



T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK ve REKONSTRÜKTİF
CERRAHİ ANABİLİM DALI



LOKAL ENFEKSİYONUN MİKROVASKÜLER
DAMAR ANASTOMOZLARINA ETKİSİ

Dr. Alper AKSOY
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ferit DEMİRKAN

MERSİN - 2007



**T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK ve REKONSTRÜKTİF
CERRAHİ ANABİLİM DALI**



**LOKAL ENFEKSİYONUN MİKROVASKÜLER
DAMAR ANASTOMOZLARINA ETKİSİ**

**Dr. Alper AKSOY
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ferit DEMİRKAN**

MERSİN - 2007

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında yapıcı ve bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, hekimliğini örnek aldığım değerli insan ve tez danışmanım hocam Sayın Doç. Dr. Ferit DEMİRKAN'a, araştırma görevliliğim süresince tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Emrah ARSLAN'a, Sayın Doç. Dr.Şakir ÜNAL'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yavuz BAŞTERZİ'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Alper SARI'ya, teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalıştığım ve yardımlarını esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Histopatolojik incelemeleri ve değerlendirmeleri yapan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Tuba KARABACAK'a,

Kullanılan enfeksiyon ajanını hazırlayan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Gülden ERSÖZ ve asistan arkadaşım Dr. Alper AKDAĞ'a,

İstatistiksel analizleri yürüten Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Arzu KANIK 'a, asistan arkadaşım İlter HELVACI'ya,

Çalışma azmini ve disiplinini örnek aldığım sevgili babam Mehmet AKSOY'a, sevgisinden güç aldığım annem Mesuda AKSOY'a, çok sevdiğim kardeşlerim Şule AKSOY ve Burak AKSOY'a, ihtisasım sürecince bana inanılmaz anlayış gösteren, desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Ahu GÖK AKSOY 'ya teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	11
Mikrocerrahini Tarihçesi	11
Damar duvarının yapısı ve anastomoz hattının iyileşmesi	14
Enfeksiyon ve Mikrocerrahi	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
Gruplar	17
Etik Kurul Onayı	17
Deney Hayvanları ve Deneyin Yapıldığı Ortam	17
Deney Grupları	17
Cerrahi Model	17
Enfeksiyon Ajanının Hazırlanması	22
Değerlendirme	23
Lokal Enfeksiyon Oluşumu	23
Damar patensi	23
Trombüs Yerleşimi	23
Histolojik Değerlendirme	24
İstatistiksel Değerlendirme	25
BULGULAR	26
Lokal Enfeksiyon Oluşumu	26
Damar patensi ve Trombüs Yerleşimi	27
Histolojik Değerlendirme	32
İstatistiksel Değerlendirme	39
TARTIŞMA	40
SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	58
ŞEKİLLER RESİMLER DİZİNİ	59
TABLolar DİZİNİ	62

ÖZET

Serbest flep cerrahisinde birçok yeni teknik gelişmelere rağmen erken veya geç dönemde hala anastomozlarda trombüs izlenmektedir. Lokal enfeksiyonun mikrovasküler anastomozlarda oklüzyona yol açan nedenlerden biridir. Bu çalışmamızda amacımız; lokal enfeksiyonun mikrovasküler damar anastomozunda patensine etkisini arter ve ven üzerinde incelemektir.

Çalışmada ortalama ağırlığı 200 gram olan 80 adet dişi Sprague Dawley tipi sıçan kullanıldı. 80 adet rat eşit olarak 4 gruba ayrıldı. Grup 1 (n= 20): Sham operasyon grubu, Grup 2 (n= 20) Sadece femoral arter ve ven anastomozu yapıldı. Grup 3 (n= 20):Femoral arter ve ven disseke edilip üzerlerine 2 ml Pseudomonas aeruginosa süspansiyonu (içerisinde 2 x 10⁸ organizma içermektedir) sıkıldı. Grup 4 (n= 20): Femoral arter ve ven anastomozu yapıldıktan sonra damar anastomozları ortada kalacak şekilde Pseudomonas aeruginosa süspansiyonu sıkıldı. İnsizyonlar 3/0 ipekle sütüre edildi. Anastomozlar 1 hafta sonra kontrol edildi. Doku kültürleri alındı ve trombüs oluşan damarlar longitudinal kesilerek trombüslerin lokalizasyonları belirlendi. Grup 2’de tüm anastomozlar patent olduğu izlendi. Grup 3’de bir arter ve iki vende spontan trombüs izlendi. Grup 4’de 16 arter 18 vende trombüs izlendi. Grup 3 ile Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü(p=0,000). İki arter ve bir vende mikotik anevrizma düşündürülen sakküler genişlemeler izlendi. Trombüs incelemelerinde arter ve venlerde oluşan trombüsün uzun bir segment boyunca oluştuğu ve venlerin arterlerden daha frajil olduğu izlendi.

Bu bulguların ışığında, mikrovasküler anastomozlarda lokal enfeksiyon önemli bir trombüs nedeni olduğu ve arter ve ven anastomozlarının eşit sayıda oklüzyona uğradığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Mikrocerrahi, Enfeksiyon, Trombüs

ABSTRACT

THE EFFECT OF LOCAL INFECTION ON MICROVASCULAR ANASTOMOSIS

Regardless of the technical refinements in microsurgery, free tissue transfer procedures still possess an established failure rate due to the occlusion of the anastomosis during the early and the late postoperative periods. Local infection at the anastomosis site is accepted to be one of the contributory factors in the incident of microvascular anastomosis occlusion. In the present study, we aimed to investigate the effects of local infection on the patency of microanastomoses and to analyze the existence of any difference between the arterial and venous anastomosis in this respect.

The study was designed with 80 Sprague Dawley rats, which had a mean weight of 200g. The rats were divided randomly into one of the four following groups: Group 1 (n= 20): sham operation was performed; Group 2 (n= 20): the femoral arteries and veins of the rats were transected and repaired in an end-to-end fashion; Group 3 (n= 20): the femoral vessels were dissected but not transected and a 2mL suspension of *Pseudomonas aeruginosa* (2×10^8 organisms) was applied topically over the dissected vessels; Group 4 (n= 20): the femoral arteries and veins were transected and anastomosed in a similar fashion to Group 1 but 2ml suspension of *Pseudomonas aeruginosa* was applied topically over the anastomosis. All the wounds were closed primarily with the use of 3/0 silk sutures. The groin region of all rats were re-explored one week later to check the patency of the anastomosis. Wound swab cultures were obtained and the vessels were transected longitudinally in order to observe the presence and location of thrombus formation. At the end of the first week all the anastomosis were patent at Group 2, whereas one of the arteries and the two veins were thrombosed in Group 3, and sixteen arteries and eighteen veins were thrombosed in Group 4. There were statistically significant difference between group 4 and group 3 ($p=0,000$). The formation of mycotic aneurysms were seen in one veins and two artery in Group 4. The gross examination of the thrombi within the vessel lumens revealed that multiple thrombi were formed along a long segment and the veins were more fragile than the arteries.

In conclusion, our findings suggest that presence of local infection at the microvessel anastomosis site displays a significant risk of thrombus formation and vessel occlusion same arterial and venous anastomosis .

Key words: Microsurgery, Infection, thrombosis

GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan anatomisinin ve tümör davranışlarının ayrıntılı olarak öğrenilmesi ileri evre tümörlerde de cerrahi tedavi uygulama şansını doğurmuştur¹. Yakın zaman öncesine kadar operasyon endikasyonu olmadığı kabul edilen vakalarda bile bugün mikrocerrahi rekonstrüksiyonla desteklenen agresif girişimlerle sağ kalım sağlanabilmektedir. Endüstriyel toplumunda kullanılan iş makinaları ve ulaşım araçlarının, savaşlarda kullanılan silahların hızla gelişmesi ağır ve komplike travmalara yol açmakta, bu durum mikrocerrahiye olan gereksinimi her geçen gün arttırmaktadır. Bu noktada rekonstrüktif mikrocerrahi uygulamaları, sağ kalımı arttırmada olduğu kadar hastanın yaşam konforunun korunmasında da büyük önem taşımaktadır. Bahsedilen nedenler rekonstrüktif cerrahları sürekli yeni teknikler geliştirmeye itmiştir. Bu uğraşlar flep uygulamalarında da büyük ilerlemeler kaydedilmesini sağlamıştır. Yeni tariflenen düşük donör alan morbiditeli fleplerin kullanıma girmesi ve bu rekonstrüksiyonlarda edinilen tecrübeler sonucunda serbest flep kullanımının daha güvenli hale gelmiştir^{1,2}. Teknik gelişmeler ile birlikte serbest doku aktarımlarının kompozit defeklerin rekonstrüksiyonundaki başarı oranı % 95'in üzerine ulaşmıştır.^{1,2,3,4} Serbest flepler baş-boyun, meme üst ve alt ekstremité defektlerinin rekonstrüksiyonlarında artık ilk tercih olmaktadır. Bu başarı oranları yanında hala % 3–5 arasında bir flep kayıp oranı da bulunmaktadır^{1,2,4–6}. Bu flep kayıpları erken dönem olabildiği gibi geç dönemde de ortaya çıkabilmektedir⁶.

Flep kayıp nedenleri 3 ana başlık altında toplanabilir:

- i. Teknik faktörler (disseksiyon hataları, anastomozdaki hatalar, pedikül yerleştirilmesindeki hatalar, flep yerleştirilmesindeki hatalar)
- ii. Reperfüzyonu etkileyen faktörleri (iskemi süresi, alıcı damar yetersizliği, spazm, asidoz, soğuk hipovolemi)
- iii. Hasta ile ilgili faktörler (Enfeksiyon, çevresel faktörler, soğuk ve hastanın pozisyonu, sistemik hastalıklar) ^{1–7}.

Teknik hataların engellenmesi öncelikle rekonstrükte edilecek defekt için uygun flep seçimi ile başlamaktadır¹⁻³. Yara iyileşmesi, fonksiyon, kozmetik ve düşük morbititeli flep seçimi ve deneyimli cerrahlar tarafından yapılan operasyonlarda teknik faktörlere bağlı flep kaybı çok azdır.

Deri ve kas nekrozunun boyutu önemli ölçüde iskemi zamanındaki artışlara bağlıdır⁸⁻¹¹. Serbest oksijen radikalleri, lökositler, sitokinler gibi bir çok madde reperfüzyon sonrası sistemik ve lokal doku hasarından sorumlu tutulmuştur. Reperfüzyon aşamasında bir dizi karmaşık biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda ilerleyici mikrovasküler disfonksiyon gelişir ve doku nekrozu oluşabilir. Birçok ajan (antikoagülanlar, trombolitik ilaçlar, antiinflamatuvar ilaçlar, serbest radikal temizleyiciler, vasodilatatörler, immunmodülatör ilaçlar) deneysel ve klinik olarak kullanılmasına rağmen reperfüzyon hasarını önlemek için en iyi yol iskemi süresinin kısa tutulmasıdır.

Hastaya bağlı faktörlerde en önemli olan hasta seçimidir. Uygun hastaya uygun endikasyonlarla opere edildiğinde sonuçlar daha iyi olabilmektedir. Sistemik hastalıklar (orak hücreli anemi, Burger hastalığı, kalp yetmezliği, vb), zayıf nutrisyonel durum, sigara kullanımı hastalarda komplikasyon riskini artırmaktadır.

Enfeksiyonlar da günümüzdeki gelişmiş antibiyotik tedavilerine rağmen serbest flep cerrahisindeki başarıyı etkilemektedir^{2,5,6,12-18}. Enfeksiyonun kısa dönemde parsiyel ve total flep kayıplarına yol açabildiği gibi uzun dönemde de pedikül etrafına yerleşerek flep kayıplarına sebep olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon varlığında oluşan trombus geniş ve yaygındır. Enfeksiyon sonucu oluşan trombüslere yapılan revizyonlar flep yaşama oranları arttırılamamaktadır⁷. Gerek deneysel, gerekse de klinik çalışmalarda enfeksiyonun anastomozlarda trombus oluşumunda artışa neden olduğu ve serbest flep kayıplarına neden olabildiği bildirilmiştir¹²⁻¹⁸.

Bir mikrovasküler anastomozun başarısızlığa uğraması hasta açısından replante edilen bir uzvun kaybı ya da vücudun herhangi bir bölgesinden aktarılan serbest flebin kaybı gibi ağır sonuçlar doğurabilir. Ancak ortaya çıkan kayıp sadece hastanın bireysel kaybı olarak değerlendirilmemelidir. Mikrovasküler ameliyatlar yüksek maliyetli aletler ve uzun ameliyat süreleri nedeniyle oldukça pahalı cerrahi işlemlerdir. Flep kayıplarına bağlı olarak

hastaların tekrar opere edilmeleri, yara iyileşmelerinde gecikmeler, kanser hastalarında radyoterapi ve kemoterapilerin de gecikmesine yol açmaktadır. Bütün bunlar göz önüne alındığında, mikrocerrahi anastomoz başarısızlığı durumundaki zararın büyüklüğü gözler önüne serilmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız önemli ve geri döndürülmesi zor bir flep kaybı nedeni olan enfeksiyonun mikrocerrahi arter ve ven anastomozları ne kadar etkilendiğini araştırmak ve bu konuda ne gibi önlemler alınmasını gerektiğini bir deneysel model üzerinde incelemektir.

GENEL BİLGİLER

Mikrocerrahinin Tarihçesi

Vasküler cerrahi tarihin eski dönemlerinden beri pek çok bilim adamının üzerinde çalıştığı bir alandır. Efesli Ruphus ve Galen'in daha 1. yüzyılda damarları bağlayarak kanamaları durdurdukları bilinmektedir^{19,20}. Damar üzerinde yapılan girişimlere ait en eski belgeler 1564 yılına aittir. Ambroise Pare'nin kanamayı durdurmak amacıyla yaptığı ligasyon uygulamalarını içerir. Alexis Carrel'in Claude Guthrie ile birlikte yaptığı çalışmalar vasküler anastomoz ve organ nakli sahalarında çığır açmıştır^{21,22}. Carrel çalışmalarına Pare'nin tekniğinden yola çıkarak başlamıştır. Carrel kullanılan magnezyum tüplere karşı ileri derecede yabancı cisim reaksiyonu oluştuğunu ve bu durumun tromboz riskini arttırdığını belirtmiştir. Bu durumun önüne geçmek amacıyla başlangıçta farklı stentler deneyen Carrel daha sonra stent kullanımı yerine 0, 120 ve 240 derecelere konulan üç askı dikişini kullanmış ve kendine ait triangulasyon tekniğini tarif etmiştir. Bu işlem için Carrel kendi üretimi olan ağız lastik kılıf ile kaplı damar klempleri, pamuk ipliği ve ince iğnelere dikiş materyalleri kullanmıştır. 1908 yılında Carell ve CC Guthrie hayvan modelinde ilk başarılı alt ekstremite replantasyonunu gerçekleştirmişler, bu çalışmadan yola çıkarak transplantasyon cerrahisi ve immunolojisi ile ilgili ilk fikirleri öne sürmüşlerdir. Carell damar anastomozu ve organ nakli ile ilgili bu çalışmalarıyla 1912 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştır.

Mikrovasküler cerrahinin gelişiminde dönüm noktası 1961 yılında operasyon mikroskopunun Jacobson ve Suarez tarafından damar anastomozunda kullanılmasıdır²³. Çalışmacılar 1,5 mm ye inen çaplardaki tavşan damarlarında 7/0 ipek dikiş ile % 100 anastomoz başarıları elde etmişlerdir. Mikrovasküler anastomoz terimi ilk defa Jacobson tarafından kullanılmıştır. 1962 yılında Malt ve McKhan, 1963 yılında Chen ve Chien ilk başarılı ön kol replantasyonu olgularını yayınlamışlardır²⁴. 1964 yılında Nakayama, 1965 yılında Jurkiewicz ve Saldenberg serbest jejunum flebi ile özofagus onarımı olgularını bildirmişlerdir. Bunlar tarihteki ilk başarılı serbest flep uygulamaları olarak kabul edilir²⁵. 1963 yılında Kleinert ve Kasdan subtotal ampute bir başparmakta revaskülarizasyon olgularını yayınlamışlardır. 1964 yılında Buncke tavşan kulağında 1 mm çaplı damar anastomozu yaparak

replantasyonlar gerçekleştirmiştir. Buncke aynı zamanda mikrovasküler anastomozda nylon dikiş kullanan ilk çalışmacı olmuştur²⁶.

Susumi ve Tamai 1965 yılında ilk başarılı parmak replantasyonu olgularını yayınlamışlardır²⁷. İlk mikrocerrahi sempozyumunu 1968'de Yaşargil ve Donaghy düzenlediler. Bu sempozyumu da daha sonra Microvascular Surgery: Report of the First Congress, October 6–7, 1966 adı altında yayınladılar. Bu yayında mikrovasküler cerrahiye beş temel başlık altında topladılar: 1. İpek, nylon, metalik malzemeler kullanılan sutür teknikleri, 2. Yapışkan maddeler kullanılması, 3. Mikrostopler kullanılması 4. Laser kullanılması 5. Elektrokoaptasyon²⁸. 1970 yılında Tamai ve arkadaşları köpekte ilk nöromuskuler transplantasyonu gerçekleştirdiler. Transplante edilen kasının 1 yıllık izlemlerinde normal fonksiyon gösterdiğini izlediler. Bu çalışma mikrocerrahi tarihinde en önemli olaylardan biri olmuş ve 4 yıl sonra klinik olarak kas transferi gerçekleştirilmiştir. 1970'li yılların sonunda Latistimus dorsi kas deri flebi, dorsalis pedis, alt abdominal fleplerinin tanımlanması büyük defeklerin rekonstrüksiyonunda kolaylıklar sağlamış²⁹. Taylor'un derinin, kemiklerin ve diğer dokuların kan akımlarının incelediği çalışmalar sonucunda anjiozom konseptini ortaya atması ve birçok bölgenin vasküler haritasını çıkarması gerek flep dizaynında gerekse donör alanların planlanmasında mikrocerrahide bir çığır açmıştır³⁰⁻³². 1980 yılında Pennington ve Pelly, transvers rektus abdominis kas-deri flebi (TRAM) üzerindeki başarılı deneyimlerinden sonra bu flep geniş defeklerin kapatılmasında birinci sırada kullanılabilir hale gelmiştir³³. Rekonstrüktif mikrocerrahide çok önemli bir aşama 1982 Song'un tanımladığı radial önkol flebidir. Literatüre 'Chinese Flap - Çin Flebi' olarak da geçen bu flep, uzun pedikülü ve duysal innervasyona sahip olması nedeni ile dünya çapında çok kabul gören bir flep haline gelmiştir ve hala kullanılmaktadır³⁴. 1989 yılında Hidalgo, uzun kemik rekonstrüksiyonunda kullanılan serbest fibula flebini yaptığı çoklu osteotomiler ile mandibula rekonstrüksiyonun da kullanmış ve bu tarihten itibaren fibula serbest flebi mandibula rekonstrüksiyonunda ilk sırada yer almıştır³⁵. 1990'lı yıllarla birlikte serbest flep cerrahisi artık ilk tedavi seçeneği durumuna gelmiştir. Cerrahi aletlerde gelişme ile birlikte cerrahi teknikteki gelişmeler de serbest flep yaşam oranlarını arttırmıştır. Bu yıllarda mikrocerrahi anastomozların daha hızlı yapılması ve serbest flep iskemi zamanını daha da kısaltmak için damar lümenleri birleştirici mikroklipler geliştirilmiş ve özellikle

ven anastomozunda kullanılmaya başlanmıştır. Artık deneyimli ellerde flep yaşam oranları % 95 ile % 99 seviyelerine çıkmıştır³⁶.

