



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

OSTEOMİYELİT UYGULANAN RAT MODELİNDE RİFAKSİMİNLİ SPACER
UYGULAMASININ TEİKOPLANİNLİ VE ANTİBİYOTİKSİZ SPACER
UYGULAMASI İLE ETKİNLİK YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MÜCAHİD OSMAN YÜCEL

DR. ÖĞR. ÜYESİ YALÇIN TURHAN
(TEZ DANIŞMANI)

DÜZCE-2019



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

OSTEOMİYELİT UYGULANAN RAT MODELİNDE RİFAKSİMİNLİ SPACER
UYGULAMASININ TEİKOPLANİNLİ VE ANTİBİYOTİKSİZ SPACER
UYGULAMASI İLE ETKİNLİK YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI.

Dr. MÜCAHİD OSMAN YÜCEL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi YALÇIN TURHAN
(TEZ DANIŞMANI)

DÜZCE-2019

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim süresi boyunca iyi bir doktor olmam için uğraşan Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine; sayın hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yalçın TURHAN'a; asistanlık döneminde bizlere çok şey öğreten, bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan saygıdeğer Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Zafer ORHAN, Dr. Öğr. Üyesi Okan KARADUMAN, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ARICAN, Dr. Öğr. Üyesi Erdem DEĞİRMENCİ hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamın bütün aşamalarında çok değerli katkılarını aldığım Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mehmet GAMSIZKAN'a ve Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇALIŞKAN'a minnettarlığımı sunarım.

Değerli meslektaşım ve sınıf arkadaşım Dr. Arash TURAN'a ve birlikte çalıştığım Dr. Yıldıray TEKÇE, Dr. Sönmez SAĞLAM, Dr. Yunus Emre BULUM, Dr. Zafer ÖZEL, Dr. Volkan TURAL başta olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma ve çalışmaktan her zaman keyif aldığım, eğitimime katkıları olan Dr. Ozan TURHAL ve Dr. Yavuz GEÇER'e teşekkürlerimi sunarım. Hiçbir görevden kaçmayarak zevkle çalışan, hastaların her türlü sorunlarıyla ilgilenen, buraya sığdıramayacağım saygı değer hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Benden desteklerini esirgemeyen ve bugünlere getiren değerli annem Ayşe YÜCEL'e; babam Ümmet YÜCEL'e; kardeşlerim Fatıma ORAL'a ; her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Çisem SEZGİN'e hayatıma kattıkları güzellikler için teşekkür ederim.

Sayenizde elde ettiğim kariyerimi ve bu çalışmamı; en kalbi saygı ve sevgilerle sizlere armağan ediyorum.

Dr. Mücahid Osman YÜCEL
Haziran 2019/ Düzce

ÖZET

Giriş: Akut ve kronik osteomyelit, uzun süreli antibiyotik tedavisi ve cerrahi debridman gerektiren tedavisi zor bir hastalıktır. Özellikle Metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) suşlarından kaynaklanan ve implant ile ilişkili osteomyelitin tedavisi oldukça güçtür. Rifaksimin etki spektrumu ve farmakolojik özellikleri bakımından osteomyelit tedavisinde etkili olabilecek rifamisin türevi bir antibiyotiktir.

Amaç: Deneysel olarak planlanan bu çalışmada rifaksiminin MRSA etkenli ve implant ilişkili osteomyelit oluşturulan rat modellerinde etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 40 adet erişkin dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Tüm ratlar 10'arlı 4 gruba ayrıldı. Norden'in modifiye deneysel osteomyelit modeli ile tüm ratların sağ tibia metafizlerinde MRSA etkenli, implant ilişkili osteomyelit geliştirildi. 4 hafta sonra tüm grupların implantları çıkartılarak debridman uygulandı ve grup 1'e rifaksiminli, grup 2'ye teikoplaninli ve grup 3'e de antibiyotiksiz çimento tedavisi uygulandı. Kontrol grubu olarak ayrılan grup 4'e ise debridman dışında bir tedavi uygulanmadı. 4 hafta sonra tedavi sonlandırılarak ötenazi uygulandı ve klinik, histopatolojik ve mikrobiyolojik sonuçlar kıyaslandı.

Bulgular: Tedavi sonrası klinik skorlamada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Grup 1 ve grup 2'nin histopatolojik skorları ile grup 3 ve grup 4'ün histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır. Grup 1 ve grup 2'nin histopatolojik skorları grup 3 ve grup 4'ten daha iyi bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası koloni sayıları karşılaştırıldığında, grup 3 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen, grup 4 ve grup 1'in sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: Geniş etki spektrumlu olması nedeniyle seçilen rifaksiminin osteomyelit tedavisinde yeteri kadar etkinliği gösterilememiştir. Bu çalışma; ileride yapılacak olan ve enfeksiyon belirteçlerinin de çalışmaya dahil edildiği daha kapsamlı, karşılaştırmalı çalışmalara ışık tutma özelliği göstermektedir.

Anahtar Kelimeler, implant ilişkili deneysel osteomyelit, MRSA, rifaksimin, teikoplanin, rat

ABSTRACT

Introduction: Acute and chronic osteomyelitis generally require long-term antibiotic therapy and surgical debridement. Treatment of implant-associated osteomyelitis, particularly from methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) strains, is difficult to treat. Rifaximin is an antibiotic derived from rifamycin which may be effective in the treatment of osteomyelitis in terms of its wide spectrum of action and pharmacological properties.

Objectives: The aim of this experimental study was to investigate the efficacy of rifaximin in rat models with MRSA and implant-associated osteomyelitis.

Material and Methods: This study was carried out with 40 adult wistar albino rats. The rats were randomly divided into 4 equal groups with 10 rats in each. An implant related MRSA- osteomyelitis was created in the right tibia metaphysis of each rat by Norden's experimental osteomyelitis model. After 4 weeks, the implants of each tibia were removed and debridement was applied. Bone cement with rifaximin was applied to group 1, bone cement with teicoplanin was applied to group 2 and bone cement without any antibiotic was applied to group 3. Group 4 was designed as control group and no other treatment was applied than debridement. After 4 weeks from the second surgery euthanasia was performed to the rats and the clinical, histopathological and microbiological results were compared.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in clinical scoring. A statistically significant difference was found between the histopathological scores of group 1 and group 2 and the histopathological scores of group 3 and 4; the histopathological scores of group 1 and group 2 were found to be better than group 3 and group 4. When the pre- and post-treatment colony numbers were compared, although there was a statistically significant difference between group 3 and group 2, no statistically significant difference was found between group 4 and group 1 results.

Conclusion: In spite of its wide spectrum, the efficacy of rifaximin in the treatment of osteomyelitis could not be demonstrated. This study shows the ability to shed light on some future comprehensive studies with the inclusion of infection markers.

Key Words, implant-related osteomyelitis, MRSA, rifaximin, teicoplanin, rat

İÇİNDEKİLER	
ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Osteomyelit Tanımı	4
2.2. Tarihçe	4
2.3. Osteomyelit Epidemiyolojisi	6
2.4. Osteomyelit Sınıflaması	7
2.5. Osteomyelit Etiyolojisi	9
2.5.1. Stafilokoklar	13
2.5.2. Metisilin Dirençli Stafilokokus Aureus	14
2.6. Osteomyelit Patogenezi	15
2.7. Akut Hematojen Osteomyelit	16
2.8. Subakut Hematojen Osteomyelit	17
2.9. Kronik Osteomyelit	18
2.9.1. Kronik Osteomyelit Sınıflaması	19
2.9.2. Kronik Osteomyelitte Tanı	20
2.9.3. Kronik Osteomyelitte Tedavi	22
2.9.3.1. Kronik Osteomyelitte Tedavinin İlkeleri ve Planlaması	22
2.9.3.2. Sistemik Antibiyotik Tedavisi	23
2.9.3.3. Cerrahi Tedavi	25
2.10. Teikoplanin	27
2.10.1. Kimyasal Özellikleri	27
2.10.2. Antibakteriyel Etki	28
2.10.3. Farmakokinetik Özellikleri	28
2.11. Rifaksimin	29
2.11.1. Etki Mekanizması	30
2.11.2. Farmakokinetiği	30
2.11.3. Antimikrobiyal aktivitesi	30
2.11.4. Antibiyotik direnci gelişimi	31
2.12. Bakteri İmplant ve Osteomyelit İlişkisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
3.1. Çalışma Grupları	34
3.2. Hayvanların Hazırlanması ve Cerrahi	35
3.3. Deneysel Çalışma	35
3.4. Patolojik Değerlendirme	42

3.5. Mikrobiyolojik Değerlendirme	43
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	43
4. BULGULAR	44
4.1 İstatistik	48
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

CFU :	Koloni Oluşturan Birimi (Coloni Forming Unit)
MRSA :	Metisiline Dirençli Stafilokokus Aureus
MSSA :	Metisiline Duyarlı Stafilokokus Aureus
S. aureus :	Stafilokokus Aureus
S. epidermidis :	Stafilokokus Epidermidis
H. influenza :	Hemafilus influenza
E. coli :	Escherichia Coli
B. quinta :	Bartonella Quinta
HIV :	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
Spp. :	Türler (Species)
İV :	İntravenöz
RNA :	Ribonükleik Asit
DNA :	Deoksiribonükleik Asit
İL :	İnterlökin
TNF :	Tümör Nekrozis Faktör
NO :	Nitrik Oksit
COX :	Siklooksijenaz
DM :	Diabetes Mellitus
ESR :	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP :	C-Reaktif Protein
MİK :	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
PMMA :	Polimetil Metakrilat
MS :	Milattan Sonra

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yapılan çalışmalarda osteomyelit tedavisinde ciddi gelişmeler yaşansa da implantla ilişkili ve ilişkisiz osteomyelit tedavisi ortopedinin major problemleri arasında yerini korumaktadır.

Ortopedik bir internal implantın enfeksiyonu, ciddi problemleri de beraberinde getirir. Osteomyelit vakalarında bakteriler tarafından oluşturulan biyofilm tabakası, bakterilerin antibiyotiklere ve immün sisteme karşı oluşan direncini artırır. Antibiyotiklerin biyofilm tabakasını geçerek etki göstermesi çok zor bir durumdur. Bu nedenle enfeksiyon direncine neden olan biyofilm tabakasının debridmanı yapılmadan ve enfeksiyon kaynağı olan implantlar çıkarılmadan osteomyelit tedavisi çok güç olur(1).

Medikal teknolojilerdeki ciddi ilerlemeler, düşük profilli, biyolojik mekaniğe uygun daha güvenli implantlar sayesinde cerrahi tedavilerin başarısı artmıştır. Özellikle eklem rekonstrüksiyon cerrahilerinde eklem mekaniğini taklit eden son protezlerin ve enfeksiyon önleyici tedbirlerin geliştirilmesi ile implant cerrahisi istatistikleri artış göstermiştir. Buna rağmen erken ve geç cerrahi komplikasyonları görülebilmektedir. Geç komplikasyonlar arasında görülen enfeksiyonlar tedavi masraflarını arttırmakta ve önemli morbiditeye neden olmaktadır. İmplant kullanılan cerrahilerde, implant kullanılmayan cerrahilere oranla daha fazla enfeksiyon görülmektedir(2). Tüm önlemlere ve profilaksiye rağmen protez cerrahilerinde %1-2 oranında enfeksiyon görülmektedir(3,4,5). Bu enfeksiyonlarda glikokaliks tabakasının, implanta yapışmaya ve bakterinin immün sistemden korunmasına yardımcı olduğu bilinmektedir(2). Stafilokokus aureus gibi gram pozitif salgı oluşturan bakterilerin bu tarz enfeksiyonların %71-84'inden sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(6).

Biyomateryal varlığının hem erken, hem de geç enfeksiyon olasılığını arttırdığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir(2). Aynı şekilde kanlanması bozulmuş, travmatize olmuş kemik ve yumuşak doku varlığı ile de enfeksiyon miktarı artış gösterir. Uygulanan implant yüzeyindeki bakteriler tarafından oluşturulan biyofilm tabakası, dirençli enfeksiyonun en önemli nedenidir(2,7,8).

MRSA (metisilin dirençli stafilokokus aureus) ortopedik enfeksiyonlarda izole edilen en önemli mikroorganizmalardan biridir. Buna rağmen MRSA

enfeksiyonlarında kullanılacak antibiyotik ajanlar sınırlıdır(9). MRSA 'lara karşı kotrimoksazol, klindamisin, kinolon ve rifampisin gibi ilaçların etkinliği değişkenlik göstermektedir. Aynı şekilde İV (intravenöz) uygulanan glikopeptit antibiyotiklerin etkinliği de değişkenlik göstermektedir. Stafilokokus aureus enfeksiyonlarında altın standart tedavi glikopeptitler olmakla birlikte glikopeptidlere karşı dirençli stafilokoklar görülmektedir(10). MRSA enfeksiyonlarında quinupristin, dalfopristin, ve linezolid gibi birçok antibiyotik klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır(11). Bu antibiyotiklerin etkinliğini gösteren çalışmalar hala devam etmektedir.

Teikoplanin kimyasal yapısının vankomisine benzerlik göstermesiyle birlikte, ilacın farmakokinetik özelliklerini belirleyen bazı farkların olduğu bilinmektedir. Teikoplanini, vankomisin ve diğer glikopeptitlerden ayıran en önemli özelliği, yapısındaki yağ asidi sayesinde kazandığı daha lipofilik yapıdır(12). Ayrıca yapısında bulunan fenolik gruplar, karboksil ve amino uçları sayesinde fizyolojik pH değerlerinde de çözünmektedir. Vankomisin gibi teikoplanin de antibakteriyel etkisini, peptidoglikan polimerizasyonu ile ilgili olarak, dolayısıyla hücre duvar sentezini engelleyerek göstermektedir(12,13). Vankomisin gibi antibakteriyel spektruma sahip bu antibiyotiğin gram pozitif bakteriler üzerinde oldukça etkin olduğu bilinmektedir. Teikoplaninin pnömokok, clostridium türleri, corynebacterium jeikeium, propionibacterium acnes, enterekok dışı streptokoklar, metisilin dirençli türler de dahil stafilokok türlerine bakterisidal etkinliğinin olduğu bilinmektedir.

Eklem rekonstrüksiyon cerrahisi geçiren hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmada, teikoplaninin yüksek kemik konsantrasyonuna sahip olduğu bulunmuştur(14). Ayrıca deneysel hayvan çalışmalarında da teikoplaninin kemik konsantrasyonunun, vankomisinden daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir(15).

Osteomyelit tedavisinde antibiyotikli sement uygulaması sık olarak kullanılmaktadır. Ayrıca antibiyotik emdirilmiş sement uygulamaları enfekte diz protezlerinin çıkarılmasından sonra, revizyon diz protezi tedavisinden önce standart hale gelmiştir(16). Bakterilerin hücre duvarı sentezini engelleyerek etki gösteren teikoplanin özellikle dirençli gram (+) bakterilerin osteomyelitinde, sıklıkla karşılaşılan yan etkilerine rağmen iv olarak veya spacer ile birlikte kullanılmaktadır(17). Teikoplanin oral yoldan absorbe edilmez ve metabolize

edilmez. Oral yol, psödomembranöz enterekolitli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır**(18)**. Teikoplaninin 6 mg / kg dozundan sonra, kemikteki konsantrasyonu 12 saatte 7 mg / l'ye ve 48 saatte 1 ila 2 mg / l'ye düşer**(19)**. Teikoplaninin sık görülen yan etkileri hipersensitivite (% 12), ateş (% 4), kızarıklık (% 9), ishal (% 6), nefrotoksisite (% 6) ve trombositopeni (% 3)dir**(20)**. Rifaksimin; rifamisinin sentetik türevidir **(21)**. Rifamisin gibi bakterial RNA sentezini DNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek engelleyen rifaksimin non-absorbable olması, ayrıca hem gram (+) hem de gram (-) ve hem aerobik hem de anaerobik bakterilerde etkili olması nedeni ile gastrointestinal sistemin enfeksiyonlarında özellikle turist diyaresinde kullanılmaktadır. Rifaksimin bunun yanında pregnane x receptörü aktivatörü olarak inflamasyon önleyici etkiye de sahiptir **(22)**.

Bu çalışmada kemik sementi (polimetil metakrilat) , rifaksiminli kemik sementi ve teikoplaninli kemik sementinin mrsa osteomyeliti üzerinde etkileri ve birbiri ile kıyaslanması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Osteomyelitin Tanımı

Kelimenin köklerine bakacak olursak osteon kemiği oluşturan en küçük birim, myelo kemik iliği anlamındadır ve itis inflamasyon takısıdır. Osteomyelit kemik ve kemik iliğinin iltihabıdır(23). Osteomyelit mikroorganizmanın neden olduğu bir enfeksiyon sonucu meydana gelen kemik inflamasyonudur(23). Bu enfeksiyon kemiğin bir bölgesinde lokal olarak görülebileceği gibi, tüm kemik yapılarında hata etraftaki yumuşak dokuda da görülebilmektedir. Osteomyelitin 20. yüzyılın başlarında hastaların %20'sini öldürdüğü ve kalanında da ciddi morbiditeye neden olduğu bilinmektedir(5). Günümüzdeki medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri, sterilite anlayışı, hasta bakımında özen ile artık osteomyelit nedeniyle oluşan ölüm olguları görülmeyip, bu hastalığa bağlı oluşan sekel oranı %5 düzeyine indirgenmiştir(24). Artık günümüzde antibiyotiklerin kullanımı ile osteomyelitin neden olduğu bu ciddi morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde azaldığı görülmektedir. Osteomyelit tedavisinde başarılı sonuçlar uygun antibiyotik ve debritleme ile sağlanmaktadır(25).

2.2. Tarihçe

Osteomyelit ile ilgili ilk bilgiler, permian dönemindeki (yaklaşık 250-291 milyon yıl öncesi) kırık dinazor vertebra kemikleri ile elde edilmiştir. Kırık dinazor kemik materyallerinde, doku şişliği ve inflamasyonun gösterdiği enfeksiyondan, histolojik olarak kanıtlarla bahsedilmektedir(26).

4000 yıl önce eski mısır piramitlerinde bulunan mumyalarda osteomyelit bulguları saptanmıştır. Osteomyelitle ilgili ilk yazılı belgeler MÖ (Milattan önce) 2500 yıllarında Hintli cerrahlar Charak ve Sushruta'ya aittir ve Sanskritçe'dir(4,27). Ayrıca MÖ 460-370 yılları arasında yaşamış olan hipokrat tarafından kırılan bir kemikte enfeksiyon görüldüğü bildirilmiştir. MS (milattan sonra) 1. yüzyılda Celcus hastalık patolojisinin anlaşılması için ilk girişimde bulunmuştur. Celcus iltihabın dört ana belirtisini; kızarıklık (rubor), şişlik (tumor), sıcaklık (calor) ve ağrı (dolor) olarak açıklamıştır. Kemik patolojisini ise çürüme, siyahlık, ülserasyon, fistüller ve gangrenle açıklamıştır(4). İlk kez akut hematogen osteomyelitin tanımı 1773 yılında Bromfield tarafından "medüller abse" olarak yapılmıştır(28). Prof. Smith tarafından 1831 yılında Yale üniversitesinde uzun süre yatan hastalarda hastalığın ataklar halinde gelmesi ve kemik ölümüne neden olması nedeni ile nekroz tanımı

yapılmıştır**(29)**. Nelaton 1884 yılında osteomyelit tanısını ilk defa kullanarak ödül kazanmıştır**(4)**.

1881’de Ogston (1844-1929) steril şekilde apselerden elde ettiği örneklerde zincir halinde olan ve grup halinde olan iki farklı mikroorganizma tariflemiştir. Üzüm salkımı şeklindeki gruplar halinde olanlara stafilokok, zincir şeklinde olanlara streptokok ismini vermiştir**(30)**.

1940’lı yıllarda penisilin Chain ve arkadaşları tarafında bulunmuştur. Öncesinde osteomyelit tedavisinde Amerikalı cerrah Winnet Orr’un (1887-1956) geliştirdiği radikal ve konservatif yöntemlerin bir kombinasyonu olan yönteminin kullanıldığı bilinmektedir. Orr’un tekniğinde ilk başta kemiğin enfekte bölgelerinin debridmanı önerilmektedir. Bu yöntem enfeksiyonun akut ya da kronik farketmeden herhangi bir evresinde yapılabilmekteydi. Enfekte ve ölü dokuların debridmanı ile birlikte ekstremitelere nötralde atele alınmakta ve yara açık bırakılarak vazelinli spanç ile pansuman yapılmaktaydı**(31)**.

