TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FITIK GREFTLERİNİN NANOTEKNOLOJİ İLE GÜMÜŞLE KAPLANMASI GREFT ENFEKSİYONUNU AZALTIR MI?

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif NERGİZ ADIGÜZEL

DANIŞMAN - ÖĞRETİM ÜYESİ:
Prof. Dr. A. Ekrem ÜNAL

2012
ANKARA

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

FITIK GREFTLERİNİN NANOTEKTOLOJİ İLE GÜMÜŞLE KAPLANMASI GREFT ENFEKSİYONUNU AZALTIR MI?
başlıklı,

Dr. Elif Nergiz Adıgüzel'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.09.2012

Prof. Dr. Semih Baskan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Mehmet Gürel
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Üye

Prof.Dr.Ali Ekrem Ünal
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı
Üye/Tez Danışmanı

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi ihtasasım süresince iyi koşullarda öğrenim görmemizisağlayan Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Semih Baskan'a, bilgi ve tecrübeleriniaktararak, gerek medikal ve gerekse paramedikal her türlü sorunumuz ileilgilenen asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım bütün Genel Cerrahi hocalarımateşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez danışmanım sayın Prof. Dr. A. Ekrem Ünal'a, tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Kıyan'a, Prof. Dr. Aydın Doğan'a, Prof. Dr. Feza Korkusuz'a, Dr. Salim Başçeken'e ve Dr. Utku Tantoğlu'na çok teşekkür ederim.

Eğitimime sağladıkları katkılarından dolayı değerli uzmanlarımıza, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, tüm ameliyathane çalışanlarına teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen sevgili eşim İbrahim Adıgüzel ve kızım Yağmur'a teşekkür ederim.

Dr. Elif NERGIZ ADIGÜZEL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
RESİMLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2.1. İnguinal Herninin Tanımı 3
2.2. Tarihçe 4
2.3. İnguinal Bölge Anatomisi 8
2.3.1. İnguinal Bölgede Abdominal Duvarın Anatomik Katları 9
2.3.2. İnguinal Kanalın Sınırları 10
2.3.3. İnguinal Bölgede Yer Alan Özel İsimli Anatomik Yapılar 11
2.4. İnguinal Herni Onarım Yöntemleri 12
2.5. Fıtık Ameliyatlarında Nüksler 14
2.6. Fıtık Onarımında Greft Kullanımı 15
2.7. Fıtık Tamirinde Kullanılacak Olan Greftin Özellikleri 17
2.8. Greft Materyallerinin Tipleri 19
2.8.1. Absorbe Olan Greft Materyalleri 21
2.8.1.1. Absorbe Olan Biyolojik Greftler 21
2.8.1.2. Absorbe Olan Sentetik Greftler 22
2.8.2. Absorbe Olmayan Sentetik Greft Materyalleri 22
2.9. Greft Kullanımının Komplikasyonları 24
2.9.1. Greft Enfeksiyonu 25
2.9.1.1. Greft Enfeksiyonu Klinik Belirti ve Bulguları 30
2.9.1.2. Greft Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi 30
2.9.1.3. Greft Enfeksiyonunda Tanı 31
2.9.1.4. Greft Enfeksiyonun Patogenezi 31
2.9.1.4. Greft Enfeksiyonun Tedavisi 32

2.9.1.6. Greft Enfeksiyonun Önlenmesi 33
2.9.1.6.1. Antibiyotik Proflaksisi 35
2.9.1.6.2. Antibakteriyel Malzemelerle Kaplanmış Greftler 35
2.10. Gümüş 37
2.10.1. Gümüşün Antibakteriyel Etkinliği 38
2.10.2. Gümüşün Tıp Alanındaki Kullanım Alanları 40
2.10.3. Nanokristalin Gümüş 42
2.10.4. Nanokristalin Gümüş Kaplama Teknikleri 44
2.10.4.1. Metal İyon Katkılı Kalsiyumfosfat Esaslı Antibakteriyel Seramik Toz 44
2.10.4.2. Elektrosprey Yöntemi 45
2.11. Staphylococcus Aureus 48
3. MATERYAL VE METOD 51
3.1. Deney Grupları 51
3.2. Kullanılan Greft 51
3.2.1. Greftlerin Hazırlanması 52
3.3. Kullanılan Bakteri Suşu 53
3.4. Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması ve Kullanılacak Greftlerin Kontaminasyonu. 53
3.5. Cerrahi İşlem 54
3.6. Çıkarılan Greftlerin Hazırlanması ve Ekim İşlemi 55
4. BULGULAR 57
4.1. CAE Takipleri 57
4.2. Eş Zamanlı Ekim Sonuçları 62
4.3. İstatiksel Analiz 64
4.4. Morfolojik İnceleme Sonuçları 66
5. TARTIŞMA 69
6. SONUÇ 73
ÖZET 74
SUMMARY 75
7. KAYNAKLAR 76

KISALTMALAR DİZİNİ

ABT **:** Gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat esaslı antibakteriyel seramik toz

Ag+ **:** Gümüş iyonu

CAE **:** Cerrahi Alan Enfeksiyonu

CFU **:** Colony Forming Unit

DNA **:** Deoksiribo Nükleik Asit

E.Coli **:** Escherichia coli

FDA **:** Food and Drug Administration

MRSA **:** Metisilin Rezistans Staphylococcus aureus

NCSP **:** Nanokristalin Gümüş Partikülleri

NS **:** Nanogümüş

NP **:** Nanopartikül

NNIS **:** National Nasocomial Infection Surveillance

PBS **:** Fosfat Tamponlu Salin

RNA **:** Riboksi Nükleik Asit

SEM **:** Tarayıcı Elektron Mikroskobu

SPSS **:** Statistical Package for Social Sciences

ePTFE **:** Politetrafloroetilen

PP **:** Polipropilen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Gümüş İyonlarının Antibakteriyel Etki Mekanizmaları..... 39

Şekil 2. Gümüşün Klinikte Kullanım Alanları..... 41

Şekil 3. Dikey Elektrosprey Kaplama Ünitesi..... 47

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1. İnguinal Bölge Anatomisi 9

Resim 2.1. Gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat esaslı antibakteriyel seramik toz ile kaplanmış polipropilen greftin görüntüsü 52

Resim 2.2. ABT ile kaplanmış polipropilen greftin görüntüsü (Gümüş kaplamalar görülmekte, taneciklerin boyutu 200 nanomikrometre boyutunda) 53

Resim 3.1. Fasia üzerine greftin yerleştirileceği poşun hazırlanması 54

Resim 3.2. Hazırlanmış poşa greftin yerleştirilmesi 55

Resim 3.3. Grefte üzerine eşzamanlı MRSAekimi 55

Resim 4.1. Grup 1- 3. gün 57

Resim 4.2. Grup 1-7 gün 58

Resim 5.1. Grup 2-4 gün 58

Resim 5.2. Grup 2-5 gün 59

Resim 5.3. Grup 2-6 gün 59

Resim 5.4. Grup 2'de grefti çıkarırken, greft çevresindeki püy görülmektedir 60

Resim 6.1. Grup 3-3 gün 60

Resim 6.2. Grup 3-7 gün 61

Resim 7.1. Grup 4-4 gün 61

Resim 7.2. Grup 4-7 gün(Abse gelişen) 62

Resim 7.3. Grup 4'de Greftin Çıkarılması 62

Resim 8. Grup 2'ye ait greftlerden ekim yapılmış besiyerlerinden biri 63

Resim 9. Grup 4'e ait greftlerden ekim yapılmış besiyerlerinden biri 64

Resim 10.1. 1. Grup SEM Görüntüsü 66

Resim 10.2. 2. Grup SEM Görüntüsü 67

Resim 10.4. 4. Grup SEM Görüntüsü 68

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Greft ile herni onarımının tarihsel gelişimi 16

Tablo 2. Kullanılan greft çeşitleri 19

Tablo 3. Farklı Greftlerin Özellikleri ve Kullanım Alanları 20

Tablo 4. Yapılmış Olan Bazı Çalışmalara Göre Lap. ve Açık Fıtık Ameliyatı Sonrası Grefte Bağlı Enfeksiyon Sıklığı 29

Tablo 5. NS'nin Antibakteriyel Aktivitesi Üzerinde Son Çalışmaların Derlemesi 43

Tablo 6. Deney Grupları 51

Tablo 7. MRSA Eşzamanlı Ekim Yapılmış Grupların Koloni Sayım Sonuçları 63

Tablo 8. İstatistik Analiz Sonuçları 65

Tablo 9. Grup 2 ve Grup 4'dün Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması 66

1. GİRİŞ

Her yıl milyonlarca insanda primer ventral, insizyonel ve inguinal fıtık meydana gelir. Toplumun %2-20'sinde fıtık vardır (1). Bassini'nin 1887'de modern fıtık cerrahisini tanımlamasından sonra nüksler tüm cerrahları düşündüren bir sorun olmuştur (2). İnguinal herni onarımları cerrahi kliniklerinde erişkinlerde en sık uygulanan girişimlerdendir. Greft kullanımının herni nüksünü azalttığı gösterildikten sonra tüm dünyada herni onarımında greft kullanımı artmıştır (3). Greftsiz yapılan fıtık onarımlarında görülen nüksün %11-18 oranlarından, greft kullanımı ile %1 oranına kadar gerilemesi ve uygulamadaki kolaylılığı günümüz cerrahisinde greft kullanımının popüler olmasına neden olmuştur (4,5).

Cerrahi greftler insan vücuduna yerleştirildiğinde yabancı cisim reaksiyonuna sebep olarak inflamasyon fibrozis, kalsifikasyon, tromboz ve infeksiyon gibi cevaplara neden olabilir (3). Greft enfeksiyonu hastaların genellikle %1-2'sinde görülür (6,7). En sık greft enfeksiyonuna neden olan mikroorganizma Metisiline dirençli Staphylococcus aureus'tur.

Greft enfeksiyonun tedavi süreci hem hekim, hem hasta, hem de sağlık sektörü için maliyetli ve uzun süreli olmaktadır. Hastaların hastanede kalış süreleri, invaziv girişimler, uzun süreli antibiyotik tedavileri, greftin yerinden çıkarılması gereken durumlarda tekrar ameliyatın gerekebilirliği bu maliyetin nedenini oluşturmaktadır.

Başlangıçta greftler insizyonel herni onarımları için kullanılmışlardır. Ancak zamanla, inguinal hernilerde de sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan fıtık ameliyatlarının %80'ninden fazlasında greft ile onarım yapılmaktadır (8). Genel cerrahide greftli insizyonel herni onarımı ve greftli gerginliksiz herni onarımı, en sık yapılan iki ameliyat olmuş ve greft kullanımı nedeniyle cerrahi alan enfeksiyonu klinik ve deneysel çalışma alanı olmuştur (9,10,11). Yabancı bir cisim olan greftin olası enfeksiyona karşı korunabilmesi için bir çok yöntem kullanılmaktadır. Antibiyotik proflaksisi bu yöntemlerden birisidir. Cerrahi alan enfeksiyonunu engellemek için kullanılan greftin yüzey özelliklerinin değiştirilmesi ve anti-bakteriyel birmadde ile kaplanması

etkili olarak bulunmuştur (12,13,14,15).

Gümüş kimya ve bilim dilinde; periyodik tabloda Ag simgesi ile yer alan, atom numarası 47, atom ağırlığı 107,87 gram olan, beyaz, parlak, değerli bir metalik elementtir. Medikal ve kozmetik endüstrisi tarafından çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Gümüş iyonlarının, özellikle kolloidal ve nanoboyuttaki gümüş iyonlarının antibiyotik ve antibakteriyel özellikleri bilinmekte ve bu amaçla kullanılmaktadır (16).

Nanokristalin gümüş, implante prostetik materyalleri olan hastalarda 1 yılda görülen 1 milyon nazokomiyal infeksiyonu azaltmak için, bir antibakteriyal örtü olarak çok büyük potansiyele sahiptir. Nanopartiküller atomun ayrı bileşikleridir. 100 nm'den küçüktürler. Maddece büyüklüğü ile karşılaştırıldığında bunlar, eşsiz elektriksel, magnetik ve fiziksel özelliklere sahiptirler. NCSP hem Ag^{+}, hemde Ag^{0}'ın birleşiminden oluşur ve yaklaşık 50.000 gümüş atomundan oluşmaktadır (15).

Bu çalışmanın temel amacı, Metisiline dirençli Staphylococcus aureus kaynaklı greft enfeksiyon modelinde nanokristalin gümüş kaplı greftin bakteri yükünee tkisi olup olmadığını araştırmaktır. Deney modeli olarak daha öncekiaraştırmalarda kullanılmışolan greft enfeksiyon modeli kullanılmıştır (3,8,14,17,18).

Çalışmadan elde edilecek verilerle,greftleri nanokristalin gümüş ile kaplamanın greft enfeksiyonu üzerine olan etkisi değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnguinal Herninin Tanımı

Bir organın kendisini saran yapıdan dışarı taşmasını ifade eden ‘hernia’ kelimesi Yunan dilinde tomurcuk anlamına gelen ‘hernios’ kelimesinden türetilmiştir. Günümüzde Türkçe’de hernia kelimesinin karşılığı olarak ‘fıtık’ kelimesi kullanılmaktadır (19).

Fıtık bir organ ya da dokunun bulunduğu boşluğun duvarındaki bir açıklıktan, bir anatomik boşluktan diğerine geçişi olarak tanımlanır. Fıtığın iki anahtarkomponenti bulunmaktadır. Birincisi, defektin kendisi olup fasyadaki açıklığınbüyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkilidir. İkincisi ise herni kesesi olup defekttenperitonun protrüzyonudur. Herni kesesi içeriği intraperitoneal bölgedeki tüm organlarolabilir veya boş olabilir (20).

İki ayağı üzerinde duran canlılar olan insanlarda, inguinal bölge karındanalt ekstremitelere geçiş bölgesi ve batın duvarının zayıf olduğu bir bölgedir. Buna bağlı olarak da fıtığın en yaygın geliştiği bölgelerden birisidir.Kasık, Condon’un kısaca tarif ettiği gibi “Karın ön duvarının anteriorsuperior iliak spinalar düzeyinin altı” dır. Bu bölgede visseral organlar fıtıklaşabilir ve bunun sonucunda görünen veya palpe edilebilen bir şişlik oluşabilir (21).

Tam olarakprevelansı bilinmemekle beraber erkek nüfusunda yaklaşık % 4–7 olarak görülmektedir. Genel nüfusun ortalama % 3–8’inde rastlanan kasık fıtığının yaşlabirlikte insidansı, strangülasyon sıklığı ve hospitalizasyon süresi uzamaktadır (22). İnguinal fıtıklar doğumsal ya da kazanılmış olabilir. Etyolojileri sıklıkla incelenmişolmalarına rağmen kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hem edinsel, hem de konjenital hernilerde aile öyküsü kuvvetle pozitiftir. Processus vaginalisin açıklığı,genetik geçiş, dik postür hastalığın gelişiminden sorumlu tutulmuştur (23).

Kas atrofisi de fıtık gelişmesine katkıda bulunmaktadır. İnguinal bölgede internal oblik kasının doğumsal ya da kazanılmış atrofisi iç halka ya da inguinalkanalın tabanını intraabdominal basıncın etkisine açık bırakmaktadır. Konnektifdokunun; intraabdominal basıncın fiziksel stresinden, sigara içiminden,

yaşlanmadan, konnektif doku hastalıklarından ya da çeşitli sistemik hastalıklardan dolayı zayıflaması, transvers aponevroz ve fasyanın gücünün azalmasına yol açar.Kasık fıtığı olan hastaların konnektif dokularında elastik fibrillerdeki kırılma ve yapı,kalite ve kollajen metabolizması değişiklikleri gösterilmiştir (24). Kollajenformasyonu ile ilişkili olarak malnutrisyon ve vitamin eksiklikleri de hazırlayıcıfaktörler arasındadır. Sigara içicilerinde ve aort anevrizmalı hastalarda artmış olan elastiolitik enzim düzeyleri kasık fıtığı ile ilişkili bulunmuştur. Ehler-Danlos ve Marfan Sendromu gibi konnektif doku bozukluklarında fıtık insidansı yüksektir.Obezite ve ileri yaşile birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalığı, benign prostat hiperplazisi, kronik konstipasyon mevcudiyeti ve ağır işlerde çalışmak diğer fıtık oluşum riskini artırıcı faktörler olarak bilinmektedir (20).

2.2. Tarihçe

Fıtık oluşumunda dik postürün de suçlandığına bakılırsa, kasık fıtığı, ayakları üzerinde dik durmaya çalıştığından beri insanoğlunun sorunudur denilebilir. Tarihte insanoğlu bu soruna yönelik çeşitli çareler aramıştır. Bu arayış sürecinde gelişen yöntem ve yaklaşımları hakkıyla kavrayabilmek, bu yolun başlıca kilometre taşlarını, tarihsel gelişimini bilmeden mümkun değildir.

Fıtıkla ilgili ilk yazılar MÖ 1500'de Mısır Ebers papirüslerinde kayıtlıdır. Bu kaynakta diyet ve dışardan basınç(kasık bağı) uygulanması önerilmektedir. Hatta bazı antropologlara göre bazı firavun mumyalarında iyileşmiş fıtık ameliyatı izi bulunmaktadır. MÖ 200 yıllarında ilk kez Galen tarafından karın duvarı anatomisi tanımlanmıştır. İnsanlık tarihinin gelişimi ile anatomi ve fizyoloji konusundaki bilgi birikimiyle birlikte fıtık cerrahisinde önemli gelişmeler olmuştur.

Roma'da Yunanlı bir göçmen olarak yaşamış olan Celsus (İ.S. 25) hidrosel ve fıtık ayırımında transillüminasyonu kullanmıştır. Roma Tıp Okulu temsilcisi olan Celsus fıtıkların cerrahi tedavisi hakkında şunları yazmıştır: "Kasık veya skrotuma derin bir insizyon yapılır. Fıtık kesesi açılır. İçindekiler karın boşluğuna geri itilir. Fıtık kesesi çıkartılır kanayan damarlar bitkisel bağlar ile bağlanır. Ameliyat yarasına sirke dökülerek sikatrizasyon elde edilir". Paul Aegina (İ.S. 700) fıtık cerrahisinin titiz ve isabetli bir tanımını yapmış, Yunanlı ve bazı Romalı cerrahların aksine fıtık

kesesinin çıkarılmasına ilave olarak orşiektomiyi de eklemiştir (25).

Avrupa'da cerrahi berberlere kalırken, doğuda İbn-i Sina (980-1037)'nın ciddi çabalarıyla cerrahların, tıp okullarında hekimler arasından yetişmesi prensibini devlet katında kabul ettirmiş, okulunda Hacı Abbas tarafından fıtık ameliyatları yapılmıştır. İbn-i Sina fıtık muayenesinde enteroseli omentoselden ayırmada oskultasyonu kullanmıştır. Razi (850-932) cerrahi dikişlerde katgüt kullanmayı geliştirmiştir.

Guy de Chauliac 1363'de "Chirugia Manga" adlı eserinde inguinal ve femoral herni ayrımını yapmıştır. Bu çağda, "Royal Operation" denilen kese eksize edilip veya edilmeden bağlanarak kastrasyon işlemi yapılmakta ve konservatif tedavide kasık bağı kullanılmaktaydı (26). Rönesans sonrası, anatomik diseksiyon ve otopsi tüm Avrupa' da yaygınlaşınca, inguinal herniler hakkında bilgiler hızla arttırmıştır. 1559'da Gaspar Stromayr yayınladığı cerrahi kitabında, çeşitli fıtıklar ve bunların cerrahi tedavisi hakkında bilgiler vermiş ve kastrasyonun lüzumsuz olduğunu belirten ilk cerrah olmuştur.

İlk Türk cerrahi kitabının yazarı Amasya'lı Şerafettin Sabuncuoğlu da 1465'te inguinal fıtıkları cerrahi yoldan tedavi etmekten bahsetmiştir (27).

1556 yılında Franco, inkarserasyon veya strangülasyon durumlarında sıkışmış kese boynu ile eksternal inguinal halka arasındaki mesafenin kesilmesi gerektiğini söylemiş ve kese boynu ortaya konduktan sonra batına itilmesini ve ketenden yapılmış süngerlerle orada tutulmasını sağlamıştır. Pare nüksleri önlemek için ameliyatta altından yapılmış teller kullanmış, konservatif tedavide kasık bağını önermiştir. Heister 1724 yılında strangüle barsağa başarılı bir rezeksiyon ameliyatı yapmıştır (8).

Fıtık cerrahisinde çığır açan gelişmeler, ancak Lister'in 1867 yılında aseptik cerrahi kurallarını tanımlamasından sonra başlamıştır. Bu yıllara kadar yapılan ameliyatlar fıtık kesesinin testisle birlikte veya daha az oranda ayrı olarak eksizyonuna ve sekonder iyileşmeye bırakılmasından ibarettir. İlave olarak kese boynu ve damarlar bağlanır, yara dağlanarak, kızgın yağ veya sirke gibi maddeler dökülerek sekonder iyileşme beklenir, yeterli skatris dokusunun oluşup nüksü önlemesi ümit edilirdi. Bu arada alınan sonuçlar iyi değildir. Erken dönemde oluşan kanama ve enfeksiyon ciddi sorun oluşturmaktadır. Mortalitede en önemli nedenler

sepsis, peritonit ve kanamadır. Bir yıl içerisinde nüks oranı %30-40, birkaç yıl sonra %100'dür. Bir çok cerrah fıtık kesesini eksize ettikten sonra sekonder iyileşmeye bırakıyorve nedbeleşmenin nüksü önleyeceğini düşünüyorlardı.Bu nedenlerle hekim hassasiyeti taşıyan cerrahlar, olabildiğince konservatif kalmayı, kasık bağı kullanmak gibi palyatif önlemleri tercih etmiş, ameliyattan kaçınmışlardır. Sir Astler Cooper inguinal herni ameliyatı için tek endikasyonun strangulasyon olduğunu söylemiş ve uzun yıllar elektif inguinal herni onarımı yapılmamıştır (26).

Lister'in başlattığı, asepsi ve antisepsi uygulamalarının gelişmesi ve anatomi alanındaki hızlı gelişmelerden, ağrı ve kanama kontrolünün gelişmesinden sonra ancak bu olumsuz durum değişmiş ve modern fıtık cerrahisi dönemine gelinmiştir. 1791 ve 1815 yılları arası anatomi altın çağlarını yaşamıştır. İnguinal kanal detayları ile tarif edilmiştir. Bu arada birçok cerrah kasık fıtığı ve kasık fıtığı anatomisi çalışmalarına katkıda bulunmuştur ve bazılarının adları ''eponim'' olarak takdirle anılmaktadır. En önemli katkılar Cooper, Anson, Mc.Vay ve Fruchaud tarafından yapılmıştır. 1793 yılında Gimbernant "Lakuner Ligaman"ı tanımlamış ve strangule femoral fıtıklarda bunun kesilmesini tavsiye etmiştir. Henri 1814'de Scarpa sliding herniyi, Hasselbach kendi adıyla anılan üçgeni tanımlamıştır. 1829'da Şanizade Ataullah boğulmuş fıtıkların cerrahi tedavisi hakkında bilgiler vermiştir. Frichaud (1894-1960), fıtık anatomisine bütün kasık fıtıklarını tek etyolojide toplayan 'Miyopektineal Açıklık' kavramını kazandıran anatomist cerrahtır. Annandale 1876 yılında preperitoneal yaklaşım konseptini ilk tanımlayan olarak tarihe geçecektir (20,24).

Bostonlu cerrah Henry O. Marcy 1878 yılında ilk kez kasık fıtığı onarımında transversalis fasyasının önemini vurgulayarak, indirekt kasık fıtığı tamirinde iç halkanın kapatılmasının önemli olduğunu işaret etmiştir. Bugün hala bir çok cerrah tarafındanuygulanan tekniği ilk kullanan kişi olarak Eduardo Bassini (1884), inguinal kanalın arka duvarını sağlamlaştırarak fıtık cerrahisinde modern çağı başlatmıştır. Eduardo Bassini, Lister ile görüştükten sonra İtalya'da antiseptik cerrahinin öncüsü olmuştur. İnguinal herni için kendi adını taşıyan ameliyatı geliştirmiştir. Bassini tamiri yüksek ligasyon ve fıtık kesesinin rezeksiyonunu içerir. İnternal oblik ve transversus abdominus kasları ve transversalis fasyası Poupart ligamanına dikilir. 1890 yılında, 206 vakasında 8 nüks ve 3 ölüm olduğunu yayınladı (26).

Baltimore John Hopkins üniversitesinde çalışan Halsted 1889 yılında, spermatik kordu eksternal oblik aponevrozunun üzerinde bırakarak Halsted 1 diye sonradan isimlendirilen fıtık tamirini gerçekleştirdi. Fakat testiküler hasar, hidrosel ve enfarkt gibi komplikasyonlar onu 1903 yılında Halsted 2 operasyonuna modifikasyona mecbur etmiştir. Halsted ayrıca gerginliği azaltmak amacıyla rektus kası aponevrozuna releksasyon insizyonunu ilk yapan kişidir.

1922'de Paul W. Harrison tarafından ortaya atılan"Kasık fıtıkları esas olarak çeşitli nedenlere bağlı transvers fasyanın karşılaştığı mekanik güce karşı koymasından oluştuğuna göre onarımda esas amaç transvers fasianın güçlendirilmesidir." görüşü sonrasında uygulanacak birçok tekniğe ışık tutmuştur.

1942 yılında McVay Cooper ligamanını kullanarak yeni bir fıtık tamir yöntemi geliştirmiştir. 1950 yılında Toronto Kanada'da Schouldice daha sonra kendi adıyla anılacak fıtık tamir tekniğini uygulamaya başlamıştır. Bu ameliyat ile inguinal arka duvar birkaç kat üzerinden kapatılmaktadır. 1959 yılında Nyhus direk ve femoral fıtıklarda preperitoneal yaklaşımla iliopubik alanın tamirde kullanılabileceğini vurgulamıştır. 1989 yılında yazdığı bir makalede ise tüm nüks fıtıklarda yaklaşımın posterior olarak yapılması gerektiğini ve fasya tamirinin bir protez ile desteklenmesi gerektiğini savunmuştur. 1982 yılında Ger laparoskopik olarak inguinal fıtık tamirini ilk yapan doktor olarak tarihe geçecektir.

