

T. C.
ÇANAKKALE ONSEKİZMART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DAPTOMİSİN, HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE OZON TEDAVİSİNİN
VASKÜLER GREFT ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET EKİN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MUSTAFA SAÇAR

ÇANAKKALE - 2015

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kalp Damar Cerrahisi uzmanlık/yan dal uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
DR. Ahmet EKİN'in Uzmanlık/Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul
edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08.07.2015

TEZ KONU BAŞLIĞI

Daptomisin, hiperbarik oksijen tedavisi ve ozon tedavisinin vasküler greft
enfeksiyonunun tedavisindeki etkinliği

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Mustafa SAÇAR

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Prof. Dr. Mustafa SAÇAR

Doç.Dr. Özcan GÜR

Yrd.Doç. Dr. Sedat ÖZCAN

İmzası

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 09.07./2015 tarih ve /2015/.7... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU

Dekanı

Dekan

ÖZET

Amaç

Greft enfeksiyonları vasküler cerrahi sonrasında ortaya çıkan önemli komplikasyonlardan biridir. Bu enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Sistemik antibiyotik profilaksisinin, vasküler greft enfeksiyonu insidansını azaltmasına rağmen bu komplikasyon riskini tamamen ortadan kaldıramadığı görülmüştür. Bu çalışmada ratlarda oluşturulan greft enfeksiyonu modelinde daptomisinin, hiperbarik oksijen ve ozon ile birlikte oluşturduğu tedavi etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç

Literatürde tanımı yapılmış olan deneysel vasküler greft enfeksiyon modeli, ratlarda vasküler greft enfeksiyonu meydana getirmek için kullanıldı. Yaklaşık 250-300 gram ağırlığında 49 adet Wistar cinsi rat kullanıldı. Ratların sırt bölgesine yaklaşık 1,5 cm uzunluğunda tam kat cilt insizyonu yapılarak subkutan dokuya ulaşıldı. Bu katmanda subkutan bir cep oluşturuldu. Aseptik koşullarda bu hazırlanmış olan ceplere, Dakron greft parçaları yerleştirildi. Çalışmada yedi grup oluşturuldu. Grup 1'deki ratların subkutan dokusuna greft yerleştirildi. Bu grup mikroorganizma ile kontamine edilmedi ve bir tedavi uygulanmadı. Grup 2'de, subkutan cebe yerleştirilen greftlerin ardından metisiline dirençli *staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA) suşu

kullanılarak kontamine edilmiş enfekte grup oluşturuldu, tedavi uygulanmadı. Diğer gruplardaki ratlara greft yerleştirilmesinin ve kontaminasyonun ardından tanımlanan protokollere uygun olarak daptomisin tedavisi (Grup 3), ozon tedavisi (Grup 4), hiperbarik oksijen tedavisi (Grup 5), daptomisin ile kombine ozon tedavisi (Grup 6) ve daptomisin ile kombine hiperbarik oksijen tedavisi (Grup 7) uygulandı. Belirlenen sürelerde sakrifiye edilen ratlardan çıkartılan greftlerin üzerindeki bakteri kolonizasyon sayıları istatistiksel analizler yapılarak karşılaştırıldı.

Sonuç

Vasküler greft enfeksiyonlarının önlenmesinde daptomisin tedavisinin, hiperbarik oksijen tedavisi ve ozon tedavisine oranla daha etkin olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte daptomisin tedavisi ile birlikte uygulanan hiperbarik oksijen tedavisi veya ozon tedavisi ile vasküler greft enfeksiyonlarının önlenmesinde tedavi başarısını yükseltmiştir.

Anahtar kelimeler:

Vasküler greft enfeksiyonu, Daptomisinin, Hiperbarik oksijen tedavisi ve ozon tedavisi

ABSTRACT

Aim

Graft infections are one of the most important complications in vascular surgery. There are numerous important advances in the prevention and treatment of these infections. In recent studies, systemic antimicrobial prophylaxis is shown to decrease but insufficient to eradicate the vascular graft infections. The aim of this study is to compare the effectiveness of daptomycin along with ozone and hyperbaric oxygen therapy in artificial vascular graft infection model on rats.

Materials and Methods

A previously defined rat model of vascular infection is utilized in order to produce vascular graft infections. In this study, 49 Wistar rats of 250-300 grams in weight are used. The dorsal skin of the rats are incised for proximately 1,5 cm and the subcutaneous tissue is dissected. Dacron graft pieces were put into the subcutaneous tissue. Rats are divided into 7 groups. Non-infected Dacron graft piece was put into the Group 1 and no treatment was administered. Infected grafts carried a methylene resistant *Staphylococcus Aurelius* strain ATCC 43300 (MRSA) was put into Group 2 and no treatment was administered. Infected grafts was also put into the remaining groups and following treatments were performed: Streptomycin in Group 3, ozone treatment in Group 4, hyperbaric oxygen therapy in Group 5, daptomycin and ozone in Group 6, daptomycin and

hyperbaric oxygen in Group 7. Rats were sacrificed in pre-determined time period and the graft pieces were removed and bacteriological studies were performed.

Contaminated and non-contaminated groups are exposed to daptomycin, hyperbaric oxygen and ozone therapy and the treatment data were analyzed.

Results

Daptomycin therapy is shown to be more effective than the hyperbaric oxygen therapy and ozone therapy. Hyperbaric oxygen therapy was found to have more antibacterial effect than the ozone therapy.

Keywords: Vascular graft infections, daptomycin, hyperbaric oxygen and ozone therapy.

TEŞEKKÜR

İhtisas yaptığım süre boyunca engin cerrahi tecrübesi ve bilgisiyle bana katkıda bulunan ayrıca ailemden biri kadar bana göstermiş olduğu yakın dostluk, ilgi ve fedakarlığından dolayı çok sevdiğim değerli hocam Prof. Dr. Mustafa SAÇAR'a teşekkür ederim.

Katkılarıyla beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Yrd. Doç. Dr. Sedat ÖZCAN, Yrd. Doç. Dr. Ali Ümit YENER, Yrd. Doç. Dr. M. Turgut Alper ÖZKAN, Yrd. Doç. Dr. Tolga KURT, Yrd. Doç. Dr. H. Fatih AŞGÜN ve bende emeği olan tüm hocalarıma ayrıca asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok değerli aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	11
TABLOLAR LİSTESİ	12
KISALTMALAR	13
1.GİRİŞ	15
2.PERİFERİK ARTER HASTALIĞI	15
2.1.Etyoloji.....	15
2.2.Periferik arter hastalığında akut iskemi	16
2.3.Periferik arter hastalığında kronik iskemi	18
2.4.Tanı yöntemleri	21
2.5.Periferik arter hastalığında tedavi.....	21
2.5.2.Cerrahi tedavi.....	23
2.5.1.2.Kronik arter hastalıklarında cerrahi: Revaskülarizasyon.....	23
3. VASKÜLER GREFTLER.....	24
3.1. <i>Sentetik greftler</i>	25
3.1.1.PTFE Greftler.....	25
3.1.2.Dakron greftler.....	25
3.1.3.Poliüretan greftler.....	26
3.2. Biyolojik greftler.....	26
4. VASKÜLER CERRAHİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR	26
4.1.Vasküler cerrahi sonrası greft enfeksiyonları.....	27

4.2.Yara Enfeksiyonu	30
4.3.Yara İyileşmesinde Gecikme	31
4.4.Lenfosit, lenf fistülü	31
4.5.İmmün sistem aktivasyonu	32
5.SERBEST RADİKAL REAKSİYONLARI	32
5.1.Antioksidan Savunma ve Başlıca Antioksidanlar	33
5.2.İntraselüler Enzimatik Antioksidan Savunma.....	34
6.OZON.....	34
7.HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	35
7.1.Hiperbarik Oksijenin Fizyolojisi	36
7.2.Mekanik Etkisi.....	36
7.3.Oksijen Çözünürlüğünü Artırıcı Etkisi.....	37
7.4.Antimikrobik etkiler.....	37
8. ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ:	40
8.1.Daptomisin	41
8.2.Daptomisinin Yapısı ve Etki Mekanizması	42
8.3.Daptomisinin etki spektrumu	44
8.4.İlaç Etkileşimi, Toksikite ve Direnç.....	44
9.GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
9.1. Grup ve Tedavi Yöntemleri	47
9.2. Değerlendirme.....	49
9.3. İstatistiksel İncelemeler.....	49
10. BULGULAR	52
12. SONUÇ	66
13. KAYNAKLAR	67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Medikal ozon jeneratör

Şekil 2: Deneysel basınç odası (deneysel hiperbarik uygulama odası)

Şekil 3: Ratlarda greft yerleştirme işlemi

Şekil 4: Ratta greft yerleştirilmiş uygulama

Şekil 5: Gruplara göre CFU koloni sayılarının dağılımı

Şekil 6: Kontrol, ozon ve HBO gruplarının koloni sayılarının dağılımı

Şekil 7: Daptomisin, daptomisin+ozon ve daptomisin+HBO gruplarının koloni sayılarının dağılımı

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Gruplara göre CFU koloni sayılarının dağılım grafiği

Tablo 2: Daptomisin, daptomisin+ozon ve daptomisin+hiperbarik gruplarının koloni sayılarının dağılım grafiği

Tablo3: Kontrol, ozon ve hiperbarik gruplarının koloni sayılarının dağılım grafiği

KISALTMALAR

AB: Ankle-Brakiyal İndeks

ATA: Absolut Atmosfer

ATP: Adenozin Trifosfat

bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAT: Katalaz

CFU: Colony-Forming Unit

CPK: Kreatin kinaz

DM: Diyabetes Mellitus

GE: Greft Enfeksiyonları

GSH-Px: Glutatyon Peroksidaz

HBO: Hiperbarik Oksijen

HUV: İnsan Umlikal Veni

INF: İnterferon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyonları

mprF: lizilfosfatidilgliserol sentazı kodlayan gen

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRSA: Metisiline Dirençli Stapylococcus Aureus

MSSA: Metisiline Duyarlı Stapylococcus Aureus

NCSS: Number Cruncher Statistical System

O₃: Ozon

PAH: Periferik Arter Hastalığı
PASS: Power Analysis and Sample Size
PBS: Phosphate Buffered Saline
PDA: Periferik Damar Hastalığı
PTFE: Politetrafloroetilen
PVGI: Protez damar grefti enfeksiyonu
rpoB: RNA polimeraz subünitelerini kodlayan gen
rpoC: RNA polimeraz subünitelerini kodlayan gen
S: Stapylococcus
SOD: Süperoksit dismutaz
SVH: Serebrovasküler hastalık
TGF- β 1: Transforme edici Büyüme Faktörü
TNF: Tümör nekrotizan faktör
TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VGI: Vasküler Greft Enfeksiyonu
VISA: Vankomisine Orta dirençli Stapylococcus Aureus
VRE: Vankomisine Dirençli Enterokoklar
VRSA: Vankomisin Dirençli Stapylococcus Aureus
ycG: Histidin kinazı kodlayan kodlayan gen

1.GİRİŞ

2.PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Periferik arter hastalığı (PAH); alt ve üst ekstremitelerde arteriyel damarlarda, daralma ve tıkanmalarla sonuçlanabilen ilerleyici bir durumdur. Kabul gören bu tanıma rağmen abdominal aortada aterosklerotik daralma sonucu, alt ekstremitelerde arterlerinde egzersiz ya da dinlenme esnasında arteriyel kan akışının azalması da bu tanıma dâhil edilmektedir (1).

Ateroskleroz sonucunda gelişen koroner arter hastalığı (KAH) ve serebrovasküler hastalıklar (SVH) da PAH'a eşlik eder ve mevcut morbiditeyi kötü yönde etkiler. Literatürde 50 yaş üzeri PAH saptanan popülasyonda KAH insidansının %68, SVH insidansının ise %42 olduğu bulunmuştur (2). Yapılan çalışmalarda PAH prevalansının 55 yaş üzeri popülasyonda yaklaşık %19 olduğu tespit edilmiştir (3).

2.1.Etyoloji

PAH'ın risk faktörleri arasında; sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon ilk sıralarda yer almaktadır (4)

Bununla birlikte etiyolojik faktörler arasında sayılan aterosklerozis, burger hastalığı (tromboanjitis obliterans), anevrizma ve diseksiyon, arteritler, tümörler, konnektif doku hastalıkları, koarktasyon, psödoksantoma elastikum, periferik emboli, fibromusküler displazi de periferik arter hastalığı tablosunun diğer nedenleridir. Periferik arter hastalığı geliştiğinde, etkilenen arterlerde değişik derecelerde darlık ve tıkanma sonucu ekstremitelerin perfüzyonu bozulur. Bu

darlık ve tıkanmadan genellikle sistemik ateroskleroza neden olan faktörler sorumludur (5).

Ateroskleroz, genel olarak sistemik arteriyel dolaşımı etkileyen, arteriyel intimanın enflamatuvar/fibrotik bir hastalığıdır. Ateroskleroz, arter intimasında enflamatuvar etki yapar. Bu etki fibrotik değişiklik yaparak fibroz plak oluşumuna neden olur. Sürecin ilerlemesiyle komplike durumlar ortaya çıkar. Plak içine kanama, tromboz, emboli, plak rüptürü gibi lezyonlarla semptomlar meydana gelir (6) .

Aterosklerotik süreç, en sık alt ekstremitte periferik arterlerinde olmak üzere, periferik damarların her bölgesinde tespit edilmektedir. Aortada aterosklerotik lezyonlar gelişmeye başladığında klinik semptomlar nadir görülür. Çünkü aort çapı kan akımını tamamen kısıtlamayacak kadar büyüktür. Bununla birlikte trombotik materyal aterosklerotik sürece eklenebilir ve oklüzyondan sorumlu olabilir. Aortanın iliyak arterlere ayrıldığı bölgenin tutulumu daha sık olup aortik oklüzyon da genellikle bu kısımda meydana gelir. Bazen bu durum her iki ekstremitte ya da tek bir ekstremitte ciddi ve akut iskemiye yol açar (Leriche sendromu) (7). Semptomatik stenozlar iliyak arterler (%20), femoral arterler (%40) ve alt ekstremitte distal arterlerinde (%20) daha yaygındır. Bununla birlikte uyluğun alt 1/3 üçünde bulunan Hunter kanalı ve arteriyel bifurkasyon bölgeleri aterosklerotik lezyonların hızlı ilerlediği bölgelerdir.

2.2.Periferik arter hastalığında akut iskemi

Sıklıkla akut iskemi, travmatik yaralanmalar, kanama ve psödoanevrizmalar sonucu ortaya çıkabilir (8,9). Embolizm, akut arter iskemisine yol açan nedenler içinde %74 oranında görülür (10).

Akut arter embolisine neden olan çeşitli faktörler mevcuttur. İlk önceliği kardiyak embolizm (sıklıkla atriyal fibrilasyon nedeniyle) alır. Önceki yıllarda, kardiyak embolizm ve ikinci sırada kapak hastalıkları bulunurken, son zamanlarda tanı koyma tekniklerinin gelişmesi ve kolay erişilebilirliği ile birlikte myokardiyal infarktüs ve koroner iskemiye bağlı nedenler de ön plana çıkmaktadır. Endokardit, ventriküler anevrizma, atriyal miksoma, paradoksal embolizm ve kalp yetmezliği periferik arteryel emboliye daha az neden olan diğer nedenlerdendir (10). Periferik arteryel emboliyi düşündürebilecek bazı noktalara dikkat edilmesi önemlidir. Klinik akut gelişir ve hızlı ilerler. Periferik vasküler yapılarda aterosklerotik değişikliklerin belirgin olmaması, ameliyat esnasında trombüsün, kitlenin ve vejetasyonun tespit edilmesi emboli lehine bulgulardır. Hastanın öykü ve fizik muayenesi ile doğru tanı büyük oranda (%88) konulabilmektedir. Periferik emboli tanısı konulmuş olan hastaların takiplerinde 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %34 ve %54 olarak bildirilmiştir. Ölüm sebepleri arasında önde gelen nedenler; serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklardır. Üst ekstremitelerde görülen tromboembolizmin tekrarlama oranı yaklaşık olarak %50 iken bu oran alt ekstremitelerde %10,7 olarak tespit edilmiştir (11,12). Klinik bulgular hastalığın tutulum yeri ve evresine göre değişiklik gösterebilmektedir. Genellikle ani başlangıçlı ağrı ve ekstremitelerde soğuklukla kendini gösterebilir. Bununla birlikte hasta ekstremitelerde ani gelişen hissizlik bulgusu tanımlar. Ani gelişen iskemi sonucu üst ekstremitelerde bulguları alt ekstremitedekilerle eş bulgulardır.

