



T.C. Sağlık Bakanlığı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ BEYOĞLU KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
METİN SABANCI BALTALİMANI KEMİK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU

Prof. Dr. Mehmet Akif KAYGUSUZ

RATLARDA LOKAL ANTİBİYOTİK
TOZU UYGULAMASININ
POSTOPERATİF SPİNAL ENFEKSİYONLAR
VE FÜZYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Muhammed MERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Op. Dr. Yunus Emre AKMAN

İstanbul 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ BEYOĞLU KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
METİN SABANCI BALTALIMANI KEMİK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

**RATLARDA LOKAL ANTİBİYOTİK
TOZU UYGULAMASININ
POSTOPERATİF SPİNAL ENFEKSİYONLAR
VE FÜZYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Muhammed MERT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul 2017

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; bilgi ve tecrübelerini aktararak, iyi bir uzman olarak yetişmemde büyük katkıları olan saygı değer hocam; Prof. Dr. M. Akif Kaygusuz'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca desteklerini ve bilgisini benden hiç esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında sabırla bana yardımcı olan değerli ağabeyim Op. Dr. Yunus Emre Akman'a en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini her fırsatta bizlere aktararak, yetişmemde katkıları olan değerli hocalarım ve ağabeylerim; Prof. Dr. Vedat Şahin, Prof. Dr. Kahraman Öztürk, Prof. Dr. Yavuz Kabukçuoğlu, Doç. Dr. Bilal Demir, Doç. Dr. M. Fırat Yağmurlu, Doç. Dr. Timur Yıldırım, Doç. Dr. A. İlhan Bayhan, Doç. Dr. Umut Yavuz, Doç. Dr. Ş. Sarper Gürsu, Doç. Dr. Akif Albayrak, Doç. Dr. Sami Sökücü ve Doç. Dr. Merter Yalçinkaya'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli uzman ağabeylerim; Op. Dr. Yaşar Güneş, Op. Dr. R. Yavuz Önem, Op. Dr. M. Temel Tacal, Op. Dr. A. Mutlu Vural, Op. Dr. Devrim Özer, Op. Dr. Murat Gül, Op. Dr. M. Bülent Balioğlu, Op. Dr. Ramadan Öke, Op. Dr. Ümit Selçuk Aykut, Op. Dr. Kubilay Beng, Op. Dr. Deniz Kargın, Op. Dr. Osman Lapçin, Op. Dr. Ali Öner, Op. Dr. Murat Demiroğlu, Op. Dr. Seçkin Basılğan, Op. Dr. Yavuz Arıkan, Op. Dr. Serkan Aykut, Op. Dr. Mehmet Baydar, Op. Dr. Hakan Bahar, Op. Dr. H. Emre Akdeniz, Op. Dr. K. İlker Yıldız, Op. Dr. Engin Çetinkaya, Op. Dr. Evren Akpınar, Op. Dr. Murat Özel, Op. Dr. Ayşe Şencan, Op. Dr. Ömer Faruk Kümbüloğlu, Op. Dr. M. Ali Uysal, Op. Dr. Avşin Öztürk, Op. Dr. Osman Orman, Op. Dr. M. Selçuk Saygılı ve Op. Dr. T. Bilge Kızkapan, Op. Dr. M. Akif Aşansu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Geçmiş zamanda beraber aynı klinikte çalışma fırsatı bulduğum ağabeylerim; Op. Dr. Adem Çobden, Op. Dr. Nouraldin Almaghalsa, Op. Dr. Serda Duman, Op. Dr. Ali Kurtuldu, Op. Dr. Anıl Ersoy, Op. Dr. Ferdi Dırvar, Op. Dr. Abdülfettah Büyük, Op. Dr. Yalkın Çamurcu, Op. Dr. Barış Özkul, Op. Dr. Raşit Özcafer, Op.

Dr. Necati Emirhan, Op. Dr. Hakan Saygılı, Op. Dr. O. Emre Aycan, Op. Dr. Çağrı Özcan, Op. Dr. Abdi Keskin, Op. Dr. Mehmet Coşkun, Op. Dr. Fatih Arslanoğlu, Op. Dr. Hanifi Üçpunar, Op. Dr. Ahmet Kocabıyık, Op. Dr. Furkan Yapıcı ve Op. Dr. M. Coşkun Arslan, Op. Dr. Volkan Gür, Op. Dr. Ahmet Sevensan, Op. Dr. Abdülhamit Misir ve Op. Dr. Bilge Özkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Aynı klinikte yıllarca birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan hekim kardeşlerim; Dr. İsmet Oral, Dr. Yasin Şahin, Dr. Kutalmış Albayrak, Dr. Akay Kırat, Dr. Deniz Akbulut, Dr. M. Özbey Büyükkuşçu, Dr. Arif Jan Hamrayev, Dr. S. Kasım Taş, Dr. Cem Yetkin, Dr. Emre Yılmaz, Dr. Mustafa Çukurlu, Dr. Osman Onaç, Dr. Rıdvan Göçer, Dr. Ramazan Hali, Dr. Yakup Alpay, Dr. Şuayip Akıncı, Dr. M. Alper İncesoy, Dr. Emre Turgut, Dr. Ö. İsmail Türk, Dr. Atakan Ezici, Dr. Mehmet Budak, Dr. Erman Ulu, Dr. M. Bilal Kürk, Dr. Ahmet Danacı, Dr. Ömer Faruk Yılmaz, Dr. Hakan Akgün, Dr. Abdurrahman Aydın, Dr. Murat Önder, Dr. Altar Çolak, Dr. Kerem Şencan, Dr. Ersin Demirkaynak'a teşekkür ederim.

Deney Hayvanları Laboratuvarında çalışma ortamını sağlayan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı sorumlusu Vet. Hek. Mert Çelikten ve laboratuvar personeline, çalışmanın histopatolojik değerlendirmesini yapan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Pelin Yıldız ve Dr. Fatma Cavide Sönmez'e, çalışmanın mikrobiyolojik değerlendirmesini yapan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Bilge Sümül Gültepe'ye ve sonuçların istatistiksel değerlendirmesini yapan Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden Dr. Nilüfer Akman Doğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan değerli annem Nuriye Mert ve babam Davut Mert'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her an yanımda olan, desteğini, sabrını ve sevgisini hiç esirgemeyen hayat arkadaşım Yelda Çetin Mert'e ve geldiği günden beri hayatımızın anlamı olan oğlumuz Yusuf Eren Mert'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLO DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Spinal Enfeksiyon Tarihçesi.....	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Biyofilm tabakası	8
2.5. Sınıflama	9
2.6. Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Risk Faktörleri	12
2.6.1. Hastaya ait risk faktörleri	12
2.6.2. Lokal risk faktörleri.....	14
2.7. Profilaktik Antibiyotik Uygulaması	18
2.8. Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi	22
2.8.1. Postoperatif insizyon enfeksiyonları	22
2.8.2. Postoperatif diskrit	24
2.8.3. Postoperatif osteomyelit.....	25
2.8.4. Postoperatif Spinal Epidural Abse	25
2.9. Lokal antibiyotik tozu uygulaması	26
2.10. Kullanılan Antibiyotikler	29
2.10.1. Sefazolin.....	29
2.10.2. Vankomisin	30
2.10.3. Teikoplanin	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	44
4.1. Genel durum ve yara takibi	44
4.2. Nörolojik izlem.....	44

4.3. Mikrobiyolojik değerlendirme	44
4.4. Histopatolojik değerlendirme	47
4.5. İstatistiksel değerlendirme.....	49
5. TARTIŞMA	52
6. ÇIKARIMLAR	59
7. KAYNAKLAR	60



