



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS İLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL POLİTETRAFLOROETİLEN
GREFT ENFEKSİYONU MODELİNDE LİNEZOLİD,
TEİKOPLANİN VE VANKOMİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SERDAL ELVEREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ 2014



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS İLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL POLİTETRAFLOROETİLEN
GREFT ENFEKSİYONU MODELİNDE LİNEZOLİD,
TEİKOPLANİN VE VANKOMİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SERDAL ELVEREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. BÜLENT MEŞE

**Bu araştırma, 2013/ 2-31 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
desteklenmiştir**

KAHRAMANMARAŞ 2014

ETİK KURUL KABUL

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı:	"Vasküler Greft Enfeksiyonlarının Tedavisinde Sistemik Uygulanan Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolidin Etkinliğini Karşılaştırmak ve Bu Ajanların Sistemik İnflamatuvar Cevaba Etkisini Araştırmak"
	Başvuru Tarihi:	13.03.2012
	Protokol No:	15

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili
	Başvuru Formu	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2012/03	Karar No: 6	Tarih: 20.03.2012
	Yrd. Doç. Dr. Orhan BOZOĞLAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	KSÜ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU YÖNERGESİ

Unvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Başkan	Tıbbi Patoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	DE ✓ H	VE ✓ H	
Prof. Dr. Durmuş DEVECİ Üye	Fizyoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	DE ✓ H	VE ✓ H	KATILMADI
Doç. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Tıbbi Biyokimya	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	DE ✓ H	VE ✓ H	
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	DE ✓ H	VE ✓ H	
Doç. Dr. Davut ÖZBAĞ Üye	Anatomi	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	DE ✓ H	VE ✓ H	
Yrd. Doç. Dr. Bülent ALTUNOLUK Üye	Üroloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	DE ✓ H	VE ✓ H	
Yrd. Doç. Dr. Ali Murat KALENDER Üye	Ortopedi ve Travmatoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	DE ✓ H	VE ✓ H	
Adem GÜKKAYA Üye	Diş Hekimi	Serbest	DE ✓ H	VE ✓ H	
Erdal Haluk YOLAÇAN Üye	Avukat	Serbest	DE ✓ H	VE ✓ H	
ŞERH (VARSA)					

*Araştırma ile ilgili
**Toplantıda bulunma

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük emeği geçen, değerli bilgileriyle bizleri aydınlatan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Alptekin YASIM, Yrd. Doç. Dr. Bülent MEŞE ve Yrd. Doç. Dr. Orhan BOZOĞLAN' a, asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Uzm. Dr. Erdinç EROĞLU' na, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Prof. Dr. Mustafa GÜL ve rotasyon yaptığım bölümlerdeki sayın hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, eğitimim boyunca bana her konuda destek olan ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşım Dr. Halil İbrahim YILDIRIMDEMİR' e ve tüm Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği ekibine, her zaman yanımda olan en değerli varlıklarım çocuklarım ve eşim Pakize ELVEREN'e, desteklerinden dolayı annem ve babama sonsuz teşekkürler...

Bu araştırma **2013/2-31 D** kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Mart-2014

Dr. Serdal ELVEREN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ETİK KURUL KABUL.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Periferik Arter Hastalığı (PAH).....	4
2.1.1. Etyoloji	5
2.1.2. Risk faktörleri	6
2.1.3. PAH'nın klinik sınıflaması (Fontaine Ratschkow Evrelemesi).....	6
2.1.4. Periferik arter hastalığının tedavisi	9
2.1.4.1. Konservatif tedavi.....	9
2.1.4.2. Girişimsel tedavi.....	9
2.1.4.3. Cerrahi tedavi	9
2.2. Vasküler Cerrahide Kullanılan Greftler	10
2.2.1. Dakron greftler	10
2.2.2. PTFE greftler	11
2.2.3. Poliüretan greftler.....	12
2.2.4. Biyolojik greftler.....	12
2.3. Vasküler Rekonstrüktif Cerrahiyi İzleyen Yara Komplikasyonları	13
2.3.1. Etyolojik faktörler	13
2.4. Vasküler Greft Enfeksiyonları.....	14
2.4.1. Epidemiyoloji.....	14
2.4.2. Bakteriyoloji	15
2.4.3. Risk faktörleri	18
2.4.3.1. Greft kontaminasyonu.....	18

2.4.3.2. Değişmiş konak savunması	18
2.4.3.3. Sistemik faktörler	18
2.4.4. Patogenez	19
2.4.4.1. Biyomateryal yüzeylerin bakteriyel inokülasyonu	19
2.4.4.2. Mikrokoloni formasyonu ve bakteriyel biyofilmler	20
2.4.4.3. İmmün sistem aktivasyonu	21
2.4.5. Koruma	22
2.4.5.1. Preoperatif önlemler	22
2.4.5.2. İntraoperatif önlemler	23
2.4.5.3. Postoperatif önlemler	24
2.5. Aortik Greft enfeksiyonları	24
2.5.1. Patogenez	24
2.5.2. Klinik prezentasyon	25
2.5.3. Tanı	25
2.5.4. Aortik greft enfeksiyonlarının önlenmesi	26
2.5.5. Tedavi	27
2.5.5.1. Extra-anatomik baypas	27
2.5.5.2. Süperfisiyal femoral venlerle in situ replasman	27
2.5.5.3. Aortik greftin tümünün çıkarılmaması için alternatif yaklaşımlar	27
2.6. Extra-Anatomik baypas	28
2.6.1. Axillofemoral baypas	28
2.6.1.1. Komplikasyonlar	29
2.6.1.1.2. Üst ekstremitte tromboembolik olayları	30
2.6.1.1.3. Aksillofemoral greft enfeksiyonu	31
2.6.1.1.4. Perigreft Seroma	32
2.6.1.1.5. Yapısal yetmezlik	33
2.6.2. Femorofemoral baypas	34
2.6.3. Obturatuvar baypas	35
2.6.4. Torakofemoral baypas	36
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Deneysel Model	37
3.2. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40

5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR	52

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Protez Greft Enfeksiyonlarının Bakteriyolojisi: (n=1305)*	17
Tablo 2. Çalışma Grupları ve Uygulanan Yöntem.....	38
Tablo 3. Çalışma Gruplarında Tedavi Protokolü ve Kantitatif Mikrobiyolojik Sonuçları.....	41
Tablo 4. Çalışma Grupları Arasında Mikrobiyolojik Sonuçların Karşılaştırmalı p Değerleri	41
Tablo 5. Histopatolojik Örneklerde İnflamasyon Derecelendirmesi	41
Tablo 6. Gruplara Göre İnflamasyon Derecesi Dağılımı	42
Tablo 7. Biyokimyasal değerlendirme sonuçları	42
Tablo 8. Biyokimyasal Sonuçların Gruplar Arasında Karşılaştırmalı p Değerleri.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Gangren.....	8
Şekil 2. Aterosklerozis obliterans.	8
Şekil 3. Axillo-femoro-femoral baypas.....	29
Şekil 4A. Enfekte axillofemoral baypas.....	32
Şekil 4B. Enfekte olan protez materyalin kalan kökünü gösteren arteriyogram.	32
Şekil 5. PTFE greftin yerleştirilmesi	39

KISALTMALAR

ABI	: Ankle-Brachial Index (ayak bileđi – kol basınç indeksi)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DUS	: Doppler Ultrasonografi
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
MRSE	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus Epidermidis</i>
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PTFE	: Politetrafloroetilen
S. aureus	: <i>Staphylococcus aureus</i>
S. epidermidis	: <i>Staphylococcus epidermidis</i>
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör

**METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS İLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL POLİTETRAFLOROETİLEN
GREFT ENFEKSİYONU MODELİNDE LİNEZOLİD,
TEİKOPLANİN VE VANKOMİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdal ELVEREN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2014

ÖZET

Amaç: Protez vasküler greft enfeksiyonu damar cerrahisinden sonra görülen en ciddi komplikasyonlardan biridir. Protez greft ameliyatları sonrası görülen enfeksiyon, mortalite ve morbidite açısından önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlara en sık sebep olan etken ise metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'dur (MRSA).

Biz bu çalışmada MRSA ile deneysel olarak oluşturulan vasküler greft enfeksiyonu modelinde linezolid, teikoplanin ve vankomisin'in etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: 50 rat 5 gruba ayrıldı. 1 cm² olarak hazırlanan politetrafloroetilen greftler ratların sırtlarında oluşturulan cilt altı ceplerine aseptik şartlarda yerleştirildi. Grup 1'deki 10 rat kontrol grubunu oluşturdu. Geriye kalan 40 rattaki greftler 2X10⁷ koloni oluşturan ünite konsantrasyonda (cfu/ml) MRSA' nın topikal olarak inoküle edilmesiyle enfekte edildi. Grup 2'ye herhangi bir tedavi verilmezken grup 3'e linezolid, grup 4'e vankomisin ve grup 5'e teikoplanin tedavisi uygulandı. Tedavinin ilk dozu greft implantasyonundan 30 dakika önce ve sonraki iki doz greft implantasyonundan 24 ve 48 saat sonra yapıldı. Ratlara toplam 3 defa 10mg/kg/gün dozunda antibiyotik intraperitoneal olarak verildi. Postoperatif 7. gün tüm ratlara anestezi intra kardiyak kan

alınarak ötonazi yapıldı. Greftler mikrobiyolojik ve histolojik araştırma için çıkarıldı. Alınan kan örneklerinden biyokimyasal çalışma yapıldı.

Bulgular: Mikrobiyolojik olarak yapılan kantitatif kültür analizine göre kontrol grubunda (grup I) enfeksiyon tespit edilmedi. Grup II'de greftlerde fazla sayıda bakteri tespit edildi ($5,7 \times 10^4 \pm 1,49 \times 10^4$ cfu/cm²). İntraperitoneal linezolid ve vankomisin alan gruplarda grup II'ye göre daha az bakteri üremesi vardı (sırasıyla $4,0 \times 10^3 \pm 9,66 \times 10^3$, $4,0 \times 10^3 \pm 6,99 \times 10^3$ cfu/cm²). Teikoplanin tedavisi alan grup V'de bakteriyel üreme görülmedi. Grup II'deki bakteri sayısı, kontrol ve tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Teikoplanin alan grupta da (grup V) bakteriyel üreme gözlenmedi, ancak vankomisin ve linezolid alan gruplarla (grup III ve IV) kıyaslandığında aralarında istatistiksel bir fark bulunamadı (sırasıyla $p = 0,082$ ve $p = 0,082$).

Histopatolojik inceleme sonucunda gözlemlediğimiz inflamasyon oranı tahmin ettiğimiz aksine tüm gruplarda aynıydı ve bütün ratlarda sadece fokal intersisyonel inflamasyon mevcuttu.

Biyokimyasal olarak C-reaktif protein (CRP) ve prealbumin değerleri ölçüldü. Ayrıca lökosit sayıları değerlendirildi. Kontamine grupta (grup 2) CRP ve lökosit sayısının kontrol ve tedavi gruplarına göre yüksek olduğu, prealbumin değerinin ise düşük olduğu görüldü. İstatistiksel olarak kontamine grubun CRP, lökosit ve prealbumin değerleri kontrol ve tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıydı ($p < 0,001$).

Sonuç: MRSA ile oluşan protez damar grefti enfeksiyonlarının engellenmesinde linezolid, teikoplanin ve vankomisin etkin antibiyotiklerdir. Bu etkinlik istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile teikoplaninde en yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: PTFE greft, MRSA, Linezolid, Teikoplanin, Vankomisin

Sayfa Adedi : 70

Danışman: YRD. DOÇ. DR. BÜLENT MEŞE

**THE EVALUATION OF EFFICACY FOR LİNEZOLİD, VANCOMYCIN AND
TEICOPLANIN IN AN EXPERIMENTAL POLITETRAFLUROETHILLEN
GRAFT INFECTION MODEL DUE TO METHİCİLLİN-RESİSTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

THESIS IN MEDICAL EXPERTISE

Dr. Serdal ELVEREN

KAHRAMANMARAŞ SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

2014

SUMMARY

Objectives: Prosthetic vascular graft infection after vascular surgery is one of the most severe complications. Prosthetic graft infections occurring after surgery, in terms of mortality and morbidity emerges as an important issue. These infections are the most common factors that lead to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

In this study, we experimentally induced MRSA in a model of vascular graft infections linezolid, vancomycin, teicoplanin and aimed to show the effectiveness of.

Materials and Methods: 50 rats were divided into 5 groups. 1cm² prepared polytetrafluoroethylene graft created on the backs of the rats were placed in subcutaneous pockets aseptic conditions. Control group consisted of 10 rats in group 1. The remaining 40 rats 2X10⁷ colony forming units grafts concentration (cfu/ml) MRSA 's were infected by inoculating topically. Group 2 with group 3 linezolid they received no treatment, group 4 to vancomycin and teicoplanin were treated in groups of 5. Treated 30 minutes before the first dose and the next two graft implantation dose was performed after 24 and 48 hours after implantation of the graft. A total of 3 times to the rats at a dose of 10mg/kg/day antibiotic was administered intraperitoneally. 7th postoperative days all the rats were anesthetized with intra- cardiac blood taken ötonaz. Grafts were removed for microbiological and histological study. Blood samples were taken from the biochemical studies were performed.

Results: Microbiological analyzes by quantitative cultures performed as control group (group I) infection was detected. Greater number of grafts in group II bacteria were

detected ($5.7 \times 10^4 \pm 1.49 \times 10^4$ cfu/cm²). Intraperitoneal administration of linezolid and vancomycin in groups than in group II had less bacteria (respectively $4.0 \times 10^3 \pm 9.66 \times 10^3$, $4.0 \times 10^3 \pm 6.99 \times 10^3$ cfu/cm²). Teicoplanin bacterial growth was observed in any treatment group. The number of bacteria in group II, compared with the control and treatment groups was higher, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). In the teicoplanin group (group V) bacterial growth was observed, but with the group receiving vancomycin and linezolid (group III and IV) found no statistical difference between them compared ($p = 0.082$ and $p = 0.082$).

Histopathological examination of the rate predicted inflammation Contrary to what we observed in all groups were the same and only focal interstitial inflammation were present in all rats.

Biochemical as C-reactive protein (CRP) and serum prealbumin levels were measured. In addition, the number of leukocytes was assessed. Contaminated group (group 2) CRP and leukocyte count was higher than the control and treatment groups, whereas prealbumin was found to be low. Statistically contaminated group's CRP, leukocyte and prealbumin levels compared with the control and treatment groups were significantly different ($p < 0.001$).

Conclusion: Prosthetic vascular graft infections caused by MRSA in the prevention of linezolid, teicoplanin and vancomycin antibiotics are effective. Even though not statistically significant at this event teicoplanin was found to be highest.

Keywords: PTFE graft, MRSA, linezolid, teicoplanin, vancomycin

Number of Pages: 70

Advisor: ASST. PROF. DR. BÜLENT MEŞE

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vasküler cerrahi 1940'lı yılların sonlarından itibaren hızlı bir gelişme dönemine girmiş ve bu dönemden yüzyılın sonuna kadar en popüler çağını yaşamaya başlamıştır. Vasküler cerrahinin önde gelen isimlerinden 'Henry Haimovici' bu döneme vasküler cerrahinin 'altın çağı' ismini vermiş, bu gelişim dönemini konvansiyonel vasküler cerrahi prosedürleri ve endovasküler revaskülarizasyon teknikleri olarak iki ana başlık altında sınıflandırmıştır (1). Konvansiyonel vasküler cerrahi 1785'de John Hunter'in anevrizmayı proksimalden ligate etmesi ile başlamıştır (1). Daha sonra 19. yüzyılın sonlarına doğru Dörfler'in ve 1901-1910 yılları arasında Alexis Carrel'in vasküler anastomozlar ve sütür teknikleri üzerinde yaptığı deneysel çalışmalar vasküler cerrahideki gelişimi hızlandırmıştır (2, 3). Vasküler cerrahide greft kullanımı ilk defa 1913'de Pringle'in 2 hastaya ven grefti kullandığını rapor etmesi ile başlamıştır (4).

Tüm bu gelişmelere rağmen vasküler cerrahinin hızlı ilerleme gösterme dönemi bypass prosedürü ve protez greftlerin kullanıma girmesi ile başlamış ve son 50 yıldır protez vasküler greft üretim teknolojisindeki hızlı ilerlemelerden sonra en verimli döneme girmiştir. Protez greft olarak halen en sık kullanılan malzeme cinsi Dakron ve politetrafloroetilen (PTFE) greftlerdir.

Sentetik greft kullanımının artışı, dolaylı olarak sentetik greftlere bağlı greft tıkanıklığı ve enfeksiyonu gibi komplikasyonların da insidansını artırmıştır (5). Bu komplikasyonlar arasında protez greft ameliyatları sonrası görülen enfeksiyon, mortalite ve morbidite açısından önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Greft enfeksiyonları damar cerrahisinin ciddi komplikasyonlarından biri olup tedavi yönetimi zor, masraflı, zaman alıcıdır ve amputasyon veya mortaliteye neden olabilir (6, 7, 8).

Protez vasküler greft enfeksiyonu damar cerrahisinden sonra görülen en ciddi komplikasyonlardan biridir. Son yıllarda protez damar grefti enfeksiyonunun önlenme ve tedavisindeki gelişmelere rağmen mortalite (batın içi aort greftleri için % 75' e kadar) ve ekstremitte amputasyonu (alt ekstremitte greftleri için % 70' e kadar) hala yüksektir (9-11). Mortalite aortik greftlerde % 40-75 iken alt ekstremitte distal seviyede bu oran % 20-50 olarak bildirilmiştir. Femoropopliteal greftlerde ise %10' dur (12).

Son yıllarda yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi enfeksiyonun önlenme ve tedavisi için umut verici olsa bile greft enfeksiyonu hala en korkulan komplikasyonlardan biridir. Uzun süreli yatış, organ yetmezliği, amputasyon ve ölüme

sıklıkla sebep olur. Mortalite ve amputasyon oranları sırasıyla % 12-75 ve % 19-79 gibi yüksek oranlarda verilmiştir (13-16).

Greft enfeksiyonu mekanizması perioperatif kirlenme, postoperatif yara enfeksiyonu veya sistemik bakteriyemi olabilir. Mikroorganizmaların giriş zamanı genel olarak ameliyat sırasındadır. Bununla birlikte kan veya lenfatikler yoluyla da grefte ulaşabilir (13, 14, 17-21). Enfeksiyonun en sık kaynağı hastanın derisinde bulunan stafilokoklardır. Diğer muhtemel yerler idrar yolları, akciğer ve plevral aralık, peritoneal boşluk ve son olarak protez aletleri içeren cerrahi bölgeler olabilir (22). Bu enfeksiyonların önlenmesinin hasta mortalitesi ve hastane bakımının maliyeti üzerinde önemli bir etkisi vardır (23). Profilaksinin dayanaklarının temeli asepsi ve perioperatif dönemde sistemik antibiyotiklerin verilmesidir (18, 23-25). Antibiyotik seçimi ve tedavi süresinin tartışmalı olmasına rağmen birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler en sık kullanılan ilaçlardır (17, 22-24, 26). Bununla birlikte, zamanla bu ilaçlara direnç ortaya çıkmaya başlamıştır. Özellikle, birçok antimikrobiyal ajanın gerek tedavide gerekse profilaksi rejimlerinde yaygın kullanımı metisilin dirençli stafilokoklar gibi birçok ilaca dirençli organizmaların sıklığında belirgin bir artışla sonuçlanmıştır.

Daha önceki yayınlarda, damar grefti enfeksiyonlarında en sık bulunan etken *staphylococcus epidermidis* (S.epidermidis) iken, son zamanlardaki yayınlarda daha çok izole edilen organizmanın metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olduğu bildirilmiştir (16-19, 24-29). MRSA greft enfeksiyonlarının ölüm riskini artırmadığı fakat artmış amputasyon riski ve uzamış hastanede kalış süreleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (18, 27).

Staphylococcus aureus (S. aureus) ve koagülaz negatif stafilokoklar postoperatif kardiyak, torasik ve damar enfeksiyonlarının %70-90' indan sorumludurlar (30). Vasküler greft enfeksiyonlarının nedeni olan stafilokokların insanlarda deri florasında en sık görülen mikroorganizma olduğu bilinmektedir (31). Protez damar greft kontaminasyonu en sıklıkla greft implantasyonu sırasında veya perioperatif dönemde ortaya çıkar. S. aureus ve S. Epidermidis deride yerleşik olarak en sık bulunan mikroorganizmalardan ikisidir (32). Peroperatif dönem sırasında greft deriyle temas ettiğinde bu mikroorganizmalar damar greftini kontamine ederler.

Protez greft enfeksiyonu sıklıkla uzun süre hastanede yatmaya, çok sayıda operasyonlara ve greftin çıkarılmasına neden olmaktadır. Bu durum organ yetmezliği, ampütasyon ve ölüme de yol açabilmektedir. Greft enfeksiyonu özellikle aortik

greftlerde çok ciddi ve hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilen bir komplikasyondur. Greft enfeksiyonu insidansı literatürde %1-6 oranında rapor edilmiştir (33-42). Diğer cerrahi enfeksiyonlar gibi mortalite ve morbiditesi yüksektir (33).

Protez damar greft enfeksiyonu tedavisi halen vasküler cerrahide önemli bir sorundur. Ekstremitte koruyucu girişimler son derece etkili ve hayat kurtarıcı olmalarına rağmen son yıllarda artış gösteren protez damar greft enfeksiyonları yeni medikal ve cerrahi tedavi metodlarının ve spektrumu genişleyen antibiyotik kullanımının artışına yol açmıştır.

Yakın zamanda ratlarda metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ile enfekte edilmiş greftlerle yapılan bir çalışmada; vankomisin ve teikoplaninin greft enfeksiyonunu azalttığı bildirilmiştir (43, 44). Ancak, metisilin dirençli stafilokokların dünya çapında artan yaygınlıkları nedeniyle bu mikroorganizmalara karşı etkili olan antimikrobiyal ajanların sınırlı sayıda olması önemli bir husustur (45-47). Sonuç olarak, yeni tedavi yaklaşımları gereklidir.

Linezolid metisiline dirençli mikroorganizmalar dahil olmak üzere, gram-pozitif mikroorganizmalara karşı ileri derecede etkili olan, yeni bir sentetik antimikrobiyal ajandır (48, 49). Rybak ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmada linezolidin gram-pozitif mikroorganizmaların enfeksiyonlarının önlenmesinde vankomisin ile kıyaslanabilir etkinliğinin olduğu görülmüştür (50). Sacar ve ark. larının yaptıkları çalışmada vasküler greft enfeksiyonlarının önlenmesinde linezolidin proflaktik etkinliği vankomisinle karşılaştırılmış ve proflaktik ajan olarak çok iyi olduğu görülmüştür (43). Protez vasküler greft enfeksiyonları nadir olmalarına rağmen, amputasyon tehdidi, organ fonksiyon kaybı ve bunların sonucunda görülebilen ölüm, vasküler cerrahin endişesini ve agresif proflaksi kullanımını haklı çıkarır.