Akut arter tıkanmasının bulguları Pratt tarafından "6 P" şeklinde bir

kısaltma ile ifade edilmiştir. Buna göre (8,9);

- paleness (solukluk)
- pain (ağrı)
- parestesi
- paralizi
- pulselessness (nabızsızlık)
- perishing cold (soğukluk) veya bitkinlik (prostration) sayılabilir.

2.3.Periferik arter hastalığında kronik iskemi

Damar lümenindeki daralma oranı ve kollateral dolaşımın gelişmesi hastalığın kliniğini belirler. Ateroskleroz sistemik tutulum gösterdiği için, periferik arter hastalığı atriyal fibrilasyon, inme, geçici böbrek hastalığı ve iskemik atak ile birlikte seyredebilir. Periferik arter hastalığının kronik formunda klinik bulgular daha çok "intermitan klodikasyon" olarak tanımlanmış yürüme güçlüğüyle seyreder. Bu bulgu efor esnasında meydana gelen bacak ağrısı ile kendini gösterir. Hastanın yürümesiyle ortaya çıkan baldırlardaki ağrı dinlenmekle geçmektedir. Kan akımının çizgili kaslarda azalması bu tip ağrıyı ortaya çıkarmaktadır. Bu bulgular arterdeki stenozun artmasıyla bağlantılıdır (13). Genellikle ekstremitelerin perfüzyon bozukluğunu gösteren tüm belirtiler birlikte görülmektedir. Bu hastalarda genelde bir bacak soğuk olur. Deri parlak ve ince görünümde, kıllar azalmış ve tırnaklar kalınlaşmıştır. Ayrıca, ekstremiteler uzun süreli bir iskemiye maruz kalmış ise özellikle posterior bölgedeki kaslar zayıflar (14).

Periferik arter hastalığında iki tür evreleme kullanılmaktadır.

Fontaine Ratschkow' un önerdiği bir evreleme (15);

Evre 1: Aseptomatik

Evre 2: İntermittan kladikasyon

2a: Yürüme mesafesi > 200m

2b: Yürüme mesafesi < 200m

Evre 3: İstirahat ağrısı

Evre 4: Nekroz/Gangren

4a: İstirahat Ağrısı (+)

4b: İstirahat Ağrısı (-).

Rutherford'un önerdiği bir evreleme (15)

Sınıf; 0 aseptomatik

1. Hafif kladikasyo
2. İlimli kladikasyo
3. Şiddetli kladikasyo
4. İskemiye bağlı istirahat ağrısı
5. Minör doku kaybı
6. Majör doku kaybı

Genellikle poliklinik ortamında karşılaşılan hastaların fizik muayenesinde derinin rengi soluk veya normal görülebilir. Derideki eklerde perfüzyon yetersizliğine bağlı trofik değişimler görülebilir. Bu değişimler cilt altı yağ dokusunda azalma, deride incelme, tırnaklarda deformite, tırnak uzamasında gecikme ve kıllarda dökülme şeklindedir (16). Muayenede ekstremitelerde lokalize veya geniş yayımlı gangren ve ülser de iskemi açısından önemlidir. Diyabetik

hastalarda görülen nöropatiden dolayı kritik iskemi olgusunda herhangi bir belirti görülmeyebilir. Genelde ayağın birinci metatarsofalengeal eklem üzerinde yüksek basınca maruziyetten dolayı nörotrofik ülserler gözlenebilir. İskemik ülserler ise sıklıkla distalde ve lateral bölgelerde görülmekle birlikte bazen basınç bölgelerinde de izlenebilir. Genellikle bu ülserler ağrılı ve konturları düzgün sınırlarda ve kanamaları çok azdır. Medial malleolun üst seviyesinde görülen, sıklıkla kronik venöz yetmezliğe bağlı ortaya çıkan ülserlerden ayırımı kolaydır. Bu ülserler ağrısız aynı zamanda düzensiz kenarlıdır. Ayrıca, iskemik ülserlerde ise nekrotik dokuların proksimali ağrılı aynı zamanda iskemik olduğundan gangren görünümü kolayca anlaşılabilir (14).

Palpasyonda iskemik bölge ve distalinde, deride ısı kaybı tespit edilir. Tırnak yatağında kapiller dolma zamanı gecikir. En değerli bulgu nabız muayenesidir. Azalmış nabız ya da nabız kaybı tanı koydurur. Normal olarak istirahatte palpasyonla alınan nabızlar, egzersizden sonra azalabilmekte ya da kaybolabilmektedir. Bazen proksimal tip lezyon olmasına rağmen distal nabızlar kolletaral dolaşımdan dolayı normal olarak palpe edilebilir.

Oskültasyonda, arteriyel lümeninde daralma görülen bölgelerden (örneğin aort, iliyak veya femoral arterler) geçen kan akımının oluşturduğu türbülans nedeniyle üfürüm duyulabilir. Ankle-brakiyal indeks (ABI) de alt ve üst ekstremitelerde basınç farklarının gösteren yararlı bir testtir. Ayak için kullanılan, perfüzyon değerlendirilmesi yapılan bir testtir. Kol sistolik basıncının ölçümüyle eş zamanlı olarak hastanın sırt üstü yattığı pozisyonda el doppler probu ile manşon indirilirken, tibialis anterior ve posterior akımın duyulmaya başladığı andaki basınç tespit edilir. Okunan basınç, kolun ölçülmüş olan sistolik basıncına

oranlanır. Herhangi bir arteriyel sorunu olmayanlarda bu oran 1 civarında olup perfüzyon bozukluğu halinde azalır. 0,15 ya da altındaki değerler ciddi iskemi ile ilişkilidir. 1,3'ün üzerinde bir değer varsa ölçümde teknik bir hata veya medial kalsinozis nedenleri (kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus) akla gelmelidir (17) .

2.4.Tanı yöntemleri

Hastaların tamamında, genel olarak rutin uygulama ile sistemli olarak vital organlar gözden geçirilmelidir. Kardiyovasküler sistemin de muayenesi (fizik muayene, ekokardiyografi, EKG ile değerlendirme) önemlidir. Hemogram, tam kan biyokimyası, koagülasyon testleri ve lipid profili gibi testlerin de yapılması gerekir. Doppler ultrason noninvaziv, ucuz ve kolay uygulanabilir olmasının yanında hızlı ve güvenilir sonuçlar verdiği için tanıda oldukça faydalıdır. Plak bileşimi ve duvar kalınlığı hakkında kesin bilgi vermez (18-20). Görüntüleme kalitesinin yüksek olması nedeniyle Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi de tanı için yararlı olabilir. Periferik anjiyografi ise tanıda altın standart yöntemdir (21). Özellikle girişimsel işlemler ve cerrahi tedavi uygulanması düşünülen hastalarda tedavi yaklaşım stratejilerine de faydası vardır. Periferik arter hastalıklarına benzer bulgular veren aort anevrizmaları veya diseksiyonlarında bilgisayarlı tomografinin güvenirliliği oldukça yüksektir.

2.5.Periferik arter hastalığında tedavi

2.5.1.Medikal tedavi

TASC2 ve ACCF/AHA'ya göre medikal tedavide yer alan seçenekler şunlardır:

2.5.1.1.İntermitent klodikasyon tedavisinde farmakoloji

Silostazol

Bir fosfodiesteraz III inhibitörü olan silostazol vazodilatör olup aynı zamanda metabolik ve antiplatelet aktiviteye sahiptir. Yan etkileri arasında baş ağrısı, ishal ve çarpıntı sayılabilir. Altı kontrollü randomize çalışmayla silostazol, pentoksifilin ve plasebo karşılaştırılmış. Koşu bandı performansları değerlendirilmiştir. Silostazol tedavisinin önemli ve genel iyileşme sağladığını ortaya konmuştur.

Naftidrofuryl

Naftidrofuryl 5-hidroksitriptamin 2 antagonisti tipi ve kas metabolizmasını artıran bir ilaçtır. Trombosit ve eritrosit agregasyonunu azaltır. Önemli olmayan yan etkilere sahiptir. En sık gastrointestinal yan etkilere neden olabilir (22-24) .

Karnitin ve L-karnitin

Periferik arter hastalarında alt ekstremitelerde metabolik bozulmalar oluşur. Klodikasyoya sadece kan akımının bozulmasıyla değil metabolik bozumada neden olur. İskelet kası oksitativ L-karnitinle metabolizmada etkileşim gösterir (25,26) .

Lipit düşürücü ilaçlar

Endotelial hasara bağlı ve metabolik olan periferik arter hastalarının statin tedavisi ile iyileşebileceği ilgi olumlu çalışmalar mevcuttur (15).

2.5.1.2. Klodikasyo tedavisinde etkisinde yeterli kanıt gösterilemeyen ilaçlar

-Pentoksifilin

-Antitrombotik ilaçlar; asetil salisilik asit (ASA) ve klopidogrel gibi ilaçlar kardiyovasküler riski önemli ölçüde azalttığı gibi, yapılan çalışmalar uzun dönemde klodikasyo tedavisinde de etkili olduğunu göstermektedir.

-İzovolemik hemodilüsyon

-Vazodilatasyon yapan ilaçlar; sempatik inhibisyon yapan alfa blokörler, beta- 2 agonistler (nylidrin), kalsiyum kanal blokörü (nifedipin), anjiotensin inhibitörler.

2.5.2.Cerrahi tedavi

Ekstremitenin perfüzyonu için arteryel akımın yeniden sağlanması amacıyla yapılabilecek çeşitli uygulamalar vardır. Öncelikle nedene yönelik işlemin tercih edilmesi esastır. Buna göre tedavi alternatifleri arasında tromboliz, tromboembolektomi, baypas ve perkütan translüminal anjiyoplasti seçenekleri bulunmaktadır.

Konservatif tedavi ancak hastaların üçte birine uygulanabilmekte olup tatmin edici sonuç alınamamakta, hastaların %6 sında amputasyon gerekmektedir. Böyle bir durumda tedavi seçenekleri arasında vazodilatör ve antikoagulan seçeneği olmalıdır (9,27).

2.5.1.1.Akut arter hastalıklarında cerrahi: Tromboembolektomi

Kronik bir zemin üzerinde gelişen aterosklerotik sürecin sonunda, akut olarak ortaya çıkan iskemilerde hızlıca tromboembolektomi uygulanmalı ve ekstremitenin canlılığı riske atılmamalıdır. Ancak sadece tromboembolektomi ile uzun dönem açıklık elde edilmesi zordur. Çünkü altta yatan ileri derecede daralmış bir lümen ve stabil olmayan plaktan dolayı akut arter trombozu tekrar etme olasılığı yüksektir (9,27).

2.5.1.2.Kronik arter hastalıklarında cerrahi: Revaskülarizasyon

Periferik baypaslarla sağlanan revaskülarizasyon ile major amputasyon oranı belirgin olarak azalmaktadır. Bununla birlikte postoperatif dönemde amputasyon gerekliliği enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur (21) . Periferik baypas işlemlerinde farklı greftler tercih edilmektedir. Vasküler greftler başlıca otojen ve

heterojen greftler olarak iki kategoride sınıflanmaktadır (21). Cerrahi işlem esnasında anatomik lokalizasyon ve damar lümeninin uygunluğuna göre öncelikli olarak anatomik baypaslar tercih edilmektedir. Ancak bazı tekrarlayan vakalarda veya uygun hedef damar yapısının olmamasına bağlı olarak ekstra anatomik baypas yöntemi tercih edilmektedir.

Anatomik baypas'a örnekler,

- Aorto-biiliyak baypas
- Aorto-bifemoral baypas
- Femoro-popliteal baypas
- İlio-femoral baypas
- Femoro-distal baypas
- Popliteo-distal baypas

Ekstra-anatomik baypas'a örnekler,

- Femoro-femoral baypas, aksillobifemoral baypas şeklinde sıralanabilir.

Bunun dışında arteriyel hastalıklarla ilişkili durumlara göre gerektiğinde sempatektomi yapılması veya amputasyon işlemlerinin uygulanması da akılda tutulmalıdır.

3. VASKÜLER GREFTLER

Revaskülarizasyon işlemlerinde çeşitli greftler kullanılmaktadır. Bunlar:

3.1. *Sentetik greftler*

3.1.1. PTFE greftler

3.1.2. Dakron greftler

3.1.3. Poliüretan greftler

3.2. *Biyolojik greftler*

3.2.1.İnsan kaynaklı biyolojik greftler

3.2.2.Hayvan kaynaklı biyolojik greftler

3.2.3.Doku mühendisliğinden elde edilen biyolojik greftler

3.1.Sentetik greftler

3.1.1.PTFE Greftler

Politetrafloroetilen (PTFE) greftleri, damar cerrahisi uygulanan merkezlerde genellikle anatomik ve ekstraanatomik baypaslarda sıkça tercih edilen sentetik greftlerdir. Bununla birlikte otojen venöz greftlerin temini mümkün olmadığına, karotis, subklavyan ve diyalize giriş prosedurlerinde, popliteal ve tibial damarlarda, viseral arter baypaslarında da tercih edilmektedir. İmplantasyondan sonra PTFE greftleri önemli dilatasyon göstermezler. Oluşabilecek trombüs, trombektomi kateteri ile ya da trombolitik tedaviyle kolayca giderilebilmektedir (29).

Diz üstü ve diz altı femoropopliteal baypas greftlerinin 5 ile 8 yıl arasındaki primer genişleme eğilimi bu protezlerde çok azdır, dikişleri tutması iyidir ve ayrıca düz lüminal yüzeyleri nedeniyle trombüsün temizlenmesi kolaydır. Deneysel hayvan çalışmalarında PTFE greftlerinin iyileşme karakteristikleri esas olarak araştırılmıştır. İnsanda kullanılan greftlerde, sadece tıkalı greftlerin değerlendirilmesi yapıldığından, bu greftlerin kullanımı üzerine klinik çalışma sayısı oldukça azdır. PTFE greftleri deneysel olarak kolayca yoğun fibröz dokuyla bütünleşebilmektedir. Lüminal akım yüzeyi önce protein tabakasıyla ve kanda bulunan hücresel elemanlarla kaplanır (30,31).

3.1.2.Dakron greftler

Aortun ve ana dallarının hasta segmentlerini replase etmek için en

yaygın kullanılan greft dakron sentetik greftidir. Bütün dakron greftler, yapısında çok farklılıklar olmasına karşın birkaç ana kategoride gruplanabilir. Düz veya örgülü greftler, düğümlü (knitted), örülmüş (woven) greftler. Bilinen kanama eğilimi olan hastaların aortik replasmanında, torasik ve abdominal aortik anevrizmaların tamirinde kullanıldığında tatmin edici sonuçlar alınmıştır. Aort, iliyak, ana femoral ve yüzeysel femoral arterlerin tıkaçıcı lezyonlarının baypasında düğümlü greftler kullanılmaktadır. Bu greftler aksillofemoral ya da femorofemoral baypas greftlemede de başarıyla kullanılmaktadır.