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ratlarda spinal cerrahi sonrası 3 farklı antibiyotik tozunun lokal uygulanmasının postoperatif spinal enfeksiyonları engellemedeki etkinliğinin ve füzyona etkisinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: 56 adet Sprague-Dawley cinsi rat 2 eşit ana gruba ayrıldı. 1. grup ratlara bilateral L4 ve L5 transvers çıkıntılar ile L4-5 faset eklemlere dekortikasyon uygulandıktan sonra cerrahi sahaya önceden hazırlanmış 10^8 koloni oluşturucu ünite (CFU) metisiline duyarlı Stafilokokus aureus (MSSA) bakterisi içeren 0.1 cc solüsyon inoküle edildi. Ratlar 4 eşit gruba ayrılarak kontrol grubu olan 1a grubuna lokal antibiyotik tozu uygulanmadı. 1b grubuna yara kapatma öncesi cerrahi sahaya lokal 50 mg sefazolin tozu, 1c grubuna 8.6 mg vankomisin tozu ve 1d grubuna 3.4 mg teikoplanin tozu eklendi. 14. gün sonunda ratlar sakrifiye edilerek cerrahi sahadan eşit miktarda (0.5 ± 0.05 gr) yumuşak doku kültürleri alındı ve mikrobiyolojik inceleme yapıldı. 2. grup ratlara bilateral L4 ve L5 transvers çıkıntılar ile L4-5 faset eklemlere dekortikasyon sonrası iliak kanatlarda alınan otogreft ile greftleme yapıldı. Ratlar 4 eşit gruba ayrılarak 2a grubuna lokal antibiyotik tozu uygulanmadı. 2b grubuna yara kapatma öncesi cerrahi sahaya lokal 50 mg sefazolin tozu, 1c grubuna 8.6 mg vankomisin tozu ve 1d grubuna 3.4 mg teikoplanin tozu eklendi. 56. gün sonunda ratlar sakrifiye edildi ve tüm lomber omurgaları blok halinde çıkarılarak histopatolojik inceleme yapıldı. Antibiyotiklerin uygulama dozları insandaki lokal uygulanan dozlar temel alınarak ratlardaki kütleye oranlanarak hesaplandı. Postop sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve ağırlık açısından anlamlı fark saptanmadı. MSSA üremesi değerlendirildiğinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uygulanan 3 antibiyotik üremeyi anlamlı derecede engellediği görüldü. Uygulanan her 3 antibiyotik arasında anlamlı fark saptanmadı. Füzyon değerlendirildiğinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise her 3 antibiyotik füzyona olumsuz etkisinin olmadığı görüldü. Sefazolin kullanımında teikoplanin kullanımına göre füzyon gelişiminin anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü.

Çıkarımlar: Lokal antibiyotik tozu uygulaması spinal cerrahi sonrası enfeksiyonu önlemede yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Antibiyotiklerin lokal uygulanması ile yara yerinde elde edilen yüksek antibiyotik konsantrasyonu enfeksiyonu önlemede sistemik uygulamaya göre daha etkin bir başarı sağlamaktadır. göre daha etkin bir başarı sağlamaktadır. Bu çalışma da, daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak, spinal cerrahide cerrahi bölgeye lokal antibiyotik tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyonu önlemede etkili bir yöntem olduğunu ve ayrıca 3 farklı antibiyotik tozunun lokal olarak uygulanmasının füzyon üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine the effect of the local applications of 3 different antibiotics on preventing postoperative spinal infections and fusion formation after spinal surgery in rats.

Materials And Method: Fifty-six female Sprague-Dawley rats were divided into 2 groups. Group 1 underwent spinal fusion by decortication of bilateral L4-5 vertebrae transvers processes and facet joints. All surgical sites were inoculated with 0,1 cc of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA, 1×10^8 colony-forming units [CFU]/ml). Then rats were divided into 4 groups. No intrawound antibiotic powder was added in group 1a (control group) rats. Prior to the closure, 50 mg cefazolin was added in the surgical sites in group 1b rats, 8,6 mg vancomycin powder was added into the surgical sites in group 1c rats and 3,4 mg teicoplanin was added into the surgical sites in group 1d rats. All rats were sacrificed on the 14th postoperative day. Tissue samples were obtained for microbacteriological analysis. Group 2 underwent posterior spinal fusion in L4-L5 spinal segments. Then rats were divided into 4 groups. No antibiotic powder was added in the surgical sites of group 2a (control group) rats. Prior to the closure, 50 mg cefazolin was added in the surgical sites in group 2b rats, 8,6 mg vancomycin powder was placed in the wounds of group 2c rats and 3,4 mg teicoplanin was added in the wounds of group 2d rats. All rats were sacrificed on the 56th postoperative day. All lumbar vertebral colon was harvested for histopathological analysis.

Results: No significant difference was found in terms of age, sex and weight among the groups. When MSSA growth was evaluated, all 3 antibiotics significantly prevented bacterial growth compared to the control group. No significant difference was found among the 3 antibiotic groups. When fusion was evaluated, all 3 antibiotics do not affect fusion rates. In sefazolin group, fusion rates were significantly better than teicoplanin group.

Conclusions: Local antibiotic powder application is a commonly used method to prevent infection after spinal surgery. High antibiotic concentration is obtained by local application of antibiotics and this provide more success than systemic application. This study showed that local antibiotic powder application is an effective method to prevent postoperative infection and does not inhibit fusion rates as previous studies showed.

RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yapılan cerrahi saha enfeksiyonlarının sınıflandırması.....	9
Şekil 2. a. Genel anestezi ajanının intraperitoneal enjeksiyonu. b. Traş sonrası görünüm.....	34
Şekil 3. a. Cerrahi bölgenin steril boyama ve örtüm sonrası görünümü. b. Cerrahi insizyon.....	34
Şekil 4. a. Transvers çukıntılar ile faset eklemlerin ortaya konması b. Burr ile dekortikasyon uygulanması.....	34
Şekil 5: a. Primer sutureasyon sonrası cerrahi insizyon b. Steril gazlı bez ve elastik bandaj ile pansuman yapılması.....	35
Şekil 6: Cerrahi sahaya lokal sefazolin tozu uygulanması.....	36
Şekil 7: Cerrahi sahaya lokal vankomisin tozu uygulanması.....	36
Şekil 8: Cerrahi sahaya lokal teikoplanin tozu uygulanması.....	36
Şekil 9. L4 ve L5 transvers çukıntılarının, L4-5 faset eklemlerinin ve iliak kanatların ortaya konması.....	37
Şekil 10: Ameliyat bölgesinin kültür örneği alınmak üzere tekrar açılması.....	38
Şekil 11: Steril şartlarda alınan doku örneğinin laboratuvara gönderilmek üzere steril kaba konması.....	39
Şekil 12: Blok halinde çıkarılan lomber omurga.....	40
Şekil 13: Alınan her örneğin laboratuvara gönderilmek üzere önceden işaretlenmiş kaplara konulması.....	40
Şekil 14: Ciltaltı absenin görünümü.....	45
Şekil 15: Enfeksiyon bulgusu olmayan cerrahi bölgenin görünümü.....	45
Şekil 16: a. Grup 1a 2 nolu denekten alınan doku kültürü. b. Grup 1b 1 nolu denekten alınan doku kültürü.....	46
Şekil 17: a. Grup 1c 2 nolu denekten alınan doku kültürü. b. Grup 1d 1 nolu denekten alınan doku kültürü.....	46

Şekil 18: a. Kontrol grubuna ait dokuda kartilaj varlığı, Grade Grup 5 (HEx40).
b. Vankomisin grubuna ait dokuda kartilaj ve eşlik eden kemik varlığı, Grade Grup 6 (HEx40). c. Kontrol grubuna ait dokuda kırkırdak dokusundan zengin doku %25'ten az matür kemik yapısı içermektedir, Grade Grup 7(HEx40) d. Vankomisin grubuna ait dokuda ortasında kemik iliği seçilen %25-50 oranında matür kemik içeren doku, Grade Grup 8(HEx40).....48

Şekil 19: a. Vankomisin grubuna ait sağ yarıyı gösteren bloktan alınan kesit.
b. Sefazolin grubuna ait sağ yarıyı gösteren bloktan alınan kesit.....49



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Enflamasyonun aşamaları.....	6
Tablo 2. Cerrahi alan enfeksiyonları tanımlama kriterleri.....	10
Tablo 3. Cerrahi yara sınıflaması.....	20
Tablo 4: Lokal antibiyotik tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyona etkisinin incelendiği 1. grubun sınıflandırması.....	41
Tablo 5: Lokal antibiyotik tozu uygulamasının postoperatif füzyona etkisinin incelendiği 2. grubun sınıflandırması.....	42
Tablo 6: Modifiye Tarlov Nörolojik Değerlendirme Sistemi.....	42
Tablo 7: Gruplara göre ratlardan alınan doku kültürlerinde seyreltme yöntemiyle saptanan bakteri miktarları.....	43
Tablo 8: Histopatolojik derecelendirme sistemi.....	47
Tablo 9: Histopatolojik değerlendirme sistemine göre saptanan füzyon skorları.....	48
Tablo 10: MSSA üremesi ile yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları.....	50
Tablo 11: Füzyon skorları ile yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları.....	51