Bu çalışmada; vasküler cerrahinin en ciddi komplikasyonlarından biri olan MRSA'nın neden olduğu protez vasküler greft enfeksiyonunda linezolid, teikoplanin ve vankomisinin sistemik etkinliğini deneysel oluşturulan enfeksiyon modelinde kontrol etmek ve sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Arter Hastalığı (PAH)

PAH sık görülen, etiyojisinde ateroskleroz olan, morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Sistemik aterosklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Geniş bir yaş grubunu kapsamaması ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle toplum sağlığı açısından büyük bir problem oluşturmaktadır. Kişinin yaşı, cinsiyeti, alışkanlıkları, mesleği, genetik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Yüksek bir prevalans göstermesi, artan ölüm riski ve iskemik olaylar (miyokard infarktüsü, felç ve diğer tromboembolik olaylar) ile birlikte oluşu önemini arttırmaktadır.

Ateroskleroz koroner ve baş-boyun damarlarını da etkilemesine rağmen PAH tanımı sıklıkla alt ekstremitte arterlerinin aterosklerotik hastalığı olarak kullanılmaktadır (51). 40 yaş ve üstünde daha sıklıkla görülür. Çok merkezli ve büyük hasta gruplarını kapsayan çalışmalarda 70 yaş ve üstü, 50-69 yaşlar arası diyabetli veya yılda on paketten fazla sigara kullanan kişiler yüksek risk grubunu oluşturur (52). Erkeklerde kadınlardan fazla görülmektedir (53). Ateroskleroza yol açan faktörler olan sigara, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi aynı zamanda PAH nedenlerindedir (51, 52, 54-56). Periferik arter hastalıkları yaşam koşulları, alışkanlıklar, meslekler ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (57-61). Sigara vazospastik bir ajan olmasının yanı sıra ateroskleroza da sebep olarak bu durumu tetikler.

PAH ekstrakranial karotis, üst ekstremitte, viseral ve renal arterleri de kapsamamasına rağmen pratikte genellikle sadece alt ekstremitte arterleri için kullanılmaktadır (51, 52, 54-56). PAH'da etkilenen arterlerde değişik derecelerde darlıklar ve sonunda tıkanma oluşur. Bu daralma ve tıkanmalardan genetik kökenli hastalıklar hariç, ateroskleroz ve buna sebep olan faktörler sorumludur (63). Semptomlar, arteriyel sistemdeki daralma ve tıkanmalara bağlı olarak gelişen iskemi sonucu ortaya çıkar. İntermitant kladikasyon (yürüme sırasında bacak kaslarındaki ağrı) en erken ve en sık görülen semptomdur (53, 57-59). Arteriyel stenozun derecesi arttıkça semptomlar istirahat halinde de gelmeye başlar. İstirahat ağrısı kronik tıkaçıcı hastalığın önemli bir bulgusudur ve genellikle multisegmental periferik damar hastalığının göstergesidir. İntermitant kladikasyon mortaliteyi değiştirmez. Yaşam kalitesini ve aktiviteyi sınırladığı için hastada rahatsızlık yaratır. Etkilenen ekstremitede renk

değişikliği ve uyuşukluk, periferik arter hastalığının diğer bulgularıdır. En ciddi bulgu ise alt ekstremitenin ülserasyon ve gangrenidir (60, 61, 65, 66).

PAH olan hastalarda ölüm nadir olarak alt ekstremitte arter hastalığına bağlıdır. Çünkü PAH'a sebep olan aterosklerozun tüm arteriyel sistemi etkilemesi nedeni ile koroner ve serebral arterler de genellikle değişik derecelerde hastalığa katılmıştır. Bu nedenle birçok ölüm koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık nedeni ile olurken sadece %10 dan daha az oranda ölüm PAH' dan olmaktadır (54).

Tanı için sadece anamnez ve fizik muayene pek çok hasta için yeterince güvenilir değildir. Bununla birlikte Ankle-Brachial Index (ABI) hesaplamalarıyla noninvazif olarak kolayca ve güvenilir biçimde tanı konur. Ayrıca hem hastaların hem de hekimlerin büyük bir oranının hastalığın farkında olmayabileceği anlaşılmıştır. Risk faktörlerinin varlığı ve yaşam süresinin uzaması doğal olarak PAH ile karşılaşılma sıklığını da artırmaktadır. Eskiden inanılanın aksine artık PAH'nın prevalansı kadınlarla erkeklerde eşitlenmiştir. Ancak bu hastalık kadınlarda daha az semptomatik olmaktadır.

Tıptaki ilerlemeler ve yükselen yaşam kalitesine bağlı olarak yaşam süreleri uzamakta ve toplumdaki yaşlı birey sayısı artmaktadır. Bununla ilgili olarak PAH tanısı alan hasta sayısının da artacağı açıktır. Bunun dışında nüfus artışıyla doğru orantılı olarak, oran değişmese bile PAH olan hasta sayısının artması beklenen bir durumdur. Türkiye'nin genç bir nüfusa sahip olması yakın dönemde ani bir artış ihtimalini ortadan kaldırmaktadır. Sigara içme alışkanlığı gelişmiş ülkelerde azalırken bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde sigara tüketimi her yıl artış göstermektedir (57).

PAH'nın tedavisinde medikal, girişimsel ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Cerrahi tedavide kullanılan greftlerle ilgili araştırmalar devam etmesine karşın, günümüzde kullanılan greftlerin dayanıklı alternatifler olduğu ispatlanmıştır ve periferik dolaşımda hem anevrizmal hem de tıkaçıcı hastalığın tedavisi için başarılı uygulamalar vardır (66, 67).

2.1.1. Etiyoloji

- Aterosklerozis
- Buerger Hastalığı
- Arteritler (Takayasu arteriti, giant cell)
- Konnektif doku hastalıkları
- Anevrizmalar

Diğer nadir sebepler (fibromusküler displazi, popliteal arter tuzaklanma sendromu, kistik adventisyal hastalık vs.)

2.1.2. Risk faktörleri

- Stres
- Sigara
- Yaş
- Hiperlipidemi
- Diabet/bozuk glukoz toleransı
- Hipertansiyon
- Genetik
- Obezite
- Hiperhomosisteinemi
- Reolojik değişiklikler

2.1.3. PAH'nın klinik sınıflaması (Fontaine Ratschkow Evrelemesi)

- Evre 1: Asemptomatik
- Evre 2: kladikasyo İntermittant (kesik topallama)
 - 2a: Yürüme mesafesi>200m
 - 2b: Yürüme mesafesi<200m
- Evre 3:İstirahat Ağrısı
- Evre 4: Nekroz/Gangren
 - 4a: İstirahat Ağrısı(+)
 - 4b: İstirahat Ağrısı(-)

Alt extremiteleri tutan PAH' da esas belirti çoğunlukla ağrıdır. Aralıklarla ortaya çıkan ağrı genellikle intermittant kladikasyo olarak isimlendirilir ve hareket veya yol yürüme ile meydana gelir. 65 yaş üzerindeki kişilerde % 5 oranında görülür

Ağrı hiçbir zaman hastayı bağırtacak şiddette olmaz. Ayrıca, kladikasyo intermittant vücudun her yerinde olabilir ve tıkanmanın proksimalini gösterir. Damar hastalıklarında ağrının yeri ile damar tıkanması arasında lokalizasyon değerlendirildiğinde;

- Ayak arkındaki ağrı: Plantar tıkanmayı
- Baldır ağrısı: Femoropopliteal bölge tıkanmasını
- Kalça ve bel ağrısı: İliak arter tıkanmasını
- İki taraflı kalça ve bel ağrısı: Aorto-iliak tıkanmayı
- Epigastriumda ağrı (postprandial ağrı) : Mezenterik ve çöliak tıkanmayı
- Kollarda ağrı ve yorulma: Üst ekstremitte bölgesindeki tıkanıklığını düşündürmelidir.

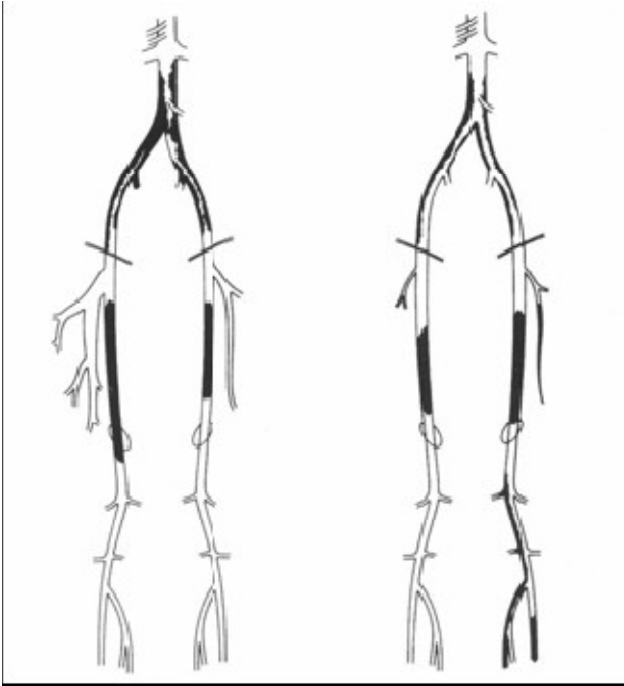
Üst ve alt ekstremitelerin PAH'dan sorumlu en önemli neden aterosklerozis obliteranstır. Yaş, sigara içilmesi, diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hiperkolesterolemi, düşük serum HDL seviyesi, LDL/HDL oranında yükselme gibi risk faktörlerinin birarada oluşu ile görülme sıklığı artar. Klinik bulgular ve tedavi seçenekleri tıkanıklığın yer ve yaygınlığına bağlıdır. Aortoiliak tıkanıklık (Le Riche Sendromu) abdominal aortun ve bundan ayrılarak her iki alt ekstremiteye giden iliak arterlerde yavaş ilerleyen stenoz ile karakterizedir. Birkaç yıl belirti vermeden seyredebilir

PAH'da istirahat ağrısı ve gangren geç dönemde ortaya çıkar. Hastaların % 70'inde sadece intermittant kladikasyo vardır. İstirahat ağrısı, sinirlerin de hastalığa katılması veya her ikisi birden hastaların % 16'sında; bacakta yara açılması, gangren (Şekil 1) veya her ikisi birden yaklaşık % 10'unda görülür.

Aterosklerozis obliterans (Şekil 2) hastadan hastaya değişen hız ve yerleşim yeri ile seyreder. Diyabetes mellitusun da birarada bulunması hastalığı hızlandırır ve seyrini kötüleştirir. Diyabetes mellituslu hastada PAH ek sorunlar ortaya çıkması ve ölüm riski açısından en büyük risk faktörüdür. Sadece alt ekstremiteyi değil aynı zamanda göz, böbrek, kalp ve beyin gibi organ damarlarını da tutmaktadır.



Şekil 1. Gangren



Şekil 2. Aterosklerozis obliterans.

Diyabetik hastalarda ateroskleroz daha yaygındır. Büyük damarlarda aterosklerozun yeri ve yaygınlığı diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda farklıdır. Diyabetiklerde ilk tutulum genellikle tibial ve popliteal arter gibi diz altındaki bacak damarlarında olur. Diyabetik olmayanlarda ise femoral ve iliak arterler ile aorta gibi

dizden daha yukarı seviyedeki damarlar aterosklerotik değişikliklere uğrar. Alt ekstremitte tıkaçıcı arter hastalıklarında; % 24 aorto-iliak, % 4 iliofemoral, % 50 femoropopliteal, %5 popliteal, %17 krural bölgeler tutulur.

2.1.4. Periferik arter hastalığının tedavisi

2.1.4.1. Konservatif tedavi

- Risk faktörlerinin azaltılması
- Sigaranın kesilmesi
- Diyabetin kontrolü
- Hipertansiyonun kontrolü (<140/90 mmHg)
- Obesitenin engellenmesi
- Hiperlipideminin tedavisi
- Yürüme egzersizi
- İlaç Tedavisi
 - Asetil salisilik asit
 - Pentoksifilin
 - Klopidogrel bisulfate
 - Silostazol

2.1.4.2. Girişimsel tedavi

- Balon Anjioplasti
- Stent yerleştirilmesi
- Aterektomi

2.1.4.3. Cerrahi tedavi

- Anatomik baypas cerrahisi
 - Aorto-bifemoral baypas
 - Aorto-biiliak baypas
 - İlio-femoral baypas
 - Femoro-popliteal baypas
 - Femoro-distal baypas
 - Popliteo-distal baypas

- Ekstra-anatomik baypas
 - Aksillobifemoral baypas
 - Femoro-femoral baypas
 - Torakofemoral baypas
 - Obturator baypas
- Sempatektomi
- Amputasyon

2.2. Vasküler Cerrahide Kullanılan Greftler

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 malzemeye ihtiyaç vardır. Kullanılacak malzeme dayanıklı olmalı, konak dokusuyla kolaylıkla bütünleşebilmeli, trombojenik akım yüzeyine sahip olmamalı veya düşük derecede olmalı, nativ damarın özelliklerine yakın uyum göstermeli, enfeksiyona dirençli ve kolayca dikilebilir olmalıdır (68, 69). Arteriyel replasman için henüz en ideal protez olmamasına rağmen abdominal aort replasmanında kullanılan büyük çaplı Dakron greftlerin yeterli olduğu görülmüştür. Bu greftlerin beş yıllık kümülatif açıklık oranları % 85-90 olarak bildirilmiştir (70-72). Nevelsteen ve ark. (72) geç dönem açıklık oranlarını 10 ve 15 yıl için sırasıyla % 74 ve % 70 olarak bildirmişlerdir. Ne yazık ki, küçük çaplı (iç çapı 6 mm veya daha az) protez greftlerin ömrü, anastomotik intimal hiperplazi ve bunu izleyen greft trombozu gelişimi yüzünden sınırlıdır. PTFE ya da Dakron'dan yapılmış küçük çaplı prostetik greftler diz üstünde kullanıldığında, kümülatif açıklık oranları %37.9 ile %71 arasında, diz altında kullanıldıklarında ise %30 ile %57 arasında değişmektedir (73-76). Tekrarlayan arteriyel rekonstrüktif prosedürlerin gerektiği hastaların demografik özelliklerindeki değişimler ve otojen greft malzemesinin teminindeki kısıtlamalar, hastanın geri kalan yaşamında tatmin edici iş görmeyi sürdürecektir dayanıklı arteriyel malzemeye duyulan ihtiyacı artırmıştır.

2.2.1. Dakron greftler

Dakron, aortun ve onun ana dallarının hasta segmentlerini replase etmek için en yaygın kullanılan protez greftidir. Yapısında çok farklılıklar olmasına karşın bütün Dakron greftler birkaç ana kategoride gruplanabilir: Dügümlü (knitted) veya örgülü

(woven), düz veya kabarık. Örgülü greftler; torasik ve abdominal aortik anevrizmaların tamirinde, bilinen kanama eğilimi olan hastaların aortik replasmanında kullanıldığında tatmin edici sonuçlar alınmıştır. Düğümlü greftler aort, iliyak, ana femoral ve yüzeysel femoral arterlerin tıkaçıcı lezyonlarının baypas'ında kullanılmaktadır. Aksillofemoral ya da femorofemoral baypas greftlemede de başarıyla kullanılmaktadır.

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 (70-72, 74). Robb ve ark. nın yakın tarihli bir çalışmasında, eğer yüzeysel femoral ve derin femoral arterlerin her ikisi de açık ise, aortofemoral greftlerin açıklığının daha uzun dönemli olduğu bildirilmiştir (77).

Dakron greftlerinin üretim şekli, iyileşmeyi etkileyen ve/veya bu greftlerin geç dönemdeki başarısızlıklarına katkıda bulunan faktörlerin anlaşılması için önemlidir. Örgülü (woven) greftler iki ilmiğin birbirine 90 derece kesişecek biçimde üretilen örgü greftler olup en güçlü protez greftlerdir. Her yıl kullanılan greftlerin yaklaşık %45'i bu kategoriye girmektedir (68, 69). Düğümlü (knitted) greftler temelde iki tiptir, bunlar ilmiklerin birbiriyle kesişmesinden çok düğümlenmesi ile oluşurlar.

Tüm Dakron greftleriyle ilgili sistemik takip çalışmaları bugüne kadar yapılmamıştır. Literatürdeki verilerin çoğu olgu çalışmalarındaki komplikasyonlarla sınırlıdır. Bu protezlerin implantasyonunda görülen komplikasyonlar şunlardır:

- Enfeksiyon
- Dilatasyon
- Para-anastomotik anevrizma ve psödoanevrizma
- Anastomotik darlık
- Üreterik obstrüksiyon
- Neoplazi

Bu komplikasyonların % 90'ı implantasyondan sonraki 3-5 yıl içinde meydana gelmektedir.

2.2.2. PTFE greftler

Ekspanse politetrafloroetilen (ePTFE) greftler aortoiliofemoral, aksillofemoral ve femorofemoral baypas' larda arteriyel protez malzemesi olarak yaygın bir şekilde

kullanılmaktadır. Ayrıca otojen ven temini mümkün olmadığında, karotis, subklaviyen ve visseral arter baypas'larında, diyalize giriş prosedürlerinde, popliteal ve tibial damarlarda, inguinal baypas greftleme prosedürlerinde greft malzemesi olarak tercih edilmektedir. PTFE greftleri implantasyondan sonra önemli dilatasyon göstermezler; oluşabilecek trombus trombektomi kateteri ile ya da trombolitik tedaviyle kolayca giderilebilir. Aortobifemoral greftler için 4-5 yıllık açıklık oranları % 91-95 arasında değişmektedir (78). Diyaliz girişi için kullanıldığında PTFE greftlerinin bir yıllık açıklık oranları % 17-79'dur (79, 80). Diz üstü ve diz altı femoropopliteal baypas greftlerinin 5 ile 8 yıl arasındaki primer açıklık oranları sırasıyla % 39-61 ve % 27-39 arasındadır (81-83). Aksillofemoral baypas olarak kullanılan PTFE grefti için 5 yıllık açıklık oranı % 71 olarak bildirilmiştir (84).

Bu protezler de genişleme eğilimi çok azdır, dikişleri tutması iyidir ve ayrıca düz luminal yüzeyleri nedeniyle trombusun temizlenmesi kolaydır. PTFE greftlerinin iyileşme karakteristikleri esas olarak deneysel hayvan çalışmalarında araştırılmıştır. İnsanda kullanılan greftlerde, sadece tıkalı greftlerin değerlendirilmesi yapıldığından, bu greftlerin kullanımı üzerine çalışma azdır. Deneysel olarak PTFE greftleri yoğun fibröz dokuyla kolayca bütünleşebilmektedir. Luminal akım yüzeyi önce protein tabakasıyla ve kanda bulunan hücresel elemanlarla kaplanır (85, 86).

2.2.3. Poliüretan greftler

Poliüretan başlangıçta yüzey kaplamaları ve yapıştırıcılar için 1930' larda ticari olarak geliştirilmiştir. Son zamanlarda vasküler greft haline getirilmiştir. Poliüretan; PTFE yada polietilenden daha fazla esneklik, uyum ve anastomoz yerinde daha az intimal hiperplaziye neden olduğu için önerilmiştir.

2.2.4. Biyolojik greftler

Glutaraldehyd-stabilize insan umbilikal veni (HUV), günümüzde femoropopliteal veya tibial baypas' larda ya da diyaliz girişi için PTFE greftlerine alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu greftler doğum odasında umbilikal kordlardan hazırlanır.

Protez ve biyolojik greftlerin klinik uygulamaya girmesiyle, periferik vasküler hastalığı olan kişilerin sağkalımı büyük ölçüde iyileşmiş ve uzamış bulunmaktadır. Bununla birlikte vasküler cerrahlar, hastalıklı damarların baypas veya replasmanında kullandıkları protezlerin değerlendirilmesinde genellikle eleştirel davranmamaktadırlar.

Greftlerin daha genç hastalarda giderek artan sıklıkta kullanımı ve cerrahi tekniklerin distal, küçük damar baypas'larına doğru genişlemesi, dayanıklı protezlere olan ihtiyacı artırmakta ve kan-protez yüzeyi etkileşimi konusunda iyi bir bilgilenmeyi gerektirmektedir.

Büyük çaplı greftlerle (iç çapı 8 mm'den fazla) genellikle iyi sonuçlar alınmasına karşın, yine de mortalite ya da ekstremitte kaybıyla sonuçlanabilecek komplikasyonlara rastlanabilmektedir. Küçük çaplı greftlerin (6 mm'den az) uzun dönemli açıklık oranları, büyük çaplı olanlara göre önemli derecede daha düşüktür. Bu greftlerin anastomotik intimal hiperplazisi veya trombozu, antitrombotik veya antitrombosit ajanlarının kullanımıyla önemli derecede düşürülebilmüş değildir.

2.3. Vasküler Rekonstrüktif Cerrahiye İzleyen Yara Komplikasyonları

Yara iyileşmesindeki sorunlar, vasküler rekonstrüktif cerrahi ile ilgili en moral bozucu ve tehlikeli komplikasyonlardır. Yara iyileşmesiyle ilgili komplikasyonlar; yaş, ileri aterosklerotik hastalık, doku iskemisi, uzun insizyonlar ve beraberindeki morbiditelerle ilişkilidir. Bu sorunların büyük bölümü zaten vasküler hasta popülasyonunda rutin olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte, vasküler rekonstrüksiyon uygulanan hastalardaki yara komplikasyonları tıbbi literatürde fazla dikkat çekmemiştir. Sorunun olumlu yanı, çoğu yara komplikasyonunun yüzeysel olması ve ekstremitte yada grefti tehdit edecek boyutta olmamasıdır. Yine de çok ağır durumlarda yara alttaki grefti etkileyebilir; bu durum da kanama, mortalite ya da ekstremitte kaybıyla sonuçlanacak olan greft oklüzyonuna yol açabilir.

Enfeksiyonun klinik sınıflaması ilk olarak, 20 yıllık bir süreçte 3300 arteriyel rekonstrüksiyonu gözden geçiren Szilagyi ve ark. ları tarafından ortaya konmuştur (87). Yara, tutulumun derinliğine göre üç derecede sınıflandırılmaktadır. Birinci derece enfeksiyonlar sadece dermisi etkiler. Greft tutulumu olmaksızın, subkutan alana uzanan enfeksiyonlar ikinci derece olarak değerlendirilir. En ciddileri olan üçüncü derece enfeksiyonlar ise arteriyel greftin bizzat kendisini etkilemektedir.

2.3.1. Etyolojik faktörler

Birçok çalışma, yara ve greft enfeksiyonlarının erken dönemde geliştiğini ortaya koymuştur. Lorentzen'in çalışmasında, greft enfeksiyonlarının %85'i ilk 30 gün içinde meydana gelmiştir (88). Benzer şekilde, Liekweg ve ark. ları kasıkdaki yara

enfeksiyonların %85'inin ameliyattan sonra 5 hafta içinde görüldüğünü bildirmişlerdir (31). Bununla birlikte greft enfeksiyonları, uygulamadan sonraki aylar hatta yıllar sonra bile klinik olarak belirgin hale gelmeyebilir.