3.1.3.Poliüretan greftler

Bu greftler hemodiyaliz için hazırlık yapılamamış hastalarda kısa süreli giriş yolu oluşturmak için kullanılır. Arteriyovenöz fistül için 6 hafta ile 6 ay, PTFE grefti kullanılacaksa 10 ila 14 gün arasında olmalıdır.

Sentetik greftlere çeşitli modifikasyonlar uygulanabilmektedir. Bunlar arasında greftlerin kaplanması (karbon, heparin, silikon, fosfolipid polimerler) veya çeşitli proteinler (hirudin, tPA, elastin, rapamisin, paclitaxel, trombomodulin, heparin) ile işleme tabi tutulması yer alır.

3.2. Biyolojik greftler

Umbilikal kordlardan elde edilen bu greftler doğum odasında hazırlanmaktadır. İnsan umbilikal veni (HUV), glutaraldehid oturtularak stabilize edilen umbilikal ven greftleridir.

Diyaliz için veya alt ekstremitede femoropoliteal ve tibial bypasslarda PTFE greftine alternatif olarak kullanılabilen greftlerdendir (31,32).

4. VASKÜLER CERRAHİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Lokal vasküler komplikasyonlar şu şekilde sınıflandırılabilir (33) :

1. Emboli
2. Hematom
3. Hemoraji
4. Fistüller
5. Seroma
6. Psödoanevrizma
7. Greft trombozu
8. Reperfüzyon hasarı
9. Greft enfeksiyonu.

4.1.Vasküler cerrahi sonrası greft enfeksiyonları

Arteriyel ve venöz otogreftler hastalıklı veya hasarlı kan damarlarının replasmanında seçilecek en ideal materyallerdir. Bununla birlikte otogreft temininin sınırlı olması nedeniyle bunların yerine kullanılacak arteriyel malzemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Kullanılacak malzeme dayanıklı olmalı, insan dokusuyla kolaylıkla bütünleşebilmeli, trombojenik akım yüzeyine sahip olmamalı veya düşük derecede olmalı, nativ damarın özelliklerine yakın uyum göstermeli, enfeksiyona dirençli ve kolayca dikilebilir olmalıdır (34,35). Hem dakron, hem de PTFE gibi sentetik greftler vasküler cerrahide günümüzde son derece yaygın olarak kullanım alanı bulmuş materyallerdir. Greft üretim teknolojisindeki gelişmeler sonucunda, komplikasyonlar hızla azalmakla birlikte, henüz ideal vasküler proteze ulaşılmış değildir (36).

Teknolojik imkânların da sunumu ile sentetik greft kullanımının yaygınlaşması greft oklüzyonu ve greft enfeksiyonu gibi komplikasyonların insidansında bir artış oluşturmakta, bunun neticesinde mortalite ve morbiditede

artış göstererek önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (37).

Greft enfeksiyonu gelişmesinde bazı risk faktörleri önemli rol oynar. Preoperatif dönemde tespit edilen obezite, DM ve hastaların sosyo-kültürel düzeyleri, operasyonda kullanılan vasküler greftin cinsi, ameliyat tekniği, uygulama lokalizasyonu ve hijyenik koşullar, postoperatif dönemde yoğun bakım ve hastanede kalış süresi gibi faktörler sıralanabilir (38). Ancak cerrahi uygulama esnasında oluşan yara yeri kontaminasyonu enfeksiyonların oluşmasında belki de en önemli faktördür (39).

Vasküler greft enfeksiyonları (VGE) özellikle sentetik greft kullanılan hastalarda cerrahi teknikten ve kullanılan malzemenin türünden bağımsız olarak yaklaşık %1-3 oranında görülmektedir. İnfringuinal bölgedeki VGE'lerde ise bu oranın %2,5'e yükseldiği belirtilmektedir. Belirlenen risk faktörleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek vücut kitle indeksi, immün yetmezlik, kalp yetmezliği, diyabet, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve yeniden greft implantasyonu olarak sıralanabilir. Hasta ile ilgili diğer faktörler arasında; prostetik greft yerleştirilmesi, alt ekstremitte cilt ülserleri, uzamış preoperatif hastanede kalış süresi de enfeksiyon riskini artıran nedenlerdir (40-43) .

Prostetik vasküler greft enfeksiyonlarında temel bulaş mekanizmaları; cerrahi esnasında grefte mikroorganizma bulaşı, operasyon sonrasında greftin yakın komşuluğunda var olan enfeksiyondan direkt yayılım veya uzak organ enfeksiyonundan kan yoluyla yayılımı şeklindedir (44,45). VGE gelişen hastalarda mortalite oranları aortik greft implantasyonu sonrasında %40-75 iken, alt ekstremitte distal seviyelerde bu oran %20-50 olarak bildirilmiştir. Femoropopliteal greftlerde ise %10 dur. Yüksek mortalite ve morbidite; sepsis,

yapılan birden fazla operasyonun komplikasyonu, anastomozlarda gelişen hemoraji ve aorta greft-enterik fistül gelişimi ile ilişkilidir. VGE, greft implantasyonunun ardından ilk bir ay içinde görülebildiği gibi, yıllar sonra geç dönemde de görülebilir (35).

Hastalar genellikle halsizlik, ateş, sepsis, greft bölgesinde şişlik, fistülizasyon gibi non-spesifik belirti ve bulgularla başvurumaktadırlar (46). Bu nedenle çoğu zaman VGE tanısı gecikmekte ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Etiyolojide erken dönem greft enfeksiyonlarında genelde etken *Staphylococcus aureus* iken geç dönemde görülen greft enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan etken *Staphylococcus epidermidis*'tir (47). Kasık bölgesinde yapılan operasyonlar, yara yeri enfeksiyonu, kanser ve diğer immün-süpresif durumlar, DM, tekrarlayan cerrahi girişimler, risk faktörüdür (41,44,48,49).

Prostetik vasküler greft enfeksiyonlarından sorumlu tutulan diğer ajanlar; *E. coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella* ve *Klebsiella pneumoniae* olup, VGE'de genellikle tek ajan sorumludur (50,51). Tanıda semptomlar, fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve mikrobiyolojik tetkikler kullanılmakta olup, belirti ve bulgular enfeksiyonun bulunduğu döneme göre değişiklik göstermektedir. Olası VGE durumunda hastanın diagnostik değerlendirilmesinde en iyi tanı aracı olarak bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir (44).

Vasküler greft implantasyonunun ardından erken dönemde greftin sistemik enfeksiyona duyarlılığını test etmek için yapılan bir araştırmada, on iki adet köpeğin infrarenal aortası eksize edilerek, stafikokok suşlarıyla kontamine edilmiş dakron greftler bu segmente imlante edilmiş. Çalışmada işlemde üç

hafta sonra, tüm greftlerin *S.aureus* ile enfekte olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, pseudointima ile korumasız bir sentetik vasküler greftin, kan dolaşımı içerisindeki bakterilere karşı hassas olduğunu göstermektedir. Buna göre profilaktik antibiyotik kullanımının, özellikle sentetik vasküler greft uygulaması planlanan hastalarda kullanımı önerilmektedir (52).

Vasküler greft enfeksiyonu tedavisinde belirli algoritmalar izlenmektedir. Genel olarak yaklaşım, grefti çevreleyen dokunun debridmanı ile enfekte yabancı maddenin komple rezeksiyonu şeklindedir. Cerrahi tedavi hemen ve her zaman gerekmektedir. Ameliyattan sonra, önemli oranda morbidite gözlenebilmektedir. Literatürde olguların özelliklerine göre çeşitli yaklaşımlar bazı avantajları ve / veya bazı sınırlamaları ile tarif edilmiştir (53,54).

Aortoiliyak ve aortofemoral baypas greftlerinin uzun dönem açıklık oranları %85-90 arasındadır ve eksternal destekli dakron greftlerin beş yıllık primer açıklık oranları aksillofemoral için %78-88, diz üstü femoropopliteal için %71, diz altı için %57 olarak bildirilmiştir (55–58).

4.2.Yara Enfeksiyonu

Genellikle postoperatif dönemde en fazla ortaya çıkan enfeksiyonlar; yara yeri enfeksiyonu, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Hastanede yatışın uzun süreli olması, operasyonun uzun sürmesi, DM, ameliyatta yapılan teknik hatalar, immünitenin yetmezliği, yarada gelişebilecek enfeksiyonlar risk faktörleri olarak sayılabilir. Genital ve anorektal bölgeye yakın olması ise riski artıran bir diğer faktör olarak gösterilebilir.

Genellikle periferik damar cerrahisinde kasık bölgesinde, sık olarak vertikal şekilde kesi yapılmaktadır. Bu bölgede yumuşak derinin ince olması,

lenf ve kan damarların bulunması, bir diğerk neden olarakten vertikal kesinin deri pillilerine ters yönde yapılması enfeksiyon gelişimini daha kolay hale getirmektedir (59). Cerrahi sonrasında lokalize olarak ciltte minimal akıntı ya da kızarıklık görüldüğünde yaranın bakımı yapılmalıdır. Derinde olan bir greft enfeksiyonu olasılığında da bu semptomlar görülebilmektedir.

Sentetik greft kullanılacak damar cerrahisinde operasyon sahasının, ortamın ve proflaktik parenteral antibiyotik kullanımının önemi oldukça fazladır. Antibiyotik dozunun tekrarı, dört saatten fazla süren operasyonlarda uygulanabilir. Operasyondan önce verilen proflaktik antibiyotiğın, postoperatif süreçte ikinci bir anaerobiklere duyarlı antibiyotik ile kombinasyonu yapılarak tedavi sürdürülür.

4.3.Yara İyileşmesinde Gecikme

İnflamatuar cevaptaki gecikme, yaranın iyileşmesini güçleştirmekte ve kronik hale dönüşmesine neden olmaktadır. İnflamatuar cevabın gecikmesinde hastada var olan DM, endojen bir sebeptir. Yara iyileşmesinin hücresel safhasında oto regülasyonun bozuk olması ve diyabetik nöropatinin varlığı oldukça önemlidir. Normal şartlarda inflamasyonun başlamasıyla, vazodilatasyon oluşur. Kandan dokulara hücre çıkışında bozulma olur. Bununla birlikte yara sahasındaki enfeksiyon ve hasta immünitesi, yara iyileşmesinde etkileri olan önemli faktörlerdendir (60).

4.4.Lenfosel, lenf fistülü

Özellikle inguinal bölgenin yapılan cerrahi işlemlerinde çok sık olarak lenf yollarında yaralanma olduğundan, lenf fistülerine ve lenfosel gelişimine dikkat edilmelidir. Hematom ya da seromada olduğu gibi lenfoselde de

mikroorganizmaların üremesi için iyi bir ortam oluşur. Lenf fistülü % 0,8-18 oranında ingiunal bölge operasyonlarında oluşur. Lenf kontrolü için, kesi bölgesinin eksplorasyonu doğru bir yaklaşım değildir. Kompresyon ve baskılı pansuman ile dış lenf akıntısı kontrol altına alınmaya çalışılır. İnflamasyon yoksa fibrin yapıştırıcı tedavi için kullanılabilir. Yatak istirahati tavsiye edilir. Greft enfeksiyonu ve debisi yüksek lenf fistülleri riski mevcutsa, lenf kaçıran yeri bulmak için ameliyat kaçınılmaz olabilir (61,62).

4.5.İmmün sistem aktivasyonu

Koinflamatuar uyarılar, mikroorganizmalar ve vasküler biyomateryallerin konaktaki immun sistemini de aktive etmesiyle oluşan komplike bir yapılanma sürecidir. Enfeksiyonu İnflamatuar cevap lokalize etmeye çalışırken, mikrovasküler yapıların yüzeyde bozulması, doku nekrozu, hücre ölümü ve nötrofil göçüne neden olur. Greft etrafındaki inflamasyon, patojenin virulansı ve doku hasarının düzeyi, enfeksiyonun derecesini belirler. Kanama ve anastomotik bozulma, inaktif enfeksiyonların doku otolizi yapması sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Klinik etkiler greft enfeksiyonunda daha geniş spektrumda ortaya çıkar. Lokalize perigreff apseleri, anastomoza bağlı psödoanevrizma, greftin neden olduğu sepsis, greft-enterik fistül ve/veya erozyon gibi oluşumlar meydana gelebilir. Normal doku bütünlüğünün olmaması biyomateryal enfeksiyonun ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Bu aktiviteyi yönlendirmede doku makrofaji, monositler, enzimler ve spesifik büyüme faktörleri çok önemlidir (63-65).

5.SERBEST RADİKAL REAKSİYONLARI

Hücre içindeki normal olmayan veya kontrol dışına çıkmış reaksiyonları

içerir. Fizyolojik serbest radikal reaksiyonlarının organizmanın antioksidan kapasitesini aşması yoluyla meydana gelebileceği gibi, bazı eksojen ajanlar ya da fiziki etkiler (iyonize radyasyon, ultraviyole, bazı plastik implantlar) sonucunda da gelişebilir.

Lipit peroksidasyonu olayı, biyolojik hasarla karakterize radikal reaksiyonlardan en iyi bilineni olup ağırlıklı olarak biyolojik membranların tümü lipit peroksidasyonuna duyarlıdır. Çoklu doymamış (poliansatüre) yağ asitleri peroksidasyona çok duyarlıdır. Bir radikal, oksijen varlığında lipit çift bağına ulaşabilirse, bir zincir reaksiyonu başlamakta ve kararsız lipit peroksitleri ortaya çıkmaktadır. Organizmanın savunma sistemlerinin kontrolü dışına bu reaksiyonlar çıkarsa, çevrelerindeki moleküllerin de hasar görmelerine yol açabilirler (66).

5.1. Antioksidan Savunma ve Başlıca Antioksidanlar

Oksidatif harabiyeti organizma kısmen onaran sınırlayan ya da önleyen, koruyucu mekanizmalara sahiptir. Oksidan ürünlere karşı memeli hücrelerinde korunma başlıca radikal oluşumunun sınırlandırılması, radikal reaksiyonların sona erdirilmesi ve oluşan radikallerin detoksifikasyonu şeklinde işler. Okside olabilecek bir substratın düşük konsantrasyonlarda, oksidasyonunu geciktiren ve/veya inhibe eden maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır.

Antioksidanlar, çeşitli biyomoleküller üzerinde serbest oksijen radikallerini tahrip etmeden önce oksidatif hasarın yayılmasını önleyen veya ortadan kaldıran maddelerdir. İnsanlarda farklı organ, hücre içinde ve/veya organellerinde çeşitli serbest oksijen radikallerine karşı etkili, farklı antioksidanlar mevcuttur (67).

5.2.İntraselüler Enzimatik Antioksidan Savunma

Hücre içinde oluşan radikallere karşı öncelikle enzimatik olarak detoksifikasyonu gerçekleşir. Enzimatik yapıların aktif bölgelerinde demir, bakır, mangan, çinko, selenyum gibi metaller bulunur. Savunmanın önemli bir kısmını da hidrojen peroksiti ve süperoksiti temizleyen spesifik enzimler oluşturur. Öncelikle glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) sayılabilir (68,69). Seruloplazmin enzimatik olmayan bir antioksidan olmasına karşın, süperoksit radikali ile reaksiyona girebilir, fakat SOD'a göre aktivitesi daha düşüktür (67,70,71).