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif yara yeri enfeksiyonu elektif cerrahide uzun yıllar önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmuştur. Ondokuzuncu yüzyılın ortalarından önce ameliyat sonrası hastaların çoğunda cerrahi insizyondan pürülan drenajı takip eden irritan ateş ve şiddetli sepsis gelişir, sıklıkla da ölümlü sonuçlanırdı (1). Joseph Lister'in 1867 yılında "On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery" başlıklı makalesini yayınlamasından sonra postoperatif enfeksiyonlara bağlı morbidite oldukça azalmıştır (1). Bu makalede Lister cerrahide antisepsinin prensiplerini tanımlamış ve makale geniş çapta kabul görmüş, bu sayede postoperatif enfeksiyon oranları oldukça gerilemiştir (2). Lister'in bu çalışması cerrahi enfeksiyon ve ölümlü ilişkili bir aktiviteden, acıyı azaltan ve hayatı uzatan bir disiplin haline dönüştürmüştür (1). Bilinçsiz antibiyotik kullanımı ve buna bağlı dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması, implantların kullanılmaya başlanması, yaşlı ve kronik hastalığı olan hastaların daha çok ameliyat edilmeye başlanması gibi nedenlerle spinal enfeksiyonlarda yeniden artış gözlenmekle birlikte artık günümüzde birçok yeni cerrahi teknik, antibiyotik ve radyolojik gelişmeler sayesinde postoperatif spinal enfeksiyonlar daha düşük düzeylere indirilebilmiş, ancak bu problem istenilen düzeyde ortadan kaldırılamamıştır.

Spinal enfeksiyonlar; farklı etkenlere bağlı değişik patolojik süreçler gösteren; ağrı, deformite ve instabilite ile beraber omurilik basısına yol açabilen, nörolojik defisit gelişimi ile yüksek morbidite ve mortalite nedeni olabilen önemli bir konudur. Son yıllarda immün yetmezlikli hasta sayısında, antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarındaki artışa ve spinal cerrahideki gelişmelere bağlı olarak, spinal enfeksiyonlar her açıdan yeniden canlanmış ve önemli bir problem haline gelmiştir.

Spinal enstrümantasyonun 1960'lı yıllardan itibaren spinal cerrahi pratiğine girmesi ile postoperatif spinal enfeksiyonlarda belirgin olarak artış gözlenmiştir (3-5). Antibiyotik profilaksisi altında günümüzde postoperatif spinal enfeksiyon oranı ortalama % 0,1 olarak kabul edilmekle birlikte, literatürde % 8,2'lere kadar enfeksiyon oranı bildiren yayınlar mevcuttur (3,4,6-8). Daha komplike vakalarda, hastaya ve cerrahi prosedüre bağlı risk faktörleri ile postoperatif spinal enfeksiyon

oranlarının daha da artabileceği bilinmektedir. Diyabetik, immunsupresif tedavi alan ve obez hastaların daha yüksek risk taşıdığı daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (7,9,10).

Postoperatif spinal enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan mikroorganizma *Staphylococcus aureus*'tur. Bunun dışında *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *pseudomonas* türleri gibi birçok etken görülebilir (3,7,8,10,11). Stafilokoklarda gelişen metisilin direnci bu mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmıştır. Vankomisin, teikoplanin gibi antibiyotikler bu mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Yabancı cisim varlığı, ölü cerrahi boşluk bırakılması, travmatize veya nekrotik yumuşak dokuların varlığı vücudun enfeksiyona karşı hareket kabiliyetini azaltarak, özellikle uzun süren cerrahi prosedürlerden sonra yara yeri enfeksiyonuna zemin hazırlamaktadır (5). Pek çok patojen ajan enfeksiyon oluşturmak için adezyon bağımlı kolonizasyona ihtiyaç duymaktadır. İmplant kullanılan vakalarda implante edilen materyal yüzeyinde oluşan biyofilm tabaka, antibiyotiklere direnç gelişiminde önemli rol oynamakta ve bariyer etkisi ile antibiyotiklerin bakterileri etkilemesini engellemektedir (12). Metilisin ve vankomisin dirençli patojen suşların ortaya çıkması, immunsupresyon yaratan durumların (medikal tedavi, diyabet, AIDS vs.) giderek artması postoperatif spinal enfeksiyonları daha karmaşık ve tedavisi daha zor bir boyuta taşımaktadır (13,14).

Hasta memnuniyetsizliğinin yanı sıra maliyet açısından da düşünce olursak spinal implant enfeksiyon tedavisinin maliyeti, hasta başına yaklaşık 2500 ile 138000 dolar arasında değişmektedir (15). Hastalarda önemli oranda reoperasyona ihtiyaç duyulması, hem hasta memnuniyetine hem de maliyete olumsuz etki yapmaktadır.

Günümüzde spinal cerrahi sonrası gelişen postoperatif spinal enfeksiyonları önlemek için gerek klinik çalışmalar, gerekse deneysel çalışmalar devam etmektedir. Bugün postoperatif spinal enfeksiyonları önlemek için özellikle hayvan deneyleri başta olmak üzere daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle ortopedik cerrahide osteomyeliti önlemek ve tedavi etmek için yapılmış bir çok hayvan modeli bulunmaktadır. Ancak omurga cerrahisi ile ilgili yeterli hayvan çalışması literatürde mevcut değildir. İlk olarak Guiboux ve arkadaşları tavşan omurgasında *S. aureus*

inoküle ederek intervertebral diskite oluşturmuş ve intravenöz uygulanan sefazolinin enfeksiyon üzerine etkisini araştırmışlardır (16).

Spinal enfeksiyonların önlenmesi için lokal antibiyotik tozu kullanılması basit ve etkin bir yöntem olarak uygulanmaktadır. Antibiyotiklerin lokal olarak kullanılması ile yara yerinde yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonu oluşturulmakta ve yaradan az absorbe olması sayesinde sistemik yan etkilerden kaçınılabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; sıçan omurgasında cerrahi girişim sonrası yara yerine 3 farklı antibiyotik tozunun lokal olarak uygulanmasının postoperatif spinal enfeksiyonlar ve spinal füzyon üzerine etkisini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spinal Enfeksiyon Tarihçesi

Vertebral osteomyelite yönelik ilk deliller, mısırdaki mumyalardan elde edilmiştir. Tarihte spinal enfeksiyonlar ile ilgili yazıların çoğunluğu spinal tüberküloz ve tedavisi ile ilgilidir. Vertebral kolon enfeksiyonunu ilk olarak Hipokrat tanımlamıştır (17). Hipokrat akciğer tüberkülozu patogenezi doğru bir şekilde tanımlayarak, akciğerde tüberküllerin varlığından söz etmiş, akciğer tüberkülozu ve kamburluk arasındaki ilişkiye değinmiştir (17,18). Galen, Hipokrat'ın akciğer tüberkülozunun diafragma altı ve üstü olarak sınıflamasını kabul etmiş ve bu enfeksiyonla, spinal deformite arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (19). Pott, 1779 yılında yazdığı bir monografda kifoz ve paraparezinin birlikteliğinden söz etmiş ve püy drenajını önermiştir (20). Bu amaca yönelik olarak yıllarca drenaj, kostotransversektomi ve laminektomi yapılmıştır. Laminektomiye bağlı alınan kötü sonuçlar nedeni ile bu girişim sonraki yıllarda terkedilmiştir. Bin sekiz yüz doksan dört yılında ise Menard, Pott absesi olan paraplejik hastanın cerrahi sağıltım edilebileceğini göstermiştir (21). İlk postoperatif epidural abse, laminektomi sonrası 1894'de Delorme tarafından bildirilmiştir (17). Ancak başarılı şekilde tedavi edilen ilk epidural abse olgusu 1901'de Barth tarafından bildirilmiştir (17).

Spinal enfeksiyonların tedavisi, antitüberküloz ve antibiyotiklerin gelişimine paralel olarak değışiklik ve gelişim göstermiştir. Ülkemizde de ilk olarak spinal tüberküloz ile ilgili yayınlar bildirilmiştir. Bin sekiz yüz altmış iki yılında Dr. Castaldi, Pott tanısı ile dört hastasına cerrahi girişim uygulamıştır (21). Bin sekiz yüz doksan yedi yılında Prof. Dr. Cemil Topuzlu yazdığı makalede Pott tanısı koyduğu paraplejik hastaya laminektomi uyguladığını ve başarılı sonuç elde ettiğini bildirmiştir (21). Ülkemizde 1940'lı yıllardan itibaren dekompresyon ve füzyon teknikleri başarılı bir şekilde yaygın olarak uygulanmış, zamanla antitüberküloz ilaçların kullanıma girmesi ile tedavi protokolleri değışmiştir.