Glaskow Royal Çocuk Hastanesi’nden 1948’de çıkan penisilin osteomyelit tedavisindeki etkinliğinden bahseden yayın aynı zamanda osteomyelitten bahseden ilk yayındır. Bu yayında penisilin ile tedavi edilen 30 septisemik osteomyelit hastasının 28’inde (%93) iyileşme sağlandığı ve radyolojik osteomyelit bulgularına rastlanmadığı bildirilmiştir**(32)**. Wilkinson 1950’li yılların başında akut hemotelen osteomyelitinin erken tanı ve penisilin tedavisi ile tamamen tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu bildirmiştir**(33)**.

Tüberküloz tedavisi gibi osteomyelit tedavisi ile hastalık önlenmiştir ama, etken patojen çeşitliliği nedeni ile hastalığın tamamen önüne geçilememiştir. Ek olarak sekestrasyonlara, sinüs formasyonlarına ve erken alevmelere eskiye kıyasla yeni tedavi yaklaşımlarında çok nadir karşılaşılmaktadır. Yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesiyle 1983’de Nade tarafından “akut osteomyelit tedavi edilebilir bir hastalıktır.” açıklaması yapılmıştır**(34)**.

Osteomyelit hakkında ciddi gelişmelere katkısı olan kemiğin üç farklı tip kanlanması, Trueta tarafından 1959 yılında tanımlanmıştır**(35)**. Gilmour 1959 yılında 328 vakalık bir seriyle osteomyelit çalışması hazırlamıştır**(36)**. 27 hastalık 1944 - 1950 yılları arasındaki çalışmada penisilin sonuçlarının mükemmel olduğunu ama, 1950’den sonra ise penisilin direnç kazanmış stafilokokların görülmesiyle hastalığın

yeni bir karakter kazandığını belirtmiştir. Haris ve Kirkaldy-Willis tarafından 1965’de primer subakut piyojenik osteomyelit tanımlanmıştır(37). Hastalığın klinik karakteri; tanı konulmadan önce haftalar ya da aylarca süren şikayetlerin olması, tipik olarak sistemik reaksiyonun az olması ve fiziki bulguların minimal olması olarak bildirilmiştir.

Antibiyotiklerin geliştirilmesiyle osteomyelit tedavi edilebilir düzeye gelmiş olmasına rağmen bölgenin vasküler beslenmesini ve antibiyotiğin enfekte bölgeye ulaşmasını engelleyen skar dokularının cerrahi debridmanı hala gerekliliğini korumaktadır(50). Bu debridman sonrası ölü boşlukların iyi beslenen, canlı bir doku ile doldurulması gerekir. Cerrahi sonrasında gereken cilt ve kas fleplerinin bazı bölgelerde uygulanması mümkün olmayabilir. De Oliveira tarafından 120 osteomyelitli hastaya, enfeksiyona dirençli kansellöz kemik grefti uygulanmıştır ve bu hastaların sadece 4’ünde (%3 oranında) nüks tespit edilmiştir(38).

Lautenbach prosedürü, internal fiksasyonla tedavi edilen uzun kemik enfeksiyonlarında tavsiye edilmiştir(39). Bu yöntem; debridman, intramedüller oyma ve sonrasında çift lümenli bir tüpün kemik medullasına konulması ile uygulanmaktadır. İçerideki tüp ile antibiyotiğin medüller kaviteye ulaşması sağlanırken, dışardaki tüp ile medüller kavitenin vakum etkisi ile drenajı sağlanmaktadır. Bu drenaj sıvısında ardarda alınan üç kültürde üreme olmaması halinde tedavi sonlandırılır. Profesör Simpson ve arkadaşlarının Edinburg’da yaptığı 50 hastalık bir çalışmada, hastalara 5 mm sağlıklı doku ile yapılan debridman uygulanmıştır. Ardından hastalara 6 haftalık intravenöz ve sonrasında 6 haftalık oral antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada rekürrens saptanmamıştır(40).

2.3. Osteomyelit Epidemiyolojisi

Osteomyelit tüm yaşlarda görülmesine rağmen, akut hematojen osteomyelit çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmektedir. Ayrıca akut hematojen osteomyelit sıklığı ellili yaşlardan sonra hafif bir artış göstermektedir. Hematojen osteomyelit sıklığında son yıllarda azalma olmasına rağmen, artan trafik kazaları ve ortopedik girişimler nedeniyle direkt osteomyelit sıklığında artış görülmektedir. Son yıllarda immün yetersizliği olan hastaların sıklığındaki artış nedeniyle, beklenen osteomyelit etkeni olan patojenler dışında, başka mikroorganizmaların da sıklığında artış görülmektedir(41).

Yapılan bir çalışmada osteomyelit insidanslarının ülkelere göre değişiklik gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada mevsimlere göre insidans değişikliği de tespit edilmiştir. Özellikle yaz sonu ve sonbahar başı aralığında insidans artışı tespit edilmiştir(42).

Yapılan çalışmalar osteomyelitin erkeklerde daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Ayrıca etnik farklılıkları olan gruplar arasında da insidans farklılıklarının olduğu tespit edilmiştir(41,43). Genel osteomyelit insidansı 100.000 / 15 ile 170 aralığında değişmektedir(44).

2.4. Osteomyelit Sınıflandırması

Tablo 1’de görüldüğü gibi hastalığın süresine göre, konağın cevabına göre, oluş mekanizmasına göre, anatomik yerine göre ve konağın durumuna göre osteomyelitin çeşitli sınıflandırmaları mevcuttur(45).

Tablo 1. Osteomyelit sınıflaması(45).

A) Hastalığın Süresine Göre
Akut: Bilinen hikayesi 10 günden az sürmüş sistemik hastalıktır, radyografik bulgu yoktur. Subakut: Bilinen hikayesi 10 günden uzun süren sistemik hastalık, hafif radyografik değişiklikler mevcut, geçirilmiş atak yoktur. Kronik: Aylardır bilinen hikayesi mevcut, sistemik bulgular olmayabilir, radyografik bulgular mevcut, geçirilmiş bilinen ataklar mevcut. a. Aktif kronik osteomyelit b. İnaktif kronik osteomyelit
B) Konağın Cevabına Göre
Piyojenik: Gram pozitif veya gram negatif etkenler ile oluşur. Non-piyojenik (Granülomatöz): Spiroket ve mikobakteri etkenleri ile oluşur.
C) Oluş Mekanizmasına Göre
Hematojen osteomyelit (Sekonder veya indirekt) Primer osteomyelit (Direkt osteomyelit) Vasküler yetersizliğe bağlı osteomyelit Kronik osteomyelit
D) Anatomik Sınıflama
Evre 1: Medüller osteomyelit Evre 2: Süperfisial osteomyelit Evre 3: Lokalize osteomyelit Evre 4: Diffüz osteomyelit
E) Fizyolojik Sınıflama
A: Normal konakçı B: İmmüniteyi veya yara iyileşmesini bozan lokal(L) veya sistemik(S) faktörlerin olması Bs: Sistemik olarak riskli konakçı: yaşlı hasta, malnütrisyon, steroid tedavisi, diabetes mellitus, organ yetmezliği, kanser hastaları Bl: Lokal olarak riskli konakçı: Sigara alışkanlığı, Kronik lenfödem, venöz staz, damar yetersizliği, arteritis, lokal duyu kaybı, radyasyona bağlı fibrozis ve skara bağlı olumsuz faktörlerin varlığı C: Tedavinin, mevcut kötü prognozlu durumdan daha kötü sonuçları doğuracağı durumlardır.

2.5. Osteomyelit Etiyolojisi

Osteomyelite neden olan etkenler sıklık sırasına göre Tablo 2.'de sıralanmıştır. Bu tabloya göre stafilokokus aureus %60 oranı ile en sık etkendir(46). Staphylococcus epidermidis (S.epidermidis) ise implant yerleştirilen cerrahi girişimlerden sonra tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olabilir(24). Akut hematojen osteomyelitli infantlarda, S.aureus halen sıklıkla izolatlarda görülmekte, ancak B grubu streptokoklar ve gram negatif koliformlar da sıklıkla bulunmaktadır.

S.aureus veya gram negatif mikroorganizmalar, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi geçiren prematüre infantların ortopedik enfeksiyonların yaygın nedenleri arasındadır. Bu enfeksiyonların %40'ından fazlası multifokaldir(25).

Haemophilus influenzae (H.influenzae) enfeksiyonları 6 ay-4 yaş arası çocuklarda primer olarak görülürler. Bu organizmaya karşı rutin aşılamalardan dolayı bu enfeksiyonun insidansı dramatik olarak düşmüştür. (25).

Yetişkin hastalarda vertebra tutulumlarında Gram negatif organizmaların, uzun süre hastane ortamında kalarak kataterize edilen hastalarda fungal etkenlerin, travma sonrası gelişen osteomyelitlerde floranın, eroin bağımlılarında Pseudomonas'ın ve hemoglobinopatili hastalarda Salmonella cinsi bakterilerin etken olarak görüldüğü bilinmektedir (25). Orak hücreli anemide ise salmonella kaynaklı osteomyelitler stafilokok ve streptokoklar kadar sık izlenir(47).

Tablo 2. Osteomyelit etkenleri ve görülme sıklığı.

Etken	%
Stafilokokus aureus	%60
Enterobakteriasea ailesi (Proteus spesies (Spp.),Escherichia koli (E. koli),Klebsiella spp.,Enterobacter spp.,Salmonella spp.)	%20-30
Streptokokkus spp. (species)	%10
Pseudomonas spp.	%5
Diğer	%5

Ülkemizde yapılan klinik çalışmalarda da yine benzer sonuç elde edilmiştir. Kasımoğlu ve arkadaşlarının osteomyeliteli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada en çok izole edilen mikroorganizma %46 oranı ile stafilokokus aureus olarak tanımlanmıştır(44).

Tablo 3.'de görüldüğü gibi oluş mekanizmasına göre gelişen osteomyelitte hazırlayıcı faktörler, tutulan kemikler ve etken mikroorganizmalardaki farklılıklar mevcuttur(45). Yaşa göre de osteomyelit etkenleri farklılık göstermektedir. Kan ve kemikten B grubu streptokok ve E.coli izole edilme oranının daha yüksek olduğu, hemofilus influenza (H. influenza)'nın 1-4 yaş arasındaki çocuklarda etken olabildiği bilinmektedir(45).

Tablo 3. Oluş mekanizmasına göre osteomyelitlerin hazırlayıcı faktörleri, tutulan kemikleri ve etkenler.

	Hematojen osteomyelit	Yakın enfeksiyon odağına bağlı osteomyelit	Vasküler yetmezliğe bağlı osteomyelit
Hazırlayıcı Faktörler	Bakteriyemi Travma	Operasyon Açık kırık redüksiyonu Yumuşak doku enfeksiyonu (Dekübitüs ülseri)	Diabetes mellitus Periferik damar hastalıkları
Tutulan Kemikler	Uzun kemikler (Çocukta) Vertebra (Yetişkinde)	Femur, tibia, kafatası, mandibula	Ayak
Etkenler	S. aureus (stafilokokus aureus) H. influenza Gram negatif basiller (E. coli, klebsiella, salmonella, proteus, pseudomonas)	(Genellikle karışık) S. aureus Gram negatif basiller Anaerob bakteriler	(Karışık olabilir) S. aureus S. epidermidis (streptokokus epidermidis) Enterokoklar Streptokoklar Gram negatif basiller Anaerob bakteriler

Tablo 4.'de osteomyelit etkenleri ile kişinin hastalığı arasındaki ilişkiler gösterilmiştir(48).

Tablo 4. Klinik tablo ve osteomyelit etkenleri(48).

Klinik tablo	Etken
Klasik osteomyelit	Staphylococcus aureus (Metisiline duyarlı veya dirençli)
Yabancı cisim enfeksiyonu	Koagulaz negatif Stafilokoklar veya Propionibacterium spp
Nozokomiyal enfeksiyonlar	Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Candida spp
Diyabetik ayak yarası veya Dekübit ülseri	Streptokoklar ve/veya anaerobik bakteriler
Sickle-cell anemi	Salmonella spp veya Streptococcus pneumoniae
HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) enfeksiyonu	Bartonella henselae veya B . quintana
İnsan veya hayvan ısırıkları	Pasteurella multocida veya Eikenella corrodens
İmmün yetmezlikli hasta	Aspergillus spp, Candida albicans, veya Mycobacteria spp
Tüberkülozun yaygın görüldüğü bölgeler	Mycobacterium tuberculosis
Bazı etkenlerin endemik olarak görüldüğü bölgeler	Brucella spp, Coxiella burnetii, coğrafik bölgelere özel mantarlar (Koksidiomikosis, blastomikosis, histoplasmosis)

Hastaneden kaynaklandığı düşünülen osteomyelit hastalarında gram negatif basiller ve dirençli enterokoklar, uzun süre intravenöz tedavi alan hastalarda görülen osteomyelitte ise etkenin fungal olabileceği düşünülebilir. İmplant ilişkili osteomyelit etkeni olarak S. epidermidis, propionibacterium aknes ve difteroidler öne çıkmaktadır(45,46).

Anaerop bakterilerin kültürde üretilmesi daha zordur, bu nedenle daha özenli kültürler anaerop oranlarını artırır. Anaeroplardan en sık izole edilen türler bakteroides ve peptokokkus türleridir. Abdominal sepsisin, dekübitüs ülseri, kronik ayak ülserinin neden olduğu osteomyelitlerde, kafatası osteomyelitinde, kötü kokulu eksudanın varlığında, yaymada görülen bakterilerin kültürde üretilmemesinde anaerop patojenler düşünülmelidir.

2.5.1. Stafilokoklar

Stafilokoklar micrococcaceae familyası içinde yer alan, katalaz ve gram pozitif koklardır. Stafilokokus aureus, Staphylococcus epidermidis ve staphylococcus saprophyticus türleri en sık enfeksiyona neden olan türlerdir. Bu mikroorganizmalar doğada, toprakta, dışkılarda ve hayvan atıklarıyla, derilerinde sık olarak gözükürler. İnsan vücudunda deri ve burun boşluğunda yaşarlar.(49).

Stafilokok ailesinin tüm üyeleri gram pozitif kok olarak görülürler. Üzüm salkımı benzeri görünüm oluşturdukları gibi ikili, üçlü, dördü zincirler ya da gruplar halinde de görülmektedirler. Hareketsizdirler, spor oluşturmazlar, genellikle katalaz pozitif, oksidaz negatif ve kapsüllüdürler. Anaerop olan nadir birkaç tür (Staphylococcus Saccharolyticus, Staphylococcus aureus Subspecies Anaerobius) dışında genel olarak fakültatif anaeropturlar. Daha çok aerop ortamda ürerler. Anaerobik ortamda glikozdan asit oluşturarak hayatta kalırlar. Stafilokokların birçoğu 18-45 °C'de, % 7,5-10 NaCl içeren basit besiyerlerinde kolaylıkla üretilmektedir. Birçok türde karotenoid pigment bulunur. Basitrasın, lizostafin, furazolidon duyarlı olmakla birlikte lizozime dirençlidirler(50).

Stafilokoklar basit besiyerlerinin yanında birçok besiyerinde rahatlıkla üreyebilirler. Kanlı besiyerinde çok daha rahat ürerler. S. aureus kolonileri yarı şeffaf, geniş (6-8 milimetre çapında), düz ve yüzeyden hafifçe kabarık görünümündedir. Stafilokokların çoğu kolonisi krem-sarı ve portakal rengi pigmentasyona sahiptirler. S. aureus kanlı agarda beta hemoliz yapar. S.aureus hem aerop hem de anaerop ortamda ürer(49,50). Koagülaz deneyi, Stafilokok aureusun plazmayı pıhtılaştırma yeteneği kullanılarak uygulanan bir testtir. Bu test Stafilokokus aureus ayırımı yapmakta kullanılan en yaygın, en önemli, en çok kabul görmüş sınıflandırma testidir. S. aureus koagülaz pozitifdir.

2.5.2. Metisilin dirençli Stafilokokus aureus (MRSA)

Penisiline dirençli stafilokoklar 1940'lı yıllardan sonra hızlı bir şekilde artış göstermiştir. Ayrıca 1950' li yıllarda stafilokokların penisilinle birlikte eritromisin, tetrasiklin ve streptomisin gibi diğer antibiyotiklere karşı da direnç geliştirdiği görülmüştür. 1960 yılında penisilinazlara (beta laktamazlara) dirençli ilk antibiyotik olan metisilin keşfedilmiştir. Zamanla diğer beta laktamazlara dirençli antibiyotikler de keşfedilmiştir. Direnç gelişimi ile tedavisi güçleşen stafilokok tedavisinde yeni bir başarı sağlanmıştır. Fakat bu başarının üzerinden 1 yıl geçmeden 1961 yılında stafilokoklar metisiline de direnç geliştirmiştir, böylece metisiline dirençli Stafilokok aureus (MRSA) suşları ilk defa elde edilmiştir. 1970'li yılların sonu ve 1980'li yılların başlarında MRSA suşlarında başka antibiyotik dirençleri de görülmeye başlanması ile çoklu antibiyotik direnci olan suşlar elde edilmiştir(49,51).

Tüm dünyada antibiyotiklere direnç geliştirme sorununun yaygınlaşması ile birlikte MRSA, hastane enfeksiyonu salgınlarına yol açan ciddi problemlerden biri haline gelmiştir. MRSA'nın bu ciddi hastane enfeksiyonlarına yol açtığı bilinmesine rağmen, başlangıçta etkenin tedavisi ve kısıtlı kontrol önlemleri dışında, MRSA suşlarının eradikasyonu, izole edilmesi hiç düşünülmemiştir. Bunun sebeplerinden birisi de etkeninin sadece büyük kliniklerde görülmesidir. 1990'lı yılların başlarında hastane ortamında MRSA enfeksiyonlarının yayılmasının önlenmesinin güçlüğü fark edilmiştir. Bunun üzerine MRSA enfeksiyonlarının hastane içinde yayılmasının önlenmesi ve kontrol altında tutulmasına yönelik ciddi çalışmalar yapılmıştır ve halen günümüzde bu çalışmalar önemini korumaktadır(51).

MRSA enfeksiyonlarının, yukarıda bahsedildiği gibi, ölümcül enfeksiyonlara sebep olmasının yanında diğer önemli tarafı da; penisilinaz enzimine dirençli tüm penisilinlere (Metisilin, nafsilin, oksasilin, dikloksasilin ve kloksasilin), sefalosporinlere, ayrıca eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve aminoglikozidler gibi birçok antibiyotiğe karşı da dirençli olmasıdır(49). Yani MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotikler çok sınırlıdır. Bu yüzden günümüzde MRSA enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler, sadece damar yolu ile verilebilen glikopeptit yapıdaki vankomisin ve teikoplanin haricinde, nadiren etkili olan birkaç antibiyotikten oluşur. Ayrıca bir hastaya yeterli vankomisin tedavisi uygulanmış olsa bile MRSA kolonizasyonu tam olarak ortadan kaldırılamayabilir yani hastanın

bakteri ile kolonizasyonu hala devam ediyor olabilir. Akıntılı yarası olan, kötü hijyenik alışkanlıkları olan MRSA ile enfekte hastalarda hastanın izolasyonlu bir ortama alınması gerekmektedir(49). Bu durum hasta ve hasta yakınları için rahatsızlık veren bir problem olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bundan dolayı izole edilecek hastanın seçiminin bir protokol ile belirlenmesi gerekmektedir(51).

Metisilin ısı ve benzeri fiziksel etkenlere oldukça duyarlı, stafilokoklara etkili bir antibiyotiktir. Metisilin kullanılan antibiyotik duyarlılık testleri sırasında 2 °C'lik bir ısı değişikliği, duyarlılık testlerinin yanlış sonuçlanmasına sebep olabilmektedir. Metisilin bu özelliği nedeni ile mikrobiyoloji laboratuvarlarında metisilinle aynı özellikleri taşıyan ve daha stabil bir antibiyotik olan oksasilin tercih edilmektedir. Oksasilin direnci gösteren tüm Stafilokokus aureus suşları için metisilin direncinin de varlığından söz edilir. (52)

2.6. Osteomyelit Patogenezi

Kemik doku yıkımı üç şekilde oluşmaktadır. (53).