Serbest fleplerin ve replantasyonların erken dönemde iyi takip edilmesi ile ortaya çıkan iskemik sorunların zamanında tespit edilip çözülmesi, flep yaşam oranını artırmıştır. Kind, yaptığı bir çalışmada implante edilebilir Doppler kullanarak erken takip ve revizyonlar sayesinde sorunlu fleplerde flep yaşam oranını % 50'den % 98'e çıktığını gözlemlemiştir^{37,38}.

Rekonstrüktif mikrocerrahi optimal bir fonksiyon sağlamakla birlikte estetik olarak da iyi bir sonuç ve donör alanda minimal bir morbiditeyi amaçlar. Bunun için daha ince fleplere ihtiyaç duyulmaktaydı. 1970'ler ve 1980'li yıllarda kas-deri fleplerinin popüler olmasının sebebi cilde giden vasküler perforatörün kas içinde disseksiyonunun güvenli olmadığı ve bu disseksiyonun deriye zarar vereceği görüşü idi. 1989 yılının sonlarında Koshima ve Soeda derin inferior epigastrik arter perforatör flebini (DİEP) tanımlamış ve ilerleyen yıllarda baş boyun, meme, ekstremiteler rekonstrüksiyonlarında başarı ile kullanmışlardır. Bu perforatör flebin doğuşu yeni bir geleceğin başlangıcı olmuştur. Deri ve derialtı dokusunun kendisi besleyen perforatör ile ana vasküler yapı üzerinden disseke edilebilmesi flep pedikül uzunluğunu arttırmış, flebe kas dahil olmadığı için minimal donör alan morbiditesi ve daha iyi şekil verilebilir bir flep ortaya çıkarmıştır^{39,40}.

DİEP flep popülaritesinin artması ile birlikte başka bir perforatör flep de popüler olmaya başlamıştır. Antero lateral uyluk perforatör flebi (ALU) çok geniş serilerde başarı ile her türlü yumuşak doku rekonstrüksiyonunda kullanılmış ve mikrocerrahların ilk tercih ettiği flepler arasına girmiştir⁴¹.

Dünya çapındaki el, karın ön duvar ve larinks transplantasyonlarındaki başarılarının artması, kompozit doku transplantasyonunun rekonstrüktif mikrocerrahinin en önemli araştırma ve klinik uygulama alanı olmuştur⁴². İlerleyen immunsupressif tedavilerin uygulanması ile bugün ilk yüz nakli gerçekleşmiştir. Kompozit doku transplantasyonu çeşitli sorunları barındırsa da (etik, psikolojik vb) yüz naklinin başarılması bize yeni bir geleceğin kapılarını açmıştır⁵².

Damar duvarının yapısı ve anastomoz hattının iyileşmesi

Normal damar yapısı temel olarak intima, media ve adventisya olmak üzere 3 ana katmandan oluşur. İntima tek katlı yassı endotel hücrelerinden oluşur ve tüm damar boyunca uzanır. İntimal yüzey, kan ve doku arasındaki alış-veriş sağlayacak geçiş noktalarına sahiptir. Endotel tabakası aynı zamanda damar duvarının diğer katmanları ile kan arasında bir bariyer görevi de üstlenir. İntimanın altında ince bir subendotelyal tabaka yer alır. Subendotelyal tabaka ile media arasında da damarın elastik yapısını sağlayan internal elastik lamina bulunur. Media tabakasında ise çepeçevre düz kas hücreleri yer alır. Adventisya, fibroelastik konnektif dokudan oluşur ve içinde media'ya ulaşan vaza vazorumu, sinirler ve lenfatikleri barındırır. Endotel bütünlüğünün bozulmasıyla kan akımındaki trombositler derin tabakalardaki kollajen ile temas ederek agregasyona uğrarlar⁴³. Uygun bir anastomoz neticesinde bazal membran ve internal elastik laminanın devamlılığının sağlanması ile trombositlerin derin yapılarla olan teması azaltılır, bu şekilde trombositler anastomoz hattı üzerinde sadece ince bir örtü oluştururlar. Bu ince örtü eğer belirgin bir staz yada media ekspozisyonu yoksa çok az miktarda fibrin ve eritrosit içerir. İnternal elastik tabaka venlerde belirgin olmadığı için oluşan örtü arterlere oranla daha kalındır ve lümenin tıkanma eğilimi daha fazladır. Trombosit birikimi ilk 4–6 saat boyunca devam eder ve daha sonra trombosit sayısı azalmaya başlar. 3–7. günlerde trombositler belirgin olarak azalır ve duvar yapısında görülemezler. Yine bu dönemde fibrinoliz belirgin olarak gözlenir. Nötrofiller onarımı takip eden saatlerde anastomoz bölgesinde çoğalmaya başlarlar ve 3. günden sonra yerlerini makrofajlara bırakırlar. Makrofajlar 3–7.günler arasında belirgin olarak gözlenirler ve daha sonra giderek sayıca azalır. 5. günde anastomoz hattı trombosit, fibrin ve lökositlerden oluşan psödointima ile kaplıdır. 3. günden sonra endotelizasyon belirgin hale gelir. Endotelizasyon psödointima tabakasının altında ilerler ve 14. günde tamamlanır. Bu dönemde fibrin ve trombüs artıklarının tamamına yakını uzaklaştırılmıştır. Başlangıçta endotel tabakası düzensiz yapıda olup, 8. haftada remodelasyonunu tamamlayarak düz hale gelir.

İyi yapılmış mikrocerrahi anastomozda trombus gelişmesi olasılığı çok azdır⁴⁴. Endotel iyileşmesi tamamlana kadar kullanılan antikoagulan ilaçlar sayesinde trombus oluşumu baskılanabilmektedir. Endotel bütünlüğündeki

bozulma dışında trombozu artıran nedenler de ortamda mevcut ise daha fazla trombus oluşabilmekte ve bunun da antikoagülanlarla önlenmesi mümkün olamamaktadır.

Enfeksiyon ve Mikrocerrahi

Mikrovasküler anastomozun başarısını olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri enfeksiyondur. Mikrovasküler cerrahinin uygulandığı baş boyun ve travma sonrası alt ekstremitelere rekonstrüksiyonlarında yara kontaminasyonu sık görülür. Postoperatif dönemde gelişebilecek enfeksiyon anastomozun başarısını olumsuz şekilde etkiler¹⁻⁷. Bu olumsuz faktörler cerrahi debridman yapılarak ve antibiyotik kullanılarak önlenmeye çalışılsa da enfeksiyon görülebilmektedir⁷. Enfeksiyon şüphesi olan defektlerde doku kültürü, uygun debridman ve antibiyotik tedavisinden sonra serbest flep cerrahisi daha güvenli olmaktadır. Bir yaralanma sonucu oluşan doku defektinde serbest flep ile rekonstrüksiyonun ne zaman yapılacağı tartışmalı bir konudur¹⁻¹⁰. Godina'nın yayınladığı geniş serilerde gecikmiş onarım (3-90 gün) yapılan fleplere oranla erken dönemde (72 saat içinde) yapılan fleplerde daha az enfeksiyon ve daha yüksek flep yaşayabilirliği tespit edilmiştir⁴⁵. Daha geç (3-12.6 yıl) onarım yapılan grupta ise geç onarım(3-90 gün) yapılan gruba göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Godina'ya göre eğer aşırı bir kontaminasyon yoksa akut defeklere ilk 72 saat içerisinde serbest flep cerrahisi yapılmalıdır. Üst ekstremitelerde yapılan 133 adet serbest flep serisinde ilk 6-21 gün içerisinde yapılan flepler ile ilk 24 saat içerisinde yapılan arasında flep yaşamı oranlarında bir fark görülmemiştir⁴. 21 günden sonra yapılan serbest fleplerde enfeksiyon ve komplikasyon oranlarının arttığı görülmüştür. Baş boyun defeklerinin rekonstrüksiyonunda serbest flepler sık kullanılmaktadır. Nakatsuka ve arkadaşlarının 2372 adet flep serisiyle yaptığı çalışmada flep kayıplarına neden olan etkenler arasında enfeksiyon 3. sırada yer almaktadır². Parsiyel nekrozlarda ise yanlış flep elevasyonun ardından ikinci sırada yer almaktadır. Bu büyük seriler enfeksiyonun serbest flep cerrahisinde ciddi problemlere yol açabildiğini göstermiştir.¹⁻⁷ Enfeksiyona bağlı flep kayıplarında mikrovasküler anastomozlarda oluşan trombüslerin revizyonlarında başarı şansı da çok düşük bulunmuştur^{6,7}. Santanelli ve arkadaşlarının enfeksiyona bağlı trombüs gelişen bir vakada 3 kez anastomoz revizyonu yapmalarına, güçlü bir antibiyoterapi ve

antikoagülan ilaçlar verilmesine rağmen hastada revizyondan 12 saat sonra tekrar trombüs gelişmiştir⁶. Trombüs oluşan damarlarda yapılan histolojik incelemede; Intraluminal tromboz ve şiddetli bir enflamasyon izlenmiştir. Damar duvarlarında yoğun bir lökosit infiltrasyonu, mikroabseler ve damar duvarının elastik tabakasında noktasal nekrozlar gözlenmiştir. Serbest flep cerrahisinde vasküler komplikasyonlar ilk 48 saat içerisinde olmaktadır. Yedinci günden sonra endotel iyileşmesinin tamamlanması ve revaskülerizasyonun oluşması sonucu flep kayıpları enderdir⁴⁵. Enfeksiyona bağlı flep kayıpları erken dönemde damarlarda trombüs şeklinde olsa da uzun dönemde enfeksiyon anevrizmalara ve anastomoz hattında rüptürlere yol açabilmektedir^{46,47}. Mikrocerrahide anevrizmaya bağlı komplikasyon görülme oranı çok azdır. Acland ve Harashinan'ın anevrizmaya bağlı flep kayıpları ile ilgili yayınları bulunmaktadır⁴⁷. Bu anevrizmaların nedeninin anastomoz tekniği ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Bodin ve arkadaşlarının yaptığı 100 adet radial önkol serbest flep serilerinde bir hastada operasyondan 3 hafta sonra donor arterde masif bir kanama görülmüştür⁴⁶. Kanama sebebinin aneorobik bir enfeksiyonun damar duvarında yaptığı erozyon olduğu izlenmiştir. Kalainov ve arkadaşları transfer edildikten sonra anastomoz hattından oluşan anevrizma rüptürüne bağlı flep kayıpları gözlenmiştir. Anastomoz hattından alınan kültürde üreyen organizmanın, hastanın daha önceki yara kültüründen üreyen organizma ile aynı olduğu görülmüştür. Klinik olarak ortaya konulan bu problemlerin incelenmesi ve tedavi yöntemlerini tartışa bilmek için lokal enfeksiyonun mikrovasküler anastomozlara etkisini bir deney modeli üzerinde araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

GRUPLAR

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (11.10.2006 tarih, 12/3 sayılı onay belgesi) ME.Ü.T.F.H. Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

Deney Hayvanları ve Deneyin Yapıldığı Ortam

Bu deneysel çalışmanın tüm aşamaları Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma süresince 80 adet, 200–250 gram ağırlığında dişi Sprague Dawley tipi sıçan kullanıldı. Anestezi için Ketamine (Ketalar®, Pfizer Warner Lambert, Türkiye) 50 mg/kg dozunda intraperitoneal kullanıldı. Sıçanların sol femoral arter ve venine mikroskop altında tek sütürlerle ile standart mikrocerrahi anastomoz tek cerrah tarafından yapıldı. Lokal enfeksiyon oluşturmak için Mersin Üniversitesi Mikrobiyoloji AD tarafından hazırlanan Pseudomonas Aeruginosa süspansiyonu kullanıldı. Çalışma süresince sıçanlar sabit oda sıcaklığında , sınırsız su ve standart laboratuvar yemi sağlanarak bakıldı.

Deney Grupları

80 adet sıçan eşit olarak 4 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=20): Sham grubu

Grup 2 (n=20): Sadece femoral arter ve ven anastomozu yapıldı.

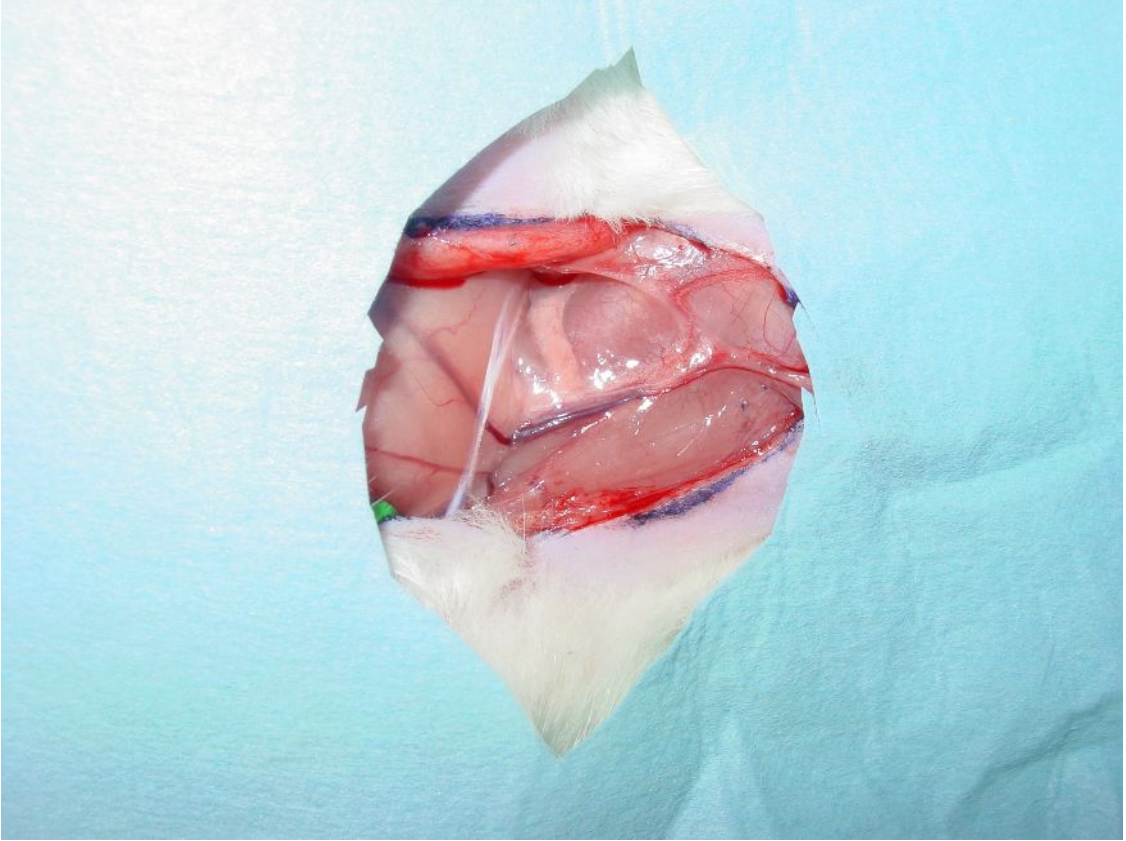
Grup 3 (n=20):Femoral arter ve ven disseke edilip üzerlerine 2 ml Pseudomonas aeruginosa süspansiyonu(2×10^8 organizma) sıkıldı.

Grup 4 (n=20): Femoral arter ve ven anastomozu yapıldıktan sonra damar anastomozları ortada kalacak şekilde aynı Pseudomonas aeruginosa süspansiyonu 2ml sıkıldı.

Cerrahi Model

Sıçanlarda 50 mg/kg intraperitoneal Ketamin ile anestezi sağlandıktan sonra sol inguinal bölgeleri tıraş edildi.

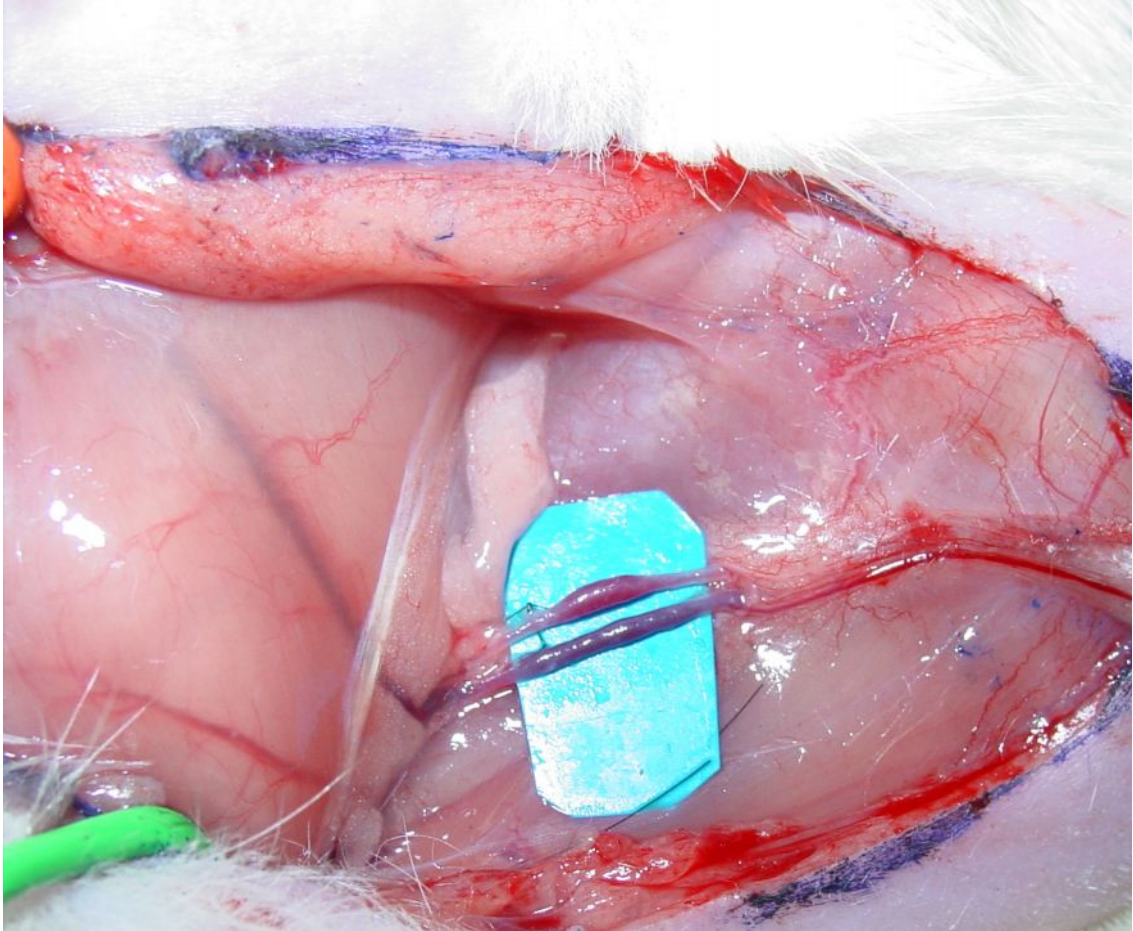
Grup1 (Sham grubu n=20): Sol oblik inguinal insizyon ile girilerek inguinal yağ paketi laterale devrilip damar sinir paketine ulaşıldı(Resim 1). Mikroskop altında femoral damarların inguinal ligamana en yakın posterior dalı (Murphy Dalı) bağlanarak femoral arter ve ven tamamen eleve edildi Herhangi bir işlem yapılmadan cilt 3/0 ipek ile suture edildi.