6.OZON

Ozon, on dokuzuncu yüzyılda keşfedilmiş bir gazdır. Dinamik olarak kararsız bir yapıda üç oksijen atomundan oluşan bir moleküldür (72). Gaz renksiz, kokulu, sıvı veya katı formda patlayıcıdır. 20°C da 40 dakika, 0 °C de yaklaşık olarak 140 dakika yarı ömrüne sahiptir (72). Doğada sadece stratosferde bol bulunur. Bu katman, güneşin ultraviyole radyasyonunun etkisi ile elde edilir. Morötesi güneş ışınlarına karşı koruma sağlar.

Ozon O₃ antiseptik özelliğe sahip olan kuvvetli bir oksitleyici gazdır. Bakteriler, sporlar ve virüsleri etkili bir şekilde de inaktive etmektedir. Yaygın olarak gıda ve su sektörlerinde bir dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Gıdalar birkaç dakika ozona maruz bırakılır ve bir dezenfektan olarak işlev görür. Bu yüzden ozon tedavisi uzun süre sorgulanmıştır. Ozon oksitleyici bir gazdır. Sahip olduğu bu özelliğinden dolayı terapötik olarak tıpta kullanılmaktadır (72).

Medikal ozon tedavisi; biyolojik sistemlere oksijen ve gaz ozon karışımı sunma tekniğidir (74). Ozon tedavisi, oksijen / ozon karışımının uygulanmasıdır.

Etkinin arkasındaki mantıkta ana biyolojik sisteminin antioksidan kapasitesi, ozonun toksik etkileri ayrıca su verme kapasitesine sahip olma özeliği sayılabilir (75). Ozon tedavisi başarılı olarak miyokart enfarktüsü, inme dahil olmak üzere diyabetik ayak yönetimi, lomber disk hernisi, ve vasküler bozukluklar gibi hastalıklarda kullanılmıştır (76,77). Ozon 'un çeşitli enfeksiyon durumlarında antibiyotik tedavisini desteklemekle birlikte aynı zamanda bulaşıcı hastalıklar tedavisinde de fayda sağlayabileceği önerilmektedir (78).



Şekil 1. Medikal ozon jeneratörü

7.HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi tamamen kapalı basınç odalarında,%100 oksijeni 1 ATA'dan daha büyük basınç etkisiyle hastaların soluması olarak basit bir şekilde tanımlanabilir. 1 absolut atmosfer (1ATA=1

Bar=780 mmHg) basınçtan daha fazla oksijen solutulduğu zaman yapılan tedavidir. Normobarik 1 ATA basınçta, % 100 HBO ile bölgesel olarak yapılan tedavi kabul edilmez. Çoklu ya da tek kişiye yapılan devamlı veya aralıklı %100 HBO solutularak, tamamen kapalı ortamda yapılan tedavidir (71,79).

Hiperbarik oksijen tedavisinin tıbbi uygulama alanlarında bir dizi kullanımı gün geçtikçe daha mümkün olmaktadır. Yanıklar, ezilme yaralanmaları, kafa yaralanmaları, omurilik yaralanmaları, rekonstrüksiyon ameliyatları, gaz zehirlenmeleri, radyasyon yaralanmaları, çeşitli anaerobik ve aerobik enfeksiyonlar gibi durumlarda kabul edilen bir tamamlayıcı tedavidir. Travma sonrası stres bozukluğu, yüksek irtifada beyin ödemi gibi çeşitli hastalıkları için potansiyel bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda hiperbarik oksijen tedavi odaları hafif, taşınabilir ve kullanımı kolay hale getirilmiştir. Bölgesel hastanelerde bu tür odalar yara bakımı için paha biçilmez bir kaynaktır. Çünkü tedavi sonuçlarına büyük katkı sağlamaktadır (80).

7.1.Hiperbarik Oksijenin Fizyolojisi

Hiperbarik oksijenizasyonun insan vücudu üzerinde iki temel etkisi vardır. Bunların birincisi, vücut içindeki gazlar üzerine mekanik etkisi, diğeri ise kanda parsiyel oksijen basıncını artırıcı etkisidir. Meydana getirdiği etkinlikler, bu iki temel etki mekanizması üzerinden gerçekleşmektedir.

7.2.Mekanik Etkisi

İnsan vücudunda basınç artığı zaman mekanik etki yaparak hava ve gaz içeren boşluklarda değişime neden olur. Bu etkiler *Boyle* yasası ile açıklanır. Bu yasaya göre; uygun koşullarda hacim basınçla ters orantılıdır. Hacmin azaltılması boşluk yüzeyindeki basıncı düşürür. Bu fizyolojik özeliğinden dolayı

uygulanan tedavilerde orta kulak basıncı, sinüs gerilmesi, gazlı gangren, barsaklarda sıkışmış gaz gerginliği oluşumu örnek olarak sayılabilir. Dışardan uygulanan basınç, gazın çözünmesi ve hacmin küçülmesi için kullanılır. Hiperbarik odada uygulanacak basınç kabarcık büyüklüğünü azaltmasından dolayı dokudaki kanlanmayı artırarak ağrının da azalmasını mümkün kılar. Dekompresyon hastalığı ve hava embolisinde damar içinde gaz kabarcıkları meydana gelir. Bu gaz kabarcıkları damarı tıkayarak doku kanlanmasını bozar. Gaz kabarcığının aşırı miktarda büyümesi, trombositleri aktive eder ve damar içi pıhtılaşma meydana gelir. Basınç uygulanarak mekanik etki sayesinde kabarcıkların küçültüp çözünmesi sağlanır. Bu şekilde tedaviye katkı sağlanmış olur (81).

7.3.Oksijen Çözünürlüğünü Artırıcı Etkisi

Hemoglobinden bağımsız olarak oksijenin plazmada çözülmüş olarak taşınması kanın daha fazla oksijen taşıdığını gösterir. Karbonmonoksit intoksikasyonları ve kan kaybına bağlı anemilerde hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesi düştüğü için bu etkiden faydalanılır (82).

İnterstisyel bölgede oksijen içeriğinin yüksek olması difüzyon süresini uzatır. Kompartman sendromunda, crush yaralanmalarında, riskli greft ve flep olgularında HBO tedavisinin kullanımı, anti ödem etkisinin yanında bu etki mekanizmasıyla açıklanabilir (83).

7.4.Antimikrobik etkiler

İmmün sistemin optimal düzeyde ve şartlarda çalışmasını sağlar. Bazı mikroorganizmalar üzerinde çoğalmaya karşı baskılayıcı aynı zamanda öldürücü etkisi mevcuttur. Hipoksik etkiyle lökositin öldürmedeki etkisi bozulur, dolayısıyla

HBO lökositin öldürme sistemini düzenler. Antimikrobiyal ajanların bir kısmında sinerjistik ya da additif etki göstererek tedavide önemli olur (71).

HBO serbest oksijen radikalleri ile bakterisit ve bakteriyostatik gösterir. Serbest oksijen radikalleri membran lipitlerinin ve proteinlerin oksidasyonuna, bakterilerin metabolik fonksiyon inhibisyonuna DNA hasarlarına yol açarlar. HBO tedavisi lökositlerin antibakteriyel etkisini oksijene bağımlı antimikrobiyal fonksiyonu üzerinden gösterir.

Temel olarak lökositlerin antimikrobiyal öldürme etkisi, Oksijen-NADPH Oksidaz sistemidir. Lökositlerin antibakteriyel etkisi PO₂ 'nin 30 mmHg altına düşünce bozulmaktadır. Fagositoz düşük oksijen düzeylerinde de yapılabilmektedir. Fakat oksidatif burst için oksijene ihtiyaç vardır. Fagositlerin yüzeyindeki NADPH-oksidadın katalize ettiği süperoksit, hipokloröz asit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevlerin meydana getirdiği "oksidatif burst" sırasında oksijen 10-15 kat daha fazla tüketilmektedir. HBO nötrofilleri, enfekte ve hipoksik dokuda bakteri öldürebileceği seviyeye kadar artırır (84).



Şekil 2:Deneyel basınç (deneyel hiperbarik uygulama) odası.



Şekil 3:Ratlarda deneysel hiperbarik uygulaması

8. ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ:

Son yıllarda metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), vankomisine orta dirençli *S. aureus* (VISA), vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) ve vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi dirençli gram-pozitif bakteriler tüm dünya da artan bir sıklıkla görülmeye başlanmıştır (85,86). Dirençli türlere bağlı

mortalite ve tedavi maliyeti, duyarlı türlere göre daha fazladır. Dirençli gram-pozitif enfeksiyonlarda glikopeptidlerin kullanıma girmesi önemli bir tedavi imkânı sağlamıştır. Ancak glikopeptidlerin eradikasyon zayıflığı ve yan etkileri nedeniyle daha etkin antibiyotikleri araştırma çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca genel olarak stafilokok suşlarının minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) da yükselmektedir (87). MİK değerindeki artışa, stafilokokların subinhibitör vankomisin konsantrasyonlarına maruz kalması neden olmaktadır. Geçmişte vankomisine maruz kalınması yüksek MİK değerleri ile korelasyon göstermekte ve vankomisinin metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarında ampirik olarak uygunsuz kullanımı direnç gelişim riskinin artmasına neden olmaktadır (88).

8.1.Daptomisin

Son yıllarda gram pozitif bakterilere etkili linezolid ve tigesiklin gibi antibiyotikler ülkemizde kullanıma girmiştir (89). Daptomisin 1980'li yıllarda bulunmuş, fakat o yıllardaki klinik çalışmalar yüksek doz kullanıma bağlı gelişen kas toksisitesi nedeniyle durdurulmuştur. Klinik çalışmalar 1999 yılında tekrar başlamıştır. Gram-pozitif bakterilerin son yıllarda VISA, MRSA, VRE ile VRSA suşları artan sıklıkla bütün dünyada ortaya çıkmaya başlamıştır (85,86).

Tedavi maliyeti ve mortalite dirençli gram-pozitif enfeksiyonlarda dirençli türlerde, duyarlı türlere göre fazla olduğu bilinmektedir. Glikopeptidlerin kullanılmasıyla dirençli gram-pozitif enfeksiyonların tedavisinde önemli bir olanak sağlamıştır. Fakat yan etkileri ile eradikasyon zayıflığı yönünden glikopeptidler dışında daha fazla etkinlik sağlayabilecek antibiyotikler içinde araştırmalar sürmektedir. Stafilokok suşlarının (MİK) minimal inhibitör

konsantrasyonları genellikle yükselmektedir (87).

Vankomisin subinhibitör konsantrasyonlarına maruz kalması sonucunda stafilokokların MİK değerindeki artışa yol açmaktadır. Yüksek MİK değerleri ile korelasyon daha öncesinden vankomisin etkisine maruziyet ile görölmektedir. Metisiline duyarlı *Stapylococcus aureus* (MSSA) suşlarında vankomisinin ampirik olarak kullanıldığı zaman direnç gelişmesinde de riski artırmaktadır (88).

Tigesiklin ve linezolid gibi, gram pozitif bakterilere etkili antibiyotikler ölkemizde kullanılmaya başlanmıştır (89).

8.2.Daptomisinin Yapısı ve Etki Mekanizması

Yukarıda bahsedilen antibiyotiklere karşı gelişen bakteri direnci, yeni kuşak antibiyotiklerin de geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Yeni bir antibiyotik olan daptomisin (LY146032), polipeptid yapısında *Streptomyces roseosporus* tarafınca üretilmiş olan antibiyotiklerin tek ve ilk unsurudur. Yine siklik polipeptit on üç üyeli aminoasit yapısına sahiptir. Bu yapının merkezi hidrofilik olmasına karşın bir kuyruktan hidrofobik yapı mevcuttur. Kuyruk gram pozitif bakterilerin lipoteikoik asit bakteri duvarında bol miktarda mevcut olup hidrofobik kuyruk bu yapının içine doğru transmembran kanallar meydana getirerek bakteride membran oluşum sentezini engeller. Bu oluşan kanallar potasyum, magnezyum gibi hücre içi iyonların sızmasına ayrıca hücre membranının depolarize olmasına, ATP'nin sızışına ve makromolekül oluşumunun bloke edilmesine yol açar (90,91). Etki mekanizması, depolarizasyon süreci olarak düşünülmektedir (92). Hücrenin duvar yapısını rüptüre ve bakteri hücrelerini lizise etmeden önce bakteri ölümüne neden olmaktadır. Ortama toksin salınmasından dolayı komplikasyon görülme olasılığı vardır. Daptomisinin sonuç itibarıyla bakteride

hedef olarak sitoplazmik membranı alır. Farmakodinami ve farmakokinetik konsantrasyon oranına göre daptomisin bakterisidal etkinliğini ve hızını ortaya koyar (68). Sekiz saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. Etkisi 6-10 saatlik sürede ortaya çıkar. *S.aureus* ile oluşturulmuş bir yumuşak doku enfeksiyon modelinde 6 saatlik antibiyotik sonrası etkinlik gösterdiği ortaya çıkmıştır (69). Yapılan bir invitro çalışmada *S.aureus* için 6,3 saatlik bir zamanın ardından, *Enterococcus faecalis* için de 6,7 saatlik bir zamanın ardından etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (93). Bu değerler vankomisine göre daha yüksektir. Kullanım kolaylığı olarak günde tek doz kullanılmasının sebebi de buna bağlıdır. İntravenöz formu mevcuttur. Gastrointestinal sistemden emilimini, molekül yapısının büyük olması engeller. İntravenöz enjeksiyon otuz dakika uygulanarak verilebildiği gibi, iki dakika uygulamayla da enjeksiyon şeklinde verilebilmektedir. 4-6 mg/kg doz şeklinde önerilmesinin yanında 8-10 mg/kg doza ağır enfeksiyonlarda çıkılabilmektedir.%90-93 oranında proteinlere bağlanabilmekte, pnömoni tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Çünkü pulmoner sulfaktan tarafınca etkisi ortadan kaldırılır (94).

BOS'a geçişi yeterli düzeyde olmadığından menenjit tedavisi için önerilmemektedir (95). Metabolize oluş yolu Sitokrom P450 olmadığından bu yolla metebolize olan ilaçlarla etkileşimi yoktur. Kas dokusuna toksik etkisinden ve nükleotid veya nükleozid analogları, statinler gibi ilaçlarla da benzer yan etkileri göstermesinden dolayı kullanılırken dikkat edilmelidir. Öncelikli olarak atılım böbrek yollarından gerçekleşirken, ilaç % 60 oranında değişmeden idrarla atılmaktadır. Doz, kreatinin klirens değeri 30 ml/dk'nın altında ise ayarlanmalı, ilaç 4 mg ve 48 saatte bir olacak şekilde uygulanmalıdır (96).

8.3.Daptomisinin etki spektrumu

Anaerob ve aerob Gram-pozitif bakterilere etki spektrumu sınırlıdır. Bu bakteriler arasında penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* dahil streptokoklar ile stafilokoklar [MRSA, VRSA, VISA, enterokoklar (VRE'leri içeren *E. faecium* ve *E. faecalis*)] sayılabilir (97-100). Clostridium türlerine, (*Clostridium difficile* de dahil) ayrıca anaerob bakterilerden olan peptostreptokoklara da daptomisin etkisi bulunmaktadır (95). Daptomisin 2003'te komplike olmuş yumuşak doku ve deri enfeksiyonlarında, 2006 senesinde sağ kalp endokarditinin de içinde bulunduğu *S. aureus* bakteriyemisinde kullanım için onaylanmıştır.

8.4.İlaç Etkileşimi, Toksikite ve Direnç

Önemli ilaç etkileşimi daptomisinde mevcut değildir. Kas toksisitesi nedeniyle statinlerle beraber kullanıldığında dikkatli gözlem gerekmektedir. Antagonistik etki diğer antibiyotikler ile ortaya çıkmaz. Rifampisin ve aminoglikozid ile enterokoklara karşı, aminoglikozidlerle beraber kullanıldığında stafilokoklara karşı sinerjistik etki oluşturur. Toksikitesi primer olarak miyopatilerdir. Güçsüzlük, kaslarda ağrı ayrıca kreatin kinaz (CPK) 'ın artışıyla kendini gösterir (101).