1. Bakterinin salgıladığı endotoksinlerin hasarı ile (bakteriyel lipopolisakkaritlerle)
2. Bakterinin osteoklast aktivitesini artırmasıyla
3. Kemik matriks sentezinin önlenmesiyle

Günümüzde mikroorganizmanın neden olduğu inflamasyonun kemik hasarındaki rolü açıkça bilinmektedir. Bu inflamasyon hasarında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11), tümör nekrozis faktör (TNF) ve nitrik oksit (NO) gibi sitokinler rol oynar(54). In vitro deneylerle kemik yıkımının COX (siklooksijenaz) enzimi blokajı ve anti IL-1 serumu ile önlenebileceği gösterilmiştir(42). İnflamasyonun bir diğer kolu olan lökotrienlerin de osteoklastik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir(55). Bu yüzden antibiyotik ile birlikte anti-inflamatuar ajanların tedavide kullanılması başarı şansını arttıracaktır. Başta Staphylococcus aureus (S.aureus) olmak üzere herhangi bir bakteriyle bu karmaşık inflamasyon süreci başlayabilir. Bunun sonucunda da osteoklast aktivasyonu ve osteoblast mitozunun inhibisyonu ile kemik nekrozu gerçekleşir(53).

Osteomyelit etkenlerinin kemiğe ulaşımı üç farklı yol ile olur:

1. Hematojen yol ile (Bakteriyemi ile ya da sepsisle)

2. Direkt inokülasyon ile (Açık kırık, cisim penetrasyonu, ponksiyon veya cerrahi girişim sonrası)
3. Çevre dokulardan yayılım ile(53)

Periostun sıyrıldığı ve çevre yumuşak dokuların hasar gördüğü yüksek enerjili travmalarda enfeksiyon gelişme riski artar. Orak hücreli anemi, kronik granümatöz hastalık ve DM (diabetes mellitus) gibi bazı kronik hastalıklar akut osteomyelit gelişmesi için uygun ortam sağlamaktadır. Ayrıca lokal travma, malnütrisyon, kronik hastalıklar ve immün yetmezlik gibi sebepler de osteomyelit oluşumunu kolaylaştırıcı faktörlerdir(25) .

2.7. Akut Hematojen Osteomyelit

En sık rastlanan kemik enfeksiyonu tipidir ve genellikle çocuklarda görülür. Her yaş aralığında erkeklerde daha sık görülmektedir ve bakteriyemi sonucunda oluşur. Çocukluk döneminde daha sık görülmesinin nedenlerinden birisi de bakteriyeminin çocuklarda daha sık görülmesidir. Osteomyelit oluşumunda kemik dokunun direncini azaltan lokal ya da sistemik predispozan faktörler önemli yer tutmaktadır. Bu predispozan faktörler arasında lokalize travma, kronik hastalık, malnütrisyon ve immün sistem yetersizliği sıklıkla görülmektedir

(56). Akut hematojen osteomyelit genellikle uzun kemiklerin metafizini tutar. En sık femur ve tibia'da görülür(57). Kemikte bulunan bakteriler inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olmaktadır bu da kemiğin kanlanması lokal olarak bozarak nekroza neden olmaktadır. Bu olaydan sonra apse yapısı oluşmaktadır. Medüller apsenin büyümesi sonrası kortikal basınç artmaktadır ve kanlanması bozulan korteksin subperiostal bölgeye apsenin geçişine izin vermesi durumunda da subperiostal apse oluşmaktadır. Böyle bir durumda tedavi uygulanmazsa yoğun sekestrum oluşması sonrası kronik osteomyelite dönüşüm gerçekleşmektedir. Bu durum tedavisiz kalırsa, yoğun sekestrum oluşumu ve kronik osteomyelit ile sonuçlanmaktadır(58). Akut hematojen osteomyelit çocuklarda bimodaldir yani, 2 yaş altında ve 8-12 yaş aralığında daha sık görülür. Çocuklarda osteomyelitinin etkileri çocuğun yaşına, etkilenen bölgedeki kan dolaşımına ve kemiğin anatomik yapısına göre değişkenlik göstermektedir(43).

İki yaş altı osteomyelitli çocuklarda bazı kan damarları fizisten geçmekte ve enfeksiyonun fiz hattına yayılmasına neden olabilmektedir. Bu şekilde fizisi enfekte olarak etkilenen bebeklerde ekstremitelerde büyüme problemi ile beraber angulasyon ve kısalık görülebilmektedir. Aslında fizis metafizyel apsenin epifiz içine direkt yayılımını engelleyen fiziksel bir bariyer görevi yapmaktadır. Metafiz bölgenin venöz yapısı sinüzoidal ve dar lümenli (8 µm) olduğu için akım buralarda yavaşlar ve mikroorganizmaların endotel duvarın arasındaki boşluklardan kemiğe geçişi kolaylaşır(59). Fizis ve diafiz bölgelerinde fagositik hücreler metafize oranla daha az görülürler, bu nedenle bu bölgede enfeksiyonun oluşumu kolaylaşır. Yoğun sekestrasyon oluşumu ve diafiz tutulumu çok ağır olgular dışında oldukça nadir olarak görülmektedir(60).

İki yaşından büyük çocuklarda fizis metafizyel apsenin yayılımını engelleyen etkin bir bariyer olarak görev yapmaktadır. Ancak daha büyük çocuklarda metafiz korteksi de kalın olduğu için diafizyel tutulma olasılığının yüksek olduğundan bahsedilir. Enfeksiyonun diafize yayıldığı durumlarda endosteal kan akımının bozulduğu, ayrıca subperiostal apse formasyonunun görülmesi durumunda kemiğin periosteal dolaşımının da bozulduğu bilinmektedir. Yeterli tedavi uygulanmazsa hastalarda yoğun sekestrasyon ile birlikte kronik osteomyelit de görülebilmektedir. (61).

Epifizlerin kapanmasından sonra kemikler mikrobun yayılımına daha az izin verir. Bu yüzden immün yetmezlik gibi durumlar hariç erişkinde hematojen osteomyelit çok nadir izlenir(62). Erişkinde her ne kadar herhangi bir kemiğin herhangi bir bölgesini tutabilse de en sık vertebra korpuslarında görülmektedir. Erişkinlerde apse yayılımı yavaş olmakta ve nadiren ciddi sekestralar oluşturabilmektedir. Kortikal kemikte lokal destrüksiyon oluşması durumunda patolojik kırıklar görülebilmektedir(61).

2.8. Subakut Hematojen Osteomyelit

Akut hematojenik osteomyelite göre daha sinsi ve semptomlarının daha hafif seyretmesi nedeniyle subakut hematojenik osteomyelit tanısını koymak daha zordur. Akut osteomyelite göre subakut osteomyelit biraz daha sık görülmektedir(63). Primer kemik enfeksiyonlu hastaların %35'i subakut hematojen osteomyelittir(64). Subakut osteomyelit tanısının sinsi olması nedeniyle tanı

konulması 2 haftadan daha uzun sürebilmektedir. Subakut osteomyelitte semptom ve bulgular hafif seyretmesi nedeniyle çoğunlukla ateş ya yoktur ya da hafif yükselmiştir. Tanıyı destekleyen tek belirti çoğunlukla hafif ya da orta şiddete ağrıdır(65). Lökosit sayısı çoğunlukla normaldir ve kan kültürü de çoğunlukla negatiftir. Olguların sadece %50'sinde eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olarak bulunur. Kemik aspirasyonu ve biyopsisi düzgün yapılmış olsa bile olguların sadece %60'ında pozitif sonuç alınabilmektedir. Ekstremitenin radyografik incelenmesi ve sintigrafilerinin bulguları çoğunlukla doğru sonuçlar verir(66).

Subakut osteomyelitin sinsi seyirli olmasının; kemik yapısının dayanıklı olması, bakteri virülansının az olması ve semptomlardan önce antibiyotik kullanılmış olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(67). Güçlü immün sisteme sahip konak ve virülansı düşük mikroorganizmanın varlığında semptomların ortaya çıkmadan inflamasyonun oluşabileceği düşünülmektedir. Doğru tanı, çoğunlukla klinik şüphe ve ekstremitenin röntgen bulgularına göre konulmaktadır.

2.9. Kronik Osteomyelit

Kronik osteomyelit, tedavisi en zor olan osteomyelit türüdür. Akut enfeksiyon sekeli olarak görülmektedir. En fazla komşu odaktan yayılımla veya periferik damar hastalığı nedeniyle oluşan osteomyelitten gelişir.

Kronik osteomyelit, akut enfeksiyonun sekeli ve debridman gerektiren, kemikte nekroza neden olan enfeksiyon kronik osteomyelit olarak tanımlanabilir(62). Kronik osteomyelitte enfeksiyonun devam etmesine bağlı görülen onarım reaksiyonları; kronik iltihap hücrelerinin enfeksiyon odağına gelmesi, osteoklastik aktivasyon, fibroblastik proliferasyon ve yeni kemik oluşumunu içerir. Sekestrum, geniş periost parçalarının kemikten ayrılması ile oluşan büyüklü küçüklü nekrotik kemik parçalarıdır. Bu kemik parçaları osteoklastlar tarafından rezorbe edilebilmektedir. İnvolukrum, bu şartlar altında reaktif osteoblastlar tarafından oluşturulan reaktif bölgeyi örten yeni kemik yapısıdır. Enfeksiyonun başından itibaren etken olan mikroorganizmalar bu sekestrum yapılarının içinde yıllarca canlılıklarını koruyabilirler.

Kronik osteomyelitte, lezyonun üzerindeki deriye açılan drenaj sinüsleri ve patolojik kırıklar görülebilmektedir. Ayrıca kronik osteomyelitte eski sinüs hatları

üzerinde yassı hücreli karsinom ve daha nadir olarak da sarkomlar ve sekonder amiloidoz görülebilmektedir.

2.9.1. Kronik Osteomyelitin Sınıflaması

Kronik osteomyelit fizyolojik ve anatomik olarak 2 ana grupta sınıflandırılmaktadır. Fizyolojik kriterler konağa göre üç sınıfa ayrılmaktadır: Enfeksiyona ve cerrahiye konağın vermiş olduğu yanıtların normal olduğu durumlarda konak, sınıf A konak olarak tanımlanmaktadır. Konak cevabının ve yara iyileşmesinin bozulduğu durumlarda konak, sınıf B konak olarak tanımlanmaktadır. Tedavi sonucunun mevcut durumlardan daha fazla zarar vereceğinin düşünüldüğü durumlarda ise konak, sınıf C konak olarak tanımlanmaktadır.

Anatomik kriterler 4 tipten oluşur. Medüller lezyon ve endosteal tutulumun olduğu durumlar tip1 olarak isimlendirilir. Kemiğin üst örtü defektine sekonder olarak gelişen, kemik yüzeyi ile sınırlı osteomyelit varlığı tip 2 olarak isimlendirilir. Tam kat kortikal sınırları belli lokalize sekestrasyon ve kaviteleri içeren lezyonların varlığı tip 3 olarak isimlendirilir. Hastanın tedavisinden sonra veya başvuru anında mekanik instabilite oluşturabilecek diffüz tutulumlu durumların varlığı ise tip 4 olarak isimlendirilmektedir. Anatomik ve fizyolojik sınıflandırmaların kombinasyonu sonucu 1-12 arası değişen klinikte kullanılan evreleme oluşturulur. Örneğin; sınıf A konakta, tip 2 lezyon varlığında,osteomyelit evre 2A olarak isimlendirilir. Bu sınıflama tedavinin, basit veya kompleks, ekstremitte koruyucu veya amputasyon cerrahisi, küratif veya palyatif olup olmayacağıın belirlenmesinde fayda sağlamaktadır.

Tablo 5. Cierny ve Mader'in fizyolojik ve anatomik kriterlere dayanan enfeksiyon evresini belirlemede kullanılan kronik osteomyelit sınıflaması mevcuttur(68).

Tablo 5. Kronik osteomyelitte Cierny ve Mader evreleme sistemi(68).

Anatomik Tip	
Medüller	Endosteal hastalık
Süperfisyal	Örtü defekti nedeniyle kortikal yüzey enfektidir
Lokalize	İnstabilite yaratmadan çıkarılabilir, kortikal sekestrum
Diffüz	1, 2 ve 3' e ek olarak debridman öncesi veya sonrası mekanik instabilite
Fizyolojik Sınıf	
Konak A	Lokal damarlanması iyi olan, immün yeterli konak
Konak B	İmmüniteyi veya yara iyileşmesini bozan lokal (L) veya sistemik (S) faktörlerin olması
Konak C	Minimal sakatlık, engelleyici morbidite ve/veya kür ile sonuçlanan kötü prognoz

2.9.2. Kronik osteomyelitte tanı

Kronik osteomyelitin tanısı klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntüleme bulguları ile konur. Enfekte kemikten histolojik ve mikrobiyolojik inceleme için biyopsi elde etmek altın standarttır(69). Ayrıca kronik osteomyelitte sekonder enfeksiyonlar sıktır. Özellikle drene sinüs ağzından alınan kültür ile enfekte kemik dokudan alınan kültür birbirinden farklıdır ve birden fazla patojen üretilebilir. Bu

yüzden fistül ağzından alınan kültürlerle çok güvenilmemeli ve mutlaka kemik kültürü alınmalıdır**(23)**.

Fizik muayenede nörovasküler durum değerlendirilmeli, kemik yapısının stabilitesine bakılmalı, deri ve yumuşak dokular değerlendirilmeli, hassasiyet olan bölgeler incelenmelidir. Laboratuvar verileri spesifik değildir, bize enfeksiyonun şiddeti hakkında bilgi vermez. Hastaların çoğunda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) yükselmektedir ve hastaların sadece %35'inde lökosit sayısı artmaktadır**(69)**. ESR ölçümü akut veya kronik osteomyelit tanı ve takibinde sensitif bir test değildir **(23)**. Lökosit sayısı, ESR ve CRP seviyelerinin hasta takibinde belli aralıklarla ölçülmesi önerilmektedir. En uygun yaklaşım, bu ölçümlerin tedavi süresince iki haftada bir kez ve tedavi sonunda yapılması şeklindedir**(23)**.

Kronik osteomyelitin değerlendirilmesinde birçok görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Buna rağmen hiçbir teknik osteomyelitin varlığını tam olarak ispatlamaz ya da dışlamaz. Bu yüzden görüntüleme yöntemleri, tanıyı doğrulamak için ya da cerrahi prosedürün belirlenmesi için yapılır**(70)**.

Kronik osteomyelit tanısının konulmasında direkt röntgenogramlar oldukça değerli sonuçlarının olması nedeniyle ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Duyarlılığı %54, özgüllüğü ise %68 olarak bildirilmiştir**(62)**. Kortikal destrüksiyon ve periost reaksiyonuna ait bulgular osteomyelit varlığını destekler. Sinografi, osteomyelitte akıntılı sinüs yolu varlığında cerrahi tedavinin belirlenmesinde çok yararlı sonuçlar veren bir yöntemdir**(69)**.

İzotop kemik sintigrafisi, akut osteomyelitin radyografik bulgularının olmamasından dolayı, akut osteomyelitte, kronik osteomyelite göre daha değerli sonuçlar verir. Teknesyum 99m kemik sintigrafisi bulguları, osteoblastik aktivite artışı veya kan akımı artışı olan bölgelerde değerli değildir. Galyum sintigrafisinin normal olması osteomyelit olmadığının güçlü bir göstergesidir ve cerrahiden sonra takipte faydalı olabilmektedir. İndiyum 111 sintigrafisi, osteomyeliti, diabetik ayak artropatisinden ayırmada faydalı olmasının yanında, teknesyum ve galyum sintigrafilerine göre de daha duyarlıdır**(25)**. Görüntüleme üç fazlı yapılır. Görüntüdeki sıcak alanlar, yeni kemik oluşumunu ifade eder. İlk iki faz mevcut inflamasyonun derecesini ve hiperemiyi gösterir. Osteomyelitte üç fazda da artmış

tutulmuş vardır(23). Sintigrafi ayak gibi karmaşık anatomik bölgelerde kesin sonuçlar veremez. Önceki travma ve cerrahi girişimler, dejeneratif eklem hastalıkları, malignansi, Paget hastalığı, enfeksiyon dışındaki iltihabi kemik hastalıklarında da yanlış pozitif sonuçlar çıkabilir(71). Vasküler yetersizlik durumlarında, yeterli miktarda radyoaktif maddenin lezyon bölgesine ulaşamaması nedeni ile yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Klastrofobik hastalarda sedasyona ihtiyaç duymadan rahat uygulanabilmesi ve protez varlığında artefakt vermemesi ise büyük bir avantajdır(71). Bilgisayarlı tomografi, kortikal kemiği çok iyi göstermesi ve özellikle sekestrumun değerlendirilmesinde faydalı olması nedeniyle klinikte önem taşımaktadır(71). Osteomyelit tanısı için rutinde BT önerilmemektedir fakat manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanılmadığı durumlarda ikinci seçenek olarak tercih edilmektedir(72). MRG'nin özellikle yumuşak dokuları bilgisayarlı tomografiye göre çok daha iyi göstermesi nedeniyle klinikte ciddi önemi vardır. Ayrıca MRG ile kemikteki ödem alanları da değerlendirilmektedir. Kenar işareti; MRG'de görülen, kronik osteomyelit odağı çevresinde bulunan yüksek sinyal yoğunluğu ile çevrili halka yapısıdır. Sinüs yolları ve selülit alanlarında, T2 ağırlıklı görüntülemelerde sinyal artışı ile görülmektedir. MRG'nin dezavantajları maliyeti, metal implant etrafındaki dokuları göstermede zorluğu ve kortikal kemiğin iyi tanımlanmaması olarak sayılabilir. Buna rağmen manyetik rezonans görüntüleme osteomyelitin erken tanısında, kemik ve yumuşak dokunun normal ve anormal dokusunun ayrılmasında çok faydalı bir tanı aracıdır. Osteomyelitin tanısında en doğru tanı yöntemi olarak kabul edilmiştir(71). Daha önce de belirtildiği gibi, osteomyelitte altın standart tanı yöntemleri biyopsi, kültür ve antibiyogramdır. Biyopsi tanıyı koymanın yanında aynı zamanda tedavi için kullanılacak antibiyotiklerin belirlenmesinde de yararlı bir yöntemdir(69,70).

2.9.3. Kronik osteomyelitte tedavi

Osteomyelit tedavisi, osteomyelitin tipine ve klinik tablosunun özelliklerine göre değişiklik göstermektedir.

2.9.3.1. Kronik osteomyelitte tedavinin ilkeleri ve planlaması

Yeterli drenaj, uygun debridman, ölü boşlukların doldurulması, yeterli yara bakımının yapılması, uygun antibiyotiklerin kullanılması osteomyelit tedavisinin ana bileşenleridir. Yetersiz beslenme, sigara kullanımı ve diyabet gibi durumların

kontrol altına alınması gerekmektedir. Bu sayede, hastanın beslenmesinin, tıbbi durumunun, vasküler durumunun düzeltilmesi ile optimal tedavi sağlanabilir. Osteomyelitin tedavisi, ortopedistlerin, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının, plastik ve rekonstrüksiyon cerrahlarının ve diğer uygun uzman hekimlerin oluşturduğu bir takım çalışması ile yapılmalıdır(73).

Kronik osteomyelit tedavisi için agresif cerrahi ve uygun antibiyotik tedavisi gerekmektedir. Hastalarda fistül kapalı olsa bile enfeksiyon devam ettiği için tedaviye devam edilmelidir. Böyle hastalarda yüksek sekresyon artışına bağlı basınç artışı ve ateş olur. Bunun sonucunda enfeksiyonun başka bölgelere yayılma ihtimali artar(74). İlerleyici kemik ve yumuşak doku lezyonları bulunan, aktif kronik osteomyelit vakalarına tedavi uygulanması gerekir. Aktif kronik osteomyelit yokluğu cerrahi müdahale için relatif endikasyondur(74). Diğer cerrahi endikasyonlar arasında, akıntı artışı, kötü koku varlığı ve nüks sıklığının artması da vardır(75).

Ameliyat öncesinde hastanın genel durumu değerlendirilmeli, antibiyotik alerjisi araştırılmalıdır. CRP, ESR ve beyaz küre değerlerine bakılmalıdır. Antibiyotik dozunu maksimum olarak verebilmek için, hastanın boyu, kilosu, yaşı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir(73). Fistülografi, ameliyattan bir gün önce fistül ağzı bölgesinden metilen mavisi verilerek yapılmaktadır ve tedavinin planlanmasında daha önce bahsedilen görüntüleme yöntemlerine göre bazı üstünlüklere sahiptir(74).