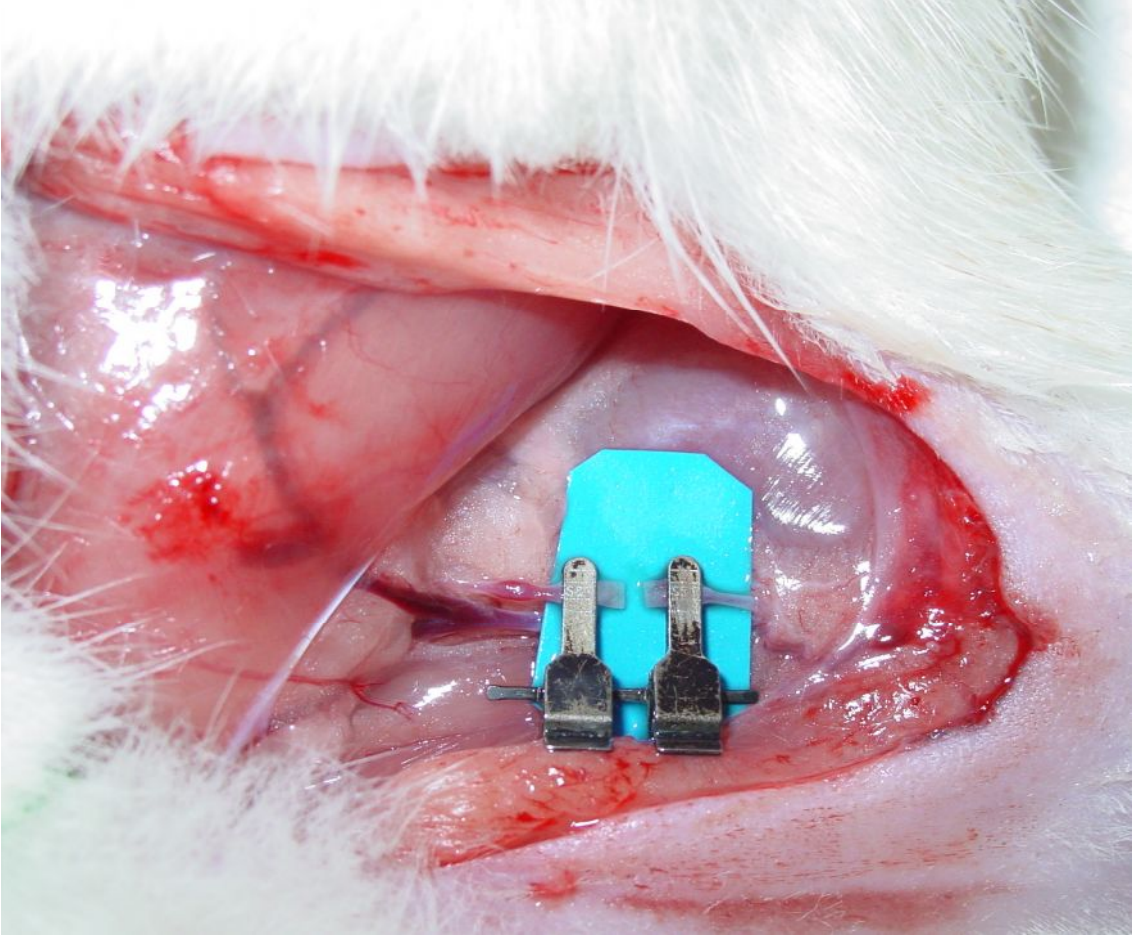
Resim 1: Sol oblik insizyonla girilerek damar sinir paketine ulaşılması.

Grup 2 (Damar anastomozu grubu n=20): Sol oblik inguinal insizyon ile girilerek inguinal yağ paketi laterale devrilip damar sinir paketine ulaşıldı. Mikroskop altında femoral damarların inguinal ligamana en yakın posterior dalı (Murphy Dalı) bağlanarak femoral arter ve ven tamamen eleve edildi. Femoral arter ve ven disseke edilip adventisyal dokular temizlendikten sonra yaklaşıtrıcı damar klempsi yerleştirildi ve damar mikro makasla kesilererek proksimal ve distal damar güdükleri anastomoza hazırlandı(Resim 2, Resim 3). Dikiş işlemi için 75 mikron, iğne çapı 3mm olan 10/0 monofilament kullanıldı(Ethicon, İngiltere).

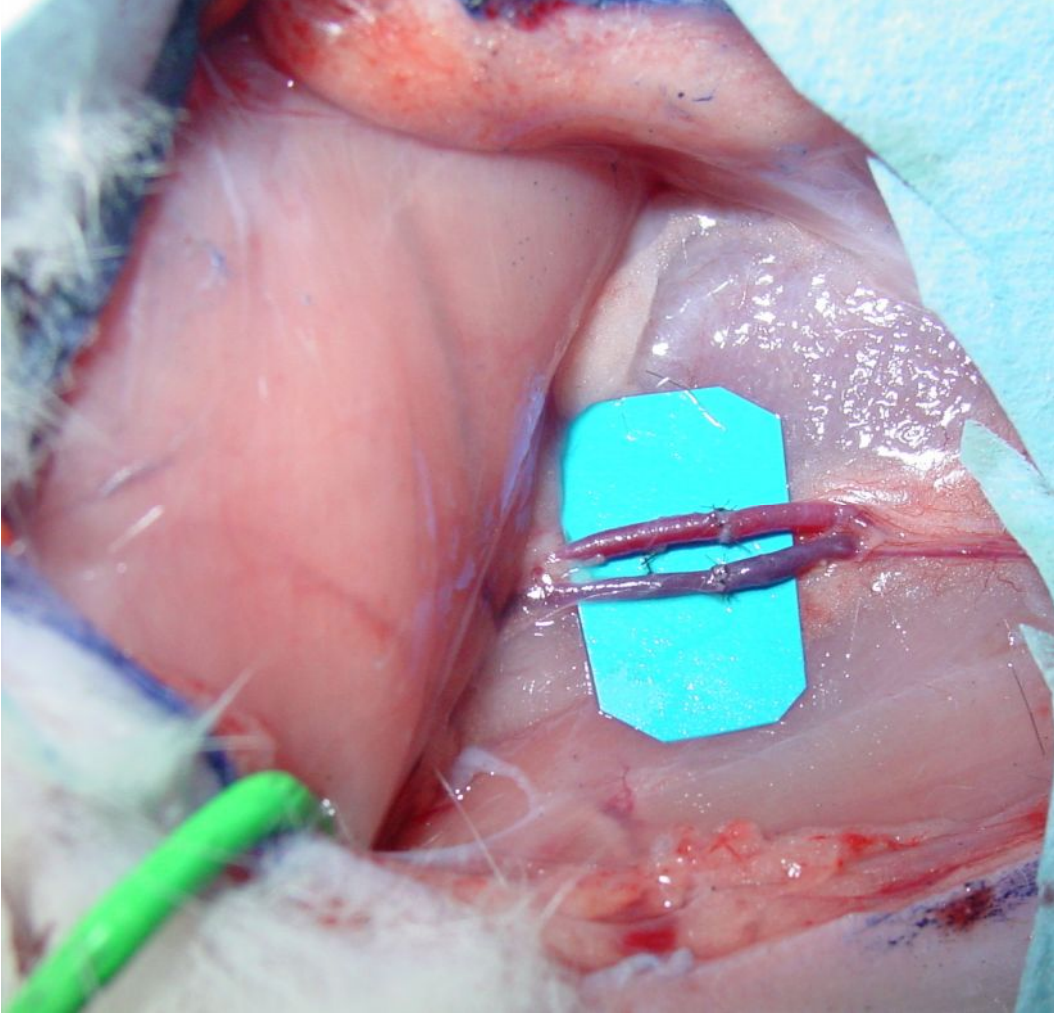
Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit sutureleri konuldu. Bu iki suture arasına eşit aralıklarla üç adet daha suture konulduktan sonra arka yüze geçildi. Arka yüze konulan üç adet suture, toplam sekiz suture ile anastomoz tamamlandı sonra damar klempleri açıldı (Resim 4). Tüm anastomozlar yapıldıktan yarım saat sonra anastomoz distalinde mikro penset ile sağma (milking) testi yapıldı. Anastomozlar çalışıyorsa cilt 3/0 ipekle suture edildi.



Resim 2: Femoral arter ve ven disseke edilip adventisyal dokular temizlendikten sonraki görünüm.



Resim 3: Yaklaştrıcı damar klempi yerleştirilip mikro makasla kesilererek anastomoza hazır hale getirilen femoral arter.



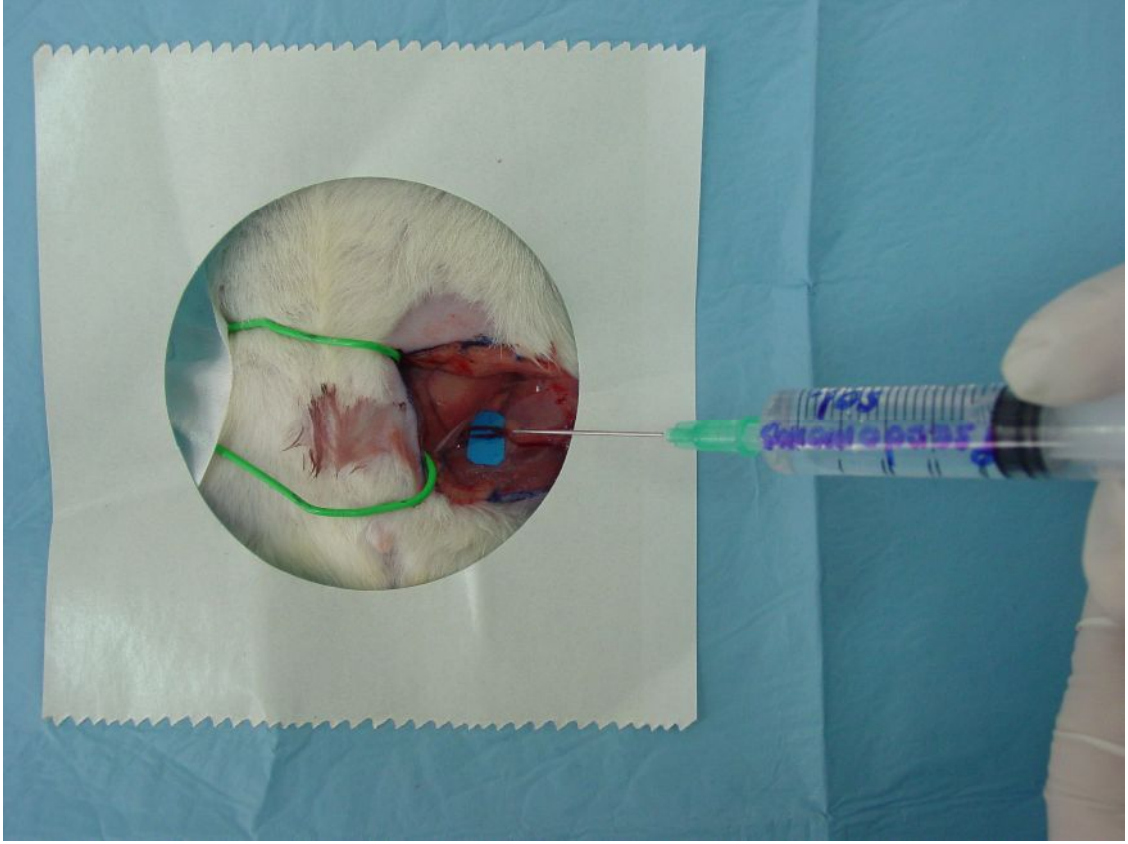
Resim 4: Anastomoz yapılmış femoral arter ve ven.

Grup 3 (Lokal enfeksiyon grubu n=20): Sol oblik inguinal insizyon ile girilerek inguinal yağ paketi laterale devrilip damar sinir paketine ulaşıldı. Mikroskop altında femoral damarların inguinal ligamana en yakın posterior dalı (Murphy Dalı) bağlanarak femoral arter ve ven tamamen eleve edildi. Femoral arter ve venin üzerine Psödomonas aeruginosa süspansiyonu sıkıldı. Cilt 3/0 ipekle suture edildi.

Grup 4 (Lokal enfeksiyon ve damar anastomoz grubu n=20): Sol oblik inguinal insizyon ile girilerek inguinal yağ paketi laterale devrilip damar sinir paketine ulaşıldı. Mikroskop altında femoral damarların inguinal ligamana en yakın posterior dalı (Murphy Dalı) bağlanarak femoral arter ve ven tamamen eleve edildi. Femoral arter ve ven disseke edilip adventisyal dokular temizlendikten sonra yaklaşıtrıcı damar klempsi yerleştirildi ve damar mikro makasla kesilerek proksimal ve distal damar güdükleri anastomoza

hazırlandı. Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit sutureleri konuldu. Bu iki suture arasında eşit aralıklarla üç adet daha suture konulduktan sonra arka yüze geçildi. Arka yüze konulan üç adet suture, toplam sekiz suture ile anastomoz tamamlandı sonra damar klempleri açıldı.

Femoral arter ve ven anastomozları yapıldıktan yarım saat sonra anastomoz hattının distali mikro penset ile sağma(milking) testi ile değerlendirilerek kontrol edildi. Anastomozlar çalışıyorsa anastomoz hattının üzerine *Pseudomonas aeruginosa* süspansiyonu sıkıldı(Resim 5). Cilt 3/0 ipekle suture edildi.



Resim 5: Anestomoz hattının üzerine pseudomonas solüsyonu sıkılması.

Enfeksiyon Ajanın Hazırlanması:

Pseudomonas Aeruginosa suşu Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Mililitresinde 1×10^8 hücre barındıran solüsyon McFarland standart tüp metodu ile hazırlanmıştır⁴⁸. Hazırlanan solüsyonun sıçanlarda lokal enfeksiyon oluşturup oluşturulmadığı daha önce 5 sıçan üzerinde denendi. 5 adet sıçanın sol inguinal bölgelerinde yapılan insizyondan hazırlanan solüsyonlar (2ml içerisinde 2×10^8 pseudomas

bulunan) damar sinir paketinin üzerine sıkıldı. İnsizyon hatları suture edildi. 1 hafta sonra insizyon hatları kontrol edilerek derin dokulardan doku kültürü alındı. Gram dokuda 10^5 koloniden fazla üreme enfeksiyon olarak kabul edildi. Alınan 5 doku kültüründe de üreme oldu.

DEĞERLENDİRME

Lokal Enfeksiyon Oluşumu

Bütün gruplarda 7. günde insizyon hatlarına inspeksiyon yapıldı. Ayrıca femoral damar pakesi etrafından doku kültürleri alındı. Alınan doku örneklerinden yapılan kültürlerde gram dokuda 10^5 koloniden fazla üreme enfeksiyon olarak kabul edildi.

Damar patensi

Bütün gruplarda sıçanlar 7. gün mikroskop altında değerlendirildi. Trombüs oluşan damarlar kaydedildi. Trombüs oluşan damarlarda kan akımı olup olmadığını tespit için, arterler anastomoz hattının yaklaşık 1 cm distalinden kesilerek anastomoz hattından kan akışı olup olmadığına bakıldı. Aynı işlem venlerde anastomoz hattının proksimalinden yapılan bir kesi ile gerçekleştirildi. Oluşan trombüse ve orjinine zarar vermemek için sağma (milking) testi yapılmadı.

Trombüs Yerleşimi

Doku örnekleme damar patensi kontrol edildikten sonra anastomoz hattının 1 cm proksimal ve distalinden mikro makasla kesilerek alındı. Tromboz oluşan damar örnekleri mikroskop altında boydan boya kesilerek trombüsün durumuna, hangi bölgede veya bölgelerde oluştuğuna (anastomoz hattı, anastomoz hattı proksimali, anastomoz hattı distali)ve damar duvarına yapıştığı yerlere ve yapışma sayısına bakıldı(Resim 6). Bulgular haritalandı.



Resim 6: Tromboz oluşan damar rnekleinin boydan boya kesilerek incelenmesi.

Histolojik Değerlendirme:

Alınan rnekleler % 10 formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklara gmld. Bu bloklardan hazırlanan kesitler hematoxilen-eosin ile boyanarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Anastomoz açıklık oranları iki bağımsız gruba ait oranların arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin yapılan Z-testi değerlendirildi. Trombüslerin anastomoz hattına göre dağılımları ve damar duvarına yapışma yerine göre istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ki-kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Lokal Enfeksiyon Oluşumu

İnspeksiyonda Grup 1 ve Grup 2’de herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Grup 3 ve Grup 4’de bazı sütür hatlarında açılma ve bazı sıçanların insizyon hatlarından püy geldiği görüldü(Resim 7). Grup 1 ve Grup 2 ‘de doku kültüründe üreme olmadı. Grup 3’de ise 4 sıçanda alınan kültürde üreme olmadı. Grup 4’te ise 2 sıçanda üreme olmadı(Tablo 1). Her iki grupta diğer sıçanlarda *Pseudomonas Aeruginosa* anastomoz hattı çevresinde üredi. Üreme olmayan sıçanlarda yer yer enflamasyon ve çevre dokularda fibrozis görülse de sıçanlar deney dışı bırakıldı.