Erken dönemdeki greft enfeksiyonları, beraberindeki yara komplikasyonları ve sistemik inflamasyona ait bulgular nedeniyle genellikle daha kolay tanınmaktadır. Kendilerini daha geç dönemde gösterme eğilimindeki greft enfeksiyonlarında ise sepsis bulguları genellikle yoktur ve semptomlar daha çok nonspesifiktir.

Greft enfeksiyonu ile ilgili morbidite ve mortalite, sadece enfeksiyonun kendini gösterdiği zamana değil, aynı zamanda mikrobiyolojisine, greft yerleşimine ve tedavi yöntemine de bağlıdır. Tanınmamış ya da tedavisi yeterli yapılamamış infrainguinal greft enfeksiyonunun mortalitesi % 0 ile % 22 arasında değişmektedir; amputasyon oranları ise % 8 ile % 53 arasındadır; bir seride bildirilen amputasyon oranı % 79'dur (89, 90).

2.4. Vasküler Greft Enfeksiyonları

2.4.1. Epidemiyoloji

Vasküler greft enfeksiyonu, vasküler cerrahide rölatif ve nadir görülen bir komplikasyondur. Bildirilen enfeksiyon insidansı, % 2,1-% 6 arasındadır (34, 37, 91). Bu değişkenlik; ameliyat sonrası takip süresindeki farklılıklar, greft materyalinin tipi, konstrüksiyon metodu, antibiyotik profilaksisi kullanımı, enfeksiyona neden olan patojenin virülansı ile açıklanabilir. Greft enfeksiyonları implantasyondan yıllar sonra dahi klinik olarak belirgin hale gelmeyebildiklerinden, gerçek insidans daha yüksek olabilir. Müdahale endikasyonu ve implantasyon bölgesi gibi durumlarında vasküler greft enfeksiyonu insidansını etkilediği görülmüştür.

Enfeksiyon en fazla inguinal bölge ya da yüzeysel olarak yerleştirilen greftlerde görülür, bu da muhtemelen artmış bakteriyel kolonizasyon ve bu bölgedeki hasta cildinin florasının kontaminasyonu ile ilişkilidir (35, 38, 92-94). Vasküler greft enfeksiyonları sıklıkla greftin bakteriyel kontaminasyonuna yol açan operasyon işlemleri ve konak defansını hasarlayan persistan karakteristiklerle ilişkilidir. Vasküler hastaların % 90'ından daha fazlası zaten greft enfeksiyonunun gelişmesi için bir ya da daha fazla risk faktörlerine sahiptirler (31, 95-97).

Greft enfeksiyonunun rüptüre abdominal aortik anevrizma tamiri gibi acil işlemler sonrası olması çok daha olasıdır. Yine steril cerrahi teknikler uygulanırken

işleme bir müddet ara vermeler ve greftlerin veya aletlerin uygun olmayan sterilizasyonu da açık kontaminasyon nedenleridir. Uzun süre preoperatif hospitalizasyon hastanın daha virülan bakteri suşlarıyla kolonize olma riskini artırır ki bunlar sıklıkla geleneksel antibiyotik tedavisine dirençlidirler. Enfekte deri ülserleri, gangrenöz ayak başparmakları ve diğer uzak enfeksiyon alanları greft sepsisinin potansiyel kaynaklarıdır.

Dört saatten daha uzun operasyon süresi greft sepsisinin intraoperatif bakteriyel kontaminasyonu ile ilişkilidir. Eş zamanlı olarak yapılan biliyer, bağırsak veya ürolojik prosedürler, greftin yerleştirildiği temiz vasküler yatağı tehlikeye sokabilen ek potansiyel kontaminasyon kaynakları oluştururlar.

Hematom veya greft trombozu nedeniyle yapılan reoperasyonlar da postoperatif enfeksiyon gelişimine etki ederler. Safra fistülü ve diğer postoperatif işlemler sıklıkla vasküler greftin kolonizasyonu ile sonuçlanır. Malnütrisyon, malignensi veya otoimmün hastalık nedeniyle immün fonksiyonu bozulmuş olan kişiler, enfeksiyonla mücadelede çok daha fazla güçlük çekerler. Aynı şekilde steroidler veya immunosuppressif kemoterapi gibi medikasyonların verilmesi hastanın immünolojik yeterliliğini değişikliğe uğratar.

Vasküler greft enfeksiyonu, implantasyona yol açan vasküler problemlerden daha kötü bir sonucu olan ve çok çaba gerektiren bir komplikasyondur. Agresif antibiyotik verilmesi ve cerrahi tedaviye rağmen genel mortalite oranları % 10 ile % 50 arasında iken, genel amputasyon oranları da % 15-60 arasındadır (91, 98). Multipl operatif prosedürler, enfekte aortik greftler, hemoroji, sepsis gibi komplike durumlarda ise en yüksek mortalite oranlarına (% 40–75) rastlanılmaktadır (99). Sistemik sepsis bulguları olan hastalarda ise prognoz özellikle ürkütücüdür. Bu durumun aksine, femoropopliteal greft enfeksiyonlarının mortalitesi daha düşük (% 10–25) görülürken, bazı çalışmalarda ise amputasyon oranının % 80'e yaklaştığı bildirilmektedir (100).

Prostetik vasküler greft enfeksiyonları nadir olmalarına rağmen, amputasyon tehdidi, organ fonksiyon kaybı ve bunların sonucunda görülebilen ölüm, vasküler cerrahın endişesini ve agresif profilaksi kullanımını haklı çıkarır.

2.4.2. Bakteriyoloji

Hemen hemen her bir mikroorganizma sentetik grefti enfekte edebilir. Başlangıçta yapılan çalışmalarda, greft enfeksiyonunun vasküler cerrahinin erken bir

komplifikasyonu olduğu ve *S. aureus*un en yaygın patojen olduğu düşünölmekteydi (101, 102). Ancak arteriyel greft tekniklerinin giderek daha netleşmesi, değişik protez materyalleri ve antibiyotik kullanımı, greft enfeksiyonlarının sıklığını ve yapısını da etkilemiştir. 1970' lerden beri koagulaz-negatif stafilokoklar, gram-negatif bakteri ve polimikrobial enfeksiyonlar da önemli hale gelmiştir. Cerrahlar özellikle de geç dönemde görölen enfeksiyonların mikrobiyolojik örnekleme hatalarının olabileceğinin farkındadırlar (103).

Escherichia coli, *Psedomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *Enterobacter* suşları gibi gram-negatif bakteriler özellikle virülandırlar. *Kandida*, *Mikobakterium* ve *Aspergillus* suşları nedeniyle oluşın mantar enfeksiyonları nadirdir. Erken görölen greft enfeksiyonları vasköler baypas cerrahisini takiben ilk dört ay içerisinde görölür ve patojen virülanısıyla yakından ilişkilidir. Hastalar ateş, lökositöz ve bakteriyemi gibi klasik greft sepsisi bulguları ile başvururlar. Patojenler, kan kültürleri veya perigreft dokulardan alınan kültürlerle kolaylıkla teşhis edilirler. *S. aureus* en yaygın görölen patojen olmayı devam ettirmektedir (89, 104). Koagulaz-pozitif suşlar, hemoliz ve sistemik konak cevabını provoke ederek enfeksiyon komplifikasyonlarının erken tanınmasını sağlayan toksinleri yapar. Gram negatif bakteriler de erken dönem greft enfeksiyonlarında görölebilirler. *Psedomonas aeruginosa* enfeksiyonu ise sıklıkla anastomotik kanamayla ilişkilidir. Greft-enterik erozyonu ya da fistöl gibi greft iyileşme komplifikasyonlarında tipik olarak enterik gram negatif bakteriler görölür ve hem erken hem de geç postoperatif periyotlarda gelişebilir. Protez greft enfeksiyonlarının bakteriyolojisi Tablo 1' de gösterilmiştir.

Geç görölen enfeksiyonlarda *S. epidermidis* veya diğer koagulaz-negatif stafilokoklar greft kolonizasyonunun en sık nedenidir. Bu inaktif enfeksiyonlar implantasyondan aylar veya yıllar sonra kendilerini gösterirler (105-107). Düşük virülanlı koagulaz-negatif stafilokoklar deri florasında normal olarak bulunurlar.

Bakteriler protez yüzeyde gizlenerek yapışık biyofilmde sağ kalır (108). Bu bakteriyel biyofilm aynı zamanda protez yüzeye yerleşik olan simbiyotik enfeksiyonu oluşturur. Greft sepsis bulguları (örn. ateş, lökositöz) yoktur. Bakteriyel biyofilm konak savunmasıyla uyum gösterirse, perigreft dokunun ve komşu arterin lokal inflamasyonu daha sonra ortaya çıkar. Perigreft sıvının gram boyaması sadece beyaz kan hücrelerini gösterirken, rutin kan kültürleri ve perigreft doku veya sıvısı sterildir. Bakteriyel

biyofilm enfeksiyonları; anastomotik anevrizma, perigreft apse ve greft-enterik fistül gibi yara iyileşme komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir.

Tablo 1. Protez Greft Enfeksiyonlarının Bakteriyojisi: (n=1305)*

	AEF	AI	AF	FP	TA	İKS	Total
Patojen	397	86	460	251	55	56	1305
Staphylococcus aureus	16 (4)	7 (8)	124 (27)	70 (28)	12 (22)	28 (50)	257 (19)
Staphylococcus epidermidis	8 (2)	22 (26)	120 (26)	28 (11)	14 (25)	11 (20)	203 (16)
Streptococcus sp.	75 (19)	3 (3)	46 (10)	28 (11)	1 (2)	—	153 (12)
Escherichia coli	71 (18)	8 (21)	55 (12)	8 (7)	1 (2)	—	163 (12)
Pseudomonas sp.	12 (3)	8 (9)	28 (6)	40 (16)	8 (14)	—	96 (7)
Klebsiella sp.	20 (5)	4 (5)	23 (5)	5 (2)	1 (2)	6 (10)	59 (5)
Enterococcus sp.	32 (8)	8 (9)	9 (2)	18 (7)	2 (4)	—	69 (5)
Bacteroides sp.	32 (8)	1 (1)	14 (3)	5 (2)	—	—	52 (4)
Proteus sp.	16 (4)	1 (1)	18 (4)	8 (7)	1 (2)	—	54 (4)
Enterobacter sp.	20 (5)	8 (9)	9 (2)	5 (2)	—	—	42 (3)
Candida sp.	12 (3)	—	5 (1)	3 (1)	2 (4)	—	22 (2)
Serratia sp.	4 (1)	—	5 (1)	5 (2)	—	—	14 (1)
Other sp.	12 (3)	3 (3)	18 (4)	15 (2)	—	—	48 (4)
No growth culture	71 (18)	11 (13)	9 (2)	5 (2)	9 (16)	11 (20)	116 (9)

AEF= Aortoenterik fistul veya erozyon; **AI** = Aortoiliak, aortofemoral veya aortik tup greft; **AF**= Aortobifemoral veya iliofemoral greft; **FP**=femoropopliteal, femorotibial, aksillofemoral veya femorofemoral greft; **TA**= Torasik aortagreft; **İKS** = İnnominat, karotid veya subklavian baypas greft veya endarterektomiye takiben karotid yama.

* Jonathan BT, Larry HH. Complications in Vascular Surgery, Second Edition 16-308.

2.4.3. Risk faktörleri

2.4.3.1. Greft kontaminasyonu

- Acil cerrahi
- Uzun süre ameliyat öncesi hastanede kalma
- Uzak enfeksiyon
- Kusurlu steril teknik
- Uzamış ameliyat süresi
- Eş zamanlı gastrointestinal prosedür
- Tekrarlayan vasküler prosedür
- Ameliyat sonrası yüzeysel yara enfeksiyonları

2.4.3.2. Değişmiş konak savunması

- Lokal faktörler
- Biyomateryal özellikleri
- Bakteriyel aderans
- Biyofilm proliferasyonu
- Makrofaj süpresyonu
- Sitokin üretimi
- Fibroblast inhibisyonu
- Kollajen hiperplazi

2.4.3.3. Sistemik faktörler

- Malnütrisyon
- Malignensi
- Diyabetes mellitus
- Otoimmün hastalık
- Kronik renal yetmezlik
- Lökopeni
- Kemoterapi
- Kortikosteroid Kullanımı

2.4.4. Patogenez

2.4.4.1. Biyomateryal yüzeylerin bakteriyel inokülasyonu

Direkt, lenfatik veya hematogen yollarla protez kondiütü mikroorganizmalara maruz bırakan herhangi bir süreç, greft kolonizasyonuna ve daha sonrada enfeksiyona yol açabilir. Biyomateryal yüzeyler; implantasyon prosedürü süresince, postoperatif yara-iyileşme komplikasyonları veya daha sonra herhangi bir zamanda transmittan bakteriler veya mantarlarla kontamine olabilirler.

Arteriyel rekonstrüksiyon süresince vasküler greftin direkt kontaminasyonu, operasyon ekibinin aseptik teknikleri yaparken işleme ara vermesinden kaynaklanabilir. Greftlerin ve cerrahi aletlerin doğru steril edilmemesi açık kontaminasyonun başlıca nedenleridir. Cilt veya epidermal temasla protez greft hastanın endojen florasına maruz kalır. Deri temasının yüksek olduğu femoral, popliteal ve axiller bölge gibi yüzeyel lokalizasyonlara yerleştirilen greftlerin enfeksiyon insidanslarının daha yüksek görülmesi hiç şaşırtıcı değildir.

İntestinal veya üriner traktın hasarı veya açılması da endojen floranın diğer kaynaklarını oluşturur. Hastalıklı arter duvarları da (örn. aterosklerotik plak veya anevrizmal trombus) sıklıkla anlaşılamayan bakteri kaynaklarıdır. Köpek modellerde septik odağa proksimal lenfatiklerin geçişinin akut greft enfeksiyonunun gelişimine katkıda bulunduğu görülmüştür (109). Alt ekstremitede iskemik ayak ülserleri veya gangren mevcut olduğu zaman, femoral anastomozlar özellikle bu tip kontaminasyona karşı savunmasızdır. Eşzamanlı yapılan cerrahi prosedürler (örn. gastrointestinal veya bilier trakt) protez grefte potansiyel bulaşmanın ilave kaynaklarını sağlar.

Direkt yolla prostetik vasküler greft kontaminasyon riski ameliyat sonrası döneme kadar devam eder. Eğer cerrahi yara revaskülirasyonu takiben derhal fibrin kapama geliştirmese, alttaki greft direkt ekstansiyona duyarlı olur. Persistan yara drenajı ile iskemik ya da hasarlı dokularda septik odak gelişebilir (110, 111). Hematom ve lenfositler, greft çevresinde ölü bir alan oluştururlar ki bu da hem bakteriler için ideal bir üreme ortamı sağlar hemde perigraft doku ile greftin bütünleşmemesi sonucunu doğurur.

Hematogen yolla greftin bakteriyel tutulumu yaygın değildir ama greft enfeksiyonlarının önemli potansiyel mekanizmalarındandır. Deneysel olarak, *S. aureus*un koloni oluşturan birimi'nin (colony-forming units-cfus) greft replasmanı

yapılan hayvanlarda bir ay içerisinde %100 pozitif kültür gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (112). Perioperatif periyot süresince greft de hematogen tutulum; intravenöz kateterler, infekte üriner trakt veya uzak doku enfeksiyonu (örn. pnömoni veya infekte ayak ülserleri) gibi kaynaklardan geçen bakteriler yoluyla meydana gelebilir.

Parenteral antibiyotik tedavisi, deneysel olarak bakteriyemi kaynaklı greft enfeksiyonu insidansını azaltır. Kontaminasyon riski implantasyondan hemen sonra en yüksekken, luminal psödointimal tabakanın gelişimine paralel olarak zamanla azalmaktadır (113). Greft implantasyondan uzun süre sonra hematogen yolla tutulumu duyarlıdır hatta implantasyondan bir yıl sonra bile bakteriyemi kaynaklı greft enfeksiyonu bildirilmiştir.

2.4.4.2. Mikrokoloni formasyonu ve bakteriyel biyofilmler

Mikroorganizmaların protez yüzeye yerleşip enfeksiyon oluşturabilmeleri; bakterinin adhezyon, kolonizasyon ve biyofilm formasyonuna bağlıdır. Vasküler kondiütin fiziksel özellikleri ve kimyasal bileşikleri de bakterinin biyomateryal yüzeye yapışabilme yeteneğini etkiler. Safen ven gibi otojen greftler en düşük enfeksiyon duyarlılığına sahiptirler. Erken postoperatif dönemde eğer enfeksiyon gelişmemişse bu otojen greftler uzun dönem açıklık gösterirler.

Kullanılan en yaygın iki sentetik materyal Dakron ve PTFE'dir. Materyalin poroz yapısı bakteriyel sekestrasyonu destekler, bakteriyel suşların PTFE'ye göre Dakron'a daha fazla afinitesinin olduğuda bilinmektedir (114,115).). Ancak yapılan deneysel bir çalışmada kollagen kaplı Dakron ve PTFE arasında greft enfeksiyonu açısından bir fark bulunamamıştır (116). Stafilokokal greft enfeksiyonlarının prevalansı, gram pozitif bakterilerin protez yüzeyde artmış adheransı ile kısmen açıklanabilir.

Stafilokok suşları, deney koşullarında gram-negatif bakteriden daha fazla görüldüğü gibi, sütür materyaline yapışması da E. coli'den 100 kat daha fazladır (117). Geç dönemde görülen greft enfeksiyonlarının patogenezi, düşük virülanslı mikroorganizmaların protezde kolonizasyonunun sonucudur. S. epidermidis gibi koagülaz- negatif stafilokokların bazı suşları greft yüzeyine adherans yapar ve bakteri yüklü biyofilme yaşamını sürdürebilir. S. aureus ve gram-negatif bakteriden farklı olarak S. epidermidis, sadece biyofilm içinde büyür toksin veya doku otolizine neden

olabilen ürünleri meydana getirmez, konağın savunmasının yeterli olduğu durumlarda çevre dokuları invaze etmez (110).

Yüzey biyofilm, organizmaların oluşturduğu extraselüler matrix içindeki mikrokolonilerden meydana gelen kompleks bir yapı olup, enfeksiyona karşı gelişen dirence önemli katkıda bulunur (118-120).

2.4.4.3. İmmün sistem aktivasyonu

Greft enfeksiyonu, hem mikroorganizmalar hem de vasküler biyomateryallerin oluşturduğu koinflamatuar sitümülüslerle konak immün sistemin aktivasyonunu içeren kompleks bir süreçtir. İnflamatuar süreç enfeksiyonu lokalize etmeye çalışırken, çevre doku ve biyomateryal arasındaki ara yüzeyde mikrovasküler bozulma, hücre ölümü, doku nekrozu ve nötrofil göçüne de yol açar

Biyomateryal enfeksiyonu, normal doku bütünlüğünün yokluğuyla karakterizedir. Monosit veya doku makrofajı, spesifik büyüme faktörleri ve enzimler bu aktiviteyi yönlendirmede çok önemlidir (121-123). Tümör nekroz faktör alfa (TNF-a) ve interlökin 1 (IL-1)'in aşırı üretiminin doku hasarına yol açtığı görülmüştür. TNF-a, nötrofil komplemant reseptör salınımını artıran önemli bir monosit ürünüdür. IL-1 salınımının fibröz kapsül formasyonu derecesi ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ayrıca TNF-a ve IL-1'in kollejenazı stimüle ederek iyileşmeye olumsuz katkıda bulunur. Bu iki sitokin bakteriyel biyofilm enfeksiyonlarıyla ilişkili lokal doku hasarına aracılık eder.

Biyomateryalin yüzey biyofilminde S. epidermidisin persistan büyümesi, kronik inflammatuar süreç ve çevre dokularda hücresel hasara yol açarak greft dokusunun biyomateryal içine bütünleşmesini inhibe eder, sonuçta perigreft kavitenin oluşumuna ve abseye yol açar. Bu süreçte konağın immün cevabı da aracılık ederek periprotez dokunun otolizine yol açar. Çevre doku inflamasyonu ve çok sayıda polimorfonükleer lökosit meydana gelir (124-126).

Konağın immün sisteminin aracılık ettiği kronik inflamasyon sonuçta psödoanevrizma oluşumuna yol açar. Bir bakteriyel hücre ürünü olan fibroblast inhibisyon mediatörlerinin etkisiyle oluşan fibroblast inhibisyonunun, proinflammatuar sitokinlerden bağımsız olarak biyomateryal enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (127).

2.4.5. Koruma

Prostetik greft enfeksiyonundan korunma, vasküler cerrahide çok önemli bir yaklaşımdır. Bu korkulan enfeksiyon riskini azaltmak için preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak profilaktik önlemler alınmalıdır.

2.4.5.1. Preoperatif önlemler

Yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli olan nozokomiyal bakteriyel suşlarla hastanın kolonize olması riskini azaltmak için, uzun süreli preoperatif hastanede kalmaktan kaçınılmalıdır. Hastanede beş günlük kalma süresi içinde hastanın florası bazı antibiyotiklere karşı zaten hazır hale gelir (128). Preoperatif transfemoral anjiyografi, greft implasyonundan bir haftadan daha uzun bir süre veya 24 saatten daha kısa bir süre önce yapılmalıdır. Aksi takdirde yara enfeksiyonu insidansının arttığı görülmektedir (129).

Hastanın kendi deri florası, greft kontaminasyonunun primer kaynağı olduğu için deri hazırlamaya çok özen gösterilmelidir. Ameliyattan önce antiseptik sabunla banyo yapma mevcut bakteri kolonilerinin miktarını azaltır (130). Deriyi traş etmenin, tüyleri yok edici krem kullanılmasına göre yara enfeksiyonları insidansını artırdığı bildirilmektedir (131). Traş tercih edilirse bu işlem hasta operasyon odasına alındıktan sonra yapılmalıdır. İnsizyondan önce deri povidone-iodine, chlorhexidine veya her ikisiyle birlikte temizlenmelidir (132).

Profilaktik antibiyotiklerin standart olarak verilmesi, vasküler greft enfeksiyonlarına yol açan yara enfeksiyonlarını azaltır (91). Antibiyotik seçimi lokal bakteriyel prevelans ve duyarlılıklarla saptanmalıdır. *S. aureus*, *S. epidermidis*, ve gram-negatif organizmalar en prevalant patojenlerdir. İlk doz antibiyotik, deri insizyonundan önce verilmelidir ve beklenen patojenler için minimal bakterisidal konsantrasyonunun üstünde doku seviyelerini sürdürmek için daha sonraki dozlar düzenli aralıklarla verilmelidir. Doz rejiminde değişiklikler, antibiyotik eliminasyonu ve dağılım hızına bağlı olarak prosedür süresince gerekli olabilir. Operasyon süresinin dört saati aşması, sıvı verilmesine bağlı kan hacmindeki aşırı değişiklikler veya renal perfüzyon sorunu yaşanırsa, dozajı veya verilme sıklığını değiştirmek gerekli hale gelebilir. Cerrahiden bir saat önce, cerrahi süresince her iki üç saatte bir 1 gram verilen ve ameliyat sonrası sekiz saatte bir verilen intravenöz (İV) sefazolin, protez greft implantasyonu yapılan hastaların çoğunda mükemmel doku düzeylerine ulaşır.