2.9.3.2 Sistemik antibiyotik tedavisi: Kronik osteomyelitin tedavisinde oral ve parenteral antibiyotik tedavileri kullanılabilir. Oral yoldan antibiyotik kullanımı da parenteral yol kadar etkili olabilmektedir(76). Antibiyotik seçiminde hem kemik dokuya iyi geçen, hem de biyofilm tabakasını parçalayabilen ilaç tercih edilmelidir(4,5). Sefalosporinler, gram (+) ve hem de gram (-) bakterilerin çoğunda etkilidir. S. aureus'a karşı penisilinler etkindir. Ama penisiline karşı direnç durumunda, oksasilin ve sodyum metisilin gibi sentetik penisilinler tercih edilebilir(76). Yapay ortamlarda (in vitro) etkili olmasa bile, üçüncü kuşak sefalosporinler klinik olarak S. aureus'a karşı etkilidirler. Tikarsilin-klavulanik asit, imipenem ve diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin de S. aureus'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir(76). Metisilin direnci bakterilerde kromozomal mekanizma ile

oluşturulur. Metisilin dirençli S. aureus türlerinde vankomisin ve teikoplanin kullanılmalıdır(76). Bu tedavi koagülaz negatif stafilokokların tedavisinde de kullanılır(76). Pseudomonas'a karşı aminoglikozidler etkili bir şekilde kullanılabilir, ancak nefrotoksik ve ototoksik etkilerine dikkat edilerek kullanılmalıdır(48,76).

Rifampin, klindamisin, kotrimoksazol ve fluorokinolonlar da osteomyelitin oral tedavisinde kanıtlanmış etkinlikleri olan antibiyotiklerdir. Klindamisin, çok iyi biyoyararlanımı ve gram (+) etkinliği olan, linkozamid grubu bir antibiyotiktir. 1-2 haftalık parenteral tedavi sonrasında, oral olarak kullanılır. Linezolid, osteomyeliti de içeren ciddi enfeksiyonlarda kullanımı olan metisilin dirençli S. aureus türlerine de etkinliği bilinen, yeni bir antibiyotiktir. Osteomyelitli yetişkin hastalarda, gram (-) etkenlere karşı kinolonların oral tedavisi güncel olarak kullanılmaktadır. Üçüncü ve dördüncü kuşak kinolonlar, stafilokok türleri ve anaerobik bakterilere karşı etkilidirler. Dördüncü kuşak kinolon olan trovafloksasin az sayıda hastada ciddi derecede karaciğer yetmezliğine neden olduğu için dikkatli kullanılmalıdır ve sadece yatan hastalar için kullanılmalıdır. Ayrıca kinolon grubu antibiyotiklerin artiküler kıkırdak hasarına neden oldukları bilindiği için, çocuklarda kullanımı uygun değildir(23,48). Uzun süreli parenteral tedaviyi, implante edilen kateter (Hickman, Groshong) aracılığı ile yapmak mümkündür(74,77). Osteomyelit hastalarının eğer sosyal ve fiziksel durumları uygunsa, ayaktan ve parenteral antibiyotik tedavisi hastalar için çok uygun bir tedavidir(78,48). Bu tedavi hastaların yaşam kalitesini arttırı ve tedavi maliyetlerini düşürür(23,48).

Kronik osteomyelitin tedavi süresi için oluşmuş ortak kanaat, 4-6 haftalık tedavinin yeterli olduğu yönündedir. Bu tedavinin mantığı, hayvan çalışmalarındaki sonuçlara ve kemiğe uygulanan debridman sonrası 4 haftada revaskülarizasyonun oluşmasına dayanır(79). Daha uzun tedavi uygulamalarının, 6 haftalık tedavi uygulamalarına üstünlüğü gösterilememiştir. Klinik çalışmada gösterilen tedavi yetersizlikleri, ya debridmanın yetersiz yapılmasına ya da dirençli mikroorganizmanın varlığına dayandırılmıştır(23).

Son yıllarda özellikle diabetes mellitusa bağlı osteomyelit tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkili olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir. Bu tedavide doku oksijen konsantrasyonlarının artışı anaerob bakterileri olumsuz etkilenmektedir ayrıca, artan oksijen miktarı fibroblast aktivitesine katkı sağlamaktadır(80).

2.9.3.3 Cerrahi Tedavi: Osteomyelitin cerrahi tedavisi çok zorludur. Herhangi bir enfeksiyonda kullanılan tedavi prensipleri, kemik enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılabilir. Günümüzde osteomyelitli hastalarda önerilen cerrahi prensipler; uygun drenaj ve tüm enfekte dokunun debride edilmesi, varsa yabancı cisimlerin çıkarılması, ölü boşluğun doldurulması, yaranın tam olarak kapatılması ve enfekte olmuş kırığın stabilize edilmesini içermektedir(45). Cerrahi tedavi, yetmezliği olan hastalarda daha da zorlu olabilir. Bu yüzden tüm hastalar osteomyelitin standart cerrahi tedavisine uygun olmayabilir. Özellikle fizyolojik durumu kötü olan hastalar, amputasyon gibi daha radikal tedavilere veya ömür boyu antibiyotik supresyon tedavisi gibi cerrahi dışı tedavilere aday olabilirler(81,39).

Kemik Debridmanı: Kemik debridmanın amacı, canlı ve sağlıklı dokular kalıncaya kadar tüm nekrotik ve enfekte dokuların ortamdaki tamamen uzaklaştırılmasıdır(82). Ortamdan tüm implantlar, tüm sütür materyalleri, tüm sinüs traktları çıkarılmalıdır. Kemik debridmanına noktasal kanama (paprika işareti) görülünceye kadar devam edilir. Diafiz intramedüller olarak oyulur, metafiz için yüksek hızlı burr kullanılabilir. Buna rağmen, tüm nekrotik dokular başarılı bir şekilde debride edilse bile, geride kalan dokular hala kontamine olarak değerlendirilmelidir(83).

Debridman sonrası ya da konak savunması ile ölü kemik dokusunun kaldırılmasından sonra kalan boşluk özellikle çocuklarda yeni kemik dokusu ile doldurulabilir. Yetişkinlerde ise kavite kalabilir veya fibröz doku ile dolabilir, bazen de sinüs traktı ile cilt yüzeyine açılabilir. (84)

Kemik Defektlerinin Rekonstrüksiyonu ve Ölü Boşlukların Tedavisi: Yeterli debridmanın yapılması bazen geride “ölü boşluk” olarak adlandırılan geniş bir kemik defekti bırakır. Oluşan bu kötü kanlanan boşluk potansiyel bir problemdir. Bu durum enfeksiyonun tekrarına neden olabilir. Bu nedenle, enfeksiyonun tedavisi ve kemik bütünlüğünün korunması için, oluşan bu boşlukların uygun şekilde tedavisi zorunludur. Bu tedavinin amacı, ölü ve skarlı dokuların yerini kanlanması daha güzel dokuların almasıdır. Serbest vaskülarize bir kemik grefti, ölü boşlukların doldurulması için kullanılabilir. Bu greftler genelde ilium veya fibuladan elde edilir. Lokal doku flepleri veya serbest flepler de bu boşlukların doldurulması için kullanılabilir. Bir diğer teknikte, yapısal güçlendirme gerektiğinde, lokal veya

transfer edilmiş dokuların altına kansellöz kemik greftlerinin uygulanmasıdır. Serbest doku transferinin bir seçenek olmadığı ve lokal doku fleplerinin yetersizliği durumunda, yumuşak doku örtüsü olmadan açık kansellöz greftlerin kullanılması yararlıdır**(81,83)**.

Ölü boşluğun geçici olarak doldurulması ve sterilizasyonu için antibiyotik emdirilmiş boncuklar kullanılabilir. Kullanılan bu boncuklar genellikle 2-4 hafta içerisinde çıkarılır ve yerlerine kansellöz kemik grefti kullanılır. Bu boncuklarda en çok kullanılan antibiyotikler sefazolin, sefotaksim, moksalaktam, gentamisin, tobramisin, vankomisin ve tikarsilindir**(81)**. Antibiyotik emdirilmiş kansellöz kemik greftleriyle de başarılı çalışmalar yapılmıştır. İmplant edilebilen bir pompa vasıtasıyla antibiyotikler (Klindamisin ve amikasin) ölü boşluğun içine direkt olarak verilebilir. Bu yöntemle, lokal olarak çok yüksek ve sistemik olarak düşük antibiyotik seviyeleri elde edilebilir. Bunun yanında, osteomyelit tedavisi için geliştirilen birçok antibiyotik taşıyıcı sistem de mevcuttur**(85)**.

Yumuşak Doku Örtülmesi: Osteomyelit sonlandırılması için kemiğin yeterli yumuşak dokuyla kapatılması gerekir. Eğer yara yeri primer olarak kapatılabiliyorsa her zaman ilk tercihtir. Ancak yara kapatılırken yara dudakları mümkün olduğunca karşı karşıya gelmeli ve gergin olmamalıdır. Yara kapatılması 2/0 ya da 3/0 naylon ya da monofilament dikişlerle matris şekilde dikilmelidir. Split-thickness cilt greftleriyle, küçük yumuşak doku defektleri kapatılabilir. Geniş yumuşak doku defekti veya yetersiz yumuşak doku kapatması varsa, lokal kas flepleri veya, serbest vaskülarize kas flepleri bir veya iki basamaklı olarak uygulanabilir. Lokal kas flepleri ve serbest vaskülarize kas flepleriyle hasta immün sistemi ve antibiyotiklerin taşınması için gerekli olan ayrıca, kemik ve yumuşak doku iyileşmesi için önemli olan vasküler dolaşım sağlanır, lokal biyolojik ortam düzenlenir**(23,48)**.

Amputasyon: Tedaviye cevapsız olan osteomyelit enfeksiyonunun veya sistemik bir komplikasyonunun (Örnek: Amiloidoz) yaşamı tehdit ettiği, genel durumu bozuk olan hastalarda veya kemik stoğu kaybı ya da aşırı yumuşak doku stoğu kaybı olan hastalarda amputasyon yapılabilir**(79,85)**.

Gustilo'ya göre;

1. Tibiada aktif akıntısı olan kronik osteomyelitli ve duyasu olmayan bir ayağın bulunduğu durumlarda, erken amputasyon endikasyonu vardır.

2. Akıntılı kronik osteomyelitli beraber geniş bir alanda kemiğin açık olduğu, ayakta sertlik bulunan, lokal ya da serbest flep uygulamasının arteriyel dolaşım yetersizliğinden dolayı yapılamayacağı bir ekstremitenin varlığı durumunda, erken amputasyon endikasyonu vardır.

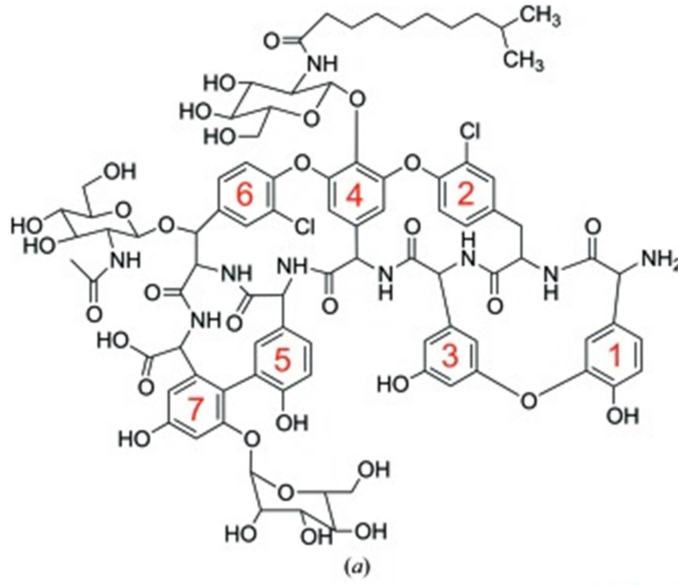
3. Çok sayıda başarısız cerrahi girişimin denendiği ve hastanın da amputasyon isteğinin bulunduğu durumlarda, erken amputasyon endikasyonu vardır(86). Bazen osteomyelit malign bir durumla birlikte görölmektedir veya fistül epitelinde malign dejenerasyon gelişebilmektedir. Bu tür durumlarda tercih genellikle amputasyondur. Osteomyelitli en sık birlikte olan malign tümör yassı epitel hücreli karsinomdur(87). Retikulum hücreli sarkom ve fibrosarkom sık rastlanan diğer malign tümörlerdir. Arteriyel yetmezlik, major sinir paralizileri, eklem kontraktürü ve eklem sertliği gibi ekstremitenin fonksiyonel kullanım kapasitesinin çok azaldığı durumlarda da amputasyon endikasyonu mevcuttur(25,56).

2.10. Teikoplanin

Teikoplanin 1970'li yılların sonlarında aktinoplanes teikomisetikus'un fermantasyon ürünlerinden elde edilmiş bir glikopeptid antibiyotiktir. Avrupa'da kliniklerde 1984 yılında kullanılmaya başlamıştır(88).

2.10.1. Kimyasal özellikleri

Kompleks bir yapıdan oluşan teikoplanin yaklaşık 2000 dalton moleköl ağırlığındadır. Kimyasal yapısı vankomisine genel olarak benzemesine rağmen, bazı önemli farklılıklar ilacın farmakokinetik özelliğini belirlemektedir. Teikoplanini diğer glikopeptidlerden ayıran en önemli özelliği, yapısındaki yağ asidi nedeniyle vankomisine göre daha lipofilik olmasıdır(12). Ayrıca fenolik gruplar ile karboksil ve amino uçlarının oluşturduğu asit yükleriyle, fizyolojik pH'da çözünmesi sağlanır.



Şekil 1. Teikoplanin kimyasal yapısı (89).

2.10.2. Antibakteriyel etki

Vankomisin ile benzer şekilde teikoplanin antibakteriyel etkisini peptidoglikan polimerizasyonunu ve dolayısı ile hücre duvar sentezini önleyerek göstermektedir(12,13,69,70). Antibakteriyel spektrumu da vankomisine benzeyen bu antibiyotik, gram pozitif bakterilere karşı da oldukça etkindir. Pnömonokok, enterokok dışı streptokoklar, metisilin dirençli türler de dahil stafilokok türleri, clostridium türleri, corynebacterium jeikeium, propionibakterium aknes türlerine bakterisidal etkinliği vardır. Bu bakteriler sıklıkla 0.025 ile 3,1 mg/L teikoplanin konsantrasyonlarında inhibe olurlar(88). Bu antibiyotik stafilokoklara genellikle vankomisin kadar, streptokok ve clostridiuma ise en az 4-8 katı daha etkilidir. Ancak bazı teikoplanine dirençli *S. epidermidis* ve *S. hemolitikus* suşları vankomisine duyarlıdır(90). Enterokok türleri için vankomisinden daha aktif olmasına rağmen, teikoplanin de bu türlere karşı bakteriostatik etkinliğe sahiptir. Aminoglikozid ve rifampisin ile sinerjistik etkinliği vardır(13).

2.10.3. Farmakokinetik özellikleri

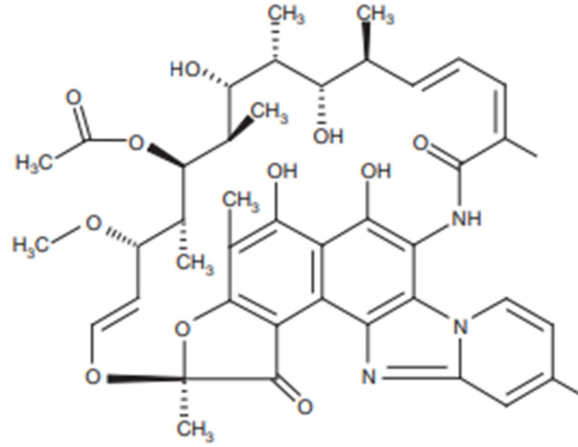
Teikoplanin, absorpsiyonu olmadığı için oral yoldan kullanılamayan ama fizyolojik pH' da çözünürlüğü sayesinde intramuskuler uygulanabilen bir antibiyotiktir. İntramuskuler uygulamayla enjeksiyon yerinde hafif bir ağrı olmakla birlikte çok iyi absorbe olduğu için intravenöz uygulamasıyla sağlanan düzeylere ulaşılmaktadır(13).

Her 12 saatte bir uygulanan 6 mg / kg'lık 3 dozlu standart bir tedavi sonrası, çoğu hastada ≥ 10 mg / L terapötik serum konsantrasyonu elde edilir. Bazı böbrek klirensi tahmin edilemeyen ilaç bağımlıları ve yanık hastaları gibi hastalarda daha yüksek dozlar uygulanabilir. Kemikteki konsantrasyonları, 6 mg / kg teicoplanin dozundan 12 saat sonra 7 mg / L'ye ulaşır, ancak kıkırdaktaki dozları 3.5 mg / L'ye ulaşabilir. Yeterli kemik konsantrasyonlarını elde etmek için 10 mg / kg doz gereklidir. Kanda %90 proteine bağlı olduğu ve lipofilik yapısıyla hücre ve dokulara geçişinin çok iyi olduğu bilinmektedir. Ancak henüz kemik dokusuna, periton sıvısına ve beyin omurilik sıvısına geçiş düzeyiyle ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Proteine yüksek bağlanma oranı ve dokuya geçiş özellikleri nedeniyle eliminasyon yarı ömrü çok uzundur (33-48 saat). Bu yüzden 24 saat gibi uzun aralıklarla kullanılabilir. Vankomisine kıyasla çok daha sabit kan düzeyi sağlanabilmektedir. Ancak sabit kan düzeyinin sağlanabilmesi için tedavinin 5 günü geçmesi gerekmektedir. Teicoplanin %80'i idrarla aktif formda atılmaktadır. Periton zarından 2 yönlü geçişi vardır ama hemodiyalizle atılamaz.

Teicoplanin PMMA boncuklarının antimikrobiyal aktivitesi NaCl çözeltisi içinde gösterilmiştir. Başlangıçta 400-600 $\mu\text{g/ml}$ arasında çok yüksek miktarda teicoplanin salınır. Yaklaşık 5 gün boyunca 10-20 $\mu\text{g/ml}$ nin üzerinde teicoplanin salınımı mevcuttur. Teicoplanin salımı 30 gün sonra hala gram-pozitif organizmaların MİC veya MBC değerlerinin üzerindedir(91).

2.11. Rifaksimim

Rifaksimim ilk kez 1985 yılında İtalya'da akut bakteriyel diyare tedavisi için lisans almıştır. Rifaksimim $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{11}$ formülüne sahip 785.89 moleküler ağırlığında olan zayıf absorbe edilen (<% 0.4) rifampin türevi antibiyotiktir. Bir piridoimidazol halkasının, rifampin molekülüne eklenmesi ile oluşan rifaksimim, suda büyük ölçüde çözünmeyen, zayıf şekilde emilen bir antibiyotik haline gelir(92).



Şekil 2. Rifaksiminin kimyasal yapısı(92).

2.11.1. Etki mekanizması

Rifaksimin, bakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimerazın beta alt ünitesine bağlanarak RNA sentezini inhibe eden bir rifamisin türevidir. Rifamisin türevleri ayrıca bakteriyel patojeniteyi ve subterapötik konsantrasyonlarda bağlanma ve doku toksisitesini değiştirebilirler(93).

2.11.2. Farmakokinetiği

Rifaksimin, mide sıvıları tarafından inaktive edilemez ve oral yoldan alındıktan sonra kanda <math>< \text{0.4}</math> biyoyararlanım oranıyla zayıf bir şekilde emilir(94). Rifaksimin ilaç ilaç etkileşimine neden olmaz, bağırsak ve hepatik sitokrom P3A aktivitesini değiştirmez(95). Radyoaktif işaretli rifaksiminin yaklaşık % 97'sinin dışkıdan değişmeden atılmasına rağmen, idrarda bu dozun % 0.32'si saptanabilir(96). Topikal rifaksimin (% 5 krem), sistemik bir seviyeye ulaşamaz(97).

2.11.3. Antimikrobiyal aktivite

Rifaksimin, Gram-pozitif ve Gram-negatif, aerobik ve anaerobik floraya karşı in vitro geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. E.coli ve diğer koliformların test suşlarının %90'ı için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC90) için değer 16 - 32 $\mu\text{g/ml}$ kadardır(98). Yüksek seviyeli rifaksimin direnci Campylobacter ve C. difficile suşları için bildirilmiştir (MIC90 > 256 $\mu\text{g/ml}$)(99). İlaç ayrıca dışkıdaki rifaksimin konsantrasyonundan 80-500 kat daha düşük olan MIC'lerde Clostridium difficile, Helicobacter pylori, Yersinia enterocolitica ve Shigella türlerine karşı in vitro aktiviteye sahiptir(100). Rifaksimin gram pozitif

bakterilere karşı 0.01 - 0.5 µg/mL aralığında değişen daha düşük bir MİK değerine sahiptir, metisiline dirençli Staphylococcus aureus için MİK90, 8–16 µg / ml ve enterokoklar için MİK90, 8–16 gg / ml kadardır. İlaç ayrıca 0.25 ila 128 ug / mL'lik dozlarda bir MIC90 ile anaeroblara, gardnerella vaginalis, mobilincus türleri, Cryptosporidium parvum ve Blastocystis hominis'e karşı da aktiftir(101).

