venöz anastomoz oluşturma denemesi 1881 yılında Francois-Frank tarafından gerçekleştirilmiştir. Köpek juguler ven ve karotis arteri arasındaki ilk başarılı anastomoz Carrel tarafından yapılmıştır⁹ 1950'den sonra bu yöntem,



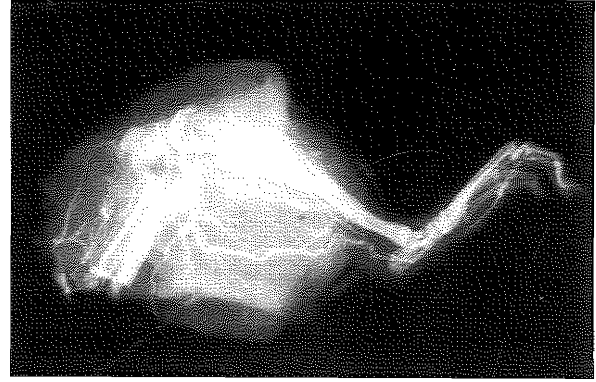
Resim 1: (H&E x 250) Arteriyelize femoral venin birinci haftada kesiti. Media tabakasında hafif kas hipertrofisi mevcut.



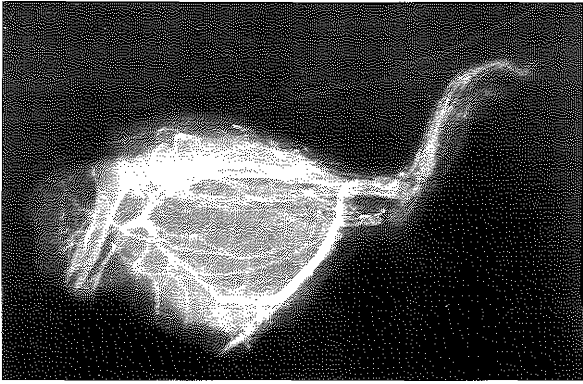
Resim 2: (H&E x 250) Arteriyelize femoralvende üçüncü haftada kas hipertrofisi ve belirgin duvar kalınlaşması.



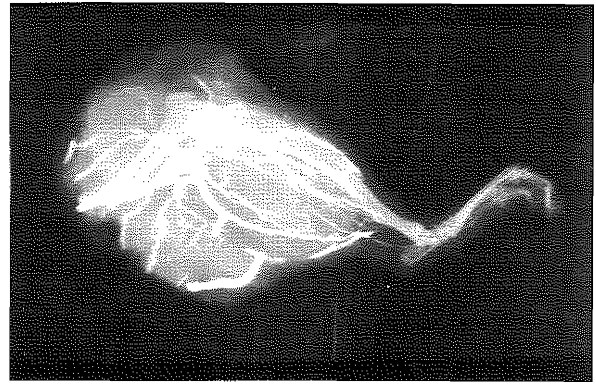
Resim 3: (H&E x 250) Sekizinci haftada arteriyelize femoral ven. Elastik lamina dışında ven tamamen artere benzemekte.



Resim 5: Bacaktaki arteriyelize femoral venin üçüncü haftadaki anjiyografik görünümü.



Resim 4: Bacaktaki arteriyelize femoral venin birinci haftadaki anjiyografik görünümü.



Resim 6: Arteriyelize femoral venin sekizinci haftadaki anjiyografik görünümü. Ven duvarında belirgin kalınlaşma mevcut.

zorluğu ve anastomozun başarı şansının düşük olması nedeniyle, popülaritesini kaybetti. Mikrocerrahi tekniklerinin gelişmesi ve ameliyatlarda mikroskobun kullanılmaya başlanmasıyla, 1970'lerin ortalarından itibaren arterio-venöz anastomoz tekrar ortaya çıktı. Literatürde bu konuyla ilgili pek çok çalışma vardır^{1,3,10}. Arteriyel akımın yüksek basıncının ven duvarları üzerindeki etkisi özellikle otojen ven greftlerinde incelenmiştir. Arteriyel basınç altında, ven duvarı üç boyutlu deformasyona uğrar: (a) çevresindeki artış, (b) uzunluğundaki artış ve (c) radial deformasyonda artış yani duvar kalınlığındaki azalma. Ven duvarı bu deformasyonları karşılamak için gerilimini artırır: (a) artmış çevresel gerilim, (b) artmış radial gerilim ve (c) artmış longitudinal gerilim. Arteriyel akımdaki dalgalanmalar ven duvarında pulsatil deformasyon ve gerilimlerin ortaya çıkmasına neden olur. Arteriyel kan akımının etkisiyle oluşan sonucu mekanik faktör de kan-intima yüzeyi arasındaki yıtılma gerilimindeki (shear stress) değişikliklerdir. Ven greftleri yüksek basınç altında intimada hiperplazi ve mediada kalınlaşma gösterirler^{5,6}. İntimal hiperplazi düşük akım hızıyla birlikte görülürken medial kalınlaşma damar çapında