Pek çok fıtık onarımı tekniğinde başarısızlığın arkasındaki temel neden, normal olarak karşı karşıya gelemeyen dokuların basınç altında sütüre edilmeye çalışılmasındadır. Lichtenstein bu sütür hattındaki gerilimi ve buna bağlı nüksü ortadan kaldırabilmek ve özellikle nükslerin görüldüğü zayıf bölgeyi yeterince güçlendirebilmek amacıyla gerilimsiz (tension free) fıtık onarımını bir greft kullanarak gerçekleştirmiştir. 1989'da Lichtenstein tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, bu yöntemle ameliyat ettiği 1000 hastayı bir ile beş yıllık süreyle izlenmiş, bu süre içinde hastaların hiçbirinde nüks ve enfeksiyona rastlanmadığı, yalnızca iki hastada kendiliğinden rezorbe olan hematom oluştuğu saptanmıştır (28).

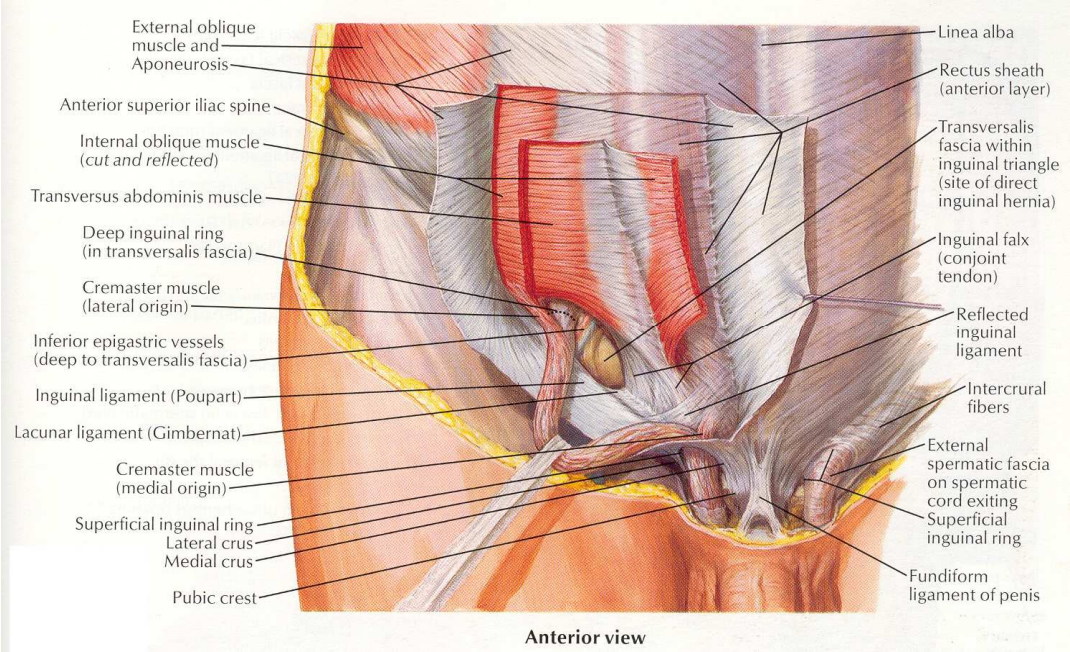
Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980'li yılların sonundan itibaren kasık fıtığı ameliyatlarında gerginliksiz onarımlar kullanılmaya başlanılmıştır. Gerginliksiz

kasık fıtığı onarımı kullanımı hızla artarak; günümüzde en yaygın kullanılan ameliyat yöntemi haline gelmiştir. Ülkemizde de durum çok farklı değildir. Türkiye'de yaygın kullanıma, 1990'lı yılların ortalarında giren gerginliksiz kasık fıtığı onarımı, hızla popülarite kazanmış ve pek çok merkezde en çok tercih edilen onarım yöntemi haline gelmiştir. Yöntemin öğrenilmesinin ve uygulamasının kolay oluşu, minimal diseksiyon yapılması, nüks oranının son derece düşük oluşu, komplikasyon riskinin düşük oluşu ve hastanın postoperatif konforunun çok iyi olması nedeniyle gerginliksiz onarım tercih edilmekte ve kullanımı hızla artmaktadır (29,30).

2.3. İnguinal Bölge Anatomisi

Fıtık onarımının iyi anlaşılabilmesi için inguinal bölgenin anatomisinin bilinmesi gerekir. Astley P. Cooper'ın sıklıkla göndermelere tabi tutulan 1804'deki sözü halen geçerliliğini korumaktadır: "Cerrahların sahasında bulunan hiçbir insan vücudu hastalığı, tedavisi için fıtık ve çeşitlerinde olduğu kadar kesin anatomik bilgi ve cerrahi yetenek bileşimini gerektirmez" (31).

Karın ön duvarında, aşağıda ligamentum inguinale, medialde muskulus rektus abdominalis'in lateral kenarı, yukarıda spina iliaka anterior süperiorları birleştiren çizginin sınırladığı alana ''İnguinal Bölge'' denir (19).



Resim 1. İnguinal Bölge Anatomisi

2.3.1. İnguinal Bölgede Abdominal Duvarın Anatomik Katları

1- Deri

2- Deri altı: Yağlı, gözeli bir dokudur. Buradaki önemli oluşumlar, A. epigastrika süperfisiyalis, A. Circumfleksia süperfisiyalis, A. pudenta eksterna'dır.

3- Yüzeyel fasyalar: Bu tabakada, üstte camper ve derinde skarpa fasyası bulunur. İnguinal bölgeyi örten camper fasyası yukarıya doğru batın duvarında ilerler, aşağıda ise penis, skrotum ve perineyi örter. Skarpa fasyası ise inguinal bölgeyi örterek aşağıda peniste buck fasyası, skrotumda tunika dartos ve perinede colles fasyası olarak devam eder.

4- İnnominate Fasya (Gallaudet Fasyası): Eksternal oblik kasın dışında her zaman belirlenemeyen bir fasyadır.

5- Eksternal Oblik Aponevroz: İnguinal bölgede eksternal oblik kasın sadece aponevrozu bulunur. Aponevrozun alt lifleri lateralde, spina iliakada anterior süperiora, medialde pubik tuberküle yapışarak ligamentum inguinaleyi (Poupart bağı) oluşturur. İnguinal ligamentin hemen üst tarafında ve pubik tüberküle yapışma yerinin lateralinde eksternal oblik aponevrozun lifleri bir açıklık oluştururlar. Bu lifler medialde krus mediale, lateralde ise krus laterale adını alırlar. Burası inguinal kanalın dış deliğine uyar. En alt ve medial lifleri ise femoral kanalın medial kenarını yapar ve laküner ligamenti (Gimbernant ligamenti) oluşturur.

6- İnternal oblik kas ve aponevrozu: Lateraldeki kas lifleri mediale doğru aponevroza dönüşür. En alt kısımları ise kremaster kasını oluşturur.

7-Transvers Kas ve Aponevrozu: Bu kas tabakası ve aponevrozu ile arkasında bulunan transvers fasya, inguinal fıtıkların oluşumundan sorumludur. Transvers kas ve aponevrozunun alt serbest kenarı, internal inguinal halka üzerinde ve medialinde aponevrotik bir ark oluşturur. Transvers aponevroz, internal oblik kasın aponevrozu ile birleşerek tendon konjuvanı oluşturur. Tendon konjuvan, %5 veya daha az olguda mevcuttur. Cerrahlarca birleşik tendon olarak nitelendirilen yapı genellikle rektus kılıfının lateral kenarıdır (32).

8-Transvers Fasya: Karın ön ve yan duvarında kas tabakası ile periton arasında bulunur.

9-Preperitoneal Bağ Dokusu: Transvers fasya ile periton arasında yer alan yağlı, gözeli bir dokudur. Bu aralık preperitoneal fıtık onarımında protezin yerleştirildiği alan olması nedeniyle önemlidir (26).

10- Periton

2.3.2. İnguinal Kanalın Sınırları

İnguinal kanal muskuloaponevrotik yapılarının meydana getirdikleri oblik bir kanaldır. Erişkinlerde inguinal kanal, inguinal ligamanın 3-4 cm üzerinde, yukarıdan aşağı doğru hafif bir eğimle seyreden, yaklaşık 4 cm uzunluğunda bir aralıktır. Genellikle inguinal kanal, iki deliği, dört duvarı olan tünel şeklinde bir yapı olarak tarif edilmektedir. Fakat bu tarif anatomik olmaktan çok şematik karakter taşır (33).

Önde: Eksternal oblik kasın ve lateralde internal oblik kasın aponevrozu bulunur. Eksternal oblik kas lifleri inguinal bölgede bulunmaz, yalnız aponevrotik lifleri bulunur.

Arkada: Hastaların %75'inde arka duvar lateralde transversus abdominis aponevrozu ve transversal fasyadan oluşur. Medialde arka duvar internal oblik aponevrozu ile güçlendirilir.

Üstte: Kanal çatısı, internal oblik kasın alt kenarının arkus yapan lifleri ve transversus abdominis kasından ve aponevrozundan oluşur.

Altta: Kanalın tabanı inguinal ligaman (Poupart) ve lakunar ligaman

(Gimbernant)'dan oluşur.

Kanalın üst ucu internal veya derin inguinal halkayı oluşturur; fasya transversaliste normal kabul edilen bir defekttir. Üst sınırını transversus abdominus arkusu, alt sınırını iliopubik traktüsün aponevrotik lifleri, inferior epigastrik damarlar ve intrafoveolar ligaman (Hasselbach) oluşturur (32).

İnguinal kanalın içerisinde erkeklerde, duktus deferens, arterler (testiküler arter, deferensial arter, kremasterik arter), pleksus pampiniformis, genitofemoral sinirin genital dalı, iIioinguinal sinir ve fasya tabakaları (eksternal, orta ve internal spermatik fasya) bulunur. Kadınlarda ise ligamentum teres uteri, ilioinguinal sinir ve genitofemoral sinirin genital dalı bulunur (21).

2.3.3. İnguinal Bölgede Yer Alan Özel İsimli Anatomik Yapılar

1) Camper ve Skarpa fasyası:Yüzeyel fasyanın iki yaprağıdır. Camper fasyası aşağı ve lateral yönde uyluğa, gluteusa veperineal bölgeye; yukarı doğru ise ön abdominal duvara ve göğüs bölgesine uzanır. Scarpafasyası ise yukarı doğru pektoral bölgeye uzanarak retromammarian boşluğun ön sınırını yapar.Aşağıda ise fasya lata ve iliak kemiğe tutunur. Bu iki fasya pubik bölgede birleşerek penis veyaklitorisin tabanına yapışan fundiform ligamanı oluştururlar. Burada yüzeyel fasya düz kas liflerinide alarak skrotuma tunika dartos olarak girerler. Membranöz kısım perinede Colles fasyası adınıalır.

2) Poupart Ligamanı (Ligamentum inguinale): Eksternal oblik kasının sadece aponevrozu kasık bölgesinde bulunmaktadır. Spina iliaca anterior superior'den tuberkulum pubicuma uzanan eksternal oblik aponevrozunun devamıdır. Lateralde iliopsoas kası medialde femoral damarlar ile komşuluğu vardır. Fıtık onarım tekniklerinde en sık kullanılan anatomik yapı olma özelliğini taşımaktadır.

3) Gimbernant Ligamanı (Ligamentum lakunare): İnguinal ligamanın medial kısmı yelpaze şeklinde pektineal hat boyunca uzanır ve ligamentum lakunareyi oluşturur. Femoral kanalın medialini yapar.

4) Colles Ligamanı (Ligamentum inguinale refleksum): Eksternal oblik kasın aponevrozunun tüberkulum pubikum ve krista iliakaya yapışan derin lifleri tarafından meydana gelir. Anulus inguinalis süperfisiyalisi alt içten sınırlar. İnguinal

herni ameliyatlarında önemli bir yapı değildir.

5) Cooper Ligamanı (Ligamentum pubikum): Ramus pubis superior ve ileum periostuna fiksedir. Pubis de üst internal periosta fiksedir ve yoğun bir şekilde buraya yapışıktır. Cooper ligamanının medial yarısı iliopubik trakta sıkı bir şekilde yapışıktır. Poupart ligamanından daha yoğun ve güçlü bir yapı olmasına rağmen fıtık onarımında kullanılmaz (27).

6) Henle Ligamanı (Falks inguinalis): M. rektus abdominusun alt ucunun dış yanında ve tabanı aşağıda tepesi yukarıda bir üçgen görünümündedir. Üçgenin tabanı Cooper ligamanı ile birleşir (32).

7) Thomson Ligamanı (iliopubik Trakt): Medialde pubisin süperior ramusunun orta noktasına yapışır. Bu birleşmeden sonra keskin bir eğri çizerek femoral kanal, sinir ve damarları çaprazlayıp derin inguinal halkanın altından geçerek ileopektineal arka yapışır. 1836'da Thomson tarafından tanımlanmıştır. Thomson posterior inguinal duvardaki bu önemli kalınlaşmayı, inguinal ligamentten tamamen farklı bir yapı olarak belirtmiştir. Condon gibi otörler, bu yapıya çok önem verirler. Ancak, başka yayınlarda iliopubik traktın, %25 olguda veya daha azında güçlü olduğu bildirilmiştir (32).

8-) HasselbachÜçgeni: Klasik sınırları;üstte falks inguinale, lateralde inferior epigastrik damarlar ve altta ligamentum inguinaledir. Günümüzde Hasselbach üçgeni orjinalinden daha yararlı ve daha küçük tanımlanmıştır. Buna göre; üst sınırını epigastrik damarlar, medial sınırını rektus kılıfı ve alt sınırını pubisin ramus superioru yapar. Bu alan direkt fıtıkların çıktığı alandır. Hasselbach ligamanı ise; tabanı aşağıda tepesi yukarıda bir üçgen görünüşünde olan bir bağ yapısıdır, fossa inguinalis ile lateralis arasındadır. Bu bağ ile iç halka arasında arteria ve vena epigastrika inferior bulunur (32,34).

2.4. İnguinal Herni Onarım Yöntemleri

Kasık fıtıklarının kesin tedavisi cerrahi onarımdır. Mutlak kontrendikasyon olmadıkça ameliyat yapılmalıdır. Kasık fıtığı onarımında temel olan myopektineal orifisten peritoneal protrüzyonu önlemektir. Myopektineal orifisin bütünlüğünün sağlanması Fruchaud'a göre belli başlı iki farklı yolla mümkündür. Birincisi

myopektineal orifisin aponeurotik kapatılması, ikincisi ise defektif transversal fasyanın geniş bir sentetik protez ile desteklenmesidir. Bu iki yöntem bazen kombine edillebilir (24,35).

Başarılı bir fıtık onarımı için öncelikle cerrahın anatomi bilgisi yeterli olmalıdır. Özellikle arka duvar anatomisi iyi bilinmelidir. Fıtık onarımı anterior yaklaşımla inguinal kesi ile ya da abdominal bir insizyon ile posterior yaklaşımla yapılabilir. Anterior yaklaşım bir yüzyıldan beri uygulanan ve halen popülerliğini sürdüren bir yaklaşımdır. Posterior herni tamirleri preperitoneal hernioplastiler olarak adlandırılır (19).

Fıtık sınırları sağlam dokulara kadar belirlenmeli, tamirde yeterli sağlamlıkta dokular kullanılmalıdır. Onarım esnasında gerginlik oluşturmamaya özen gösterilmelidir. Fıtık onarımının iki temel aşaması vardır:

1-) Fıtık kesesinin yüksek disseksiyonu ve ligasyonu,

2-) Arka duvar tamiri.

Bendavid'in 1990 yılında inguinal fıtıklar için 81 ve femoral fıtıklar için 79 ameliyat tekniği saymasına karşın, bugün sıkça uygulanan ve rağbet gören birkaç ameliyat tekniği vardır (32).

1. Gerginlik yaratan klasik anatomik onarım teknikleri
    - Bassini operasyonu
    - McVay (Cooper ligamanı prosedürü)
    - Shouldice prosedürü
    - Arka duvar ağ örme tekniği
2. Gerginlik yaratmayan ve mesh kullanılan onarım teknikleri
    - Nyhus prosedürü (meshli veya meshsiz)
    - Lichtenstein prosedürü
    - Gilbert'in plug (tıkaç) tekniği
    - Stoppa operasyonu
    - Anterior preperitoneal mesh takviyesi
3. Gerginlik yaratmayan ve laparoskopik yöntemle yapılan tamir
    - Transabdominal preperitoneal (TAPP)
    - İntraperitoneal onlay mesh (IPOM)
    - Total ekstraperitoneal (TEP)

Myopektineal açıklığın kapatılması sırasında aponevrotik yaklaştırmadaki gerginlik bütün fıtık tamirlerindeki başarısızlığın temel nedenidir. Dikiş hattındaki gerginliğin önlenmesi zorunludur. Sütürler nekroza sebep olacak kadar sıkı bağlanmamalıdır. Dayanıklı monofilament sentetik sütürler tercih edilmelidir.Kasık fıtığı tamirlerinde sentetik yama protezleri major rol oynar. Sentetik yamalar bir klasik tamiri güçlendirmek ve transvers fasyanın yerini almak üzere yama (patch) ya da tıkaç (plug) şeklinde myopektineal açıklığı kapatacak şekilde yerleştirilir (36).

Lichtenstein'in lokal anestezi ile yapılan ggerginliksiz inguinal fıtık tamiri tekniği, hastanın hastanede kalış süresini, postoperatif rahatsızlığını, konforunu, iyileşme dönemini, nüks oranını ve maliyetini dramatik olarak azaltmıştır. Bu metod uygulamaya konulduğundan beri dünyadaki birçok cerrah tarafından başarıyla kullanılmaktadır (29,30).

2.5. Fıtık Ameliyatlarında Nüksler

Bassini'nin 1887'de modern fıtık cerrahisini başlatmasından sonra nüksler, tüm cerrahları düşündüren bir sorun olmuştur. Bu sorunu çözmek için çeşitli otolog dokular, homolog ve heterolog doku materyalleri kullanılmış olsa da konakçı reaksiyonları ve viral enfeksiyonlar konusundaki problemler nedeniyle bugün genellikle sentetik greft materyallerinin kullanımı söz konusudur. Sentetik greftlerin kullanımının artmasıyla fıtık cerrahisinde dramatik bir ilerleme olmuştur. Gerginliksiz fıtık onarımı terimi 1989'da Lichtenstein tarafından ortaya atılmıştır (37).

İnguinal bölgenin primer onarımlarından sonra nüks herni insidansı çeşitli araştırmalara göre %1 ile %20 arasında değişmektedir (26). Tam olarak uzun süre takip edilebilirse nüks oranının arttığı görülecektir. Yapılan vakaların artması da nüks oranını yükseltecektir.

Nükslerin çoğu primer onarımın ikinci ve üçüncü yılında görülür. Bu erken dönem nüksler, başlıca cerrahın başarısızlığı ve infeksiyon nedeniyle olmaktadır. Üç yıldan daha sonra görülen ve küçük bir grubu oluşturan geç dönem nükslerde ise doku yetersizliği suçlanmaktadır. Bununla beraber bu geç nüksler ameliyat da posterior duvar ve inguinal kanalın naylon yama, sentetik greft ve protezlerle

yeterince güçlü onarılamadığını da göstermektedir (26).

Başta inguinal fıtıklar olmak üzere, greftli ve greftsiz fıtık onarımlarının karşılaştırıldığı 289 hastayı içeren rastgele klinik çalışmalar sırasında, greft kullanılmayan teknik için nüksetme oranı %7, greft kullanılarak yapılan onarımının nüksetme oranı %1 olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalar sonucu, insizyonel fıtığın tedavisinde greft kullanımının nüksetme oranını ortalama %30 azaltığı gösterilmiştir (17).

2.6. Fıtık Onarımında Greft Kullanımı

Fıtık onarımı sonrasında ortaya çıkan en önemli komplikasyon nükstür. Fıtık nüksünü engellemek için zayıf dokunun protezlerle desteklenmesi görüşü ilk olarak 19'uncu yüzyılın sonlarında ortaya atılmıştır.

Modern fıtık cerrahisinin temeli fıtık tamirinde greft kullanımıyla atılmıştır. Fıtıkların yabancı bir materyal ile kapatılacağı fikri ilk kez Billroth tarafından ortaya atılmış ve 1800'li yılların sonundan itibaren fıtık tamirinde metal protezler kullanılmaya başlanmıştır. 1880'de Billroth herni probleminin, zarar görmüş dokuların suni replasmanı ile çözülebileceğini ileri sürmüştür. Greft ile onarımda önce pediküllü eksternal oblik kas aponörozu kullanılmış, bunun başarısız olması üzerine fasya latadan pediküllü veya pedikülsüz greftler denenmiştir (28,38).

1958'de Usher ve ekibi Polymer greftleri kullanmış ve çok başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Condon primer ve nüks kasık fıtıklarında posterior yaklaşım ve iliopubik trakt onarımının prostetik materyal ile birleştirilmesi görüşünü vurgulamış, ancak sonuçları için yorum yapmanın erken olduğunu söylemiştir (39).

1959 yılında Nyhus direk ve femoral fıtıklarda preperitoneal yaklaşımla iliopubik alanın tamirde kullanılabileceğini savunmuştur. Nyhus uzun süre sütürlerle posteriordan greftsiz onarım yapmış,sonradan burada greftin gerekliliğini kabul etmiştir (39). 1960 ve 70'lerde geniş ve nüks fıtık defektlerinde protezin yaygın kullanımını Fransız cerrah Stoppa ve Rivers popularize ettiler. 1984 yılında Stoppa kendi adıyla anılan yeni bir tekniği tanımlamıştır. Visseral Kasenin Dev Protezle Güçlendirilmesi olarak lanse edilen bu yöntemde, erimeyen sentetik protez tek veya çift taraflı olarak preperitoneal alana yerleştirilmektedir. Bu protez ile peritondaki

zayıf alandan fıtıklaşma imkansız hale gelmektedir (32,40).

Ancak greftli onarım yöntemini popularize eden geliştirdiği özgün tekniğe kendi adını veren Lichtenstein olmuştur. Bu teknikte Tendon Conjoint ile inguinal ligaman arasına, kordonu saracak şekilde çentik açılmış prolen greftyerleştirilir ve bu yapılara gerilim oluşturmayacak şekilde sütürlerle tespitlenir. Lichtenstein yöntemi 1960'lardan beri uygulanmış olmakla birlikte, önemi 1980'lerin sonunda anlaşılmıştır. Bu zamana kadar cerrahlar standart Bassini yöntemini veya Shouldice yöntemini tercih etmiş, greft kullanımına nüks fıtıklar gibi, dokuların destek için çok yetersiz olduğunu düşündüklerinde başvurmuşlardır. Greft yapılan onarıma destek olarak konmuş, ancak gerginlik devam ettiği sürece nüksü azaltmadığı sonradan anlaşılmıştır. Lichtensten'ın 1987 ve sonrasında binlerce vakayı kapsayan sonuçlarını yayınlamasından sonra arka duvarın desteklenmesinden sonra en önemli prensip olan Tension-free (gerginliksiz) onarımın önemi anlaşılmış, bu zamana kadar daha çok nüks herni onarım yöntemi olarak algılanmış olan yöntem, primer herni onarımında da tercih edilir olmuştur (28).

Tablo 1. Greft ile herni onarımının tarihsel gelişimi (41)

Kullanılan materyal	**Cerrah**	**YIL**
Mersilen		1954
Marlex	Usher	1959
GPRSV	Stoppa	1973
TIPP (Transinguinal preperitoneal protez)	Rives	1973
	Schumpelick	1986
Subfascial protez (Lichtenstein)	Lichtenstein, Amid	1986
Preperitoneal protez (extraperitoneal)	Nhyus	1988
	Want	1989
	Rutkow-Gilbert	1989
Mesh-plug	Schultz	1990
Laparoskopik plug		
IPOM (intraperitoneal onlay mesh protez)	Schultz	1990
TAAP (Transabdominal preperitoneal protez)	Corbitt	1991
	Ferzli	1992
TEP (Total extraperitoneal protez)	McKernan	1993

Greftli fıtık onarımında bütün dünyanın üzerinde hem fikir olduğu nüks oranı %1'dir ve fıtık tedavisinde altın standart olarak kabul edilmiştir. Bugün Amerika Birleşik Devletlerinde, yıllık 750.000 inguinal herni ameliyatı yapılmakta ve bunların %80'inden fazlasına greft konulmaktadır (8).

2.7. Fıtık Tamirinde Kullanılacak Olan Greftin Özellikleri

İnguinal fıtık cerrahisinde iyileşme süreci yaklaşık bir yıl sürmektedir. Bu süreç kollajen üretimini, olgunlaşmasını ve basınç alanları doğrultusunda yeniden şekillenmesini içerir. Yaranın kalıcı direncinin %80'i ilk 6 ayın sonunda sağlanmış olur. Dolayısıyla en az bu süre boyunca, karşılıklı gelen dokuların birbirinden uzaklaşmasını engelleyecek sağlamlıkta dikiş materyalleri ve greft kullanılmalıdır (33).

Hastanın kendi dokuları kullanılarak yapılan fıtık onarımları sonrası yüksek nüks oranı, hastanın normal hayata geçiş süresinin uzaması ve uzamış süreli kronik kasık ağrısı cerrahları tatmin etmemiş ve yapılan çalışmalar ile gerginliksiz fıtık onarımı fikri ortaya atılmıştır. Fıtık fizyolojisine yönelik olarak Rives, Stoppa, Read ve Aachen'nın çalışmalarında fıtık oluşumunun merkezinde bozulmuş kollajen I / III oranı ve Lichtenstein ve ark.'nın yaptığı saf doku tamirli fıtık onarımında sütür hattının gergin olmasının rekurrens üzerine olan etkileri gerginliksiz fıtık onarımı yaklaşımının başlangıcını oluşturmuştur (28,42,43).

Önceki çalışmalarda birçok farklı materyalden greft yapılmış fakat yüksek komplikasyon oranlarıyla ve ciddi komplikasyonlarla karşılaşılmıştır. Fakat Usher'in çalışmaları ile polipropilen greft geliştirilmiş, komplikasyon oranı azaltılmıştır (44). Uygun materyali seçmek hem komplikasyon oranlarını azaltmak, hem de ameliyatın başarısı açısından önemli bulunmuştur. Seçilen materyalin por yapısı, por büyüklükleri ve fiziksel özellikleri hakkındaki bilgilerin önemi vurgulanmıştır (45).