2.11.4. Antibiyotik direnci gelişimi

Teorik olarak, gastrointestinal kanaldaki yüksek bakteri sayısı, spontan kromozomal nokta mutasyonları ile direnç gelişme olasılığını artırır. Rifampin'e direnç gelişiminin sık olduğu iyi bilinmektedir, ancak rifaksimin'e direnç gelişimi, muhtemelen farmakokinetik farklılıklar ve etki mekanizmasındaki farklılıklar nedeniyle daha düşük bir frekansta meydana gelmektedir(102). Rifaksimin'in geniş kullanımına ilişkin halk sağlığı endişesi, rifampinin değerini azaltan dirençli mycobacterium tuberculosis suşlarının oluşması nedeniyledir.

2.12. Bakteri, İmplant Ve Osteomyelit İlişkisi

Biyomateryal kaynaklı enfeksiyonlar ve implant ile konak arasındaki doku uyumsuzluğu, sıklığı giderek artan metal implantların kullanıldığı ortopedik cerrahi girişimlerin önemli iki problemidir(103). Yapılan çalışmalarla, implanta yakın dokuda erken ve geç enfeksiyona karşı duyarlılığın, biyomateryal varlığıyla arttığı gösterilmiştir. Ölü kemik ve travmatize olmuş yumuşak dokular da benzer etkiye neden olurlar. Biyomateryallerin dokuyla bütünleşmelerinin başarılı olması ise, temas ettikleri doku hücrelerine çok iyi yapışmalarına, biyomateryalin yüzeyi ve membran molekülleri arasında kimyasal bağların kurulabilmesine bağlıdır(104).

Biyomateryal yüzeyinde bakteriler ve doku hücreleri arasında başlayan yapışma yarışı biyomateryal yüzeyinin kaderini belirlemektedir. Bu yarışı doku hücreleri kazanırsa implant yüzeyi işgal edilmiş ve savunulmuş olmaktadır. İmplant yüzeyi böylece bakteri kolonizasyonu için daha az elverişli hale gelmektedir. Aksi bir durumda bakteriler implant yüzeyinde kolonize olacak ve enfeksiyon başlayacaktır(103).

Yapılan çalışmalarda, doğal ortamdaki hareketsiz yüzeylerde, bakterilerin %99.9'undan fazlasının iç yüzeylere yapışarak mikrokoloniler ve biyofilm tabakası oluşturarak yaşadıkları gösterilmiştir(105). Biyomateryaller üzerinde kolonize olan

bu bakteriler ayrıca, biyomateryallere yapışık kalın biyofilm tabakası içinde de bulunmaktadır.

İlk olarak 1985'te Gristina, bir hastasının femurundaki enfeksiyon sonrasında çıkarılan implantı incelemiş ve implant yüzeyinde glikokaliks kaplı biyofilm tabakaları içinde yaşayan mikro kolonileri göstermiştir(106).

Bakteriler biyomateryal yüzeyine, implantasyon esnasında yapışıklar ya da geçici bir bakteriyemi esnasında taşınarak yapışıklar(107). Bakterilerin bu biyomateryallerin yüzeyine yapışması, konak savunmasına ve antibiyotiklere karşı direnci arttıran önemli bir virulans faktördür(108). Ayrıca, bakterilerin implantların yüzeyine yapışması, onları kimyasal bakterisitlerden ve antiseptiklerden de korumaktadır(1). Yüzeyle yapışma özelliği hemen hemen tüm bakterilerin ortak özelliğidir ve bazen karışık, çözülmesi güç bazen de çok ince özel olaylar sonucunda oluşmaktadır. Bu olaylar, kolonize olunacak biyomateryal yüzey, onu çevreleyen sıvı alan ve bakterinin özelliği ile ilgilidir(103). Yapılan çalışmalarda, enfekte biyomateryallerin yüzeyinden en sık üretilen bakteriler, *S. epidermidis* ve *S. aureus*'tur(105). İzole edilen diğer mikroorganizmalar arasında *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, peptokoklar, *Proteus mirabilis* ve beta hemolitik streptokoklar bulunmaktadır(105). Metotlar geliştikçe ve çoğaldıkça, bu enfeksiyonlardan elde edilen bakterilerin çeşitliliği artmaktadır.

S. epidermidis, insan cilt florasında olan nonpatojenik saprofitik bir bakteri olmasına rağmen biyomateryal kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir patojendir. Bu bakteriler vasküler protezler, kontakt lensler, total eklem protezleri gibi polimer yüzeyli ya da biyomateryallerin kompleks yapısının içerisinde polimerlerin bulunduğu implantlarda daha sık enfeksiyon etkenidir(105). *S. aureus* ise biyometallerin kemik, eklem ve yumuşak doku enfeksiyonlarının major etkenidir. Ölü ya da hasar görmüş kemik dokularının bulunduğu ortamlarda *S. aureus* en sık izole edilen etkindir.

Bakterilerin salgıları, büyük kısmı iyonik bağlarla bağlı düşük veya yüksek moleküler ağırlıklara sahip polimerlerden oluşan gevşek ve şekilsiz ekstraselüler polisakkaritlerden oluşur. Bu ekstraselüler polisakkaritler, nötral monosakkaritlerden (D-glukoz, D-galaktoz, D-mannoz, L-fruktoz ve L-ramnoz), amino şekerlerden, üronik asit ve polyollerden (ribitol ve gliserol) oluşur. Ekstraselüler salgıların

biyomateryal enfeksiyonunun oluşması ve devamında önemli bir rolü vardır(109). S. epidermidis'in ekstraselüler salgısında çok sayıda amino asitler ve monomerik karbonhidratlar vardır(110).

Biyomateryalin implante edildiği dokuda, fibronektin, fibrinojen, kollagen ve diğer proteinleri içeren glikoprotein yapısındaki biyofilm tabakası oluşur. Oluşan bu biyofilm tabakalar biyomateryaller ile dokunun temas eden yüzeyler arasını doldurur. Bu sayede hem bakterilerin hem de konak doku hücrelerinin adezyonunu sağlayan, reseptör bölgesi sağlanmış olur(111). Biyofilm tabakanın bu makromoleküler yapısının, her organizma ve doku hücresi için özel rolü bulunmaktadır. Cam, seramik ve titanyum gibi materyallerde, biyofilm tabakaların oluşturulması ile yapılan deneylerle bu biyofilm tabakalar tarafından osteointegrasyonun inhibe edildiği gösterilmiştir(112).

Günümüz ortopedik cerrahilerinde kullanılan birçok implantta birden fazla metal ve polimer bulunmaktadır. Biyomateryaller, yabancı cisimler, cansız dokular ve kemikler; buldukları biyolojik ortamda pasifler ama fizyokimyasal olarak ise aktiftirler. Enfeksiyona direnç gösteremezler ve enfeksiyona karşı hassastırlar(103).

Sonuç olarak, implant yüzeyine yapışık biyofilm tabakalar içerisinde bulunan glikokaliks ile kaplı mikro koloniler, biyomateryal ilişkili enfeksiyonların hem antibiyotiklere karşı hem de konak savunmasına karşı dirençli olmasını sağlamaktadır(107).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma için T.C. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 29/03/2018 ve 2018/2/3 protokol no ile onay alınmıştır. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında 2018.04.02.790 numaralı proje ile desteklenmektedir. Çalışma grupları için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanlarını Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden elde edilen 40 adet erişkin erkek wistar albino cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar 300-350 gram ağırlıkta ve 5 - 7 aylık olacak şekilde temin edilmiştir. Ratlarda Norden'nin modifiye deneysel osteomyelit modeli kullanılarak, kronik osteomyelit geliştirilmiştir(113). Ratlar başlangıçta rastgele 10'arlı 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan 1. grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve tedavi verilmeyen, 2. grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve antibiyotiksiz kemik çimentosu uygulanan, 3. grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve teikoplanin + kemik çimentosu(PMMA) uygulanan, 4. grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve rifaksimin + kemik çimentosu(PMMA) uygulanan gruplardan oluşmaktadır. Tablo 6.'da tüm gruplar belirtilmiştir.

Çalışmanın ilk gününde 2 rat anestezi komplikasyonu nedeniyle ölmüştür. Ölen 2 rat ve çalışmanın 30. gününde çekilen radyografilerde An ve arkadaşlarının radyografik osteomyelit kriterlerini sağlamayan 2 rat çalışma dışı bırakılmıştır(116).

Tablo 6. Çalışma grupları

GRUP	İMLANT	ÇİMENTO	ANTİBİYOTİK	N
GRUP 1	+	-	-	8
GRUP 2	+	+	-	9
GRUP 3	+	+	+(Teikoplanin)	10
GRUP 4	+	+	+(Rifaksimin)	9

3.2. Hayvanların Hazırlanması Ve Cerrahi

Tüm ratların sağ tibia proksimal metafizine implante edilen kirschner teli (K-teli) ile beraber uygulanan 100'er mikrolitre (0.5 McFarland (1×10^8 cfu/ml) bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonu) Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (ATCC 43300) suşu sonrasında, ratlar 30 günlük takibe alınmış ve 2 rat hariç hepsinde (%95 oranında) radyolojik olarak grade 2-4 arası osteomyelit geliştiği gözlemlenmiştir. Bu aşamadan sonra grup 1'de anestezi uygulanarak kirschner teli çıkarılıp, debridman yapılmış ve kültür alınmıştır, grup 2'de kirschner teli çıkarılıp, debridman yapılmış ve kültür alınmıştır sonrasında, sadece kemik çimentosu (PMMA) uygulanmıştır, grup 3'de kirschner teli çıkarılıp, debridman yapılmış ve kültür alınmıştır sonrasında, kemik çimentosuna (PMMA) karıştırılmış teikoplanin uygulanmıştır, grup 4'de kirschner teli çıkarılıp, debridman yapılmış ve kültür alınmıştır sonrasında, kemik çimentosuna (PMMA) karıştırılmış rifaksimim uygulanmıştır. 2. işlemden 30 gün sonra tüm ratlar eter anestezi ile sakrifiye edilip sağ tibia proksimal metafizindeki enfekte kısım alınarak mikrobiyolojik ve patolojik olarak değerlendirilip tedavilerin patojen üzerindeki etkinliği karşılaştırılmıştır.

3.3. Deneysel Çalışma

Operasyondan bir gün önce cerrahide kullanılacak aletler buharlı otoklavda (Amsco, USA) 134 C°'de sterilize edildi. Ratlara 0. dakikada 1.5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®) ve 3. dakikada 15 mg/kg Ketamine HCL (Ketalar®) verilerek anestezi sağlandıktan sonra Şekil 3.'de görüldüğü gibi sağ diz eklemi ve kruris bölgesi kıllardan temizlendi.

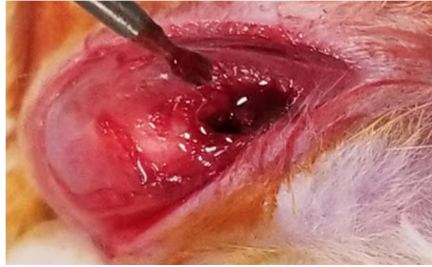


Şekil 3. Rat sağ kruris hazırlık safhası.

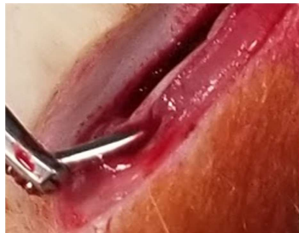
Ratlar steril ortama alındı, %10 Povidone iode solüsyonu ile tüm alt ekstremité antiseptisi sağlandı. Ratlar rastgele 10'arlı 4 gruba ayrılarak, antiseptisi sağlanmış ekstremitenin sterilitesi korunacak şekilde işleme başlandı. Tüm ratların sağ krurislerine proksimal anteromedial insizyon ile girilip (Şekil 4.) cilt, cilt altının geçildi. Tibia proksimali medial korteksine dental burr yardımıyla 0,2 cm lik delik açılarak medullaya ulaşıldı (Şekil 5.) ve yuvalara 100'er mikrolitre (0.5 McFarland (1×10^8 cfu/ml) bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonu) Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (ATCC 43300) suşu ve 5,0 x 1,0 mm'lik kirschner teli yerleştirilerek (Şekil 6.) enfeksiyon odağı yaratıldı. Korteksteki giriş yerleri dental cips ile kapatıldı. Fasia ve cilt altı yumuşak dokular 3/0 emilebilen poliglaktin, cilt emilemeyen 3/0 polipropilen ile kapatıldı ve povidone iode solüsyonu ile yara yeri temizlendi (Şekil 7.).



Şekil 4. Cerrahi insizyon.



Şekil 5. Burr ile metafizin açılması.



Şekil 6. Kirschner telinin konulması.



Şekil 7. Yara yerinin suture edilmesi.



Şekil 8. 30. gün radyolojik bilateral lateral tibia görüntüsü.

Tablo 7. An ve Freidmanın modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterleri (114).

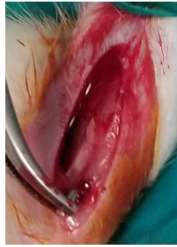
Kriterler	Skorlar			
	0	1	2	3
Periosteal reaksiyon	yok	hafif	orta	şiddetli
Osteolizis	yok	hafif	orta	şiddetli
Genel osteomyelit izlenimi	yok	hafif	orta	şiddetli
Yumuşak doku şişliği	yok	var	-	-
Patolojik kırık	yok	var	-	-

Postoperatif 30. günde çekilen direkt grafilerde ratların sağ krurisleri radyolojik olarak Tablo7.'de belirtilen An ve arkadaşlarının modifiye ettiği kriterlere göre değerlendirilerek, kronik osteomyelit tespit edildi. Bu aşamada kriterleri sağlamayan iki rat çalışma dışı bırakıldı(Şekil 8.)(116). Sonrasında steril kaplarda karıştırılmış üç ayrı grup için hazırlanmış çimento karışımı (grup 2 için; 40 gram PMMA, grup 3 için; 40 gram PMMA + 1600mgr teikoplanin, grup 4 için; 40 gram PMMA + 2400mgr rifaksimin), hazırlanmış steril eşit kalıplarda alınarak donduruldu. Tüm gruplara daha önce yapılan anestezi, cerrahi prosedürler ve kirschner teli çıkarımı, debritleme, doku kültürü alınması işlemi uygulandı. Bu aşamada ek olarak grup 2'ye hazırlanmış kemik çimentosu (PMMA) uygulandı, grup 3'e hazırlanmış kemik çimentosuna (PMMA) karıştırılmış teikoplanin preparatı (40 gram PMMA + 1600mgr teikoplanin) uygulandı, grup 4'e hazırlanmış kemik çimentosuna (PMMA) karıştırılmış rifaksimin preparatı (40 gram PMMA + 2400mgr rifaksimin) uygulandı. (Şekil 9.-12.) Toplam 60 gün sonra tedavi sonunda tüm ratlar yüksek doz eter anestezisi ile sakrifiye edildi. Sağ tibia eksizyonu yapıp yumuşak

dokular ve mevcut çimento parçaları temizlendikten sonra patojenik kemik yapı 1cc'lik salin solüsyonu ile beraber steril kaplar içine alınarak mikrobiyolojik inceleme için ayrıldı. Mikrobiyolojik doku kültürlerinde kemik dokudaki MRSA kolonizasyonu sayısal olarak tespit edilerek tüm gruplar karşılaştırılmıştır. Bu aşamada Neyisci ve arkadaşlarının kullandığı klinik skorlama sistemi kullanılarak herbir rat için klinik osteomyelit skorları hesaplandı(Tablo 8.)(115). Ayrıca kemik ve yumuşak doku örnekleri, patolojik değerlendirme için %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu bulunan ayrı patoloji kaplarına alınarak histopatolojik inceleme için hazırlandı. Histopatolojik skorlamada Smeltzer ve arkadaşlarının kullandığı histolojik değerlendirme parametreleri ve skorlama sistemi kullanıldı (tablo 9.)(116).



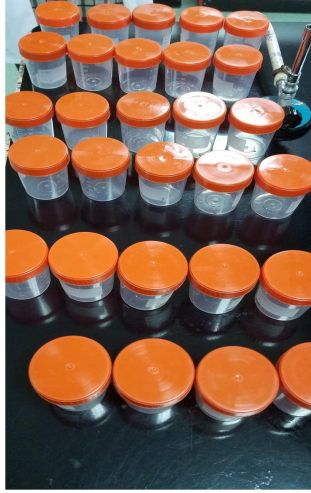
Şekil 9. Hazırlanmış çimento preparatları.



Şekil 10. Kirschner telinin çıkarılması.



Şekil 11. Çimento preparatlarının uygulanması.



Şekil 12. Kültür örnekleri.

Tablo 8. osteomyelitin neyisci ve arkadaşlarının kullandığı skora sistemine göre klinik sınıflaması (115).

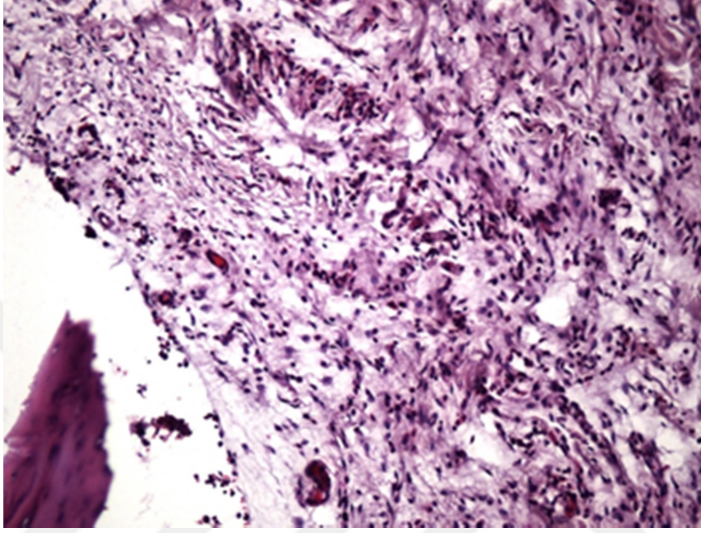
Kriterler	Skorlar			
	0	1	2	3
Diz eklemi efüzyonu	yok	hafif	orta	şiddetli
Apse formasyonu	yok	hafif	orta	şiddetli
Genel osteomyelit izlenimi	yok	var	-	-
Yumuşak doku ödemi	yok	var	-	-
Fistül formasyonu	yok	var	-	-

Tablo 9. Osteomyelitte Smeltzer ve arkadaşlarının patolojik sınıflaması (116).

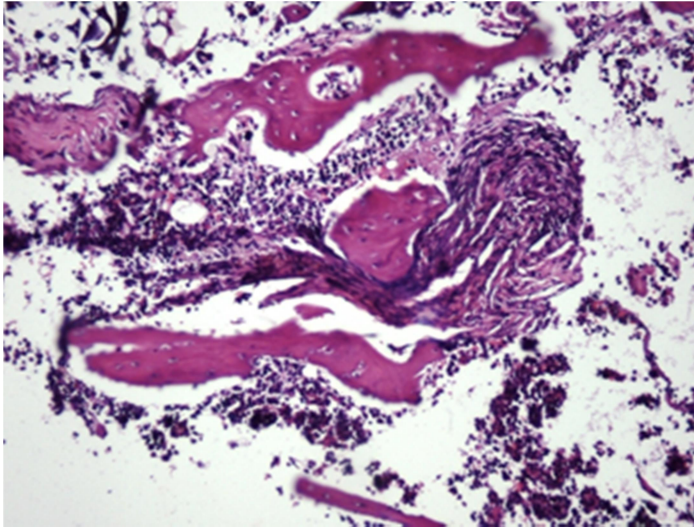
Kriterler	Skorlar				
	0	1	2	3	4
İntraosseöz akut inflamasyon	Mevcut değil	İntramedüller apse olmadan minimum/ orta inflamasyon	İntramedüller apse olmadan orta /şiddetli inflamasyon	İntramedüller apse varlığında minimum/ orta inflamasyon	İntramedüller apse varlığında orta ila şiddetli inflamasyon
İntraosseöz kronik inflamasyon	Mevcut değil	Önemli intramedüller fibrozis olmadan minimum/ hafif kronik inflamasyon	Önemli intramedüller fibrozis olmadan orta /şiddetli kronik inflamasyon	Önemli intramedüller fibrozis varlığında minimum /hafif kronik inflamasyon	Önemli intramedüller fibrozis ile varlığında orta /şiddetli kronik inflamasyon
Periost enflamasyonu	Mevcut değil	Subperiostal apse formasyonu olmadan hafif /minimum inflamasyon	Subperiostal apse formasyonu olmadan orta /şiddetli inflamasyon	Subperiostal apse formasyonu ile hafif /minimum inflamasyon	Subperiostal apse formasyonu ile orta /şiddetli inflamasyon
Kemik nekrozu	Nekroz kanıtı yok	Sekestrum oluşumu olmadan tek nekroz odağı	Sekestrum oluşumu olmadan çoklu nekroz odakları	Tek sekestrum odağı	Çoklu sekestrum odağı

3.4. Patolojik Değerlendirme

%10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda fikse edilmiş örnekler dekalsifikasyon için formik aside alındı. Ardından rutin takip işlemleri ile parafine gömülen örneklerden 6 µm lik kesitler elde edilerek, örnekler hematoxilen eozin ile boyandı (Şekil 13.-14.). Smeltzer ve arkadaşlarının daha önce kullandığı skorlama sistemi ile gruplar bir patoloğ tarafından değerlendirildi (116).