artış ile birlikte görülür⁵. İntima hiperplazisi uç-yan anastomozda uç-uca anastomozda göre daha belirgindir⁶. Heparin hem in vitro olarak damar düz kas hücresi proliferasyonunu önler hem de hayvan modellerinde arteriyel hasarlanma intima hiperplazisini önler. Bununla birlikte heparinin ven grefti modeli üzerinde ne hücresel proliferasyonu ne de intima hiperplazisini baskılayıcı özelliği yoktur¹¹. Tersine, media kalınlaşmasının derecesi uç-uca ve uç-yan anastomozda değişmediği gibi aspirin/dipyridamole ile tedavi edilmiş uç-yan greftlerde de gözlenmez⁶.

Bu çalışmada, sıçan arka bacak venöz sisteminin arteriyelizasyonundan sonra izlenen histolojik değişikliklerin otojen ven greftlerinde gözlenenlerin benzeri olduğu gözlemlendi. Anjiyografik çalışmalarda bu bulguları destekler nitelikteydi. Bununla birlikte 8 haftalık takip süresince, otojen ven greftleriyle benzer histolojik özellikler taşımalarına rağmen, arteriyelize venöz sistemde, ne histolojik ne de anjiyografik çalışmalarda ateroskleroz, tromboz ve kan akımında obstruksiyon gözlenmedi.

Sonuç olarak, arteriyelize venlerde, otojen ven greftlerinden farklı olarak adventisya ve vasa

vasorumlarını kaybetmedikleri için, değişik etyolojik faktörlere bağlı olarak kan akımlarında azalma görülmez. Ven duvarındaki kalınlaşma ve hipertrofi, arteriyelize venlerin yeni rolleri nedeniyle artmış olan gerilim kuvvetlerine karşı oluşturulmuş başarılı bir adaptasyon mekanizmasıdır. Bu konuda deneysel veya klinik pek çok araştırmaya daha ihtiyaç olduğu kesin olmakla beraber, venöz sistemin arteriyelizasyonunun plastik cerrahi açısından travma, replantasyon ve damarsal hastalıklarda (özellikle diabete bağlı) ilk başvurulacak yöntem olmasa bile, amputasyona alternatif olarak düşünülmesinde fayda vardır.

*Dr. Cüneyt ÖZEK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği
Bornova 35100 İZMİR*

KAYNAKLAR

1. Johansen K, Bernstein EF. Revascularisation of the ischemic canine hindlimb by arteriovenous reversal. *Ann Surg* 190: 243, 1979
2. Matalo NM, Cohen SE, Wolfman EF. Use of arteriovenous fistula for treatment of severely ischemic extremity experimental evaluation. *Ann Surg* 184:622, 1976
3. Nichter LS, Haines PC. Arterialized venous perfusion of composite tissue. *Am J Surg* 150: 191, 1985
4. Mehta D, George SJ, Jeremy JY, Izzat MB, Southgate KM, Bryan AJ, Newby AC, Angelini GD. External stenting reduces long-term medial and neointimal thickening and platelet derived growth factor expression in a pig model of arteriovenous bypass grafting. *Nat Med* 4 (2): 235, 1998
5. Dobrin PB, Littooy FN, Endean ED. Mechanical Factors predisposing to intimal hyperplasia and medial thickening in autogenous vein grafts. *Surgery* 105(3): 393, 1989
6. Dobrin PB, Littooy FN, Golan J, Blakeman B, Fareed J. Mechanical and histologic changes in canine vein grafts. *J Surg Res* 44(3): 259, 1988
7. Ozek C, Zhang F, Lineaweaver WC, Chin BT, Newlin L, Mayer P, Buncke HJ. New simplified radio-opaque injection technique for visualisation of rat arteries. *Microsurgery* 17: 321, 1996
8. Goodman C. Arteriovenous anastomosis of the femoral vessels for impending gangrene. *Ann Surg* 55: 195, 1912
9. Carrel A, Guthrie CC. The reversal of the circulation in a limb. *Ann Surg* 43: 203, 1906
10. Ozek C, Zhang F, Lineaweaver WC, Chin BT, Newlin L, Eiman T, Buncke HJ. Arterialization of the venous system in a rat lower limb model. *Br J Plast Surg* 50: 402, 1997
11. Cambria RP, Ivarsson BL, Fallon JT, Abbot WM. Heparin fails to suppress intimal proliferation in experimental vein grafts. *Surgery* 111(4): 424, 1992