Gelişen komplikasyonların sıklığı ve nüks olgularının görülmesi, üreticileri yeni materyaller geliştirmeye yöneltmektedir. İdeal greft materyali çalışmaları sürerken 1952'de Cumberland tarafından ideal bir greftte bulunması gereken fiziksel ve kimyasal özellikler belirtilmiştir. Onarımda kullanılacak ideal bir yabancı madde de aranan özellikler aşağıda belirtilmiştir (32,33,46).

- Fiziksel yapısı vücut sıvılarının etkisiyle bozulmamalıdır.
- Kimyasal açıdan etkileşimsiz (inert) olmalıdır.
- İnflamasyona ve yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamalıdır.
- Kansorejen olmamalıdır.
- Alerjik yada aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olmamalıdır.

- Mekanik gerilmeye dayanıklı olmalıdır.
- Onarımda kullanılabilecek şekillerde üretilmelidir.
- Steril hale getirilebilmelidir.
- İnfeksiyona dayanıklı olmalıdır.
- Monofilaman, porların çapı 10 mikrondan küçük olmamalı(enfeksiyona direnç açısından) ve fibroplaziyi uyarmalıdır.(fibroblastların porlardan büyüyerek güçlü bir kollajen tabakası oluşturması için)
- Konakçının fibrin yapıştırıcısı tarafından hızla yerine fikse edilebilmelidir.

Daha sonra yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda greftlerde olması gereken başka özellikler ve uygulama sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar ortayakonmuştur (33). Bunlar;

1. Geçirgen protezler, geçirgen olmayanlara göre daha çok tercih edilmelidir, çünkü bu türprotezlerde serum veya lenf birikim riski yoktur ve içine doku büyümesi daha kolaydır.Böylelikle çok sütüre gerek kalmadan protezin tespiti kolaylaşır.

2. Gevşek dokulu materyaller, sıkı dokulu ve film tabaka şeklindekilere göre dahafazla tercih edilir.

3. Migrasyon, sekresyon ve enkapsülasyonun önlenerek hızlı tespit sağlanması içinfibroblast aktivitesinin uyarılması arzu edilir.

4. Enfeksiyonu daha iyi tolere ettikleri için monofilament materyaller tercih edilir.

5. Büyük protezlerde enfeksiyon kaynağı olması muhtemel seroma gelişimini önlemek içindren konabilir.

6. Protez plastik sütürlerle tespit edilmelidir.

7. Protezin iç organlarla teması önlenmelidir.

8. Protezin yaranın derinine yerleştirilmesi önerilir, böylelikle dokular üzerini örterekenfeksiyon gelişimini önler.

9. Protez, herni defektini sağlam dokuya tespit edilecek şekilde kapatmalıdır, böylecenormal karın duvarının destek kuvvetinden yararlanılır.

Bu niteliklerin hepsi olmamakla birlikteönemli bölümünü içeren başlıca üç madde dünya çapında yaygın biçimde kullanılmaktadır; Polyester, Polipropilen, Politetrafloroetilen (33). Pratik hayatımızda en sık kullanılan greftleri; absorbe olanlar ve absorbe olmayanlar olarak ikiye ayırabiliriz. Hammaddesi ve boyutları

farklı birçok greft çeşidi piyasaya sürülmüş ve kullanılmıştır. Tablo 2'de kullanıma sürülmüş olan hammaddesine göre farklı greft çeşitleri verilmiştir.

Tablo 2. Kullanılan greft çeşitleri

Absorbe olanlar	**Absorbe olmayanlar**	**Kompositler**	**Biomaterial**
Polyglactin 910	Polypropylene	Polypropylene/PTFE	Porcine
Polyglycolic acid	Polyester	Polypropylene/cellulose	Human
	Polytetrafluorethylene (PTFE)	Polypropylene/Seprafilm	
		Polypropylene/Vicryl	
		Polypropylene/Monocryl(poliglecaprone)	
		Polyester/collagen film	

Greftin en önemli görevi, karın duvarını uzun süreli olarak kuvvetlendirmesidir. Bu stabiliteyi de ona greftin fiziksel özellikleri sağlar. Fasya kapamada kullanılan greftlerde mekanik etkiler 100-150 mmHg basınca karşı koyabilecek kuvvetteolmalıdır. Transrektal intraabdominal basınç ölçümü lokal anesteziyle kasık fıtığıameliyatı yapılan hastalarda yapılabilir ve hastanın öksürtülmesiyle basınç enyüksek noktaya ulaşır (60 +/-14 mmHg) (Maximum 91). Bu kadar yüksek basıncakarşı dokulara uygulanması gereken greftler bu basıncı karşılayabilecek karşı kuvvette olmalıdır (41).

2.8. Greft Materyallerinin Tipleri

Fıtık onarımında kullanılan materyaller absorbe olanlar ve absorbe olmayanlar olarak 2'ye ayrılırlar. Absorbe olanlar sentetik greftler ve biyolojik greftler olarak 2'ye ayrılır. Greftlerin kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Farklı Greftlerin Özellikleri ve Kullanım Alanları

Greft materyali	Avantajları	Dezavantajları	Klinik kullanım alanları
Poliprolen	- Güçlü doku reaksiyonu - Ucuz olması - Dayanaklı oluşu - Enfeksiyon varlığında çıkartılmasının şart olmaması	- İntraperitoneal yerleştirilememesi - Sert olması	- Ekstraperitoneal fıtık onarımı - En sık kullanılan greft olması
Poliester	- Güçlü doku reaksiyonu - Ucuz olması - Karın duvarına uyumunun iyi olması	- Zamanla kuvvet kaybetmesi - Enfeksiyon varlığında çıkartılmasının şart olması	- Ekstraperitoneal fıtık onarımı
Politetrafluoroetilen (PTFE)	- Karın duvarına uyumunun iyi olması	- Zayıf doku reaksiyonu - Pahalı olması - Enfeksiyon varlığında çıkartılmasının şart olması	-İntraperitoneal ventral herni onarımı
Kombine greftler	- Minimal barsak yapışıklığı	- PTFE varlığında enfeksiyona karsı etkisiz oluşu - Kullanımında ekstra dikkat gerektirmesi - Pahalı olması	- İntraperitoneal ventral herni onarımı
Emilebilen greftler	- Tamamen emilebilir olması - Enfekte olmaması - Karın duvarına uyumunun iyi olması - Ucuz olması	- Tekrarlayan karın onarımı gerektirmesi	- İnraperitoneal yerleştirme - Kontaminealanlarda - Fasya defektlerinin geçici onarımı
Biomateryal Greftler	- Enfeksiyona karsı dirençli - Fizyolojik kollajen deposu olması - Karın duvarına uyumunun iyi olması	- Host reaksiyonu - Pahalı olması	- İnraperitoneal yerleştirme - Kontaminealanlarda

2.8.1. Absorbe Olan Greft Materyalleri

Absorbe olan greftler de ikiye ayrılır; sentetik olanlar (dekson, vicryl) ve biyolojik materyaller (aselüler dermis, domuz deri kollajeni, domuz ince barsak submukozası). Bütün absorbe olan materyaller hastanın kendi dokuları ile zaman içinde yer değiştirecektir, fakat sentetik olanlarda bu süre uzamaktadır. Karın duvarındaki doğal kollajen I/ kollajen III oranını koruyarak karın içi basıncına karşı uzun süre dayanıp nüksü azaltabileceğine dair kanıt henüz yoktur. Bu yüzden absorbe olan materyallerin fıtık onarımında kullanımı, olası kontaminasyon riski olan alanlar ile kısıtlanmıştır. Çünkü absorbe olmayan greftlerin kontamine vakalarda kullanımında kronik kasık enfeksiyonu olasılığı artmaktadır (42).

2.8.1.1. Absorbe Olan Biyolojik Greftler

Sentetik olmayan grefler; fasia lata, insan durası, pericardium bovis ve myokutanpediküllü greftlerdir. Bu greftler ameliyat süresinin uzunluğu ve teknik zorluklar nedeniylebenimsenmemiştir (47).

Fasia lata: Tek yönlü fibriller halinde insan kollajen dokusunu içerir. 24-72 saatlik taze insan kadavra uyluklarından elde edilir. Solvent dehidratasyon işleminden geçirilerek kalınlığı azalır, ancak doku strüktürü büyük ölçüde korunur. Tüm kadavralar viral hepatit, siroz, metastatik hastalık, mantar enfeksiyonu, Creutfeldt-Jacob hastalığı, multıpl skleroz, sifilis, AIDS ve birçok diğer sistemik hastalıklar bakımından detaylı incelemeye tabi tutulur. Gamma sterilizasyonu sonrası farklı boyutlarda ambalajlanırlar. Fizyolojik serumveya ringer solüsyonu ile rehidrate edilerek kullanılır (47).

Pericardium bovis: Güçlü, fleksibl ve su geçirmez yapıda biyolojik bir materyaldir.Sığırlardan elde edilerek tutogen teknolojisi ile kullanıma hazırlanır. Çok yönlü fibril yapısı sayesinde kolayca sütüre edilir ve sütüre bağlı yırtılma görülmez. İnsan dura yapısına çok benzeyen pericardium bovis yumuşak ve elastiktir. Doğal doku yapısında olduğundan iyileşme yeni bir matriks yapısı ile olur. Ağ şeklindeki fibriler yapısı nedeniyle her yöndengelen kuvvetlere karşı dayanıklıdır. Her santimetre karesi 3 kg. kopma direncine sahiptir. Serum fizyolojik veya ringer

solüsyonu ile rehidrate edilerek kullanılır (47).

Dura grefti: Sentetik olmayan, absorbabl, insan dura materyalinden elde edilen birüründür. 15 haftada absorbe olur. Konnektif doku transplantasyonu olarak adlandırılır. Yabancı cisim reaksiyonu en düşük düzeyde olan greftlerdendir (47).

2.8.1.2. Absorbe Olan Sentetik Greftler

Vicryl (poliglaktin): Absorbable olup, filament çapı 140 μ, por genişliği 400 μ x 400 μ'dur. Fleksibl yapıda, yumuşak ve yüzeyi düzgündür. Şiddetli enfeksiyonla seyreden geniş karın defektlerinde, geçici olarak fasya bütünlüğünü 3 hafta kadar süre ile güvenli şekilde devam ettirebilir. 12 hafta sonra, vicryl greft hidrolize uğramaktadır. Orta derecede doku reaksiyonuna yol açar. Yeterli fibröz doku oluşturmadığı için, karın defektlerinin enfeksiyon geriledikten sonra nonabsorbable greft ile onarılması gerekir. Yumuşak ve kolay bükülebilir olduklarından barsak duvar erezyonu ve enterokütanöz fistüleneden olmazlar, ayrıca geniş delikleri sayesinde karın içi sıvılarının drenajına müsaade ettiklerinden septik peritonitte kullanılabilirler (48).

2.8.2. Absorbe Olmayan Sentetik Greft Materyalleri

Sentetik greftler 30 yılı aşkın bir süredir fıtık cerrahisinde kullanılmaktadır. Absorbe olmayan sentetik greft materyalleri dört gruba ayrılmaktadır:

Tip I Makroporlu greft materyalleri: Porları 75 mikrometreden büyük olan greftler. Bu porlar, fibroblastların, kan damarlarının, kollajen demetlerinin ve makrofaj hücrelerinin geçisine izin vermek amacıyla büyük yapılmıştır (45).

Tip II Mikroporlu greft materyalleri: Porları 10 mikrometreden küçük olan greftlerdir (politetrafloroetilen). Porları küçük olduğu için bakterilerin geçişine izin verirken makrofajların geçine izin vermedikleri için enfeksiyona karşı oluşacak yanıtın zayıflamasına ve enfeksiyonun ilerlemesine neden olmaktadırlar. Yeterli ve kuvvetli olmayan yara iyileşmesine neden oldukları için aşamalı karın onarımı dışında önerilmemektedirler (49).

Tip III Makroporöz multiflament ve/veya mikroporlu greft materyalleri: (PTFE, teflon greft, dakron şeritlenmişpoliprolen greft, ve delikli ePTFE) Fibrozisve angiogenezis için yeterli; fakat mikroporları yüzünden enfeksiyona izin vermesinedeniyle önerilmemektedir (45).

Tip IV Submikrometre porlu greft materyalleri: (Silastik, poliprolen film, duragreftleri) Tek başlarına herni onarımı için kullanılmamaktadırlar; fakat Tip Imateryallerin karın içi organ tarafına uygulanması ile birlikte intraperitoneal onarımda kullanılabilirler (45).

Zamanla önerilen materyal; açık ve laparoskopik yöntemlerde makroporlu polipropilen greftler olmuştur (49).

Prolen (polipropilen) greft: Nonabsorbable olup, filamentin çapı 150 μ, porun genişliği 620 x 620 μ'dur. Yapısı sert, örgülü, yüzeyi düzensiz, güçlü gerilme kuvvetine sahip, dayanıklı, sağlam, esnek, kuvvetini sürekli koruyan, ucuz ve doku reaksiyonu minimal olan bir üründür. Adezyon reaksiyonunu aktive edip hızlandırdığı için aşırı skar dokusuna yol açar. Usher tarafından 1962 yılında tasarlanıp klinik kullanıma sunulan polipropilen greft ile ilgili yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda intraabdominal organlarda erezyon ve barsak fistülü gibi sorunlarla karşılaşılmıştır. Enfekte ortamda polipropilen greft tercih edilmemelidir, ancak greft kullanımından sonra enfeksiyon gelişmesi halinde makropor yapısı sayesinde yeterli drenaj sağlandığından greft çıkarılmayabilir (50).

Marlex greft: Marlex greftin pek önerilmemesinin nedeni polipropilene göre postoperatif sepsis riskinin 2 kat, barsak fistül riskinin 6 kat yüksek ve greft tutunma şansının prolenden 1/3 oranında dahaaz olmasıdır (51).

Mersilene greft: Poliester yapısındaki mersilen ilk kullanılan sentetik nonabsorbabl üründür. Dokudaşiddetli inflamatuar reaksiyon meydana getirerek fibröz doku oluşturur. Yabancı cisim reaksiyonunun çok fazla olması nedeniyle enfekte ortamlarda kullanılmaları sakıncalıdır. Klinik çalışmalarda, kullanılan greft materyaline göre gelişen komplikasyon oranları incelendiğinde tüm majör komplikasyonlar en sık mersilen greftte görülmektedir. Uzun dönemde greftin özelliklerini kaybedip parçalanması dezavantajıdır (52).

Dual mesh (ePTFE-politetrafloroetilen): Nonabsorbabl olup, pürtüklü (parietal kenar) ve pürtüksüz (visseral kenar) olarak iki ayrı yüzeyi vardır.

Polipropilen filmden yapılmış pürtüklü yüzey konak dokuların girebilmesine olanak sağlayan 17 μ'dan daha geniş internodal boşlukla karakterize mikropor yapıdadır. Bu yüzey arzu edilen dokuların inkorporasyonu sağlar. Silikon zardan yapılmış pürüzsüz yüzey 3 μ'dan küçük porlar içerir ve doku adezyonunu en aza indirger. Mikropor yapıda olduğundan porlar arasından kollajen fibriller greftin içinde oluşup yapışıklığı engeller. Materyalin bu yüzeyi minimum doku yapışıklığı istenen yerlerde doku veya organ tarafına yerleştirilmelidir. Fleksibl, yumuşak yapıda ve yüzeyinin düzgün olması alttaki dokuların aşınmasını engeller, direkt visseral organlarla teması olan onarımlar da tercih edilmelidir (53).

Sepramesh: Sepramesh seprafilmle ortak antiadezyon materyallerden hyaluronik asit ve karboksimetilselülozla kaplanmış olan ve polipropilen grefttten oluşan yeni bir grefttir. Sepramesh çalışmalarında polipropilen grefte göre ameliyat sonrası adezyon oluşumunu sınırladığı gösterilmiştir. Greftin bir tarafında adezyon bariyeri ile iç organ adezyonları engellenirken diğer tarafında doku fiksasyonu ile doku oluşumu teşvik edilmektedir. Adezyon oluşumu, ameliyattan sonraki ilk yedi gün içinde meydana gelir. Sepramesh peritoneal yüzeyi tarafında adezyona dirençli anti-adezyon bariyeri, yedinci güne kadar yerinde kalır. Böylece mezotelyal hücre tabakası oluşumu boyunca doku yüzeylerini birbirinden ayırır. Greftin direk olarak barsaklarla temasında, 24 saat içinde fibrinöz bir eksuda gelişmekte, 7. günden sonra mesh kıvrımları arasında granülasyon dokusu oluşmaktadır (54).

2.9. Greft Kullanımının Komplikasyonları

Greftli fıtık onarımı fıtık tedavisindeki devrimsel yerini aldıktan sonra, endüstri çeşitli materyallerden yapılmışgreftleri cerrahların kullanımına sunmuştur. Ulaşılabilen literatürde greft komplikasyonları ile ilgili veri sınırlıdır; çünkü komplikasyon sık görülen bir olay değildir. Medikal araç ve gereçlerin bildirilen komplikasyonlarını toplayan The Manufacturer User Facility Device Experience Database (MAUDE) verileri şu an literatürde en sık referans gösterilen yayındır (55). Bu veriler ışığında 1994 ile 2004 yılları arasında 252 olay kayıtlara geçmiştir.

Başlıca komplikasyonlar; enfeksiyon, mekanik yetmezlik, ağrı, greft reaksiyonu, intestinal komplikasyonlar, adezyonlar, seroma, migrasyon, kanama ve

hematom olarak bildirilmiştir (3,17,55).

2.9.1. Greft Enfeksiyonu

Teknolojideki gelişmelerin modern tıp alanında önemli yansımalarından biri olan yabancı cisimler, hastaların hayat kalitelerini arttırmak ile kalmaz, mortalite ve morbiditeyede olumlu katkılar sağlarlar. Bu olumlu katkıların yanında bu vücuda yabancı olan cisimlerin getirdiği yeni sorunlar son yıllarda tıpda en fazla çalışma yapılan alanlar olmuştur (56).

Yabancı cisim enfeksiyonun özellikleri, az miktarda mikroorganizma ile yüksek enfektivite, uzamış süreç, yabancı cisim etrafındaki sınırlı dağılım ve yabancı cisim çıkarılmadan enfeksiyon ajanın ortadan kaldırılmasının zor olmasıdır.

Cerrahi müdahaleyi takip eden greftle alakalı enfeksiyonlar diğer yabancı cisimlerle alakalı enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında nisbeten seyrek ortaya çıkar.Amerika'da bildirilen aletle alakalı komplikasyonların bir numarası greft enfeksiyonudur (FDA veritabanı). Enfeksiyona direnme, herhangi yerleştirilebilir bir greftin ideal karakteristik özelliği olması gerekirken, ne yazık ki bu ideal özellik hiçbir greftte bulunmamaktadır (57). Bazı merkezlerin verilerine göre inguinal herni operasyonlarından sonra infeksiyon oranları % 3-4 olarak bildirilmiştir. Dünyada yılda 3 milyon inguinal herni operasyonu yapıldığı düşünülürse, bu hastaların yılda 90 bini infekte olacaktır ve bu onarımların çoğuprotezle yapıldığından, bu infeksiyonların maddi bedelinin de yüksek olduğu düşünülebilir (3).

Greft enfeksiyonun önemi; nüksü vurgulamasıdır. Greft enfeksiyonu sonrası greftin çıkarılması durumunda nüks olma olasılığı artmaktadır. Greft enfeksiyonu, insidansının az olmasına rağmen en büyük perioperatif morbiditedir (55).

Herni onarımı sonrası greft infeksiyonu oranı % 10'a kadar çıkabilmektedir. İnfeksiyon oranı altta yatan ko-morbidite tarafından etkilenir ve diabet, immünsupresyon veya obesitesi olan hastalarda artmıştır (3,17). Diğer risk faktörleri ise; herni tipi (inguinal, insizyonel), operatif yaklaşım (açık-laparoskopik), prostetik materyal kullanımı ve dren kullanımıdır. İnguinal herni onarımı ile karşılaştırıldığında insizyonel herni onarımında infeksiyon riski daha fazladır. Greft kullanımı infeksiyon riskini artırmaz ancak infeksiyonun sonuçları daha ciddi

olabilir. Greft, subaponörotik premuskuler, preaponörotik retromuskuler veya preperitoneal yerine subkutan yerleştirildiğinde daha sıktır. Dren kullanılmış olması ve bunun süresinin uzaması infeksiyon riskini artırır. Eğer drenaj endikasyonu varsa süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır (3).

Yara infeksiyonları, steril bir yaraya bakterilerin girişi ile başlar. Literatüre göre intraoperatif olarak bakterilerin grefte kontaminasyonları, postoperatif yara yeri infeksiyonuna neden olan en önemli faktördür. Bu bakteriler nadiren endojen kaynaklıdır. Mikroorganizmalar; cerrahi ekibin vücut yüzeyinden, kontamine aletlerden, cerrahi tekniklerdeki aksaklıklardan, cerrahi eldivenlerdeki deliklerden kaynaklanabilir. Yaraya ulaştıktan sonra bakterilerin canlılığını kaybetmiş doku, kan ve katgüt gibi maddelerin sağladığı beslenme kaynaklarına ihtiyacı vardır (3,56).

Bakteriyel tutulumun ilk derecesi kontaminasyondur. Kontaminasyon bakteri yara yatağında bulunduğu, fakat prolifere olmadığı durumdur. Bakterinin bu seviyedeki varlığı doku tamirini engellemez ve bu yüzden normal kabul edilir. Bakteriyel tutulumun ikinci düzeyi kolonizasyondur. Mikroorganizmaların yara yatağına tutunduğunu ve çoğalmaya başladığını gösterir. Basit kolonizasyon konak cevabının eşlik etmediği ve yara iyileşmesini engellemediği, yara içi bakteri proliferasyonunu belirtir. Fakat, kolonizasyona biyofilm formasyonu eşlik edebilir. Biyofilm formasyonu, basit kolonizasyon kritik kolonizasyona yada infeksiyona ilerlediğinde tedaviyi olumsuz etkileyebilir. Bakteriyel tutulumun üçüncü düzeyi kritik kolonizasyondur. Kritik kolonizasyon yara iyileşmesini engellemeye yetecek yara yüzeyindeki bakteri düzeyidir. (sekrete edilen toksin, sitokin ve proteazlarla kombine olarak) Kritik kolonizasyonun tedavi gerektirdiği açık olmasına rağmen, varlığında tipik olarak kızarıklık, ateş, ödem ve ağrı gibi bulgular gözlenmez. Bakteriyel tutulumun dördüncü düzeyi infeksiyondur. İnfeksiyon bakterinin lokal konak immün cevabını yenerek prolifere olması ve sağlıklı dokuları işgal etmesi durumunda olur. Gram doku başına 10^5 bakteri konsantrasyonu klinik infeksiyonun göstergesidir (58).

Bakteriler yaraya ulaşınca, adheziv matriks moleküllerini tanıyan bakteriyel yüzey bileşenlerini üretebilirler. Bunlar, bakterilerin besin kaynaklarına bağlanmasını sağlayan biyolojik ajanlardır. Bu aşamada greft, bakterilerin bağlanması için uygun bir ortamdır. Bakteriyel yüzey bileşenleri, bakterileri antibiyotik

etkilerinden de korur ve çevredeki alanlardan besleyici sıvıları çekebilmeleri için uygun ortam sağlarlar. Daha sonra oluşan bakteri kolonisi konakçıda, polimorfonükleer lökositler, fibroblast, makrofaj ve çeşitli inflamatuvar lenfokinleri ilgilendiren immün cevaba neden olur, bu da greftin apse tarafından sarılmasına neden olur. Bu basamakların oluşumunun genellikle greftin kimyasal yapısıyla değil, bakterinin tipi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tek etkileyen faktör kontaminasyon sırasında bakterilerle temasta olan polimerin yüzey alanı olabilir. Klinikte genellikle nonabsorbable polimerler kullanılır. Ana nonabsorbable polimerler polyester, polipropilen ve politetrafloroetilendir. Bu şekilde düşünülecek olursa polipropilen ve polyesterin benzer yüzey alanı vardır. Ancak politetrafloroetilen fiziksel mikroporları nedeni ile bakteriyel kolonileri barındırabilecek daha geniş yüzey alanına sahiptir. Ancak bu mikroporlar savunmayı yapacak granülositleri içeri almak için çok küçük-tür (3).

Mikroorganizmalar biyomateryal yüzeyine yapıştıktan sonra fagositozdan korunurlar; çünkü mikroorganizma ve biyomateryal birlikte ortadan kaldırılmak için çok büyüktür. Fagositoz ve polimorfonükleer lökositlerin aktivitesinin biyomateryal varlığında azaldığı bildirilmiştir (3).

Biyofilm korunmalı bir çoğalma biçimidir. Korunma değişen çevre koşullarına (pH, hipoksi, besin), dezenfektanlara, antibiyotiklere ya da konak savunma mekanizmalarına karşı sağlanır. Biyofilm üç basamakta gerçekleşir.

1. Tutunma (adezyon),
2. Formasyon (intersellüler adezyon, çok tabakalı hücre salkımları, slaym (slime glikokaliksi) biyofilm oluşumu,
3. Süreklilik (59)

Biyofilm oluşmasının başlayabilmesi için mikroorganizmanın yabancı cisim boyunca yüzeyine geri dönüşümsüz olarak yapışması gereklidir. Yapışmanın gücü mikroorganizmanın sayısına ve cismin içinde bulunduğu sıvı ortamdaki hücrelerin tipine ve yüzeyin fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Sıvının içerikleri yüzeyin özelliklerini ve yapışma oranını etkiler. Yapışmadan hemen sonra ekstrasellüler polisakkaritler oluşturulur ve biyofilm oluşumu başlar. Ekstrasellüler polimerler mikroorganizmaların adezyonunu arttırır. Canlı ve cansız dokulardan oluşan bu yapıda bulunan mikroorganizmalar biyofilm içinde veya serbest olarak bulunurlar.

Aynımikroorganizma türlerinin farklı özellikler taşıyan bu iki topluluğunun serbest olan üyelerine genel olarak planktonik mikroorganizmalar denir. Mikroorganizmaların biyofilm ortamında çoğalması akım oranına, ortamdaki besin içeriklerine, antimikrobiyal ilaçların konsantrasyonuna ve atmosferin ısısına bağlıdır. iki grubun üyelerinin üreme oranlar ve antibiyotik duyarlılıkları farklıdır. Biyofilm içinde bulunan mikroorganizmalar planktonik olanlara göre antimikrobiyal tedaviye oldukça dirençlidirler. Bunda antimikrobiyallerin biyofilm nedeni ile yeterli konsantrasyonda mikroorganizmalara ulaşamamasının rolü vardır. Ayrıca ortamda sınırlı besin maddeleri nedeni ile ortama adapte olmak için fenotipik değişikliğe uğrayan mikroorganizmanın metabolizması yavaşlar. Oysa antimikrobiyal ajanlar en iyi hızlı üreyen mikroorganizmalara etkilidir. Ayrıca direnç biyofilm oluşumu sırasında da gelişir ve biyofilm olgunlaştıkça artar (56).