2.2. Epidemiyoloji

Postoperatif spinal enfeksiyonların insidansını belirlemek zordur. Ancak antibiyotik profilaksisi geliştikçe postoperatif spinal enfeksiyonların insidansının

azaldığını söylemek mümkündür. Spinal implantların kullanılması ile birlikte postoperatif spinal enfeksiyon oranı ve çeşitliliği artmaktadır.

Lomber diskektomi prosedüründe profilaktik antibiyotik kullanımı ile postoperatif spinal enfeksiyon oranı %0,7 ile %0,8 düzeylerinde seyretmektedir. Diskektomi prosedürüne füzyon eklenmesi ile enfeksiyon oranının arttığı görülmüştür. Füzyon cerrahisinde uygulanan daha fazla diseksiyon, artan kan kaybı ve cerrahi sürenin uzaması gibi faktörler enfeksiyon oranındaki artışın nedenleri olarak sayılabilir. Wright ve arkadaşları diskektomiye eklenmiş füzyon prosedürü ile enfeksiyon oranlarının %3,1'den %8,2'lere yükseldiğini bildirmişlerdir (22). Howitz ve arkadaşları ise diskektomi ve füzyon uyguladıkları hastalarda postoperatif spinal enfeksiyon oranını %6,2 olarak saptarken, sadece diskektomi uyguladıklarında ise bu oranı %0,06 düzeyinde bulmuşlardır (23).

Spinal cerrahide metal implantların uygulanmadığı cerrahi girişimlerde metal implant uygulanan girişimlere göre enfeksiyon oranı daha düşük seyretmektedir. Lonstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metal implant kullanmadan gerçekleştirilen füzyon cerrahisinde postoperatif spinal enfeksiyon oranını %2 düzeyinde olduğunu bildirmiştir (3). Bu makale Moe, Gustilo ve Roy Camille tarafından da kabul görmüştür (24,25).

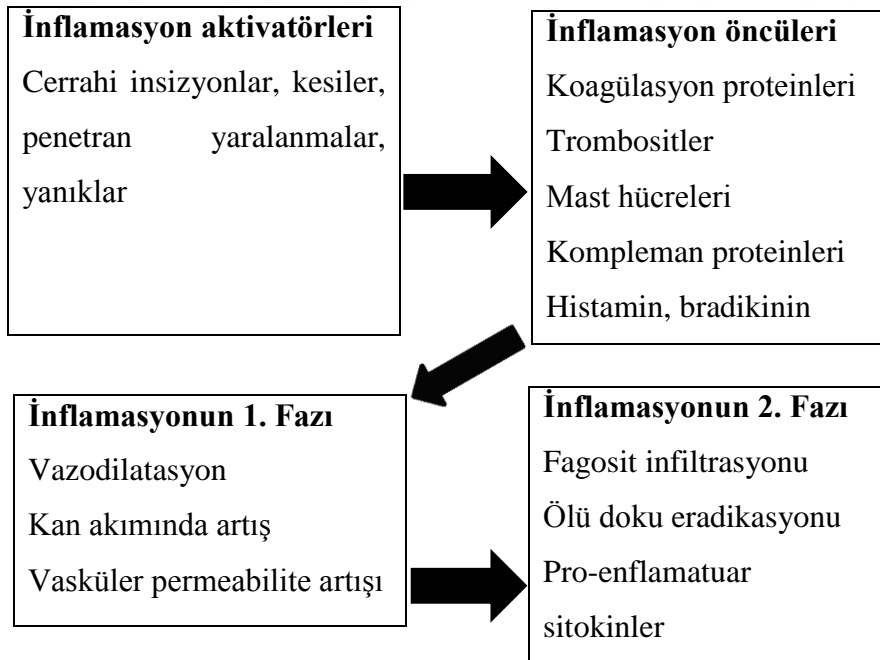
Spinal enstrümantasyonun spinal cerrahi pratiğine girmesi hem cerrahlar, hem de hastalar açısından birçok hareket kabiliyeti sağlamıştır. Ancak bu gelişmeye bağlı olarak enstrümantasyon sonrası enfeksiyon oranları metal implant kullanılmadan yapılan benzer cerrahi prosedürlerden daha fazla olmaktadır. Bugün literatürde spinal enstrümantasyon uygulanan hastalarda enfeksiyon oranları %4 ile %35 arasından değişmekte olduğunu görülmektedir (26-28). Literatürü incelediğimizde farklı cerrahi seçeneklerin farklı komplikasyon oranlarına sahip olduğunu görmekteyiz (26-28).

2.3. Patogenez

Bütün cerrahi sahalar, tüm sterilizasyon tedbirlerine rağmen, ortam havasının yüzde yüz sterilizasyonunun sağlanması mümkün olmadığı için bakteriler ile kontamine olur, ancak oldukça az olguda aktif klinik enfeksiyon gelişir. İnsanda doğal olarak bulunan konak savunma mekanizmaları sayesinde mikroorganizmalar

ile kontamine olmuş içerikler cerrahi sahadan elimine edilerek klinik enfeksiyon gelişmesi engellenir.

Cerrahi insizyon yapıp cilt ve ciltaltı dokuların geçilmesi enflamatuvar cevabı harekete geçirir (Tablo 1). Hemostaz mekanizmalarının devreye girmesiyle aktif hale geçen koagülasyon proteinleri ve trombositler aynı zamanda enflamatuvar yanıtın öncüleridir. İnflamasyonun başlamasıyla mast hücreleri ve kompleman proteinleri de aktifleşirler. Mast hücrelerinde prekürsör proteinlerinden bradikinin ve histamin salınır. Sonrasında vazodilatasyon meydana gelir ve vazodilatasyona bağlı damar çapının artması dokuya gelen kan hacminin artmasını sağlarken, kan fagositlerin marginasyonuna hazırlık yapmak üzere kan akım hızının düşmesini sağlar. Artan vasküler permeabilite ve lokal vazodilatasyon damar dışına sıvı çıkışı ile ödem oluşumuna, gelişen ödem de endotel hücrelerinin arasındaki mesafenin artmasına neden olur. Artmış damar permeabilitesi hasarlanmış yumuşak dokuda fagositoza yol açar. Yukarıda saydığımız yapıların aktif hale gelmesi ile nonspesifik kemotaktik sinyaller ortaya çıkar. Mast hücrelerinden ise spesifik kemotaktik sinyaller nötrofilleri, monositleri ve diğer lökositleri uyararak cerrahi sahaya çağırır.



Tablo 1. Enflamasyonun aşamaları

Patogenezde önemli nokta, insizyon ile beraber gelişen doku hasarına bağlı enflamasyon süreci başlamakta ve bu da bakterilerin kontaminasyonundan önce fagositleri cerrahi sahaya doğru mobilize etmektedir. Doğal konak enflamasyonuna cevap olarak gelişen bu mobilizasyon, intraoperatif inoküle olan mikroorganizmalara karşı vücudun en önemli savunma mekanizmasını oluşturmaktadır.

Artan kemotaktik sinyaller ve doku hasarı sonucu ortaya çıkan metabolitler fagositlerin hareketlerini cerrahi sahaya yönlendiren temel etkenlerdir. Kemotaktik uyarılar yollayan proteinler lokal vasküler endotel hücreleri ile birleşerek endotel hücre yüzeyinde selektin proteinlerinin regülasyonunu uyarırlar. Selektin proteinleri ise vasküler yatakta yuvarlanan nötrofilleri endotel yüzeyine çağırır. Endotel duvarındaki adezyon proteinleri de nötrofillerin yapışmasını sağlarlar. Cerrahi sahada nötrofil varlığı peroperatif kontamine olmuş her türlü mikroorganizmanın yutulmasını sağlar.

Cerrahi insizyonun yaklaşık 24. saatinde monositler cerrahi sahaya toplanırlar. Eğer cerrahi sahada kontaminasyon minimal, nötrofiller erken gelmiş ve mikroorganizmaya karşı yeterli cevabı oluşturmuş ise, monositler lokal kimyasal sinyaller üreterek yara yeri iyileşmesini regüle ederler. Ancak mikroorganizmanın kontaminasyonu ve proliferasyonu, nötrofil infiltrasyonunun üzerinde ise, monositler proenflamatuar hücre gibi davranıp TNF- α salgırlar. TNF- α nötrofil yanıtı düzenleyerek, asit hidrolaz gibi yıkıcı enzimlerin salınımını uyarır. Yine monositlerden salınan IL-1, IL-6 ve diğer proenflamatuar sinyaller sonucu ateş yanıtı, akut faz reaktanlarının stimülasyonu gibi enfeksiyona karşı yanıt oluşur. Aktif nötrofillerin uyarılması ile dokuda otoliz meydana gelir ve devam eden stimülasyon sonucu nötrofiller, cerrahi sahayı konak - patojen savaş alanı olarak hazırlar. Sonuç olarak cerrahi saha, nekrotik doku, nötrofil, bakteri ve proteinden zengin sıvı ile dolar. Enfekte sahanın çevresindeki yaşayan dokular tipik olarak enflamasyonun klasik bulgularını verir.

Enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynayan dört ana nokta vardır. Öncelikle operasyon sırasında bakteri inokülasyonu olması esastır. Bakteri kontaminasyonunun kaynağı hastanın kendi cilt florası veya uzak enfeksiyon odağı olabileceği gibi, ameliyathane içindeki hava, kullanılan cerrahi aletler veya cerrahın kendisi de olabilmektedir.

Postoperatif enfeksiyon gelişiminde ikinci ana nokta inoküle olan bakterinin virülansıdır. Özellikle koagülaz pozitif stafilokokların, koagülaz negatif olanlara göre daha az miktarlarda bulunması bile enfeksiyon gelişmesi için yeterli olabilmektedir. Yaygın görülmemekle beraber Grup A streptokoklar virülansı yüksek bakteriler olup, özellikle nekrotik sahalarda çok az miktarda bile bulunması enfeksiyon geliştirebilmektedir.

Enfeksiyon gelişmesinde etkili üçüncü faktör cerrahi sahada oluşan mikro çevredir. Cerrahi sahada hematoma bulunması beraberinde hemoglobinin yıkımı ile ortaya çıkan demir iyonları bakteri artışı için stimüle etmektedir. Nekrotik doku ise bakterilerin, konağın fagositik aktivitesinden korumakta ve büyümeleri için ideal ortam hazırlamaktadır. İmplantlar, kalıcı suture materyalleri ve yabancı cisimler bakterilerin üzerlerine yapışmasına izin vermekte, fagositik aktiviteden bakterileri korumaktadırlar.

Dördüncü faktör ise konağa bağlı olup konak savunması yeterliliğidir. Her konakta nötrofil fonksiyonunu farklı olması beraberinde bazı insanların enfeksiyona karşı daha savunmasız olduğunu göstermektedir. Yine bağışıklık sistemini zayıflatan kronik hastalıklar, AIDS, steroid ve immünsüpresif ilaç kullanımı, sigara kullanımı, malnutrisyon da enfeksiyon gelişmesinde anlamlı risk faktörleridir.

2.4. Biyofilm tabakası

İmplant yüzeyine mikroorganizmaların yapışması ve oluşan biyofilm tabaka mikroorganizmaların dirençli hale gelmesine neden olarak enfeksiyon tedavisini zorlaştırmaktadır. Biofilm tabaka; bir yüzeye geri dönüşümsüz olarak tutunan, hücre dışı polimerik madde üreten, birbiriyle etkileşim halinde olan, protein sentezi ve genetik yapısı farklılaşmış mikroorganizmalar topluluğu olarak tanımlanabilir. Biyofilm gelişim farklı ardışık basamaklar halinde meydana gelmektedir (29).

1. Geri dönüşümlü tutunma
2. Geri dönüşümsüz tutunma
3. Kolonizasyon
4. Kopma

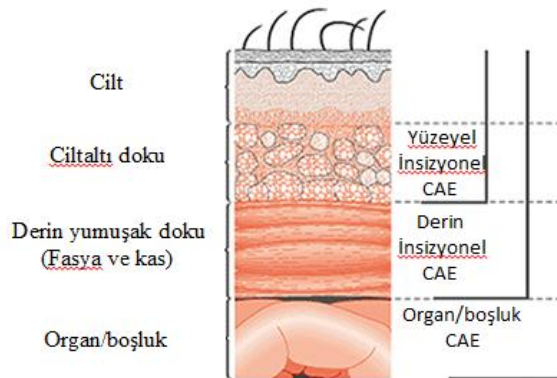
Biyofilm tabakada yer alan mikroorganizmalar serbest şekillerine göre antimikrobiyal ajanlara 200-500 kat daha dirençlidir. Mikroorganizmalar tarafından

üretileen hücre dışı polimetrik matriks (slime ya da glikokaliks) antibiyotiklerin ulaşmasını engellemekte ve etkisini azaltmaktadır (29). İmplant kullanılan ortopedik cerrahide biyofilm enfeksiyonları ile en sık ilişkili olan mikroorganizmalar başta Stafilokoklar (S. aureus ve S. epidermidis) olmak üzere, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp. ve Propionobacterium acnes'tir (30).

2.5. Sınıflama

Hastane enfeksiyonları, herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hastada hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen, bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (31). Hastane enfeksiyonu ile ilgili standart tanımlar 1988'de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yayınlanmış, 1992'de cerrahi yara enfeksiyonlarının CDC tanımları modifiye edilmiş ve cerrahi yara enfeksiyonları tanımı değiştirilerek, cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) başlığı altında yeniden düzenlenmiştir (32).

CDC tarafından yapılan sınıflamaya göre CAE başlıca insizyonel veya organ / boşluk enfeksiyonları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.(Şekil 1). İnsizyonel CAE da, yalnız cilt ve ciltaltı dokuyu içeren yüzeysel insizyonel CAE ve fasya, kas gibi derin yumuşak dokuları içeren derin insizyonel CAE şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Organ / boşluk enfeksiyonları ise insizyondan başka cerrahi işlem esnasında açılan ya da manipüle edilen herhangi bir anatomik parçayı (organ ya da boşluk) içerir. CAE tanımlanırken bazı kriterler belirlenmiştir (32)(Tablo 2).



Şekil 1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yapılan cerrahi saha enfeksiyonlarının sınıflandırması (32).

Tablo 2. Cerrahi alan enfeksiyonları tanımlama kriterleri (30).

Yüzeyel insizyonel CAE

Cerrahi işlemden sonraki 30 gün içinde gelişen ve sadece insizyon ya da ciltaltı dokuyu içeren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu enfeksiyon

1. Laboratuvar doğrulaması olsun ya da olmasın yüzeyel insizyondan pürülan drenaj varlığı,
2. Yüzeyel insizyondan aseptik şartlarda elde edilen sıvı ya da doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
3. Enfeksiyon belirti ya da bulgularından en az birinin olması (ağrı yada hassasiyet, lokalize şişlik, kızarıklık ya da ısı artışı) ve insizyon kültür negatif değil iken cerrahın yüzeyel insizyonu açması,
4. Cerrahın ya da eşlik eden doktorun yüzeyel insizyonel CAE tanısı koyması.

Aşağıdaki durumlar yüzeyel cerrahi alan enfeksiyonu kabul edilmez;

1. Dikişlerin geçtiği noktalarda minimal enflamasyon veya akıntı olması
2. Fasya ve kas tabakalarına uzanan insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu
3. Enfekte yanık yarası

Derin insizyonel CAE

İmplant* konmamışsa cerrahi işlemden sonraki 30 gün içinde gelişen, implant konmuşsa cerrahi işlemden sonraki ilk 1 yıl içinde gelişen, cerrahi işlemle ilişkili olan, fasya ve kas dokusu gibi insizyonun derin yumuşak dokularını içeren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu enfeksiyon

1. Derin insizyondan olan ancak organ veya boşluktan kaynaklanmayan pürülan drenaj varlığı,
2. Hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), lokal ağrı veya hassasiyetten en az birinin olduğu durumda ve insizyon kültür negatif değil iken, derin insizyonun spontan açılması veya cerrahın açması,
3. Abse ya da derin insizyonu içeren enfeksiyona ait kanıtın, doğrudan doğruya muayene ile, yeniden ameliyat sırasında ya da radyolojik veya histopatolojik inceleme ile saptanması,
4. Cerrahın ya da eşlik eden doktorun derin insizyonel CAE tanısı koyması

Tablo 2'nin devamı

Notlar:

1. Hem yüzeysel hem derin insizyon alanını içeren enfeksiyonlar derin insizyonel CAE olarak kabul edilir.
2. İnsizyondan drene olan organ/boşluk enfeksiyonu derin CAE olarak kabul edilir.