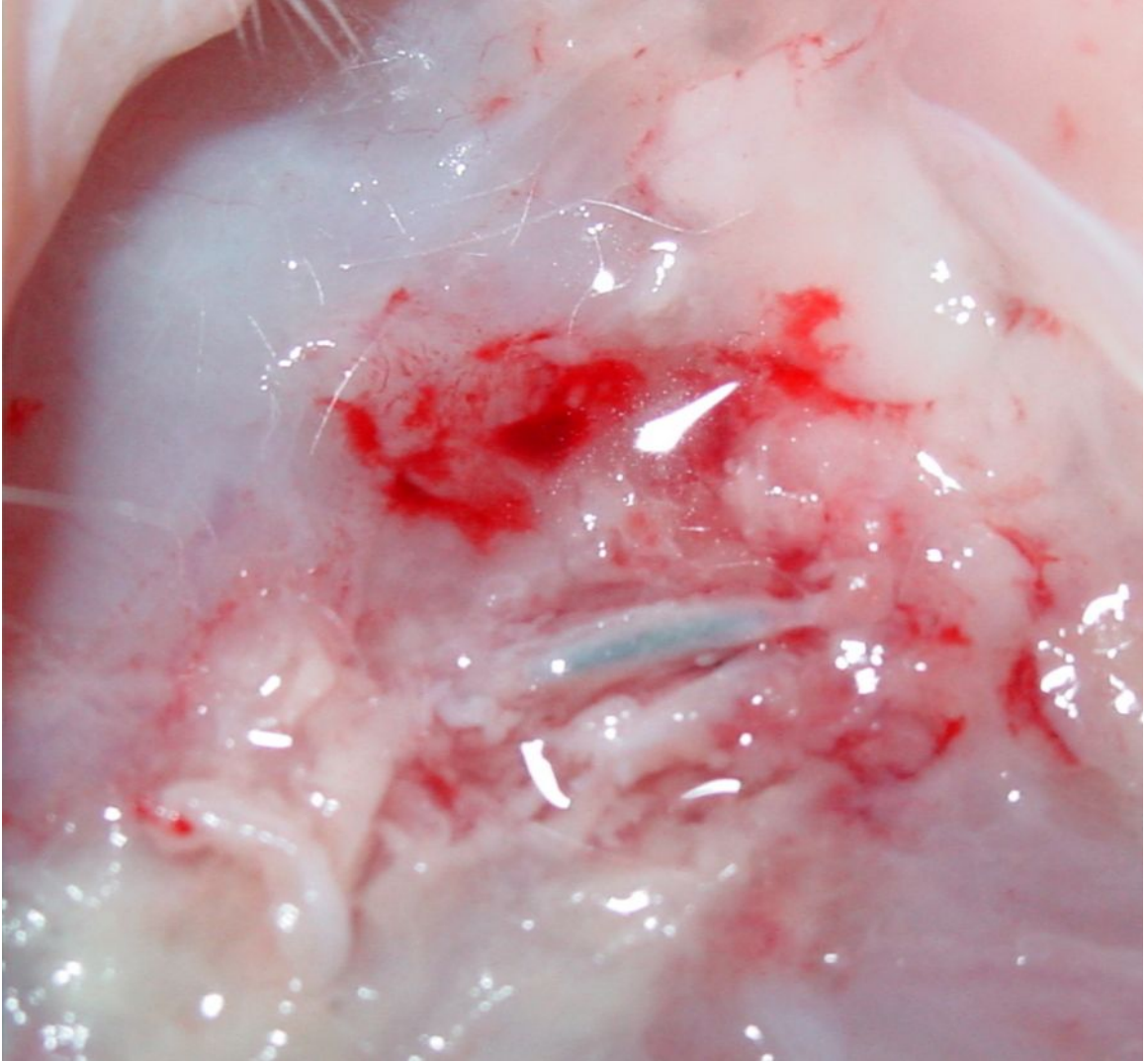
Resim 7: Sütür hatlarında açılma insizyon hatlarından püy mevcut.

Tablo 1:Kültür Sonuçları

Gruplar	Üreme var	Üreme yok
Grup 1	0	20
Grup 2	0	20
Grup 3	16	4
Grup 4	18	2

Damar Patensi ve Trombüs Oluşumu

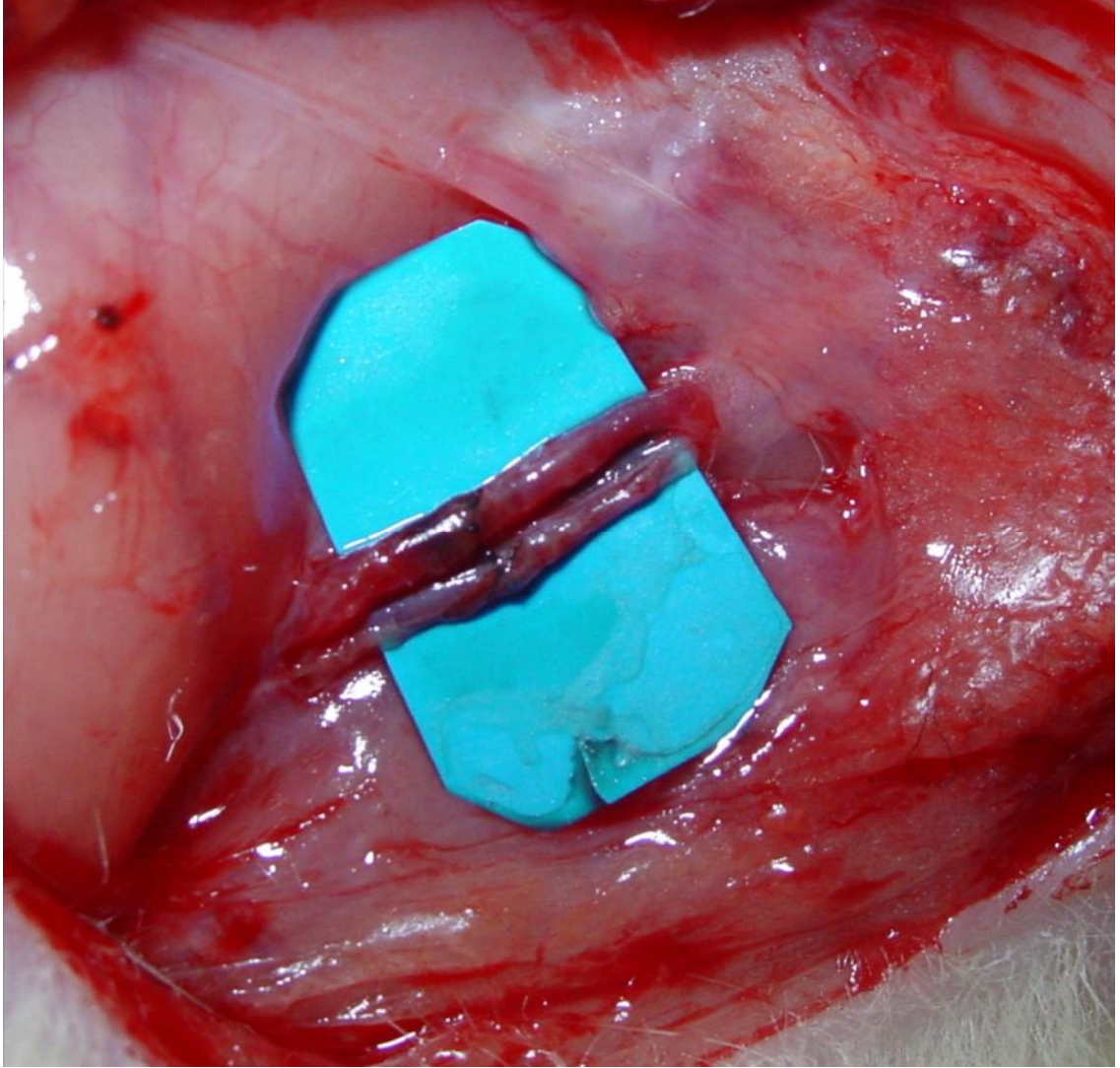
Grup 1'de femoral arter ve vende trombüs gözlenmedi. Grup 2'de herhangi bir trombüs izlenmedi. Hem ven hemde arterde anastomozların açıklığı 7. günde mevcut idi. Grup 3'de enfekte olan 16 sıçan içinde 1 adet arter ve 2 adet vende trombüs görüldü (Resim 8). Diğer enfekte olan sıçanların damarlarına trombüs izlenmedi. Grup 4'te ise 16 adet arterde trombüs izlendi. Venlerde ise 18 adet trombüs izlendi(Tablo 2)(Resim 9–11). Trombüslerin rekanalize olmadığı görüldü. Grup 3 ve Grup 4'te trombüs oluşan arter ve venler uzunlamasına mikro makasla kesilerek yapılan trombüs formasyonu incelemeleri tablo 3'de özetlenmiştir.



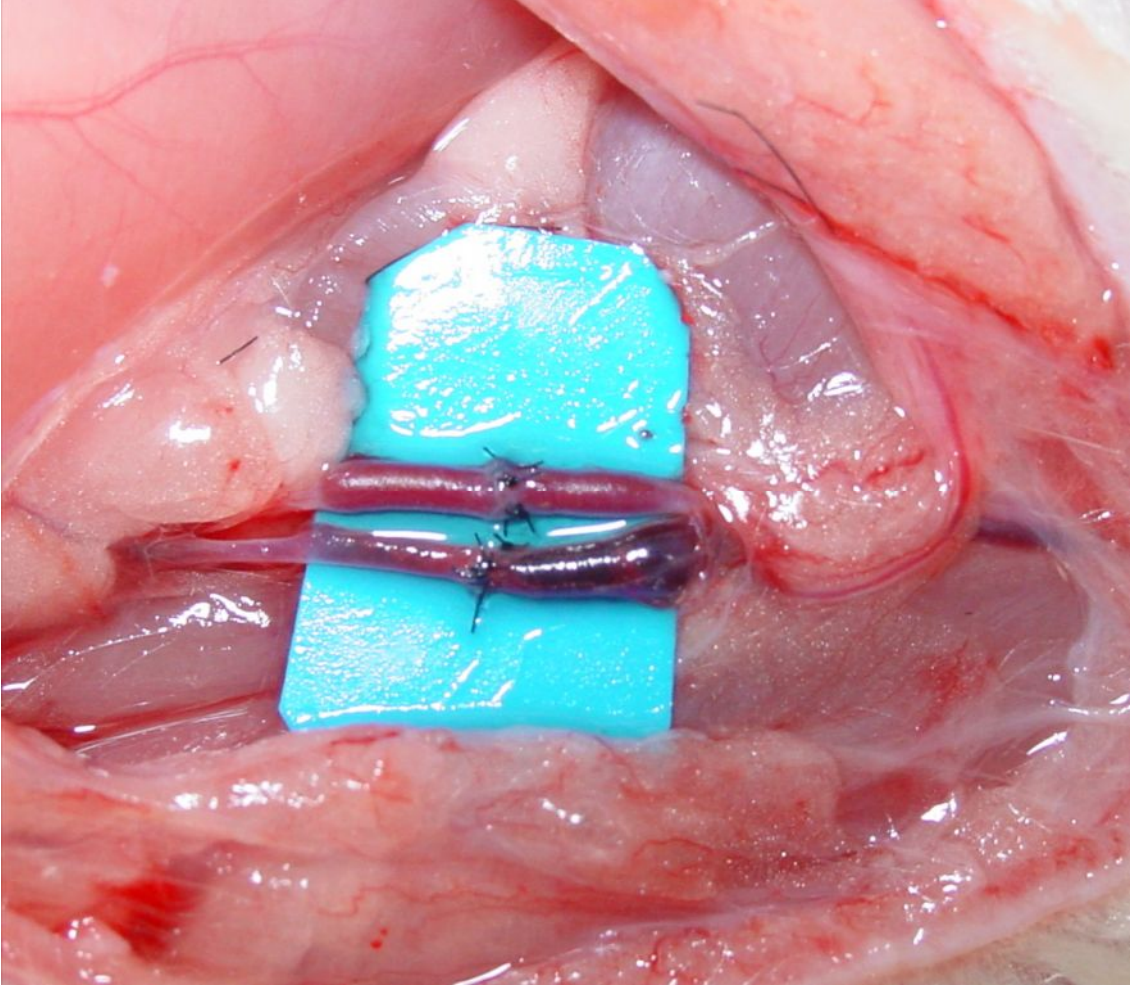
Resim 8: Grup 3'de femoral arterde spontan trombüs

Tablo 2: Tromboze arter ve ven dağılımı

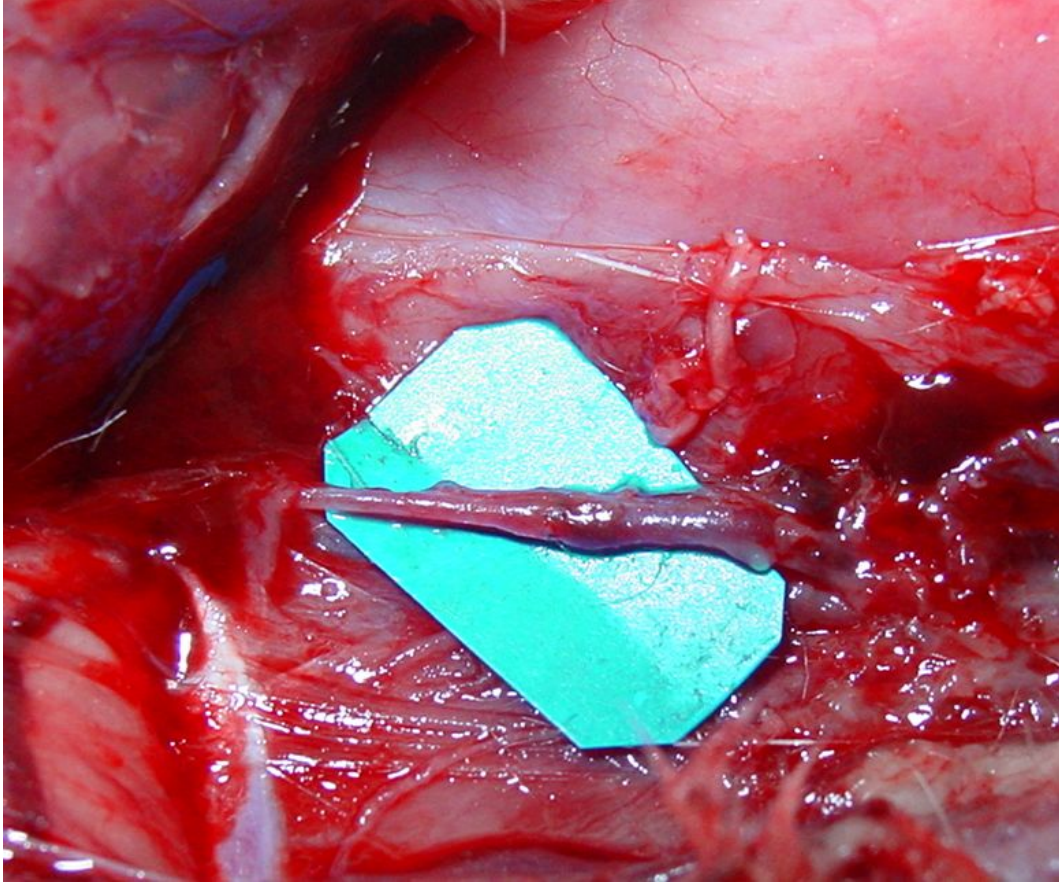
Trombze Damarlar	Arter	Ven
Grup 3	1	2
Grup 4	16	18



Resim 9: Arter ve ven proksimalinde tromboz mevcut



Resim 10: Ven distalinde tromboz mevcut.



Resim 11: Arter proksimalinde tromboz

Tablo 3. Grup 4' de oluşan trombüslerin anastomoz hattına göre dağılımları

Trombüs Formasyonu	Arter	Ven
Uzun bir hat boyunca	6	9
Birçok odakta	3	2
Anastomoz hattında	3	2
Anastomoz proksimalinde	2	3
Anastomoz distalinde	1	
Anastomoz hattından uzakta	1	2
Toplam	16	18

Arter ve ven mikro makasla kesildikten sonra trombüsün en çok hangi noktalara yapıştığı tespit edildi. Her iki damarda da trombüslerin en çok multipl noktaya

yapıştıkları görüldü. Arter ve vende bu yapışma noktaları anastomoz proksimalide daha sık gözlemlendi(Tablo 4, Tablo 5).

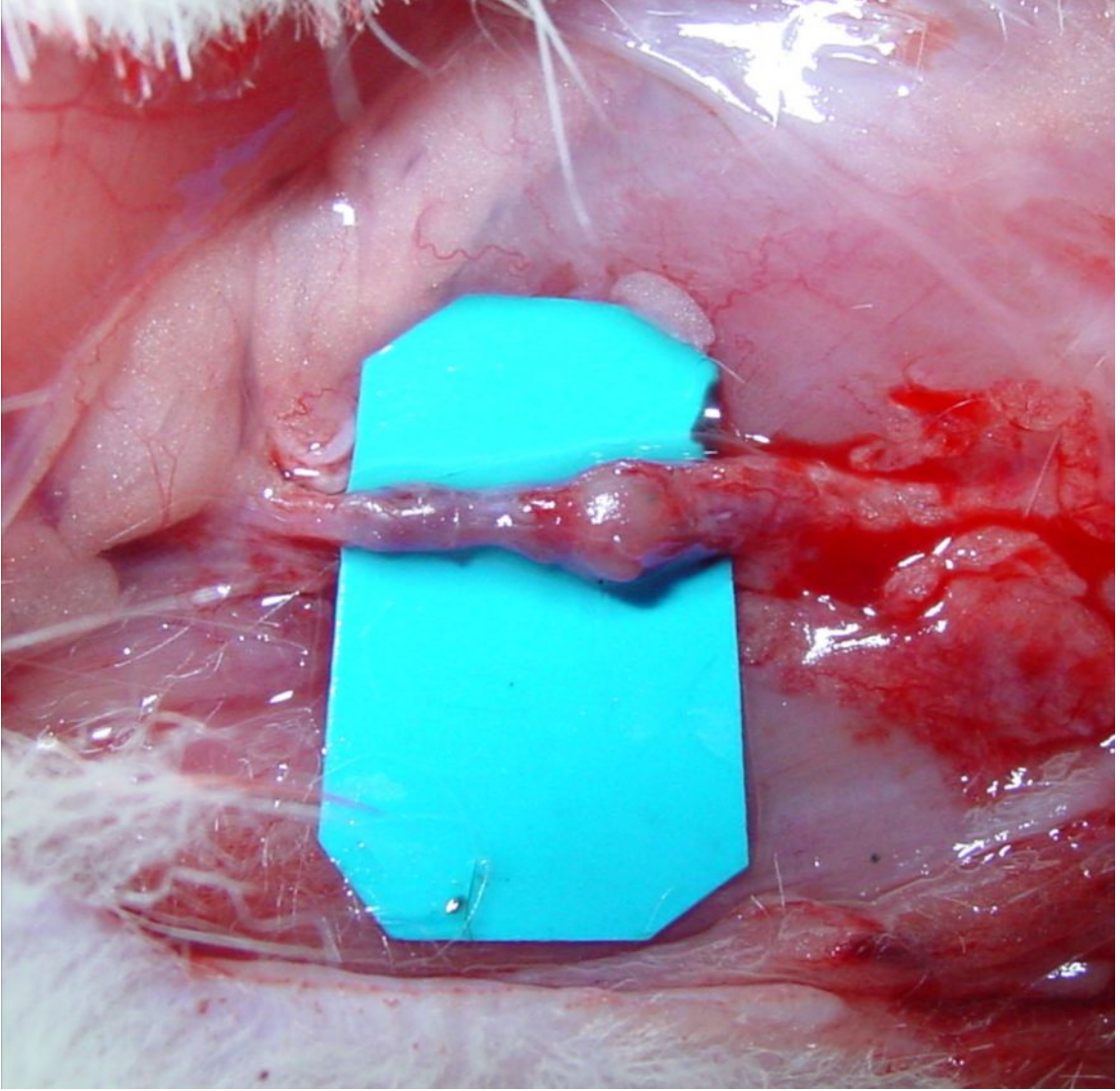
Tablo 4: Trombüsün arter duvarına yapışma bölgeleri ve sayısı