Enfeksiyon oranı büyük ölçüde fıtığın yanında temelde var olan hastalıklardan da etkilenir. Diyabet, immünsupresyon ya da obezitesi olan hastalarda enfeksiyon oranının arttığı görülmektedir. Prostetik materyal ya da fıtık tedavisinde kullanılan kusursuz tekniklerin greft enfeksiyonlarının görülme olasılığını etkileyip etkilemediği büyük merak uyandıran konulardandır. En son yayınlanan deneylerde farklı cerrahi yöntemleri ve greftlerin kullanımını takip eden farklı enfeksiyon oranları bildirilmiştir. Fakat, bunlardan hiçbiri özel olarak sadece greftle alakalı enfeksiyon oranlarına odaklanmamıştır. Fıtık onarımı sonrası grefte bağlı enfeksiyon oranı %0,98-%8'e kadar bildirilmiştir (Tablo 4) (17). Leber ve ark.(60) komplikasyon sıklığının cerrahi teknikten etkilenip etkilenmediğini tespit etmek amacıyla prostetik materyalle açık abdominal insizyonelherni operasyonu geçiren 200 hastanın geriye dönük kohort analizlerini yürütmüştür. Yazarlar kusursuz cerrahi yaklaşımın uzun süreçte, özellikle greft enfeksiyonlarını etkilemediği sonucuna varmıştır.

Tablo 4. Yapılmış Olan Bazı Çalışmalara Göre Lap. ve Açık Fıtık Ameliyatı Sonrası Grefte Bağlı Enfeksiyon Sıklığı

Referans	**Hasta sayısı(n)**	**Fıtık onarım tekniği**	**Greft enfeksiyon sıklığı**
Heniford et al. 2000	47	Lap. ventral veinsizyonel fıtık	0.98%
Heniford et al. 2003	822	Lap.Ventral fıtık	0.7%
Kirshtein et al. 2002	103	Lap. Insizyonel fıtık	2%
Petersen et al. 2001	121	Açık insizyonel fıtık	7%
Cobb et al. 2003	95	Açık insizyonel fıtık	%8

Yapılan bir metaanalizde toplam 5016 hastayı kapsayan 20 klinik çalışmada açık greftli ve greftsiz ameliyat edilen kasık fıtıkları karşılaştırılmış ve her iki prosedürde de infeksiyon oranı farklı bulunmamıştır (61). Buna zıt olarak tek başına sütür onarımı yapılan basit veya kompleks hernili 160 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada sütür onarımı sonrası infeksiyon oranı daha düşük bulunmuştur (62).

Yapılmış olan bazı araştırmalarda kullanılan cerrahi tekniğin greft infeksiyonları dahil uzun dönem komplikasyonları belirgin olarak etkilemediği bildirilmiştir (3,17). Çeşitli yazarlar herni onarımında laparoskopik yaklaşımın daha az postoperatif komplikasyona neden olduğunu öne sürse de bu konuda yeterli bilgi yoktur.

Greft tipinin enfeksiyon oranındaki etkisi son çalışmalarda araştırılmıştır; multifilament polyester greftlerin diğer greft kullanımlarından (monofilament polipropilen, politetrafloroetilen) daha çok enfeksiyona, ileusa ve enterokütanöz fistüle sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Deney hayvanları üzerindeki çalışmalar mikroporlu greftlerin daha yüksek enfeksiyon oranıyla ve seroma gelişimiyle alakalı olduğunu gösterilmiştir. Mikroporlu greft bir bakterinin içinden geçebileceği 10 μm çapında gözeneklere sahiptir, fakat polimorfonükleer lökosit (75 μm) bu gözeneklerden geçemez. Bu da bakterinin,greft içerisinde immünolojik savunmadan korunduğunu gösterir (17).

2.9.1.1. Greft Enfeksiyonu Klinik Belirti ve Bulguları

Klinisyenin greft enfeksiyonu şüphesinde uyanık olması gerekmektedir. Greftkullanımına bağlı greft enfeksiyonu manifestasyonu cerrahi sonrası 2 haftadan başlayıp 39 haftaya kadar uzamaktadır (3).

İnfekte bir inguinal herni 2 şekilde görülebilir. Tip I greft infeksiyonu grefti tutmaz ancak sütürler ve derialtı doku çevresinde mevcuttur. Tip 2 greft infeksiyonu tüm protezi etkiler. Klinik bulgular infeksiyonun tipine göre değişir (3).

Hastalarda genellikle lokal enfeksiyon belirtileri görülür (ağrı, kızarıklık, hassasiyet, şişlik ve ameliyat bölgesinde ısı artışı). Bu belirtilere ek olarak hastalarda ateş, titreme gibi sistemik belirtiler de görülebilir. Başlangıç semptomları özellikle derin infeksiyonlarda semptomatik olmayabilir.Sebebi bilinmeyen ateş, greft bölgesinde abdominal duvarda inflamasyon bulguları, ekstrakutanöz fistül veya abdominal apse gibi bulguları olan hastalarda grefte bağlı infeksiyondan şüphelenilmelidir (3,17). Polipropilen greftle onarım yapılmış inguinal fıtık ameliyatı sonrası az sayıda osteomiyelitli hastalar bildirilmiştir (17).

Abdominal duvarda inflamasyon bulgusu yokken greftle ilişkili seromalarda tanısal parasentez yapılmamalıdır. Bunun nedeni parasentez sırasında seroma alanına bakteri bulaşına neden olabileceğidir (3).

2.9.1.2. Greft Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Amerika ve Avrupa da yaklaşık olarak yılda 700.000 fıtık onarımıyapılmaktadır ve greft kullanım oranı hızla artmaktadır (4). Greft kullanımı altınstandart olmasına rağmen greft kullanımına bağlı komplikasyon artışı yaşanacağı dabir gerçektir. Yabancı bir cisim kullanımı var olduğu için cerrahi alan enfeksiyonsüresi bir yıla kadar uzayan bir sorumluluk taşımaktadır.

Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE) yaşadığımız zaman dilimi içinde sağlık sektörünün zor konularından biri haline gelmiştir. Amerika'da yılda yaklaşık olarak 500.000 adet CAE saptanmakta, bu hasta grubunun yaklaşık %60'ının hastanede kalma süreleri uzamaktadır. CAE bulunmayan hastalara göre bu grup iki kat dahafazla mortaliteye maruz kalmaktadır ve maliyetleri ortalama olarak 3000$ daha fazlaolmaktadır (63).

Greftli fıtık onarımı NRC (National Research Council) sınıflamasına göretemiz bir ameliyat olmalıdır ve NNIS (National Nasocomial Infection Surveillance) kriterlerine göre CAE oranın %2 den fazla olmaması gerekmektedir. Fakat literatürverilerinde bu oran %0.1 ile % 10 arasında saptanmaktadır (64). Smichen ve ark. Yaptıkları bir çalışmada prospektif olarak izledikleri 23 cerrahi kliniğinde %1.2 ile %7.6 arasında değişen enfeksiyon oranları saptamışlardır (65). Bailey ve ark. hastane verilerine bakıldığında %3 olan enfeksiyon oranının, ek bilgi kaynaklarınaulaşıldığında %9 oranlarına çıktığını görmüşlerdir (66).

2.9.1.3. Greft Enfeksiyonunda Tanı

Herhangi bir durumda greft enfeksiyonunun tanısı grefti çevreleyen sıvının ya da greftin kendisinin pozitif kültürü ile konulur. Greft enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, kesinin tekrar açılmaması gerektiğine inanılıyorsa, cerrahi bölgeden aspirasyon yapılıp, gram boyama ve kültüre gönderilmelidir (57).

2.9.1.4. Greft Enfeksiyonun Patogenezi

Elektif operasyonlarda kaynak genellikle deri iken, çeşitli organların açıldığı durumlarda buradan kaynaklanan bakteriler neden olur (3).

Greft enfeksiyonuyla ilgili genel organizmalar Staphylococcus spp.,özellikle Staphylococcus aureus, Streptococcus spp. (Bgrubustreptokoksi dahil), Gram-negatif bakteri (Enterobacteriaceae) ve anaerobik bakterilerdir (Peptostreptococcus spp.).(3,17)Staphylococcus epidermidis tercihan polimerleri, S.aureus metalleri tercih eder. İnsizyonel herni ameliyatını takip eden greftle ilgili enfeksiyon çalışmalarındaki izole edilmiş mikroorganizmaların %65'i Metisilin Dirençli S. aureus (MRSA)'dır. Candida spp. veya Mycobacterium spp. nadiren greft enfeksiyonuna sebep olur.

İlk kez 1942 yılında Conen ve Elek amprik bir gözleme dayanan 100 CFU gibi az miktardaki S. aureus bakterisi ile dikiş absesi modeli yaratarak yabancı cisim enfeksiyonu literatürüne katkıda bulunmuşlardır. Yabancı cisim olmadan $1x10^7$ CFU bakteri cilt altına verilmesine rağmen aynı araştırmacıların gözlemlerinde abse

gelişimi olmamıştır (67).

Greft enfeksiyonları kendini kronik, dirençli ya da tekrarlayan semptomlarla belli edebilir. Bazı bildirilen enfeksiyona sebep olan durumlardaki aktif mikroorganizma genellikle S. Aureus olan küçük koloni varyantlarıdır. Bu enfeksiyonların ana karakteri antimikrobiyal tedavi rejimlerine yeterli cevabı vermemeleridir (17,57).

2.9.1.4. Greft Enfeksiyonun Tedavisi

Fıtık onarımına bağlı enfeksiyonların çok büyük bir kısmı yüzeyeldir. Drenaj ve antibiyotik kullanımı ile sağaltım sağlanmaktadır. Fakat derin enfeksiyonlar greftin çıkarılmasına neden olan ciddi kronik kasık sepsisine neden olabilmektedir. Greft enfeksiyonunda gelişebilecek en önemli komplikasyonun kronik kasık sepsisi olduğu ve tedavisinde greftin çıkarılması gerekliliği düşüncesi bütün yazarlar tarafından paylaşılmaktadır (55).

Taylor ve ark. (68) kronik kasık sepsisli 12 hastada enfeksiyonu kontrol altına alabilmek için greftleri tamamen veya kısmi olarak çıkarmak zorunda kalmışlardır. Üç hastada nüks fıtık gözlenmiştir. Fawole ve ark. (69) ise 14 hastada greft enfeksiyonuna bağlı kronik kasık sepsisi saptamışve hepsinde greftleri çıkarmak zorunda kalınmışve 40 aylık izlemlerinde sadece iki hastada nüks saptamıştır. Literatürde kesin greft çıkartılması sonrası gelişebilecek nüks oranı verebilecek veri bulunmamaktadır. Laparoskopik veya açık olarak yerleştirilebilecek greftlerin enfekte olması halinde çıkarılması söz konusu olduğunda gelişebilecek nüks oranlarını da verebilen bir veri yoktur.

Tedavinin şeklini infeksiyonun tipi belirler. Tip 1 infeksiyon genellikle insizyon, drenaj ve sistemik antibiyotikle tedavi edilirken, Tip 2'de insizyon ve drenaj greftin ortaya çıkmasına neden olur ve iv antibiyotik kullanımı, yara irrigasyonu sırasında aktif cerrahi tedavi gerektirir.(3)Grefte bağlı enfeksiyon ortaya çıktığında intravenöz antibiyotik ve greftin çıkarılmasını içeren tıbbi ve cerrahi yöntemlerin birleşimi tercih edilir. Çeşitli sebeplerden ötürü sadece intravenöz antibiyotik kullanımı genellikle iyi sonuç vermez. Bu sebeplerden en önemlisi, mikroorganizmaların, greft polimerlerine tepki göstermesi sonucufibröz bir kapsülün

grefti çevrelemesidir. Sonuç olarak, bu kapsül antimikrobiyal maddenin greft enfeksiyonunun içine işlemesine engel olur. Ek olarak, Staphylococcus spp. olarak bilinen, greft enfeksiyonuna en sık sebep olan mikroorganizmalar protezde biyofilm üretirler ve antibiyotiklerden ve immün sistemin tepkilerinden korunmasını sağlar (3,17).

Enfekte greftin tedavisi kullanılan greft tipine göre de değişebilir. Polyester veya polipropilen greft infeksiyonları sadece drenaj ve antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilebilirken politetrafloroetilen greftler biyolojik sünger olarak görev yaparlar; delikleri bakterilerin giriş ve kolonizasyonuna izin verirken, makrofajların girişine izin vermez. Bu nedenle bu noktalara antibiyotikler ulaşamayabilir ve politetrafloroetilen greftler infekte olduğunda genellikle çıkarılmaları gerekir. Eğer protezler uzaklaştırılırsa herni tekrarlayabilir ve tekrar greft yerleştirilmesi gerekir, ancak greftin tekrar yerleştirilebilmesi için bu alanın steril olması gereklidir. İyileşen alanın da perkutan olarak steril olup olmadığı yönünde test edilmesi öne-rilmektedir.Greftin tamamen çıkarılmasının ardından, enfeksiyonunun hala devam edip etmediğinden şüphelenilmelidir (3,17).

İnfeksiyonların tedavisinde farklı antimikrobiyal rejimlerin karşılaştırılması konusunda yayınlamış makale yoktur, ancak tedavide kullanılan antibiyotikler en azından stafilokokları kapsamalıdır (3).

Multifilamentolangreftler,monofilament olan greftlere göre daha geniş yüzeye sahip oldukları için, teorik olarak daha çok bakteriyel adherens riski taşır. Multifilament greft ve monofilament greftin karşılaştırıldığı çalışmalarda bu öne sürülmüştür. Farelerde yapılan bir çalışmada S. Aureus ile greftler enfekte edildi ve enfeksiyon oranı açısından bu ikisi arasında fark bulunmamıştır (57).

2.9.1.6. Greft Enfeksiyonun Önlenmesi

Cerrahi infeksiyonlarda en iyi yaklaşım önlenmeleridir. Cerrahi ekip özellikle de operasyonu yapan cerrah infeksiyonun önlenmesinden sorumludur.

Greftle alakalı enfeksiyonlardan korunmada dikkate alınan en önemli nokta, kullanılan greft miktarına bağlı yabancı cisim reaksiyonudur. Bu nedenle, bakterilerin koloni oluşturması için en ideal ortam yabancı cisim olduğundan,

cerrahlar fıtık operasyonunda kullanılan greft miktarını en aza indirmeyi denemelilerdir.

Greft enfeksiyonlarına karşı 4 önlem geliştirilmiştir: Birincisi, fıtık kesesinin çıkarıldığı andan başlayarak, cerrahi alanın antibiyotik içeren solisyonla yıkanması ve deri sütürlenene kadar bu işlemin aralıklı olarak yapılmasıdır. Bu yöntemin greft yüzeyindeki bakteri adezyonuna ve büyümesine engel olduğu hayvan modelinde gösterilmiştir (70). İnguinal fıtık operasyonu geçirmiş 162 hastada yürütülen randomize denemelerde cerrahi alana uygulanan tek dozluk sefamandol kullanımını takip eden süreçte hiç bir yarada enfeksiyon oluşmamıştır. Buna rağmen, yıkama genellikle daha hızlı bir işlemken, antibiyotiklerin belirli bir süre patojenle temas etmesi gerektiği için, antimikrobiyal madde içeren solüsyonla yıkamanın etkililiği tartışılır (71).

İkinci yaklaşım antimikrobiyal maddenin yavaşça greftin üzerine yerleştirilmesini içerir (17). Yapılan bir çalışmada gentamisinli kollajen tamponların kullanımı prostetik inguinal fıtık ameliyatı geçirmiş 301 hastada denenmiştir. Kollajen tamponlar kasların aponevrozuna dikiş atılmadan önce greftin üzerine yerleştirilir. Aynı fıtık ameliyatı kollajen tampon kullanılmadan geçirmiş 294 hastayla karşılaştırıldığında operasyon sonrası enfeksiyonun bu yeni teknik kullanılarak yapılan operasyonlarda daha az görüldüğü sonucuna varılmıştır (72).

Üçüncüsü, standart intravenöz proflaktik antibiyotik kullanımıdır. Fıtık ameliyatları temiz cerrahi operasyonlar olarak tanımlansa da, ameliyat sırasında vücuda yabancı cisim yerleştirildiğinden dolayı proflaktik antibiyotik kullanımı operasyon sürecine dahil edildiğinde yararları olur.

Son olarak içine antimikrobiyal madde ilave edilmiş greft kullanımıdır. Bu tür greftlerin bakteriyal adezyonunu ve kolonizasyonu engellediği düşünülmektedir.

Yukarıdaki tüm bu stratejiler, grefte bağlı enfeksiyon oranını azaltıyor gibi görünüyor. Fakat, bu yaklaşımların karşılaştırılması sonucunda, hangi yaklaşımın diğerlerinden daha iyi olduğunu saptamak ve herhangi bir tavsiyede bulunmak mümkün değildir (17). Delikoukos ve ark. (73) göre geç başlangıçlı derin greft enfeksiyonu ne antibiyotik prafilaksisi ne yüzeyel yara yeri enfeksiyonu ne yerleştirilen greftin tipine ne de fiksasyon materyali ile bağlantılıdır.

2.9.1.6.1. Antibiyotik Proflaksisi

Fıtık onarımı temiz bir ameliyat olarak kabul edilmesine rağmen greft kullanımı greft enfeksiyonu açısından teorik olarak artmış bir risk taşımaktadır. Profilaktik antibiyotik kullanımı greftsiz fıtık onarımında belli riskler bulunmuyorsa tavsiye edilmemektedir.

Literatürde profilaktik antibiyotik kullanımı, belli risk faktörlerini taşıyan hasta gruplarında önerilmiştir. Onbeş randomize çalışmanın analiz edildiği Avrupa Birliği çalışmasında ve Cochrane veri-tabanında ise profilaksi kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında fark bulunmamıştır (7,61). Ranaboldo ve ark. (74) tarafından yapılmış olan çalışmada profilaksi kullanımının hastayı CAE 'nundan ameliyat sonrası bir haftadan fazla korumadığı gözlenmiştir. Hastaların %72'sinde enfeksiyon varlığı taburcu olduktan sonra saptanmaktadır.

Hayvan deneylerine göre sistemik ve topikal antibiyotik kullanımı greftlerde bakteriyel çoğalmaya oldukça etkilidir, fakat bunların ikisinin kombinasyonu ilave bir avantaj oluşturmaz (69). Yelder ve ark.(75) yaptıkları çalışmada Lichtenstein fıtık onarımı ameliyatı profilaktik tek doz intravenöz ampisilin-sulbaktam kullanımının genel yara yeri enfeksiyonunu 10 kat azalttığını ortaya koydular ve greft ile fıtık onarımı ameliyatı yapılan hastalarda tek doz intravenöz profilaktik antibiyotik kullanımını tavsiye etmektedirler.

2.9.1.6.2. Antibakteriyel Malzemelerle Kaplanmış Greftler

Son yıllarda, biyomateryal kullanımı ile paralel olarak artan sıklıkta görülen enfeksiyonların önlenmesine yönelik olarak kullanılan biyomateryallerin antibakteriyel/antiseptik ajanlarla kaplanması gündeme gelmiştir. Greft yapımında kullanılan polimer teknolojisinin ilerlemesi ile birlikte greftlerin fiziksel, kimyasal, biyolojik ve immünolojik özelliklerini mikroorganizma kolonizasyonunu önleyecek şekilde tasarlamak amaçlanmaktadır.

Antibakteriyel kaplamanın ideal özellikleri uzun aktiviteyi, bakterisidal ve bakteriostatik aktivitenin yüksek seviyelerini, bakterinin geniş çapına karşı hareket etme kabiliyetini, biyolojik uyumluluğu ve düşük in vivo toksisiteyi içermektedir. Ek

olarak, kaplama pahalı olmamalıdır, tekrar üretilebilir ve çevresel zararı en aza indirmek için tek kullanımlık olmalıdır (76).

Biyomateryal enfeksiyonlarında başlangıç fazı olarak bakterilerin yüzeye tutunmaları ve kolonizasyonları gerekmektedir. Antibakteriyel madde ile kaplanmış biyomateryallerin, kaplanmamış biyomateryallere göre bakterilerin kolonizasyonunu ve tutunmasını engellediği gösterilmiştir (77). Antibiyotik kaplamanın amacı lokal olarak daha yüksek antibiyotik seviyelerine ulaşarak bakterilerin logaritmik çoğalma eğrisine erken müdahale etmektir.

Antibakteriyel malzemelerle kaplı greftler ile ilgili literatürde çok az veri bulunmaktadır. Greftlerin sefazolin ile kaplanarak kullanıldığı bir çalışmada kaplanmamış greftlere göre sefazolin kaplanmış greftlere kolonizasyonun ve tutunmanın azaldığı, kültür veelektron mikroskobi sonuçları ile gösterilmiştir (12). Jele bağlanmış gentamisin ile kaplanmış greftler ile yapılmış çalışmalarda ise dirençli olan mikroorganizmalar dışındaki mikroorganizmalara karşı etkinlik saptanmıştır (78).

Çakmak ve ark.'nın (79) yapmış olduğu bir çalışmada polipropilen grefti triklosan ile kaplamış ve Staf. Aureus ile greft enfeksiyonu oluşturularak, triklosan kaplı greftin etkiliğini araştırmışlardır. Araştırmada otuziki denekten dört grup oluşturulmuşlar. Gruplar; Grup 1 normal greft (kontrol), Grup 2 intraperitoneal teikoplanin ile profilaksi, sadece kitosan kaplı Grup 3 ve triklosan yüklü kitosan jelle kaplanmış greftlerden oluşan Grup 4'dür. Denekleri 8 gün takip edip, sonra greftleri çıkararak, koloni sayımı yapmışlardır. Sonuçta triklosan kaplı greftlerin bakteri yükünü anlamlı oranda azalttığını (p:0,012) ve enfeksiyona karşı etkili olduğu söylemişlerdir.

Sanchez ve ark.'ları(7) gümüş/klorheksidin emdirilmiş ePTFE greftin kullanımının, sadece ePTFE greft kullanımından daha avantajlı olabileceğini söylemişlerdir.

Yabancı cisim ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için gümüşün yabancı cisim yüzeyine kaplanması giderek artan oranda ilgi uyandırmaktadır. Gümüşün yabancı cisim yüzeyi kaplamasında tercih edilmesinin nedenleri, kullanılan dozlarda lokal ve sistemik toksik etkilerinin görülmeyişi, etkisinin uzun olması, bakteriyel direnç görülmeyişi, birçok madde ile birlikte kullanılabilmesidir (80).

2.10. Gümüş

Bakır, çinko ve gümüş gibi metallerin iyonlarının güçlü bir antibakteriyel etkiye sahip olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Antibakteriyel etkiye sahip bu metallerin kullanımında en büyük kısıtlama biyo-uyumluluklarıdır. Diğer metaller ile kıyaslandığında gümüş, insanlar için toksik (zehirli) etkisi en düşük olan elementtir. Diğer metal iyonlarında antimikrobiyal etkinliği vardır. Gümüşün tercih edilme nedenleri, bakterilere karsı en dirençli olması (direnç sıralaması Ag>Hg>Cu>Cd>Cr>Pb>Co>Au>Zn>Fe>Mn>Mo>Sn şeklindedir), vücuda zararlı etkilerinin daha az olması, daha ucuz ve kolay üretilebilmesidir (81).

Gümüş, kimya ve bilim dilinde; periyodik tabloda Ag simgesi ile yer alan, atom numarası 47 atom ağırlığı 107,87 gram olan, beyaz, parlak, değerli bir metalik elementtir. Halk arasında çok eski zamanlardan beri genellikle insanlar tarafından günlük hayatlarında, mutfak gereçleri, süs ve ziynet eşyası olarak kullanılan değerli bir metal olarak tanımlanır (16).

Gümüşün ilk kez Mısırlılar, Çinliler ve Persler tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Bu uygarlıklar, enfeksiyonları ve gıda bozulmalarını önlemek amacıyla gümüş kap kullanırlarmış. Romalıların yaralanmalarda, kırılmalarda ve deri hastalıklarında gümüş nitrat kullandığı bilinmektedir. Çok eski tıp kitaplarında gümüşnitrattan, mikrop öldürücü olarak bahsedilmektedir. Modern tıbbın babası sayılan Hipokrat notlarında gümüşün iyileştirici ve enfeksiyon oluşumunu azaltıcı bir madde olduğunu belirtmiştir. 19. yüzyılın sonlarına doğru, bir botanikçi olan İsviçreli bilim adamı Karl Wilhelm von Nägeli, gümüşteki antimikrobiyal etkinin gümüş iyonlarından kaynaklandığını tespit etmiştir (16).

Gümüş nitrat Oftalmia Neonatorum sağaltımında, Gümüş Sülfodiazin yanık ve venöz yetmezlik ülseri bulunan hastalarda enfeksiyonun önlenmesinde, gümüş içeren yara örtüleri yanıklı hastalarda uzun süreden beri kullanılmaktadır.

1900'lü yılların başlarında kolloidal gümüş yavaş ilerleyen yaraları tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu dönemde gümüşün yara yerindeki kızarıklığı azalttığı keşfedilmiştir. Bu da inflame olmuş bir durumdan noninflame olmuş bir duruma geçişi göstermektedir. 1920'lerde Amerikan FDA kolloidal gümüşün yara yeri tedavisinde kullanılmasını kabul etti. 1940'larda antibiyotiklerin ortaya çıkması ile

gümüşün medikal kullanımı üzerine araştırmalar azalmıştır. 1968'de %1 gümüş sülfadiazin kremin çıkmasıyla tekrar önem kazanmıştır (58).