Hastanın derisinde MRSA veya hospitalize hastalarda bilinen bir patojen kültürlendiğinde, intravenöz olarak 1gr tek doz vankomisin cerrahiden 1saat önce eklenebilir. Penisilin veya sefalosporinlere alerjisi olan hastalar için ameliyattan bir saat önce verilen ve daha sonra 8-12 saatte bir tekrarlanan üç doz parenteral vankomisin (1g) + gentamisin (1.5mg/kg), uygun profilaktik antibiyotik rejimidir.

Bacak veya başka bir uzak alanda eş zamanlı enfeksiyonları olan vasküler greft implantasyonu yapılan hastalara kültür spesifik antibiyotikler verilmelidir. Bazı merkezler yüksek riskli bakteriyemi olduğu düşünülen hastalarda 3-5 gün süresince veya bütün santral intravenöz kataterler çıkarılana kadar profilaktik antibiyotiklere devam ederler. Buna karşın iki veya üç dozdan daha fazla sürdürülen postoperatif profilaktik antibiyotikler verilmesini kanıtlayan hiçbir bulgu yoktur.

2.4.5.2. İntraoperatif önlemler

Giderek doğru karar ve titiz cerrahi tekniğinin daha iyi anlaşılması göstermiştir ki, vasküler greft enfeksiyonlarının %60'ı önlenabilir operatif komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (88). Eğer mümkünse, otolog ven kullanılmalıdır. Çünkü daha az enfeksiyonla ilişkilidir ve enfeksiyon meydana gelirse de sonuçları daha hafif olmaktadır (133, 134). Yine mümkünse kasıkta rekonstrüktif işlemlerden kaçınılmalıdır, çünkü kasık yaraları en fazla enfeksiyona yatkın olanlarıdır.

Antibiyotik emdirilmiş havlular (operasyon alanının dışındaki potansiyel kontaminasyon yapan kaynaklarla teması önler), dokuya nazikçe dokunma, hematoma oluşumunu önlemek için titiz çabalar, ölü boşluğu elimine etmek için değişik katlarda insizyonun kapatılması, yara iyileşme problemlerini ve daha sonraki enfeksiyonu azaltmada önemli teknik uyarıcıdır. Yara kapanmadan önce topikal antibiyotiklerin verilmesi grefti çevreleyen dokularda antibiyotik konsantrasyonunu artırmayla bir miktar yarar sağlayabilir.

Enterik patojenlerle kontaminasyonu önlemek için vasküler greft implantasyonu süresince eş zamanlı gastrointestinal prosedürlerden kaçınmak en doğrusudur. Eğer işlem süresince planlanmayan enterotomi oluşursa, tamir sonrasında hasta insizyonu kapatılmalı ve kısa zamanda arteriyel rekonstrüksiyon ve eğer mümkünse antibiyotik emdirilmiş protez planlanmalıdır.

Abdominal aortik anevrizmanın elektif onarımından sonra kolelitiazisli hastalarda postoperatif %18'lik akut kolesistit insidansı bildirilmiştir (135). Eş zamanlı

kolesistektomi sonrası aortik greft enfeksiyonu riski düşüktür, ancak Mayo Klinik çalışmalarında yüksek komplikasyon oranı bildirilmiş ve aortik greft implante edildikten ve retroperiton tamamen kapatıldıktan hemen sonra safra kesesinin çıkarılması önerilmiştir.

2.4.5.3. Postoperatif önlemler

Potansiyel bakteriyemi kaynaklarını elemine etmek için hastanın üriner kateteri ve intravenöz yolu derhal çıkarılmalıdır. Postoperatif yara enfeksiyonlarının erken tanınması ve agresif tedavisi alttaki greftin ekstansiyon riskini azaltmada çok önemlidir. Prostetik vasküler greftleri olan hastalar, girişimsel prosedürleri takiben potansiyel bakteriyemi riskleri ile ilgili olarak iyi eğitilmelidir. Hematojen yayılım, greft yerinde kaldığı müddetçe devam eden bir risktir. Bakteriye kolonizasyonu ve daha sonraki geç greft enfeksiyonunu önlemek için dental çalışma, anjiyografi, sistoskopi ve kolonoskopiden önce antibiyotik profilaksisi önerilir.

2.5. Aortik Greft Enfeksiyonları

Aortik greft enfeksiyonları, vasküler cerrahların karşılaştığı en tartışmalı ve en çok çaba gerektiren problemleri arasında yer alır. Bu tür enfeksiyonu olan hastalar sıklıkla yaşlı, kırılğan, ve çok sayıda medikal komorbiditeli ağır hastalar olduğundan, problemi tedavi etmek için gereken yoğun ve karmaşık operasyonları tolere edemezler. İnfekte greft materyalinin ve vasküler yapıların debridmanı, komple rezeksiyonu ve eksizyonu enfeksiyonu eradike etmek açısından gereklidir. Aortik greft enfeksiyonlarının tedavisinde çok fazla gelişme olmasına rağmen, mortalitesi diğer vasküler hastalıklardan daha yüksektir (91, 136).

2.5.1. Patogenez

Vasküler greftler, yerleştirme sırasında kontaminasyonla primer olarak veya hematojen, lenfatik yayılımla implantasyon sonrası sekonder olarak İnfekte olabilen yabancı cisimlerdir. Klinik olarak semptomatik greft enfeksiyonlarının genel insidansı anatomik alana göre değişir. Abdominal veya torasik kaviteye sınırlı aortik greftler nadiren infekte olurlar ve insidansları % 0,5-2 oranındadır (137). Distal anastomotik alanlar femoral düzeyde olduğunda insidans % 2-6'dır (88).

Femoral alan, bazı özellikleriyle enfeksiyöz komplikasyonlara yatkındır. İnguinal bölgenin temizlenmesi zordur ve insizyonları da enfeksiyona daha yatkındır. İnguinal bölgedeki oblik olarak uzanan insizyonları daha fazla açılma eğilimindedir. Ayrıca alt ekstremitede ana femoral arterin ekspozisyonu sırasında yüzeysel inguinal lenf nodları genellikle transekte edildiğinden greftin potansiyel kontaminasyon kaynağı olabildiği gibi, alt ekstremitenin açık enfekte iskemik ülserleri, gangrenöz ayak baş parmakları, perineal ve perianal alan gibi inguinal lenfatiklerle drene olan başka bir bölgedeki yaralar da kontaminasyon kaynakları olabilmektedir.

Vasküler greft enfeksiyonları etyolojisinde kasık yarasıyla ilgili başka bir faktör, greft yerleştirme sırasında geçici lokal iskemidir ki bu durum yarayı enfeksiyona daha duyarlı hale getirir. Vasküler greft enfeksiyonlarının çoğunluğu operasyon zamanında başlar (136). Aktif organizmalar arasında *S. epidermidis* prevalansı da hastanın kendi deri florasıyla kontaminasyonun önemli bir mekanizma olduğunu gösterir (88, 91, 137). *S. aureus* ve diğer nozokomiyal bakteriler de çevresel kontaminasyon kaynaklarına işaret eder.

2.5.2. Klinik prezentasyon

Aortik greft enfeksiyonlarının klinik prezentasyonu çok fazla çeşitlilik gösterebileceğinden tanısını koymak zor olabilir. Klinik bulguların insidansı ve ciddiyeti sıklıkla mikroorganizmaya bağlıdır. *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* gibi virülan organizmalardan meydana gelen enfeksiyonlarda sistemik sepsis bulguları görülebilir. Örneğin; ateş, titreme ve sola sapan yüksek sayıda beyaz kan hücre olan bir hastada, vasküler greft enfeksiyonu olduğu düşünülmelidir. Virülan mikroorganizmalar aynı zamanda erken enfeksiyon bulgularına neden olurlar ki greft implantasyonu ve enfeksiyon tanısı arasında aylarca süren bir aralık kapsayabilir. İmplantasyonun yapıldığı birkaç hafta içinde tanısı çok erken konan greft enfeksiyonları yara komplikasyonlarıyla ilişkilidir.

2.5.3. Tanı

Aortik greft enfeksiyonlarının bulguları çok değişken ve rölatif olduğu, atlanan tanının sonuçlarının da ölümcül olabildiği için görüntüleme testleri önemlidir (138). Kullanılan görüntüleme ve diğer tanısal testlerin tipleri klinik prezentasyona dayanır. Bilgisayarlı Tomografi (BT), şüpheli aortik greft enfeksiyonları için ana basamak

tanısal görüntüleme tekniği olmuştur. enfeksiyonu düşündürülen BT bulguları; ektopik gaz, periprotez sıvı, doku planları kaybı, perigreft inflamatuvar değişiklikleri, komşu bağırsağın kalınlaşması, hidro üreteronefroz ve anastomotik psödoanevrizmadır (105). Bu bulgular çok spesifiktirler ve geç enfeksiyonlar için de oldukça yararlıdırlar.

İmplantasyonu takiben erken periyot süresince görülen perigreft sıvı, hava ve inflamatuvar değişiklikler 2-3 ay sürebilir. Üç ay sonra, postoperatif hematoma ve gaz çözülmeli ve doku planları normale dönmelidir (14). Magnetik rezonans imaging (MRI) ve crosssectional görüntüleme BT'ye alternatiftir. BT'de görülen (periprotez hava, sıvı ve yapısal anormallikler) özelliklere ek olarak MRI, özellikle periprotez inflamatuvar değişiklikleri değerlendirmede yararlıdır (139). Böyle görüntüler özellikle enfeksiyon alanını değerlendirmede yararlı olabilirken operasyon yaklaşımını da belirleyebilir. Örneğin, aortobifemoral baypas'ın tek distal bacağına yerleşik enfeksiyonu olan bir hastada bütün protezin çıkarılması enfeksiyon tedavisi için gerekemeyebilir. Radionükleid görüntüleme de vasküler protez enfeksiyonlarının tanısında kullanılmaktadır. İndium 111 (111I) işaretli otolog beyaz kan hücrelerinin kullanıldığı sintigrafi günümüzde en yaygın kullanılan tekniktir, yine gallium 67, technetium ve diğer izotoplarla işaretli beyaz hücre kullanımı da bildirilmektedir (140, 141). Ayrıca, beyaz hücreli sintigrafiden daha duyarlı olabilen human immunoglobulin G temelinde sintigrafi de kullanılmaktadır (142). Arteriyografinin vasküler greft enfeksiyonlarının tanısında yararı sınırlıdır ama bazen aortik psödoanevrizma hatta barsak lümeninin içine kontrast sızmasını gösterir ki bu aorto-enterik fistül için patognomiktir.

2.5.4. Aortik greft enfeksiyonlarının önlenmesi

Vasküler cerrahi sonrasında yara enfeksiyonlarını önlemede kısa dönem antibiyotik profilaksisinin yararı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (143). Çok sıklıkla birinci kuşak sefalosporin ameliyattan kısa bir süre önce ve ameliyat süresince verilir. Eğer kan kaybı çok fazla ise veya ameliyat uzamışsa, ameliyattan iki saat sonra da verilir. Bazı bulgular gösteriyor ki bu uygulama, ameliyattan 4-5 gün sonraya kadar veya bütün invaziv materyaller çıkarılıncaya kadar ek koruma sağlayabilir.

Hastanın alt ekstremitelerde iskemik lezyonlarının enfekte olduğu durumlarda, kültür-spesifik antibiyotikler perioperatif olarak verilmelidir. Keza daha spesifik profilaktik

antibiyotik tedavisi belli başlı organizmaların prevalant olduğu hastane bölümlerinde ve uzun süren hospitalizasyonda düşünülmelidir.

2.5.5. Tedavi

Tedavinin esas amaçları, yaşamı ve ekstremitayı kurtarmaktır. Bu amaçlara, enfeksiyonu en iyi şekilde eradike ederek ve vücut bölümlerine yeterli sirkülasyonu sürdürerek ulaşılır. İkincil amaç, morbiditeyi ve amputasyon riskini en aza indirerek yeniden uzun süreli normal fonksiyonu restore etmeyi kapsar. Bütün infekte materyallerin çıkarılması ve uygun arteriyel rekonstrüksiyonla bu amaçlara ulaşılabilir.

Aortik greft enfeksiyonu için günümüzde desteklenen arteriyel rekonstrüksiyon yöntemleri; ekstra-anatomik baypas (143), otojen süperfisiyal femoral venlerle in situ replasman (34), arteriyel allogreftler veya sıklıkla antibiyotik emdirilmiş vasküler protezlerdir.

2.5.5.1. Extra-anatomik baypas

Ekstra-anatomik baypas genellikle axillofemoral baypas'ı kapsayan infekte aortoiliak rekonstrüksiyonlar için harika bir seçimdir. Özellikle infekte aortik protezin çıkarılmasından önce ekstra-anatomik baypas ile aşamalı bir operasyon uygulanması diğer prosedürlere göre daha az fizyolojik hasar verebilir (144). Bu yaklaşımla aortik protezin çıkarılması süresince alt ekstremita kan akımının korunması avantajı sağlanır ve böylece alt ekstremitenin iskemi süresi de azaltılır.

2.5.5.2. Süperfisiyal femoral venlerle in situ replasman

Ekstra-anatomik baypas'ın uzun dönem açıklığından doğan memnuniyetsizlik in situ otojen ven rekonstrüksiyonu gelişimine yol açmıştır (145). İlk deneyimler, büyük safen venleriyle elde edilmişti ancak daha sonra yerini geniş kalibresi ve daha üstün açıklığı nedeniyle süperfisiyal femoral venlere bırakmıştır (34). Bu prosedürden "neoaortoiliac" system (NAIS) prosedürü olarak bahsedilir. Bu rekonstrüksiyon en fazla aşırı oklüziv hastalığı olan ve yetersiz runoff'lu hastalarda kullanılır.

2.5.5.3. Aortik greftin tümünün çıkarılmaması için alternatif yaklaşımlar

İnfekte aortik dokunun çıkarılmaması için klasik yaklaşımlar; agresif drenaj ve infekte dokunun debridmanı, kültür spesifik antibiyotik tedavisi, ekspozite protez

materyalinin örtülmesini sağlamak için titiz yara bakımı ve ekspoze protez materyalinin kas flepleriyle örtülmesine dayanır.

2.6. Extra-Anatomik baypas

Damar cerrahisinin tarihçesinde Kunlin'in anatomik planda uygulanan femoro-popliteal baypas'ı tanımlamasının ardından ilk defa 1949 yılında damar sisteminin anatomik seyrinden bağımsız olarak femoro-popliteal baypas işlemi uygulanmıştır. Ekstra-anatomik baypas teknikleri daha sonra farklı bölgeler arasında da kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle vasküler greft enfeksiyonlarında çıkarılan greftlerin ve infekte dokuların uzağından açılan tüneller vasıtasıyla uygulanan bu baypas tekniği, mortalite ve morbidite oranlarını düşürmüştür (146-148).

Laparotomi gerektiren abdominal bölgedeki greft anastomozlarının riskli olduğu hasta gruplarında da ekstraanatomik baypas'ların iyi bir alternatif olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık 50 yıl önce ilk femorofemoral baypas serisi bildirildiğinde, bu işlemin uygun hastalarda güvenle yapılabileceğini ve sonuçlarının kabul edilebilir seviyede olduğu belirtilmiştir (147). Bu başarılı girişimlerin ardından kısa sürede aksillo-femoral ve aksillo-bifemoral baypas teknikleri de geliştirilmiştir (149, 150)

Alt ekstremitte revaskülarizasyonunda uygulanan farklı tekniklerle beraber, seçilmiş hastalarda, intratorasik yaklaşımın yüksek mortalite ve morbidite riski bulunmaktadır. Bu sebeple innominate ve subklaviyen arterlerin stenotik ve oklüziv hastalıklarında da uygulanabilecek ekstra-anatomik baypas uygulamaları artan sıklıkla tercih edilmektedir (151). Karotiko-subklaviyen, karotiko-karotid, karotiko-vertebral ve aksillo-aksiller ekstra-anatomik baypas uygulamaları bu tip hastalarda başarıyla gerçekleştirilmektedir (146-152).

2.6.1. Axillofemoral baypas

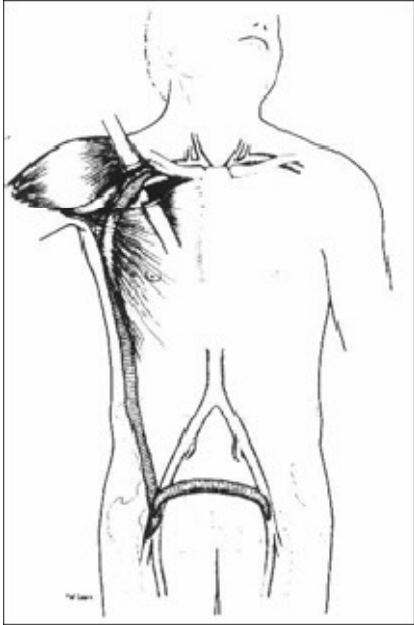
Axillofemoral baypas (Şekil 3) ilk olarak Blaisdell ve ark. ları tarafından 1960'lı yıllarda gündeme getirilmiştir (66). Bu prosedür daha çok transabdominal aortik baypas için kabul edilemez derecede risk taşıyan hastalarda revaskülarizasyon için tercih edilen bir metod olmuştur. Axillofemoral baypas özellikle infekte aortik greft veya aortoenterik fistül gelişen hastalarda vazgeçilmez bir tekniktir. Bunt ve Moore literatürde yayınlanan ve 916 hastada uygulanan axillofemoral greftle ilgili çalışmalarında %1.6'lık komplikasyon insidansı saptamışlardır (153). Son birkaç

dekattan daha uzun bir süredir bu tekniğin kullanımı dramatik olarak arttıkça bu tipteki uygulamalarda görülen spesifik komplikasyonlarla ilgili çok sayıda çalışma ve olgu sunumu ortaya çıkmıştır.

2.6.1.1. Komplikasyonlar

- a. Proximal anastomotik bozulma
- b. Üst extremitte tromboembolik olayları
- c. Axillofemoral greft enfeksiyonu
- d. Perigraft seroma
- e. Yapısal yetmezlik

a. Proximal anastomotik bozulma: Aksiller anastomotik bozulmanın başlangıçta tek tük görüldüğü düşünülmekteydi, ancak Taylor ve ark. ları axillofemoral baypas geçiren 202 hastanın 10'unda bu ciddi komplikasyonun geliştiğini bildirmişlerdir (154). Taylor'un çalışmasında gösterildiği gibi bu durum esas olarak ameliyat sonrası erken dönemde (1-46 gün) görülen bozulmayla meydana gelir. White ve ark. ları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise prosedürden 13- 30 gün sonra bozulma meydana geldiği gösterilmiştir (81). Aksiller anastomotik bozulmanın nedenleri: Enfeksiyon, Teknik hata, Teknik stres'tir (155).



Şekil 3. Axillofemorofemoral baypas

Bununla ilgili klinik bulgular ise aksiller ağrı, brakial pleksus yaralanmasına neden olabilen yaygın hematoma ve psödoanevrizma oluşumudur. Aksiller anastomotik bozukluk çok sıklıkla mekanik stres ve daha spesifik olarak da aşırı egzersiz veya aşırı üst ekstremité hareketi ile bağlantılıdır. Egzersizle oluşan bu bozukluk çeşitli otörler tarafından bildirilmiştir ve aksiller pullout sendromu olarak tanımlanmaktadır (156). Aksiller anastomoz bozukluğuna katkıda bulunan bir başka faktör de geçmişte kullanılan Dakron greftlere kıyasla oldukça inelastik olan PTFE greftlerin çok yaygın kullanımınıdır.

Proksimal anastomotik bozulmadan kaçınmanın anahtarı, aksiller anastomozun doğru anatomik yerleştirilmesidir. Blaisdell ve Hall 1963 yılında bu teknik ile ilgili yayınladıkları ilk çalışmada anastomozun aksiller arterin ilk bölümündeki pektoralis minor tendonu'nun medialine yerleştirilmesi gerektiğini açıklamışlar (66). 1985'te yaptıkları başka bir çalışmada da tekrar etmişlerdir (157). Aksiller arterin bu ilk bölümünde hiç dallanma olmadığı gibi daha az mobil ve anastomoz için de kullanılacak olan tek yerdir. Başka bir teknik konu ise üst ekstremité abdüksiyonda iken aksillofemoral baypas prosedürünü yapmaktır ki bu durum grefte bir miktar fazlalık yaratır ve kol maksimum hareket sınırlarında dolarken pathway uzunluğunun artmasını sağlar (84).

Aksiller anastomotik bozulmanın tedavisi supraklaviküler yaklaşım veya balon oklüzyonu kullanarak subklavian arterin proksimal kontrolünü elde etmektir. Bozulmanın basit tamiri, sekonder bozulmaya yol açtığı için mevcut grefte tekrar yeni interpoze greft yerleştirilerek yapılmalıdır. Ayrıca enfeksiyonun bozulmaya katkıda bulunucu bir faktör olmadığından emin olmak için yara kültürleri gönderilmelidir.

2.6.1.1.2. Üst ekstremité tromboembolik olayları

Üst ekstremité tromboembolizmi ameliyat sonrası erken veya geç dönemde ortaya çıkabilen nadir bir aksillofemoral baypas komplikasyonudur; olguların büyük bir kısmı da axillofemoral greft oklüzyonuyla ilişkilidir. 1995 yılında McLafferty ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmada tüm hastalarda görülen üst ekstremité tromboembolizminin %2.7'sinin, greft oklüzyonunun ise %25'inin axillofemoral baypas sonrası oluştuğu saptanmıştır (158-160). Bu olaylar ameliyat sonrası 26 gün gibi erken dönemde ve 7 yıl gibi geç bir dönemde de görülebilir.

Aksillofemoral baypas sonrası üst ekstremitede geç dönem ağır iskemisi ender olarak görülür ve prosedür sonrası ağır iskemiye neden olan tromboembolik olayların yayımlandığı birkaç olgu vardır ki bunlarda da amputasyon gerekli olmuştur (161, 162). Aksiller arterin ilk bölümünde önemli dallanma yoktur ve segmentin proksimal ve distalinde olan diğer bütün alanlarda geniş kollateral dallar vardır. Doğru yerleştirilen aksiller anastomozda tromboz meydana gelirse kollateraller kolu perfüze eder; fakat anastomoz kollateralli bir segmente yerleştirilirse kolun perfüzyonu tehlikeye girebilir. Aksiller trombozun tedavisi antikoagulasyon ya da distal bir yaklaşımla tromboza ulaşma girişiminden ziyade proksimal anastomozun erken eksplorasyonu ve aksiller arterin onarımı olmalıdır.