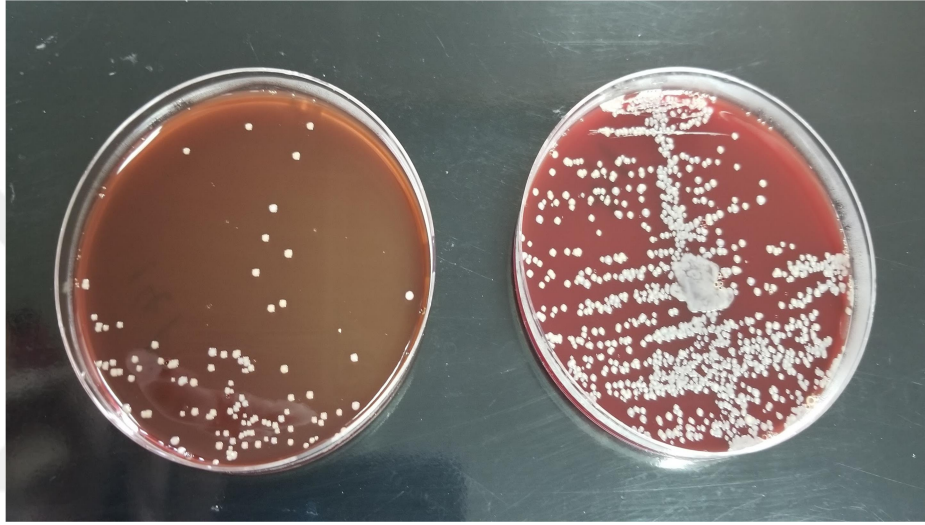
Şekil 13. PMN lökositleri de içeren lenfositik infiltrasyon ve granülasyon dokusu oluşumu. Sol altta kemik trabekülü dikkati çekmektedir (H&E, x200).



Şekil 14. Kemik trabekülleri arasında lenfositik infiltrasyon ve fibrozis (H&E, x200).

3.5. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm doku örnekleri hassas terazi ile tartıldıktan sonra mekanik olarak homojenize edildi. Homojenizasyonu takiben örneklerin %0,09'luk NaCl ile seri dilüsyonları yapılarak 0,01 ml kalibre öze kullanılarak kanlı agara yayıldı. 35° C ' de 24 saat inkübasyondan sonra bakteri sayıları kantitatif (cfu/gr) olarak saptandı. Ekim yapılan besiyerlerinde S. aureus dışında bakteri üremesi olmadı.



Şekil 15. Kanlı agarda üretilen S. aureus kolonileri.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Wilcoxon Testi, gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 4 grup altında incelenen ratlarda; osteomyelit odağının tedavisi sonrası patolojik örneklerinin Smeltzer ve arkadaşlarının daha önce kullandığı histopatolojik skorlama sistemi ile elde edilen değerleri Tablo 10.'da, tedavi sonrası klinik evrelemede Neyisci ve arkadaşlarının daha önce kullandığı skorlama sistemi ile elde edilen klinik osteomyelit değerleri Tablo 11.'de, tedavi öncesi ve sonrası üreyen ortalama mikroorganizma sayıları (median \pm SD) Tablo12.-13.'de görülmektedir.

Tablo 10. Smeltzer ve arkadaşlarının kullandığı histopatolojik osteomyelit skorları (116).

Rat Numaraları	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1-	3	5	1	4
2-	1	1	4	1
3-	5	1	3	1
4-	4	5	1	4
5-	5	3	1	1
6-	4	5	3	3
7-	5	5	1	1
8-	3	1	1	3
9-	-	5	3	1
10-	-	-	3	-

Tablo 11. Neyisci ve arkadaşlarının daha önce kullandığı skarlama sistemi ile elde edilen klinik osteomyelit skorları (115).

Rat Numaraları	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1-	0	0	0	1
2-	0	0	1	0
3-	1	0	0	0
4-	8	1	0	1
5-	1	0	0	0
6-	1	0	1	1
7-	2	5	0	0
8-	3	0	0	1
9-	-	3	1	2
10-	-	-	0	-

Tablo 12. Bakteri inoküle edilen grupların tedavi öncesi doku örneklerindeki bakteri sayıları (CFU / gr).

1	2×10^4	3×10^5	2×10^6	2×10^4
2	17×10^5	4×10^5	7×10^5	15×10^4
3	1×10^5	13×10^3	15×10^3	1×10^5
4	7×10^4	5×10^5	1×10^5	36×10^5
5	3×10^5	9×10^5	2×10^5	6×10^5
6	15×10^3	7×10^5	17×10^5	16×10^5
7	12×10^3	6×10^4	2×10^5	14×10^6
8	3×10^5	4×10^5	15×10^6	12×10^4
9	-	8×10^5	16×10^4	8×10^6
10	-	-	6×10^5	-

Tablo 13. Bakteri inoküle edilen grupların tedavi sonrası doku örneklerindeki bakteri sayıları (CFU / gr).

Rat Numaraları	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4
1	0	0	0	24×10^4
2	0	0	13×10^4	0
3	9×10^4	0	0	0
4	15×10^4	15×10^3	0	7×10^4
5	3×10^5	0	0	0
6	3×10^4	0	3×10^3	18×10^5
7	2×10^3	72×10^3	0	0
8	23×10^3	0	0	1×10^5
9	-	2×10^5	8×10^4	4×10^6
10	-	-	0	-

4.1 İstatistik

Bakteri Sayısı (x1000)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
Grup 1	Ort±SS 314,63±572,43	74,38±105,41	0,310
Median (IQR)	85 (16,25-300)	26,5 (0,5-135)	
Grup 2	Ort±SS 452,56±308,32	31,89±67,32	0,011
Median (IQR)	400 (180-750)	0 (0-43,5)	
Grup 3	Ort±SS 2067,5±4596,02	21,3±45,67	0,005
Median (IQR)	400 (145-1775)	0 (0-22,25)	
Grup 4	Ort±SS 3132,22±4842,91	690±1370,57	0,110
Median (IQR)	600 (110-5800)	70 (0-1020)	
p‡	0,216	0,188	

‡Kruskal Wallis Testi * Wilcoxon Testi

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ün Tedavi Öncesi Bakteri Sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,216).

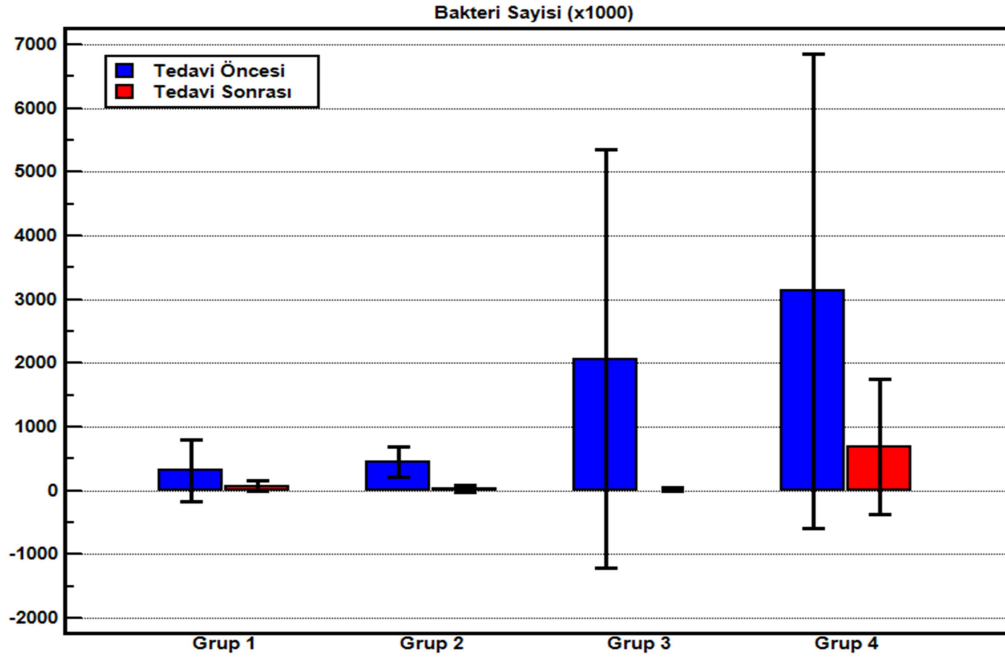
Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ün Tedavi Sonrası Bakteri Sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,188).

Grup 1 in Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası Bakteri Sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,310).

Grup 2 nin Tedavi Sonrası Bakteri Sayısı değerleri Tedavi öncesinden İstatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,011).

Grup 3 ün Tedavi Sonrası Bakteri Sayısı değerleri Tedavi öncesinden İstatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,005).

Grup 4 ün Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası Bakteri Sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,110).



Tedavi Öncesi-Sonrası		% Değişim Değeri
	Ort±SS	21,42±88,61
Grup 1	Median (IQR)	46,67 (-75-98,08)
	Ort±SS	83,56±39,69
Grup 2	Median (IQR)	100 (86-100)
	Ort±SS	93,13±16,24
Grup 3	Median (IQR)	100 (95,22-100)
	Ort±SS	60,86±391,98
Grup 4	Median (IQR)	98,06 (2,08-100)
	p‡	0,099

‡Kruskal Wallis Testi

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ün **Tedavi Öncesi-Sonrası % Değişim** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,099).

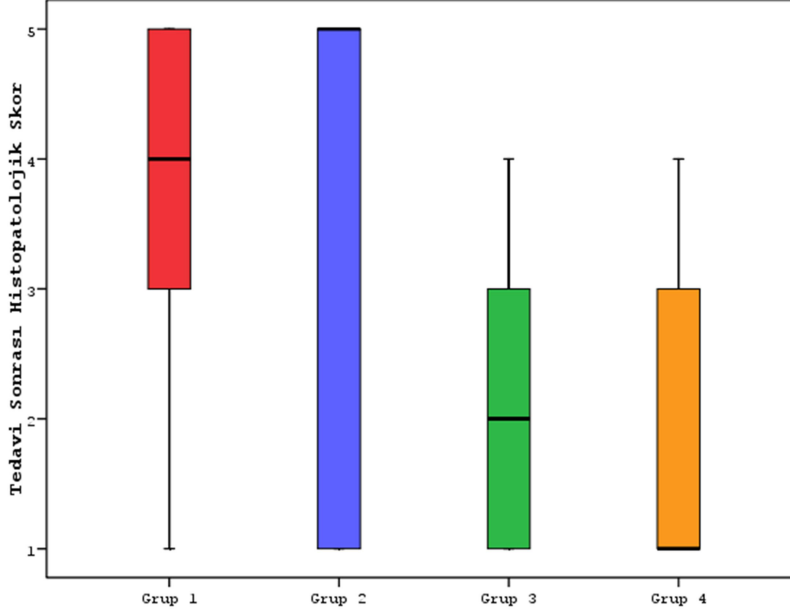
Tedavi Sonrası Histopatolojik Skor	
	Ort±SS 3,75±1,39
Grup 1	Median (IQR) 4,00 (3-5)
	Ort±SS 3,44±1,94
Grup 2	Median (IQR) 5,00 (1-5)
	Ort±SS 2,10±1,2
Grup 3	Median (IQR) 2,00 (1-3)
	Ort±SS 2,11±1,36
Grup 4	Median (IQR) 1,00 (1-3,5)
	p‡ 0,046

‡Kruskal Wallis Testi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	p
Grup 1 / Grup 2	0,999
Grup 1 / Grup 3	0,021
Grup 1 / Grup 4	0,032
Grup 2 / Grup 3	0,046
Grup 2 / Grup 4	0,047
Grup 3 / Grup 4	0,964

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ün Tedavi Sonrası Histopatolojik Skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,046). Grup 1 in Tedavi Sonrası Histopatolojik Skor değerleri Grup 3 ve Grup 4 ün Tedavi Sonrası Histopatolojik Skor değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,021, p=0,032), Grup 2 nin Tedavi Sonrası Histopatolojik Skor değerleri Grup 3 ve Grup 4 ün Tedavi Sonrası Histopatolojik Skor değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,046, p=0,047), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tedavi Sonrası Histopatolojik Skor



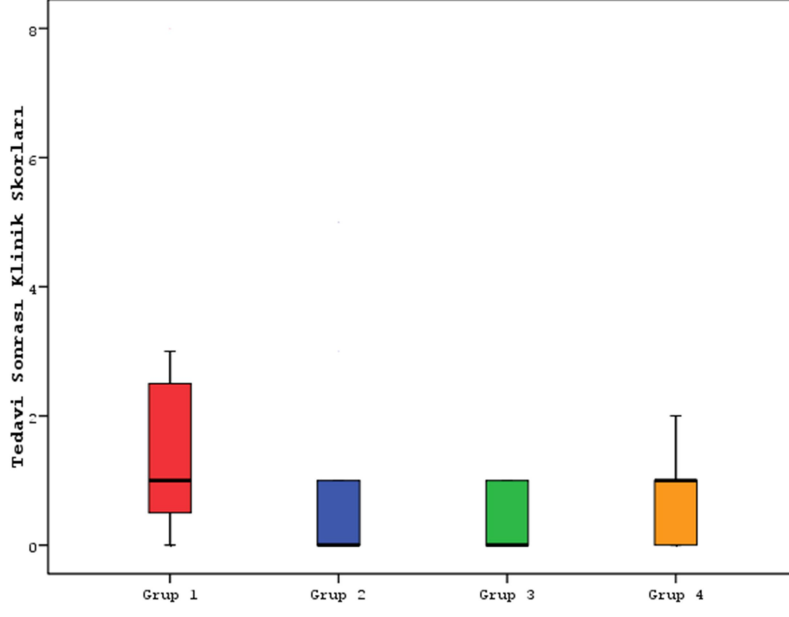
Tedavi Sonrası Klinik Skorları

Grup	Ortalama (Ort)	Standart Sapma (SS)	Ortalama ± Standart Sapma (Ort±SS)
Grup 1	1	0,25-2,75	1 (0,25-2,75)
Grup 2	0	0-2	0 (0-2)
Grup 3	0	0-1	0 (0-1)
Grup 4	1,00	0-1	1,00 (0-1)
p‡			0,163

‡Kruskal Wallis Testi

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ün **Tedavi Sonrası Klinik Skorları** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,163).

Tedavi Sonrası Klinik Skorları



5. TARTIŞMA

İmplant ilişkili enfeksiyonlarda MRSA enfeksiyonlarının, MSSA (metisiline duyarlı stafilokokus aureus) enfeksiyonlarına göre tedavisi ve prognozu daha kötüdür. Bakteriyel adezyon bu enfeksiyonlarda çok sık olarak gözlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda gram pozitif bakterilerin ve özellikle bu tarz enfeksiyonların %71-84'ünden sorumlu olan S. aureus'un adezyon sağlayan özel salgıları ürettiği gösterilmiştir(6). Glikokaliks salgısı antibiyotik başarısını zayıflatır ve konağın bakteriyi öldürmek için geliştirdiği defans mekanizmalarını engeller(3). Bu enfeksiyonlar için kullanılan tedavi edici ajanlar ise sınırlıdır.

MRSA ile gelişen osteomyelit, yukarıda bahsedilen özellikler sebebiyle tedavisi oldukça zor olan bir enfeksiyondur. Tedavi süresi diğer bakteriyel enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında daha uzundur; ancak bu uzun soluklu antibiyotik tedavisi uygulanmasına rağmen sonuçlar çok yüz güldürücü değildir ve rekürrens oranları yüksektir. Hastalar, daha uzun süre hastanede yatmakta, çoğunlukla da IV antibiyotik tedavisi almakta, mortalite hızı enfekte olmayan hastalardakine oranla daha fazla olmakta ve hastaların sağlık maliyetleri de tüm bunlara paralel artmaktadır. Bu bağlamda İV tedavilerin yükünü hafifletecek diğer antibiyotik uygulama yöntemlerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir(117).

Bu tip enfeksiyonların tedavisi için elimizdeki seçenekler çok sınırlıdır. Antibiyotiklerin osteomyelitte etkinliği ile ilgili insan klinik çalışmaları yapmak; popülasyonda ve klinikte görülen çeşitlilik, çok çeşitli antibiyotik tedavilerinin kullanılması ve çok çeşitli patojenlerin bulunabilmesi sebebiyle oldukça zordur. Deneysel hayvan modelleri ile bu eksiklik giderilebilmektedir(118).

Deneysel osteomyelit modellerinde karşılaşılan bazı problemler; osteomyelit oluşturma başarısının düşük olması, mikroorganizmanın immün sistemle etkisizleştirilmesi durumu ve sklerozan ajanların (sulandırılmış liyofilize insan fibrini gibi) kullanılma durumudur(119). Akut MRSA sıçan osteomyelit modeli, iyi tasarlanmıştır ve bu nedenle antibiyotik etkinliklerinin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır(120).

Bazı sıçan osteomyelit modellerinde; enfeksiyon oluşturulmasının, sklerozan ajanlar kullanılarak veya komşu yabancı dokuların birbirine yapıştırılarak kolaylaştırılmaya çalışıldığı görülmüştür(120). Bu çalışmada uygulanan yöntemle osteomyelit oluşumunda patolojik süreçler dışında olan manipulasyonların tercih

edilmemesine bağlı olarak; insandaki osteomyelit süreci ile fazla benzerlik gösterebilmesi amaçlanmıştır. Bu manipulasyonlar kemik iliği sirkülasyonunu bozmakta, sonraki safhalarda hedef bölgeye antibiyotik ulaşımını engelleyebilmektedir. Buna bağlı olarak da antibiyotik tedavisinin uygunluğunun değerlendirilmesinde sorunlara neden olmaktadır(120). Bu çalışmada; kemik korteksin manüel açılmasından ve burr ile travmatize edilmesinden sonra MRSA enjeksiyonu ve implant uygulaması yapılmıştır. Ardından An ve arkadaşlarının radyolojik sınıflaması ile osteomyelitin tesbit edildiği ratlarla çalışmaya devam edilmesi ve tüm ratlardan alınan kültürlerde üremenin tesbit edilmesi de osteomyelit modelinin başarıyla gerçekleştirildiğini kanıtlar niteliktedir(114). Yine, benzer olarak; sklerozan ajanların kullanılmadığı diğer osteomyelit modellerinde de enfeksiyon oluşumu gösterilebilmiştir(115,121).

Klinik çalışmalar, cerrahi sahada biyomateryal varlığında, konak dokusunda hem erken hem de geç dönemde, enfeksiyona duyarlılığın arttığını göstermiştir(2). Benzer şekilde ölü kemik dokusunun ve travmatize olmuş yumuşak dokuların varlığında da konağın enfeksiyon duyarlılığı artar. İmplant edilen materyalin yüzeyinde oluşan biyofilm tabaka, direnç gelişimindeki en önemli faktördür(2). Çalışmamızda Neyisci ve ark. ile Orhan ve ark.'nın tercih ettiği yöntem kullanılarak tibia proksimalinde biyomateryal (kischner teli) bırakılarak osteomyelit oluşturulmuştur. Smeltzer ve arkadaşlarının çalışmasında biyomateryal kullanılmadan osteomyelit oluşturulmuştur(115,121).

Kronik osteomyelitin cerrahi debridmanı ile kemik ve yumuşak doku alanlarında boşluklar kalabilir ve bu bölgeler enfeksiyona zemin hazırlayabilir. Hem bu boşlukların geçici olarak doldurulması hem de bu boşluklardaki patojenlerin etkisiz hale getirilebilmesi amacıyla antibiyotik emdirilmiş akrilik boncuklar ve lokal antibiyotik salınımı yapan sistemler hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu boncuklarda en çok kullanılan antibiyotikler vankomisin, gentamisin, sefazolin, moksalaktam, sefotaksim, tobramisin ve tikarsilindir(81,122). Ayrıca antibiyotikler ölü boşluğa implante edilebilen bir pompa vasıtasıyla direkt olarak verilebilir. Bu yolla düşük sistemik ve çok yüksek lokal antibiyotik seviyelerine ulaşılabilir.