2.10.1. Gümüşün Antibakteriyel Etkinliği

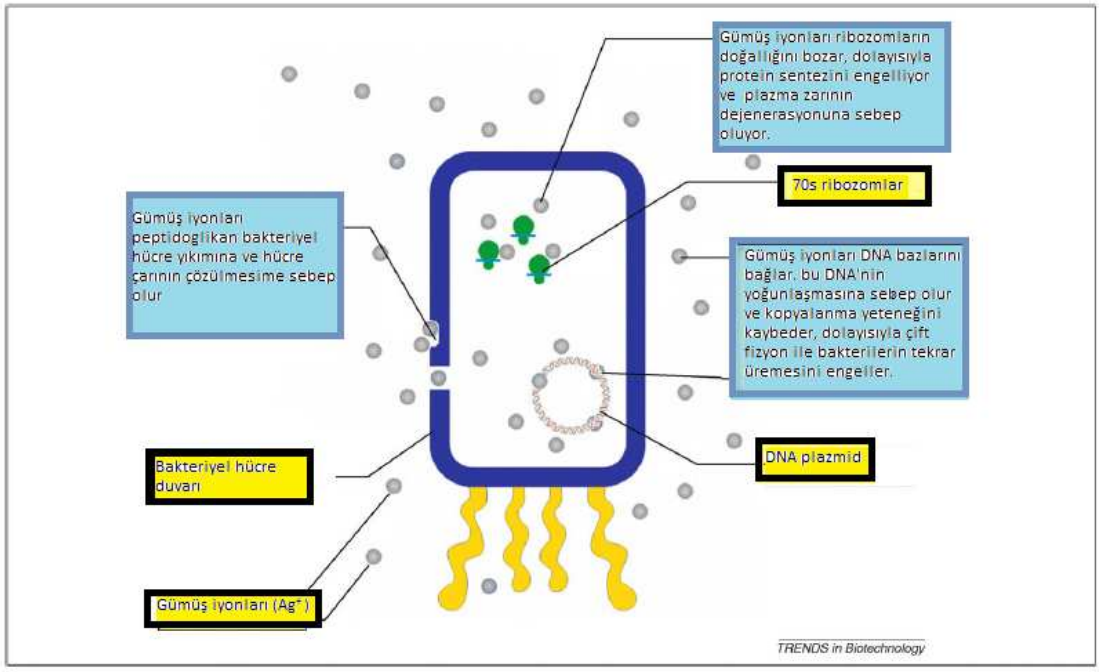
Gümüşün yaygın bir şekilde kullanımı, antibiyotiklerin gelişmesi ile oldukça azalmış ve son yıllarda geniş spektrumlu bir antimikrobiyal olmasından dolayı yeniden dikkatleri üzerine çekmiştir. Özellikle son yıllarda birçok antibiyotiğe karşı dayanıklı bakterilerin ortaya çıkması sonucu gümüş, antibiyotiklere alternatif bir antimikrobiyal madde olarak yeni kullanım alanları bulmaktadır. Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajan olarak gümüş iyonu ilgi odağı olmuştur (16).

Gümüşün antimikrobiyal özellikleri iyonların elektriksel durumuna bağlıdır. Gümüş kimyasal komplekslerde değil, sadece çözünür formu olan Ag^+ halinde biyolojik olarak aktiftir. En yaygın gümüş formülleri (gümüş nitrat ve gümüş sülfodiazin gibi) Ag^+ formundaki aktif elemente sahiptir. Gümüş iyonu, nitrat yada sülfodiazinden salınır, fakat klorid yada organik iyonları içeren kimyasal kompleksler aracılığıyla hızlıca inaktive edilir. Hızlı inaktivasyondan dolayı, topikal gümüş formüllerinin yanık ünitelerindeki hastalara güne 2-12 defa uygulanması gereklidir. Ag^+ formunda farklı olarak, Ag^0 formu klorid yada organik iyonlarla hızlıca reaksiyon vermez (15).

Gümüş, uygun konsantrasyonlarda kullanıldığında mantar ve bakterilere (MRSA ve VRE dahil) etkili geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır. Mikropları çeşitli etki mekanizmaları ile öldürürler; hücresel solunumun inhibisyonu, nükleik asitlerin denatürasyonu ve hücresel membran permeabilitesini değiştirme gibi. Gümüş düşük memeli hücre toksisitesine sahiptir. Potent antiinflamatuar özelliklerede sahiptir (82). Gümüşün asıl ve en zararlı olan etkisi, RNA ve DNA kopyalanmasından sorumlu olan hücre içi enzim sistemlerinin etkisiz hale getirilmesidir (83).

Gümüşün toksik etkileri prokaryotik hücrelerde ökaryotik hücrelere göre daha fazla görülür. Çünkü ökaryotik hücreler daha büyüktür ve gümüş iyonları için daha büyük bir hedeftir. Bu nedenle toksik etkinin ortaya çıkabilmesi için daha yüksek gümüş konsantrasyonu gerektirir. Bu farklılık tedavi penceresini sağlar.

Bakterilerde hücresel enerji üretimini sağlayan elektron transport zinciri hücrenin dış kısımlarında bulunur. Gümüş iyonları buraya kolayca ulaşabilir. Ökaryotik hücrelerde ise elektron transport zinciri mitokondrilerde bulunur. Mitokondriyal proteinlerin inaktive edilebilmesi için daha yüksek konsantrasyonda gümüş gereklidir. Çünkü hücre membranı geçilmesi gereken ilk engeldir. Ayrıca ökaryotik hücrelerde prokaryotlara göre daha fazla sayıda mitokondri bulunur. Bu nedenle bakteri enerji üretim sistemi gümüşten etkilenirken aynı konsantrasyonlarda ökaryotik hücreler etkilenmez (84).



Şekil 1. Gümüş İyonlarının Antibakteriyel Etki Mekanizmaları

Gümüşün iyonik bileşiklerden (gümüş kalsiyum fosfat ve gümüş klorid gibi) ve metalik bileşiklerden (nanokristalin gümüş gibi) salımını da içeren çeşitli gümüş salınım sistemleri mevcuttur. Gümüş kaplı aletlerin antimikrobik etkisi, gümüş iyonu salınım hızı ile koreledir (84).

Gümüşün farmasötik etkisine bakacak olursak, gümüşiyonları sülfür, oksijen ve nitrojen içeren elektron verici gruplara güçlü bir şekilde bağlanan yüksek derecede aktiviteye sahip iyonlardır. Ortamdaki esansiyel metal iyonları olan Ca, Zn gibi iyonları uzaklaştırır. Bakteriyel DNA'ya bağlanması fosfat ve süksinat tutulumu

gibi birçok önemli transport yolunu engeller ve hücresel oksidasyon yolağını etkiler (85,86,87). Ayrıca gümüşmikroorganizmadan potasyum salınımına neden olur,stoplazma ve stoplazma membranındaki pek çok enzim gümüşetkisinin hedef yeridir. P. aeruginosa' nın bölünmesini inhibe eder, hücre zarı ve içeriğini bozar.Virusid etki –SH gruplarına bağlanma sonucudur. Mantar gruplarına bağlanarak bunlar üzerinde de etkili olur. Gümüşün bu etkileri konsantrasyon ile ilişkilidir ve konsantrasyon arttıkça etkinliği artar (86).

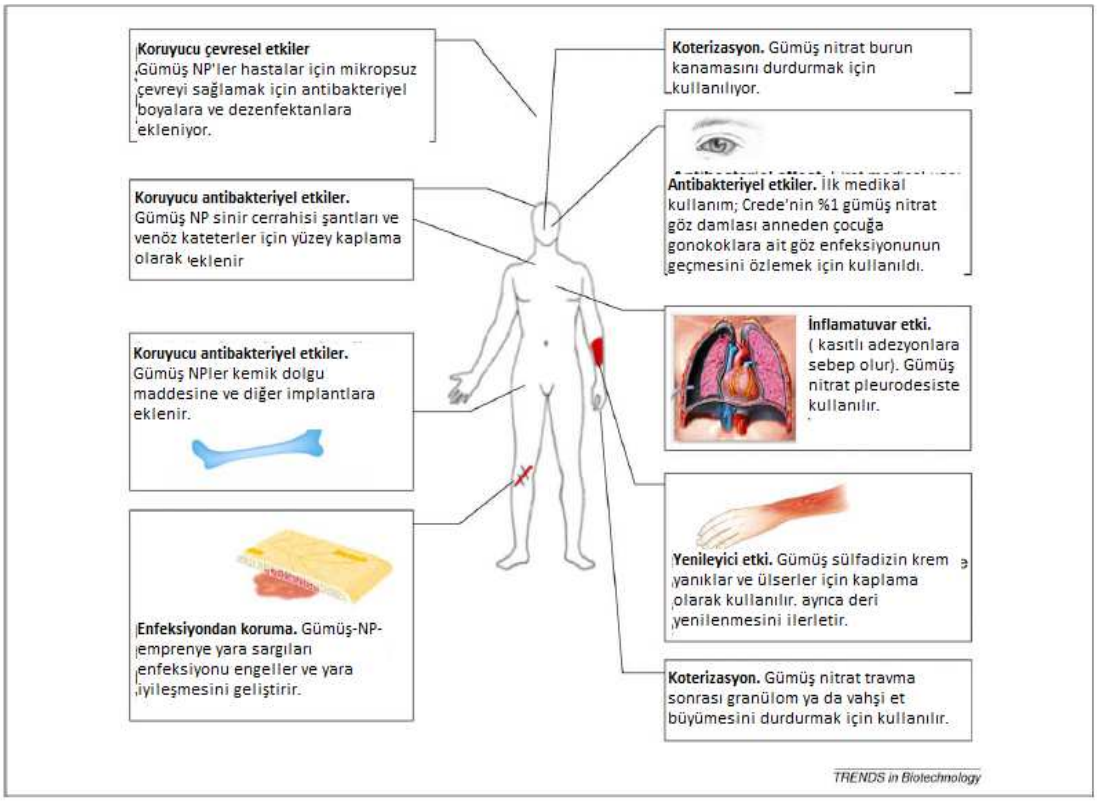
Gümüşün stafilokoklar için minimum inhibitör konsantrasyon (MIC)' u 0.5-10 mg/L ve minimal bakterisidal etki konsantrasyon (MBC)'u 2-20 mg/L' dir. Psödomonas ve Gonokoklar, Stafilokoklara göre daha kolay etkilenirler. Bunun sebebi, gram (+)'lerin mürein (peptidoglikan) duvarının(10 nm), gram (-)'lerin duvarından(2-3 nm) daha kalın olmasıdır. Ag+ yüksek konsantrasyonda iken bakterisidal etkiyi içeren emilim sürecinde mürein tabakasına geçer, bakterisidal etki gümüş-DNA-şelat kompleksi oluşmasıyla ortaya çıkar. Giderek artan hidrojen iyon konsantrasyonu bakteriyel müreinde yarışmalı olarak Ag+ ile yer değiştirir (84).

Antimikrobiyal özelliklerine ek olarak nanokristalin gümüş parçacıkları antiinflamatuar etkiyede sahiptirler. NCSP'nın topikal bir formunun, steroid, takrolimus ve pimekrolimus ile karşılaştırılmalı olarak, atopik dermatitli bir hint domuzu modelinde antiinflamatuar özellikleri gösterilmiştir. NCSP'nın potansiyel antiinflamatuar mekanizması; TNF-α ve IL-2 supresyonuna ve inflamatuar hücre apopitozu indüksiyonuna sekonderdir (15,82).

2.10.2. Gümüşün Tıp Alanındaki Kullanım Alanları

Günümüzde gümüşün klinikte kullanımı; gümüş nitrat Oftalmia Neonatorum sağaltımında, gümüş sülfodiazin yanık ve venöz ülser tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Yeni olan gümüşün medikal implantların yüzey kaplamasında kullanılmasıdır. Gümüş kaplı santral venöz kateterlerin yapılan çalışmalarda enfeksiyonu %50 oranında azalttığı bildirilmiştir. Yine gümüş kaplı üriner kateterlerinde yapılan çalışmalarda enfeksiyonu azalttığı bildirilmiştir (84).

Gümüş kaplı aletlerle ilgili çalışmalarda devam etmektedir. Yara yeri pansumanları ve osteomyelitte kullanılmak üzere geliştirilen gümüş kaplı naylon bezler, kalp ve beyinde kullanılmak üzere tasarlanmış gümüş kaplı sütürler, gümüş kaplı vasküler protezler ve gümüş kaplı ortopedik implantlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (84).



Şekil 2. Gümüşün Klinikte Kullanım Alanları

Gümüşün kullanımını sınırlayan etkenlerin başında toksik etkileri gelmektedir. Bu konuda yapılmış olan araştırmalar yanık tedavisinde kullanılan gümüş sülfodiazin üzerinde yoğunlaşmaktadır. Gümüş vücutta geniş bir şekilde dağılıma uğramaktadır. Vücuttan atılımı gaita ve idrar yolu ile olmaktadır (88,89). Gümüş vücutta bazı organlarda birikebilmekte ve buna bağlı olarakta toksik etkileri görülebilmektedir. Deri, dişeti, kornea, karaciğer, böbrek, adrenal bez, dalak, sinir sistemi ve kas dokusubu organlardan bazılarıdır (88). Gümüşün bu antibakteriyel etkinliğinin yanında bazı istenmeyen toksik etkileride vardır. Sistemik toksisitesi

gümüşün alım şekli, miktarı, yaş,ağırlık gibi birçok durumdan etkilenir. En önemli toksik etkilerini santral sinir sistemi (güçsüzlük, rijidite, istemli hareketlerin kaybı vb.), kardiyovasküler sistem (aritmi vb.), solunum sistemi (plevral ödem vb.), kemik iliği (Agranülositozis vb.), cilt (arria vb.) üzerinde gösterir. Gümüşün en sık görülen yan etkisi argyria' dır. Dokularda (cilt, vb.) mavi-gri renk değişikliği ile karekterizedir, özellikle 19. yüzyılda gümüş madeninde çalışan ve fotografçılarda görülmektedir (90). Argyria ayrıca gümüşiçeren sağaltım sonrası da görülebilir. Literatürde total gümüş konsantrasyonu 4-6 gramın üzerine çıktığında sistemik argyria' dan bahsedilir. Birçok vakada belirgin artmış gümüş seviyelerine rağmen, gümüş depositleri hastalığa yol açmamaktadır (91). Gümüşün bu toksik etkilerinin görülebilmesi için vücutta normal değerlerinin yüzlerce katına çıkması gerekmektedir (85). Gümüşün vücutta bu düzeylere çıkması gümüş içerikli ilaçlarda bulunan gümüş oranının yüksek olması nedeni ile eskiden olası iken günümüzde düşük gümüşoranları ile bu risk oldukça azalmıştır.

2.10.3. Nanokristalin Gümüş

Gümüş kullanımı insanlar için gümüş iyonlarının toksisitesi ile ciddi bir şekilde sınırlandırılmaktadır. Nanoteknoloji daha küçük gümüş parçacıklarının üretimini sağlayarak, daha geniş bölgeye az oranda gümüş kullanılmasını, bakteriye karşı daha etkili olmayı ve en önemlisi insan için daha az toksisite sağlamaktadır (76).

Gümüş salınmasına yeni bir yaklaşım nanokristalin gümüştür. Büyük bir yüzey alanına, küçük tanelere ve farklı bir dilüsyon mekanizmasına sahiptir. Nanokristalin gümüş, başlangıçta bir nanokristal olarak bulunur ve hem Ag^{+}hem de Ag°'ın salınmasını sağlar (82).

Gümüş nanoparçacıkları 1'den 100 nanomikron çapına kadar değişen gümüş atomu kümeleridir ve tıbbi alanda kullanılan antimikrobiyal ve antibakteriyel ürün olarak dikkat çeker (76). Nanokimyanın geliştirilmesi gümüşün aşırı derecede küçük parçacıklarının üretilmesini kolaylaştırdı (20 nm çapında). Bunlar, hareketsiz formun çözünürlüğünü ve biyolojik olarak aktif Ag+ iyonlarının salınımını önemli derecede

arttırdı. Biyolojik olarak aktifleşme gümüşün enfeksiyona karşı hareketinden sorumludur. İyonizasyon maruz kalan parça yüzeyiyle orantılıdır.

Nanokristalin gümüşün, gümüş nitrat ve gümüş kloridin karşılaştırmalı çalışması, nanopartiküllerin serbest gümüş iyonlarından daha fazla antibakteriyel gücü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu, NCSP'nin $Ag^{+,}$ nin elusyonuna dayanan kendine özel antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu düşündürmektedir. NSCPbakteri duvarı ile yoğun bir etkileşime geçip, hücre yıkımına sebep olduğu öne sürülmektedir (76).

NCSP çok sayıda bakteri türüne karşı antibakteriyel etki sergiler. (Tablo 5). NCSP'nin ana antibakteriyel etkisinin hangi hareketi olduğunu dikkate alan literatürde çok fazla farklı görüş vardır. Ancak genel kanı geniş çaplı antibakteriyel aktivite sağlamak için katkıda bulunan her bir mekanizmanın (hücre duvarı ya da plazma membranı ile etkileşim, bakteriyel DNA, bakteriyel proteinler) kombine etkileri olduğudur (76).

Tablo 5. NS'nin Antibakteriyel Aktivitesi Üzerinde Son Çalışmaların Derlemesi (76)

Test edilen mikroorganizma	**Bulgular**
E. coli, Vibrio cholera, P. aeruginosa, Salmonella typhi	NCSP'nin antibakteriyel etkisi boyuta bağlıdır, daha küçük Nanopartiküller daha güçlü antibakteriyel ajanlardır. Nanopartiküllerin morfolojisi ayrıca önemlidir(sekiz yüzlü ve on yüzlü parçacıklar daha reaktiftir).
Enterococcus faecalis, S. aureus, E. coli, P. aeruginosa, S. epidermidis, Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae	Farklı azaltıcı sakkaritler farkı boyutlarda NS şekillendirmek için kullanıldı; çeşitli farklı bakteriye karşı daha küçük ebatlı NS daha fazla antibakteriyel aktivite sergiledi. Minimum inhibituvar konsantrasyon 1.69–54.00 ug/ml'di.
E. coli, S. typhi, S. Aureus	NS'nin antibakteriyel etkisi doza bağlıydı; Nanokrstalin gümüş Gram negatif bakterilere (örn. E. coli ve S. typhi) karşı Gram-pozitif bakterilerden (örn. S. aureus) daha etkilidir.
E. coli (4 suş), Bacillus subtilis (3 suş), S. aureus (3 suş)	E. coli'nin bazı suşları S. aureus suşlarından NS'nin bakterisidal etkilerine karşı daha dayanıklı olması, Gram negatifin Gram-pozitif'tengümüşe daha hassas olduğununu belirten raporlarla çelişmektedir; araştırmacılar bunu daha önceki araştırmaların çoklu suşlardansa bir suş üzerinde yapılmış olmasına bağladı.

2.10.4. Nanokristalin Gümüş Kaplama Teknikleri

Araştırmalara göre gümüş iyonunun (Ag+) antibakteriyel özelliği metal halinden (Ag) çok daha etkilidir. Dolayısıyla antibakteriyel etkisi bulunan bir malzeme hazırlıyabilmek için, gümüşün iyon halinde bulunabileceği bir sistem hazırlamak gerekir.

Kullanılan sentez yönteminden etkilenen değişkenler ortalama NP çapını ve boyutunu, ebat dağılımını, NP şeklini, stabiliteyi, ligand kabuğun dahil olmasını ve NS çekirdeğini koruyan faktörleri kontrol etmeyi, reaksiyonun kimyasal ürünlerini ve kirliliğin varlığını içeriyor (76).

2.10.4.1. Metal İyon Katkılı Kalsiyumfosfat Esaslı Antibakteriyel Seramik Toz

Ag, Cu, Zn gibi bazı metal iyonları bakterilerin metabolizmalarına girmekte ve enzimlerini etkisiz hale getirmektedirler. Diğer bazı sistemler ise hidrojen peroksit oluşturarak bakterilerin ölmesine sebep olmaktadır. Ancak bu mekanizmalarda açıklanması gereken bazı hususlar bulunmaktadır. Antibakteriyel seramiklerde bir taşıyıcı bünyenin bulunması ve metal iyonlarının yapıya kolay katılması gereklidir. Antibakteriyel seramikler, taşıyıcı bünye baz alınarak; amorf silika, zeolit ve kalsiyum fosfat bünyeli olarak sınıflandırılabilirler. Bu malzemelerin ortak özelliği geniş kristal yapısına sahip olmalarıdır. Böylece metal iyonları sisteme girebilmekte ve bakteriler üzerinde etkin olabilmektedirler. Kimyasal arınma yöntemlerinden çoğunun insan sağlığını tehdit edecek yönde zararları olduğu düşünülerek hazırlanan metal iyon katkılı antimikrobiyal toz üretiminde kullanılan metal iyonu gümüş, taşıyıcı bünye ise bu tür malzemelerin insanla temas halinde olabileceklerinden dolayı kalsiyum fosfattır. Metal iyon katkılı kalsiyum fosfat esaslı antimikrobiyal seramik tozun hazırlanmasında yaş kimyasal yöntem ve nanoteknoloji kullanılmaktadır. Toz yaş kimyasal yöntem kullanılarak sentezlenmekte, filtrasyon ve kurutma işlemlerini takiben toz uygulama alanına göre 200 μm'den 70 μm aralığında istenilen tane boyutuna öğütülmektedir. Üretilen toz uygulama alanlarına bağlı olarak farklı boyut ve miktarda kullanılmaktadır (92).

Metal iyon katkılı antimikrobiyal toz oldukça geniş bir uygulama alanına sahiptir. Özellikle hastane enfeksiyonlarını önlemek için antimikrobiyal tozun; seramik karo ve sağlık gereci, su ve plastik bazlı boyaların içerisine belirli yüzdelerde katılması, çok az miktarlarda dahi antimikrobiyal etki gösterecek niteliktedir. Metal iyon katkılı antimikrobiyal tozun diğer uygulama alanları arasında; hastaya yönelik olarak antimikrobiyal sargı bezi ve antimikrobiyal ayakkabı keçesi bulunmaktadır. Yanık ve yara bakım tedavilerinde, sargı ve pansuman amaçlı kullanılan sargı bezlerinin yüksek oranda enfeksiyon riskine sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle açık yaraların pansumanında kullanılacak sargı bezlerinin, %1-3 oranında antimikrobiyal toz emdirilerek hazırlanması, bunlara enfeksiyon riskini ortadan kaldırabilecek özellik kazandıracaktır (92).

2.10.4.2. Elektrosprey Yöntemi

İleri teknoloji seramiklerinin ince film ve kaplamaları birçok alanda uygulama alanı bulmaktadır. Bu alanlara örnek olarak elektrik, elektronik, elektromekanik gibi alanlar örnek verilebilir. Korozyon, kimyasal dayanım, mekaniksel dayanım gibi istenilen bazı özellikleri elde etmek amacıyla kaplama yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir. Özellikle ince film elde etmek amacıyla kullanılan yöntemlerden biride elektrosprey yöntemidir (93).

Elektrosprey yöntemi literatürde elektrostatik atomizasyon, elektrohidrodinamik atomizasyon olarakta karşımıza çıkmaktadır. Elektrosprey yöntemi seramik süspansiyonların mikro ve nano seviyede damla üretilmesi ve bunların altlık üzerine püskürtülerek ince film elde etmek için kullanılan bir kaplama tekniğidir. Bu tekniğin kullanılmasının amacı altlık üzerine uygulanacak olan ince film tabakasının homojen bir şekilde elde edilmesi ve hazırlanan seramik süspansiyonun çok küçük boyutlarda püskürtülmesidir. Günümüzde malzeme biliminde nano yapıya sahip malzemelerin kullanılması ve bu alandaki araştırmalar artmaktadır. Bu teknik sayesinde depolama şartlarına bağlı olarak çok yoğun malzemeden poroz yapılı nano boyutta farklı yüzey özelliğine sahip malzemeler üretilmektedir. Film kaplama biçiminde elde edilen malzemelerin yüzey özelliği ise hazırlanan başlangıç solüne, kaplama sıcaklığına, boyut ve boyut dağılımına bağlıdır.

Yüksek poroziteli nano yapıda ince film üretmek için yüksek sıcaklıkta kaplama ve metal alkoksit, metal asetat solleri tercih edilir. Üretilen filmler gaz sensörü üretimi için oldukça uygundur (94,95).

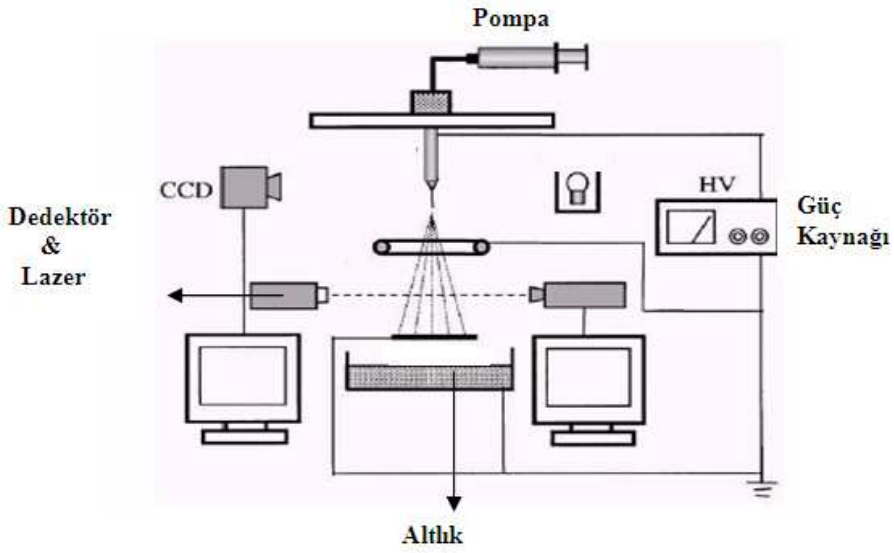
Bu yöntem diğer yöntemlerle (kimyasal buhar biriktirme, fiziksel buhar biriktirme, ve plazma sprey karşılaştırıldığında bazı avantajlara sahiptir. Bunlar;

- Kolay deney düzeneği kurulumu,
- Geniş başlangıç malzemesi seçimi,
- Hızlı film üretimi,
- Atmosfer şartlarında çalışabilme,
- Kaplama yapılan tabakanın yüzey özelliğinin ve kompozisyonunun kolay kontrol edilmesi,
- Diğer tekniklere göre ekonomik olması,
- Toz sentezi için uygun bir teknik olması, topaklanması düşük ve nano boyutta toz elde edilmesi (95,96).