PTFE greftlerin kullanımı arttığından dolayı vücut ağırlığının yol açtığı kompresyon çok nadiren greft trombozunun nedeni olarak görülür. Greft fazlalığının da stenoz ya da oklüzyona katkıda bulunabileceğinden aşırı fazlalıktan kaçınmak gerekir. Tedavisi ise uç uca anastomozla fazla greftin basit rezeksiyonudur.

Aksillofemoral baypas sonrası üst ekstremitenin distal embolizasyonu oldukça nadir bir komplikasyondur ve esas olarak greft trombozu sonrasında meydana gelir. Bandyk ve ark. ları tarafından distal embolik olaylarla ilgili dört epizod bildirilmiş ve proksimal greftin kör (stump) parçasını embolilerin kaynağı olarak tanımlamışlardır (163-165). Brakial artere giden embolizasyon; ağır, ekstremitayı tehdit eden iskemiye yol açabilir. Bu komplikasyonun tedavisi, brakial embolektomiden proksimal greftin profilaktik detaçmanına ve aksiller arterin patch anjiyoplastisine kadar değişim gösterir.

2.6.1.1.3. Aksillofemoral greft enfeksiyonu

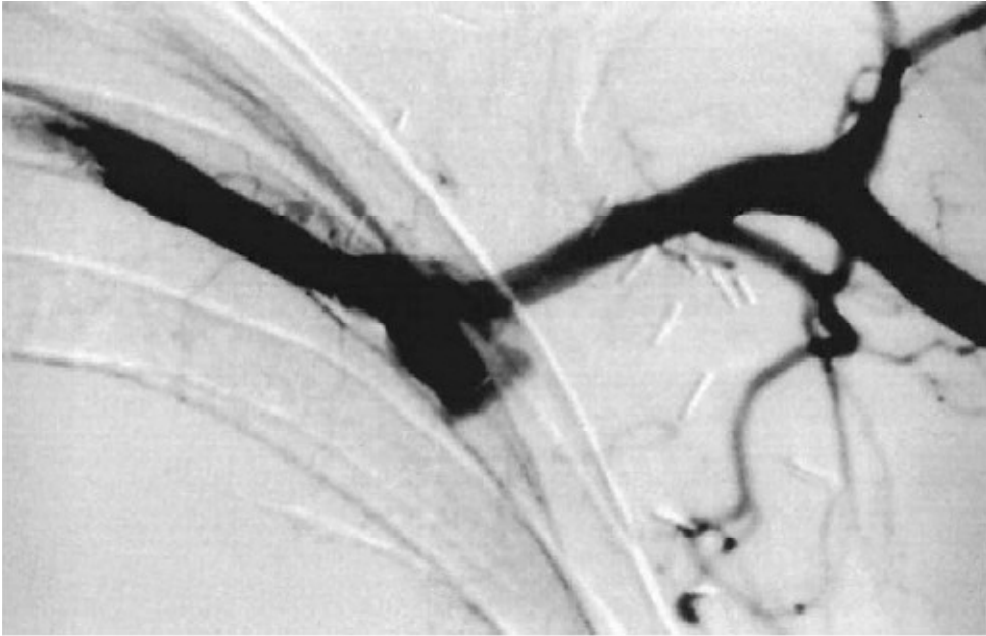
Aksillofemoral greft enfeksiyonu nadir, fakat ciddi bir komplikasyondur. Ascher ve ark. aksillofemoral baypas grefti üzerine yaptıkları çalışmada %3.6'lık enfeksiyon insidansı saptamışlardır (166). Marston ve ark. ları aksillofemoral greft enfeksiyonunun %22'lik kısmının perioperatif mortaliteyle ilişkili olduğunu ve sağ kalan hastaların da %57'sinde amputasyon gerekliliğini göstermişlerdir (167).

Enfeksiyon çok sıklıkla kasık bölgesinde meydana gelir ama midgreft enfeksiyonu da gözlenmektedir. Greftin çevre dokularla mükemmel bütünleşmesi nedeniyle bütün greftin çıkarılması nadiren gerekli olmuştur. Çok sayıda greft enfeksiyonu (Şekil 4A ve 4B) debridmanla, sistemik antibiyotik tedavisiyle ve agresif lokal yara sağaltımıyla tedavi edilebilir. Enfekte segment gerekirse çıkarılabilir ve onun

yerine interpoze otojen greft konulabilir. Eğer enfeksiyon greftin bütünüyle çıkarılmasını gerektirirse bu durumda alternatif rekonstrüksiyon, inen torasik aortadan femoral artere kadar baypas'tır.



Şekil 4A. Enfekte axillofemoral baypas.



Şekil 4B. Enfekte olan protez materyalin kalan kökünü gösteren arteriyogram.

2.6.1.1.4. Perigreft Seroma

Perigreft seroma, Dakron veya PTFE kullanılan çeşitli baypas prosedürlerinde bildirilen nadir bir komplikasyondur. Buche ve ark. ları toplam 123 aksillofemoral

baypas greftinde üç perigreft seroma olgusu tanımlamaktadır (168). Perigreft seromanın klinik bulguları; greftin üzerini örten ağrısız, nonpulsatil bir kitledir ki psödoanevrizmadan ayırt edilmesi gerekir. Perigreft seroma'nın etyolojisi bilinmemektedir ancak oluşumu, greftin çevre bağ dokusuyla yeterince bütünleşmemesiyle ilişkilidir. Seroma histolojik olarak, ince fibröz membranın oluşturduğu psödokapsül içine sınırlıdır. Psödokapsül genellikle berrak ve steril seröz sıvı içermektedir fakat jelatinöz madde de bildirilmiştir (169, 170). 1994'te Ahn ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışma da perigreft seromalı hastaların kanlarında fibroblast büyüme inhibisyon faktörünü saptadıklarını bildirmişlerdir (171).

Kronik perigreft seroma sıklıkla greft implantasyonundan 4-8 hafta sonra aşık hale gelir. Tanı; duplex scan, BT veya seromanın direkt aspirasyonu ile konabilir. Bazı yazarlar perigreft seromaların gözlemlenmesini savunsa da standart tedavi yeni bir greft replasmanı ile eksizyonudur. Perigreft seromalar greftin biyofilm enfeksiyonlarıyla da sıklıkla ilişkili olduklarından tanı için spesifik kültür teknikleri de gereklidir.

2.6.1.1.5. Yapısal yetmezlik

Aksillofemoral baypas'ların büyük bir çoğunluğu PTFE greftler kullanılarak yapılır ve bunlar Dakron'a göre daha fazla güçlü ve dayanıklıdır. Bu avantaja rağmen çeşitli yazarlar PTFE greftlerinde greft bozulmasına ve psödoanevrizmaya neden olan materyal yetmezliğini bildirmişlerdir (172). White ve ark. larına göre 40'tan fazla olguda sütür hatları sağlam kalırken PTFE greftlerin bozulduğu gözlemlenmiştir (81). Bu da problemin geçmişte düşünüldüğü kadar nadir olmadığını gösterir.

PTFE greftlerin mekanik yetmezliğiyle ilişkili olan bir başka komplikasyon da baypas greftin gövdesinde psödoanevrizma oluşumudur. Direkt travma sonrası aksillofemoral greftlerde gelişen psödoanevrizma olguları saptanmıştır ama Piazza ve ark. ları tarafından yayınlanan 1993 bildirisinde herhangi bir anevrizma olmaksızın oluşan nonanastomotik psödoanevrizmayı tanımlamaktadır (173). Bir başka çalışma koagülopatili aksillofemoral greft'de çok sayıda anevrizma bildirmektedir (174). Yapısal yetersizlik kaynaklı komplikasyonların tedavisi kısa interpoze segment kullanılarak greftin tutulan bölümünün derhal cerrahi eksplorasyonla replasmanıdır.

2.6.2. Femorofemoral baypas

Bu teknik Oudot, Beaconfield ve Freeman ve Leeds tarafından 1950'lerde kullanılmaya başlanmış ve 1960'larda da Vetto tarafından üne kavuşturulmuştur. Bundan sonra femorofemoral greftin uzun dönem açıklığının iyi olduğu gösterilmiş ve artık bu uygulama kalıcı rekonstrüktif prosedür olarak düşünülmüştür (175-177). Femorofemoral greft, tek taraflı iliak arter oklüzyonu mevcut olduğunda aortofemoral rekonstrüksiyona tercih edilen ve kabul gören bir baypas türü olup, aortofemoral greft limb oklüzyonu tedavisinde de kullanılmaktadır (178). Bu prosedür başlangıçta yüksek risk taşıyan daha yaşlı hastalar için kullanılıyordu ancak şimdi minimal iliak arter oklüzyonunda, cinsel disfonksiyonun önlenmesinin önemli olduğu genç erişkinlerde de tercih edilen bir işlem olmuştur.

Femorofemoral baypas greftlerinin erken komplikasyonları da diğer baypas işlemleriyle ilişkili olan komplikasyonlara benzer ve bunlar; kanama, tromboz, hematoma, enfeksiyon ve lokal yara komplikasyonlarıdır. Penis şişmesi veya greftin tünellenmesiyle ilişkili skrotal hematoma, sadece femorofemoral baypas'ta görülen komplikasyonlardır ve bunlar greftin retrofasiyal olarak geçirme girişimine bağlı olarak Retzius boşluğunda venöz pleksusun bozulmasından kaynaklanmaktadır. Aksillofemoral baypas'taki gibi greft pathwayi femorofemoral baypas için de yaşamsal önem taşır.

Geç komplikasyonlar; anastomotik anevrizma, distal emboli ve çalma fenomeninin gelişmesidir.

PTFE greftlerin artan kullanımıyla femorofemoral greftlerde anastomotik anevrizmayla karşılaşma artık çok nadirdir. Femorofemoral greftte tromboz ve süperfasiyal femoral veya popliteal artere distal embolizasyon bildirilmektedir (155, 179).

Donör ekstremitede çalma, özellikle geçici kladikasyon için yapılan greftlerde gözlenmektedir. Geçici kladikasyonlu hastalar için donör ekstremitede bilek basıncı treadmill egzersiz testiyle değerlendirilmelidir. Donör ekstremitenin egzersizi sonrasında bilek basıncında azalma olduğu halde femorofemoral greft yapılırsa çalma fenomeninin görülme olasılığı da artar.

Duplex scanning ve femoral arterin intra-arteriyel basınç ölçümü gibi diğer hemodinamik testler, iliak arter'in önemli hemodinamik hastalığının saptanmasına yardımcı olabilir (180).

Femorofemoral baypas sonrası yüzeysel kasık enfeksiyonlarının tedavisi; sistemik antibiyotikler ve lokal yara bakımındır. Virgilio ve ark. ları tarafından 1995'te yapılan bir çalışmada femorofemoral baypas'da görülen enfeksiyonlarda %20 mortalite ve %10 amputasyon gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıktığı gösterilmiştir (181). Tedavisi ise greftin derhal çıkarılmasını ve kan akımının başka bir yolla rekonstrüksiyonunu gerektirir.

2.6.3. Obturatar baypas

Obturatar baypas, genellikle çok sayıda kasık diseksiyonu, enfeksiyon sonucu gelişen skar dokusu veya postradyasyon değişiklikleri görülen hastalarda yapılır. Bu prosedür ilk önce Shaw ve Baue tarafından tanımlanmış ve artık günümüzde uygulanabilir bir teknik olduğu sonucuna varılmıştır (182). Bu prosedürün olası komplikasyonları; diseksiyon sırasında obturatar arterin, obturatar sinirin veya genitoüriner sistemin hasar görmesidir. Obturatar sinir hasarında kasıktan dizin medialine doğru yayılan ağrı, bazende parestezi ve hiperestezi, motor disfonksiyon ve addüktör kas zayıflığı görülür. Elektromiyografi veya obturatar sinir blokları tanı koymada yararlıdır (183).

Obturatar arter yaralanması retroperitoneal hematoma ya da aşırı kan kaybına yol açar. Bildirilen ürolojik komplikasyonlar; mesanede perforasyon ve ipsilateral üreterde transeksiyondur (184).

Bu prosedürü basitleştirmek için genellikle tünel aracının alttan geçirilmesi tercih edilmektedir (185, 186). İnsizyon addüktör longus tendonunun orta hattının hemen altından yapıldıktan sonra bacak abduksiyon ve eksternal rotasyonda iken addüktör longus ve magnus kaslarının altında tünel oluşturulur. Daha sonra geniş De Bakey klemp alttan yukarıya doğru geçirilir ve obturatar foramene doğru yöneltilir. Bu sırada operatörün eli obturatar foramen üzerine konur ve membrana penetre edilir. Daha sonra greft üstten uyluğun içine doğru popliteal arterle anastomoz olması için çekilir.

Obturatar baypas'ın ilginç olan komplikasyonlarından biri uyluğun interval gangrenidir. Popliteal ve tibial arterleriyle profunda femorisi bağlayan yeterli kolleteral yollar yoksa proksimal miyonekroz oluşabilir, çünkü obturatar greft kasıkta profunda femorisi baypas yapar. Profunda femorisi rekonstrüksiyona dahil ederek bu komplikasyondan kaçınılabilir.

2.6.4. Torakofemoral baypas

Femoral arterden desendan torasik aortaya kadar yapılan ekstra-anatomik baypas ilk olarak Blaisdell ve ark. ları tarafından 1961 yılında tanıtılmıştır (187). Bu prosedür gelişiminden günümüze kadar çok sayıda cerrah tarafından çeşitli endikasyonlar için kullanılmıştır.

Septik abdominal aortik endikasyonlar (enfekte aortik greftler ya da aortoduodenal fistüller) nedeniyle yerleştirilen ancak başarısız olunan aksillopopliteal ya da aksillofemoral baypas 'lar, çok sayıda kompleks operasyon ya da enfeksiyonlar sonrasında retroperitonun yeniden diseksiyonundan kaçınma ve çok sayıda başarısız aortofemoral baypas' lar.

Yukarıdaki örneklerde görüldüğü gibi temel olarak infrarenal abdominal aortaya operasyon için rölatif olarak yeniden girilememe sözkonusudur. Prosedür oldukça kolaydır ve inen torasik aortaya posterolateral torakotomi yoluyla yaklaşılr. Daha sonra greft sol femoral artere giden anterior axiller, transdiafragmatik ve retroperitoneal hatta tünellenir. Revaskülarizasyonu tamamlamak için daha sonra femorofemoral baypas eklenir. Bu teknik; damar hasarı, hemoraji, dalak fraktürü ve mesane hasarı gibi komplikasyonların görülebilmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, insidansı da tam olarak bilinmemektedir (188-190). Passman ve ark. ları tarafından son zamanlarda yapılan bir çalışmada desendan torasik aortadan iliofemoral artere yapılan baypas prosedürleri için %79 oranında 5 yıllık primer açıklık bildirilmektedir (191).

Ekstra-anatomik baypas greftleri yararlıdır ve sıklıkla özel durumlarda ve özel hasta popülasyonunda kan akımını restore etmenin de etkin bir aracını sağlarlar. Bu greftlerin bazılarının geçici olduklarının düşünölmelerine karşın, kalıcı rekonstrüksiyonlar olarak beklenenden daha dayanıklı olduklarını gösteren yeterli veriler toplanmıştır. Aynı şekilde PTFE greftlerin sık kullanımıyla daha yüksek oranda açıklık sağlanabilir ve geçmişte bildirilenden daha az komplikasyon oranı görülebilir.

Ekstra-anatomik baypas vasküler cerrahi tekniklerinde önemli bir gelişme olup oldukça düşük komplikasyon oranlarıyla revaskülarizasyon için önemli bir alternatif haline gelmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deneysel Model

Çalışmamızda; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yetiştirilen ve standart laboratuvar koşullarında (22 ± 1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) tutulan, 250-300 gr ağırlığında erkek wistar ratlar kullanıldı. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneysel Etik Kurulu'ndan onay alındı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deneysel Çalışma Laboratuvarında; 1 kafeste 5 adet rat olacak şekilde, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam sağlanarak, ısıtma ve havalandırma ekipmanı bulunan ortamda, ratlara standart rat yemi ve musluk suyu verildi. Ratlar 5-5,5 aylık iken deneysel çalışmaya başlandı.

Bu çalışmada ticari olarak elde edilebilir kalite kontrollü MRSA ATCC 43300, mikrobiyoloji laboratuvarımızda rutin bakteriyolojik inceleme için kullanılan bir klinik örnekten izole edildi. Linezolid (Zyvoxid, Pfizer, Norway), teikoplanin (Targocid, Aventis, Türkiye) ve vankomisin (Vancomycin Hydrochloride, DBL, Mayne Pharma Plc, UK) üreticinin uyarıları ile uyumlu bir şekilde 1 mg/ml stok solüsyonu şeklinde dilüe edildi. Her ilacın solüsyonu çalışma günü taze olarak hazırlandı. MRSA' un antibiyotik hassasiyeti Ulusal Klinik Laboratuvar standartları tarafından belirtilmiş olan işlemlere göre micro-broth yöntemiyle yapılmıştır (192).

Ratların standart rat yemine ve musluk suyuna kolayca ulaşmaları mevcuttur. Ratlar 5 gruba rastgele olarak ayrıldılar; Grup 1 (herhangi bir MRSA kontaminasyonu ve antibiyotik profilaksisi uygulanmayan grup), Grup 2 (MRSA kontaminasyonlu fakat herhangi bir antibiyotik uygulanmayan grup), Grup 3 (MRSA kontaminasyonlu ve linezolidle tedavi), Grup 4 (MRSA kontaminasyonlu ve vankomisinle tedavi), Grup 5 (MRSA kontaminasyonlu ve teikoplaninle tedavi). Linezolid, teikoplanin ve vankomisin greft implantasyonundan 30 dakika önce ve greft implantasyonundan 24 ve 48 saat sonra 10 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal (İP) yoldan profilaktik tedavi uygulandı. Çalışma grupları ve uygulanan yöntem Tablo 2' de gösterilmiştir.

Yeterli anestezi sağlamak için, İP olarak ketamine 40 mg/kg (Ketalar, Pfizer, Türkiye) verildi ve gerekli olduğunda ek dozlar uygulandı. Ratların sırtları traşlandı ve derileri %10 povidon-iodine solüsyonu ile temizlendi. Her ratın sırtına orta hattın sağ tarafına 1,5 cm kesi ile birer tane cilt altı cebi yapıldı. Aseptik olarak hazırlanan 1cm²

PTFE greftler (Gelseal; Sulzer Vascutek Ltd, UK) açılan ceplere yerleştirildi (Şekil 5) ve 2×10^7 cfu/ml MRSA içeren 1 ml saline solüsyonu tüberkülin enjektörü kullanılarak greft üzerine ciltaltı sıvı dolu cep oluşturacak şekilde uygulandı. Cepler 5/0 polypropylene dikişlerle (Dogsan Ltd, Turkey) kapatıldı. Ratlar 5'erli olarak kişisel kafeslerine tekrar koyuldu ve günlük olarak yakından takip edildi.

Bu ratların 10' u kontrol grup (Grup 1) olarak kullanıldı. Geriye kalan diğer 40 rattaki greftler 2×10^7 koloni oluşturan ünite (cfu/ml) konsantrasyon da MRSA' nın inoküle edilmesiyle enfekte edildi. Enfekte edilen bu ratlardan ilk 10' una herhangi bir tedavi verilmedi (Grup 2). 10' ar rat içeren ve MRSA inoküle edilen diğer 3 grup tedavi gruplarını oluşturdu. Grup 3 linezolidle, Grup 4 vankomisinle ve Grup 5 teikoplaninle İP yoldan tedavi edildiler (Tablo 2). 7 gün sonra 40 mg/kg ketamin anestezisi altında biyokimyasal çalışmalar için intrakardiyak kan alınarak tüm ratların yaşamları sonlandırıldı, ardından derileri %10 povidon-iodine solüsyonu ile temizlenerek süturlar alındıktan sonra greftler çıkartıldı ve kantitatif kültür analizi ile değerlendirildi.

Tablo 2. Çalışma Grupları ve Uygulanan Yöntem

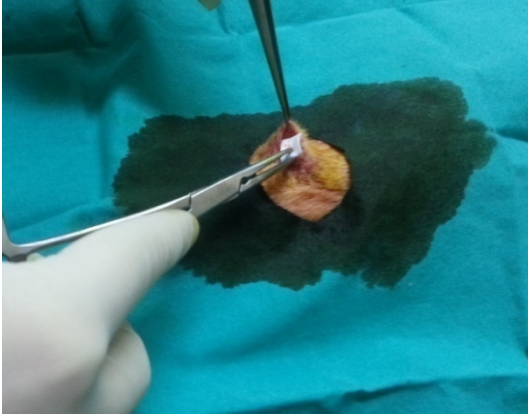
Gruplar	Uygulanan Yöntem
Grup 1	PTFE greft, Kontamine değil, Kontrol grubu
Grup 2	PTFE greft, MRSA ile kontamine, Tedavisiz
Grup 3	PTFE greft, MRSA ile kontamine, Linezolid 10 mg/kg
Grup 4	PTFE greft, MRSA ile kontamine, Vankomisin 10 mg/kg
Grup 5	PTFE greft, MRSA ile kontamine, Teikoplanin 10 mg/kg

Çıkartılan greftler steril test tüplerine kondu, steril saline solüsyonu ile yıkandı, 10 ml fosfat tamponlu saline solüsyonu içeren test tüplerine kondu ve greftlere yapışık bulunan bakterileri ayırmak için 5 dakika ses dalgalarına maruz bırakıldı. Canlı bakterilerin sayımı, taşınma etkisini azaltmak için 10 mM bufferdaki bakteriyel süspansiyonun 10 kat dilüsyon serileri (0,1 ml) hazırlanarak ve her seyreltme kanlı agar besiyerine ekilerek yapıldı. Bütün besi örnekleri 37 °C' da 48 saat inkübe edildi ve MRSA' nın varlığı yönünden değerlendirildi. Organizmalar her besi yeri için koloni oluşturan birimlerin sayısı sayılarak sayısal olarak değerlendirildi. Bu metodun tarama sınırı greft dokusu için ortalama 50 cfu/cm² idi.

Biyokimyasal çalışmalar için ratlardan intrakardiyak kan alındı. Ratlarda oluşturduğumuz lokal enfeksiyonun biyokimyasal değerlendirilmesinde; CRP (+ akut faz proteini) ve prealbumin (- akut faz proteini) kullanıldı. Ratlardan alınan kanlar

biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Alınan kandan CRP, prealbumin değerleri ve lökosit sayıları ölçüldü.

Cilt altına yerleştirilmiş olan greft materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi için her rattan greft etrafındaki cilt ve cilt altı dokusu alındı. Bu doku örnekleri en az 24 saat %10 formaldehid solüsyonunda tesbit edildi ve sonra parafin blokların içine yerleştirildi. Parafin bloklardan 5-µm kalınlığındaki slide kesitleri alındı ve haematoxylen-eosin ile boyandı. Boyanan deri ve deri altı dokusu numunenin hangi gruptan geldiği bilinmeden inflamasyonun yoğunluğu Tablo 5’ de gösterilen histopatolojik derecelendirme skalası (193) kullanılarak ayrı ayrı değerlendirildi.