Kreatin kinaz değerleri olguların çoğunluğunda tedavi esnasında normal değerlere gelmiştir. Çok nadiren rabdomiyoliz ortaya çıkabilmektedir. Paralizi ve parastezi nadir olarak (<%0,1) geriye dönebilmektedir. Gebelik kategorisi hayvanlarda yapılan çalışmalarda B kategorisi sınıfında yer alır. İnsanlara ait olarak bulunan bilgi yeterli değildir. Daptomisine karşı direnç çok nadir olarak görülebilmektedir. Stafilokoklarda mprF (lizilfosfatidilgliserol sentazı kodlayan),

rpoB ve rpoC (RNA polimeraz subunitelerini kodlayan), ycG (histidin kinazı kodlayan) genlerdeki mutasyonları daptomisin direncine sebep olur (96). Daptomisinin hücre membran yapısına, daptomisine dirençli olan *S. aureus* suşlarında da daha az bağlandığı ortaya konmuştur (95). Bununla birlikte günümüzde Daptomisine karşı direnç oranı enterokok ve *S. aureus* kökenlerinde oldukça düşük görülmektedir (97).

9.GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (13.02.2013 karar no:2013/02-16) tarafından onaylanmıştır. Bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların korunmasına ilişkin yönergede Avrupa Parlamentosu 2010/63 / EU yönergesine uyuldu. Çalışmada, tüm işlemler 20.02.2015-01.03.2015 tarihleri arasında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Deneysel Araştırma Merkezindeki laboratuvar hayvanlarında gerçekleştirildi. Proje (proje no:2014-118) Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje uygulamaları tarafından desteklenmiştir.

Çalışmada 250-300 gram ağırlığında 49 adet Wistar cinsi ratlar kullanıldı. Literatürde tanımı yapılmış olan vasküler enfeksiyonların deneysel modeli, vasküler greft enfeksiyonu meydana getirmek için kullanıldı. Ketamin hidroklorür (Ketalar, 90mg/kg, Pfizer, Türkiye), ksilazin hidroklorürün (Rompun, 3mg/kg, Bayer, Türkiye) periton içi uygulanması ile anestezi gerçekleştirildi. Ratların sırt bölgesi öncelikle tıraş edildi, sonrasında aseptik %10 povidon iyodin ile sağlandı. Ratların her birine, orta hattın sağ bölgesinde yer alacak şekilde yaklaşık 1,5 cm uzunluğunda cilt insizyonu yapıldı (şekil 3). Yapılan insizyonun ardından subkutan dokuda cep oluşumu sağlandı. Aseptik koşullarda bu hazırlanmış olan ceplere, 1 cm² boyutunda dakron greft (Gelseal, Sulzer Vascutek Ltd, UK) parçaları yerleştirildi (şekil 4). Toplam yedi grup oluşturuldu. Grup 1'de (Non- kontamine grup) greft parçası cep içine yerleştirildi fakat bir

bakteri suşu ile kontaminasyon yapılmadı. Diğer bütün gruplarda bir 1 ml hacminde 2×10^7 CFU/ml konsantrasyon oranında metisiline dirençli *stafilococcus aureus*, ATCC 43300 (MRSA) suşu içerisinde bulunan saline solusyonu greft üzerine insülin enjektörü kullanılarak enjekte edildi, bu uygulama yöntemiyle subkutan cep, sıvı ile doldurulmuş oldu. İşlem sonrasında monofilaman sütürler kullanılarak cepler kapatıldı.

9.1. Grup ve Tedavi Yöntemleri

Grup 1 (non-kontamine kontrol grubu, n=7): Ratların subkutanöz dokusuna greft yerleştirildi. Mikroorganizma ile kontamine edilmedi, ayrıca herhangi tedavi de uygulanmadı.

Grup 2 (n=7) (kontamine kontrol grubu, n=7): Standart MRSA suşu ile greft enfeksiyonu oluşturmak üzere kontaminasyon sağlandı. Fakat bu grupta herhangi bir tedavi verilmedi.

Grup 3 (daptomisin grubu, n=7): Standart MRSA suşu ile greft enfeksiyonu oluşturmak üzere kontaminasyon sağlandı. İntraperitoneal enjeksiyon ile daptomisin (40 mg/kg/gün) 5 günlük süre boyunca uygulandı.

Grup 4 (ozon tedavi grubu, n=7): Standart MRSA suşu ile greft enfeksiyonu oluşturmak üzere kontaminasyon sağlandı. Ozon tedavisi bu grupta bulunan ratlara şu şekilde uygulandı.

Turkozone blue marka (şekil.1), 0-70 mikrogram/ml ozon konsantrasyonu üreten, vakum pompa kapasitesi 8lt/dk ve cihaza 1-10 bar basınçta oksijen girişi sağlayabilen teknik özelliklere sahip medikal ozon jeneratörü ile çalışıldı. Periton içine O_3/O_2 gaz karışımı 0,7 mg/kg dozda verildi. Ozon cihazı ile O_3 üretimi gerçekleştirildi. %97 oranında O_2 ile %3 oranında O_3 bulunduran gaz

karışımına denk gelecek şekilde 60 mg/ml konsantrasyonunda O₃ akımı 3lt/dk. hızında sabitlendi. İstenilen konsantrasyon düzeyinde, kesintisiz O₃ gazının muhafaza edilmesi ve uygulanabilmesi için tek kullanımlık silikon kaplı, polipropilen özeliği olan enjektör ve ayrıca tygon polimer tüpler kullanıldı. Tedavi 5 günlük süre boyunca uygulandı.

Grup 5 (hiperbarik oksijen tedavi grubu, n=7): Standart MRSA suşu ile greft enfeksiyonu oluşturmak üzere kontaminasyon sağlandı. HBO Tedavisi için Barotech marka, 100lt hacim, 3bar (4ATA) test basıncı olan, iç çapı 30cm, uzunluğu 50cm'e sahip teknik özellikleri taşıyan deney basınç odasıyla hiperbarik uygulaması yapıldı. Bu grupta bulunan ratlara HBO, 5 gün süre boyunca her gün 90 dakika şeklinde 2,8 atmosfer basınçta tedavi olarak uygulandı. Uygulamaların 3 bar(ATM) aşmaması güvenli olarak kabul edilmektedir.

Grup 6 (ozon tedavisi + daptomisin grubu, n=7): Standart MRSA suşu ile greft enfeksiyonu oluşturmak üzere kontaminasyon sağlandı. Bu grupta 5 günlük süre boyunca ozon tedavisi ile birlikte, Grup 3 ve 4'te ki protokole göre uygulandı.

Grup 7 (hiperbarik oksijen+daptomisin tedavisi grubu, n=7): Standart MRSA suşu ile greft enfeksiyonu oluşturmak üzere kontaminasyon sağlandı. Bu grupta 5 günlük süre boyunca daptomisin ve HBO tedavisi birlikte, grup 3 ve 5'te ki prokole göre uygulandı.

Cerrahi işlem bitirildikten sonra ratlar, enfeksiyonun lokal semptomları açısından (ısı artışı, hiperemi, ödem, pürülan akıntı) izlenmek üzere kafesine yerleştirildi. İşlem sonrasında ratların standart yem ve suya serbest ulaşimleri

sağlandı. 48 saat sonrasında tedavi uygulamasına geçildi. Kontrol gruplarından kontamine ve non-kontamine grubunda bulunan ratlara, başlangıç mikrobiyal yükü greftlerde saptamak amacıyla tedavinin başlama döneminde sakrifiye işlemi uygulandı. Greftler, tedavi bitiminin 12 saat sonrası genel anestezi altında bütün diğer gruplarda çıkartılıp, mikrobiyolojik yönden incelendi. Ratların sakrifiye edilmesi greft çıkartılmasının ardından servikal dislokasyon uygulamasıyla gerçekleştirildi.

9.2. Değerlendirme

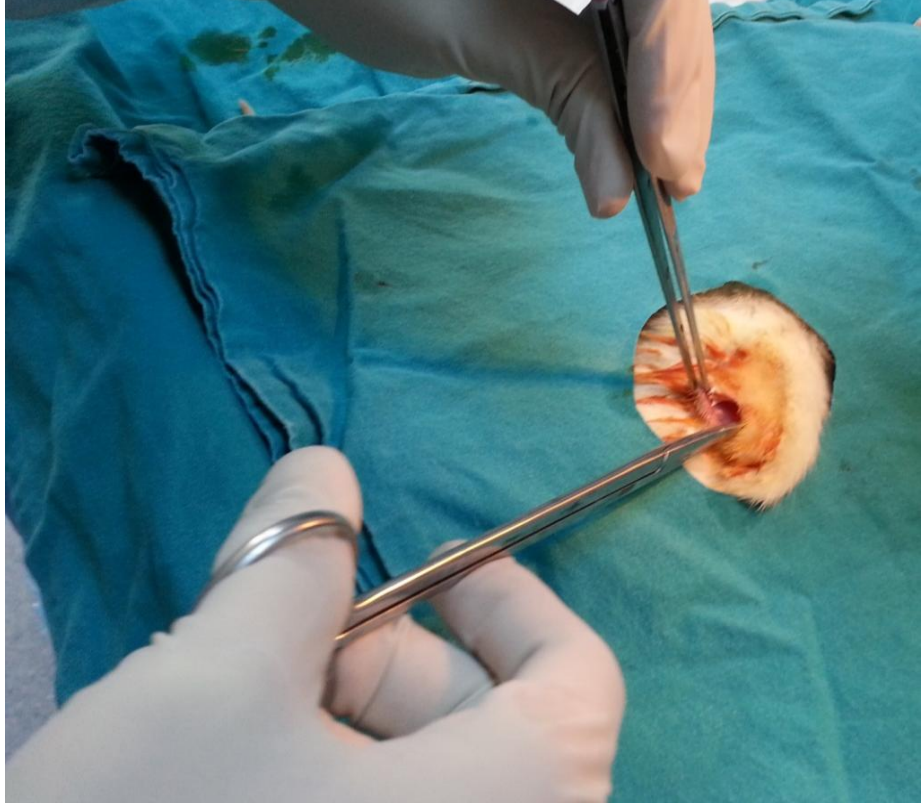
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapılmıştır.

Eksplante greft steril tüplerin içine yerleştirildi. Greftte yapışan bakterileri kaldırmak için, işlem sonrası steril tuzlu su ile yıkama yapıldı. 10 ml PBS (Phosphate buffered saline) çözeltisi ve vorteks içeren tüplere yerleştirildi. Numuneler üzerindeki canlı bakterileri ölçmek için bakteri kültürü kullanıldı. Kanlı agar plakları kullanıldı. 10 kat seri seyretmelere (0,1) ml eklenmiştir. 48 saat boyunca bütün plaklar 37 °C de inkübe edildi ve sayısal MRSA açısından incelendi. CFU / plaka sayısı sayıldı.

9.3. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplar arası kıyaslama *Kruskal Wallis* testi ile yapıldı. Grup içi kıyaslamalar *Bonferroni* düzeltmeli *Mann Whitney U* testi ile yapıldı. p değerinin

<0,05 olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 3: Ratlarda greft yerleştirme işlemi



Şekil 4: Ratta greft yerleştirilmiş uygulama

10. BULGULAR

Non-kontamine grupta (grup 1) greft üzerinde herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmamakla birlikte CFU koloni sayımı yapılacak bakteri mevcudiyeti yoktu.

Kontamine grubun (grup 2) CFU koloni sayıları 12600 ile 17200 ml arasında değişmekte olup, ortalama $14914,29 \pm 1591,04$ ml olarak tespit edildi. Bu gruptaki ratlardan çıkarılan greft parçalarının üzerinde pürülan akıntı mevcuttu. Daptomisin kullanılan grup 3' deki CFU koloni sayıları 102 ile 182 ml arasında değişmekte olup, ortalama 137.57 ± 29.34 ml tespit edilmiştir. Ozon grubunun (Grup 4) CFU koloni sayıları 8000 ile 15800 ml arasında değişmekte olup, ortalama 12600.00 ± 2918.90 ml'dir. HBO grubunun (grup 5) CFU koloni sayıları 4000 ile 13200 ml arasında değişmekte olup, ortalama 9285.71 ± 3234.93 ml'dir. Daptomisin + ozon grubunun (grup 6) CFU koloni sayıları 48 ile 68 ml arasında değişmekte olup, ortalama 58.86 ± 7.22 ml tespit edildi. Greftler üzerinde enfeksiyon bulgusu gözlenmedi. Daptomisin + HBO grubunun (Grup 7) CFU koloni sayıları 18 ile 47 ml arasında değişmekte olup, ortalama 29.71 ± 11.62 ml'dir. Bu gruptaki greftlerde de makroskopik olarak enfektif görünüm yoktu. Gruplara göre CFU Koloni sayılarının dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Gruplara Göre CFU Koloni Sayılarının Dağılımı

	CFU (ml)			Medyan
	n	Min	Mak	
Grup 1, Non kontamine		-	-	-
Grup 2, Kontamine		12600	17200	15200
Grup 3, Daptomisin		102	182	135
Grup 4, Ozon		8000	15800	13600
Grup 5, HBO		4000	13200	9600
Grup 6, Daptomisin +ozon		48	68	60
Grup7, Daptomisin+HBO		18	47	23

Tablo 2: Gruplara Göre CFU Koloni Sayılarına İlişkin Değerlendirmeler

	CFU (ml)			
	n	Ortalama±SD	p	
Grup 1	7	-	-	
^a Kontamine grup	7	14914.29±1591,04	0,001	
^b Ozon grubu	7	12600.00±2918,90		
^c HBO grubu	7	9285.71±3234,93		
^d daptomisin grubu	7	137.57±29.34		
^e daptomisin+ozon grubu	7	58.86±7.22		
^f daptomisin+HBO grubu	7	29.71±11.62		
Çoklu kıyaslamalar	p	^{a-b} p=0,141 ^{a-c} p=0,003** ^{a-d} p=0,002** ^{a-e} p=0,002** ^{a-f} p=0,002**	^{b-c} p=0,085 ^{b-d} p=0,002** ^{b-e} p=0,002** ^{b-f} p=0,002** ^{c-d} p=0,002**	^{c-e} p=0,002** ^{c-f} p=0,002** ^{d-e} p=0,002** ^{d-f} p=0,002** ^{e-f} p=0,002**

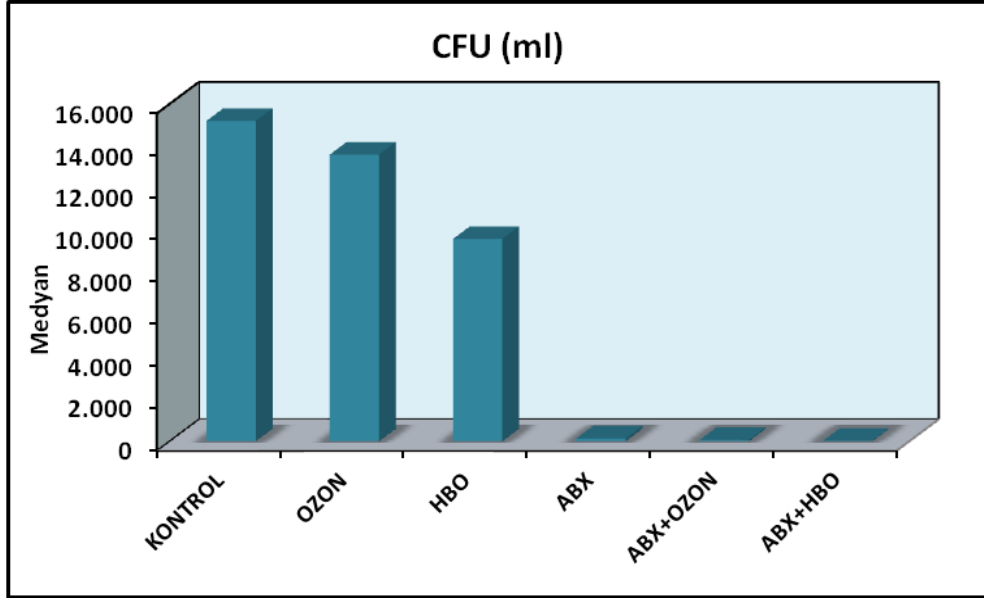
Kontrol (kontamine) grubunun CFU koloni sayısı ortalama 14914,29±1591,04 iken; ozon tedavisi uygulanan grubunun (grup 4) CFU koloni sayısı ortalama 12600,00±2918,90, HBO grubunun 9285,71±3234,93, daptomisin verilen grubunun 137,57±29.34, daptomisin+ozon grubunun 58.86±7.22 ve daptomisin+HBO grubunun ortalaması ise 29.71±11.62'dir. Gruplara göre CFU koloni sayıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,05).