Elektrosprey tekniği ile kaliteli ince filmler elde etmek için genel olarak bazı parametrelerin iyileştirilmesi gerekir. Bunlar;

- Kılcal boru ağızlığının (nozzle) dizaynı
- Kaplama (altlık) sıcaklığı,
- Uygulanan potansiyel (voltaj),
- Süspansiyonun yada solün akış hızı,
- Çözücünün kompozisyonu,
- Seramik malzemenin elektriksel ve mekanik özellikleri,
- Tane ve tane boyut dağılımıdır.(97)

Elektrosprey tekniği deney düzeneği hem yatay hem de dikey olarak kurulabilmektedir. Yapılan çalışmalara göre deney düzeneğinin yatay ya da dikey olarak hazırlanması deneysel sonuçları değiştirmediğini göstermiştir. Fakat dikey olarak hazırlandığı zaman deneysel ekipmanlar daha az yer kaplamaktadır. Şekil 3'te elektrosprey kaplama ünitesi görülmektedir (95).



Şekil 3. Dikey Elektrosprey Kaplama Ünitesi

Deneysel duzenek uç kısımdan oluşmaktadır:

1) Elektrosprey unitesi; bu unite yuksek doğru akım voltajı sağlayan guç kaynağına, ağızlığa, ve altlık tutucuya sahiptir.
2) Sıvı besleme unitesi; bu unite pompa, sıvı kabına, ve esnek tupe sahiptir.
3) Sıcaklık kontrol unitesi (95).

Şekil 1.1'de görulduğu gibi hazırlanan çözelti kılcal boru içinden geçerken yuksek potansiyele maruz kalmakta ve elektrik alan etkisiyle yuklu damla elde edilmektedir. Daha sonra basınç ve voltaj azalmakta, böylece bu geçiş esnasında damla boyutu azalmaktadır ve çözucunun buharlaşmasıyla gaz iyonları oluşmaktadır. Yani kısacası işlem uç aşamadan meydana gelmektedir. Bunlar;

1) Damla oluşumu,
2) Damlanın kuçulmesi,
3) Gaz iyon oluşumudur.

Nano yapıdaki seramik ince filmlerin elektrosprey kaplanma yöntemi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genel olarak sol-gel tekniği ile elektrosprey yöntemi birleştirilerek elektrostatik-sol spreyleme tekniği yaratılmıştır. Yapılan çalışmalara göre metal alkoksit ve metal asetat kullanarak ZnO, ZrO2, SnO2, BaTiO3, ve Al2O3 'un nano boyutta ince film olarak kaplanması çalışılmıştır.

Yapılan çalışmalara göre yapılan kaplamalarının özelliklerinin etkileyen parametreler; konik jet (Cone- jet) modunda kararlı spreyleme fonksiyonu, geniş depolama alanının kaplanması, yüksek depolama hızı nozul geometrisinin spreyleme davranışına etkisi, kaplama sıcaklığının etkisi, akış hızının etkisi, altlık-ağızlık arası mesafenin etkisidir (95). Sonuç olarak elektrosprey yöntemi ile nano yapılı ince seramik filmleri üretilmektedir. Üretilen film kalitesi ve son üründen beklenen fonksiyonel özelliklerin etkili olabilmesi için gerek malzeme sentezlenmesinde gerekse sentezlenen malzemenin kaplanması esnasında kaplama parametrelerinin iyileştirilmesi gerekmektedir. Nano yapıda ince film elde etmek için elektrosprey yönteminde ağızlık geometrisi, kaplama sıcaklığı, akış hızı, uygulanan voltaj ve altlık-ağızlık arası mesafe gibi parametrelerin iyileştirilmesi önemlidir. Bu parametrelerin yanında ayrıca tane boyutu ve dağılımı, süspansiyonun ya da solün yoğunluğu, viskozitesi ve iletkenliği de önemlidir. Bu parametreler optimize edildiği zaman kaplaması yapılan malzemenin proses kontrolü daha kolaydır ve son üründen beklenen özellikler daha verimli olacaktır (94).

2.11. Staphylococcus Aureus

Staphylococcus aureus micrococoaceae ailesi içerisinde yer alır (98). Mikroskopta genellikle üzüm salkımı şeklinde kümeler yapmış olarak görülür. 0,5-1,5 mikrometre çapında gram pozitif koklardır. Hareketsiz, sporsuz kapsülsüzdürler (99). S. aureus fakültatif anaeroptur ve optimum üreme ısısı 37°, optimum üreme pH'sı 7,5'tir. Kültür besiyerlerinde 1-3mm çapında düzgün, parlak yüzeyli, çoğu portakal renkli olmak üzere sarı veya krem renkli koloniler oluşturur. Çoğu suşları koyun, insan veya tavşan kanlı besi yerlerinde ve %20 CO2'li ortamda inkübe edildiğinde hemoliz oluşturur. Bazı suşları ise hemolitik değildir.(100,101) Katalaz pozitif, oksidaz negatiftirler. Asetoin üretimi yaparlar; nitratı nitrite indirgerler ve indol negatiftirler. İnsan kaynaklı suşlarının çoğu jelatin hidrolizi yapar ve serumu koagüle eder. Glikoz, maltoz, laktoz, sakaroz, trehaloz ve mannitolden asit oluşturur İnsan kaynaklı suşlarının birçoğu anaerob ortamda mannitolü fermente eder (100,101). Patogenezinde rol oynayan koagülaz, α toksin, lökosidin, eksfoliyatif toksin, enterotoksin, toksik şok sendromu toksini gibi bir dizi hücre dışı enzim ve

ekzotoksinlere sahiptir (98).

Önemli oranda morbidite ve mortaliteye sahip olan S. aureus nazokomiyal bir patojendir. Neden olduğu enfeksiyonlar sıklıkla akut ve piyojeniktir, bakteriyemiye neden olabilir. Etkeni olduğu enfeksiyonlardan bazıları fronkül, sellülit, impetigo, pnömoni, endokardit, myokardit, perikardit, serebrit, menenjit, çeşitli bölgelerde olabilen abseler ve osteomyelittir (99).

S. aureusun birçok potansiyel virulans faktörü vardır;

1. Slime/Biyofilm üretimi
2. Konak dokunun kolonizasyonunu artıran yüzey proteinleri
   a. Protein A
   b. Kümelenme faktörü
3. Koagülaz
4. Dokularda bakteriyel yayılmayı sağlayan invazinler
   a. Lökosidin
   b. Kinazlar-Stafilokinaz
   c. Hiyaluronidaz
5. Diğer hücre dışı enzimler
   a. Lipaz
   b. Deoksiribonükleaz
   c. Termostabil nükleaz
   d. Beta-laktamaz
6. Fagositik aktiviteyi inhibe eden yüzey faktörleri
   a. Kapsül polisakkariti
7. Fagositlerde canlı kalmayı arttıran biyokimyasal özellikler
   a. Pigmentasyon
   b. Katalaz enzimi
8. Ökaryot hücre membranlarının lizisine neden olan ve membran hasarı yapan toksinler.
   a. α toksin
   b. β toksin
   c. γ toksin
   d. δ toksin

9. Süperantijenler
    a. Enterotoksinler
    b. Toksik şok sendromu toksini (TSST-1)
    c. Eksfoliyatif toksin
10. Antimikrobiyal maddelere karşı olan doğal ve kazanılmış direnç

S. aureus'un greft ilişkili enfeksiyonları oluşturmasında önemli bir faktör olan biyofilm/slime oluşturma yeteneği vardır. Bakteriyel glikokaliks bakteri tarafından oluşturulmuş polisakkarit kaplı tabakadır. Bu materyal yapışma özelliğinden dolayı slime olarak da adlandırılmaktadır. S. aureus'un kolonizasyonu ve biyofilm oluşturması polisakkarit yapıda olan glikozaminoglikandan ibaret olan "B/S" olarak adlandırılan ekstrasellüler mukoid bir tabaka oluşturması ile sağlanır (102).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırmanın amacı, sıçanlarda S. aureus greft enfeksiyonu modelinde Nanokristalin gümüş kaplı greftlerin etkinliğini araştırmaktır. Araştırma verileri; yedinci gün deneklerden çıkarılan greftlerin kültüre edilmesi ile elde edilecek semi-kantitatif kültür sonuçları ve tarayıcı elektron mikroskobu görüntüleri ile tutunma ve adheranslarının değerlendirilmesi olacaktır.

3.1. Deney Grupları

Ağırlıkları 250-350 gr arası değişen 60 adet wistar-albino cinsi dişi sıçan Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Hayvanlar standart sıçan yemi ve su ile beslendi. Deney protokolü Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nca onaylandı (Tarih: 14 Eylül 2011 Karar No:2011/120-470).

Tablo 6. Deney Grupları

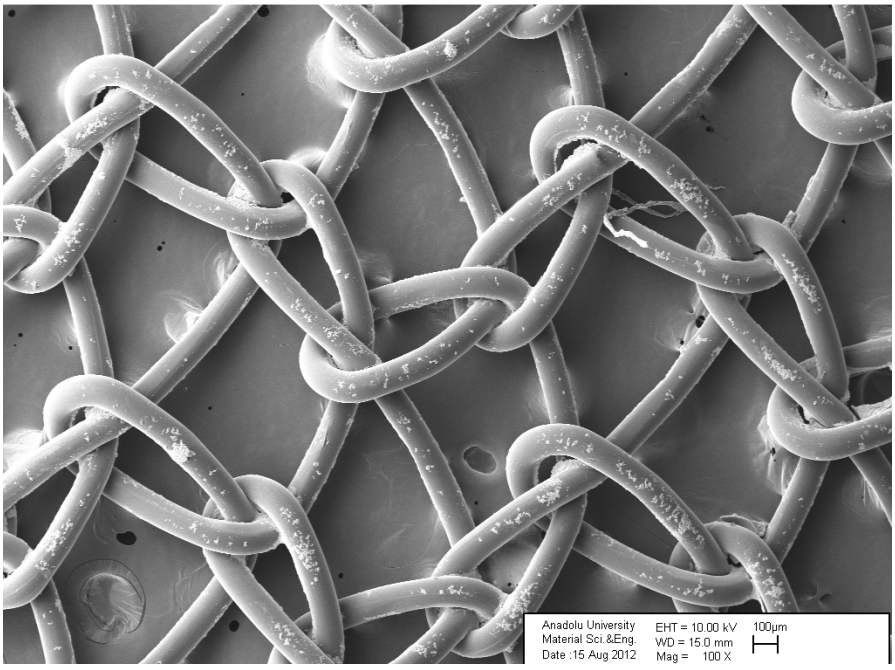
GRUPLAR	ETKEN MADDE	EKİM ZAMANI	DENEK SAYISI
1. grup	Normal greft	Ekim yok	15
2. grup	Normal greft	MRSA eş zamanlı ekim	15
3. grup	Ag^+ kaplanmış greft	Ekim yok	15
4. grup	Ag^+ kaplanmış greft	MRSA eş zamanlı ekim	15

3.2. Kullanılan Greft

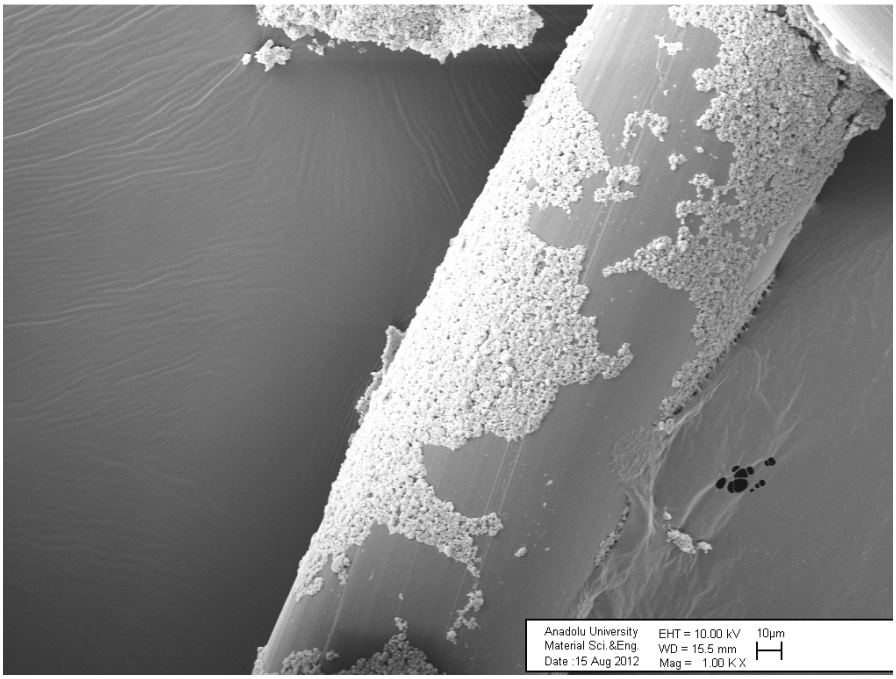
Greft türü olarak fıtık onarımına uygunluğu nedeniyle kullanımı en sık olan ve literatür tarafından da ideal greft olarak tanımlanan polipropilen greft tercih edilmiştir. Kullanılan greftler polipropilen (Heine-Medizin, Germany) 1 cm X 1 cm boyutlarındadır.

3.2.1. Greftlerin Hazırlanması

Anadolu Üniversitesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümünün laboratuarlarında 1x1 cm'lik polipropilen greftlere antimikrobiyal etki kazandırmak amacı ile gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat esaslı antibakteriyel seramik toz (ABT) ile kaplama işlemi gerçekleştirilmiştir. ABT tozun sentezi için yaş kimyasal yöntem kullanılmıştır (92). Metal iyonu olarak Ag+, taşıyıcı bünye olarak kalsiyum fosfat kullanılmıştır. Stokiyometrik hidroksiapatit yapısına yakın bir yapı oluşturabilmek için pH sürekli olarak kontrol edilmiştir. Reaksiyon esnasında oluşan çökelti filtreden geçirilip 80 ºC'de kurutulmuştur. Toz üretimi son pH 5.5 olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. %5 ABT tozun antimikrobiyal etkisini ölçmek amacı ile önceden Halo Test Methodu ve Agar Dilüsyon Test Methodu kullanılmış ve antimikrobiyal etkinliği standart bakteri ve mayalar için saptanmıştır (92). Kaplama için elektrosprey kaplama yöntemi kullanılmıştır (93). Hazırlanan süspansiyonlar elektrosprey ünitesine beslenerek 0.05 ml/dak akış hızında nozula 8 kV voltaj uygulanarak 7 dakika süre ile kaplanmıştır.



Resim 2.1. Gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat esaslı antibakteriyel seramik toz ile kaplanmış polipropilen greftin görüntüsü



Resim 2.2. ABT ile kaplanmış polipropilen greftin görüntüsü (Gümüş kaplamalar görülmekte, taneciklerin boyutu 200 nanometre boyutunda)

3.3. Kullanılan Bakteri Suşu

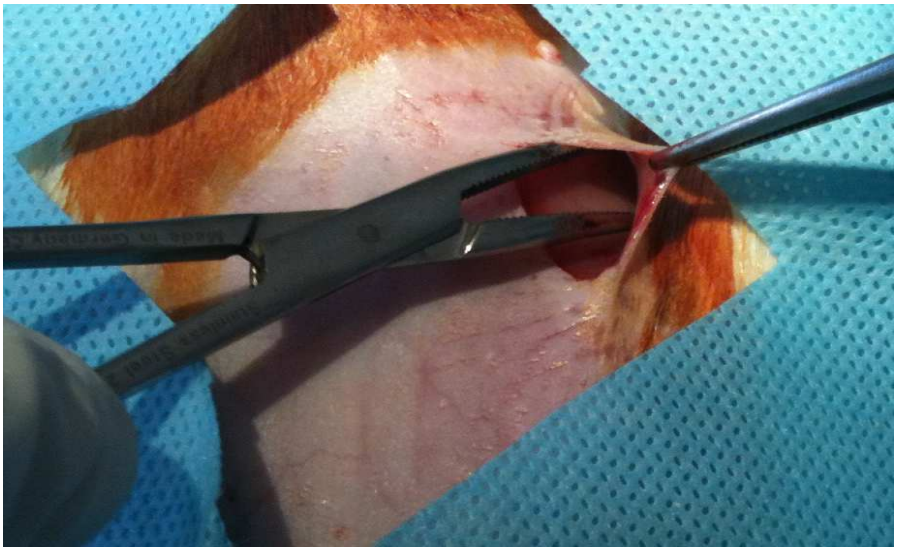
Bu çalışmada Metisilin Rezistans S. aureus 25923 suşu kullanılmıştır.

3.4. Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması ve Kullanılacak Greftlerin Kontaminasyonu.

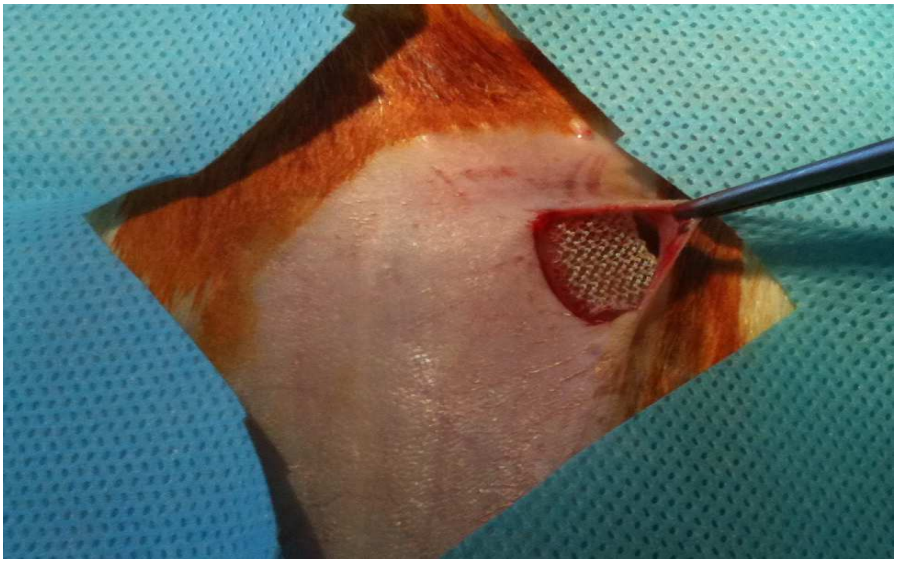
Staphylococcus aureus suşu, öncelikle %5 koyun kanlı agara ekilerek, 24 saat boyunca, 37°C'lik etüvde inkube edildi. İnkübasyon sonrası üreyen kolonilerin MRSA'ya ait ve saf oldukları kontrol edildikten sonra buradan önce spektrofotometrik olarak bakterinin steril PBS içerisinde 0.5 McFarland standart bulanıklığı (10^8 CFU/ml) hazırlandı.(14,18) Ekim işlemi cerrahi işlem sırasında, cilt kapatılmadan, hazırlanmış olan solüsyondan mikropipet yardımı ile 100 µl yerleştirilmiş greft üzerine ekildi.

3.5. Cerrahi İşlem

Deneklere 12 saat açlığı takiben 80 mg/kg Ketamin Hidroklorur ve 8 mg/kg Xylazine HCl karışımı ile intraperitoneal olarak genel anestezi yapıldı, cilt temizliğini sağlamak için karın derisi traş edildi ve %10'luk povidon iyot ile cilt ve saha temizliği yapıldı. Kasık bölgesine 1 cm'lik trasvers insizyon ile girilerek myoaponörotik yapı uzerine kunt disseksiyon ile poş oluşturuldu (Resim 3.1). Oluşturulan poşa hazırlanmış olan greft materyalleri yerleştirildi (Resim 3.2). 5/0 prolen ile tek dikiş konularak sabitlendi. Enfekte hayvanların olduğu grupta ameliyat sırasında cerrahi alana bakteri ekimi yapıldı (Resim 3.3). Cilt 5/0 polipropilenle tek tek kapatıldı. Denek grupları 7. gun yuksek doz anestezi (ketamin/kslasin) ile sakrifiye edildi. Cerrahi alan povidon iyot ile boyandıktan 2 dakika sonra kasık bölgesine eski insizyonun 1 cm uzerinden yeni insizyon yapıldı. Daha önce yerleştirilmiş greft steril şartlar altında çıkarıldı. Her gruptan çıkarılan greftlerin bir tanesi tarayıcı elektron mikroskobisi için ayrıldı, diğerleri koloni sayımı için içerisinde 1 ml PBS bulunan tüplere konularak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.



Resim 3.1. Fasia üzerine greftin yerleştirileceği poşun hazırlanması



Resim 3.2. Hazırlanmış poşa greftin yerleştirilmesi



Resim 3.3. Grefte üzerine eşzamanlı MRSAekimi

3.6. Çıkarılan Greftlerin Hazırlanması ve Ekim İşlemi

Yedinci gun steril koşullarda çıkarılan greftler, içerisinde 1ml PBS bulunan tüplere konuldu. Doku eziciler ile 15 dk. ezildi. Elde edilen süspansiyon 30 sn vortekslendikten sonra, süspansiyondan 10 µl alınarak, içerisinde 90 µl PBS bulunan eppendorf tüpüne konuldu. Hazırlanmış olan süspansiyon 5 defa karıştırıldı ve süspansiyondan 10 µl alınarak %5 koyun kanlı agara ekim yapıldı. Aynı dilüsyon

işlemi tekrar edilerek 10^2, 10^3, 10^4, $10^{5,}$ 10^6, 10^7, 10^8'lik sulandırımlar hazırlandı. Bu sulandırımlardan da her birinden 10'ar µl olacak şekilde %5 koyun kanlı agara ekim yapıldı. Tüm plaklar, 24 saat süresince, 37°C'lik etüvde inkube edildi. 24 saat sonra koloni sayımı yapıldı (18).

4. BULGULAR

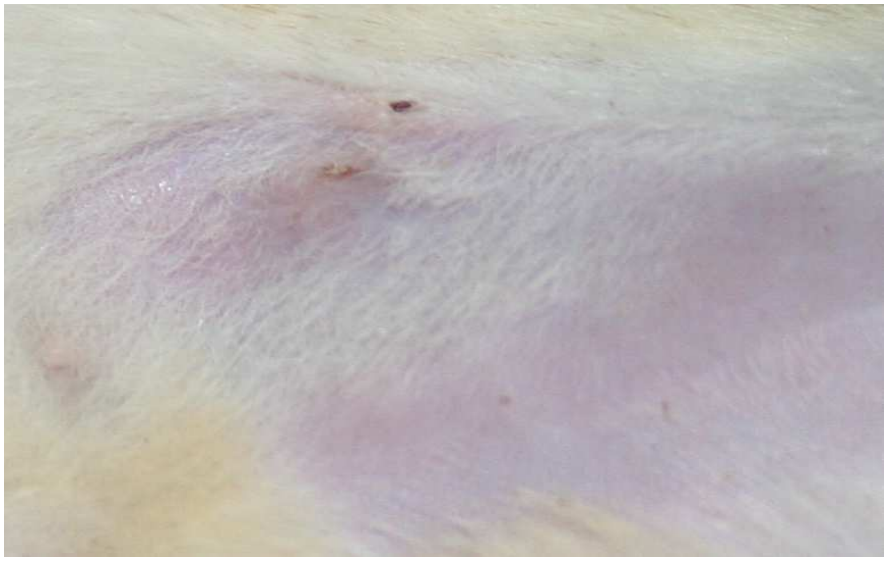
4.1. CAE Takipleri

Tüm deney grupları cerrahi işlem sonrası 7 gün takip edildi. Günlük olarak hiperemi, apse oluşumu, pürülan akıntı, nekroz ve yara yeri ayrışması açısından takip edildi.

Normal greft kullanılıp, bakteri ekimi yapılmayan 1. Grup'ta, 3. günde kesi yerinin iyileştiği görüldü. Takip sırasında hiçbir denek hayvanında CAE belirtisi gözlenmedi (Resim 4.1). 7. gün yapılan eksplorasyonda hiçbir denek hayvanında enfeksiyon belirtisi gözlenmedi (Resim 4.2).



Resim 4.1. Grup 1- 3. gün



Resim 4.2. Grup 1-7 gün

Normal greft kullanılıp, eş zamanlı MRSA ekimi yapılan 2. Grup'ta 3. gün hiperemi ve kolleksiyon oluşumu görüldü. 4. gün deney hayvanlarının hepsinde abse oluşumu başladı (Resim 5.1). 12 tanesinde 5. gün yara yerinde pürülan akıntı başladı (Resim 5.2). 6 tanesinde 6. gün yara yeri ayrışması olduğu görüldü (Resim 5.3). 7. gün yapılan eksplorasyonda denek hayvanlarının hepsinde greft etrafında fibrin ve püyden zengin koleksiyon olduğu görüldü (Resim 5.4).



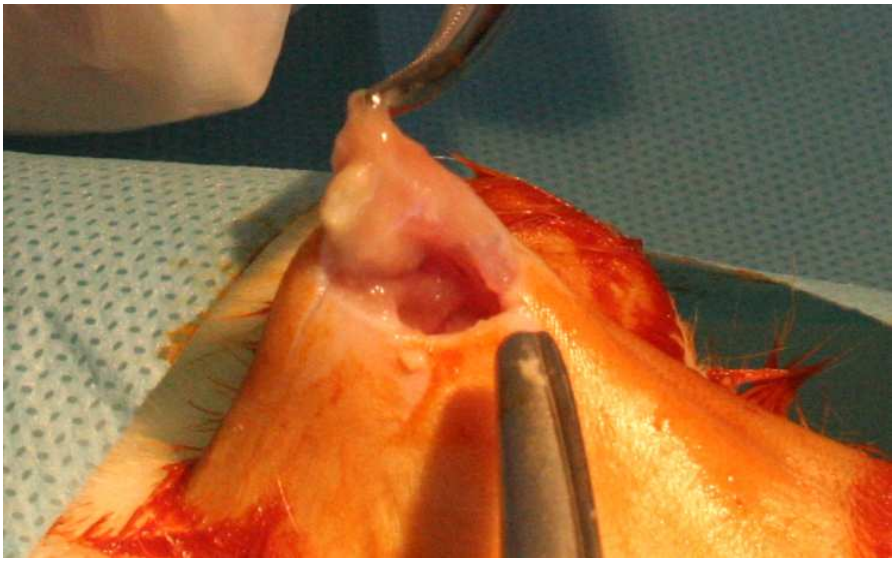
Resim 5.1. Grup 2-4 gün



Resim 5.2. Grup 2-5 gün



Resim 5.3. Grup 2-6 gün

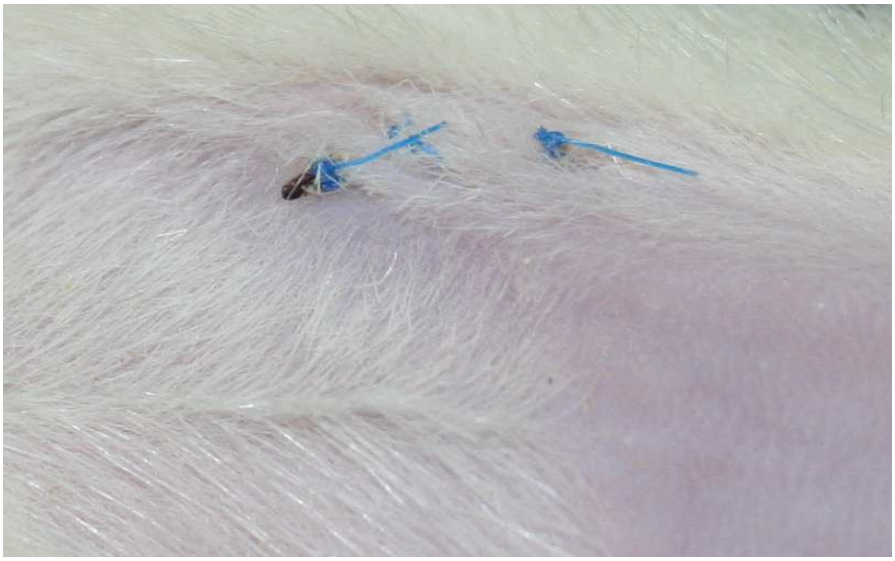


Resim 5.4. Grup 2'de grefti çıkarırken, greft çevresindeki püy görülmektedir

Gümüşle kaplanmış greft kullanılıp, bakteri ekimi yapılmayan 3. Grup'ta 3. günde kesi yerinin iyileştiği görüldü. Takip sırasında hiç bir deney hayvanında CAE belirtisi gözlenmedi (Resim 6.1). 7. gün yapılan eksplorasyonda denek hayvanlarının hiçbirisinde enfeksiyon belirtisi gözlenmedi (Resim 6.2).