	Distal	Anastomoz hattı	Proksimal
Tek nokta	1	2	2
Multipl nokta	1	3	7

Tablo 5: Trombüsün ven duvarına yapışma bölgeleri ve sayısı

	Distal	Anastomoz hattı	Proksimal
Tek nokta	1	2	2
Multipl nokta	2	2	9

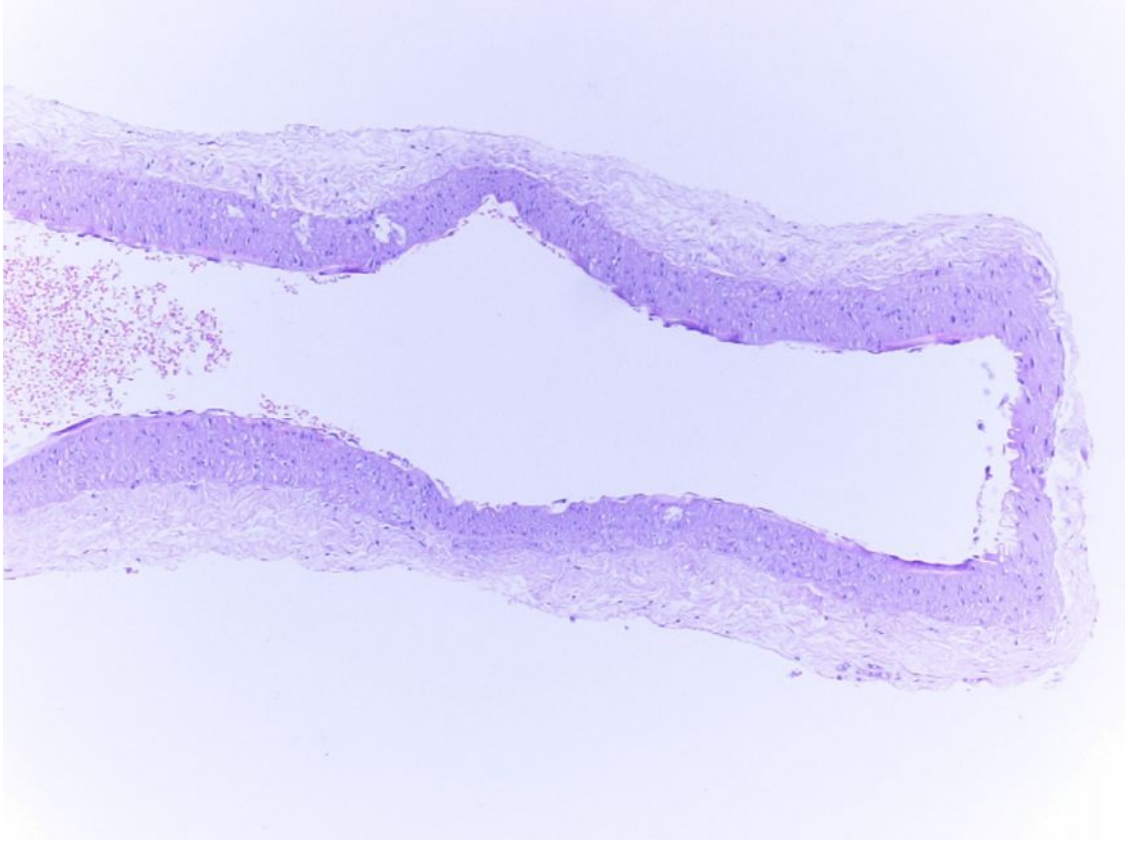
Yapılan incelemelerde Grup 4'de tromboze olan 2 arter ve 1 vende anevrizmatik genişlik düşündürecek genişlemler görüldü. Bunların mikotik anevrizmalar olabileceği düşünüldü(Resim 12).



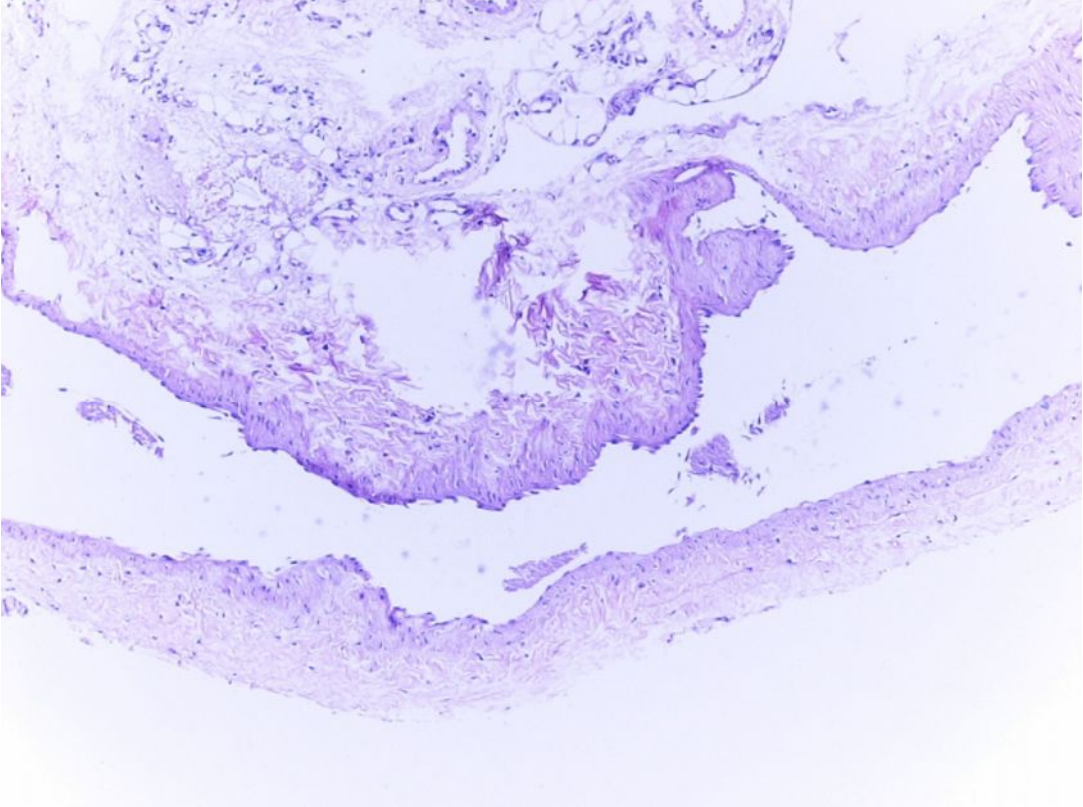
Resim 12: Arterde anevrizma düşündüren sakküler genişleme.

Histolojik Değerlendirme

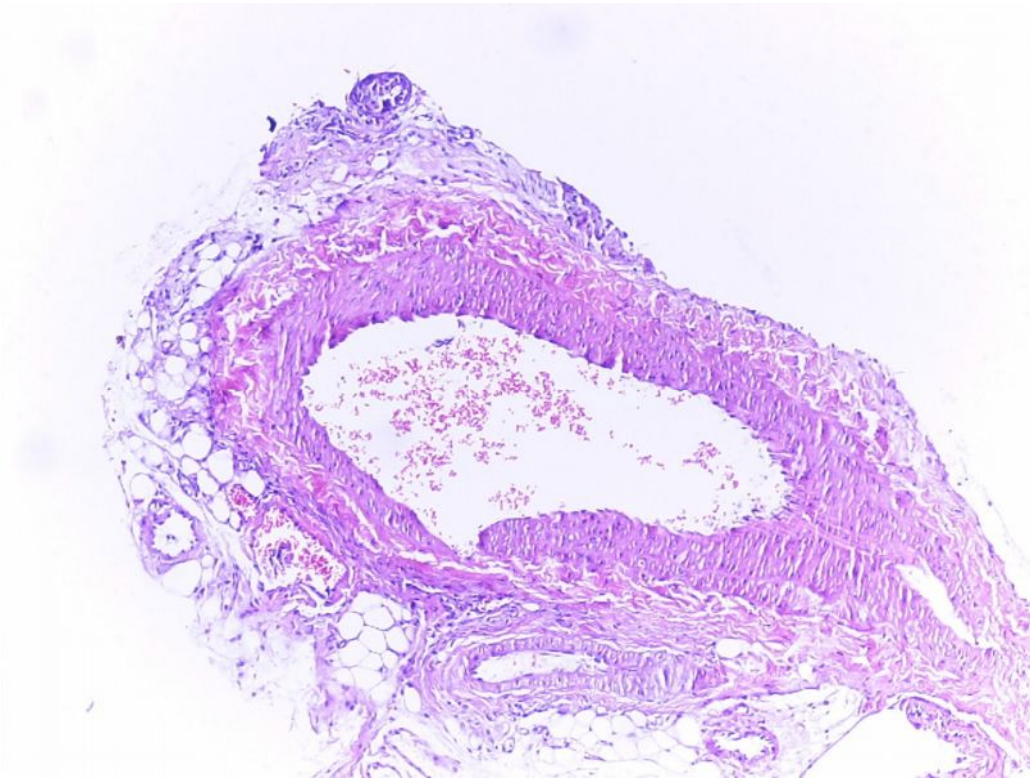
Spesimenler %10'luk formalin içerisinde 24 saat fikse edildikten sonra standart dehidratasyon ve parafine gömme prosedürleri uygulandı ve 4 µ'luk kesitler hazırlandı. Preparatlar standart metodlar kullanılarak Hematoksilen ve Eosin (HE) ile boyandı. Işık mikroskopik incelemede grup 1 ve grup 2'de damar duvarlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Resim 13–16). Grup 3'de mediada taze kanama alanları ve hafif nötrofil lökosit infiltrasyonu izlendi (Resim 17). Grup 4'de arter ve ven damar duvarında yoğun nötrofil, eozinofil lökosit lenfosit infiltrasyonu, intimal kalınlaşma, damar lümeninde fibrin ve kan elemanlarından oluşan trombüs izlendi (Resim 18–20).



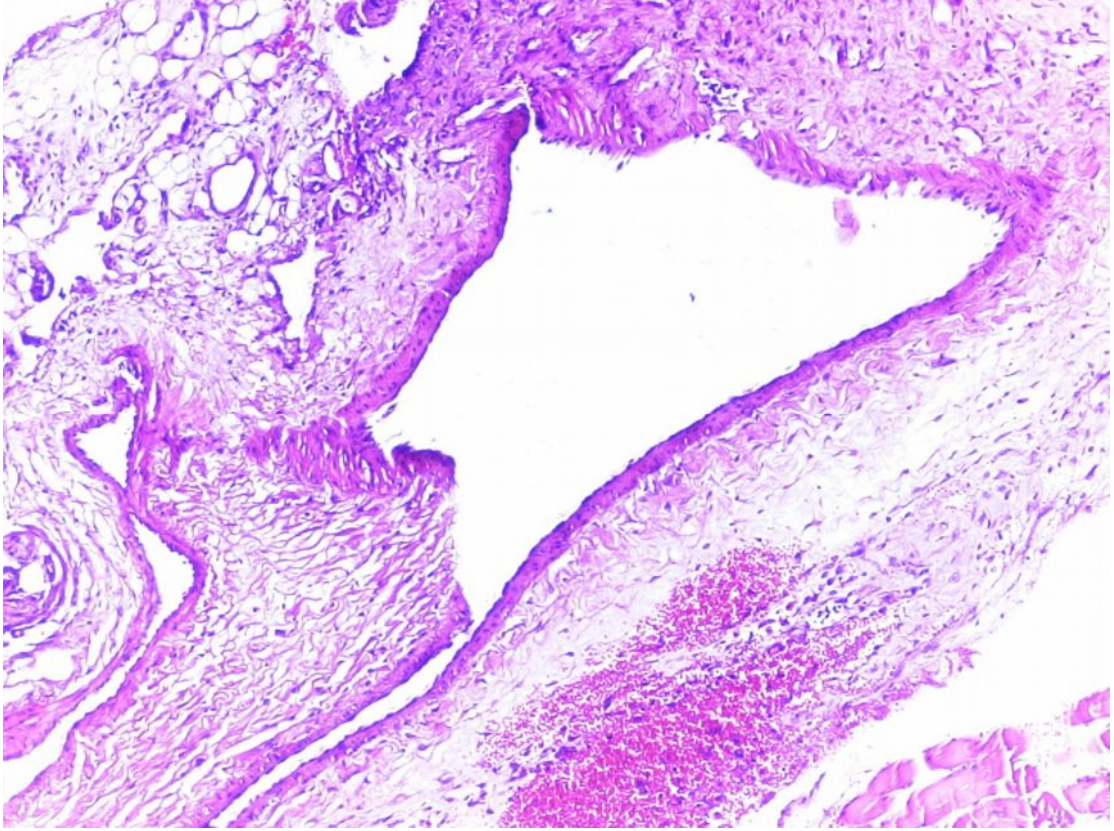
Resim 13: Grup 1'de lamina elastika interna ve eksternayı içeren normal arter damar duvarı (HE, x100).



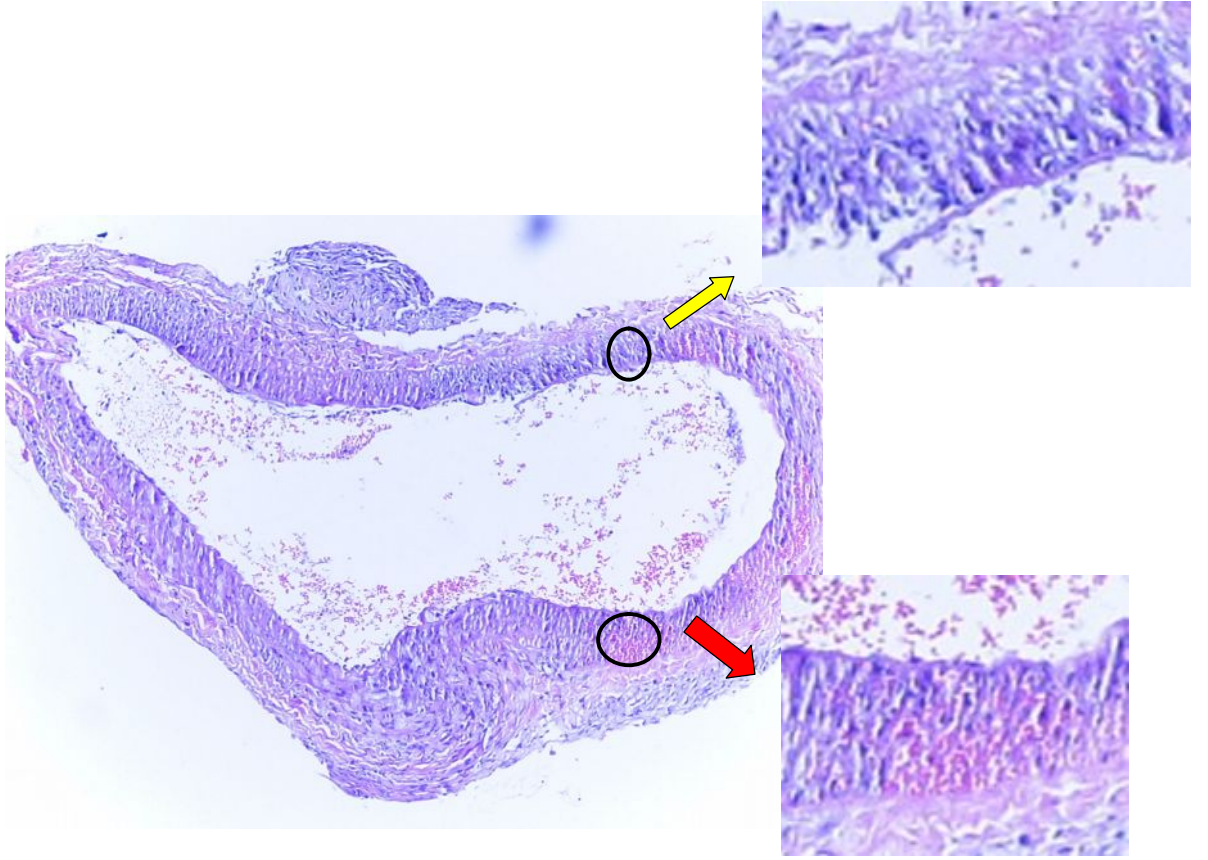
Resim 14: Grup 1'de lamina elastika interna içermeyen ve ince bir kas tabakasına sahip normal ven damar duvarı (HE, x100).



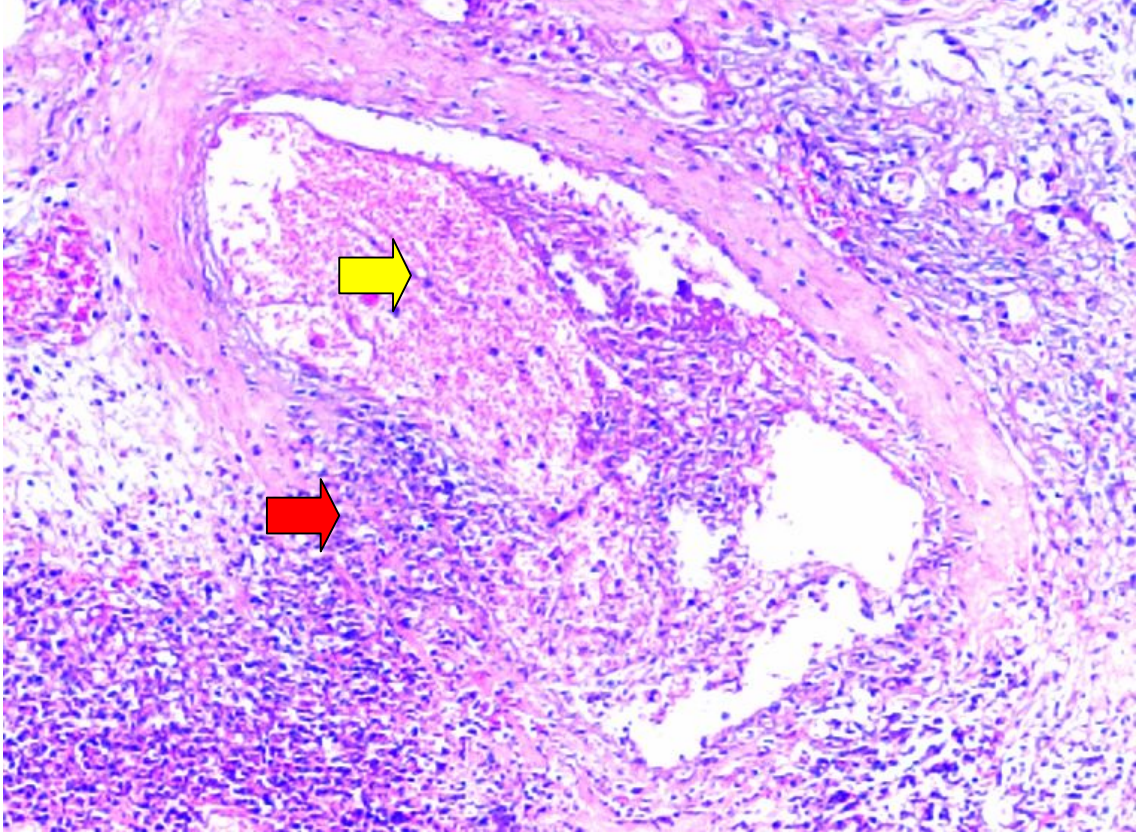
Resim 15: Grup 2 anastomoz sonrası 7. günde arter duvarı ve lümen normal görünümünde (HE, x100).