Farklılığı yaratan grupları belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ozon grubu ve kontrol grubunun koloni sayıları arasında

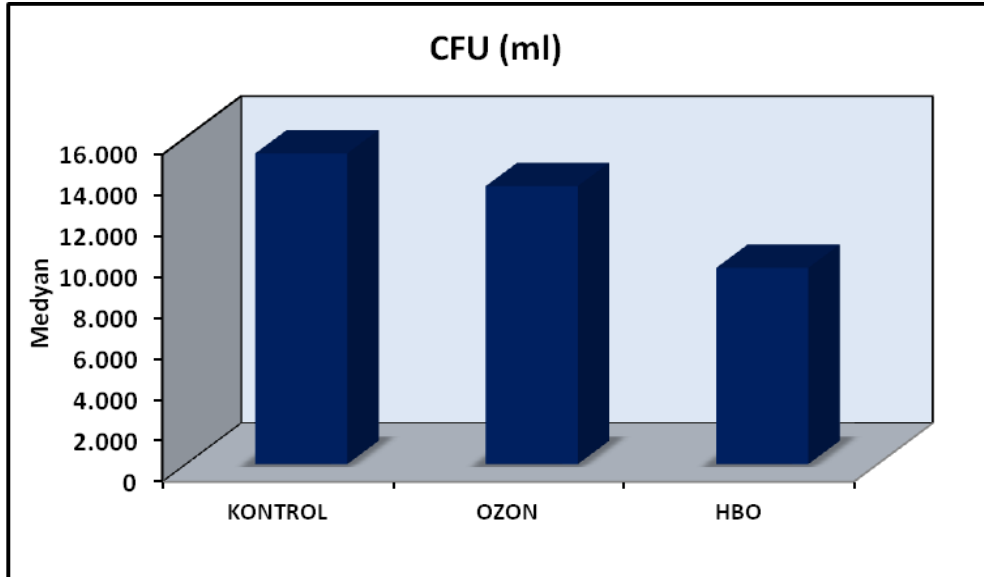
istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,141$; $p>0,05$). HBO, daptomisin, daptomisin+ozon ve daptomisin+HBO gruplarının koloni sayısının, kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,002$; $p=0,002$; $p=0,002$; $p<0,01$).

Ozon grubu ve HBO grubunun koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,085$; $p>0,05$). daptomisin, daptomisin+ozon ve daptomisin+HBO gruplarının koloni sayısının, ozon grubundan düşük olması istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$; $p=0,002$; $p<0,01$).

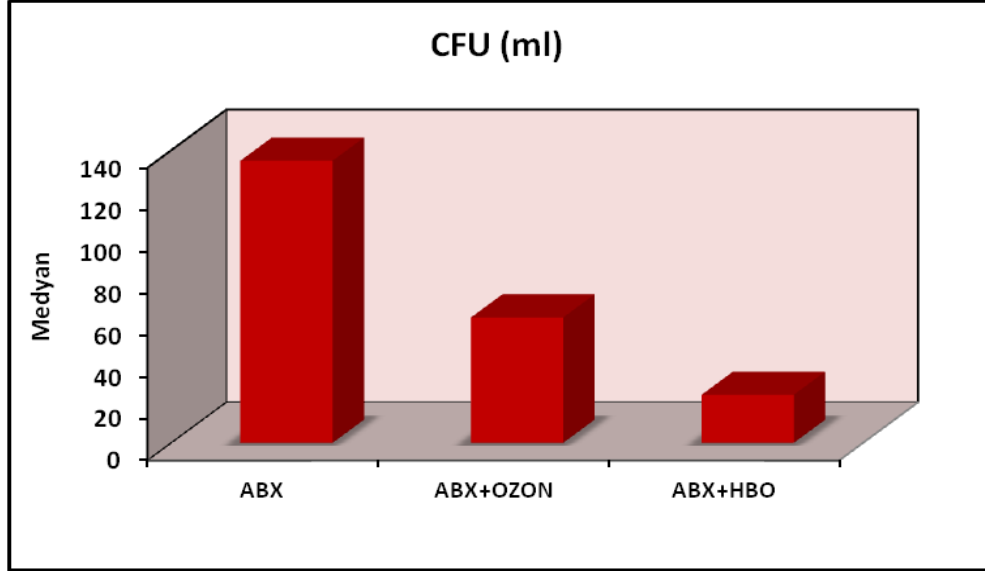
Daptomisin, daptomisin+ozon ve daptomisin+HBO gruplarının koloni sayısının, HBO grubundan düşük olması da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p=0,002$; $p=0,002$; $p<0,01$). Daptomisin+ozon ve daptomisin+HBO gruplarının koloni sayısının, daptomisin grubundan düşük olması da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p=0,002$; $p<0,01$). Daptomisin+HBO grubunun koloni sayısının daptomisin+ozon grubundan düşük olması da yine istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p<0,01$).



Şekil 5. Gruplara göre CFU koloni sayılarının dağılımı



Şekil 6: Kontrol, ozon ve HBO gruplarının koloni sayılarının dağılımı



Şekil 7. Daptomisin, daptomisin+ozon ve daptomisin+HBO gruplarının koloni sayılarının dağılımı

11. TARTIŞMA

Vasküler cerrahide arteriyel rekonstrüksiyon amacı ile kullanılan sentetik greftlerde oluşan greft enfeksiyonları, ciddi morbitide ve mortalite riski ile karşımıza çıkmaktadır (37). Bununla birlikte greft enfeksiyonları postoperatif dönemde klinik seyri önemli ölçüde olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle greft enfeksiyonu tedavisinde daha etkin sonuçlar elde edilmesi her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. Çalışmamızda bu amaçla deneysel model ile oluşturulmuş olan vasküler greft enfeksiyonunu tedavi etmek amacıyla daptomisin, ozon ve HBO tedavilerinin etkinliklerini tek başına ve kombine uygulamalar yaparak değerlendirmeyi hedefledik.

Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı. Herhangi bir tedavi verilmeyen kontamine kontrol grubunda enfeksiyon bulguları tedavi verilen gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. Sadece ozon ve sadece HBO tedavisi

alan gruplarda bakteri yoğunluğu, tedavi almayan gruba göre daha düşüktü ancak aralarında istatistiksel bir fark yoktu. Enfeksiyonun kontrolünde tek başına daptomisin tedavisi, tek başına ozon ve HBO tedavisinden daha etkili idi. Daptomisin ozon veya HBO ile kombinasyonu tek başına daptomisin tedavisine göre daha etkindi. Daptomisin HBO ile kombinasyonu, hem daptomisin ve ozon kombinasyonundan hem de diğer tedavilerden daha üstündü.

Steinhart ve arkadaşları (98) deneysel osteomyelit modelinde antimikrobiyal etkinlik açısından alternatif bir tedavi seçeneği olarak ozon tedavisini uygulamışlardır. Baş ve boyun refrakter osteomyelitte cerrahi, antibiyotikler ve hiperbarik tedaviye ek olarak lokal uygulanan flush uygulamanın da faydalı olabileceği gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada ozon tedavisi lokal flush şeklinde olsa da sonuçları, bizim çalışmalarımızı destekler nitelikteydi. Deneysel modelimizde kültür sonuçlarında ozon tedavisi uygulanmış olan grupta, kontamine gruba oranla daha az oranda CFU/ml tespit ettik. Ancak elde edilen oranlar enfeksiyon tedavisi için yeterli düzeylerde değildi. Bununla birlikte ozon tedavisinin tek başına kullanılması bile bakteri sayısını azaltmıştır. Ozonun enfeksiyonun kontrolündeki olumlu etkisi HBO ile benzer düzeylerdeydi. Ozon ile kombine edilmiş antibiyotik tedavisinin, tek başına antibiyotik tedavisinden daha etkin olduğu görüldü. Çalışmamızdan elde edilen bu sonuçlar irdelendiğinde ozon tedavisinin tek başına tedavide yeterli olamayacağını, ancak antimikrobiyal ajanlara ilave edilerek tedavi etkinliğini artırmanın mümkün olduğunu göstermiştir.

Altinel ile arkadaşları (99), medikal ozon ile HBO tedavisinin etkilerini,

deneysel sıçan modeli çalışmasında distal kolit tedavisinde karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak HBO tedavisine göre medikal ozon tedavisinin daha etkin olduğu; ödem, inflamasyon ve oksidatif stresin daha düşük değerlerde olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda greft enfeksiyonlarında tedavi etkinliğini gösteren CFU/ml oranlarını karşılaştırdık. Buna göre HBO tedavisi ozon tedavisine göre istatistiksel olarak bir üstünlük sağlamıyordu. Altinel ile arkadaşlarının (99) araştırma sonuçlarında kullanılan enfeksiyon belirteçleri bizim çalışmamızdan farklıydı. Fakat bu belirteçler greft enfeksiyonlarında ortaya çıkabilecek klinik bulgularla benzerlik göstermesi açısından anlamlıydı. Kendi çalışmamızda tek başına HBO tedavisinin, ozon tedavisine üstünlüğü dolaylı olarak düşünülse de bu sonuçlar Altinel ile arkadaşlarının sonuçlarıyla ters düşmektedir. Bu farklılık baz alınan enfeksiyon belirteçleri ve deneysel modellerdeki farklılığa bağlı olabilir. Yaptığımız deneysel sıçan modelinde tek başına HBO tedavisinin sonuçları, ozon tedavisi sonuçlarına göre her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya koymasa da, kültürlerde tespit edilen CFU/ml oranları açısından bakıldığında HBO tedavisinin daha avantajlı olduğu tespit edildi. Benzer olarak çalışmada HBO ve antibiyotik kombinasyonlarının, ozon ve antibiyotik kombinasyonlarına göre daha etkili olması, HBO tedavisinin ozon tedavisine göre daha etkin olabileceğini göstermektedir.

Gulmen ve arkadaşları (100) intraperitoneal ozon tedavisinin mediastinal inflamasyon ve mediastinitteki antibakteriyel etkinliğini incelemişlerdir. Çalışma tasarımında bizim gruplarımıza benzer olarak ozonun tek başına ve antibiyotik ile kombinasyonunun etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla ozon grubu, kontamine grup, tedavi edilmemiş kontamine grup, vankomisin grubu ve

ozon+vankomisin grubu sıçanlarda median sternotomi sonrasında deneysel mediastinit modeli kullanılmıştır. Sonuç olarak kantitatif bakteri kültürlerinde ozon ve vankomisin ayrı ayrı uygulandığı tedavi protokolleri sonucunda önemli düşüşler olduğu görülmüş. Ozon ve vankomisin tedavisinin kombinasyonunda ise sternum ve mediastende bakteri sayısında daha fazla azalma gösterilmiştir. Deneysel olarak mediastinit oluşturulan bu çalışmada bakterinin ortadan kaldırılmasında vankomisine yardımcı olarak ozon tedavisinin adjuvan olarak faydasının, bakterisidal etki ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Ozon ve daptomisin kombinasyon tedavilerini değerlendirdiğimizde ozon+daptomisin sonuçları tek başına daptomisin verilen gruba oranla daha etkili bulunmuştur. Çalışmamızda ozon tedavisi intraperitoneal yolla uygulandı ve antibakteriyel etkinlik değerlendirmeleri yine kültürlerdeki CFU/ml oranları baz alınarak yapıldı. Gulmen ve arkadaşlarının (121) yukarıda bahsedilen çalışmalarında etken olarak MRSA kullanılmıştır. Çalışmamızda aynı bakteriyel ajanı tercih ettik. Ancak kullanılan antibiyotik farklıydı. Bununla birlikte antibiyotik kullanımları farklı olsa da ortak tedavi kombinasyonunda ozon tedavisi tercih edilmişti.

Yapılan bir başka çalışmada ratlarda deneysel sepsis modelinde sefepim tedavisinin ve buna eklenen ozon terapisinin etkinliği araştırılmış ve antibiyoterapiye ozon tedavisi eklenen grupta kontrollere göre enflamatuar belirteçlerde anlamlı derecede düşüş bulunmuştur (101). Çalışmamızda tek başına daptomisin ile sentetik greft enfeksiyonlarının tedavisinde başarı sağlanabilmekte iken ozon ya da HBO tedavileri tek başlarına uygulandığında yeterli antibakteriyel yanıt elde edilemediği saptanmıştır. Ancak antibiyoterapiye

ozon ya da HBO tedavisi eklendiğinde antibakteriyel yanıtta istatistiksel olarak anlamlı veriler tespit edilmiştir.

Ozon oksitleyici etkiye sahip özeliği olan bir çeşit gazdır. Bunun yanında ozonun toksik etkilere sahip olma özeliği de mevcuttur (72,75). Buradan yola çıkarak antibiyoterapiye eklenen ozon tedavisinin çeşitli enfeksiyöz süreçlerde antibakteriyel etkisi olduğu savunulabilir.

Martinez-Sanchez ve arkadaşları (102) ozon tedavisinin, diyabetik ayak gelişmiş hastalardaki etkisini değerlendirdikleri bir araştırmada antibiyotik tedavisi alanlara kıyasla, ozon tedavisi alanlarda yara iyileşme sürecinin kıaldığını tespit etmişlerdir (110). Tek başına ozon tedavisi ile daptomisin tedavi sonuçlarına baktığımızda ozon tedavisi tek başına uygulandığında, daptomisin kadar anlamlı etki oluşturmadığını tespit ettik. Daptomisin tedavisinde elde edilen CFU/ml oranı kadar, enfeksiyona karşı etkili oranlara ulaşılmadı. Çalışmamız bize greft enfeksiyonlarında ozonun tek başına değil, ancak alternatif bir tedavi olabileceğini göstermiştir. Tek başına antibiyotik tedavisine karşın, antibiyotik ile kombinasyonda elde edilen daha etkili veriler sonucu, tedavi sürecinde kısalabileceğini bize göstermektedir. Bu yolla antibiyoterapiye ilave edilecek ozon tedavisinin iyileşme sürecini kısaltabileceğini ve hastanede kalış süresini azaltabileceğini dolayısıyla tedavi maliyetini düşürebileceğini düşünüyoruz. Yaptığımız deneysel modelde elde ettiğimiz sonuçlar Martinez-Sanchez ve arkadaşlarının sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

Araştırmamızda karşılaştırdığımız bir diğer grup ise tek başına HBO tedavisine karşın, HBO ile kombine edilen daptomisin grubuydu. Kombinasyon

sonucunda elde edilen veriler tek başına HBO tedavisi alan grupla karşılaştırıldı.