Organ/boşluk CAE

İmplant konmamışsa cerrahi işlemden sonraki 30 gün içinde gelişen, implant konmuşsa cerrahi işlemden sonraki ilk 1 yıl içinde gelişen, cerrahi işlemle ilişkili olan, insizyondan başka cerrahi işlem esnasında açılan ya da manipüle edilen herhangi bir anatomik parçayı (organ ya da boşluk) içeren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu enfeksiyon

1. Organ/boşluğa cilt delinerek yerleştirilen direnden** pürülan drenaj varlığı,
2. Organ/boşluktan aseptik şartlarda elde edilen sıvı ya da doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
3. Abse ya da organ/boşluğu içeren enfeksiyona ait kanıtın, doğrudan doğruya muayene ile, yeniden ameliyat sırasında ya da radyolojik veya histopatolojik inceleme ile saptanması,
4. Cerrahın ya da eşlik eden doktor tarafından organ/boşluk CAE tanısı konması.

* National Nosocomial Infections Surveillance tanımı: Prostetik kalp kapakçığı, insan dokusundan olmayan damar grefti, kalça protezi gibi insan dokusu kökenli olmayan cerrahi ile kalıcı olarak implante edilmiş yabancı cisim

**Ciltteki diren yeri etrafındaki bölgenin enfekte olması CAE olarak değerlendirilmez, derinliğine göre cilt ya da yumuşak doku enfeksiyonu olarak değerlendirilir.

2.6. Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Risk Faktörleri

Postoperatif spinal enfeksiyon olasılığını artıran risk faktörlerinin bilinmesi ve bu risk faktörlerine karşı gerekli önlemlerin alınması postoperatif spinal enfeksiyonların insidansının azalmasına yardımcı olur. Postoperatif spinal enfeksiyonlarda risk faktörleri hastaya ait ve lokal risk faktörleri adı altında iki grupta değerlendirilebilir.

2.6.1. Hastaya ait risk faktörleri

Artmış postoperatif spinal enfeksiyon riski ile ilişkili olabilecek hastaya ait başlıca faktörler arasında; birlikte bulunan vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyon veya mikroorganizma kolonizasyonu (solunum yolu, üriner sistem, cilt enfeksiyonu), diyabet, sigara kullanımı, sistemik steroid kullanımı, immüsupresyon, obezite, ileri yaş, kötü beslenme durumu, uzamış ameliyat öncesi ve sonrası hastanede kalış süresi sayılabilir.

Diyabetin artmış postoperatif spinal enfeksiyon ile ilişkili bir komorbid durum olduğu literatürde birçok çalışmada bildirilmiştir (9,33,34). Diyabet, mikroanjiopatik değişiklikler neticesinde lokal doku iskemisine neden olmakta, ayrıca fagositik hücre fonksiyonlarını da olumsuz etkilemekte ve rölatif immüsupresyon neticesinde enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bunun yanında regüle kan şekerinin enfeksiyon riskini artırmadığı da literatürde bildirilmiştir (33,34). Bu nedenle diyabetik hastaların yüksek kan şekeri düzeyinin operasyon öncesinde regüle edilmesi postoperatif enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla önerilmektedir.

Ameliyat öncesi nütrisyonel parametreleri yeterli olmayan hastalara enteral veya parenteral beslenme desteği yapılabilir. Bu fikir ilk olarak 1982'de Jensen ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış ve bir algoritma geliştirilmiştir (35). Beslenme durumunu belirlemek için sıklıkla kullanılan klinik parametreler serum albümin seviyesi ve lenfosit sayımıdır. Hastaneye yatışında serum albümin seviyesi 3,5 g / dl' den ve toplam lenfosit sayısı 1500-2000 hücre / ml' den düşük olan hastalar klinik malnütrisyon olarak kabul edilir (36). Bu hastalarda yapılacak cerrahi girişimin elektif ise ertelenmesi ve ameliyat öncesi nütrisyon desteğinin sağlanması uygun olacaktır.

İdrar yolu, solunum sistemi gibi uzak enfeksiyonların varlığı açısından hastalar ameliyat öncesi değerlendirilmeli, enfeksiyon varlığında tedavileri cerrahi

girişim öncesi yapılmalıdır. Nelson ve arkadaşları yayınladıkları makalede postoperatif spinal enfeksiyon gelişen yedi hastanın dördünde üriner sistem enfeksiyonu saptadıklarını ve bu dört hastanın üçünde üriner sistem enfeksiyonu ile postoperatif spinal enfeksiyona yol açan mikrobiyolojik ajanın aynı olduğunu bildirmişlerdir (37). Batson'un gösterdiği pelvik ve paravertebral venöz sistem arasında kapaksız venöz kan dolaşımını spinal enfeksiyonlar için potansiyel hematojen bir yol oluşturmaktadır (26). Hematojen yayılma aynı zamanda diğer enfeksiyon bölgelerinden de olabilmektedir. Eğer bu uzak enfeksiyon kaynakları preoperatif eradike edilemezse de; yapılacak kültür ve bakteri hassasiyet testleri sonucu cerrahın profilaktik antibiyotik seçimini belirlemesinde yol gösterici olabilir.

Sistemik steroidler ve diğer immünsupresif ilaçların kullanımı immünsupresif etkileri nedeniyle postoperatif spinal enfeksiyonlar açısından risk faktörü kabul edilmelidir. Kronik hematopoetik hastalıklar, miyeloproliferatif hastalıklar, AIDS, kemoterapi tedavisi gibi immünsupresyona neden olan diğer durumlarda da cerrahi öncesi optimum hasta koşulları sağlanmalı ve postoperatif enfeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Obezitenin postoperatif spinal enfeksiyonlar için bir risk faktörü olduğu literatürde birçok çalışmada belirlenmiştir (9,33,38). Olsen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada BMI 35'in üzerinde olan hastalarda riskin yaklaşık 5 kat arttığını belirtmişlerdir (9). Kalın cilt altı yağ dokusu cerrahi sonrası yara kapama esnasında ölü boşluk oluşmasına yol açarak ve yağ nekrozu oluşması sonucu yara yeri enfeksiyonu için riskli bir ortam oluşturabilir (39). Ayrıca bu hastalarda antibiyotiklerin yağ dokusuna geçişinin rölatif olarak zayıf olması nedeniyle kullanılacak profilaktik antibiyotik dozunun artırılması da enfeksiyon riskini azaltmak açısından önerilebilir (40).

İleri yaş hem doğal savunma mekanizmalarının zayıflaması hem de eşlik eden komorbid hastalıkların artması nedeniyle enfeksiyon riskini artırır. Fang ve arkadaşları, özellikle 60 yaş üzerindeki hastalarda postoperatif spinal enfeksiyonların anlamlı şekilde fazla görüldüğünü belirtmişlerdir (34).

Uzamış ameliyat öncesi ve sonrası hastanede kalış süresi de postoperatif spinal enfeksiyon riskini artıran faktörlerden biridir (33,41). Cruse ve Ford yayınladıkları makalede her postoperatif gün için enfeksiyon riskinin %1,1 arttığını

ve her geçen hafta ise bu riskin ikiye katlandığını bildirmişlerdir (39). Hastanın hastanede kalış süresinin artması hastane florası ile kontamine olması olasılığını ve dolayısıyla yara yeri enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Bir hasta yoğun bakım ünitesine girdikten iki hafta sonra tüm florası hastane patojenleri ile kolonize olmaktadır (42). Wimmer ve arkadaşları, spinal cerrahi geçirmiş 850 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ameliyat öncesi 1 haftadan daha fazla hastanede kalan hastalarda postoperatif enfeksiyonun anlamlı şekilde arttığını belirtmişlerdir (33).

Postoperatif spinal enfeksiyon riskini artıran diğer hastaya ait faktörler; geçirilmiş spinal cerrahi, geçirilmiş spinal enfeksiyon, ameliyat öncesi kemoterapi ya da radyoterapi sayılabilir (9,34,39). Ameliyat sonrası radyoterapi gerektiren durumlarda mümkün olduğunca radyoterapiye başlanmadan yara iyileşmesi beklenmeli, ameliyat öncesi radyoterapi almış hastalarda ise ameliyat için altı ile on iki hafta kadar beklenmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda hasta ve ailesi artmış enfeksiyon ve mortalite riski açısından detaylı olarak bilgilendirilmelidir.

2.6.2. Lokal risk faktörleri

Hastanın enfeksiyonu, yol açan mikroorganizmanın tipi ile inoküle olan mikroorganizma sayısına da bağlıdır. Henüz ispatlanmış ve ispatlanmamış birçok etken yara yerine inoküle olan mikroorganizma sayısını azaltmaktadır. Polk ve arkadaşları 1983 yılında yayınladıkları “Guidelines for Prevention of Surgical Wound Infection” başlıklı makalelerini, bu faktörlerin anahtarlarını ortaya koymak için topladıkları “Centers for Disease Control” panelleri sonucunda bildirmişlerdir. Polk ve arkadaşları yayınladıkları makalede cerrahi enfeksiyon kontrol pratiğini geleneksel ve objektif bilgiler ışığında değerlendirmeye çalışmışlardır (41). Bin dokuz yüz doksan dokuz yılında Mangram ve arkadaşları ‘Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999’ başlıklı yeni bir makale yayınlamışlardır (1).