Şekil 5. PTFE greftin yerleştirilmesi

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16,0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Bütün gruplar için sayısal kültür sonuçları ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasında karşılaştırmalar log-transformed veriler üzerinde varyans analizi (ANOVA) kullanılarak, gruplar arasında farklılıklar Tukey significant difference testle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Mikrobiyolojik ve biyokimyasal sonuçların tanımlayıcı özellikleri verildi.

4. BULGULAR

Herhangi bir gruptaki hiçbir hayvan ölmedi ve greft etrafında inflamasyon, anoreksi, diyare veya davranış değişikliği gibi ilaca bağlı yan etkiler göstermedi. Kontrol grubundaki hiçbir rat greft enfeksiyonunun anatomik veya mikrobiyolojik kanıtını içermedi. Buna karşın antibiyotik profilaksisi almayan kontamine grupta (Grup 2) $5,7 \times 10^4 \pm 1,49 \times 10^4$ cfu/cm² sayısal kültür sonuçları ile enfeksiyon varlığı mevcuttu, kontrol grubuyla (grup 1) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$), (Tablo 4). Linezolid ve vankomisinle tedavi edilen gruplarda (grup 3 ve 4) greft etrafında inflamasyonun lokal bulguları olmaksızın daha az bakteriyel üreme gözlemlendi (sırasıyla $4,0 \times 10^3 \pm 9,66 \times 10^3$ ve $4,0 \times 10^3 \pm 6,99 \times 10^3$ cfu/cm²). Grup 3 ve 4 kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak aralarında fark yoktu (sırasıyla $p = 0,832$ ve $p = 0,832$). Teikoplaninle tedavi edilen 5. grupta kantitatif kültür sonuçlarına göre bakteriyel üreme görülmedi (Tablo 3). Linezolid ve vankomisinle tedavi edilmiş gruplardaki (grup 3 ve 4) sonuçlar kontamine grupla karşılaştırıldığında belirgin olarak az sayıda bakteri sayısı görüldü (Tablo 3). Bu iki grup (grup 3 ve 4) arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p = 1,00$). Teikoplanin ile tedavi edilen grupta bakteri üremesi gözlenmedi. Ancak bakteriyel üreme gözlenen linezolid ve vankomisinle tedavi edilmiş gruplarla karşılaştırıldığında teikoplanin ile tedavi edilen grup arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Grup 3, 4 ve 5 kontamine grupla (grup 2) karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak belirgin olarak anlamlı farklılık vardı (hepsi için $p < 0,001$), (Tablo 4). Çalışma grupları arasında mikrobiyolojik sonuçların karşılaştırmalı p değerleri Tablo 4' de verilmiştir.

Linezolid ve vankomisinle tedavi edilen gruplarda tedavi uygulanmaya grup 2'ye göre daha az sayıda bakteri tespit edildi. Teikoplanin tedavisi alan grup 5'de ise bakteriyel üreme gözlenmedi. Çalışma gruplarında tedavi protokolü ve kantitatif mikrobiyolojik Sonuçları Tablo 3' de verilmiştir.

Histopatolojik değerlendirmede; bütün gruplarda fokal interstisyel inflamasyon görüldü (Tablo 6). Biyokimyasal sonuçlar değerlendirildiğinde; kontamine grupta CRP değeri ve lökosit sayısının kontrol ve tedavi gruplarına göre yüksek olduğu, prealbumin değerinin ise düşük olduğu görüldü (Tablo 7). İstatistiksel olarak kontamine grubun CRP, lökosit ve prealbumin değerleri kontrol ve tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında hepsi için $p < 0,001$ idi (Tablo 8). Aralarında anlamlı olarak fark vardı. Çalışmamızda biyokimyasal sonuçlar mikrobiyolojik sonuçları destekliyordu. Biyokimyasal sonuçlar

değerlendirildiğinde; kontamine grupta inflamasyonun devam ettiği, tedavi gruplarında ise inflamasyonun devam etmediği tesbit edildi.

Tablo 3. Çalışma Gruplarında Tedavi Protokolü ve Kantitatif Mikrobiyolojik Sonuçları

Gruplar	Intraperitoneal(IP) profilaksi	Kantitatif greft kültürü (cfu/cm ²) Mean±S.D
Grup1	—	Üreme yok
Grup2	—	5,7x10 ⁴ ±1,49x10 ⁴
Grup3	Linezolid	4,0x10 ³ ±9,66x10 ³
Grup4	Vankomisin	4,0x10 ³ ±6,99x10 ³
Grup5	Teikoplanin	Üreme yok

Tablo 4. Çalışma Grupları Arasında Mikrobiyolojik Sonuçların Karşılaştırmalı p Değerleri

Karşılaştırılan gruplar	p
1 ve 2 arasında	<0,001*
1 ve 3 arasında	0,832
1 ve 4 arasında	0,832
1 ve 5 arasında	1,000
2 ve 3 arasında	<0,001*
2 ve 4 arasında	<0,001*
2 ve 5 arasında	<0,001*
3 ve 4 arasında	1,000
3 ve 5 arasında	0,832
4 ve 5 arasında	0,832

* P<0,05 anlamlı olarak tanımlandı

Tablo 5. Histopatolojik Örneklerde İnflamasyon Derecelendirmesi

İnflamasyon Derecesi	Mikroskopik Bulgular
0+	İnflamasyon yok
1+	Fokal interstisyel inflamasyon
2 +	Daha yaygın interstisyel inflamasyon
3 +	Yoğun interstisyel inflamasyon ya da mikroabseler
4 +	Doku nekrozu içeren daha geniş abse formasyonları

Tablo 6. Gruplara Göre İnflamasyon Derecesi Dağılımı

Derece	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
0					
1+	1+ (10)*	1+ (10)*	1+ (10)*	1+ (10)*	1+ (10)*
2 +					
3 +					
4 +					

*Rat sayısı

Tablo 7. Biyokimyasal değerlendirme sonuçları

Gruplar		Prealbumin	CRP	Lökosit
1	Mean	1,98	0,56	4,81
	SD	0,326	0,158	0,768
2	Mean	0,83	1,42	11,85
	SD	0,340	0,155	2,233
3	Mean	1,72	0,36	6,07
	SD	0,349	0,392	0,741
4	Mean	1,73	0,37	6,12
	SD	0,422	0,350	0,853
5	Mean	1,73	0,45	5,92
	SD	0,349	0,268	0,776

Tablo 8. Biyokimyasal Sonuçların Gruplar Arasında Karşılaştırmalı p Değerleri

Karşılaştırılan gruplar		prealbumin	lökosit	CRP
1 ve 2	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
1 ve 3	p	0,492	0,161	0,513
1 ve 4	p	0,531	0,134	0,563
1 ve 5	p	0,855	0,267	0,905
2 ve 3	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
2 ve 4	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
2 ve 5	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
3 ve 4	p	1,000	1,000	1,000
3 ve 5	p	0,971	0,999	0,952
4 ve 5	p	0,980	0,996	0,969

* P<0,05 anlamlı olarak tanımlandı

5. TARTIŞMA

Arteriyel rekonstüksiyon amacı ile sentetik greft kullanımı 60 yılı aşkın bir süredir başarı ile uygulanmaktadır. Edwards ve De Bakey teflon ve Dakron'u bulmuşlardır ve 1957' den itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (194, 195). Prostetik vasküler greftler sentetik, biyolojik ve kompozit olabilirler. Sentetik olanlarda tekstil ve tekstil olmayan olarak 2 grupta sınıflandırılırlar (196)

1972 yılında PTFE' nin bulunmasından sonra femoropopliteal baypas için en uygun sentetik greft olduğu görülmüştür. 1980'li yıllarda da aortoiliak tıkanıklıklarda Dakron grefte iyi bir alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde hem Dakron hem de PTFE aorta-iliak tıkanıklıklarda ve anevrizma olgularında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Protez greft cinsi olarak halen en sık kullanılan malzeme Dakron ve PTFE greftlerdir. Vücuda uygulanan her protez vasküler greft bir yabancı cisim gibi davranır (197). Günümüzde greft üretim teknolojisindeki gelişmeler neticesinde komplikasyonlar hızla azalmakla birlikte, henüz ideal vasküler proteze ulaşılmış değildir (198, 199).

Sentetik greftlerin cerrahi tedavideki büyük yararlarının yanısıra gözardı edilmemesi gereken en önemli problem enfeksiyona olan yatkınlığının yüksek olmasıdır. Vasküler greft enfeksiyonunda mortalite ve ekstremitte kaybı günümüzde hala % 70'in üzerindedir (9).

Abdominal veya torasik kaviteye sınırlı aortik greftler nadiren enfekte olurlar ve insidansları % 0,5-2 oranındadır (137). Distal anastomotik alanlar femoral düzeyde olduğunda insidans % 2-6'dır (88).

Vasküler greft enfeksiyonlarının çoğunluğu operasyon zamanında başlar (138). Birçok çalışma, yara ve greft enfeksiyonlarının erken dönemde geliştiğini ortaya koymuştur. Lorentzen'in çalışmasında, greft enfeksiyonlarının % 85'i ilk 30 gün içinde meydana gelmiştir (88). Benzer şekilde, Liekweg ve ark. ları kasıktaki yara enfeksiyonların %85'inin ameliyattan sonra 5 hafta içinde görüldüğünü bildirmişlerdir (31). Greft, hastanın derisi ile direkt kontamine olabilir (200). Genellikle kabul gören görüş greftin implantasyon esnasında kontamine olduğudur (104). Deri kıvrımları ve yüzeyinde izole edilen birçok flora bakterisi (stafilokoklar) greft enfeksiyonu etkeni olarak izole edilmektedir (200). Femoral ve popliteal bölgelerde greftin operasyon esnasında deriye değmesinin greft enfeksiyon insidansını büyük oranda artırdığına inanılmaktadır (109).

Enfeksiyon en fazla inguinal bölge ya da yüzeysel olarak yerleştirilen greftlerde görülür, bu da muhtemelen artmış bakteriyel kolonizasyon ve bu bölgedeki hasta cildinin florasının kontaminasyonu ile ilişkilidir (35, 38, 92-94).

MRSA protez greft enfeksiyonlarının en ciddi ve en sık nedenlerinden biridir (28, 201). Greft enfeksiyonunda en sık etken *S.aureus*'tur. 1977'de Liekweg ve arkadaşlarının serisinde *S. aureus* %50 olarak bulunmuştur (31). Günümüzde en sık greft enfeksiyonu etkenlerini sırası ile *S.aureus*, *S.epidermidis* ve Gram (-) bakteriler oluşturur. Greft enfeksiyonları, hasta ve cerrah için önemli bir problemdir. Greft uygularken hasta seçimi ve uygulanan greftin proflaksisi ve uygun antibiyoterapi yapılmalıdır.

Deneysel olarak, *S. aureus* 'un koloni oluşturan birimi'nin (colony-forming units- cfu) greft replasmanı yapılan hayvanlarda bir ay içerisinde % 100 pozitif kültür gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (112). Parenteral antibiyotik tedavisi, deneysel olarak bakteriyemi kaynaklı greft enfeksiyonu insidansını azaltır. Kontaminasyon riski implantasyondan hemen sonra en yüksekken, luminal psödointimal tabakanın gelişimine paralel olarak zamanla azalmaktadır (113).

Kullanılan en yaygın iki sentetik materyal Dakron ve PTFE'dir. Materyalin poroz yapısı bakteriyel sekestrasyonu destekler, bakteriyel suşların PTFE'ye göre Dakron'a daha fazla afinitesinin olduğuda bilinmektedir (114, 115). Ancak yapılan deneysel bir çalışmada kollagen kaplı Dakron ve PTFE arasında greft enfeksiyonu açısından bir fark bulunamamıştır (116).

Greft enfeksiyonları damar cerrahisinin ciddi bir komplikasyonudur. Bütün protez damar greftleri gerek yerleştirme sırasında direkt temasta, gerekse cerrahiden sonra bakteriyemi nedeniyle değişik derecelerde enfeksiyona duyarlıdırlar. MRSA kardiyovasküler cerrahi birimlerinde giderek artan bir problem olmaya devam etmektedir ve greft enfeksiyonlarının çoğunun greft yerleştirme sırasında meydana geldiğine inanılmaktadır (9, 18). Protez damar greft enfeksiyonunu önleme, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan greft eksizyonuna neden olduğundan gereklidir.

Birçok antimikrobiyal ajanın hem tedavide hem de profilakside yaygın bir şekilde kullanılması MRSA gibi antibiyotiklere dirençli organizmaların sıklığında belirgin bir artışla sonuçlandı. Bakterilerin kısa doubling zamanları ve genetik değişebilirlikleri bu organizmalara hastane ortamında çoğalmaları için özel mutasyonlar geliştirebilmelerini sağlamıştır. Direnç geliştiren mutasyonlar, bakterilerin klinik olarak

kullanılan antibiyotiklerden korunmasını sağlamaya yardımcı olur (24, 26). Dirençli organizmaların ortaya çıkması yeni antimikrobiyal ajanların ve biyolojik malzemelerin araştırılmasını uyarmıştır.

Asepsi ve sistemik antibiyotiklerin profilaktik olarak verilmeleri greft enfeksiyonunu önlemek için gereklidir. Birçok çalışma, profilaktik olarak antibiyotiklerin sistemik verilmesinin protez greft enfeksiyonunu azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte, gram pozitif patojenler özellikle de *S. aureus* sefazolin gibi geleneksel antibiyotiklere giderek artan bir şekilde direnç göstermeye başlamıştır (213). Bunun sonucunda penisilinaz üreten ve dolayısıyla metisiline dirençli *S. aureus* suşları ortaya çıkmaya başlamıştır.

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikle glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra bu antibiyotiklere dirençli suşlar ortaya çıkmış ve yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır. Bu ilaçlardan birisi olan linezolid, kimyasal olarak halen kullanımda olan ajanlardan farklı bir sınıf olan oxazolidinon' lardandır (213). Teikoplanin ve vankomisin, penisilinaz üreten MRSE ve MRSA' a karşı mükemmel bakterisidal etkiye sahip glikopeptid antibiyotiklerdir (202, 203).

Antibiyotiklere dirençten dolayı değişik antibiyotikler ve profilaksi protokolleri araştırılmaktadır. Stafilokoklar vasküler cerrahi prosedürlerde en sık izole edilen mikroorganizmalardır (204). Özellikle endişelendiren dirençli gram-pozitif bakterilerin ortaya çıkmasıdır (47, 205). Çünkü metisilin dirençli stafilokok varlığında vankomisin birçok durumda son çare ilaç olmuştur. Çalışmalarda vankomisin dirençli stafilokokların kliniklerde izole edildiği bildirilmiştir (206, 207). Damar cerrahisinde stafilokoklara karşı alternatif profilaktik yeni yaklaşımların ihtiyacını vurgulayan bu tür uyarı işaretleri vardır.

Linezolid, teikoplanin ve vankomisin vasküler greft enfeksiyonunun önlenmesinde şu an için bir seçenek gibi görünmektedir. Bu varsayımla insan testi öncesi antibiyotik hassasiyeti testinin tercih edilen metodu olduğundan hayvan modeli olarak ratları kullanarak linezolid, teikoplanin ve vankomisini test ettik.

Vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidler bakteri duvar yapımını engelleyebilme yeteneği olan bakteri öldürücü ajanlardır. Tedavi edici ilaç monitorizasyonu genellikle gerekmediğinden ve nefrotoksisite ve ototoksisite gibi yan etkileri daha az olduğundan teikoplanin vankomisine tercih edilebilir (208). Turgut ve

ark. larının ratlarda MRSE ile enfekte edilmiş greftlerle yaptıkları deneysel çalışmada; vankomisin ve teikoplaninin greft enfeksiyonunu azalttığını bildirmişlerdir (44). Bizim çalışmamızda, vankomisin bakteri sayısını belirgin bir şekilde azaltırken ($4,0 \times 10^3 \pm 6,99 \times 10^3$ cfu/cm²), teikoplaninle hiç bakteri üremesi görülmedi (Tablo 3).

Maki ve ark. ları metisilin dirençli stafilokok veya enterokok enfeksiyonları ile ilgili olarak cerrahi enfeksiyon sıklığının yüksek olduğu merkezlerdeki implant enfeksiyonu riskini azaltmak için damar grefti yerleştirmede ve prostetik kapak yerleştirilmesinde vankomisin kullanımının düşünülmesinin değerli olduğunu ileri sürdüler (209). Bizim çalışmamızda, vankomisin bakteriyel sayıyı etkin bir şekilde azaltmıştır ($4,0 \times 10^3 \pm 6,99 \times 10^3$ cfu/cm²). Kontamine grupla karşılaştırıldığında bakteri sayısını azaltmıştır ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p = 0,832$). Antrum ve ark. ları damar cerrahisinde tercih edilen bir durum olan teikoplaninin iskemik dokuya daha iyi penetre olduğunu ileri sürmüşlerdir (210). Buna benzer bir şekilde Turgut ve ark. ları protez damar grefti enfeksiyonlarının azaltılmasında teikoplaninin etkili olduğu sonucunu çıkarmışlardır (44). Atahan ve ark. larının yaptığı deneysel çalışmada teikoplaninin etkinliğinin vankomisin ve sefazolinden daha iyi olduğunu göstermişlerdir (211). Bizim çalışmamızda da teikoplanin bakteriyel üremeyi etkin bir şekilde azaltmıştır. Teikoplanin alan grup kontamine grupla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Kontrol grubuyla arasında ise fark yoktu ($p = 1,000$). Bununla birlikte linezolid ve vankomisinle karşılaştırıldığında teikoplaninin bakteriyel üremeyi azaltmada belirgin bir şekilde daha iyi olduğunu bulduk. Ancak istatistiksel olarak aralarında fark yoktu (sırasıyla $p = 0,832$ ve $p = 0,832$). Hiramatsu ve ark. ları tarafından son zamanlardaki yapılan bir çalışmada ise *S. aureus* glikopeptidlere daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir (212).

Vankomisin ve teikoplanin glikopeptidlerdir, fakat linezolid oxazolidinonlar denen yeni bir sınıf antibiyotik üyesidir (204, 213). Linezolid benzersiz bir etki mekanizmasına sahiptir. Bakteriyel protein sentezini 50 S ribozomal alt birimine bağlanarak engeller; bu bağlanma bakteriyel translasyon sisteminde fonksiyonel başlangıç kompleksinin oluşumunu engeller. Linezolid oxazolidinonların ilk lisanslı ilacı olup birçok gram pozitif bakteriye karşı aktiftir. Metisiline hassas ve MRSA'ya karşı invitro antibakteriyel mükemmel bir etkinliği vardır (214-216). Deneysel bir araştırmada, Edminston ve ark. ları linezolid ve daptomisin aletlere yapışan stafilokok

türlerine karşı güçlü antimikrobiyal etkinlik gösterdiğini ileri sürdüler (218). Linezolidin MRSA' ya karşı vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidlerle mukayese edilebilir ve hatta daha iyi etkinliğinin sahip olduğu bildirilmiştir (219). Sacar ve ark. larının yaptıkları çalışmada vasküler greft enfeksiyonlarının önlenmesinde linezolidin proflaktik etkinliği vankomisinle karşılaştırılmış ve proflaktik ajan olarak çok iyi olduğunu bildirmişlerdir (43). Atahan ve ark. ları da yakın zaman da yaptıkları deneysel bir araştırmalarında, linezolidin vankomisinle karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha az bakteri sayısı gösterdiğini, ancak teikoplaninden daha etkili olmadığını bildirmişlerdir (220). Bizim çalışmamızda da, linezolid üreyen bakteri sayısını etkin bir şekilde azaltmıştır ($4,0 \times 10^3 \pm 9,66 \times 10^3$ cfu/cm²). Bakteri sayısındaki bu azalma istatistiksel olarak vankomisin kadar etkili ($p=1,000$) iken, teikoplanin kadar etkili değildi ($p=0.832$).

Greft enfeksiyonu, hem mikroorganizmalar hem de vasküler biyomateryallerin oluşturduğu koinflamatuvar uyarılarla konak immün sistemin aktivasyonunu içeren kompleks bir süreçtir. İnflamatuvar süreç enfeksiyonu lokalize etmeye çalışırken, çevre doku ve biyomateryal arasındaki ara yüzeyde mikrovasküler bozulma, hücre ölümü, doku nekrozu ve nötrofil göçüne de yol açar.

Başarılı bir yara iyileşmesi için enfeksiyonun önlenmesi veya tedavisi önemlidir. Lokal olarak tahrip edici bakteri kolonizasyonunun varlığı gecikmiş yara iyileşmesinde derin enfeksiyon oluşturmamasına rağmen önemli bir faktördür. Doku onarımı, inflamatuvar cevap sırasında görülen sürekli nötrofil akımının neden olduğu sitolitik enzimler, serbest oksijen radikalleri ve diğer proinflamatuvar araçlar tarafından negatif olarak etkilenir. Kronik yaralar daima bakteri içerirler ve bu mikroorganizmalar dokulara tutunur ve yarada çoğalarak koloniler oluştururlar. Bununla birlikte, yara iyileşmesi ancak bakteri sayısı ve bakteriyel hastalık yapma yeteneği aşırı artarsa yavaşlar. Gecikmiş yara iyileşmesi bakteriyel aşırı yük, bakteri kolonizasyonunun kritik kitlesi, lokal enfeksiyon ve gizli enfeksiyonlar nedeniyle ortaya çıkar.

Literatürde inflamasyonun yara iyileşmesinde olumsuz etkisi olduğu belirtilmektedir (221-223). İnflamasyon, organizmada enfeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı, hücresel ve hümmoral düzeyde oluşan, güçlü ve abartılmış fizyolojik bir yanıttır. İnflamasyon, hem hücre zedelenmesini ortaya çıkaran nedeni (örneğin mikroorganizmalar ve toksinler) ortadan kaldırmak, hem de

hücrel zedelenme sonucu oluşan nekrotik hücreler ve dokuları ortamdaki uzaklaştırmak için gerekli bir koruyucu yanıttır (224-227).

Bu çalışmada, yara iyileşmesi parametrelerinden inflamasyon yoğunluğu histopatolojik olarak değerlendirildi. İnflamasyon yoğunluğu, S. aureus inoküle edilip herhangi bir antibiyotik verilmeyen Grup II' de en yüksek olması bekleniyordu. Ancak bütün gruplarda ve bütün ratlarda sadece fokal interstisyel inflamasyon görüldü. Antibiyotik tedavili gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile kontamine grupla karşılaştırıldığında inflamasyon yoğunluğu parametresi yönünden bir fark göstermediler.