Bilic ve arkadaşları (103) sıçanlarda oluşturdukları deneysel beyin apsesi modelinde beyin apsесinin iyileşmesinde erken dönemdeki HBO tedavi sonuçlarını araştırmışlardır. Buna göre antibiyoterapiye ilave edilen HBO tedavisinin antibakteryel etkinliğinin izole HBO tedavisine göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir.

Greft enfeksiyonu oluşturarak yaptığımız deneysel modelde daptomisin, HBO ve ozon tedavilerinin greft enfeksiyonuna etkileri ayrı ayrı ve kombinasyon halinde değerlendirildiğinde daptomisin ve HBO kombinasyonun daha etkin olduğu tespit edildi. Bununla birlikte sadece daptomisin uygulanan gruplarda da tedavi etkinliği istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızın sonuçları daptomisinle birlikte alternatif kombinasyonların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Uygulanan kombinasyonlardaki etkinlik, tek başına antibiyotik tedavisi uygulamalarında çıkabilecek bakteri direnci ve antibiyotik kontraendikasyonlarının önüne geçmesinde dolaylı olarak katkı sağlayacaktır. Biliç ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlar bizim sonuçlarımızla kıyaslandığında benzerlik göstermekteydi. İki çalışma arasında enfeksiyon formları açısından farklılıklar olmasına rağmen tedavi etkinlikleri benzer sonuçlar ortaya koymuştur.

Oter ve arkadaşları (104) deneysel sepsis modeli ile vücudun doku oksijen tüketimindeki artışı gözleterek HBO tedavisini antibiyotik tedavisi ile kombine ederek daha hızlı ve etkin bir yanıt almayı hedeflemişlerdir. Bu amaçla sepsis oluşturulan sıçanlarda tek başına HBO ya da sefepim (CEF) ile kombinasyon yöntemleri karşılaştırılmıştır. Araştırma neticesinde HBO

tedavisinin antibiyoterapiye ilave edilebilecek güçlü bir adjuvan tedavi alternatifi olabileceği ortaya konmuştur. Bu veriler bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Sepsis gibi greft enfeksiyonlarının da sistemik etki ile vücudun oksijen tüketimini artırıcı etkisi üzerinden yola çıkılarak HBO tedavisinin benzer şekilde antibiyotik tedavisine katkı sağladığı düşünülebilir. Bununla birlikte çalışmamızda HBO tedavisinin izole olarak kullanılması, bakteri kolonizasyonunu azaltmasına rağmen yeterli antibakteryel etkinliği gösterememiştir.

Öztaş ve arkadaşları da (105) farelerde Streptokok etkenli miyozit oluşturularak HBO ve penisilin tedavilerini karşılaştırmıştır. HBO tedavisinin invivo ortamda bakteri miktarını azalttığı gösterilmiştir.

Yamanel ile arkadaşları (106) deneysel olarak sıçanlarda sepsis oluşturmuşlardır. Bu modelde medikal ozon ile hiperbarik oksijen tedavisinin akciğer yaralanmalarında etkinliği araştırılmış. Modelde intraperitoneal olarak Escherichia coli enjeksiyonu uygulanmıştır. Sepsis indüksiyonundan sonra, intraperitoneal medikal ozon tedavisi ve HBO tedavisi uygulanmıştır. Antibiyotik ile birlikte, HBO ve ozon tedavisi kombinasyonlarının etkinliklerinin sadece antibiyotik alan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bu çalışmalarda farklı enfeksiyon ajanları ve modelleri kullanılmıştır. Ratlarda oluşturduğumuz enfeksiyon modelinde, tek başına antibiyotik alan gruplara karşın, antibiyotik ile HBO ve ozon kombinasyon verilerini anlamlı olarak kombinasyon lehine farklı olarak analiz edildi. HBO ve ozon, antibiyotiklerle birlikte verildiğinde enfeksiyon etkenleri farklı olsa da değişik enfeksiyon modellerine uygun alternatif tedavi seçenekleri oluşturulabilir.

HBO etkinliğini değerlendiren başka bir deneysel aştırma da Korohen

tarafından literatüre eklenmiştir. Akut olarak başlayıp hızlı ilerleyen, sistemik toksik etki göstererek yüksek mortalite ile seyreden ciddi ve nadir enfeksiyonlardan biri olan Fournier Gangreni (perineal nekrotizan fasiit) üzerinde, HBO tedavisinin rolü ve antibiyotik etkinlikleri araştırılmıştır. HBO tedavisi uygulandığında genel olarak hem sağlıklı hem de enfekte olmuş doku etrafında belirgin olarak oksijen artışına neden olmaktadır. Dokuların oksijenizasyonunun, enfekte doku bölgesine saldıran mikroorganizmaların yayılımını engellemede önemli olabileceği görülmektedir (107).

Deneysel modelimizde sadece enfekte greftler kullanıldı. Korhonen'nin çalışması ise enfekte ve nekrotizan ve doku üzerine yapılmıştı. Korhonen'nin çalışmasında hiperoksijenli dokunun enfeksiyon tedavisine katkısı bize HBO tedavisini farklı yollarla da enfeksiyona etkisini göstermekteydi. HBO nun bu etkilerinin analiz edilmesi, enfeksiyon tedavisinde kullanımını daha güçlü savunulabilir hale getirmektedir.

Kuehn ve arkadaşlarının (108) in vitro olarak yaptığı deneysel çalışmada antibiyotik olarak baneocin ile daptomisin kullanılmıştır. Gruplardan bir tanesinde bu antibiyotiklerin greft yüzeyine tutunabilmesini artırabilmek amacıyla antibiyotikler fibrin dolgu ile kombine edilmiştir. Bu işlem sonrasında dokuma vasküler greft staphylococcus epidermidis ile kontamine edilmiştir. Her gün koloni oluşturan birim (CFU / ml) sayılmıştır. Sonuç olarak ön işlem olarak antibiyotiklerle temas edilmiş damar greftinin, enfeksiyon riskini azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte fibrin ve antibiyotik tedavisi bileşik olarak verildiğinde, antibiyotik salınımının da gecikmeli olduğunu göstermişlerdir. Sentetik grefte bakteriyel yapışmayı azaltmak için önceden antibiyotik çözeltisi

ile işlenebileceği ve perioperatif damar grefti enfeksiyonlarında bu prosedürün etkin bir koruma sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (108).

Sentetik greft uygulamalarında hayatı tehdit edebilen ciddi bir komplikasyon da enfeksiyonun gelişimidir. Uygun tedavi enfekte greftin cerrahi olarak çıkarılması olduğundan, vasküler enfeksiyonu önlemede yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Kontamine greft enfeksiyonu modelinde alternatif tedaviler karşılaştırılırken verilen tedaviler farklı yollarla uygulandı. Ozon intraperitoneal yolla, HBO tedavisi hiperbarik tankında ve daptomisin tedavisi de intraperitoneal yolla verildi. Tedaviler farklı yollarla verildiği için sistemik dağılımları da birbirinden farklı olabilmektedir. Birlikte uygulanan daptomisin ve HBO tedavisi daha etkili sonuçlar ortaya koydu. Kuehn ve arkadaşlarının (108) çalışmasının invitro yapılması ve antibiyotiğin uygulama şekli çalışmamızdan farklıydı. Yapılan çalışmada antibiyotiğin adjuvan bir tedavi ile kombine edilmesinin sonuçları çalışmamızı destekler niteliktedir. Tek başına yapılan tedavilerin kombinasyon tedavilerine oranla yeterli olmadığı görüşü ortaya çıkmaktadır.

Rehm ve arkadaşları (109) yaptıkları deneysel modelde, sağ taraflı endokardit ve MRSA bakteriyemisinde, vankomisin ile birlikte düşük doz gentamisin alanların sonuçlarını, daptomisin alan hastaların sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır. Bakteriyeminin temizlenmesi, tedavi tamamlanmasa da, klinik düzelme olarak tanımlandı. Sonuç olarak vankomisin ve gentamisin birlikte verilmesine karşın daptomisinin etkili bir alternatif olduğu düşünüldü.

Sıklıkla gram pozitif bakterilerin yol açtığı greft enfeksiyonlarının, antibiyotik tedavisine dirençli olması, farklı alternatif antibiyotik seçenekleri gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre yeni bir

glikopeptit grubu üyesi olan daptomisin (90,91) greft enfeksiyonlarındaki etkinliğinden dolayı uygun bir seçenek olabileceğini düşünüyoruz. Yaptığımız deneysel modelde antibiyotik tedavisi dışında farklı tedavi ajanlarıyla çalışıldı. Rehm ve arkadaşları (109) çalışmalarında, daptomisini farklı antibiyotik kombinasyonlarıyla karşılaştırmış ve üstünlüğünü göstermişlerdir. Çalışmamızda farklı adjuvan tedavilerle karşılaştırmalar yapılmış olsa da, antibiyotik olarak daptomisinin seçeneğinin kullanılması uygun tercih yaptığımızı gösterdi.

12. SONUÇ

Çalışmamızda daptomisin+HBO grubunda, daptomisin+ozon ve tek başına daptomisin grubuna kıyasla daha az CFU/ml tespit edilmiştir. Buradan hareketle ozon terapisinde, HBO'ya kıyasla oluşan göreceli antienflamatuar sürecin sonucunda ortamda mikroorganizmaların daha çok ürediği tespit edildi.

Bu bulgular ışığında HBO'nun ozon terapisine göre antibakteriyel etki açısından bir üstünlüğü olduğu anlamına gelmekle birlikte mevcut bulgularımızın yeni ve daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

13. KAYNAKLAR

1. CHI, Y-W., JAFF, MR. (2008). Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* **71**: 475–489.
2. NESS, J., ARONOW, WS. (1999). Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* **47**: 1255–1256.
3. MEIJER, WT., HOES, AW., RUTGERS, D., BOTS, ML., HOFMAN, A., GROBBEE, DE. (1998). Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **18**:185–192.
4. FOWKES, FGR., RUDAN, D., RUDAN, I., ABOYANS, V., DENENBERG, JO., MCDERMOTT, MM., NORMAN, PE., SAMPSON, UK., WILLIAMS, LJ., MENSAH, GA., CRİQUİ MH. (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* **382**:1329–1340.
5. DONNELLY, R., EMSLIE-SMITH, AM., GARDNER, ID., MORRIS, AD., ABC. (2000). of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ*; **320**:1062–1066.
6. KEMPCZINSKI, RF,. (2000) The Chronically Ischemic Leg: An Overview. In: RUTHERFORD, RB., editor. *Vascular Surgery*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders;. p. 917–927.
7. LERICHE, R., MOREL, A. (1948). The Syndrome of Thrombotic Obliteration of the Aortic Bifurcation. *Ann Surg* **127** :193–206.
8. DE SILVA, W., UBAYASIRI, R., WEERASINGHE, C., WIJEYARATNE, S. (2011) Challenges in the management of extremity vascular injuries: A wartime experience from a tertiary centre in Sri Lanka. *World J Emerg Surg*; **6**:24.

9. GONZALEZ-FAJARDO, J., MARTIN-PEDROSA, M., DEL RIO, L VC. (2003). Acute Ischemia of the Upper Limb. In: BRANCHEREAU, A JM., editor. *Vascular Emergencies*. Oxford: Blackwell Publishing;. p. 207–215.
10. POUSIOS, D., VELISSARIS, T., DUGGAN, S., TSANG, G. (2009) .Floating intra-aortic thrombus presenting as distal arterial embolism. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* ; **9**: 532–534.
11. ANDERSEN, L V., MORTENSEN, LS., LINDHOLT, JS., FAERGEMAN, O., HENNEBERG, EW., FROST, L. (2010). Upper-limb thrombo-embolectomy: national cohort study in Denmark. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; **40** : 628–634.
12. LEE, TS., HINES, GL. (2007). Cerebral embolic stroke and arm ischemia in a teenager with arterial thoracic outlet syndrome: a case report. *Vasc Endovascular Surg* ; **41** : 254–257.
13. TAYLOR LM, MONETA GL PJ. (2000). Natural History and Nonoperative Treatment of Chronic Lower Extremity Ischemia. In: RUTHERFORD RB, editor. *Vascular Surgery*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; p. 928–943.
14. BENJAMIN ME, DR. Examination of the Patient with Vascular Disease. In: DEAN, RH., YAO, JST BD., (1995) editor. *Current Diagnosis and Treatment in Vascular Surgery*. Appleton & Lange;. p. 1–5.
15. NORGREN, L., HIATT, WR., DORMANDY, JA., NEHLER, MR., HARRIS, KA., FOWKES, FGR. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* **45**:65–67.
16. DURAN, E. (2004). Kalp ve Damar Cerrahisi. p. 561-923
17. H, SUNAR. (2004). “Periferik Damar Hastalıklarında Fizik Muayene”, Ed: DURAN, E. Kalp Damar Cerrahisi, Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, sh 563-569.
18. BLAKELEY, DD., ODDONE, EZ., HASSELBLAD, V., SIMEL, DL., MATCHAR, DB. (1995). Noninvasive carotid artery testing. *A meta-analytic review.*; **122**:360–367.

19. HOWARD, G., CHAMBLESS, L., BAKER, W., RICOTTA, J., JONES, A., O'LEARY, D., HOWARD, VJ., ELLIOTT, TJ., LEFKOWITZ, DS., TOOLE, JF. (1991). A multicenter validation study of Doppler ultrasound versus angiogram. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* **1**: 166–173.
20. CROUSE, JR TC. (2003) Vasküler Hastalığın Tanısı. Kardiyoloji. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Sti;. p. 191–199.
21. KUMMER, O., WIDMER, MK., PLÜSS, S., WILLENBERG, T., VÖGELE, J., MAHLER, F., BAUMGARTNER, I. (2003). Does infection affect amputation rate in chronic critical leg ischemia? **32** : 18–21.
22. LEHERT, P., COMTE, S., GAMAND, S., BROWN, TM. (1994) Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* **23** : 48–52.
23. KIEFFER, E., BAHNINI, A., MOUREN, X., GAMAND, S. (2001). A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). **20**: 58–65.
24. SPENGLER F, CLÉMENT D, BOCCALON H, LIARD F, BROWN T, LEHERT P. (2002) Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. **21**: 20–7.
25. BREVETTI G, DIEHM C, LAMBERT D. (1999) European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol.* **34** : 1618–1624.
26. HIATT, WR., REGENSTEINER, JG., CREAGER, MA., HIRSCH, AT., COOKE, JP., OLIN, JW., GORBUNOV, GN., ISNER, J., LUKJANOV, YV., TSITSIASHVILI, MS., ZABELSKAYA, TF., AMATO, A. (2001). Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med.* **110**: 616–622.
27. MAGISHI, K., IZUMI, Y., SHIMIZU, N. (2010) Short- and long-term outcomes of acute upper extremity arterial thromboembolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* **16**: 31–34.

28. AKGÜL , A., TUNCEL, Ç., KERVAN, Ü., TOSYA, A., ULUS, AT., BAYAZIT, M, SFK. (2006) Sentetik Greft Enfeksiyonları. *Turkish J Vasc Surg.* **15** :7–10.
29. CINTORA, I., PEARCE, DE., CANNON, JA. (1988). A clinical survey of aortobifemoral bypass using two inherently different graft types. *Ann Surg.* **5**: 625–630.
30. B, B. (1982) Physical characteristics of expanded polytetrafluoroethylene grafts. In: JC, S., editor. *Biologic and Synthetic Vascular Prostheses*. New York; p. 553–561.
31. GRAHAM LM BJ. (1982). Expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts. *Biologic and Synthetic Vascular Prostheses*. New York; p. 536–86.
32. GRAHAM, LM B. (1982) Expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts: Clinical and experimental observation. In: JC, S., editor. *Biologic and Synthetic Vascular Prostheses*. New York: Grune and Stratton; p. 536–586.
33. DIENER, H., LARENA-AVELLANEDA A, DEBUS ES. (2009);**80**:814–826.
34. POURDEYHIMI, B., WAGNER, D. (1986) On the correlation between the failure of vascular grafts and their structural and material properties: a critical analysis. *J Biomed Mater Res.* **20**: 375–409.
35. J, G. (1989) *Vascular Surgery*. Lange A and, editor. p. 564-74
36. VOHRA, R., THOMSON, GJ., CARR, HM., SHARMA, H., WALKER, MG. (1991) Comparison of different vascular prostheses and matrices in relation to endothelial seeding. *Br J Surg.* **78**: 417–420.
37. AL E et. (2003) Prosthetic Vascular Grafts. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.***11**: 37–41.
38. URAYAMA, H., KATADA, S., KASASHIMA, F., TANAKA, Y., KAWASUJI, K., WATANABE,Y. (2000). Plasminogen activators, matrix metalloproteinases and their inhibitors in implanted vascular prostheses. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **20**: 501–507.