Cerrahi ekip ve hastalar, cerrahi saha enfeksiyonunda temel kontaminasyon kaynaklarını oluştururlar. Ortamda bulunan insan sayısı arttıkça çevreye yayılan mikroorganizma miktarı da artmaktadır. Ortamda bulunan her bir insan her dakika binin üstünde bakteriyi çevreye bırakmaktadırlar. Ritter 1984 yılında yazdığı makalede operasyon odasının tek başına anlamlı derecede kontaminasyon kaynağı oluşturmadığını bildirmiştir (43). Boş bir operasyon odasında her saatte birim alana ortalama 13 koloni oluşturucu ünite (CFU) bakteri salındığı saptanmıştır (43).

Operasyon odasındaki mevcut insan sayısı arttıkça oda içerisinde mevcut bakteri miktarı da artmaktadır. Eğer aynı operasyon salonunda beş ameliyathane personeli çalışıyor olsaydı, bu değer her saat için birim alana ortalama 447 CFU kadar yükselebileceği bildirilmiştir (43). Özellikle ameliyat başladıktan sonra ameliyat odasında mevcut personel sayısını ve ameliyat odasına giriş çıkışları en alt düzeyde tutmak postoperatif enfeksiyon riskini azaltması açısından önemlidir.

Ameliyathane odasında laminar hava akımı kullanılması ve hastanın giysilerinin ameliyathaneye alınmadan önce tamamen çıkarılması optimum koşulları sağlamaktadır (44). Laminar hava akımı havayı partiküllerden arındırdıktan sonra ameliyat odasına vererek havanın daha temiz kalmasını sağlar. Ameliyathane odasındaki hava basıncının koridorlardan yüksek tutulması dışarıdaki kirli havanın ameliyathane odasına girmesini engelleyecektir. Charnley yaptığı çalışmada, vertikal laminar hava akımının cerrahi alan enfeksiyon oranını %9'dan %1'e indirdiğini belirtmiştir (1,45). Hava akım sistemleri ile ameliyathane içindeki hava filtre edilmeli ve saatte 25 kez değiştirilmelidir (41). Ameliyat sırasında cerrahi ekibin kendi arasındaki konuşmalar minimum tutulmalıdır (46). Literatürde tam olarak kabul görmese de hastanın kıyafetlerinin tamamen çıkarılması önerilmektedir (47). Ameliyathanede mümkün olduğunca enfekte hastaların cerrahi işlemlerinden sonra temiz cerrahi işlem yapılmamalıdır.

Ameliyathane odasına giren her personel cerrahi kıyafetlerini her zaman tam olarak giymeli, ağız ve burunu tam olarak kapatacak şekilde maske takmalı, sakal varsa maske ile korunmalı, saçlar tamamen bone ile kapatılmalıdır (41). Steril ameliyat sahası ve steril cerrahi aletler ile temas edecek her personel de steril cerrahi önlük ve eldiven giymeden önce ellerini ve ön kollarını steril solüsyonlar ile yıkamalıdır (1). Her enfekte işlem sonrası başka bir cerrahi işlem yapılacaksa kıyafetler değiştirilmelidir. Çift kat eldiven kullanımı hem cerrahi ekibi hem de hastayı korumak amacıyla eldiven penetrasyonu riskine karşı kullanılmalıdır. Uzun süren cerrahi işlemlerde belli aralıklarla eldivenlerin değiştirilmesi önerilmektedir.

Hastanın cildi cerrahi sırasında kontaminasyon açısından önemli bir kaynaktır. Ameliyat öncesi antiseptik solüsyonlarla duş ya da banyo yapmanın ciltteki bakteri koloni sayısını azalttığı yayınlarda belirtilmiştir (1,48,49). Garibaldi yaklaşık 700 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, ameliyat öncesi klorheksidin ve

povidon-iodin içeren solüsyonlarla duş alan hastaları karşılaştırmış, klorheksidinin daha fazla olmak üzere her ikisinin de bakteriyel koloni sayısını azalttığını ifade etmiştir (49). Diklorheksidin, iodin ile cerrahi sahanın genişçe boyanması bugün için genel olarak kabul görmüş bir antisepsi tekniğidir.

Ameliyat öncesi gece ciltteki kılların traş edilmesi, tüy dökücü ajanlar kullanılması ya da kılların traş edilmemesine göre postoperatif enfeksiyon riskini artırmaktadır (1,50-52). Özellikle jilet ile yapılan traş sonrası ciltte oluşan kesilerde bakteri kolonizasyonu gelişmekte ve cerrahiye kadar geçen süre arttıkça postoperatif enfeksiyon riski artmaktadır. Bu nedenle, cerrahi alanın tıraşı yapılacaksa ameliyattan hemen önce yapılmalı ve jilet veya bistüri yerine, makas, elektrikli tıraş makinesi veya kıl dökücü kremler kullanılmalıdır (53). Epilasyon ilaçlarının kullanılması en az enfeksiyon riski taşıdığı literatürde bildirilmiş ve bu oran % 0,6 saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda operasyondan hemen önce yapılan tıraşlarda CAE %1-2 iken, bir gece önce yapılanlarda CAE %3-5'e çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada 24 saatten önce yapılan tıraşın CAE oranını %20'i aşan oranda arttırdığı belirlenmiştir (52,53). Literatürde klips kullanılarak saçların sahadan uzaklaştırılmasının traş etmeye en iyi alternatif olacağı da bildirilmiştir (54).

Literatürde anesteziyi takiben cerrahi sahayı tamamen kapatacak şekilde drape ile örtülmesi önerilmektedir. Amaç, cerrahi saha ile kontamine cilt arasında bir bariyer oluşturmaktır. Hastanın florasına ait bakteriler özellikle cerrahi saha ıslak iken koton, pamuklara yapışma gösterebilirler (33). Drapelerin suya dirençli sentetik fiber yapıları bariyer görevi görerek, bu geçişi engellemekte oldukları için özellikle kullanımları enfeksiyon riskine karşı önerilmektedir (55). Cruse ve Ford her ne kadar drapelerin kullanılması ile belirgin bir fark olmadığını bildirseler de, Johnston ve arkadaşları drape kullanımının belirgin üstünlük sağladığını bildirmişlerdir (56,57).

Cerrahi esnasında doku disseksiyonu da postoperatif enfeksiyon riski açısından önemlidir. Cilt altı yumuşak doku ve paravertebral adelerde minimal düzeyde nekrotik doku bırakmak için katlar sırasıyla geçilmeli ve yumuşak doku disseksiyonu kibarca yapılmalıdır. Cerrahi sahasında nekrotik doku varlığı, bakteri kolonizasyonu için uygun ortam oluşturmakta ve enfeksiyon gelişimi için çok az sayıda bakteri yeterli olmaktadır (58). Uygunsuz koter kullanımı nekrotik doku miktarını artırabileceğinden ameliyat sırasında koter kullanımında dikkatli

olunmalıdır. Yumuşak doku disseksiyonu ile birlikte damar ligasyonları da dikkatli şekilde yapılmalı, cerrahi sahada etkili hemostaz sağlamak ile gelişebilecek doku nekrozu arasında hassas denge sağlanmalıdır. Cerrahi sahada hematoma olması, lokal defans mekanizmalarının zayıflamasına yol açmakta, enfeksiyon riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Lee ve arkadaşları hematoma büyüklüğünü postoperatif enfeksiyonda en önemli risk faktörü olarak değerlendirmişler ve özellikle sakınmak gerekliliği üzerinde durmuşlardır (59). Cerrahi sahada hematoma oluşmasını önlemenin önemli bir yolu da katların uygun şekilde kapatılmasıdır. Katlar sıra ile ve karşılıklı kapatılmalı, katlar arasında ölü cerrahi boşluk bırakılmaya azami özen gösterilmelidir. Özellikle obez hastalarda cilt altı yağ dokusunun kalınlığı nedeniyle katların kapatılması esnasında problemler oluşabilmektedir. Yine peroperatif kullanılan ekartörlerin yüksek kontak güçleri sayesinde dokuda lokal iskemi meydana getirebileceği unutulmamalı, periyodik olarak ekartörler kapatılarak kasların perfüzyonuna izin verilmelidir (60).