İnflamasyon yanıtı akut ve kronik özellikte olabilir. Akut iltihap, zedelenmeye karşı ani ve erken oluşan bir cevaptır. Birkaç gün veya hafta sürdükten sonra normal yapı ve fonksiyonun yeniden kazanılması ile iyileşme gerçekleşir. Bu yanıtın en önemli fonksiyonu, enfeksiyöz ajanları ve zedelenme sonucu oluşan nekrotik dokuları ortadan kaldırmak için, lökositleri zedelenme bölgesine toplamaktır. Akut inflamasyon sırasında dokuda bir takım değişiklikler meydana gelir. Özellikle mikrodolaşımda, kapiller ve postkapiller venüllerde lokal değişimler oluşur. Buna bağlı olarak plazma ve plazma proteinleri, lökositler, polimorfonükleer lökositler ve daha sonra ise monosit, lenfosit, trombosit ve eritrositler damar dışına çıkarlar (225, 226).

İnflamasyonda meydana gelen önemli olaylardan biri de inflamatuvar alana doğru olan lökosit göçüdür. Lökositler yabancı mikroorganizmayı fagosite eder, bakterileri öldürür, nekrotik dokuyu ve yabancı antijenleri etkisiz hale getirirler. Ancak bazen inflamasyonun uzamasına, salgıladıkları enzimler, kimyasal araçlar ve toksik oksijen radikalleri ile doku hasarına da neden olabilirler. Lökositlerin vasküler lümeninden damar dışına çıkışında olayların oluş sırası şu şekildedir: 1) Marginasyon ve yuvarlanma, 2) Adezyon ve endotelial hücreler arasından transmigrasyon, 3) İnterstisyel doku içinde kemotaktik uyarılarla migrasyon, 4) Fagositoz (225-228)

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, travma veya doku hasarı sonucu bozulan homeostazı yeniden sağlamak için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik biyokimyasal değişiklikler genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir ve organizmanın, bütünlüğüne yönelik gösterdiği bir savunma tepkisidir. Yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gerekli olan bu tepkimede, hasarı belirli bir bölgede tutarak, yayılımını engellemek, hasar veren ajanı uzaklaştırmak ya da en azından izole etmek amaçlanmaktadır (229). Akut faz yanıtı

metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir (230). İnflamatuar olay sırasında, özellikle de erken proinflamatuar fazda monosit ve makrofajlar tarafından üretilen ve olaya katılan sitokinler; tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) bahsedilen değişiklikleri başlatır (230-232).

Akut faz proteinlerinin sentezi TNF, IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenir. Akut faz yanıtı ateş, vasküler geçirgenlikte değişiklik ve birçok organda metabolik ve katabolik değişikliklerle karakterizedir (231). Sitokinlerin uyarısı sonucu karaciğerde yapı ve işlev olarak heterojen bir grup protein üretilir. İnflamasyona bağlı olarak plazmadaki düzeyleri en az %25 oranında artan bu proteinlere pozitif akut faz proteinleri denir. Plazmadaki düzeyleri düşen proteinler ise negatif akut faz proteini olarak adlandırılır (230).

Akut faz yanıtı sırasında lökositlerde de bir artış olmaktadır. Bunun sebebi sitokinlerin doğrudan ya da dolaylı olarak kemik iliğini uyarmasıdır. Buna rağmen inflamasyonun başlangıcında dolaşımdaki nötrofillerin endotele adezyonu sonucu nötropeni görülebilir. İleri aşamada insanlarda lökosit sayısının $15000/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısının $10000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması bakteriyel enfeksiyon lehine iyi bir kriter olarak kabul edilmektedir (230). Herhangi bir inflamasyon sırasında C-Reaktif Protein (CRP) düzeyinin ölçülmesi akut faz protein yanıtının saptanmasında alışagelmış ve sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (230-232).

Akut faz proteinleri içerisinde en çok bilineni CRP'dir. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4- 6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (231). Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (233-240). CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir (233). Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisini göstermez (233).

Bakteri enfeksiyonlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan prokalsitonin (PCT)'in immün savunmada fonksiyonel anlamı olduğu düşünülmektedir. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul

edilmektedir (241). PCT'nin yanı sıra TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin plazma değerlerinde de ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste artış olmaktadır (242).

Biyokimyasal sonuçlar değerlendirildiğinde; kontamine grupta CRP ve lökosit sayısının kontrol ve tedavi gruplarına göre yüksek olduğu, prealbumin değerinin ise düşük olduğu görüldü (Tablo 7). İstatistiksel olarak kontamine grubun CRP, lökosit ve prealbumin değerleri kontrol ve tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$), (Tablo 8). Çalışmamızda biyokimyasal sonuçlar mikrobiyolojik sonuçları destekliyordu. Biyokimyasal sonuçlar değerlendirildiğinde; kontamine grupta inflamasyonun devam ettiği, tedavi gruplarında ise inflamasyonun devam etmediği tesbit edildi. Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Bizim bu çalışmamızda, teikoplaninin cilt altı dokusunda daha etkili olduğunu gördük. Teikoplanin linezolid ve vankomisinle karşılaştırıldığında bakteriyel üremeyi tamamen baskılamıştır. Bu çalışmanın 2 sınırlaması; kullandığımız deneysel modelde damar protez enfeksiyonunun iyileşme sürecinden ziyade proteze karşı oluşturulan doku reaksiyonunun monitorize edilmiş olması ve daha kesin sonuçlar çıkarmamıza engel olan olgu sayımızın az olmasıdır. Bununla birlikte, bulgularımızın ışığında linezolid, teikoplanin ve vankomisinin kullanılması protez vasküler cerrahi sonrası korkulan bir komplikasyon olan MRSA enfeksiyonu gelişimini engelleyebilir.

6. SONUÇ

Ratlarda MRSA ile oluşturulan deneysel protez greft enfeksiyon modelinde linezolid, vankomisin ve teikoplaninin tedavi etkinliklerinin mikrobiyolojik, histolojik ve biyokimyasal açıdan değerlendirildiği bu çalışmada; mikrobiyolojik değerlendirme sonucunda linezolid, vankomisin ve teikoplaninin MRSA gelişimini engellediği saptanmıştır. Histokimyasal değerlendirmede kontamine grubunda inflamasyonun yoğun olması bekleniyordu. Ancak çalışmaya alınan tüm ratlarda sadece fokal intersisyonel inflamasyon görülmüştür. Biyokimyasal değerlendirmelerde kontamine grupta akut inflamasyon parametrelerinden CRP ve lökosit değerlerinin kontrol ve tedavi gruplarından yüksek olması aynı zamanda prealbumin değerinde daha düşük olması ve bu parametrelerin kontrol ve tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık mikrobiyolojik sonuçları destekliyordu.

MRSA ile enfekte deneysel greft modeli çalışmamızda linezolid, teikoplanin ve vankomisinin protez damar grefti enfeksiyonlarında bakteriyel üremeyi engelleyebildiğini gördük. Aynı zamanda teikoplaninin cilt altı dokusunda daha etkili olduğunu bulduk.

7. KAYNAKLAR

- 1.** Haimovici H. An historic overview of vascular surgery: Past record and new trends-a vision for the 1990s. In: Haimovici H, ed. *Vascular Surgery*. Massachusetts: Blackwell Science, 1996: 1-7.
- 2.** Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application *Radiology*. 1989 Sep; 172: 904-20.
- 3.** Kempczinski FR. Vascular conduits: An overview. In Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 527-531.
- 4.** Pringle JH. Two cases of vein grafting for the meintanence of a direct arterial circulation. *Lancet* 1913; 1: 1975.
- 5.** Erdoğan A, Eser Y, Türk T, Gürses U, Demircan A. Prosthetic Vascular Grafts *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 11: 37-41
- 6.** Bergamini TM, Corpus RA, Brittian KR. The natural history of bacterial biofilm graft infection. *J Surg Res*. 1994; 56: 393–396.
- 7.** Calligaro KD, Veith FJ. Diagnosis and management of infected prosthetic aortic grafts. Clinical review. *Surgery*. 1991; 110: 805–813.
- 8.** Kikta MJ, Goodson SF, Bishara RA. Mortality and limb loss with infected infrainguinal bypass grafts. *J Vasc Surg*. 1987; 5: 566–571.
- 9.** Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, Wilson WR, Mandrekar JN, Harmsen WS et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect* 2006; 53: 49–55.
- 10.** Oderich GS, Panneton JM. Aortic graft infection. What have we learned during the last decades. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 7–13.
- 11.** Seeger JM, Pretus HA, Welborn MB, Ozaki CK, Flynn TC, Huber TS. Long-term outcome after treatment of aortic graft infection with staged extra-anatomic bypass grafting and aortic graft removal. *J Vasc Surg* 2000; 32: 451–459.
- 12.** Goldstone J. Infected prosthetic arterial grafts. *Vascular Surgery* 3rd ed. Appleton and Lange, 1989; 564- 74.
- 13.** Huh J, Chen JC, Furman GM, Malki C, King B, Kafie F et al. Local treatment of prosthetic vascular graft infection with multivesicular liposome-encapsulated amikacin. *J Surg Res* 1998; 74: 54–58.

14. Jones L, Braithwaite BD, Davies B, Heather BP, Earnshaw JJ. Mechanism of late prosthetic vascular graft infection. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 486–489.
15. Hernandez-Richter T, Schardey HM, Wittman F, Mayr S, Schmitt-Sody M, Blasenbren S et al. Rifampin and triclosan but not silver is effective in preventing bacterial infection of vascular Dacron graft material. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 550–557.
16. Henke PK, Bergamini TM, Rose SM, Richardson JD. Current options in prosthetic vascular graft infection. *Am Surg* 1998; 64: 39–46.
17. Lehnhardt FJ, Torsello G, Claeys LGY, Pfeiffer M, Wachol- Drewek Z, Grundmann RT et al. Systemic and local antibiotic prophylaxis in the prevention of prosthetic vascular graft infection: an experimental study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 127–133.
18. Earnshaw JJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vascular surgeons should fight back. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 283– 286.
19. Vicaretti M, Hawthorne WJ, Ao PY, Fletcher JP. An increased concentration of rifampicin bonded to gelatin-sealed Dacron reduced the incidence of subsequent graft infections following a staphylococcal challenge. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 268–273.
20. Fujita M, Kinoshita M, Ishihara M, Kanatani Y, Morimoto Y, Simizu M et al. Inhibition of vascular prosthetic graft infection using a photocrosslinkable chitosan hydrogel. *J Surg Res* 2004; 121: 135–140.
21. Sago T, Mori Y, Takagi H, Iwata H, Murase K, Kawamura Y et al. Local treatment of Dacron patch graft contaminated with *Staphylococcus aureus* with antibiotic-releasing porous apatite ceramic: an experimental study in the rabbit. *J Vasc Surg* 2003; 37: 169–174.
22. Ghiselli R, Giacometti A, Cirioni O, Mocchegiani F, Orlando F, Del Prete MS et al. Quinupristin/dalfopristin bonding in combination with intra-peritoneal antibiotics prevent infection of knitted polyester graft material in a subcutaneous rat pouch model infected with resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 230–234.
23. Ghiselli R, Giacometti A, Goffi L, Cirioni O, Boccoli G, Mocchegiani F et al. Efficacy of rifampin–levofloxacin as a prophylactic agent in preventing *Staphylococcus epidermidis* graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 508–511.

24. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Goffi L, Mocchegiani F, Riva A et al. Polycationic peptides as prophylactic agents against methicillin-susceptible or methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3306–3309.
25. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Goffi L, Mocchegiani F, Riva A et al. Efficacy of polycationic peptides in preventing vascular graft infection due to *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 751–756.
26. Ghiselli R, Giacometti A, Goffi L, Cirioni O, Mocchegiani F, Orlando F et al. Prophylaxis against *Staphylococcus aureus* vascular graft infection with mupirocin-soaked, collagen-sealed Dacron. *J Surg Res* 2001; 99: 316–320.
27. Naylor AR, Hayes PD, Darke S. A prospective audit of complex wound and graft infections in Great Britain and Ireland: the emergence of MRSA. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 289–294.
28. Nasim A, Thompson MM, Naylor AR, Bell PRF, London NJM. The impact of MRSA on vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 211–214.
29. Gabriel M, Pukacki F, Dzieciuchowicz L, Oszkinis G, Checinski P. Cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 590–596.
30. Dickinson GM, Bisno AL. Antimicrobial prophylaxis of infection. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 783–804.
31. Liekweg WG Jr, Greenfield LJ. Vascular prosthetic infections: Collected experience and results of treatment. *Surgery*. 1977; 81: 335–342.
32. Bandyk DF. Infection in prosthetic vascular grafts. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*, 5th edn. Philadelphia, PA: Saunders, 2000: 733.
33. Bouhoutos J, Chavatzas D. Infected synthetic arterial grafts. *Br J Surg* 1974; 61: 108.
34. Bunt TJ. Synthetic vascular graft infections: I Graft infections *Surgery* 1983; 93: 733–746.
35. Conn JH, Hardy JD, Chavez CM, Fain WR. Infected arterial grafts: Experience in 22 cases with emphasis on unusual bacteria and techniques. *Ann Surg* 1970; 171: 704–712.
36. Fry WJ, Lindeneauer SM. Infection complicating the use of plastic arterial implants. *Arch Surg* 1967; 94: 600.

37. Goldstone J, Moore WS. Infection in vascular prostheses: Clinical manifestation and surgical management. *Am J Surg* 1974; 128: 225.
38. Hoffert PW, Gensler S, Haimovici H. Infection complicating arterial grafts *Arch Surg* 1965; 90: 427-435.
39. Liekweg WJ Jr, Greenfield LJ. Vascular prosthetic infections: Collected experience and results of treatment. *Surgery* 1977; 81: 335.
40. Wilson SE, Von Vagenen P, Passaro E Jr. Arterial infection, in Ravitch MM Steichen FM (eds): *Current problems in surgery*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1978; 6-89.
41. Jamieson GG, DeWeese JA, Rob CG. Infected arterial grafts: *Ann Surg* 1975; 181: 850.
42. Szilagy DE, Smith RF. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg* 1972; 176: 321.
43. Sacar M, Goksin I, Baltalarli A. The prophylactic efficacy of rifampicin-soaked graft in combination with systemic vancomycin in the prevention of prosthetic vascular graft infection: An experimental study. *J Surg Res*. 2005; 129: 329–334.
44. Turgut H, Sacar S, Kaleli I, Sacar M, Goksin I et al. Systemic and local antibiotic prophylaxis in the prevention of *Staphylococcus epidermidis* graft infection. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 91.
45. Amábile-Cuevas CF, Cárdenas-García M, Ludgar M. Antibiotic resistance: Mechanisms preventing antibiotics from killing bacteria are appearing much faster than ways to control resistance. *Am Sci*. 1995; 83: 320–329.
46. Fluckiger U, Widmer AF. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy*. 1999; 45: 121–134.
47. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11: 813–849.
48. Clemett D, Markham A. Linezolid Drugs. 2000; 59: 815–827.
49. Jorgensen JH, McElmeel ML, Trippy CW. In vitro activities of the oxazolidinone antibiotics U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *staphylococcus species*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41: 465–467.
50. Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T. Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperzolid (PNU-100592) and

linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 721–724.

51. Hirsch AT, Crigui MH, Treat-Jacobson D. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001; 286: 1317-24.

52. Gaylis H. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002; 287: 313.

53. Stoffers HE, Rinkers PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. Int J Epidemiol 1996; 25: 282-90.

54. Quriel K. Detection of peripheral arterial disease in primary care. JAMA 2001; 286: 1380-1.

55. Merenstein JH. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002; 287: 314.

56. Jimbo M. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002; 287: 314-5.

57. Cengiz M, Perçin B. Sigara ve periferik damar hastalıkları. İç: Özyardımcı N (ed). Sigara ve sağlık Bursa; 2002: 332-6.

58. Berkow R. Merk Manual. Home edition. USA: Merck Research Laboratories; 1997. 130-6.

59. Quriel K, Green RM. Arterial Disease. In: Schwartz SI (ed). Principles of Surgery. 7th edition. New York: Mc Graw- Hill; 1999: 931-8.

60. Yakubov SJ, Bope ET. Cardiovascular disease. In: Rakel RE (ed). Textbook of family practice. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002: 784.

61. Daly MP. Medical care of the surgical patient. In: Taylor RB (ed). Family medicine principles & practice. 5th edition. New York: Springer-Verlag; 1997: 492-3.

62. Fried RE. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002; 287: 315-6.

63. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. BMJ 2000; 320: 1062-6.

64. Kurowski K. Peripheral vascular disease. In: Rudy DR, Kurowski K (eds). Family Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 97-120.

65. Miller KE. Preventive care of the middle-aged adult (40-65 years). In: Rudy DR, Kurowski K (ed). *Family Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 739.
66. Blaisdell FW, Hall AD. Axillary-femoral artery bypass for lower extremity ischemia. *Surgery* 1963; 54: 563–568.
67. Louw JH. Splenic to femoral and axillary to femoral bypass grafts in diffuse arteriosclerotic occlusive disease. *Lancet* 1963; 1: 401–402.
68. Pourdeyhimi B, Wagner D. On the correlation between the failure of vascular grafts and their structural and material properties: A critical analysis. *J Biomed Mater Res* 1986; 20: 375–409.
69. Sauvage LR. Biologic behavior of grafts in arterial system. In: Haimovici H, ed. *Vascular Surgery* 3rd ed. East Norwalk: Appleton and Lange, 1989: 136–160.
70. Malone JM, Moore WS, Goldstone J. The natural history of bilateral aortofemoral bypass grafts for ischemia of the lower extremities. *Arch Surg* 1975; 110: 1300–1306.
71. Szilagyi DE, Elliott JP Jr, Smith RF, Reddy DJ, McPharlin M. A thirty-year survey of the reconstructive surgical treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 1986; 3: 421–436.
72. Nevelsteen A, Wouters L, Suy R. Aortofemoral Dacron reconstruction for aortoiliac occlusive disease: a 25-year survey. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 179–186.
73. Green RM, Abbott WM, Matsumoto T, Wheeler JR, Miller N, Veith FJ et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: Five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2000; 31: 417–425.
74. El-Massry S, Saad E, Sauvage LR, Zammit M, Smith JC, Davis CC et al. Femoropopliteal bypass with externally supported knitted Dacron grafts: A follow-up of 200 grafts for one to twelve years. *J Vasc Surg* 1994; 19: 487–494.
75. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: A prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000; 32: 268–277.
76. Quinones-Baldrich WJ, Prego AA, Ucelay-Gomez R, Freischlag JA, Ahn SS, Baker JD et al. Long-term results of infrainguinal revascularization with polytetrafluoroethylene: a ten year experience. *J Vasc Surg* 1992; 16: 209–217.

77. Robbs JV, Wylie EJ: Factors contributing to recurrent lower limb ischemia following bypass surgery for aortailiac occlusive disease, and their management. *Arch Surgery* 1981; 193: 346-52.
78. Cintora I, Pearce DE, Cannon JA. A clinical survey of aortobifemoral bypass using two inherently different graft types. *Ann Surg* 1988; 208: 625–630.
79. Bacchini G, Del Vecchio L, Andrulli S, Pontoriero G, Locatelli F. Survival of prosthetic grafts of different materials after impairment of a native arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Asaio J* 2001; 47: 30–33.
80. Derenoncourt FJ. PTFE for A-V access: six years of experience with 310 reinforced and stretch grafts. In: Henry ML, Ferguson RM, eds. *Vascular Access for Hemodialysis—IV*. Chicago: Precept Press, 1995: 286–291.
81. White GH, Donayre CE, Williams RA, White RA, Stabile BE, Wilson SE. Exertional disruption of axillofemoral graft anastomosis““The axillary pull-out syndrome””. *Arch Surg* 1990; 125: 625–627.
82. Yeager RA, Taylor LM Jr. Axillary artery anastomosis to avoid axillofemoral bypass disruption. *Semin Vasc Surg* 2000; 13: 74–76.
83. Sullivan LP, Davidson PG, D’Anna JA, Sithian N. Disruption of the proximal anastomosis of axillofemoral grafts: Two case reports. *J Vasc Surg* 1989; 10: 190–192.
84. Landry GJ, Moneta GL, Taylor LM Jr, Porter JM. Axillobifemoral bypass. *Ann Vasc Surg* 2000; 14: 296–305.
85. Boyce B. Physical characteristics of expanded polytetrafluoroethylene grafts. In: Stanley JC, ed. *Biologic and Synthetic Vascular Prostheses*. New York: Grune and Stratton, 1982: 553– 561.
86. Graham LM, Bergan JJ. Expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts: Clinical and experimental observation. In: Stanley JC, ed. *Biologic and Synthetic Vascular Prostheses*. New York: Grune and Stratton, 1982: 536–586.
87. Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Vrandecic MP. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg* 1972; 176: 321–333.
88. Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, Kimose HH, Bille S, Andersen J, Jensen CH, Jacobsen F, Roder OC. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery* 1985; 98: 81–86.

- 89.** Calligaro KD, Westcott CJ, Buckley RM, Savarese RP, De Laurentis DA. Infrainguinal anastomotic arterial graft infections treated by selective graft preservation. *Ann Surg* 1992; 216: 74–79.
- 90.** Kilita MJ, Goodson SF, Bishara RA, Meyer JP, Schuler JJ, Flanigan DP. Mortality and limb loss with infected infrainguinal bypass. *J Vasc Surg* 1987; 5: 566–571.
- 91.** O'Brien T, Collin J. Prosthetic vascular graft infection. *Br J Surg* 1992; 79: 1262-1267.
- 92.** Lindenauer SM, Fry WS, Schaub G, Wild D. The use of antibiotics in the prevention of vascular graft infections. *Surgery* 1967; 62: 487–492.
- 93.** Goldstone J, Effeney DJ. Prevention of arterial graft infections in Bernhard VM, Towne JB(eds): *Complications in vascular surgery*, 2nd ed. New York, Grune and Stratton, 1985; 487-98.
- 94.** Goldstone J, Moore WS. Infection in vascular prostheses: Clinical manifestations and surgical management. *Am J Surg* 1974; 128: 225–233.
- 95.** Jamieson GC, DeWeese JA, Rob CG. Infected arterial grafts. *Ann Surg* 1975; 181: 850– 852.
- 96.** Yashar JJ, Wevman AK, Burnard RJ, Yashar J. Survival and limb salvage in patients with infected arterial prostheses. *Am J Surg* 1978; 135: 499–504.
- 97.** Edwards WH, Martin RS, Jenkins JM, Mulherin JL. Primary graft infections. *J Vasc Surg* 1987; 6: 235–239.
- 98.** Fletcher JP, Dryden M, Sorrell TC. Infection of vascular prostheses. *Aust NZ J Surg* 1991; 61: 432–435.
- 99.** Seeger JM, Back MR, Albright JL, Carlton LM, Harward TRS, Kubulis MS, Flynn TC, Huber TS. Influence of patient characteristics and treatment options on outcome of patients with prosthetic aortic graft infection. *Ann Vasc Surg* 1999; 13: 413–420.
- 100.** Bunt TJ. Synthetic vascular graft infections: I Graft infections *Surgery* 1983; 93: 733– 746.
- 101.** Javid H, Julian OC, Dye WS, Hunter JA. Complications of abdominal aortic grafts. *Arch Surg* 1962; 85: 650–662.
- 102.** Fry WS, Lindenauer SM. Infection complicating the use of plastic arterial implants. *Arch Surg* 1967; 94: 600–609.
- 103.** Kwaan JHM, Connolly JE. Successful management of prosthetic graft infection with continuous povidone-iodine irrigation. *Arch Surg* 1981; 116: 716–720.