Perry ve arkadaşları 42 kronik osteomyelitli hastayı lokal antibiyotik salınımı yapan pompa sistemi uygulayarak takip etmişlerdir. Bu uygulama ile çok yüksek

lokal antibiyotik konsantrasyonları elde edilmiştir, 30 hastada enfeksiyon uzun süreli olarak baskı altında tutulmuştur ve hastaların hastanede yatış süreleri azaltılmıştır. Fakat uygulamanın komplikasyonu olarak kateter yolunda gelişen enfeksiyon gözlenmiştir(123)

Lokal antibiyotik tedavisi polimetilmetakrilat(PMMA), hidroksiapatit, hemihidrat kalsiyum sülfat gibi biyolojik olmayan maddeler ile de uygulanabilmektedir. PMMA'nın antibiyotik salınımı yavaş olsa da ve ekstraksiyon cerrahisi gerektirse de özellikle protez cerrahilerinde kullanılıyor olması nedeniyle lokal tedavilerin en sık kullanılan materyali olmuştur(124).

Giaveresi ve arkadaşlarının osteomyelit modeli oluşturulan tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada; gentamisin ve vankomisin içerikli PMMA + sistemik antibiyotik tedavisi, debridman ve sistemik antibiyotik uygulamasına göre başarılı bulunmuştur(125).

Hem PMMA antibiyotiğinin yavaş salınım özelliğini geliştirerek enfekte bölgedeki antibiyotik konsantrasyonun arttırmak, hem de ikincil cerrahi ekstraksiyon girişimlerini azaltmak için, biyolojik materyallerin geliştirilmesini amaçlayan araştırmalar yürütülmektedir. Tüzüner ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı deneysel bir çalışmada geliştirilen implantla ilişkili osteomyelitte teikoplanin ve kalsiyum sülfat yüklü PMMA uygulamasının sadece teikoplanin yüklü PMMA'a ya karşı daha başarılı olduğu gösterilmiştir(126). Orhan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada biyolojik materyal olarak kullanılan sitozan ve pektin moleküllerine siprofloksasin hidroklorid yüklenmiştir ve sistemik antibiyotik uygulaması ile karşılaştırıldığında başarılı bulunmuştur(127).

Lokal antibiyotik salınım sistemlerinin dezavantajları biyolojik olmayan materyallerin antibiyotik salınım süreleri bittiğinde, genellikle 4. haftada, ikinci bir cerrahiye gereksinim duyulmasıdır. Bu nedenle çalışmada sement tedavisi ratlara Neyisci ve arkadaşlarının da tercih ettiği gibi 30 gün uygulanmıştır ve bu sürecin sonucunda değerlendirme yapılmıştır. Orhan ve arkadaşlarının im tedavi süresi de 30 gündür. Shiels ve arkadaşlarının tedavi süresi 14 gündür. Schaad ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi süresi 7 gündür (115,121,128,129).

Özellikle implant ilişkili osteomyelitin tedavisinde sistemik antibiyotik uygulamasının başarısızlığının en önemli nedeni, sistemik yeterli konsantrasyonlara

ulaşsa da implant çevresi dokuya, enfekte dokuya ve biyofilm tabakasına antibiyotiklerin yeterli konsantrasyonlarda ulaşmamasıdır. Uzun süre yüksek dozda uygulanan sistemik antibiyotiklerin bu sebeple bir takım komplikasyonları görülebilmektedir. Bu yöntemlerdeki amaç sistemik konsantrasyonları çok arttırmadan lokal antibiyotik konsantrasyonunu etkin seviyeye taşıyabilmektir. Bu amaç doğrultusunda bu çalışmada Shanchez ve arkadaşlarının, Shiels ve arkadaşlarının, Schaad ve arkadaşlarının da tercih ettiği gibi antibiyotik yüklemesi yapılan PMMA kullanıldı ve sement tedavisi dışında ratlara antibiyotik yüklemesi yapılmadı(130,128,129).

Tüm stafilokokkal suşlara karşı potent etkinliği olan ve geniş çaplı osteomyelit çalışması olan tek ilaç grubu, glikopeptidlerdir(131). Bu çalışmada, Avrupa'da uygun ve güvenilir IV uygulama ve etkinliği nedeniyle standart olarak kullanılan glikopeptid antibiyotik olan teikoplanin kullanılmıştır. 56 adet osteomyelit hastasının incelendiği bir klinik çalışmada debridman veya implant çıkarımı sonrası günlük tek doz ve haftalık 3 doz olarak 2 farklı dozda teikoplanin tedavisi uygulanmıştır. İmplantlı ve implantsız osteomyelitli hastalarda teikoplanin cerrahi işlemle kombine edildiğinde yüksek etkinliğinin olduğu tesbit edilmiştir. Teikoplanin tedavisinin etkinliği, enfekte implantın özellikle ekstraksiyonundan sonra daha fazla artmıştır. Çalışmada kullanılan iki farklı doz arasında anlamlı bir fark gözlemlenememiştir. Bu çalışmada hastaların ayaktan tedavi edilmesi maliyet bakımından avantaj yaratmıştır(132). Ancak; ne yazık ki glikopeptidlere karşı gelişen geniş çaplı direnç, gram pozitif bakterilerin tedavisinde karşımıza çıkan büyük bir problemdir. Bundan dolayı, başka antibiyotiklerin kullanılması, bu tip çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmaların tedavisinde çok önemlidir(118). Gram pozitif etkinlik gösteren birçok antibiyotik vardır: Daptomisin, linezolid, rifampisin, rifaksimisin ve fusidik asit bunlardan bazılarıdır.

Teikoplaninin kimyasal yapısının vankomisine genel olarak benzemesine rağmen teikoplaninin en önemli özelliği yapısındaki yağ asidi nedeniyle vankomisine göre daha lipofilik olmasıdır(12). Ayrıca fenolik gruplar ile karboksil ve amino uçlarının oluşturduğu asit yükleriyle, fizyolojik pH'da çözünmesi sağlanır. Antibakteriyel spektrumu da vankomisine benzeyen bu antibiyotik, gram pozitif bakterilere karşı da oldukça etkindir. Pnömonokok, enterokok dışı streptokoklar,

metisilin dirençli türler de dahil stafilokok türleri, clostridium türleri, corynebacterium jeikeium, propionibakterium aknes türlerine bakterisidal etkinliği vardır. Bu bakteriler sıklıkla 0.025 ile 3,1 mg/L teikoplanin konsantrasyonlarında inhibe olurlar(90).

Vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid antibiyotiklere karşı dirençli etkenlerin saptanmasıyla bu antibiyotiklere alternatif olarak kullanılacak yeni jenerasyon antibiyotiklerin etkilerinin karşılaştırmasına da başlanmıştır. Sentetik bir oksazolidon türevi olan linezolidin, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisiden üstün olduğu görülmüştür(133).

Oksazolidon grubu antibiyotik olan linezolidin kullanıldığı klinik bir çalışmada, MRSA etkenli kas iskelet sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde linezolidin etkinliği araştırılmıştır. 14 hastaya, 1999 ve 2005 yılları arasında uygun cerrahi tedavi sonrası linezolid tedavisi verilmiş ve hastalar takip altına alınmıştır. Radikal cerrahi ile kombine uygulanan linezolid tedavisinin başarılı olduğu bildirilmiştir. Linezolidin hem parenteral hem de oral uygulanımı ile özellikle teikoplanin dirençli mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlarda ve teikoplanine karşı reaksiyon gelişen hastalarda teikoplanine alternatif olabileceği belirtilmiştir(134).

Li-Yan-Yin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MRSA osteomyelitli tavşan modellerinde vankomisin ve tigesiklinin tek başlarına ve rifampisin ile kombine edilerek kullanımlarının etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada tigesiklin rifampisin kombinasyonu daha etkili bulunmuştur, ayrıca çalışmada her ne kadar enterokolite yol açsa da tigesiklinin vankomisinden daha etkili olduğu bulunmuştur(135).

Henry ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rifampinin, siprofloksasinin ve vankomisinin tek başlarına etkinlikleri ile rifampin kombinasyonunun ratlardaki kronik osteomyelit modellerinde tedavi etkinlikleri araştırılmıştır(136). Rifampin dışı tek antibiyotik tedavilerinin tek başına etkili olmadığı, siprofloksasin rifampin kombinasyonunun en etkili tedavi olduğu, rifampin ve vankomisin kombinasyonunun tek rifampin tedavisinden anlamlı farklılığının olmadığı sonucuna varılmıştır.

Dworkin ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada siprofloksasin, perfloksasin ve vankomisin rifampin ile kombinasyonlarının sadece rifampinden üstün olduğu bulunmuştur(137).

Rifampin molekülüne bir piridoimidazol halkasının eklenmesi ile oluşan rifaksimin, suda büyük ölçüde çözünmeyen, zayıf şekilde emilen (< %0,4) bir antibiyotiktir(92). Rifaksimin, Gram-pozitif ve Gram-negatif, aerobik ve anaerobik floraya karşı in vitro geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. E.coli ve diğer koliformların test suşlarının %90'ı için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC90) değeri 16 - 32 µg/ml kadardır(98). Rifaksimin gram pozitif bakterilere karşı 0.01 - 0.5 µg/mL aralığında değişen daha düşük bir MİK değerine sahiptir, metisiline dirençli Staphylococcus aureus için MİK90, 8-16 µg / ml ve enterokoklar için MİK90, 8-16 gg / ml kadardır. İlaç ayrıca 0.25 ila 128 ug / mL'lik dozlarda bir MIC90 ile anaeroblara, gardnerella vaginalis, mobilincus türleri, Cryptosporidium parvum ve Blastocystis hominis'e karşı da aktiftir(101).

Yukarıda bahsedilen özellikler ışığında rifaksimin teikoplanın gibi düşük emilim oranına sahip olmasına rağmen fizyolojik Ph'da çözünürlüğü azdır, bu özelliğinin lokal uygulamasının sistemik yan etkileri minimize edeceği düşünülmüştür. Bunun yanında rifaksiminin bu sebeple kemik doku dağılımının az olması etkili olduğu bölgeyi sınırlamaktadır. Ayrıca rifamisin türevleri bakteriyel patojeniteyi, subterapötik konsantrasyonlarda bağlanmayı ve doku toksisitesini olumsuz etkileyebilmektedir(93).

Bu çalışmada, Neyisci ve arkadaşlarının da kullandığı gibi, 100'er mikrolitre (0.5 McFarland (1×10^8 cfu/ml) bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonu) Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (ATCC 43300) suşu kullanılarak enfeksiyon odağı yaratılmıştır. Orhan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 0,2 ml (1×10^7 cfu/ml), Schald ve arkadaşları 10^2 , 10^3 , 10^4 cfu/ml, Sanchez ve arkadaşları $1,5 \times 10^8$ cfu/ml bulanıklığında hazırlanan Mrsa suşu kullanmışlardır(115, 121,129,130).

Bu çalışmada osteomyelit oluşumu için 30 gün beklenmiştir. Bu süre Orhan ve arkadaşlarının çalışmasında ve Schaad ve arkadaşlarının çalışmasında 3 haftadır(121,129)

Çalışmadaki tedavi sonrası klinik skorlamada anlamlı bir farklılık bulunmaması, tüm ratlara cerrahi debritleme tedavisinin uygulanmış olmasına bağlanılabilir. Çalışmanın histopatolojik skorlamasında antibiyotik tedavisi uygulanan grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark görülmesi antibiyotik tedavilerinin başarısını göstermektedir. Ancak tedavi önce ve sonrası kültür sayıları karşılaştırıldığında, her ne kadar grup 4'ün p değeri yüksek bulunsun da grup 1 ve grup 4'ün sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması rifaksimin tedavisinin etkinliğinin sorgulanmaktadır.

Shiels ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada rifampinin lokal olarak PMMA içinde osteomyelit tedavisinde uygulanmasının lokal bakteri yükünü azalttığı ve dirençli enfeksiyonlarda kullanılabileceği gösterilmiştir(128).

Yapı olarak rifampine benzemesi nedeniyle lokal osteomyelit tedavisinde etkin olabileceği düşünülen rifaksimin ile yapılan bu çalışmada, rifaksiminin rifampin kadar osteomyelit tedavisinde etkinliği gösterilememiştir.

Bu çalışmanın eksik yönleri: Çalışmanın örneklem büyüklüğü göreceli olarak yeterli görülmeyebilir. Bu durumu, yerel etik kurul komitesinin uygun gördüğü hayvan adedinin maksimum bu kadar oluşuyla açıklayabiliriz. Ayrıca çalışmada, mevcut şartların yetersiz olması nedeniyle uygulanamayan, enfeksiyon için kan tahlillerinin görülmesi protokolü deneyin bir eksikliği olarak görülebilir. Buna rağmen deneysel prosedür gereği osteomyelit modelinin efektif bir şekilde oluşturulabildiğini desteklemek amacıyla tüm ratlardan radyolojik görüntüleme işlemi ve kültür sonuçları ile osteomyelit değerlendirilmesi yapılmıştır. Ayrıca; kan tahlilinin kullanılmadığı başka deneysel osteomyelit modelleri de mevcuttur(121,115,128).

6. SONUÇ

Osteomyelit tedavisinde lokal olarak uygulanan birçok antibiyotik bulunmaktadır. Geniş etki spektrumu olması ve sistemik dolaşıma katılmaması nedeniyle seçilen rifaksiminin yeteri kadar osteomyelite karşı etkinliği gösterilememiştir. İleride yapılacak enfeksiyon belirteçlerinin de çalışıldığı daha kapsamlı, karşılaştırmalı bir takım çalışmalar ile rifaksiminin etkinliğinin ortaya konmasının gerekli olduğu düşüncesindeyiz.



7. KAYNAKLAR

- 1-** Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue; The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg[Am]* 1985;67-A:264-73.
- 2-** Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infection from biomaterials and implants: A race for the surface. *Med Prog Technol.* 1998;14:205-24
- 3-** Leblebicioglu H, Sanic A, Gunaydin M, Sencan I, Dabak N, Nas Y. In-vitro release of vancomycin and netilmisin from bone cement. *Clin Microbiol Infect* 1996;1(3): 211-212.
- 4-** Evans R.P., Nelson C.L., Lange T.A.; Pathophysiology of Osteomyelitis. In McCollister Evarts M.(Ed) *Surgery of the Musculoskeletal system* 2nd ed; Vol. 5: 4301-4312. Churchill Livingstone , New York,1990)
- 5-** Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis: The past decade. *N. Eng. J. Med.* 1980;7:360-70.
- 6-** Veyries ML, Faurisson F, Joly-Guillou ML, Rouveix B Control of staphylococcal adhesion to polymethylmethacrylate and enhancement of susceptibility to antibiotics by poloxamer 407. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1093-1096.
- 7-** Baselga R, Albizu I, De La Cruz M, Del Cacho E, Barberan M, Amorena B: Phase variation of slime production in *Staphylococcus aureus*: implications in colonization and virulence. *Infect Immun* 1993,61(11):4857-4862
- 8-** Gracia E, Lacleriga A, Monzon M, Levia J, Oteiza C, Amorena B: Application of a rat osteomyelitis model to compare in vivo and in vitro the antibiotic efficacy against bacteria with high capacity to form biofilms. *J Surg Res* 1998, 79(2): 146-153
- 9-** Waldvogel FA. Osteomyelitis. In: Gorbach SL, B. Nartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Disease*. Philadelphia: Saunders,1988.
- 10-** Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus Aureus* Working Group. *New England Journal of Medicine* 1999;340,493-501.
- 11-** Johnson AP, Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial Arsenal. *Lancet* 1999;354, 2012-3.
- 12-** Glew R. Vancomycin. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Disease*. Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1992;231.
- 13-** Fekety R Vancomycin and teicoplanin Mandell In: GL, Bennet JE, Dolin R 4th. ed, editors. *Principles and Practice of Infectious Disease*. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995;346.
- 14-** Lazzarini L, Novelli A, Marzano N, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin an total knee arthroplasty: A tissue penetration study. *J. Arthroplasty.* 2003;18:342-346.
- 15-** Drago L, De vecchi E, Fassina MC, et al. Serum and bone concentrations of teicoplanin and vancomycin: Study in an animal model. *Drugs Exp. Clin Res.* 1998;24:185-190
- 16-** Van niekerk jp de v. Hand infections : management and Results based on a new classification. *South africa med j* 1966 ; 40 : 316-319.
- 17-** Wittke rr (1990) teicoplanin in the treatment of infections of bones and joints. In: grüneberg rn (ed). *Teicoplanin: further european experience*. Roy soc med int Congr symp series 156:37-47.
- 18-** Wenisch c, parschalk b, hasenhundl m, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of clostridium difficile-associated diarrhoea. *Clin infect dis* 1996; 22: 813-8.

- 19- Lenders h, walliser d, schumann k. Teicoplanin-spiegel in tonsillen-, schleimhaut-, knorpel- und knorpelgewebe. Fortschr antimikrob antineoplast chemother 1991; 10-2: 119-21.
- 20- Wilson apr. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. Int j antimicrob agents 1998; 10: 143-52
- 21- Marchi e, montecci l. New imidazoryfamycin derivatives with antibacterial utility, us patent , 1983, vol. 3 (pg. 341-785)
- 22- Gobernado m, ponce j. Rifaximina, rev esp quimioter , 2004, vol. 17 (pg. 141-53)
- 23- Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bone. J Bone Joint Surg Am 2004;86;2305-18.
- 24- Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, s: 1332-7
- 25- Warner Jr. WC. Osteomyelitis. In: Campbell's Operative Orthopaedics. (Ed) Canale, ST, St. Louis, Mosby; 1998. p. 563-78.
- 26- Moodie RL. An introduction to the ancient evidences of disease. Illinois: University of Illinois Press, 1923; Plate XV.
- 27- Bölükbaşı S.: Osteomyelit .Artroplasti Artroskopik Cerrahi. 1992 (5:39,)
- 28- Bromfield W. Chirurgical observations and cases. In: Cadall T., London: Vol II, 1773;19-24.
- 29- Smith N. Medical and surgical memoirs. William A. Francis WA. Baltimore, 1831; 97.
- 30- Ogston A. Report upon micro-organisms in surgical diseases. Br Med J 1881;1:369-75.
- 31- Chain E, Florey HW, Gardner AD, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. The Lancet 1940;2:226-8.
- 32- Dennison WM. Haematogenous osteitis in children. J Bone Joint Surg [Br] 1948; 39- B:110-23
- 33- Wilkinson FR. Acute haematogenous osteomyelitis. J Bone Joint Surg [Br] 1951;33-B:6-7.
- 34- Nade S. Acute haematogenous osteomyelitis in infancy and childhood. J Bone Joint Surg [Br] 1983;65-B:109-19.
- 35- Trueta J. The three types of acute haematogenous osteomyelitis: a clinical and vascular study. J Bone Joint Surg [Br] 1959;41-B:671-80.
- 36- Gilmour WN. Acute haematogenous osteomyelitis. J Bone Joint Surg [Br] 1962;44-B:841-53.
- 37- Harris NH, Kirkaldy-Willis WH. Primary subacute pyogenic osteomyelitis. J Bone Joint Surg [Br] 1965; 47-B:526-32.
- 38- De Oliveira JC. Bone grafts and chronic osteomyelitis. J Bone Joint Surg [Br] 1971;53-B:672-83.
- 39- Hashmi MA, Norman P, Saleh M. The management of chronic osteomyelitis using the Lautenbach method. J Bone Joint Surg [Br] 2004;86-B:269-75.
- 40- Simpson AH, Deakin M, Latham JM. Chronic osteomyelitis: The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival. J Bone Joint Surg [Br] 2001;83-B:403-7.
- 41- Gillespie WJ. Haematogenous osteomyelitis. In: D'ambrosia RD, Marier RL, editors. Orthopaedic Infections. New Jersey:1989:1.
- 42- Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. Orthopaedics 1984;7:1557.