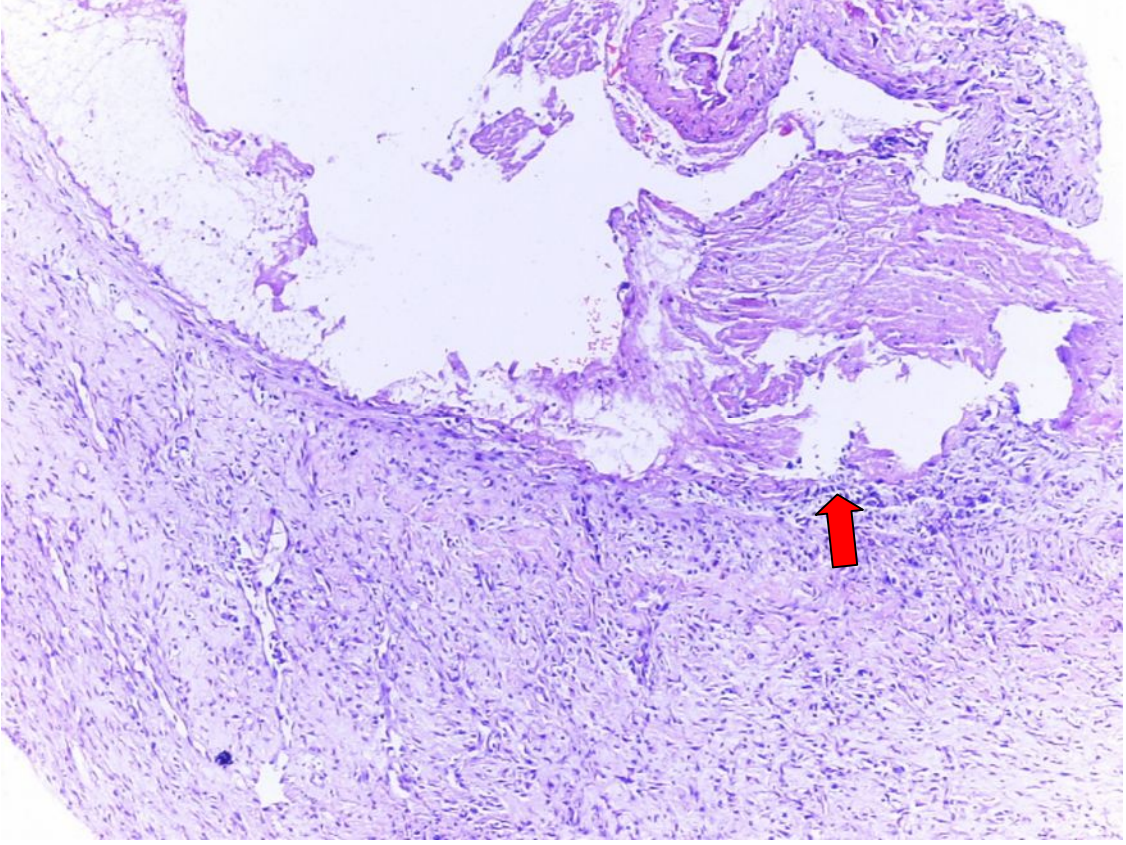
Resim 16: Grup 2 anastomoz sonrası 7. günde ven duvarın ve lümen normal görünümünde(HEx100).



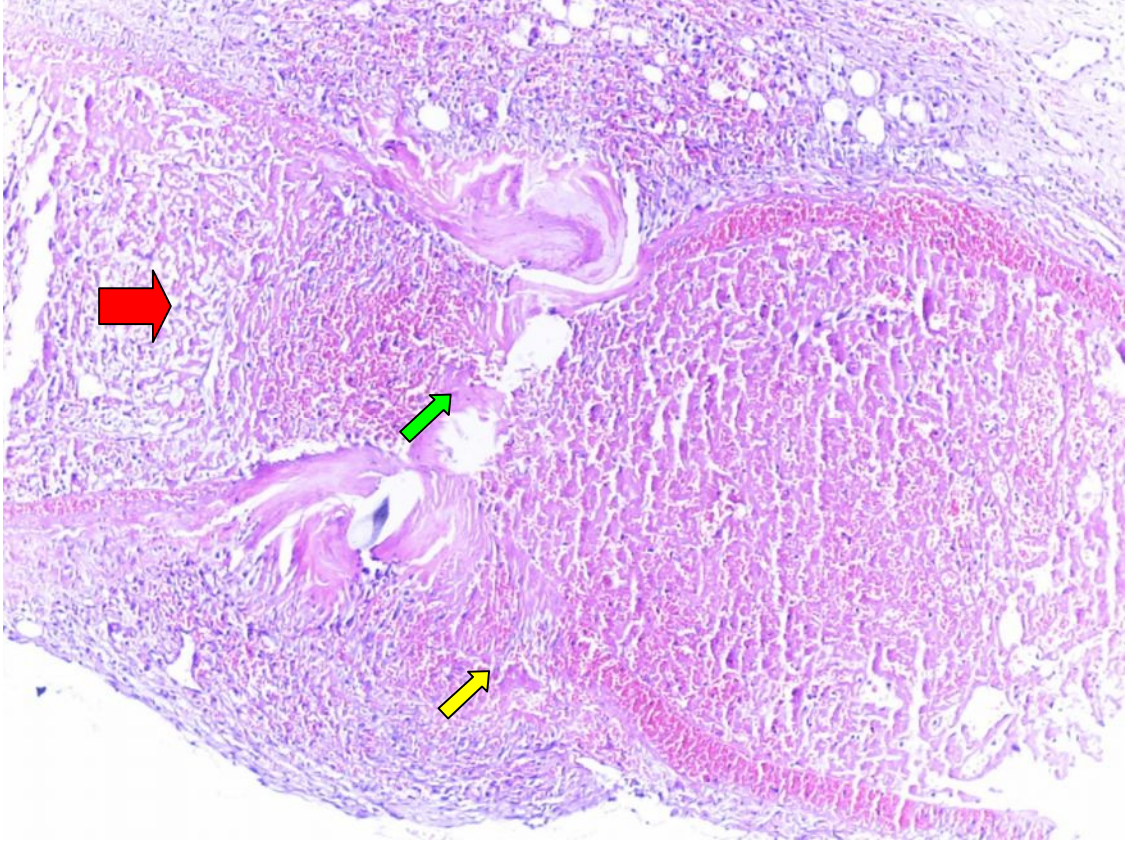
Resim 17: Grup 3 arter duvarında taze kanama alanları(kırmızı ok) ve hafif nötrofil lökosit infiltrasyonu izlendi(sarı ok) (HE, x100)



Resim 18: Grup 4 arter duvarında yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu(kırmızı ok) ve lümende trombüs oluşumu(sarı ok).(HE,x100)



Resim 19: Grup 4 ven duvarında eozinofil lökosit lenfosit infiltrasyonu(kırmızı ok)



Resim 20: Grup 4 Ven duvarından yapılan transvers kesitlemede lümeninde yoğun trombüs(kırmızı ok), damar duvarında yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu(sarı ok) ile birlikte damar lümeninde daralma(yeşil ok).

İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasında yapılan değerlendirmelerde Grup 3 ile Grup 4 de oluşan trombüs oranları iki bağımsız gruba ait oranların arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin yapılan Z-testi değerlendirildi. Arter ve ven arasında yapılan trombüs oranları yapılan Z-testi ile anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,000$). Diğer gruplar arasında anlam bir fark görülmemiştir. Trombüslerin anastomoz hattına göre dağılımlarında uzun bir hat boyunca trombüs daha fazla izlenmesine rağmen diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Oluşan trombüsün arter ve ven duvarında yapışma bölgeleri ve sayıları Ki-kare testi ile değerlendirdi. Trombüsün birçok odakta proksimal damar lümenine yapışması arter ve ven için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Arter için ki-kare değeri: 9,52, ven için ki-kare değeri:14,65)

TARTIŞMA

Serbest flep cerrahisinde başarı oranları %93,5 ila %97,8'e ulaşmıştır. Ancak enfeksiyon zemininde anastomoz hatlarında oluşan trombüslere bağlı flep kayıplarının kurtarılması çok zordur. Hyodo ve arkadaşlarının 513 serbest flep serisinde ortalama 6,3, günde enfeksiyona bağlı trombüsler görülmüştür⁴⁹. Anastomoz hattında oluşan bu trombüslere yapılan revizyonlardan sonuç alınamamıştır. Enfeksiyon zemininde oluşan trombüslerin neden geri döndürülemediği bugün hala bilinmemektedir. Bizim deney modelimiz enfeksiyona bağlı oluşan trombüslere yapılan müdahalelerin geri dönüşümünün zor olmasına açıklık getirebilir. Anastomoz esnasında yapılacak hatalarda trombüs anastomoz etrafında izlenmektedir. Ancak bizim çalışmamızda trombüslerin sadece anastomoz bölgesinde olmadığını tespit ettik. Oluşan trombüsler genellikle uzun bir hat boyunca görülmekteydi. Bazı trombüsler ise enfeksiyon bölgesinin dışına kadar uzanmaktaydı. Enfeksiyon zemininde oluşan uzun trombüslerin damar duvarına sıkıca yapıştığını ve bu yapışmaların birçok noktada olduğunu izledik. Klinik olarak, enfeksiyon zemininde oluşacak bir trombüsün damar duvarına sıkıca yapışması ve uzun bir segment boyunca trombüs oluşturması beklenir. Böyle bir trombüsün varlığında yapılacak hiçbir revizyon operasyonunun başarılı olma şansı yoktur. Santanelli ve arkadaşları enfeksiyona bağlı trombüs gelişen bir vakada 3 kez anastomoz revizyonu yapmışlar, güçlü antibiyoterapi ve antikoagülan ilaçlar uygulamalarına rağmen revizyondan 12 saat sonra hastada tekrar trombüs gelişmiştir⁶. Bu sonuç klinik olarak bizim görüşümüzü desteklemektedir.

Klinik olarak bilinen bu sorun için birçok deneysel çalışma yapılmıştır. 1924 yılında Carrel uzak aseptik enflamasyonun deri iyileşmesine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir⁵⁰. Dehadan ve arkadaşları uzak bakteriyel enfeksiyonun deri, kas, abdominal, gastrik ve peritoneal yaraların iyileşmesini belirgin şekilde engellediğini göstermişlerdir. Campos ve ark. lokal ve uzak enfeksiyon varlığında geçici bakteriyeminin hiperkoagulabiliteye neden olduğunu göstermişlerdir⁶². Luk ve Chow mikrovasküler anastomoz (MVA) açıklığı üzerine enfeksiyonun etkisini incelemişlerdir⁵⁰⁻⁵². Enfeksiyonu oluşturmak için penisiline dirençli Stafilokokous Aureus süspansiyonu (McFarland tüp metodu ile hazırlanmış 10⁹bakteri/ml) kullanmışlardır. Sıçanların kasıklarında yapılan arteriyel anastomozların birinin üzerine bakteri

süspansiyonlardan damlatılmış, diğer taraf kontrol olarak kullanılmıştır. Denekler iki hafta sonra sakrifiye edilerek enfeksiyon varlığı ve arteriyel anastomoz açıklığı değerlendirilmiştir⁵⁰. İnokülasyon yapılmayan anastomozların dördünde iki hafta içerisinde trombus gelişmiş; bunlardan ikisi steril kalırken diğer ikisinde test mikroorganizması dışında farklı bakteriler üretilmiştir. Bu grupta anastomoz açıklığı %77,8 oranında bulunmuştur. İnokülasyon yapılan tarafların hepsinde enfeksiyon varlığı gösterilmiş enfeksiyona rağmen anastomoz açıklığı oranı tekrar % 77,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile yapılacak iyi bir anastomozun herhangi bir etkisi olmayacağını belirtmişlerdir. Ancak yazarların normal arter anastomoz açıklık oranları günümüz için fazla geçerli değildir. Bizim çalışmamızda kontrol arter ven anastomoz gruplarında anastomoz açıklığı %100 idi. Ancak enfekte grupta anastomoz açıklıklarını çok düşük bulduk. Burada normal arter anastomozu ile enfekte anastomozların açıklık oranlarının aynı olması kullanılan solüsyonun düşük bir konsantrasyonda olabileceğini düşündürdü. Aynı çalışmacılar sıçanların kasık bölgesinde lokal enfeksiyon geliştirmişlerdir. Postoperatif 3.-5. günde tüm nörovasküler yapılar çevresinde ödem, pus koleksiyonu ve adhezyon formasyonu gibi makroskopik değişikliklerle enfeksiyonun geliştiği tespit edilmiştir. Enfeksiyonun geliştiği taraflardan birine MVA yapılmıştır. Anastomozdan iki hafta sonra reeksplorasyon yapılarak anastomoz yapılan tarafta % 25, kontrol tarafında ise % 81 anastomoz açıklığı tespit edilmiştir. Başka bir grupta ise sıçan kasık bölgesinde *Stafilokokus aureus* enfeksiyonu meydana getirildikten sonra damar anastomozu yapmadan önce debridman ve sistemik antibiyotik uygulaması yapmışlardır⁵². Bu işlemler sonucu 10–14. günlerde arter açıklık oranları %95,1'e çıkmıştır. Bu çalışmada ek olarak ven anastomozları da yapılmış ve venlerin enfeksiyona daha az dirençli olduğu görülmüştür. Venlerde oluşan flebit derecesine göre; orta dereceli enfeksiyonlarda ven anastomoz açıklık oranları %56.5 iken, şiddetli enfeksiyon sonrası ven açıklık oranları %0 olarak bulunmuştur. Yazarlar klinik olarak MVA enfeksiyon varlığında yapılacaksa anastomozun enfekte alanın dışında tutulması ve enfekte alandan geçen sağlam bir pedikül kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Biz kontaminasyona bağlı enfeksiyonu taklit etmek amacıyla anastomoz yapıldıktan sonra enfekte ajanı anastomoz bölgesine sıktık. 7. gün enfeksiyon gelişen vakaları

incelediğimizde 16 arter ve 18 vende trombüs izledik. Luk'un sonuçlarının tersine biz arterlerde de yüksek oranda trombüs izledik. Enfeksiyon nedeniyle venlerin frajiletelerinde bir artış gördük. Damar disseksiyonlarında bazı venlerde yırtılmalar oluştu. Arter ve venlerde oluşan enflamasyon nedeni ile damarların etraftaki dokulara çok sıkı yapıştığını tespit ettik. Trombüs oluşumunda venler kadar arterlerin de enfeksiyondan etkilendiklerini fark ettik. Bu sonucun bizim kullandığımız *Pseudomonas aeruginosa* solüsyonundan (2×10^8 bakteri) kaynaklanabileceğini düşündük. *Pseudomonas aeruginosa* kullanmamızın başlıca sebebi; en son yapılan çalışmalarda bu ajanın kullanılması ve vasküler enfeksiyonlarda *pseudomonas*'ın sık görülmesindedir⁴⁷. *Pseudomonas* endotele çok sıkı yapışır, fagositoza karşı dirençli ve sahip olduğu elastaz gibi enzimleri nedeni ile vasküler yatağa zarar verebilir⁴⁷. Nutrisyonel gereksinimlerinin az olması, organizmaya adaptasyon kabiliyeti ve kuvvetli antibiyotik direnci nedeniyle *Pseudomonas*'ın dokudan eradike edilmesi kolay değildir. *Pseudomonas* kapsüllü yapısı sayesinde şiddetli lokal enfeksiyon yanında sistemik inflamatuvar yanıtı da tetikler ve bu sayede hem lokal hem de sistemik yanıt sağlamayı başarır.

Lokal enfeksiyonun damar anastomozları üzerine olumsuz etkileri tespit edildikten sonra 1988 yılında McLean ve Ellis uzak enfeksiyon odağının MVA açıklığı üzerine etkisini araştırmışlardır⁵³. Çalışmalarında sıçanları 3 gruba ayırmışlardır. Birinci gruptaki sıçanlara *Psödomonas aeruginosa* aksiler bölgeye subkutan enjekte edilerek (2×10^6 organizma içeren) yedi gün içinde yaygın akut piyojenik abseler oluşturulmuştur. İkinci gruba steril abse oluşturmak için aksiler bölgeye steril turpontine yağı enjekte edilmiştir. Üçüncü gruba da kontrol amacıyla aksiler bölgeye steril serum fizyolojik enjekte edilmiştir. Bir hafta sonra femoral arterler kullanılarak mikroanastomozlar yapılmış ve bir sonraki hafta eksplorasyon yapılmıştır. Eksplorasyonda kontrol grubunda 39/40, uzak steril abse grubunda 35/40, uzak septik abseli grupta ise 20/40 damar açıklığı bulunmuştur. Mikrobiyolojik tetkik için anastomoz yerinde kasık yarası, kan ve trombüs kültürleri yapılmış, patojen *Psödomonas aeruginosa* üretilmemiştir. Piyesler histopatolojik olarak HE ve Brown-Bren boyaları ile boyanmış, damar duvarında ve trombüste *Pseudomonas aeruginosa* varlığı gösterilememiştir. Uzak piyojenik abseli gruptaki hayvanların çoğunda lokal yara enfeksiyonu gelişmiş ve farklı

mikroorganizmalar üretilmiştir. Hayvanların genel durumlarının kötü olması nedeniyle bakteriyel enfeksiyona karşı immün defanslarının mevcut septik abseler tarafından deprese edildiği düşünülmüştür. Dört adet trombus ultrasonik ayırma gönderilmiş *Pseudomonas aeruginosa* üremesi gösterilememiştir. Bu çalışmada ise, MVA üzerine uzak steril abselerin etkisinin olmadığı fakat uzak piyojenik abseli hayvanlarda MVA oklüzyonunun istatistiksel olarak anlamlı oranlarda olduğu ortaya konmuştur.