39. TAI, NR., SALACINSKI, HJ., EDWARDS, A., HAMILTON, G., SEIFALIAN, AM. (2000). Compliance properties of conduits used in vascular reconstruction. *Br J Surg.* **87**: 1516–1524.
40. BANDYK, DF. (2008). Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures. *Semin Vasc Surg.* **21**: 119–23.
41. ANTONIOS VS, NOEL AA, STECKELBERG JM, WILSON WR, MANDREKAR JN, HARMSEN, WS,. BADDOUR, LM. (2006). Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect.* **53**: 49–55.
42. TURTIAINEN, J., SAIMANEN, E., PARTIO, T., KÄRKKÄINEN, J., KIVINIEMI, V., MÄKINEN, K., HAKALA, T. (2010). Surgical wound infections after vascular surgery: prospective multicenter observational study. *Scand J Surg.* **99**: 167–172.
43. SEEGER JM. (2000) Management of patients with prosthetic vascular graft infection. *Am Surg.* **66**:166–77.
44. SAÇAR, M., S, S.(2007) Vasküler greft enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi. *Turkish j vasc surg.***16**:1–12.
45. SZILAGYI, DE., SMITH, RF., ELLIOTT, JP., VRANDECIC, MP. (1972). Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg.* **176**: 321–33.
46. SOETEVENT, C., KLEMM, PL., STALENHOEF, AFH., BREDIE, SJH. (2004). Vascular graft infection in aortoiliac and aortofemoral bypass surgery: clinical presentation, diagnostic strategies and results of surgical treatment. *Neth J Med.* **62**: 446–452.
47. BADDOUR, LM WW. (2005). Infections of prosthetic valves and other cardiovascular devices. In: LIVINGSTONE, EC., editor. Principles and Practice of Infetious Diseases. Philadelphia, Pennsylvania. p. 1022–1044.
48. KE, M. (1994). Graft infections following infrainguinal arterial surgery. In: T.J. B, editor. Vascular graft infections.p. 375–96.

49. CHIESA, R., ASTORE, D., FRIGERIO, S., GARRIBOLI, L., PICCOLO, G., CASTELLANO, R., SCALAMOGNA, M., ODERO, A., PIRRELLI S, BIASI G, MINGAZZINI, P., BIGLIOLI, P., POLVANI, G., GUARINO, A., AGRIFOGLIO, G., TORI, A., SPINA, G. (2002). Vascular prosthetic graft infection: epidemiology, bacteriology, pathogenesis and treatment. *Acta Chir Belg.* **102**: 238–247.
50. SPEZIALE, F., RIZZO, L., SBARIGIA, E., GIANNONI, MF., MASSUCCI, M., MARAGLINO, C., SANTORO, E., FIORANI, P. (1997). Bacterial and clinical criteria relating to the outcome of patients undergoing in situ replacement of infected abdominal aortic grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **13**: 127–133.
51. EARNSHAW, JJ. (2002). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vascular surgeons should fight back. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. **24**: 283–286.
52. BANDYK, DF. (2002) Antibiotics-why so many and when should we use them? *Semin Vasc Surg.* **15**:268–274.
53. DAROUICHE, RO. (2004). Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* **350** :1422–1429.
54. SCHARRER-PAMLER, R., KOTSIS, T., KAPFER, X., GÖRICH, J., OREND, K-H., SUNDER-PLASSMANN, L. (2003) Complications after endovascular treatment of thoracic aortic aneurysms. *J Endovasc Ther.* **10**: 711–718.
55. DI PAOLO, N., BOCCI, V., CAPPELLETTI, F., PETRINI, G., GAGGIOTTI, E., (2002). Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonization (EBOO). *Int J Artif Organs.* **25**: 1194–1198.
56. MALONE, JM., MOORE, WS., GOLDSTONE, J. (1975) The natural history of bilateral aortofemoral bypass grafts for ischemia of the lower extremities. *Arch Surg.* **110**: 1300–1306.

57. NEVELSTEEN, A., WOUTERS, L., SUY, R. (1991). Aortofemoral dacron reconstruction for aorto-iliac occlusive disease: a 25-year survey. *Eur J Vasc Surg.* **5**: 179–186.
58. EL-MASSRY, S., SAAD, E., SAUVAGE, LR., ZAMMIT, M., SMITH, JC., DAVIS, CC., RITTENHOUSE, EA., FISHER, LD. (1994). Femoropopliteal bypass with externally supported knitted Dacron grafts: a follow-up of 200 grafts for one to twelve years. *J Vasc Surg.* **19**: 487–494.
59. VOGEL, TR., DOMBROVSKIY, VY., CARSON, JL., HASER, PB., LOWRY, SF., GRAHAM AM. (2010). Infectious complications after elective vascular surgical procedures. *J Vasc Surg.* **51**: 122–129; discussion 129–130.
60. CHUNG, J., BARTELSON, BB., HIATT, WR., PEYTON, BD., MCLAFFERTY, RB., HOPLEY, CW., SALTER, KD., NEHLER, MR. (2006) Wound healing and functional outcomes after infrainguinal bypass with reversed saphenous vein for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* **43**: 1183–1190.
61. ROBERTS, JR., WALTERS, GK., ZENILMAN, ME., JONES, CE. (1993). Groin lymphorrhea complicating revascularization involving the femoral vessels. *Am J Surg.* **165**: 341–344.
62. GIOVANNACCI, L., RENGGLI, JC., EUGSTER, T., STIERLI, P., HESS, P., GÜRKE, L. (2001). Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue: preliminary results of a randomized study. *Ann Vasc Surg.* **15**: 182–185.
63. ZIEGLER-HEITBROCK, HW., STRÖBEL, M., KIEPER, D., FINGERLE, G., SCHLUNCK, T., PETERSMANN, I., ELLWART, J., BLUMENSTEIN, M., HAAS JG. (1992). Differential expression of cytokines in human blood monocyte subpopulations. *Blood.* **79**: 503–511.
64. HENKE, PK., BERGAMINI, TM., GARRISON, JR., BRITTIAN, KR., PEYTON, JC., LAM, TM. (1997). Staphylococcus epidermidis graft infection is associated with locally suppressed major histocompatibility complex class II and elevated MAC-1 expression. *Arch Surg.* **132**: 894–902.

65. HENKE, PK., BERGAMINI, TM., BRITTIAN, KR., POLK, HC. (1997). Prostaglandin E2 modulates monocyte MHC-II (Ia) suppression in biomaterial infection. *J Surg Res.* **69**: 372–378.
66. BASAGA, HS. (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol.* **68**: 989–998.
67. BAST, A., HAENEN, GR., DOELMAN, CJ. (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med.* **91**: 2S – 13S.
68. CHA, R., GRUCZ, RG., RYBAK, MJ. (2003). Daptomycin dose-effect relationship against resistant gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* **47**: 1598–1603.
69. SAFDAR, N., ANDES, D., CRAIG, WA. (2004) In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* **48**: 63–68.
70. PIERREFICHE, G., LABORIT, H. (1995). Oxygen free radicals, melatonin, and aging. *Exp Gerontol* **30**: 213–227.
71. JAIN, KK. (2004). HBO Therapy in Infections. Textbook of Hyperbaric Medicine. Hogrefe & Huber Publishers. p. 133–146.
72. BOCCI, V., PAULESU, L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica.* **75**: 510–515.
73. BOCCI, V., Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. *J Biol Regul Homeost Agents.* **10**: 31–53.
74. SAGAI, M., BOCCI, V. (2011). Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res.* **1**: 29.
75. BOCCI, V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol.* **216**: 493–504.
76. WU, Z., WEI, LX., LI, J., WANG, Y., NI, D., YANG, P., ZHANG, Y. (2009). Percutaneous treatment of non-contained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combined with collagenase. *Eur J Radiol.* **72**: 499–504.

77. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G., AL-DALAIN, SM., MENÉNDEZ, S., RE, L., GIULIANI, A., CANDELARIO-JALIL, E., ALVAREZ, H., FERNÁNDEZ-MONTEQUÍN, JI., LEÓN, OS. (2005). Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* **523**: 151–161.
78. BOCCI, V., ZANARDI, I., TRAVAGLI, V. (2011). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res.* **1**: 6.
79. M, C. (1984) Hiperbarik Oksijen Kullanım Alanları. *Tibbi ekoloji ve Hidroklimatoloji Derg Özel Sayısı.* 8–15.
80. VERGHESE, G., VERMA, R., BHUTANI, S. (2013). Hyperbaric oxygen therapy in the battlefield. Med journal, *Armed Forces India.* **69**: 94–6.
81. KINDWALL, E. P. W. (2002). Hyperbaric Medicine Practise,. Hyperbaric Medicine Practise. Second Edi. Best Publishing Company.
82. C, H. (2002). The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. Hyperbaric Medicine Practise. 2nd Revise. USA: Best Publishing Company; p. 37–65.
83. P, J S. (1988). Tissue Oxygen Measurements. In: DAVIS, J.C. HT., editor. The Role of Oxygen. New York: Elsevier,p; p. 111–116.
84. LI, Y., ZHOU, C., CALVERT. JW., COLOHAN, ART., ZHANG, JH. (2005). Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 alpha and apoptotic genes in a global ischemia-hypotension rat model. *Exp Neurol.* **191**: 198–210.
85. OTEO, J., BAQUERO, F., VINDEL, A., CAMPOS, J. (2004) Antibiotic resistance in 3113 blood isolates of Staphylococcus aureus in 40 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000-2002). *J Antimicrob Chemother.* **53**: 1033–1038.
86. DIEKEMA, DJ., PFALLER, MA., SCHMITZ, FJ., SMAYEVSKY, J., BELL, J., JONES, RN., BEACH, M; SENTRY Participants Group. (2001). Survey of Infections Due to Staphylococcus Species: Frequency of Occurrence

- and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillanc. *Clin Infect Dis.* **32**: 114–132.
87. WANG, G., HINDLER, JF., WARD, KW., BRUCKNER, DA. (2006) Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol.* **44**: 3883–3886.
 88. GOULD, IM. (2007). The problem with glycopeptides. *Int J Antimicrob Agents.* **30**: 1–3.
 89. STRAUS, SK., HANCOCK, REW. (2006). Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. *Biochim Biophys Acta* **1758**: 1215–1223.
 90. HOBBS, JK., MILLER, K., O'NEILL, AJ., CHOPRA, I. (2008) Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* **62**: 1003–1008.
 91. TEDESCO, KL., RYBAK, MJ. (2004). Daptomycin. *Pharmacotherapy.* **24**: 41–57.
 92. SILVERMAN, JA., PERLMUTTER, NG., SHAPIRO, HM. (2003). Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* **47**: 2538–2544.
 93. HANBERGER, H., NILSSON, LE., MALLER, R., ISAKSSON, B. (1991). Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca²⁺ and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* **35** : 1710–1716.
 94. SILVERMAN, JA., MORTIN, LI., VANPRAAGH, ADG., LI, T., ALDER, J. (2005). Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* **191**: 2149–2152.

95. KOSMIDIS, C., LEVINE, DP. (2010). Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opin Pharmacother.* **11**: 615–625.
96. CHAKRABORTY, A., ROY, S., LOEFFLER, J., CHAVES, RL. (2015). Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. *J Antimicrob Chemother.* **64**: 151–158.
97. BARRY, AL., FUCHS, PC., BROWN, SD. (2001). In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother.* **45**: 1919–1922.
98. STEINHART, H., SCHULZ, S., MUTTERS, R. (1999). Evaluation of ozonated oxygen in an experimental animal model of osteomyelitis as a further treatment option for skull-base osteomyelitis. *Eur Arch Otorhinolaryngo.* **256**: 153–157.
99. ALTINEL, O., DEMIRBAS, S., CAKIR, E., YAMAN, H., OZERHAN, IH., DURAN, E., CAYCI, T., AKGUL, EO., ERSOZ, N., UYSAL, B., KURT, B., YASAR, M., OTER, S., PEKER, Y. (2011). Comparison of hyperbaric oxygen and medical ozone therapies in a rat model of experimental distal colitis. *Scand J Clin Lab Invest.* **71**: 185–192.
100. GULMEN, S., KURTOGLU, T., METEOGLU, I., KAYA, S., OKUTAN, H. (2013). Ozone therapy as an adjunct to vancomycin enhances bacterial elimination in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis. *J Surg Res.* **185**: 64–69.
101. H, T. (2011). Tıpta Uzmanlık Tezi GATA.
102. AL-DALAIN, SM., MARTÍNEZ, G., CANDELARIO-JALIL, E., MENÉNDEZ, S., RE, L., GIULIANI, A., LEÓN, OS. (2001). Ozone treatment reduces markers of oxidative and endothelial damage in an experimental diabetes model in rats. *Pharmacol Res.* **44**: 391–396.
103. BİLİC, I., PETRIĆ, NM., KRSTULJA, M., VUCKOVIĆ, M., SALAMUNIĆ, I., KRALJEVIĆ, K. S., LUSIĆ, I. (2012). Hyperbaric oxygen is effective

in early stage of healing of experimental brain abscess in rats.
Neurological Research. **34**: 931–936.

104. OTER, S., EDREMITLIOĞLU, M., KORKMAZ, A., COSKUN, O., KİLİC, D., KİSA, U., BİLGİC, H. (2005). Effects of hyperbaric oxygen treatment on liver functions, oxidative status and histology in septic rats. *Intensive Care Medicine*. **31**: 1262–1268.
105. OZTAS, E., KILIÇ, A., OZYURT, M., KORKMAZ, A., BAŞUSTAOĞLU, A. (2001). Effect of hyperbaric oxygen and penicillin in a murine model of streptococcal myositis. *Undersea Hyperb Med*. **28**: 181–186.
106. YAMANEL, L., KALDIRIM, U., OZTAS, Y., COSKUN, O., POYRAZOĞLU, Y., DURUSU, M., CAYCI, T., OZTURK, A., DEMİRBAS, S., YASAR, M., CİNAR, O., TUNCER, SK., EYİ, YE., UYSAL, B., TOPAL, T., OTER, S., KORKMAZ, A. (2011). Ozone therapy and hyperbaric oxygen treatment in lung injury in septic rats. *Int J Med Sci*. **8**: 48–55.
107. KORHONEN, K. (2000). Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. **214**: 7–36.
108. KUEHN, C., GRAF, K., MASHAQI, B., PICHLMAIER, M., HEUER, W., HILFIKER, A., STİESCH, M., CHABERNY, IF., HAVERİCH, A. (2010). Prevention of early vascular graft infection using regional antibiotic release. *J Surg Res*. **164**: 185–191.
109. REHM, SJ., BOUCHER, H., LEVINE, D., CAMPION, M., EISENSTEIN, BI., VIGLIANI, GA., COREY, GR., ABRUTYN, E. (2008). Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother*. **62**: 1413–1421.