- 43-** Gillespie WK. The epidemiology of acute haematogenous osteomyelitis of childhood. *Inter J Epidemiol* 1985; 14: 600.
- 44-** Kasımoğlu Ö, Dağoğlu T. Kronik osteomyelit vakalarından izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere hassasiyetleri. *İst. Tıp Fak. Mecm.* 1975;38:48.
- 45-** Mader JT, Calhoun J. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone Inc, 2000;1182.
- 46-** Brooks GF, Pons VG. Osteomyelitis. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: J.B Lippincott Company, 1994;1390.
- 47-** Brause DB. Infections with prostheses in bones and joints. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1332-7."
- 48-** Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364:369-79.
- 49-** Cengiz AT, Ustaçelebi Ş. Staphylococcus. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı*, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; 339- 346.
- 50-** Waldvogel FA Staphylococcus aureus (including staphylococcal toxic shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 2072–83.
- 51-** Boyce JM et al. Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. *Infection Control and Epidemiology* 1994;15(2): 105-115.
- 52-** Wenzel RP, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines. *American Journal of Infection Control* 1998; 26(2):102-110.
- 53-** Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B: Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun* 1996, 64(7):2371-80.
- 54-** Riancho JA, Salas E, Zarrabeita MT, Olmos JM, Amado JA, Fernandez-Luna JL, Gonzales-Macaias J: Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res* 1995, 10(3):439-46
- 55-** Franchi-Miller C, Saffar JL: The 5-lipoxygenase inhibitor BWA4C impairs osteoclastic resorption in a synchronized model of bone remodeling. *Bone* 1995,17(2):185-91.
- 56-** Dabov GD. Osteomyelitis. In: Canale ST, editor. *Campbell's operative orthopaedics*. 10th ed. Philadelphia: Mosby; 2002. p. 661-84. Çeviri editörü: Akgün I. Ankara: Hayat Tıp Kitapçılık; 2007.s. 661-84"
- 57-** Marietta Vazquez. Osteomyelitis in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2002, 14:112–15."
- 58-** Emslie KR, Fener LM, Nade SML. Acute haematogenous osteomyelitis. II. The effect of a metaphyseal abscess on the surrounding blood supply. *J Pathol* 1984; 142:129.
- 59-** Norden CW: Lessons learned from animal models of osteomyelitis. *Rev Infect Dis* 1988, 10(1):103-10.).
- 60-** Gibson WK, Bartosh R, Timperlake R. Acute hematogenous epiphyseal osteomyelitis. *Orthopedics* 1989;14:705.
- 61-** Longjohn DB, Zions LE, Stott NS. Acute hematogenous osteomyelitis of the epiphysis. *Clin Orthop* 1995; 316:227.

- 62-** Browner BD. Chronic osteomyelitis In: Browne BD, Levine AM, Jupiter JJ, Trafton PG, Krettek C, editors. Skeletal trauma basic science, management, and reconstruction. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009 p.589-614.
- 63-** Gledhill RB. Subacute osteomyelitis in children. Clin Orthop 1973; 96:57.
- 64-** Jones NS, Anderson DJ, Stiles PJ. Osteomyelitis in a general hospital: a five year study showing an increase in subacute osteomyelitis, J Bone Joint Surg 1987; 9B:779.
- 65-** Campbell's Operative Orthopaedics Editör: S. Terry Canale 11. Türkçe baskı çeviri editörü: Mustafa Başbozkurt 2011 cilt: 1 s (695-716)
- 66-** Green NE, Beauchamp RD, Griffin PP. Primary subacute epiphyseal osteomyelitis. J Bone Joint Surg 1981; 63A:107.
- 67-** Roberts JM, Drummond DS, Breed AL, Chesney J. Subacute hematogenous osteomyelitis in children: a retrospective study. J Pediatr Orthop 1982; 2:249.
- 68-** Cierny G. Classification and treatment of adult osteomyelitis. In: Evarts GM editor. Surgery of the Musculoskeletal System. New York: Churchill Livingstone Inc, 1990;4337.
- 69-** Cierny G III, Mader JT. Approach to adult osteomyelitis. Orthop Rev 1987;16:259.
- 70-** Cierny G III, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis: an overview. In D'Abrosia RD, Marier RL, editors. Orthopaedic infections. Thorofare NJ, SLACK 1989;1.
- 71-** Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, et al. The accuracy of diagnostic imaging from the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. J Bone Joint Surg [Am] 2005; 87:2464-71.
- 72-** Pineda C, Vargas A, Rodriguez AV. Imaging of osteomyelitis: Current concepts. Infect Dis Clin North Am 2006;20:789-825.
- 73-** Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med 1997;336:999-1007
- 74-** Walenkamp GH. Chronic osteomyelitis. Acta Orthop Scand 1997;68:497-506.
- 75-** Böhne KH, Bohndorf K. Imaging of posttraumatic osteomyelitis. Semin Musculoskelet Radiol 2004;8:199-204
- 76-** Mader JT, Shirtliff ME, Bergquist SC, Calhoun JH. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 1999;360:47-65.
- 77-** Mader JT, Shirtliff ME, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. Clin Infect Dis 1997;25:1303-9.
- 78-** Tice AD. Outpatients parenteral antimicrobial therapy for osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 1998;12:963-77.
- 79-** Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty. Past, present and future. J Bone Joint Surg Am 1995;77:1576-88.
- 80-** Wang J, Li F, Calhoun JH, Mader JT. The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculoskeletal disorders. J Postgrad Med 2002; 48:226-31
- 81-** Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 2003;414:7-24.
- 82-** Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, et al. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. J Bone Joint Surg [Br] 1999;81:1046-50.
- 83-** Tetsworth K, Cierny G 3rd. Osteomyelitis debridement techniques. Clin Orthop Relat Res 1999;360:87-96.
- 84-** Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? Postgrad Med J. 2000;76:479-83."

- 85-** Kapukaya A, Arslan H, Necmioğlu S, Uluç D, Yıldırım K. Kronik kalkaneal osteomyelitin parsiyel rezeksiyonla tedavisi. *Acta Orthop Trauma Turc.*1997;31:212.
- 86-** Calhoun JH, Henry SL, Anger DM, Cobos JA, Mader JT. The treatment of infected nonunions with gentamicin polymethylmethacrylate antibiotic beads. *Clin Orthop Relat Res* 1993;295:23-7.
- 87-** Sağlık Y, Arikan M, Altay M, Yıldız Y. Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomyelitis. *Int Orthop* 2001;25:389-91.
- 88-** Trautmann M, Wiedeck H, Ruhnke M, Orthinger M, Marre R. Teicoplanin: 10 years of clinical experience. *Infection.* 1994;22: 430.
- 89-** Nicoleta J, Economou, Isaac J, Zentner, Edwin Lazo, Structure Of The Complex Between Teicoplanin And A Bacterial Cell-Wall Peptide: Use Of A Carrier-Protein Approach, *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*
- 90-** Greenwood D. Microbiological properties of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother.* 1988;21 (Suppl A): 1.
- 91-** E. Weis, B. Jansen, Teicoplanin-loaded PMMA beads for the treatment of soft tissue and osseous infections, *The Journal OF Hospital Infection* August 1994Volume 27, Issue 4, Pages 322–324
- 92-** Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14: 51-56 [PMID: 7836025]
- 93-** Jiang Z-D, Ke S, Shao R, Li C, DuPont H. Rifaximin alteration of microbial virulence of enterotoxogenic *Escherichia coli* [abstract PO03.14], Program volume I of the 9th Conference of the International Society of Travel Medicine (Lisbon, Portugal) , 2005International Society of Travel Medicinepg. 123]
- 94-** Rizzello F, Rionchetti P, Venturi A, et al. Rifaximin systemic absorption in patients with ulcerative colitis, *Eur J Clin Pharmacol* , 1998, vol. 54 (pg. 91-3)
- 95-** Trapnell CB, Connolly M, Pentikis H, Forbes WP, Bettenhausen DK. Absence of effect of oral rifaximin on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol/norgestimate in healthy females. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 222-228 [PMID: 17284510 DOI: 10.1345/aph.1H395]
- 96-** Xifaxan (rifaximin) tablets [prescribing information]. Palo Alto, CA: Salix Pharmaceuticals, 2004.
- 97-** Berlo JA, Debruyne HJ, Gortz JP. A prospective study in healthy volunteers of the topical absorption of a 5% of rifaximin cream, *Drugs Exp Clin Res* , 1994, vol. 20 (pg. 205-8)
- 98-** Gomi H, Jiang ZD, Adachi JA, et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:212-16
- 99-** Sierra JM, Ruiz J, Navia MM, et al. In vitro activity of rifaximin against enteropathogens producing traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:643-4
- 100-** Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, Riopel L, DuPont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration, *Antimicrob Agents Chemother* , 2000, vol. 44 (pg. 2205-6)
- 101-** Amenta M, Dalle-Nogare ER, Colombo C, et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: Effect of rifaximin in *Cryptosporidium parvum* and *Blastocystis hominis* infection, *J Chemother* , 1999, vol. 11 (pg. 391-5)

- 102-** DuPont HL, Jiang ZD. Influence of rifaximin treatment on susceptibility of intestinal gram-negative flora and enterococci, *Clin Microbiol Infect* , 2004, vol. 10 (pg. 1009-11)
- 103-** Gristina AG. Biomaterials centered infection. Microbial adhesion versus tissueintegration. *Science* 1987; 237:1588-95.
- 104-** Albrektsson T, *Ibid.* 1985; 1, 53
- 105-** Christensen GD, Simpson WA, Beachey EH. In: Savage DC, Fletcher MM, editors. *Bacterial Adhesion: Mechanisms and Physiological Significance*. Newyork: Plenum, 1985;279- 305.
- 106-** Gristina AG, Costerton JW, Leake E, Kolkin J, Jon and Wright MJ. Bacteria and theirrelationship to biomaterials. *Orthop Trans* 1981;5:332.
- 107-** Stinchfield FE, Bigliani LU, Neu HC, Goss TP, Foster CR. Late hematogenous infectionof total joint replacement. *J Bone and Joint Surg.* 1980;62-A:1345-1350.
- 108-** Bandyk DF, Berni GA, Theile BL, Townw JB. Aorto-femoral greft infection due to Staf. *Epidermitis.* *Arch. Surg.* 1984;119:102-108.
- 109-** Gristina AG, Oga M, Webb LX, Hobgood CD. *Science* 1985;228, 990
- 110-** Knoth H, Larrick RB. Distraction fusion of the lumbar spine. *Ohio State Med.* 1964;12:1140-1142.
- 111-** Baier RE, Meyer AE, Natiella JR, Natiella RR, Carter JM, J. *Biomed. Mater. Res.*1984;18:337.
- 112-** Albrektsson T, Arnebrandt T, Larsson K, Nylander T, Sennerby L. In: Williams DF, editor. *Transactions of the 5th european conference on biomaterials*. Amsterdam: Elsevier, 1985;151-152.
- 113-** Norden CW.. Experimental osteomyelitis. I. A description of the model. *Journal of Infectious Diseases* 1970;122:410-418.
- 114-** An YH, Friedman RJ. Animal models of orthopedic implant infection. *J Invest Surg* 1998;11(2):139-146.
- 115-** Neyisci C. , Erdem Y. , Bilekli A. B. Treatment of implant-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis with vancomycin-loaded VK100 silicone cement: An experimental study in rats. *Journal of Orthopaedic Surgery* 26(1) 1–10a The Author(s) 2018
- 116-** Smeltzer MS, Thomas JR, Hickmon SG, et al. Characterization of a rabbit model of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res* 1997; 15(3): 414–421.
- 117-** Davis JS. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J* 2005;35(suppl 2):79-96.
- 118-** Sakoulas G, Moellering RC. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis* 2008;46:360-367.
- 119-** N. Spagnolo, F. Greco, A. Rossi, Chronic Staphylococcal Osteomyelitis: A New Experimental Rat Model, *Infection And Immunity*, Dec. 1993, P. 5225-5230
- 120-** Krinke GJ. *The Handbook of Experimental Animals: The Laboratory Rat*, pp.523-569, San Diego, California, 2000.
- 121-** Z. Orhan, E. Değirmenci, B. Oktas, O. Karaduman Experimental Evaluation Of Tigecycline And Teikoplanın In The Treatment Of Implant Related Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* (Mrsa) Osteomyelitis *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2014; Vol. 5(10): 4566-4573.
- 122-** Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am J Surg* 2004;188:57-66.

- 123-** Perry CR, Pearson RL. Local antibiotic delivery in the treatment of bone and joint infections. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991 Feb;263:215-26.
- 124-** Majid SA, Lindberg LT, Gunterberg B, Siddiki MS. Gentamicin-PMMA beads in the treatment of chronic osteomyelitis. *Acta Orthop Scand.* 1985;56(3):265-268
- 125-** Giavaresi G, Borsari V, Fini M, Giardino R, Sambri V, Gaibani P, Soffiatti R. Preliminary investigations on a new gentamicin and vancomycin-coated PMMA nail for the treatment of bone and intramedullary infections: An experimental study in the rabbit. *J Orthop Res*, 26 (2008), pp. 785-792
- 126-** Tuzuner T, Sencan I, Ozdemir D, Alper M, Duman S, Yavuz T, Yıldırım M. In Vivo evaluation of teicoplanin- and calcium sulfate-loaded PMMA bone cement in preventing implant-related osteomyelitis in rats. *Journal of Chemotherapy* 2006 Vol. 18 - n. 6 (91)
- 127-** Z. Orhan, E. Cevher, L. Mülazimoğlu, D. Gürcan, M. Alper, A. Araman, Y. Özsoy The preparation of ciprofloxacin hydrochloride-loaded chitosan and pectin microspheres. *J Bone Joint Surg [Br]* 2006;88-B:270-5.
- 128-** Stefanie M. Shiels, David J. Tennent, Kevin S. Akers, Joseph C. Wenke Determining potential of PMMA as a depot for rifampin to treat recalcitrant orthopaedic infections *Injury, Int. J. Care Injured* 48 (2017) 2095–2100
- 129-** Heinz J. Schaad, T Christian Chuard, T Pierre Vaudaux, Francis A. Waldvogel Teicoplanin Alone or Combined with Rifampin Compared with Vancomycin for Prophylaxis and Treatment of Experimental Foreign Body Infection by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Aug. 1994, P. 1703-1710
- 130-** Carlos J. Sanchez Jr Phd, Stefanie M. Shiels Phd, David J. Tennent MD, Sharanda K. Hardy BS Rifamycin Derivatives Are Effective Against Staphylococcal Biofilms In Vitro And Elutable From PMMA *Clin Orthop Relat Res* (2015) 473:2874–2884
- 131-** Murray BE, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin). In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. New York: Churchill Livingstone 2010:449-468.
- 132-** Pensotti C, Nacinovich F, Vidiella G, Carbone E, Martin M, Medicina, Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections due to methicillin resistant staphylococci (Experience in adult patients). *Medicina (B Aires)*. 2002;62 Spp 2: 40-7
- 133-** Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789–97.
- 134-** Jahoda D, Nvc O, Pokorny D, Landor I, Sonsa A. Linezolid in the treatment of antibiotic-resistant gram-positive infections of the musculoskeletal system. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2006 Oct;73(5): 329-33.
- 135-** Yan Yin L, Lazzarini L, Li F, Melinda Stevens C, Jason H. Calhoun Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus experimental osteomyelitis in a rabbit model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:995–1002.

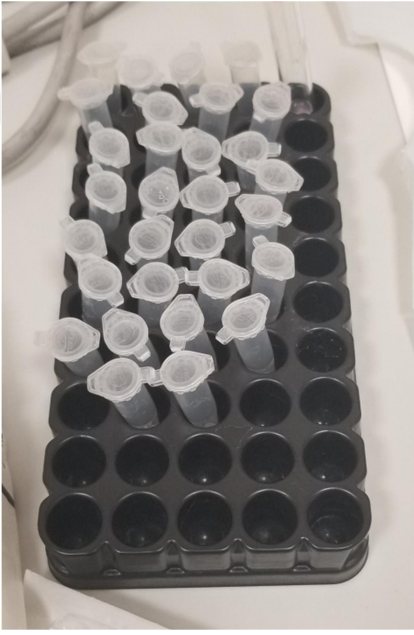
136- Henry, N. S., M. Rouse, A. Whitesell, M. McConnell, and W. R. Wilson. Treatment of methicillin resistant *S. aureus* experimental osteomyelitis with ciprofloxacin or vancomycin alone or in combination with rifampin. *Am. J. Med.* 1987;82 (Suppl.4A):73-75

137- Dworkin R, Modin G, Kunz S, Rich R, Zak O, Sande M. Comparative efficacies of ciprofloxacin, pefloxacin, and vancomycin in combination with rifampin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 Jun;34(6):1014-6.



8. EKLER

Ek 1. Kischner ile birlikte hazırlanmış mrsa suşları



Ek 2. Çalışmanın yapıldığı ratların yetiştirildiği ortam (Deney Hayvanları Uygulama Ve Araştırma Merkezi).



Ek 3. Rifaksimim analiz sertifikası



CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product: RIFAXIMIN		Batch: RIFA-051702
		Amount: 150.01 Kg
Conforms to: Eur. Ph. 8.0 Ed		Manufacturing Date: February, 2017
Code: 1300		Retest Date: February, 2019
TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
APPEARANCE	Red-orange, crystalline, hygroscopic powder.	Red-orange, crystalline, hygroscopic powder.
SOLUBILITY	Practically insoluble in water, soluble in acetone and methanol.	Practically insoluble in water, soluble in acetone and methanol.
IDENTIFICATION A) I.R.	The spectrum obtained with the substance to be examined correspond with the spectrum obtained with the reference substance.	The spectrum obtained with the substance to be examined correspond with the spectrum obtained with the reference substance.
B) H.P.L.C.	The retention time for the sample of Rifaximin peak corresponds to the retention time of the standard.	The retention time for the sample of Rifaximin peak corresponds to the retention time of the standard.
HEAVY METALS	Maximum 20 ppm	< 20 ppm
WATER	Maximum 4.5%	1.0%
SULPHATED ASH	Maximum 0.1%	< 0.1%
RELATED SUBSTANCES		
- SUM OF IMPURITIES D.H.I	Not more than 3.5%	0.2%
- UNSPECIFIED IMPURITIES	Not more than 0.10%	0.05%
- TOTAL	Not more than 1.0%	0.3%
APPROVED: April, 2017	Stabilized on anhydrous basis	
 Marco Antonio Romero Salazar Quality Control Manager	 Carmen Garcia Floriano Health Officer	

GMA-This batch is approved and meets the established specifications.

12




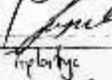
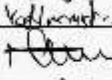
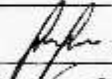
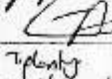
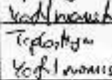
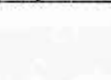
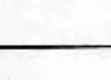

Interquim S.A. de C.V.
Office / Negocios Office
Av. Anillo Industrial No.22
Paseo Parque Industrial Cuernavaca
54730 Cuernavaca, Edo. de Mexico, Mexico
Tel: +52 (56) 5522 0010 Fax: +52 (56) 552 2271

Plant / Factory
Cuernavaca Mexico No. 76
Paseo Parque Industrial Cuernavaca
54730 Cuernavaca, Edo. de Mexico, Mexico
Tel: +52 (56) 5522 0010 Fax: +52 (56) 552 2271

Ek 4. Etik kurul kararı

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL BAŞVURU KARARI

Doç. Dr. Yalçın TURHAN tarafından kurulumuza sunulan "Osteomyelit Uygulanan Rat Modelinde Rifaksiminli Spacer Uygulamasının Telkoplaninli Ve Antibiyotiksiz Spacer Uygulaması ile Etkinlik Yönünden Karşılaştırılması." isimli araştırma başvuru projesi etik yönden değerlendirilmiş olup; yönergemiz ilkelerine göre proje etiği açısından "UYGUN OLDUĞUNA" oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Toplantı Tarihi: 29/03/2018	Karar No: 2018/3/2	
UNVAN, ADI, SOYADI, GÖREVİ	KARAR	İMZA
Doç. Dr. Ertuğrul Kaya, Başkan	UYGUNDIR.	
Yrd. Doç. Dr. Murat Kabaklıoğlu Başkan Vekili	UYGUNDIR.	
Vet. Hek. Merve Alpay Veteriner Hekim	UYGUNDIR.	
Prof. Dr. Şerif Demir, Üye	UYGUNDIR.	
Doç. Dr. Şengül Cangür Üye	UYGUNDIR.	
Yrd. Doç. Dr. Akif Keten Üye	İZİNCİ	
Yrd. Doç. Dr. Meral Kekeçoğlu Üye	UYGUNDIR.	
Yrd. Doç. Dr. Pınar Göç Rasgele Üye	UYGUNDIR.	
Yrd. Doç. Dr. Emel Çalışkan Üye	UYGUNDIR.	
Selim Aksoy Üye	İZİNCİ	
Hayrullah Altay Üye	İZİNCİ	

Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu
Düzce Üniversitesi, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Konuralp Yerleşkesi, Merkez, 81620, Düzce.
0380 5421416 – Dahili: 4171 Faks: 0380 5421302