McLean ve Ellis 1989 yılında tekrar sıçan modeli üzerinde farklı konsantrasyonlarda *Pseudomonas aeruginosa* suşlarını kullanarak lokal yara enfeksiyonunun ve geçici sublethal bakteriyeminin MVA üzerine etkisini inceleyerek, önceki çalışmalarıyla beraber yayınlamışlardır⁵⁴. Bu çalışmada 2×10^5 mikroorganizma içeren solüsyonu mikrovasküler klemler açılmadan önce ven içine enjekte ederek geçici sublethal bakteriyemi oluşturmuşlar, lokal yara enfeksiyonu için de 2×10^5 mikroorganizma içeren solüsyonu kasık yarasına topikal uygulamışlardır. Anastomozlar femoral arterlere yapılmıştır. Eksplorasyonlarda geçici bakteriyemi grubunda açıklık oranı 35/40 olarak kalırken, lokal yara grubunda 27/40'a düşmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca lokal enfeksiyon grubundaki beş hayvanda spontan femoral ven trombozu tespit edilmiştir. Yazarlar her iki çalışmalarını değerlendirdiklerinde mikrovasküler anastomozun oklüzyonunu sadece uzak ve lokal enfeksiyonun etkilediğini bildirmişlerdir. Uzak enfeksiyonu bulunan hayvanların beş tanesinde postmortem çeşitli organlarda abselerin bulunması, sirkülasyonda tekrarlayan mikroorganizma geçişlerinin olduğunu düşündürmüştür. Yaptıkları hematolojik çalışmalarda uzak sepsisli hayvanlarda trombosit sayısında artış gözlemişler ve bunun hiperkoagulabiliteye neden olabileceğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak yazarlar uzak septik odaklarda ve lokal enfeksiyon varlığında daha çok MVA oklüzyon olduğunu göstermişlerdir.

Türkiye'den Dr. Murat Topalan'da uzak septik odakların varlığında yapılan mikroanastomozun açıklığını incelemiştir⁵⁵. Topalan ve arkadaşları daha küçük sıçanlarda (ağırlık 250-300 gr) karotis arteri ve juguler ven anastomozları yaparak uzak enfeksiyonun etkisini incelemiştir. Enfeksiyon ajanı olarak daha yüksek konsantrasyonda *Psödomonas aeruginosa* solüsyonu kullanmışlardır (2×10^8 ml). Patojen mikroorganizmanın farklı günlerde anastomoz hattına oturup trombus oluşturup oluşturmadığını belirlemek için postoperatif 4.

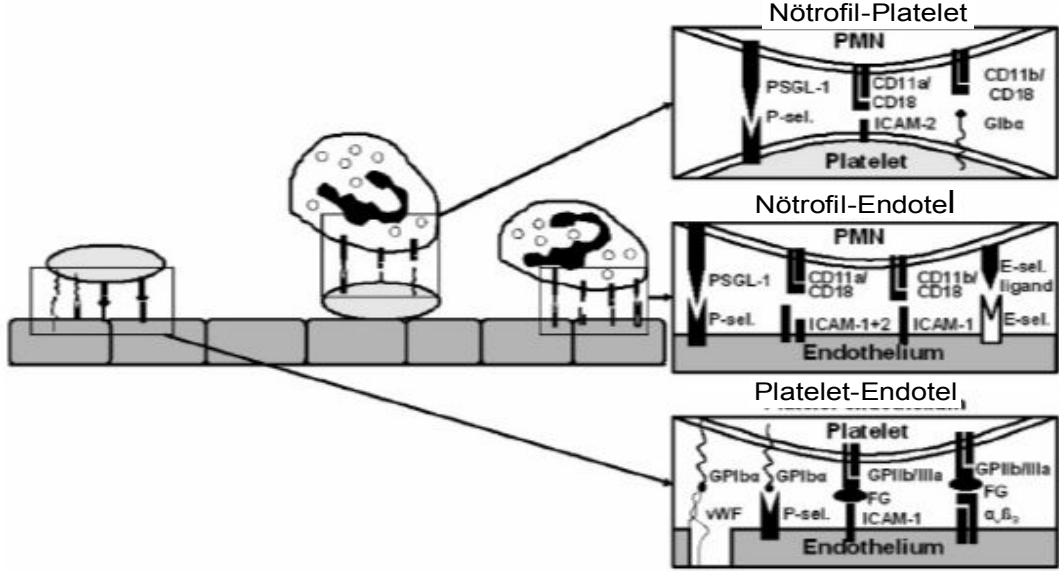
5. 6. 7. 8.-günlerde ikişer adet sıçan eksplore edilerek doku kültürü, trombüs kültürü ve doku örnekleme yapılmıştır. Yapılan 10 arter anastomozunun 4'ünde trombüs gelişmiş, 10 ven anastomozunun 6'sında oklüzyon gelişmiştir. Uzak enfeksiyonun ven anastomozları üzerinde daha çok trombüs oluşturduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi patojen bakterinin ortaya koyulabilmesi amacıyla kan, yara, damar duvarı kültürleri alınmıştır. Farklı olarak da damar duvarı ve oluşan trombüs homojenizatörden geçirilerek homojenize kültürler elde edilmiştir. Tromboze arter/ven anastomozlarından kesitler yapılarak, Gomori gümüş çöktürme ve Elastika Van Gieson gibi farklı boyalar kullanılmış ama enfeksiyon ajanı ne anastomoz hattında ne de trombüste gösterilememiştir. Bu çalışmalar genel olarak uzak bir enfeksiyon odağının trombüsü nasıl oluşturduğu sorusuna yanıt verememekle birlikte klinikle de pek uyumlu değildir. Klinik olarak damar anastomozları çevresinde operasyon sonrası enfeksiyon erken veya geç dönemde görülmektedir. Bu güne kadar literatürde uzak enfeksiyonun damar anastomozunda trombüs oluşturduğuna dair bir yayın yoktur. Araştırmacılar trombüsün enfeksiyon ajanı tarafından oluştuğuna inanmışlardır. Bu ajanı trombüste, anastomoz hattında, kan kültürlerinde üretmeye çalışmışlar ancak hiçbirinde başarılı olamamışlardır. Bu çalışmaların en önemli dezavantajı klinik ile uyumlu olmamalarıdır⁵⁰⁻⁵⁵. Klinik uygulamalarda flep kaybı genel olarak lokal enfeksiyon sebebi ile olmaktadır.

Vücutta sistemik ve lokal enfeksiyon varlığında oluşan trombüslerden lökosit düzeyindeki artış sorumlu tutulabilir mi? Lokal enflamasyonda lökosit invazyonuna bağlı damar duvarından doku faktör salınımı artmakta ve adezyon moleküllerinin endotel üzerinde salınımı tetiklenmektedir⁵⁶⁻⁵⁸. Lokal enfeksiyona bağlı sistemik enflamasyonel yanıt dolaşımdaki lökositlerin sayısının artması ile başlar. Endotel, tümör nekroz faktör-alfa(TNF-alfa) ve endotoksin gibi birçok proinflatuar sitokinlerce uyarılır. Uyarılan endotel, antitrombojenik özelliğini veren trombomodilin ve endotelial protein C reseptörlerini down-regüle eder ve doku faktörü salınımını arttırarak intravasküler koagülasyonu tetikler⁵⁸. Doku faktörü enflamasyon zemininde koagülasyonun başlamasında temel mediatör olarak rol alır⁵⁶⁻⁵⁸. Vücutta bulunan sistemik enfeksiyon varlığında endotelde oluşan hasar direk olarak enfeksiyon ajanları tarafından oluşturulmaz. Bunun yerine hasar aktive olan

enflamatuar sitokinler aracılı ile oluşmaktadır⁵⁰⁻⁵². Uyarılmış endotel yüzeyinde birçok adezyon molekülü salgılanır. Bu moleküller,: E-selektin (ELAM-1), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve P-selektindir⁵⁷. P-selektin ve E-selektine bağlanan lökositler endotelde lokal enflamatuar olaylarını tetikler ve endotelin enflamasyonunu artırarak endotelde hasara yol açarlar^{59,60}. Endotele yapışan lökosit endoteli aktive ederek doku faktörünün salınımını artırır. Artan doku faktörü ile ekstremsel yoldan koagülasyon tetiklenir. ⁶⁰⁻⁶².

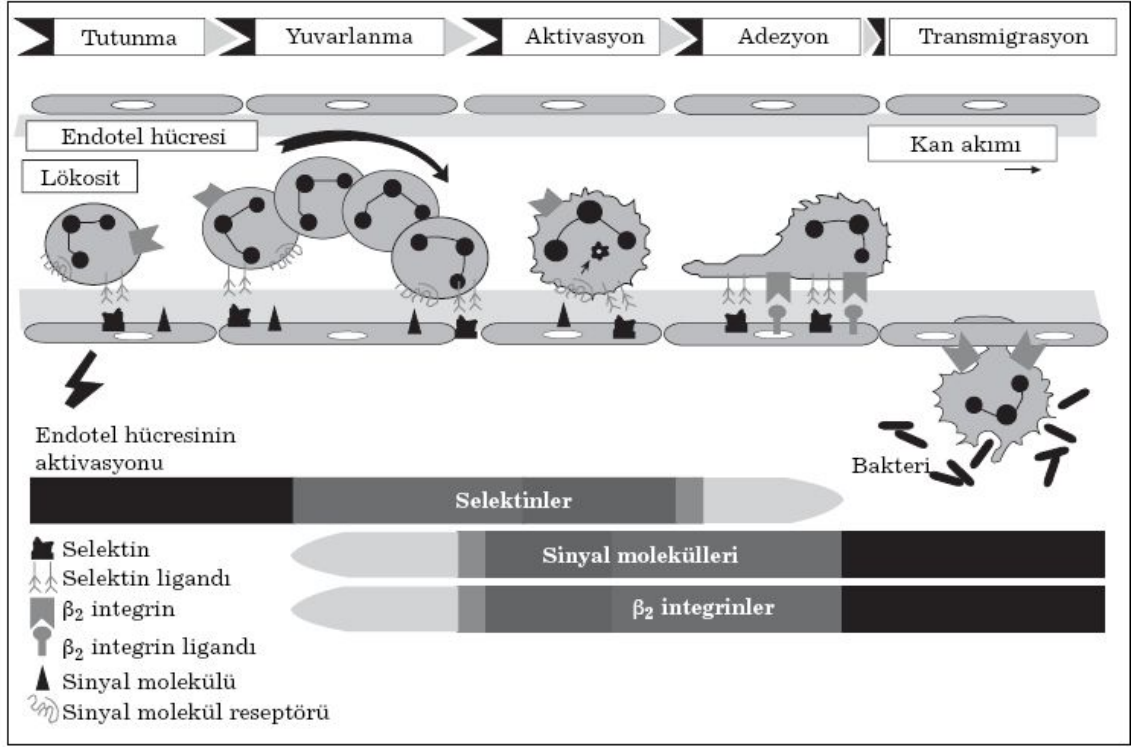
Selektinler, lökosit ve endotelde eksprese olan Ca⁺⁺ bağımlı transmembran lektinlerdir ^{63,64}. L-selektin (CD62L), E-selektin(CD62E) ve P-selektin (CD62P) olmak üzere 3 üyesi vardır. L-selektin lökositlerde, E- ve P-selektin ise endotel ve trombositlerin üzerinde bulunur. Lökositlerin selektinler ve onları bağlayan ligandlar sayesinde endotel üzerinde yuvarlanarak endoteli aktive ettiği *invivo* ve *invitro* çalışmalarda gösterilmiştir⁶⁵⁻⁶⁷. Dokudan dokuya ve cinse göre selektin ekspresyonunda farklılık görülebilir⁶⁸. Selektinlerin ve/veya ligandlarının ayrı zamanda ekspresyonu nedeniyle her bir selektin enflamasyon süreci içinde değişik zamanlarda rol almaktadır⁷¹. Selektinler içinde P-selektin majör lökosit adezyon molekülüdür⁶⁶⁻⁶⁸. Hem endotelial hücre yüzeyinde hem de trombositlerin yüzeyinde yer alır. Lökositlerin yakalanması ve endotel üzerinde kaymasını sağlayarak endoteli aktive eder⁷². Endotele yapışan lökositler endoteli aktive ederken aynı zamanda trombositlere de P selektin aracılığıyla bağlanarak trombüs oluşumunu artırılır. P-selektin enfeksiyon varlığı dışında iskemi reperfüzyon hasarında kritik role sahip olan nötrofillerin damar duvarına yapışmasını ve dokuya geçişini sağlayarak en önemli rolü oynar⁶⁹. P-selektin birçok endotel hücresi tarafından yapısal olarak sentez edilir⁶⁶. Sentezlenen P-selektin endotelden plazmaya salgılanmaz. Endotel hücrelerinin sekretuar bölümleri olan Weibel-Palade cisimciklerinde ve bir miktar da trombositlerin alfa granüllerinde bulunur. Endotel hasarı, enflamasyon ve immün reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan sitokinler (IL-1, Tümö nekroz faktör-alfa, Interferon-gama) veya bakteriler tarafından indüklenir⁶⁶. P-selektinler indüklenen endotelin sekretuar bölümünden endotel hücre yüzeyine hızla eksprese olur. Eksprese olan P selektinin ilk görevi lökositlerin akım hızlarını bozarak endotel üzerinde yuvarlanmasını sağlamaktır. Lökosit artışı ile beraber P-selektin salgılanması endotelin lökosit artışına verdiği ilk yanıtlardan bir

tanesisidir. Lökositler P-selektine P-selektin bağlayan ligand-1 (PSGL-1) ile bağlanır aynı zamanda trombositler üzerinde bulunan p-selektin de PSGL-1 ile lökositte bağlanır⁶⁹(Şekil 1).



Şekil 1:Lökositlerin P-selektinler aracılığıyla hem trombositte hemde endotele yapışması.

P- selektin yalnızca lökosit ve trombositlerin birbirlerine bağlanmalarını başlatarak trombüs oluşumuna katkı sağlamaz aynı zamanda monositlerden doku faktörü salınımını tetikleyerek trombüs oluşumuna destek olur⁶⁶⁻⁶⁹. Lökosit ve trombositte zayıf bağlayan P-selektin hücreler arasındaki ilişkinin erken döneminde rol alırlar. Lökosit ve trombositin daha sıkı yapışmasını ve sıkı bağlar oluşturmasını diğer adezyon moleküllerinden olan $\beta 2$ integrinler (CD11/CD18) ve immunglobulin süperailisi (interselüler adezyon molekülü-1(ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), platelet-endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1) sağlar.(Şekil 2)



Şekil 2: Lökositin P-selektine yapışarak damar duvarında yuvarlanması ve β_2 integrinler ile lümeneye adezyonu

P-selektin monoklonal antikoru ile yapılan tedavilerde trombüs oluşumunda azalma ve damar duvarında gelişen enflamasyonda gerileme saptanmıştır⁷⁰⁻⁷³. Babunlarda ve diğer hayvan(primat ve kemirgen) modellerinde oluşturulan endotel hasarında p-selektin monoklonal antikoruyla yapılan tedavilerde damar endotel duvarının yeniden oluşumunun daha hızlı olduğu ve trombüs formasyonunda azalma ve anti-enflamatuar bir etki görülmüştür⁹¹. Babunlarda dakron şant ile oluşturulan arterio-venöz fistülden şant duvarına lökosit infiltrasyonu ve trombüs oluşumu P-selektin antikoru ile yapılan tedaviyle azaltıldığı gösterilmiştir^{73,74}. Venöz trombüslerde yapılan çalışmalarda plazma trombositlerinde P-selektin salınımının arttığı gösterilmiş ve P-selektin salınımının trombüs formasyonu oluşumunun önceden tahmin edilebilmesi için bir laboratuvar parametresi olabileceği belirtilmiştir⁷⁵. Lokal enfeksiyona bağlı trombüslerde genel görüş enfeksiyon ajanının sütür hatlarından damar lümenine sızması sonucu trombüs meydana getirdiği yönündedir⁵². Trombüs oluşan damarlarda yaptığımız incelemede trombüslerin sadece anastomoz hattında birikmediği genellikle damar uzun ekseni boyunca bir trombüs olduğu gözlemlendi. Enfekte alanın dışında trombüs görülmesi ve diğer çalışmacıların uzak

enfeksiyon odağında oluşan trombüslerde enfeksiyon ajanını eredike edememeleri nedeni ile oluşan trombüslerde adezyon moleküllerinin ve lökositin önemli katkısı olduğuna inanıyoruz. Klinik ve deneysel çalışmalarda trombüsün enfeksiyon oluştuktan sonra ne zaman geliştiği bilinmemektedir. Selektinler üzerinde yapılan çalışmalarda lökositlerin selektin salınımını arttırdığı ve buna bağlı trombüs oluşturduğu açık bir şekilde belirtilmiştir. Endotel üzerinde lökosit yuvarlanması ve yuvarlanan lökositlere trombositlerin ne zaman yapışarak trombüs oluşturduğuna dair herhangi bir bilgi yoktur. Anti P-selektin antikoları ile yapılan tedavi modellerinde başarılı sonuçlar alınmaktadır. Trombüs oluşmadan önce verilen antikoların trombüs oluşumunu ve enflamasyonu azalttığı görülmüştür. Ancak enfeksiyona bağlı trombüslerin ne zaman oluştuğu bilinmediği için anti-adezyon tedavisinin ne zaman yapılacağı tartışmalıdır. Yapılan deneysel çalışmalar başarılı olsa da anti-adezyon tedavilerinin klinikte kullanılması üzerine daha fazla çalışma gerekmektedir.