Resim 6.1. Grup 3-3 gün



Resim 6.2. Grup 3-7 gün

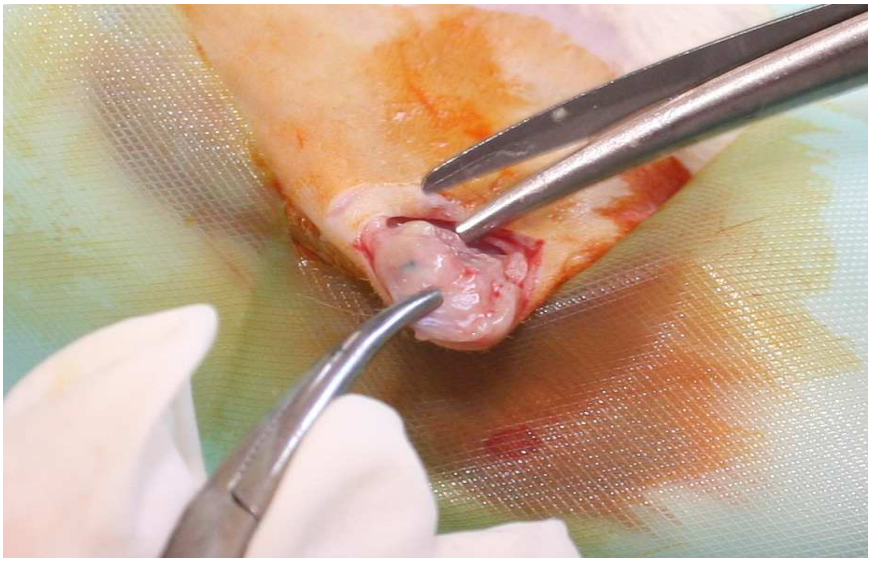
Gümüşle kaplanmış greft kullanılıp, eş zamanlı MRSA ekimi yapılan 4. Grup'ta 6 tanesinde 4. günde yara yerinde hiperemi ve kolleksiyon oluşumu gözlendi (Resim 7.1). Bu 6 denek hayvanının 3 tanesinde 5. günde abse oluşumu görüldü (Resim 7.2). Bu gruptaki denek hayvanlarının hiçbirisinde pürülan akıntı yada yara ayrışması gözlenmedi. 7. günde yapılan eksplorasyonda abse gelişmiş olan denek hayvanlarında abse oluşumunun lokalize olduğu görüldü (Resim 7.3).



Resim 7.1. Grup 4-4 gün



Resim 7.2. Grup 4-7 gün(Abse gelişen)



Resim 7.3. Grup 4'de Greftin Çıkarılması

4.2. Eş Zamanlı Ekim Sonuçları

Grup 1 ve Grup 3'te cerrahi işlem sırasında eşzamanlı bakteri ekimi yapılmadı ve 7. günde çıkarılan greftlerin 24 saatlik kültür sonuçlarında herhangi bir üreme gözlenmedi. Grup 2 ve Grup 4'te cerrahi işlemle eş zamanlı MRSA ekimi yapıldı ve 7. günde çıkarılan greftlerbesiyerine ekilerek, 24 saat sonra koloni sayımı

yapıldı. 30 denek hayvanının 30'unda da üreme olduğu görüldü. Koloni sayımlarının sonuçları aşağıda verilmektedir (Tablo7).

Tablo 7. MRSA Eşzamanlı Ekim Yapılmış Grupların Koloni Sayım Sonuçları

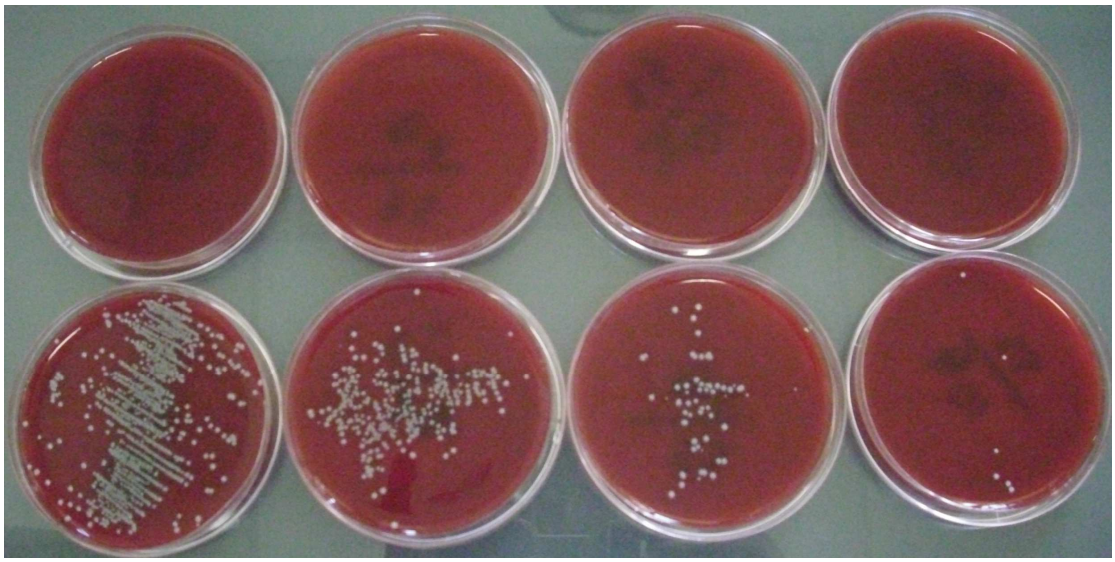
Grup 2 (Normal Greft)	**Grup 4 (Ag Kaplı Greft)**
1: 200000000 CFU/ml	1: 600000 CFU/ml
2: 220000000 CFU/ml	2: 300000 CFU/ml
3: 5700000 CFU/ml	3: 200 CFU/ml
4: 360000000CFU/ml	4: 16000 CFU/ml
5: 110000000CFU/ml	5: 20000 CFU/ml
6: 710000000 CFU/ml	6: 21000000 CFU/ml
7: 100000000 CFU/ml	7: 330000 CFU/ml
8: 150000000 CFU/ml	8: 800 CFU/ml
9: 320000000 CFU/ml	9: 1800000 CFU/ml
10: 30000000 CFU/ml	10: 6000 CFU/ml
11: 4200000 CFU/ml	11: 650000 CFU/ml
12: 50000000 CFU/ml	12: 170000 CFU/ml
13: 6800000 CFU/ml	13: 40000 CFU/ml
14: 15000000 CFU/ml	14: 280000 CFU/ml
15: 5700000 CFU/ml	15: 6500000 CFU/ml

Grup 2'den çıkarılan greftlerin hepsinde üreme olmuştur (Resim 8).



Resim 8. Grup 2'ye ait greftlerden ekim yapılmış besiyerlerinden biri

Grup 4'ten çıkarılan greftlerin hepsinde üreme olduğu görüldü (Resim 9).



Resim 9. Grup 4'e ait greftlerden ekim yapılmış besiyerlerinden biri

Değerlendirmemizde koloni sayım sonucu $1x10^5$ ve üzeri gelen sonuçları cerrahi alan enfeksiyonu kabul ettik. (58) NS kaplı greft kullanılan grupta CAE olan 9 denek hayvanı olmasına rağmen, klinik olarak 3 tanesinde abse gelişmiş, diğer 6 tanesinde sadece kızarıklık ve kolleksiyon oluşmuştur. Normal greft kullanılıp, eşzamanlı bakteri ekimi yapılan grupta %100 oranında CAE, NS kaplı greft kullanılıp, eşzamanlı bakteri ekimi yapılan grupta %60 oranında CAE geliştiğini gördük. Ayrıca yapılan koloni sayımlarının sonuçları karşılaştırıldığında nanokristalin gümüş kaplı greft kullanılan grupta, istatiksel olarak anlamlı daha az sayıda bakteri üremesi olmuştur ($p<0,05$) (Tablo 9).

4.3. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz AÜTF Biyoistatistik ABD. tarafından yapılmıştır.

Tablo 8. İstatistik Analiz Sonuçları

Ranks

	grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
koloni_sayısı	gumuslu	15	8,53	128,00
	normal	15	22,47	337,00
	Total	30		

Test Statistics[a]

	koloni_sayısı
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	128,000
Z	-4,335
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000[b]

a. Grouping Variable: grup

b. Not corrected for ties.

Report

koloni_sayısı

grup	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
gumuslu	2114200,00	15	5480702,302	280000,00	200	21000000
normal	152493333,3	15	193472148,1	100000000,0	4200000	710000000
Total	77303766,67	30	154703862,9	5700000,00	200	710000000

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde, SPSS 15.0 paket programı kullanılmış ve öncelikle normallik testi (Shapiro Wilk) uygulanarak normal dağılım göstermediği tespit edilen veri setinde bağımsız iki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik olmayan Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Sonuçların özetlenmesi amacıyla tanımlayıcı istatistik olarak ortanca (Minimum - Maksimum) kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ alınmıştır.

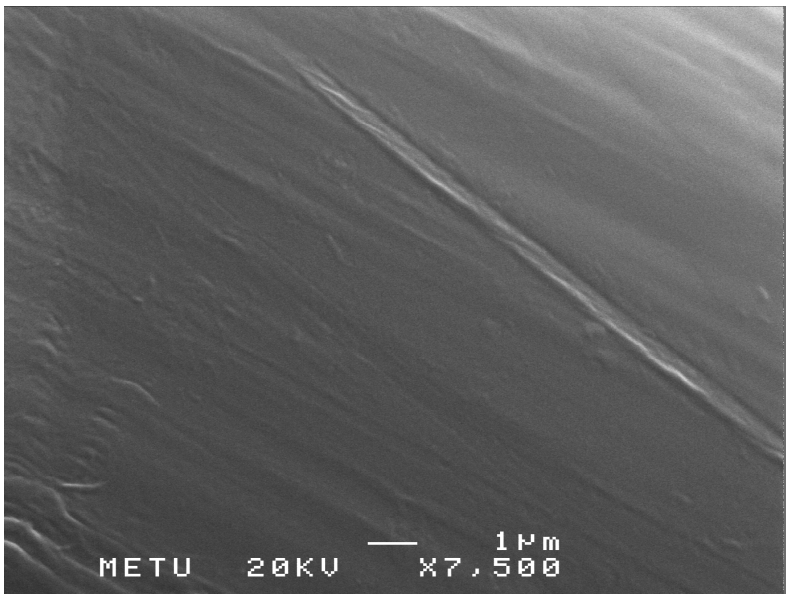
Tablo 9. Grup 2 ve Grup 4'dün Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar	Ortanca (Min.-Maks.)	p
Normal	100000000(4200000– 710.000.000)	P<0,05
Gümüşlü	280.000 (200 –21.000.000)	

4.4. Morfolojik İnceleme Sonuçları

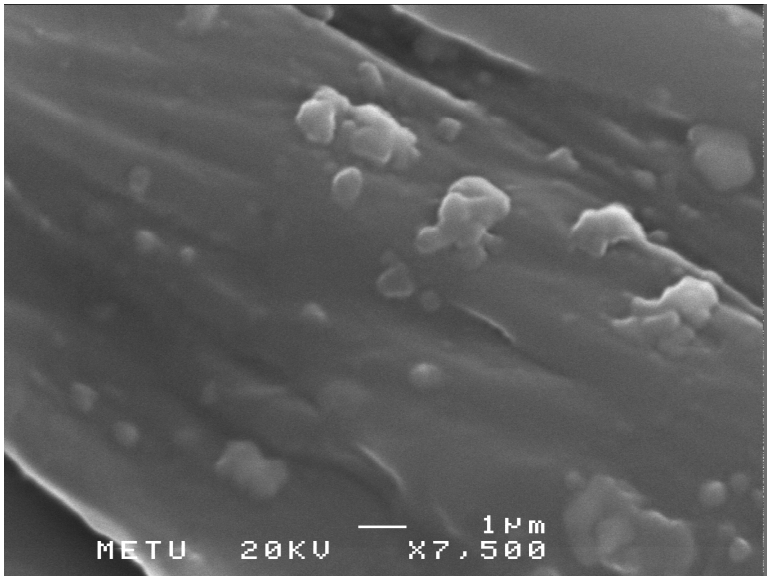
Morfolojik inceleme OTDÜ Malzeme Mühendisliği Laboratuvarında Tarayıcı Elektron Mikroskopisi ile (SEM) (Jeol JSM-6400) yapılmıştır. Her gruptan alınan örnekler %2'lik gluteralaldehit içerisinde fikse edildi. (1hafta) Temiz bir alanda 1 hafta açık havada kurutuldu. Bilyelerin üzerine tutturularak altın ile kaplandı. Hazırlanmış olan örnekler SEM'de incelendi.

Grup 1'den alınan görüntülerde herhangi bir bakteri tutulumu gözlenmedi (Resim 10.1).



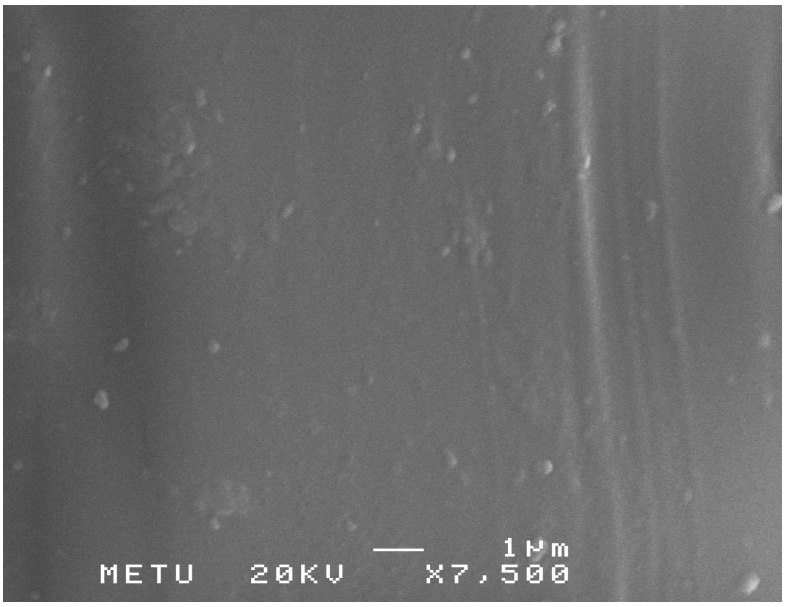
Resim 10.1. 1. Grup SEM Görüntüsü

Grup 2'den alınan görüntülerde grefte tutunmuş bakteri kümeleri gözlendi (Resim 10.2).



Resim 10.2. 2. Grup SEM Görüntüsü

Grup 3'den alınan görüntülerde greft üzerinde herhangi bir bakteri tutulumu gözlenmedi (Resim 10.3).



Resim 10.3. 3. Grup SEM Görüntüsü

Grup 4’den alınan görüntülerde greft üzerinde tutunmuş bakteri gösterebilmek için daha ileri büyütme kullanıldı ve az sayıda bakteri gözlendi (Resim 10.4).



Resim 10.4. 4. Grup SEM Görüntüsü

5. TARTIŞMA

Her yıl milyonlarca insanda primer ventral, insizyonel ve inguinal fıtık meydana gelir. Toplumun %2-20'sinde fıtık vardır (1). Bassini'nin 1887'de modern fıtık cerrahisini tanımlamasından sonra nüksler tüm cerrahları düşündüren bir sorun olmuştur (2). İnguinal herni onarımları cerrahi kliniklerinde erişkinlerde en sık uygulanan girişimlerdendir. Greft kullanımının herni nüksünü azalttığı gösterildikten sonra tüm dünyada herni onarımında greft kullanımı artmıştır (3). Greftsiz yapılan fıtık onarımlarında görülen nüksün %11-18 oranlarından, greft kullanımı ile %1 oranına kadar gerilemesi ve uygulamadaki kolaylılığı günümüz cerrahisinde greft kullanımının popüler olmasına neden olmuştur (4,5).

Kasık fıtığı onarımında greft kullanımı, düşük nüks oranı ve uygulamanın kolaylılığı nedeniyle günümüz cerrahi pratiğine girmiş ve yaygınlaşmıştır (4,61). Ancak greft kullanımı sonrası gelişebilecek bazı komplikasyonlar da vardır. Bu komplikasyonlar; enfeksiyon, mekanik yetmezlik, intestinal fistül, yapışıklıklar, seroma, migrasyon ve reaksiyon olarak bildirilmiştir (3,17,55). Bu komplikasyonlardan olan greft enfeksiyonu % 1-2 dolayındadır, fakat % 10'a kadar çıkan oranlar da bildirilmiştir (6,7,17). En sık greft enfeksiyonuna neden olan mikroorganizma Metisiline dirençli Staphylococcus aureus'tur.

Greft enfeksiyonun tedavi süreci hem hekim, hem hasta, hem de sağlık sektörü için maliyetli ve uzun süreli olmaktadır. Hastaların hastanede kalış süreleri, invaziv girişimler, uzun süreli antibiyotik tedavileri, greftin yerinden çıkarılması gereken durumlarda tekrar ameliyatın gerekebilirliği bu maliyetin nedenini oluşturmaktadır.

Genel cerrahide greftli fıtık onarımı en sık uygulanan ameliyat olmuş ve greft kullanımı nedeniyle cerrahi alan enfeksiyonu klinik ve deneysel çalışma alanı olmuştur (9). Cerrahi alan enfeksiyonunu engellemek için yapılan çalışmalarda biyomateryalleri antimikrobiyal etkili kimyasal ajanlar ile kaplama fikri ileri atılmıştır (103).

Biyomateryal enfeksiyonlarında başlangıç fazı olarak bakterilerin yüzeye tutunmaları ve kolonizasyonları gerekmektedir. Antibakteriyel madde ile kaplanmış

biyomateryallerin, kaplanmamış biyomateryallere göre bakterilerin kolonizasyonunu ve tutunmasını engellediği gösterilmiştir (77).

Antibakteriyel kaplamanın ideal özellikleri uzun aktiviteyi, bakterisidal ve bakteriostatik aktivitenin yüksek seviyelerini, bakterinin geniş çapına karşı hareket etme kabiliyetini, biyolojik uyumluluğu ve düşük in vivo toksisiteyi içermektedir. Ek olarak, kaplama pahalı olmamalıdır, tekrar üretilebilir ve çevresel zararı en aza indirmek için tek kullanımlık olmalıdır (76).

Yabancı cisim enfeksiyonunda önde gelen gelen enfeksiyon etkeni olan stafilokoklar biyofilm oluşturabilmektedirler. Bu sayede konağın immunitesinden korunabilmektedirler. Biyofilm içerisinde bulunan bakteriler tedaviye daha dirençlidirler ve rutin antibiyotik kullanımı yabancı cisim ilişkili enfeksiyonların tedavisinde yetersiz kalmaktadır. Enfeksiyon oluştuktan sonra tedavisizordur ve sorunun çözümünde çoğu zaman greftin çıkartılması gerekmektedir. Bu durumda da hastanın fıtığında nüks olabilmekte ve beraberinde ek sorunlar çıkmaktadır. Uzamış hastane kalımları, fıtığın nüksü, ekonomik külfetleri ve ölüme kadar gidebilen medikal durumlar bu sorunlardan bazılarıdır. Tedavideki bu zorluklar nedeniyle greft ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde bakterinin greft yüzeyine yapışmasının önlenmesi en önemli basamak gibi görünmektedir. Bakterinin greft yüzeyine yapışmasının ve kolonizasyonunun önlenmesi amacıyla birçok yöntem denenmiştir. Greft yüzeyinin antibakteriyel özellikteki maddelerle kaplanması bunlardan en ilgi çekicilerinden birisidir. Bu amaçla greft yüzeyinin kaplanmasında birçok madde kullanılmıştır.

Bu çalışmada sıçanlarda greft enfeksiyonu oluşturarak, nanokristalin gümüş ile greftleri kaplayarak; greft enfeksiyonlarından en sık elde edilen S. aureus kaynaklı greft enfeksiyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda bakteri olarak Metisilin Rezistans S. aureus 25923 suşu kullanılmıştır. Greft türü olarak ise, fıtık onarımına uygunluğu nedeniyle kullanımı en sık olan ve literatür tarafından da ideal greft olarak tanımlanan polipropilen greft tercih edilmiştir (45). Literatüre göre intraoperatif olarak bakterilerin grefte kontaminasyonları, postoperatif yara yeri infeksiyonuna neden olan en önemli faktördür. Bu bakteriler nadiren endojen kaynaklıdır. Mikroorganizmalar; cerrahi ekibin vücut yüzeyinden, kontamine aletlerden, cerrahi tekniklerdeki aksaklıklardan, cerrahi eldivenlerdeki deliklerden

kaynaklanabilir (3,56). Bu nedenle enfeksiyonun zamanlamasında cerrahi işlem ile eş zamanlı olarak bakteri ekimi yöntemi kullanılmıştır (18). Özellikle de yaptığımız çalışmada olduğu gibi biyomateryallerin antibakteriyel kaplama yapılması planlanıyorsa; 24 saat bakteri süspansiyonlarında bekletilen kaplı materyallerin, salınmaya başlayan antibakteriyel kaplama nedeniyle taşıdığı bakteri miktarı az olacak ve standart miktarda transfer edilmesi gereken bakteri sayısı değişkenlik gösterecektir. Sonuç olarak, in vitro ortamda antibakteriyel etkinlik başlayacağı için greft enfeksiyon modeli tutarlı olmayacaktır.

Yabancı cisim ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için gümüşün yabancı cisim yüzeyine kaplanması giderek artan oranda ilgi uyandırmaktadır. Gümüşün yabancı cisim yüzeyi kaplamasında tercih edilmesinin nedenleri, kullanılan dozlarda lokal ve sistemik toksik etkilerinin görülmeyişi, etkisinin uzun olması, bakteriyel direnç görülmeyişi, birçok madde ile birlikte kullanılabilmesidir (80). Yüzeyi antibiyotik kaplı implantlarla kıyaslandığında, gümüş kaplamanın birçok avantajı mevcuttur. Öncelikle, direnç gelişimi henüz tanımlanmamış, ikinci sırada gümüşün etkisi uzun dönemde devam etmekte (104), üçüncü olarakta bakterilerin biyofilm oluşturmasını engellemekte ve bakteriyel kolonizasyon olasılığını azaltmaktadır (105). Biz de çalışmamızda bu nedenlerle polipropilen greftleri nanokristalin gümüş ile kaplamayı tercih ettik. Kaplama yöntemi olarak ta uygulama kolaylığı nedeniyle elektrosprey yöntemini kullandık.

Gümüşün klinikte kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur, randomize yapılan klinik bir çalışmada gümüş alaşım kaplı santral venöz kateterlerin enfeksiyonları %50 oranında azalttığı görülmüştür (106). Lundeberg (107). 52 hasta ile prospektif bir çalışmada gümüş kaplı üriner kateter kullanımını tanımlamıştır. Kontrol grubunun %34'ünde, gümüş kaplı kateter grubun %12'sinde bakteriüri meydana gelmiştir. Schaeffer ve ark. (108) spinal kord hasarı veya nörolojik hasarı olan 72 hasta ile, bir gruba gümüş oksit kaplı silikon kateter, diğer gruba kaplamasız silikon kateter kullandıkları randomize bir çalışmada, 36 günlük ve 8 günlük zamanlarda, sırasıyla, gümüş kaplı kateterli grupta %27 ve kontrol grubunda %55 oranında bakteriüri saptamışlardır.

1999'da Yin ve ark. (82) nanokristalin gümüş örtü, gümüş sülfadiazin ve gümüş nitrat arasındaki farklılıkları araştırdı. Nanokristalin gümüş örtüye 10 CFU Staf. Aureus inoküle edilmesinden 1 saat sonra 100'den az mikroorganizma kalmıştır. Gümüş nitrat ve gümüş sülfadiazin aynı düzeydeki bakteriyi öldürmek için sırasıyla 4 ve 6 saat geçmesi gerekmiştir.

Gosheger ve ark.'nın (109) yaptığı çalışmada, 30 tane tavşanın femur diyafizine (15 titanyum ve 15 gümüş kaplı titanyum) protez implante edilmiş. Öncesinde 5 x 10^2 cfu staf. aureus direk inoküle edilmiş, gümüş kaplı implantlarda enfeksiyon oranını anlamlı düşük bulmuşlardır.

Cohen ve ark.'nın (15) yapmış olduğu bir çalışmada başarılı bir antibakteriyel örtü oluşturmak için NS kaplı polipropilen greftin in vitro özelliklerini analiz ederler. Çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; NS kaplı polipropilen greft, kaplanmamış grefte göre belirgin bir bakterisidal etkiye sahiptir ($p<0,001$).