- 104.** Calligaro KD, Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, Dietzek AM, Franco CD, Wengerter KR. A DRAUS and 314 BERGAMINI modified method of management of prosthetic graft infections involving an anastomosis to the common femoral artery. *J Vasc Surg* 1990; 11: 485–492.
- 105.** Bandyk DF, Berni GA, Thiele BL, Towne JB. Aortofemoral graft infection due to *Staphylococcus epidermidis*. *Arch Surg* 1984; 119: 102–108.
- 106.** Santini C, Baiocchi P, Venditti M, Brandimarte C, Tarasi A, Rizzo L, Speziale F, Fiorani P, Serra P. Aorto-femoral graft infections: A clinical and microbiological analysis. *J Infect* 1993; 27: 17–26.
- 107.** Dougherty SH, Simmons RL. Infections in bionic man: the pathobiology of infection in prosthetic devices. *Curr Probl Surg* 1982; 119: 268–319.
- 108.** Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D, Keabnick HW, Towne JB. Infection of vascular prosthesis caused by bacterial biofilms. *J Vasc Surg* 1988; 7: 21–30.
- 109.** Rubin JR, Malone JM, Goldstone J. The role of the lymphatic system in acute arterial prosthetic graft infections. *J Vasc Surg* 1985; 2: 92–98.
- 110.** Bergamini TM. Vascular prosthesis infection caused by bacterial biofilms. *Semin Vasc Surg* 1990; 3: 101–109.
- 111.** Bandyk DF. Vascular graft infections: epidemiology, microbiology, pathogenesis and prevention. In: Bernhard VM, Towne JB, eds. *Complications in Vascular Surgery*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1991: 223–234.
- 112.** Roon AJ, Malone JM, Moore WS, Bean B, Campagna G. Bacteremic infectability: A function of vascular graft material and design. *J Surg Res* 1977; 22: 489–498.
- 113.** Malone JM, Moore WS, Campagna G, Bean B. Bacteremic infectability of vascular grafts: The influence of pseudointimal integrity and duration of graft function. *Surgery* 1975; 78: 211–216.
- 114.** Schmitt DD, Bandyk DF, Pequet AJ, Towne JB. Bacterial adherence to vascular prostheses: A determinant of graft infectivity. *J Vasc Surg* 1986; 3: 732–740.
- 115.** Sugarman B. In vitro adherence of bacteria to prosthetic vascular grafts. *Infection* 1982; 10: 9–12.
- 116.** Yasim A, Gul M, Ciralik H and Ergun Y. Gelatin-Sealed Dacron Graft is not more Susceptible to MRSA Infection than PTFE Graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 425- 430

117. Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D, Vetsch R, Towne JB. Identification of *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infections: A comparison of culture techniques. *J Vasc Surg* 1989; 9: 665–670.
118. Chih-Chang C, Williams DF. Effects of physical configuration and chemical structure of materials on bacterial adhesion. *Am J Surg* 1984; 174: 197–204.
119. McAuley CE, Steed DL, Webster MW. Bacteria presence in aortic thrombus at elective aneurysm resection: Is it clinically significant *Am J Surg* 1984; 147: 322–324.
120. Costerton JW, Irvin RT, Cheng K-J. The bacterial glycocalyx in nature and disease. *Annu Rev Microbiol* 1981; 35: 299–334.
121. Ziegler-Heitbrock HW, Strobel M, Kieper D, Fingerle G, Schlunck T, Petersmann I et al. Differential expression of cytokines in human blood monocyte subpopulations. *Blood* 1992; 79: 503–511.
122. Henke PK, Bergamini TM, Garrison JR, Brittian KR, Peyton JR, Lam TM. *Staphylococcus epidermidis* graft infection is associated with locally suppressed MHC-II and elevated MAC-1 expression. *Arch Surg* 1997; 132: 894–902.
123. Henke PK, Bergamini TM, Brittian KR, Polk HC Jr. Prostaglandin E2 modulates monocyte MCH-II(Ia) suppression in biomaterial infection. *J Surg Res* 1997; 69: 372–378.
124. Steenfoos HH, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Goodson WH. Selective effects of tumor necrosis factor-alpha on wound healing in rats. *Surgery* 1989; 106: 171–176.
125. Knighton DR, Fiegel VD. The macrophage: Effector cell wound repair. *Perspect Shock Res* 1989; 21: 217–226.
126. Barbul A. Immune aspects of wound repair. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 433–442.
127. Henke PK, Bergamini TM, Watson AL, Brittian KR, Powell DW, Peyton JC. Bacterial products primarily mediate fibroblast inhibition in biomaterial infection. *J Surg Res* 1998; 74: 17–22.
128. Levy M, Schmitt DD, Edmiston CE. Sequential analysis of staphylococcal colonization of body surfaces of patients undergoing vascular surgery. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 664–669.
129. Landreneau MD, Raju S. Infections after elective bypass surgery for lower limb ischemia: The influence of pre-operative transcutaneous arteriography. *Surgery* 1981; 90: 956–961.

- 130.** Cruse PJ, Foord R. A five-year prospective study of 23649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973; 107: 206–209.
- 131.** Cruse PJ, Foord R. A ten-year prospective study of 62939 wounds. The epidemiology of wound infection. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 27–40.
- 132.** Berry AR, Watt B, Goldacre MJ, Thomson JWW, McNair TJ. A comparison of the use of povidone-iodine and chlorhexidine in the prophylaxis of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1982; 3: 55–63.
- 133.** Johnson JA, Cogbill TH, Strutt PJ, Gundersen AL. Wound complications after infrainguinal bypass: Classification, predisposing factors, and management. *Arch Surg* 1988; 123: 859–862.
- 134.** Newington D, Houghton PWJ, Baird RN, Horrocks M. Groin wound infections after arterial surgery. *Br J Surg* 1991; 78: 617–619.
- 135.** Calligaro KE, Veith FJ. Surgery of the infected aortic graft. In: Bergan JJ, Yao JST, eds. *Aortic Surgery*. Philadelphia: Saunders, 1989: 485–496.
- 136.** Balas P. An overview of aortofemoral graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 3–4.
- 137.** Kearney RA, Eisen HJ, Wolf JE. Nonvalvular infections of the cardiovascular system. *Ann Intern Med* 1994; 121: 219–230
- 138.** Seabrook GR. Pathobiology of graft infections. *Semin Vasc Surg* 1990; 3: 81–88.
- 139.** Zdanowski Z, Danielsson G, Jonung T, Norgren L, Ribbe E, Thorne J, Kamme C, Schalen C. Intraoperative contamination of synthetic vascular grafts. Effect of glove change before graft implantation. A prospective randomized study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 283–287.
- 140.** Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R. Autogenous reconstruction with the lower extremity deep veins: An alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease. *J Vasc Surg* 1995; 22: 129–134.
- 141.** Clagett GP, Valentine RJ, Hagino RT. Autogenous aortoiliac/femoral reconstruction from superficial femoral-popliteal veins: Feasibility and durability. *J Vasc Surg* 1997; 25: 255–270.
- 142.** Gorden LL, Hagino RT, Jackson MR, Modrall JG, Valentine RJ, Clagett GP. Complex aortofemoral prosthetic infections—The role of autogenous superficial femoropopliteal vein reconstruction. *Arch Surg* 1999; 134: 615–621.

- 143.** Leseche G, Castier Y, Petit MD, Bertrand P, Kitzis M, Mussot S, Besnard M, Cerceau O. Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001; 34: 616–622.
- 144.** Vogt PR, Brunner-LaRocca HP, Lachat M, Ruef C, Turina MI. Technical details with the use of cryopreserved arterial allografts for aortic infection: Influence on early and midterm mortality. *J Vasc Surg* 2002; 35: 80–86.
- 145.** Eugene J, Goldstone J, Moore WS: Fifteen year experience with subcutaneous bypass grafts for lower extremity ischemia. *Ann Surg* 1976; 188: 177. 2. Rutherford, R.B.Patt, A. Pearce, W.H. : Extraanatomic bypass: A closer view. *J Vasc Surg* 1987; 5: 437.
- 146.** Erentuğ V, Ömeroğlu NS, Erdoğan BH, Özen Y, Göksedef D, Turan E, Kırallı K, Akıncı E, Yakut C. Ekstra-anatomik bypass girişimleri. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 11: 42 –45.
- 147.** Rutherford RB, Patt A, Pearce WH. Extra-anatomic bypass: a closer view. *J Vasc Surg* 1987; 6: 437–446.
- 148.** İşcan HZ, Göl MK, Çiçekçioğlu F, Bayazıt M, Taşdemir O, Erdil N. Torakal aortanın ekstra-anatomik bypass’ da inflow kaynağı olarak kullanımı: olgu sunumu. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 9: 118–121.
- 149.** Liedenbaum MH, Verdam FJ, Spelt D, de Groot HG, van der Waal J, van der Laan L. The outcome of axillofemoral bypass: a retrospective analysis of 45 patients. *World Journal of Surgery* 2009; 33: 2490-2496.
- 150.** Gökşin İ, Önem G, Baltarlı A, Gürses E, Evrengül H et al. Ekstremitte Revaskularizasyonu İçin Alternatif Yaklaşım: ekstraanatomik bypass greftleme. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 12: 40-46.
- 151.** Mingoli A, Sapienza P, Feldhaus RJ, Bartoli S, Palombi M, di Marzo L, Cavallaro A. Long-term results and outcomes of crossover axilloaxillary bypass grafting: A 24 year experience. *J Vasc Surg* 1999; 29: 894-901.
- 152.** Myers WO, Lawton BR, Sautter RD. Axillo-axillary bypass graft. *JAMA* 1971; 217: 826.
- 153.** Bunt TJ, Moore W. Optimal proximal anastomosis/tunnel for axillofemoral grafts. *J Vasc Surg* 1986; 3: 673–676.

- 154.** Taylor LM Jr, Park TC, Edwards JM, Yeager RA, McConnell DC et al. Acute disruption of polytetrafluoroethylene grafts adjacent to axillary anastomoses: a complication of axillofemoral grafting. *J Vasc Surg* 1994; 20: 520–526.
- 155.** Seeger JM, Kwab-Gatt CS, Lazarus HM, Albo D. Embolic and occlusive complications from thrombosed femorofemoral grafts. *J Cardiovasc Surg* 1980; 21: 547–558.
- 156.** Darr AS, Finch DRA. Graft avulsion: An unreported complication of axillofemoral bypass grafts. *Br J Surg* 1978; 65: 442–446.
- 157.** Blaisdell FW. Late axillary thrombosis in patients with occluded axillary-femoral bypass grafts. *J Vasc Surg* 1985; 2: 925.
- 158.** McLafferty RB, Taylor LM Jr, Moneta GL, Yeager RA, Edwards JM, Porter JM. Upper extremity thromboembolism caused by occlusion of axillofemoral grafts. *Am J Surg* 1995; 169: 492–495.
- 159.** Kempeczinski R, Penn I. Upper extremity complication of axillofemoral grafts. *Am J Surg* 1978; 136: 209–211.
- 160.** Rashleigh-Belcher HJC, Newcombe JF. Axillary artery thrombosis: A complication of axillofemoral bypass grafts. *Surgery* 1987; 101: 373–375.
- 161.** Farina C, Schultz RD, Feldhaus RJ. Late upper limb acute ischemia in a patient with an occluded axillofemoral bypass graft. *J Cardiovasc Surg* 1990; 31: 178–181.
- 162.** Hartman AR, Fried KS, Khalil I, Riles TS. Late axillary artery thrombosis in patient with occluded axillary-femoral bypass grafts. *J Vasc Surg* 1985; 2: 285–287.
- 163.** Jarowenko MV, Buchbinder D, Shah DM. Effect of external pressure on axillofemoral bypass grafts. *Arch Surg* 1981; 193: 274–276.
- 164.** Cavallaro A, Sciacca V, di Marzo LD, Bove S, Mingoli A. The effect of body weight compression on axillo-femoral bypass patency. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 476–479.
- 165.** Bandyk DF, Thiele BG, Radke HM. Upper extremity embolus secondary to axillofemoral bypass grafts. *Arch Surg* 1983; 118: 673–676.
- 166.** Ascher E, Veith FJ, Gupta S. Axillopopliteal bypass grafting: Indications, late results, and determinants of long-term patency. *J Vasc Surg* 1989; 10: 285–291.
- 167.** Marston WA, Risley GL, Criado E, Burnham SJ, Keagy BA. Management of failed and infected axillofemoral grafts. *J Vasc Surg* 1994; 20: 357–365.

- 168.** Buche M, Schoevaerdt JC, Jaumin P, Ponlot R, Chalant CH. Perigraft seroma following axillofemoral bypass: Report of three cases. *Ann Vasc Surg* 1986; 1: 374–377.
- 169.** Blumberg RM, Gelfand ML, Dale WA. Perigraft seromas complicating arterial grafts. *J Cardiovasc Surg* 1983; 24: 372.
- 170.** Borreor E, Doscher W. Chronic perigraft seromas in PTFE grafts. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 46–49.
- 171.** Ahn SS, Williams DE, Thye DA, Cheng KQ, Lee DA. The isolation of a fibroblast growth inhibitor associated with perigraft seroma. *J Vasc Surg* 1994; 20: 202–208.
- 172.** Friedman SG, Long KC, Scher LA. Axillofemoral bypass graft fracture. *Ann Vasc Surg* 1996; 10: 490–492.
- 173.** Piazza D, Ameli FM, von Schroeder HP, Lossing A. Nonanastomotic pseudoaneurysm of expanded polytetrafluoroethylene axillofemoral bypass graft. *J Vasc Surg* 1993; 17: 777–779.
- 174.** Okadome SMK, Onohara T, Yamamura S. Recurrent multiple aneurysms in an axillofemoral graft with coagulopathy. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 571–573.
- 175.** Oudot J, Beaconfield P. Thrombosis of the aortic bifurcation treated by resection and homograft replacement. *Arch Surg* 1953; 66: 365–374.
- 176.** Freeman NE, Leeds FH. Operations of large arteries: Application of recent advances. *Calif Med* 1952; 77: 229–233.
- 177.** Vetto RM. The femoro-femoral shunt: An appraisal. *Am J Surg* 1966; 112: 162.
- 178.** Nolan KD, Benjamin ME, Murphy TJ, Pearce WH, McCarthy WJ et al. Femorofemoral bypass for aortofemoral graft limb occlusion: A ten year experience. *J Vasc Surg* 1994; 19: 851–857.
- 179.** Harris JP, Flinn WR, Rudo ND, Bergan JJ, Yao JS. Assessment of donor limb hemodynamics in femorofemoral bypass for claudication. *Surgery* 1981; 90: 764–773.
- 180.** Gupta SK, Veith FJ, Kram HB, Wengerter KA. Significance and management of inflow gradients unexpectedly generated after femoro-femoral, femoro-popliteal, and femoro-infrapopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 1990; 12: 278–283.
- 181.** de Virgilio C, Cherry KJ Jr, Gloviczki P, Naessens J, Bower T, Hallett J, Pairolero P. Infected lower extremity extra-anatomic bypass grafts: Management of a serious complication in highrisk patients. *Ann Vasc Surg* 1995; 9: 459–466.

- 182.** Shaw RS, Baue AE. Management of sepsis complicating arterial reconstructive procedures. *Surgery* 1962; 53: 75–76.
- 183.** Sheiner NM, Sigman H, Stilman A. An unusual complication of obturator foramen arterial bypass. *J Cardiovasc Surg* 1969; 10: 324.
- 184.** Pearce WH, Ricco JB, Yao JST. Modified technique of obturator bypass in failed or infected grafts. *Ann Surg* 1983; 197: 344–347.
- 185.** Pearce WH, McCarthy WJ, Flinn WR, Yao JST. Obturator foramen bypass. In: Bergan JJ, Yao JST, eds. *Techniques in Arterial Surgery*. Orlando, FL: Saunders, 1990: 367–371.
- 186.** Rudich M, Gutierrez IZ, Gage AA. Obturator foramen bypass in the management of infected vascular prostheses. *Am J Surg* 1979; 137: 657–660.
- 187.** Blaisdell FW, DeMattei GA, Gauder PJ. Extraperitoneal thoracic aorta to femoral bypass graft as replacement for an infected aortic bifurcation prosthesis. *Am J Surg* 1961; 102: 583- 585.
- 188.** McCarthy WJ, Rubin JR, Flinn WR, Williams LR, Bergan JJ, Yao JS. Descending thoracic aorta-to-femoral artery bypass. *Arch Surg* 1986; 121: 681–688.
- 189.** McCarthy WJ, Mesh CL, McMillan WD, Flinn WR, Pearce WH, Yao JST. Descending thoracic aorta-to-femoral artery bypass: Ten years experience with a durable procedure. *J Vasc Surg* 1993; 17: 336–347.
- 190.** Ernst CB. Prevention of intestinal ischemia following abdominal aortic reconstruction. *Surgery* 1983; 96: 102–106.
- 191.** Passman MA, Farber MA, Criado E, Marston WA, Burnham SJ, Keagy BA. Descending thoracic aorta to iliofemoral artery bypass grafting: A role for primary revascularization for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 1999; 29: 249–258.
- 192.** National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved standards M7eA3. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Wayne PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1993.
- 193.** Yao L, Berman JW, Factor SM, Lowy FD. Correlation of histopathologic and bacteriologic changes with cytokine expression in an experimental murine model of bacteremic *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun* 1997; 65: 3889-3895.
- 194.** Edwards WS. Plastic arterial grefts. Charles C Thomas, Springfield, III, 1957.
- 195.** DeBakey ME, Crawford SE: Vascular prostheses. *Transplant Bull* 1957; 4: 2-4.

196. Brewster DC. Prosthetic grafts. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 559-79.
197. Brothers TE, Graham LM, Till GO. Systemic effects of prosthetic vascular graft implantation. *Surgery* 1988; 104: 375-82.
198. Vohra R, Thomson GJ, Carr HM, Sharma H. Comparison of different vascular prostheses and matrices in relation to endothelial seeding. *Br J Surg* 1991; 78: 417-20.
199. Tiwari A, Salacinski H, Seifalian AM, Hamilton G. New prostheses for use in bypass grafts with special emphasis on polyurethanes. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 191-7.
200. Cruse PJ, Foord R: The epidemiology of wound infection. A 10 year prospective study of 62939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 27.
201. Murphy GJ, Pararajasingam R, Nasim A, Dennis MJ, Sayers RD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in vascular surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 158–163.
202. Campoli-Richards DM, Brogden RN, Faulds D. Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40: 449–486.
203. Giacometti A, Cirioni O, Del Prete MS, Barchiesi F, Scalise G. Short term exposure to membrane-active antibiotics inhibits *Cryptosporidium parvum* infection in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3473–3475.
204. Bandyk DF. Infection in prosthetic vascular grafts. In: Rutherford RB, ed. *Vascular surgery*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2000: 733–751.
205. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin. United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51: 565–567.
206. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR. for the Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 1999; 340: 493–501.
207. Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi JL. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian hospital. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 2985–2988.
208. Wood MJ. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Chemother* 2000; 12 : 21–25.
209. Maki DG, Bohn MJ, Stolz SM, Kroncke GM, Acher CW, Myerowitz PD. Comparative study of cefazolin, cefamandole, and vancomycin for surgical prophylaxis

in cardiac and vascular operations. A double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1423–1434.

210. Antrum RM, Bibby SR, Ramsden CH, Kester RC: Teicoplanin: part I. An evaluation of the concentrations seen in serum and the subcutaneous fat of the relatively ischaemic limb following a single intravenous bolus. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15: 21–23.

211. Atahan E, Gul M, Ergun Y, Eroglu E. Vascular graft infection by *Staphylococcus aureus*: efficacy of cefazolin, teicoplanin and vancomycin prophylaxis protocols in a rat model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34 : 182–187.

212. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135–136.

213. Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 51–59.

214. Paladino JA. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 2413–2425.

215. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 358: 207–208.

216. Gemmell CG. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: A European inter-country comparison. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48: 47–52.

217. Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP. for the Linezolid Study Group. Susceptibility of gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: 931–940.

218. Edmiston CE (Jun), Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg* 2006; 192: 344–354.

219. Abb J. In vitro activity of linezolid, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparative evaluation by the E test and a broth microdilution method. *Diagn. Microbial Infect Dis.* 2002; 43: 319–321.

220. Atahan E, Katrancioğlu N, Öztıp Y, Tuncer E, Özer H et al. Vascular graft infection by *Staphylococcus aureus*: efficacy of linezolid, teicoplanin and vancomycin

systemic prophylaxis protocols in a rat model. *Cardiovascular Journal of Africa*. Vol. 20, No. 2, March/April 2009

221. Tarran S, Langlois NE, Dziewulski P, Szynda T. Using the inflammatory cell infiltrate to estimate the age of human burn wounds: A review and immunohistochemical study. *Med Sci Law* 2006; 46: 115–126.

222. Artuc M, Hermes B, Steckelings UM, Grutzkau A, Henz BM. Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing—active participants or innocent bystanders. *Exp Dermatol* 1999; 8: 1–16.

223. Leitch VD, Strudwick XL, Matthaei KI, Dent LA, Cowin AJ. IL-5-overexpressing mice exhibit eosinophilia and altered wound healing through mechanisms involving prolonged inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2008; 7.

224. Kılınçturgay K. Enfeksiyonlara Karşı Savunma. *Immünolojiye Giriş*, 3. Baskı. Tayf Ofset S 127-128, 1994.

225. Güç D. İnflamasyon. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998; 3: 126-4.

226. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Inflammation and Repair. In: Robbins, *Pathologic Basis of Disease*. 8 th ed. P 25-45 WB Saunders Company Philadelphia, 2000.

227. Kushener I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993; 36: 611-22.

228. Cotran RS, Briscoe DM. Endotelial cells in inflammation: *Textbook of Rheumatology*, 5 th ed. Philadelphia, WB Saunders 1996.

229. Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, *Clinical Critical Care Medicine*, Akpir K, Tuğrul S (Çeviri) *Klinik Yoğun Bakım*, 2009.

230. Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993 Jan; 12: 83-7.

231. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994 Feb; 15: 81-8.

232. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994 Feb; 15: 74-80.

233. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.

- 234.** Ellitsgaard N, Andersson AP. Changes in C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures. *International Orthopaedics* 1991; 15: 311-4.
- 235.** Covey DC, Albright JA. Clinical significance of the erythrocyte sedimentation rate in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-A : 848-53.
- 236.** Larsson S. C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res* 1992; 275: 237-42.
- 237.** Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 393: 287-93,96
- 238.** Pova P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
- 239.** Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.
- 240.** Young B, Glesson M, Cripps AW. C-reactive protein a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-24.
- 241.** Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). *Biochemical and clinical aspects*. 23 tables, 3rd rev and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000.
- 242.** Lesser HG, Gross V. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782-5.