Enfeksiyon erken dönemde bakteriyel ajan ve tetiklediği enflamatuar süreç ile trombüs oluşturur. Enfeksiyon geç dönemde de flep kayıplarına neden olabilmektedir. Enfeksiyon uzun dönemde genellikle anastomozlarda trombüs olarak değil, damarlarda anevrizmatik değişikliklerle karşımıza çıkar. Plastik cerrahi literatüründe mikrocerrahi damar anastomozlarına bağlı anevrizma görülmesi ile ilgili çok fazla yayın yoktur⁴⁶⁻⁴⁷. Yayınların çoğunda ise anevrizma etiolojisi olarak enfeksiyon sorumlu tutulmaktadır. Bu konuda en büyük destek damar cerrahisi literatürü vermektedir⁴⁷. Enfeksiyonun sentetik ve doğal damar greftlerinde trombüs oluşumunu arttırarak revaskülarizasyonda başarısızlıklara neden olduğu görülmüştür^{76,77}. Enfekte alanlarda uzun dönemde damar duvarlarında anevrizma görülme olasılığı daha fazladır⁷⁶. Bakteriyel ajan damara direkt embolik oklüzyon ile ya da vaso vasorumlar vasıtasıyla damar duvarına yerleşir. Damar duvarına yerleşen ajan oluşturduğu enflamasyon ve intima hasarlanması ile anevrizma oluşturur. Aynı zamanda da uzun dönemde damar duvarlarında fibrozise bağlı darlık ve incelmelere yol açar. Enfeksiyon damar duvarlarında incelmeye bağlı özellikle arter bifurkasyon bölgelerinde, uç yan yapılan anastomozlarda anevrizmaya yatkınlık yaratmıştır^{46,47}. Enfeksiyona bağlı oluşan femoral arter anevrizmalarında amputasyon oranları % 11 ile % 25 arasında olup hasta mortalite oranları % 25 civarındadır⁷⁶. Bizim çalışmamızda

kısa dönemde 2 adet arter ve 1 adet ven anevrizma gözlendi. Bu konuda plastik cerrahide yapılan kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. Bizim çalıştığımız lokal enfeksiyon ve anastomoz modelinde daha uzun takipler yapılarak anevrizmalar hakkında bilgi edinmek mümkün olabilir.

Erken ve geç dönemde enfeksiyona bağlı serbest flep kayıpları günümüzde hala önemli bir problemdir. Erken dönemde enfeksiyon uzun ve geniş trombüsler oluşturarak yapılacak revizyonları başarısız kılmaktadır. Uzun dönemde ise iyileşen anastomoz hatlarına veya damar duvarlarına yerleşip burada anevrizmatik dilatasyonlar gerçekleştirerek gerek hasta hayatını gerekse flep viabilitesini tehdit eder. Enfeksiyonun mikrovasküler damar anastomozlarında trombüs oluşturma mekanizmasının tam olarak aydınlatılması ve oluşan trombüslerin tedavi edilebilmesi için bu konuda ilgili çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Lokal enfeksiyona bağlı oluşan trombüslere yapılan müdahalelerde başarı oranı çok düşüktür. Yaptığımız çalışmada lokal enfeksiyonun hem arter hem de ven anastomozları üzerindeki etkisi ve oluşan trombüslerin revizyon cerrahisindeki başarısızlığının nedenleri araştırıldı. Diğer çalışmaların aksine lokal enfeksiyonun sadece venlerde değil arter anastomozlarında da yüksek oranda trombüs oluşturduğunu gözledik. Kullandığımız yüksek bakteri konsantrasyonunun hem arter hem de veni eşit olarak etkilediğini gördük. Bu sonuçlar bize şiddetli enfeksiyonların sadece venleri değil arterleri de etkileyebileceğini düşündürdü. Trombüslerin sadece anastomoz bölgelerinde değil, damar lümeni boyunca uzun bir hat şeklinde de oluştuğunu tespit ettik. Trombüsler damar duvarlarına birçok noktadan yapışmıştı. Böyle bir trombüsün revizyon operasyonlarında düşük sonuç vermesinin kaçınılmaz olduğunu düşünürüz.

Enfeksiyonun damar anastomozlarında oluşturduğu trombüsün etki mekanizması ve bunu önleyecek tedavi bu çalışmanın devamında bu klinik problemin çözümünde çok önemli bir rol oynayacaktır. Enfeksiyonun sadece bakteriyel ajan değil vucutta yarattığı sistemik reaksiyonlara da trombüs oluşumu artırıdığı bilinmektedir. Bu konuda son zamanlard P-selektin üzerinde birçok çalışmalar yapılmışsa da mikrovasküler anastomozlarla ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Lokal ve sistemik enfeksiyonda anastomoz bölgesinde P-selektin salınımı incelenmesi ve anti P-selektinler yapılacak tedaviler bu konuda biz yardımcı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Wei FC, Demirkan F, Chen HC, Chuang DC, Chen SH, Lin CH, Cheng SL, Cheng MH, Lin YT. The outcome of failed free flaps in head and neck and extremity reconstruction: what is next in the reconstructive ladder? *Plast Reconstr Surg*. 2001 Oct;108(5): 1154–60; discussion 1161–2.
2. Nakatsuka T, Harii K, Asato H, Takushima A, Ebihara S, Kimata Y, Yamada A, Ueda K, Ichioka S. Analytic review of 2372 free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection. *J Reconstr Microsurg*. 2003 Aug;19(6):363–8; discussion 369.
3. Haughey BH, Wilson E, Kluwe L, Piccirillo J, Fredrickson J, Sessions D, Spector G. Free flap reconstruction of the head and neck: analysis of 241 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Jul;125(1):10–7.
4. Derderian CA, Olivier WA, Baux G, Levine J, Gurtner GC. Microvascular free-tissue transfer for traumatic defects of the upper extremity: a 25-year experience. *J Reconstr Microsurg*. 2003 Oct;19(7):455–62.
5. Hallock GG. Impact of the successful flap but failed reconstruction on the true rate of success in free-tissue transfers. *J Reconstr Microsurg*. 2000 Nov;16(8):589–92.
6. Salgado CJ, Smith A, Kim S, Higgins J, Behnam A, Herrera HR, Serletti JM. Effects of late loss of arterial inflow on free flap survival. *J Reconstr Microsurg*. 2002 Oct;18(7):579–84.
7. Santanelli F, Rubino C, Innocenzi D, Ribuffo D, Scuderi N. Free flap failure in a patient with a long standing, infected, squamous cell carcinoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1994 Dec;28(4):305–8.
8. Murthy P, Riesberg MV, Hart S, Bustillo A, Duque CS, Said S, Civantos FJ. Efficacy of perioperative thromboprophylactic agents in the maintenance of anastomotic patency and survival of rat microvascular free groin flaps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Sep;129(3):176–82.
9. Ritter EF, Cronan JC, Rudner AM, Serafin D, Klitzman B. Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. *J Reconstr Microsurg*. 1998 Jul;14(5):331–6.

10. Ching S, Thoma A, Monkman S, Kelton JG. Inhibition of microsurgical thrombosis by the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist SR121566A. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Jul;112(1):177–85.
11. Buckley RC, Davidson SF, Das SK. The role of various antithrombotic agents in microvascular surgery. *Br J Plast Surg.* 1994 Jan;47(1):20–3.
12. Nakamizo M, Yokoshima K, Yagi T. Use of free flaps for reconstruction in head and neck surgery: a retrospective study of 182 cases. *Auris Nasus Larynx.* 2004 Sep;31(3):269–73.
13. Serafin D, Voci VE. Reconstruction of the lower extremity. Microsurgical composite tissue transplantation. *Clin Plast Surg.* 1983 Jan;10(1):55–72. Review.
14. Musharafieh R, Osmanî O, Musharafieh U, Saghie S, Atiyeh B. Efficacy of microsurgical free-tissue transfer in chronic osteomyelitis of the leg and foot: review of 22 cases. *J Reconstr Microsurg.* 1999 May;15(4):239–44.
15. Attinger C. Soft-tissue coverage for lower-extremity trauma. *Orthop Clin North Am.* 1995 Apr;26(2):295–334.
16. Culbertson JH, Rand RP, Jurkiewicz MJ. Advances in microsurgery. *Adv Surg.* 1990;23:57–88.
17. Chachques JC, Mitz V, Zapata R, Moyen EN, Swanson J, Fontaliran F, Vilain R. Risk and consequence of infection at the site of microsurgical repair: an experimental model. *Ann Plast Surg.* 1986 Sep;17(3):221–7.
18. Esclamado RM, Carroll WR. The pathogenesis of vascular thrombosis and its impact in microvascular surgery. *Head Neck.* 1999 Jul;21(4):355–62.
19. Buncke, Harry J. Chang, David W. History of Microsurgery. *Seminars in Plastic Surgery.* 2003; 17: 005–016.
20. Haimovici H., *Vascular Surgery, Principles and Techniques.* in: Haimovici H. Ed. ,Blackwell Science Inc. Cambridge, 1996.
21. Carrel A. The operative technique of vascular anastomosis and transplantation of organs. *Lyon Med.* 98: 859, 1902.
22. Carrel A. Guthrie C. C. Anastomosis of blood vessels by the patch method and transplantation of the kidney. *JAMA.* 47: 1648, 1906b.

23. Jacobson J. H, Suarez E. L. Microsurgery in anastomosis of small vessels. *Surg Forum*. 11: 243, 1960.
24. Chen C. W. Chien Y. C. PAo Y. S. Salvage of the forearm following complete traumatic amputation. Report of a case. *Chin Med J*. 82: 632, 1963
25. Seidenberg B, Hurwitt Es. Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment. *Surg Forum*. 1958;9:413–6.
26. Buncke H. J. Jr, Schulz W.P. Total ear replantation in the rabbit using microminiature vascular anastomosis. *Br J Plast Surg*. 19: 15, 1966
27. Komatsu S., Tamai S., Successful replantation of a completely cut-off thumb: Case Report. *Plast Reconstr Surg*. 42: 374, 1968.
28. Donaghy RMP, Yasargil MG, eds. *Microvascular Surgery: Report of the First Micro-Angioma Conference*. October 6–7, 1966, 1st ed. St. Louis, MO: CV Mosby; 1967.
29. Baudet J, Guimberteau JC, Nascimento E. Successful clinical transfer of two free thoraco-dorsal axillary flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1976 Dec;58(6):680–8.
30. Taylor GI, Townsend P, Corlett R. Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1979 Nov;64(5):595–604.
31. Taylor GI, Townsend P, Corlett R. Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. *Clinical work. Plast Reconstr Surg*. 1979 Dec;64(6):745–59.
32. Taylor GI, Wilson KR, Rees MD, Corlett RJ, Cole WG. The anterior tibial vessels and their role in epiphyseal and diaphyseal transfer of the fibula: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*. 1988 Sep;41(5):451–69.
33. Pennington DG, Pelly AD. The rectus abdominis myocutaneous free flap. *Br J Plast Surg*. 1980 Apr;33(2):277–82.
34. Song R, Gao Y, Song Y, Yu Y, Song Y. The forearm flap. *Clin Plast Surg*. 1982 Jan;9(1):21–6.
35. Hidalgo DA. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1989 Jul;84(1):71–9.

36. Khouri RK. Free flap surgery. The second decade. *Clin Plast Surg*. 1992 Oct;19(4):757–61.
37. Hirigoyen MB, Urken ML, Weinberg H. Free flap monitoring: a review of current practice. *Microsurgery*. 1995;16(11):723–6; discussion 727.
38. Kind GM, Buntic RF, Buncke GM, Cooper TM, Siko PP, Buncke HJ Jr. The effect of an implantable Doppler probe on the salvage of microvascular tissue transplants. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Apr;101(5):1268–73; discussion 1274–5.
39. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg* 1989;42:645–648.
40. Allen R, Tress P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994;32(1):32–38.
41. Demirkan F, Chen HC, Wei FC, Chen HH, Jung SG, Hau SP, Liao CT. The versatile anterolateral thigh flap: a musculocutaneous flap in disguise in head and neck reconstruction. *Br J Plast Surg*. 2000 Jan;53(1):30–6.
42. Devauchelle B, Badet L, Lengele B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, D'Hauthuille C, Dubernard JM. First human face allograft: early report. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):203–9.
43. Lidman D, Daniel R. K. The normal healing of microvascular anastomosis. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 15:103, 1981.
44. Esclamado RM, Carroll WR. The pathogenesis of vascular thrombosis and its impact in microvascular surgery. *Head Neck*. 1999 Jul;21(4):355–62.
45. Godina M. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. *Plas Reconstr Surg*. 1986 Sep;78(3):285–92.
46. Kalainov DM, Gerwin M, Gayle LB, Weiland AJ. Mycotic aneurysm in a free flap. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998 Jun;32(2):233–6.
47. Ponosh S, Brown MD, Sieunarine K. *Pseudomonas aeruginosa* infected aneurysm of the superficial femoral artery. *ANZ J Surg*. 2004 Jul;74(7):613–5.
48. Jorgensen JH, Turnidge JD, Washington JA. Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. In: Murray PR, Pfaller MA,

62. Rotstein OD. Role of fibrin deposition in the pathogenesis of intraabdominal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992; 11: 1064–8.
63. Furie B, Furie BC. Role of platelet P-selectin and microparticle PSGL-1 in thrombus formation. *Trends Mol Med*. 2004 Apr;10(4):171–8.
64. Celi A, Lorenzet R, Furie BC, Furie B. Microparticles and a P-selectin-mediated pathway of blood coagulation. *Dis Markers*. 2004;20(6):347–52.
65. Andre P. P-selectin in haemostasis. *Br J Haematol*. 2004 Aug;126(3): 298–306. Review.
66. Flaumenhaft R. P-Selectin: Basic Aspects *J Thromb Thrombolysis*. 1998 Sep;6(2):93–102.
67. Bierhaus A, Chen J, Liliensiek B, Nawroth PP. LPS and cytokine activated endothelium. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(5):571–87.
68. Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, McEver RP, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest*. 1993 Aug;92(2):559–70.
69. Allcock GH, Allegra M, Flower RJ, Perretti M. Neutrophil accumulation induced by bacterial lipopolysaccharide: effects of dexamethasone and annexin 1. *Clin Exp Immunol*. 2001 Jan;123(1):62–7.
70. Kubes P, Jutila M, Payne D. Therapeutic potential of inhibiting leukocyte rolling in ischemia/reperfusion. *J Clin Invest*. 1995 Jun;95(6):2510–9.
71. Ritter LS, Copeland JG, McDonagh PF. Fucoidin reduces coronary microvascular leukocyte accumulation early in reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 1998 Dec;66(6):2063–71; discussion 2072.
72. Sullivan VV, Hawley AE, Farris DM, Knipp BS, Varga AJ, Wroblewski SK, Thanapron P, Eagleton MJ, Myers DD, Fowlkes JB, Wakefield TW. Decrease in fibrin content of venous thrombi in selectin-deficient mice. *J Surg Res*. 2003 Jan;109(1):1–7.
73. Toombs CF, DeGraaf GL, Martin JP, Geng JG, Anderson DC, Shebuski RJ. Pretreatment with a blocking monoclonal antibody to P-selectin accelerates pharmacological thrombolysis in a primate model of arterial thrombosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Nov;275(2):941–9.

- 74.** Eppihimer MJ, Schaub RG. P-Selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Nov;20(11):2483–8.
- 75.** Myers DD Jr, Schaub R, Wroblewski SK, Londy FJ 3rd, Fex BA, Chapman AM, Greenfield LJ, Wakefield TW. P-selectin antagonism causes dose-dependent venous thrombosis inhibition. *Thromb Haemost.* 2001 Mar;85(3):423–9.
- 76.** Yeager RA, Porter JM. Arterial and prosthetic graft infection. *Ann Vasc Surg.* 1992 Sep;6(5):485–91. Review.
- 77.** Watanapa P, Vathanophas V, Thamtakerngkit S. Inflammatory aortic aneurysm: a case report and review of literatures. *J Med Assoc Thai.* 1992 Sep;75(9):542–7. Review.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TRAM flep: (transverse rectus abdominis myocutaneous)Transvers rektus abdominis kas flebi
DİEP flep (deep inferior epigastric artery perforator): Derin inferior epigastirik arter perforatör flebi
ALU flebi: Antero lateral uyluk flebi
vWF: von-Willebrand faktör
TF(tissue factor): Doku faktörü
VEGF(vascularizing endothelial growth factor): Damarsal endotel büyüme faktörü
IL-6:İnterlökin-6
HE: Hematoksilen ve Eosin
ELAM-1(Endothelial-leukocyte adhesion molecule- 1):E-selektin
ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1):İnterselüler adezyon molekülü-1
VCAM-1(Vascular cell adhesion molecule-1):Vasküler hücre adezyon molekülü-1)
PSGL-1(P-selectin glycoprotein ligand-1):P-selektin bağlayan ligand-1
PECAM-1(platelet/endothelial cell adhesion molecule-1):Platelet-endotelyal hücre nadezyon molekülü
MVA: Mikrovasküler anastomoz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Açıklama	Sayfa
Şekil 1	Lökositlerin P-selektinler aracılığıyla hem trombositlere hemde endotele yapışması	46
Şekil 2	Lökositin P-selektine yapışarak damar duvarında yuvarlanması ve β 2 integrinler ile lümene adezyonu	47

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Açıklama	Sayfa
Resim 1	Sol oblik insizyonla girilerek damar sinir paketine ulaşılması	18
Resim 2	Femoral arter ve ven disseke edilip adventisyel dokular temizlendikten sonraki görünüm	19
Resim 3	Yaklaşdırıcı damar klempı yerleştirilip mikro makasla kesilererek anastomoza hazır hale getirilen femoral arter.	20
Resim 4	Anastomoz yapılmış femoral arter ve ven.	21
Resim 5	Anastomoz hattının üzerine pseodomonas solüsyonu sıkılması.	22
Resim 6	Tromboz oluşan damar örnekleri boydan boya kesilerek incelenmesi.	24
Resim 7	Sütür hatlarında açılma insizyon hatlarından püy mevcut.	26
Resim 8	Grup 3'de femoral arterde spontan trombüs	27
Resim 9	Arter ve ven proksimalinde tromboz mevcut	28
Resim 10	Ven distalinde tromboz mevcut.	29
Resim 11	Arter proksimalinde tromboz	30
Resim 12	Arterde anevrizma düşündüren sakküler genişleme.	32
Resim 13	Grup 1'de lamina elastika interna ve eksternayı içeren normal arter damar duvarı (HE, x100).	33
Resim 14	Grup 1'de lamina elastika interna içermeyen ve ince bir kas tabakasına sahip normal ven damar duvarı (HE, x100).	34
Resim 15	Grup 2 anastomoz sonrası 7. günde arter duvarın ve lümen normal görünümünde	34
Resim 16	Grup 2 anastomoz sonrası 7. günde ven duvarın ve lümen normal görünümünde	35
Resim 17	Grup 3 arter duvarında taze kanama alanları(kırmızı ok) ve hafif nötrofil lökosit infiltrasyonu izlendi(sarı ok) (HE, x100)	36
Resim 18	Grup 4 damar duvarında yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu(kırmızı ok) ve lümende trombüs oluşumu(sarı ok).(HE,x100)	37
Resim 19	Grup 3 ven duvarında eozinofil lökosit lenfosit	38

	infiltrasyonu(kırmızı ok)	
Resim 20	Ven duvarından yapılan transvers kesitlemede lümeninde yoğun trombüs(kırmızı ok), damar duvarında yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu(sarı ok) ile birlikte damar lümeninde daralma(yeşil ok)	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Açıklama	Sayfa
Tablo 1	Kültür Sonuçları	26
Tablo 2	Tromboze arter ve ven dağılımı	28
Tablo 3	Grup 4'de oluşan trombüslerin anastamoz hattına göre dağılımları	30
Tablo 4	Trombüsün arter duvarına yapışma bölgeleri ve sayısı	31
Tablo 5	Trombüsün ven duvarına yapışma bölgeleri ve sayısı	31