Badiou ve ark.'nın (84) yapmış oldukları bir çalışmada polipropilen greftleri NS gümüş ile kaplamış ve E.Coli ile greft enfeksiyon modeli oluşturmuşlardır. Toplam 84 rattan oluşan 4 grup oluşturdular. Gümüş kaplı ve gümüş kaplı olmayan polipropilen greftler enfeksiyonla veya enfeksiyonsuz karşılaştırıldı. E. coli türü iki enfeksiyonlu gruba ameliyat sırasında eşzamanlı olarak verildi. İşlem sonrası 2., 15. ve 30. günlerde greftler çıkarılarak ve klinik, bakteriyolojik ve histolojik analizler yapıldı. Gümüş kaplı olmayan polipropilen gruptaki tüm bakteri ekilmiş denek hayvanlarında periprostetik E. coli enfeksiyonu görüldü, gümüş kaplı polipropilen grup ($p< -.0001$) içindeki bakteri ekilmiş denek hayvanlarında sadece beş tanesinde enfeksiyon görüldü. Sonuç olarak gümüş kaplı greftlerin sıçan modelinde bakteriyel enfeksiyona karşı etkili olduğu gözlenmiş, ancak gümüş kaplamanın iyileşmeyi geciktirdiğini belirtmişlerdir.

Enfeksiyon riski yüksek olan diyabetik hastalarda, strangülasyon olan hastalarda, enfeksiyon riski nedeniyle greft kullanılamayacak hastalarda gümüş kaplı greft kullanılması bir alternatif olarak düşünülebilir.

Elektron mikroskobu görüntüleri karşılaştırıldığında NS kaplı greftlerde tutunan bakteri sayısı göreceli olarak daha az sayıda gözlenmiştir. Ancak rastgele seçilmiş olan greftler incelendiği için istatiksel olarak yorum yapılmamıştır.

6. SONUÇ

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada literatür verilerine uygun olarak nanokristalin gümüş kullanımının enfeksiyon oranını azalttığı desteklemektedir.

Bir nanokristalin gümüş kaplı polipropilen greft, normal bir polipropilen grefte kıyasla belirgin bir bakterisidal etkiye sahiptir. Nanokristalin gümüş kaplı greftlerin geliştirilmesi greft enfeksiyonunu engellemek için iyi bir çözüm olarak gözükmektedir.

ÖZET

Fıtık Greftlerinin Nanoteknoloji ile Gümüşle Kaplanması Greft Enfeksiyonunu Azaltır mı?, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Tezi, Ankara, 2012.

İnguinal herni onarımları cerrahi kliniklerinde erişkinlerde en sık uygulanan girişimlerdendir. Greftsiz yapılan fıtık onarımlarında görülen nüksün %11-18 oranlarından, greft kullanımı ile %1 oranına kadar gerilemesi ve uygulamadaki kolaylılığı günümüz cerrahisinde greft kullanımının popüler olmasına neden olmuştur. Greft enfeksiyonu hastaların genellikle %1-2'sinde görülür. En sık greft enfeksiyonuna neden olan mikroorganizma Metisiline dirençli Staphylococcus aureus'tur. Gümüş yüzyıllardır medikal ve kozmetik endüstrisi tarafından çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Gümüş iyonlarının, özellikle kolloidal ve nano boyuttaki gümüş iyonlarının antibiyotik ve antibakteriyel özellikleri bilinmekte ve bu amaçla uzun süredir kullanılmaktadır. Bu çalışmada sıçanlarda Staphyloccocus aureus ile greft enfeksiyonu oluşturularak nanokristalin gümüş kaplı greftlerin etkileri araştırılmıştır. Araştırmamızda altmışdört denekten dört grup oluşturulmuştur. Gruplar; Grup 1 normal greft, Grup 2 normal greft+ eşzamanlı MRSA ekimi, sadece nanokristalin gümüş kaplı greftin kullanıldığı Grup 3 ve eşzamanlı MRSA ekimi yapılmış nanokristalin gümüş kaplıgreftlerden oluşan Grup 4'dür. Denekler cerrahi işlem sonrası 7. gün sakrifiye edildi. Çıkarılan greftlerden; 24 saat sonra koloni sayımı yapılmışve elektron mikroskopisi ile tutunma değerlendirilmiştir. Eşzamanlı MRSA ekimi yapılmış nanokristalin gümüş kaplıgreftlerin kullanıldığı grup Grup 4'de, Grup 2'ye göre anlamlı derecede bakteri yükünü azalmıştır($p<0,05$). Sonuçta bu çalışmada nanokristalin gümüş kaplıgreftlerin bakteri yükünü azalttığıve enfeksiyona karşı etkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi alan enfeksiyonu, fıtık enfeksiyonu, greft, gümüş kaplı implant,

SUMMARY

Does covering of polypropylene mesh grafts with silver affect graft infection? Ankara University, School of Medicine, General Surgery Department, Ankara 2012

Inguinal hernia repaiement procedures are one of the most performed surgical procedures in daily practice. Adding grafts to repairment procedures reduced recurrence rates from 11-18% to 1% and its easiness in application caused this modality to get popular in recent practice. Graft infections occur in 1-2% of the patients. Methicilline resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is the most common cause of graft infections. Silver is used by medical and cosmetic industry in centuries. Antibiotic and antibacterial affects of silver ions (especially colloidal and nano sized silver ions) is known and got used for so long. In this study we investigated the affects of nonocrystaline silver covered grafts in rats that their grafts infected by Staphylococcus aureus. We divided 64 rats into 4 groups. Groups are; Group 1: normal graft, Group 2: Normal graft and simultaneus inoculation of MRSA, Group 3: nanocrystaline silver covered graft, Group 4: nanocrystaline silver covered graft and simultaneus inoculation of MRSA. Rats sacrificed at postoperative seventh day. Grafts excised and 24 hours later grafts evaluated by colony count. Microorganism adherence is evaluated by electron microscopy. Bacterial load in group 4 was detected significantly lower compared to group 2 ($p<0,05$). As a result we detected that nanocrystaline silver covered grafts decreases bacterial load and these grafts are affective against infection.

Key Words: Surgical site infection, hernia infection, graft, silver-coated implant,

7. KAYNAKLAR

1- O. N. Dilek, K. S. Türel Fıtık Tamirinde Mesh Kullanımı ve Komplikasyonları. Cerrahi Sanatlar Dergisi, Vol 2, No 1:1-9 (2009)

2- DeBard JR. The historical development of prosthetics in hernia urgery. Surg Clin North Am. 1998; 78:973-1006

3- ÇAKMAK A. İnguinal Greft İnfeksiyonları, ANKEM Dergisi 2011;25(Ek 2):150-153

4- The EU Hernia Trialists Collaboration. Repair of groin hernia with synthetic mesh. Meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg 2002, 235: 322–332.

5- Altun H, Yorganci K, Hamalo**g**lu E: Increasing tendecy towards mesh-based herniarraphies over last 10 years:Analysis of 794 groin hernia repairs. Eurosurgery 2000 Istanbul, Abstract-book: 173-174.

6- Wantz GE: Experience with tension-free hernioplasty for primary inguinal hernia in men. J Am Coll Surg 1996, 183:351-356.

7- Sanchez-Manuel FJ, Lozano-Garcia J, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD003769.

8- Alican F. Cerrahi Dersleri.1. Bölüm. 1994;14:567-599

9- Merritt K, Hitchins VM, Neale AR: Tissue colonization from implantable biomaterials with low numbers of bacteria. J Biomed Mater Res 1999, 44:256-260.

10- Rupp ME, Archer GL: Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. Clin Infect Dis 1994, 19: 231–243.

11- Lowy FD, Hammer SM: Staphylococcus epidermidis infections. Ann Intern Med 1983, 99: 834–839.

12- Kilic D, Agalar C, Ozturk E, Denkbas EB, Cime A, Agalar F. Antimicrobial activity of cefazolin-impregnated mesh grafts. ANZ J Surg 2007, 77(4):256-260.

13- Saygun O, Agalar C, Aydinuraz K, Agalar F, Daphan C, Saygun M, Ceken S, Akkus A, Denkbas EB: Gold and gold-palladium coated polypropylene grafts in a S. epidermidis wound infection model. J Surg Res 2006, 131(1):73-79.

14- Agalar C, Ozdogan M, Agalar F, Saygun O, Aydinuraz K, Akkus A, Ceken S, Akturk S: A rat model of polypropylene graft infection caused by Staphylococcus epidermidis. ANZ J Surg. 2006;76(5):387-391.

15- Cohen M.S., Stern J.M., Vanni A.J., Kelley R.S., Baumgart E., Field D., Libertino J.A., Summerhayes I.C. In Vitro Analysis of a Nanocrystalline Silver-Coated Surgical Mesh Surgical Infections Volume 8, Number 3, 2007 © Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/sur.2006.032

16- ANTİBAgTERİYEL Ömer ERCAN Analitik Kimya Uzmanı www.belgeler.com/blg/2g3b

17- M. E. Falagas, S. K. Kasiakou Mesh-related infections after hernia repair surgery Clinical Microbiology and Infection, Volume 11 Number 1:3-8, January 2005

18- Ağalar, C., Eroğlu, E., Yaylı, G. "Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus İle Deneysel Graft Enfeksiyonu Modelinde İki Farklı Kültür Yönteminin Etkinliğinin Karşılaştırılması". Mikrobiyoloji Bülteni 35, 63-67 (2001)

19- Read RC. Hernia. **İ**n. Zuidema GD (ed.): Shackelford's Surgery of The Alimentary Tract vol: 5, WB Saunders Comp. Philadelphia,1996; p:93-226 Stedman's medical dictionary 1982.

20- Daniel J. Scott and Daniel B. Jones. Hernias and Abdominal Wall Defects. Jeffrey A. Norton (ed.), Essential Practice of Surgery, Chapter 25, Springer-Verlag New York, Inc, 2003; p: 335-354.

21- Skandalakis L.J.(ed.)Abdominal Duvar Hernileri, Modern Herni Tamiri Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temeli, Bölüm 1, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; p: 250-261.

22- Rutkow IM. Epidemiologic, economic and sociologic aspects of hernia surgery in the United States in the 1990's. Surg Clin North Am 1998; 78:941-51

23- Welsh DR, Alexander MA. The Shouldice repair. Surg Clin North Am. 1993;73:451-69.

24- Condon RE. Surgical anatomy of transversus abdominis and transversalis fascia. Am. Surg. 1971; 173: 1-5.

25- Johnson J, Roth JS, Hazey JW, Pofahl WE. The history of open inguinal hernia repair. Curr Surg 2004;61(1):49-52.

26- Rutkow IM. A selective history of groin hernia surgery in the early 19th century. Surg Clin North Am 1998;78:921-941.

27- Porrero JL, Sanchez Cabezudo C, Bonachia O, Lopez-Buenadicha A, Sanjuanbenito A, Hidalgo M. Inguinofemoral hernia: multicenter study of surgical techniques Cir Esp 2005;78(1):45-49.

28- Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM: The tension free hernioplasty Am J Surg 1989 157:188-93

29- Kurzer M, Philip AB, Kark AE. The Lichtenstein repair. Surg Clin North Am 1998; 78: 1025-1028

30- Davies N, Thomas M, Mcllray TB, Kingsnort AN, Early results with the Lichtenstein tension-free hernia repair, Br, J Surg PP,81:1475-1481, 1994,

31- Wantz G.E, çeviri Yerdel M.A, Balcı D. Karın Duvarı Fıtıkları. İç: Schwartz S, Shires G.T, Spencer F.C, Daly J.M, Fisher J.E, Galloway A.C. (Çeviri ed: Geçim İ.E). Principles of Surgery Seventh Edition Cerrahinin İlkeleri. Ankara: Antıp A.Ş.; 1999. s.1613-1639.

32- Skandalakis PN, Skandalakis JE, Colborn GL, Kingsnorth AN, Weidman TA, Skandalakis LJ: Abdominal wall and hernias, in Skandalakis. Ed: John E Skandalakis: Surgical Anatomy 14. ed Vol 1, Bölüm 9, PMP Co, Athens: 2004, s. 395-491.

33- Kalaycı G., Kasık Fıtıkları,istanbul Tıp Cerrahi Kitabı, Bölüm: 52, 2002, 681-686

34- Hernia third ed, Lloyd M. Nyhus, MD J.B. Lippincott Company Philadelphia 1989;2:41-47.

35- Wantz GE. The operation of bassini as described by Attilio Catterina. Surg Gynecol Obstet 1989: 168; 67-74.

36-) Zieren J, Beyersdorff D, Beier KM, Müller JM. Sexual function and testicular perfusion after inguinal hernia repair with mesh. Am J Surg 2001; 181: 204 – 206.

37- Pekcici MR., Okumuş E., Er C. Lichtenstein tipi greftli fıtık onarımı: erken dönem sonuçları Tıp Araştırmaları Dergisi 2003:1(3):1-4

38- Usher FC, Ochsner JL, Turttle LL, Jr: Use of marlex mesh in the repair of incisionel hernia J. Am. Surg 24:969

39- Nyhus LM. İliopubic tract repair of inguinal and femoral hernia. The posterior (preperitoneal) approach. Surg Clin North Am 1993;73(3):487-499.

40- Richer AG. Abhandlung Vonden Bruchen, Göttingen J.C. Dieterich 19951(3):2-5

41- V, Schumpelick, U, Klinge, G,Welty B,Klosterhalfen Mesh in der Bauchwand Chirurg PP, 70: 876-887, 1999,

42- Amid PK: Lichtenstein tension-free hernioplasty: Its inception, evolution, and princibles. Hernia 2004, 8: 1-7.

43- Read RC: A review: the role of protease-antiprotease imbalance in the pathogenesis of herniation and abdominal aortic aneurism in certain smokers. Postgrad Gen Surg 1992,4: 161–165.

44- Usher FC: Hernia repair with knitted polypropylene mesh. Surg Gynecol Obstet 1963, 117:139 –140

45- Amid PK: Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. Hernia 1997, 1:12–19.

46- Ellis DG. Experirince with a varation of the transverse in chest wall deformity correction J Pediatr Surg. 32(5):728-9. 1997

47- Kaplan S, Goksoy E, Kapan M. Comparison of PTFE, pericardium bovine and fasia lata for repair of insional hernia in rat model experimental study: Hernia 7-1 39,43 2003

48- Dilek O, Bakır B, Demirel H: Peritoneal graft and polyglycolic acid mesh: an experimental study Anca Chir Belg 261-5 1996

49- Amid PK: Groin Hernia Repair: Open Techniques. World J Surg 2005, 29: 1046–1051.

50- Brandt CP, Mc Henry CR, Jacobs DG. et al. Polypropylene mesh closure after emergeney laparotomy morbidityand outeome. Surgery. 118: 736-741, 1995

51- Molloy RG, Moran KT, Waldron RP, Brady MP, Kirwan WO: Massive incisional hernia: abdominal wall replacement with marlex mesh. Br J Surg 78: 242-244, 1991

52- Adloff M: Surgical managementof large incisional hernias by an intraperitoneal mersilene mesh and an aponeurotic grafto Surg Gyneco1 Obstet 165:204-206, 1998

53- Phillips LG: Wound healing. Ed: Courtney M Townsend Jr. Sabiston Textbook of Surgery WB Saunders Co, Philadelphia, 5.131-144.75. 2001

54- Holmdahl L. AJ-Jabreen M. Risbcrg B. The role of fibrinolysis in the fomiation of postopcraih'e adhesions. WoundRepReg 1994:7: J71

55- Robinson TN, Clarke JH, Schoen J, Walsh MD: Major mesh-related complications following hernia repair. Events reported to the Food and Drug Administration. Surg Endosc 2005, 19: 1556–1560.

56- Taşova Y. Biyofilm ve Yabancı Cisim İnfeksiyonları Klimik Dergisi Cilt: 18 Özel Sayı:1: 11-14 Kasım 2005

57- Sanchez M., Youmna E. Abi-Haidar, and Kamal M.F. Itani Mesh Infection in Ventral Incisional Hernia Repair: Incidence, Contributing Factors, and Treatment Surgical Infection Volume 12, Number 3: 45-51, 2011

58- Tomaselli N. The Role of Topical Silver Preparations in Wound HealingJournal of Wound, Ostomy & Continence Nursing: July/August 2006 - Volume 33 - Issue 4 - p 367-378

59- Ağalar C. Yabancı Cisimlerde Biyofilm Gelişimi Engellenebilir mi? Bir Multidisipliner Araştırma Grubu Modeli ANKEM Derg 2011;25(2):125-129

60- Leber GE, Garb JL, Alexander AI, Reed WP. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. Arch Surg 1998; 133: 378–382.

61- Grant AM, EU Hernia Trialists Collaboration. Open mesh versus non-mesh repair of groin hernia: meta-analysis of randomised trials based on individual patient data, Hernia 2002;6(3):130-6

62- The EU Hernia Trialists Collaboration. Mesh compared with non-mesh methods of open groin hernia repair: systematic review of randomized controlled trials, Br J Surg 2000;87(7):854-9.

63- Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, et al.: The impact of surgical site infections in the 1990s: attributable mortality,excess length of hospitalization and extra costs. Infect Control Hosp Epidemiol 1999, 20:725—730.

64- Terzi C: Antimicrobial prophylaxis in clean surgery with special focus on inguinal hernia repair with mesh. J Hosp Infect 2006, 62(4):427-36.

65- Simchen E, Rozin R, Wax Y: The Israeli study of surgical infection of drains and the risk of wound infection in operations for hernia. Surg Gynecol Obstet 1990,170: 330—337.

66- Bailey IS, Karan SE, Toyn K, et al.: Community surveillance of complications after hernia surgery. BMJ 1992, 304:469—471

67- Elek SD, Conen PE: The virulence of staphylococcus pyrogenes for man: a studyof the problems of wound infection. Br J Exp Pathol 1957, 38:573-586.

68- Taylor SG, O'Dwyer PJ: Chronic groin sepsis following tension free inguinal hernioplasty. Br J Surg 1999, 86: 562–565.

69- Fawole AS, Chaparala RPC, Ambrose NS: Fate of the inguinal hernia following removal of infected prosthetic mesh. Hernia 2006, 10: 58–61.

70- Troy MG, Dong QS, Dobrin PB, Hecht D. Do topical antibiotics provide improved prophylaxis against bacterial growth in the presence of polypropylene mesh? Am J Surg 1996; 171: 391–393.

71- Lazorthes F, Chiotasso P, Massip P, Materre JP, Sarkissian M. Local antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair. Surg Gynecol Obstet 1992; 175: 569–570.

72- Musella M, Guido A, Musella S. Collagen tampons as aminoglycoside carriers to reduce postoperative infection rate in prosthetic repair of groin hernias. Eur J Surg 2001; 167: 130–132.

73- Delikoukos S, Tzovaras P, Liakou P, Mantzos F. Late-onset deep mesh infection after inguinal hernia repair. Hernia 2007; 11: 15-7.

74- Ranaboldo CJ, Karan SE, Bailey S, et al.: Antimicrobial prophylaxis in clean surgery: hernia repair. J Antimicrob Chemother 1993, 31(Supply B):35—41.

75- Yerdel MA, Akin EB, Dolalan S, Turkcapar AG, Pehlivan M, Gecim IE, Kuterdem E. Effect of single-dose prophylactic ampicillin and sulbactam on wound infection after tension-free inguinal hernia repair with polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. Ann Surg 2001; 233: 26-33.

76- Chaloupka K., Malam Y., Seifalian A.M. Nanosilver as a new generation of nanoproduct in biomedical applications 2010 Elsevier Trends in Biotechnology, November 2010, Vol. 28, No. 11:56-61

77- Darouiche RO, Fowler VG Jr, Adal K, Kielhofner M, Mansouri D,Reller LB: Antimicrobial activity of prosthetic heart valve sewingcuffs coated with minocycline and rifampin. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 543-547.

78- Junge K, Rosch R, Klinge U et al.: Gentamicin supplementation of polyvinylidenfluoride mesh materials for infection prophylaxis. Biomaterials 2005, 26: 787–793.

79- Çakmak A. Sıçanlarda Greft Enfeksiyon Modelinde Triklosan Kaplı Greftin Etkinliği. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp FakültesiGenel Cerrahi Anabilim Dalı Ankara, 2007:29-31

80- Bosetti M, Mass"e A, Tobin E, Cannas M. Silver coated materials for external fixation devices in vitro biocompatibility and genotoxicity. Biomaterials 2002;23:887–892.

81- Zhao, Guojing and S. Edward Stevens, Jr. "Multiple parameters for the comprehensive evaluation of the susceptibility of Escherichia coli to the silver ion." BioMetals 1998; 11: 27-32

82- Warriner, Robert MD, FCCP, ABPM/UHM, CWS; Burrell, Robert PhD Infection and the Chronic Wound: A Focus on Silver Advances in Skin & Wound Care: October 2005 - Volume 18 - Issue 8 - pp 2-12 Clinical Concepts

83- Badiou W., Lavigne J.P., Bousquet P.J., O'Callaghan D., Marès P., Tayrac R. In vitro and in vivo assessment of silver-coated polypropylene mesh to prevent infection in a rat model Int Urogynecol J (2011) 22:265–272

83- Schierholz J.M., LucasL.J. Efficacy of silver-coated medical devices. Journal of Hospital infection 1998; 40: 257-62

84- Alt V, Bechert T, Steinrücke P, Wagener M, Seidel P, Dingeldein E, Domann E, Schnettler R. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. Biomaterials. 2004;25(18):4383-91.

85- Liau SY, Read DC, Pugh WJ, Furr JR, Russell AD. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. Letters in Applied Microbiology 1997;25:279–283.

86- Modak K, Fox C. Binding of silver sulfadiazine in the cellular components of Pseudomonas aeyuginosa.Biochem Pharm 1973; 22: 2392-2404.

87- Petering HG. Pharmacology and toxicology of heavy metals: silver. Pharmacol Ther 1976;1:127–30.

88- Fung MC, Bowen DL. Silver products for medical indications: Risk-benefit assessment. Clinical Toxicology 34; 1:119–126.

89- Wan AT, Conyers RAJ, Coombs CJ, Masterton PB. Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients. Clin. Chem. 1991;37/10:1683-1687

90- White JM, Powell AM, Brady K, Russell-Jones R. Severe generalized argyria secondary to ingestion ofcolloidal silver protein. Clin Exp Dermatol 2003;28:254–6

91- Becker RO, Spadaro JA. Treatment of orthopedic infections with electrically generated silver ions. J Bone Jt Surg Am 1978; 60: 871-9.

92- Pekşen C. Metal iyon katkılı Kalsiyum fosfat esaslı antibakteriyel seramik tozun karekterizasyonu ve sitotoksiditesinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi. Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Seramik Mühendisliği Anabilim Dalı Eskişehir, 2006:42-56

93- Miao P, Balachandran W, Xiao P. Formation of ceramic thin films using Electrospray in cone-jet mode. IEEE Transactions On Industry Applications 2002;38(1):50-55.

94- Miao P, Balachandran W, Wang JL. Electrostatic generation and theoretical modelling of ultra fine spray of ceramic suspensions fort hin film preparation. Journal of Electrostatics 2001;51-52:43-49.

95- Chen CH, Emond MHJ, Kelder EM, Meester B, Schoonman J. Electrostatic sol-spray deposition of nanostructured ceramic thin films. J. Aerosol Sci. 1999;30(7):959-967.

96- Jaworek A. Micro nanoparticle production by electrospraying. Powder Technology 2007;176:18-35.

97- Balachandran W, Miao P, Xiao P. Electrospray of fine droplets of ceramic suspensions fort hin film preparation. Journal of Electrostatics 2001;50:249-263.

98- Kayser F. İnfeksiyon Hastalığı Etkeni Bakteriler-Staphylococcus “Fritz H. Kayser, Kurt A. Bienz, Johannes Eckert, Rolf M. Zinkermagel (Eds), Küçüker MA, Tümbay E., Anğ Ö., Erturan Z. (Çevirenler): Tıbbi Mikrobiyoloji 9. baskı” s,221, Nobel Tıp Kitabevleri (2002)

99- Tammy L Bannerman: Gram-Positive Cocci, Staphylococcus, Micrococcus, and other Catalase-Positive Cocci That Grow Aerobically “Patrick R Murray, Ellen Jo Baron, James H Jorgensen, Michael A. Pealler, Robert H. Yolken (Eds): Manual of Clinical Microbiology, (th Edition” p. 384-404, ASM Pres, Washington DC (2003)

100- Akan E: Bakteriler, Mantarlar-Riketziyalar-Klamidyalar ve İnfeksiyonları “ Tıbbi Mikrobiyoloji 2. baskı” s. 1-12, Saray Tıp Kitabevleri (1993)

101- Mackie & McCartney: Staphylococcus aureus “ JG Collee, JP Duguid, AG Fraser, BP Marmion (Eds): Practical Medical Microbiology 13th Edition” p.305-311, Churchill, Livingstone (1989)

102- Akiyamah, Ueda Masumi, Kanzaki H, Tada J: Biofilm formation of Staphylococcus aureus strains isolated from impetigo and furuncule: role of fibrinogen and fibrin. J Dermatol Sci1997; 16:2–10.

103- Edmiston CE, Seabrook GR, Goheen MP, Krepel CJ, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR, Towne JB: Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterialcoated sutures reduce the risk of microbial contamination. J Am Coll Surg 2006, 203(4):481-489.

104- Goldberg RL, Kaplan SR, Fuller GC. Effect of heavy metals on human rheumatoid synovial cell proliferation and collagen synthesis. Biochem. Pharmacol. 1983;32:2763–2766.

105- Tweden KS, Cameron JD, Razzouk AJ, Holmberg WR, Kelly SJ. Biocompatibility of silver-modified polyester for antimicrobial protection of prosthetic valves. J Heart Valve Dis. 1997;6(5):553-61.

106- Goldschmidt H, Hahn U, Salwender HJ, Haas R, Jansen B, Wolbring P, Rinck M, Hunstein W. Prevention of catheter-related infections by silver coated central venous catheters in oncological patients. Zbl Bakt 1995; 283: 215-223.

107- Lundeberg T. Prevention of catheter-associated urinary tract infections by use of silver-impregnated catheters. Lancet 1986; 2: 1031-1038

108- Schaeffer AJ, Story KO, Johnson SM. Effect of silver oxideftrichloroisocyanuric acid antimicrobial urinary drainage system on catheterassociated bacteriuria. J Urol 1988; 139: 69-73

109- G. Gosheger, J. Hardes, H. Ahrens, Streitburger A, Buerger H. “Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model-an analysis of the infection rate and toxicological side effects,” Biomaterials. 2004; 25: 5547–56