Cerrahi direnlerin kullanımı literatürde genel olarak önerilmemekte ve cerrahi diren konulmasının cerrahi alan enfeksiyonu oranını artırdığı belirtilmektedir (55,61). Pekçok otör, cerrahi direnlerin cerrahi insizyona uzak ayrı bir insizyondan geçirilerek konmasını önermişlerdir (62,63). Ayrıca kapalı vakumlu direnlerin açık direnlere göre enfeksiyon riskinin daha az olduğu görülmüştür. Direnin cerrahi sahada kalma süresi arttıkça başlangıçta steril olan diren traktında bakteri kolonizasyon miktarı artmaktadır (1,64).

Benzer şekilde postoperatif dönemde idrar sondaları mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır. Hematojen yol ile idrar yolu enfeksiyonu sonrası postoperatif spinal enfeksiyon gelişen hastalar literatürde bildirilmiştir.

Operasyon süresinin artması postoperatif CAE riskini artırır. Sürenin uzaması sonucu yarayı kontamine eden mikroorganizmaların sayısında artma, doku hasarında artış, konakçı savunma mekanizmalarında daha fazla supresyon ve operasyon ekibinde yorgunluğun artması sonucunda asepsi tekniklerinde daha çok aksaklıklar gözlenebilir (1,53,65). Johnston ve arkadaşları cerrahi prosedür devam ettikçe lokal bakteri sayısının arttığını göstermişlerdir (57). Diğer yapılan çalışmalar ise özellikle üç saati geçen operasyon süresinin postoperatif enfeksiyon riskini belirgin olarak arttırdığını bildirmişlerdir (56).

Sonuç olarak cerrah ve hasta operasyon şekline göre postoperatif enfeksiyon riskinin daha yüksek olabileceğini göz ardı etmemelidir. Diskektomi prosedürüne eklenmiş füzyon operasyonu enfeksiyon riskini dört kat arttırmaktadır. Operasyon sırasında metal implant uygulaması yüksek enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Metilmetakrilat enfeksiyona karşı lokal direnci açıkça kırmaktadır (66). Postoperatif enfeksiyon riski yapılacak cerrahi girişimin şekli ve kullanılacak operasyon tekniği ile yakın ilişkilidir.

2.7. Profilaktik Antibiyotik Uygulaması

Profilaktik antibiyotik uygulaması spinal cerrahide postoperatif yara enfeksiyonunu önemli oranda azaltır. Dolayısıyla hastanede kalış süresinin kısalması, tıbbi harcamaların azalması, hastaların daha az ağrılı ve daha konforlu olması gibi birçok faydası literatürde belgelenmiştir (67,68). Profilaktik antibiyotik uygulaması dokuları sterilize etmek için uygulanan bir girişim değildir ancak, intraoperatif kontaminasyonun mikrobik yükünü azaltarak konağın savunma mekanizmasını aşmasını engelleyen kritik zamanlı bir yardımcıdır (1). Profilaktik olarak verilecek antibiyotik risk altındaki dokuda cilt kesinden itibaren cerrahi prosedür boyunca yeterli konsantrasyonda bulunmalı ve cerrahi sonrası en çok patojen olarak karşımıza çıkan mikroorganizmalara karşı etkili bir ajan olmalıdır. Profilaktik antibiyotiklerle ilgili yapılan erken çalışmalarda antibiyotikler postoperatif enfeksiyonu azaltmada beklenen etkiyi gösterememiştir. Ancak daha sonra yapılan pek çok çalışma profilaktik antibiyotik kullanımının postoperatif enfeksiyonları azaltmada oldukça etkili olduğunu göstermiş ve profilaktik antibiyotik kullanımı spinal cerrahi rutinine girmiştir. Matera, 1953'te yayınladığı makalesinde nörocerrahi yapılan hastalarda profilaktik penisilin kullanımının postoperatif yara enfeksiyonunu azalttığını belirtmiştir (69). Aynı şekilde Eriksen ve arkadaşları 1954 yılında torasik cerrahi yapılan hastalarda penisilin profilaktik ajan olarak kullanımının postoperatif yara enfeksiyonunu azalttığını bildiren bir makale yayınlamışlardır (70). Burke 1961'de yayınladığı bir hayvan deneyinde cilt altına stafilokok enjekte etmiş ve bakteriler dokuya ulaşmadan önce verilen sistemik antibiyotiğin enfeksiyonu önlemedeki önemli etkisinden bahsetmiştir (71). Profilaktik antibiyotik uygulamasının postoperatif enfeksiyonu önlemedeki etkinliğini gösteremeyen bazı çalışmalar da literatürde mevcuttur (50,72). Brandt ve Feres 1979'da yaptıkları yayında

nörocerrahi yapılan hastalardan profilaktik antibiyotik verdikleri hasta grubunda % 26,4 postoperatif enfeksiyon oranı saptarken; profilaktik antibiyotik vermedikleri 20 hastada ise herhangi bir enfeksiyon saptamadıkları bildirmişler ve profilaktik antibiyotik kullanımının postoperatif enfeksiyondan korunmada değeri olmadığını belirtmişlerdir (73). Quartey ve Polyzoidis de profilaktik antibiyotik kullanımı ile kliniklerinde enfeksiyon oranının % 0.8'den % 7'ye yükseldiğini bildirmişlerdir (74). Ancak yapılan birçok çalışma profilaktik antibiyotik uygulamasının postoperatif enfeksiyonları önlemede oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Pavel ve arkadaşları 1977'de yayınladıkları 1591 ortopedik vakayı içeren çift-kör prospektif bir çalışmada, profilaktik antibiyotik uygulanan hastalarda enfeksiyon oranının %5'ten %2,8'e gerilediğini, özellikle kalça ve omurga ameliyatlarında enfeksiyon oranlarındaki azalmanın daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir (75). Ecker ve Erschbaumer profilaktik antibiyotik uygulamasını sadece spinal cerrahide yaptıklarını, diğer ortopedik girişimlerde uygulamanın gerekli olmadığını düşündüklerini belirtmişlerdir (76). Profilaktik antibiyotik kullanırken dirençli enfeksiyonlara yol açabileceği, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve anafilaksi riski taşıdığını akılda tutmak gerekir (77,78).

Cerrahi yaralar enfeksiyon gelişme riskine ve cerrahi esnasındaki kontaminasyon derecesine göre dörde ayrılabilir (1,79)(Tablo 3). Spinal cerrahide yaraların çoğu temiz yara şeklindedir. Bu temiz girişimler bugün için birçok hastanede % 1-3 arası enfeksiyon riski taşımaktadır (79,80). Günümüzde birçok temiz cerrahi girişimlerde profilaktik antibiyotik uygulaması yapılmakta ve önerilmektedir. 1956 yılında Sperl ve arkadaşları yaptıkları bildiride penisilin profilaksisi altında lomber spinal füzyon uyguladıkları 288 hasta ile 10 yıl önce aynı prosedürü profilaksi olmadan uyguladıkları 119 hastayı karşılaştırmış, postoperatif enfeksiyon ve yara yeri kapanmasının antibiyotik verilen grupta çok daha yüz güldürücü olduğunu bildirmiş, temiz cerrahi girişimlerde profilaksiyi desteklemişlerdir (81). Mastronardi ve Tatta temiz spinal cerrahi uygulanan, perioperatif ampicilin-sulbaktam ve uzun süren ya da prostetik materyal konulan hastalarda teikoplanin ile profilaksi uygulanan 973 hastayı değerlendirmiş ve postoperatif yara yeri enfeksiyonu oranını %1'in altında bulmuşlardır (82).

Sınıf I/Temiz

Enfekte olmayan, enflamasyonla karşılaşılmayan, solunum, gastrointestinal, genital veya üriner traktlara giriş olmayan, primer kapatılan ve gerekli ise kapalı diren konulan yaralar. Penetre olmayan travmayı takiben yapılan cerrahi insizyonlar bu gruba dahil edilmelidir.

Sınıf II/Temiz-kontamine

Kontrollü olarak solunum, gastrointestinal, genital veya üriner sisteme giriş olan ve beklenmeyen bir kontaminasyonun olmadığı yaralar. Biliyer trakt, appendiks, vajen ve orofaranksi içerek ameliyatlar bu gruba dahil edilmelidir.

Sınıf III/Kontamine

Açık, yeni, kaza sonucu olan yaralar. Steril teknikte bozulmaların olduğu, gastrointestinal sistemden yoğun kaçak olan, pirülan olmayan enflamasyonla karşılaşılın yaralar bu gruba dahil edilmelidir.

Sınıf IV/Kirli-enfekte

Eski travmaya bağlı, devitalize doku içeren ve klinik olarak enfekte görünen yaralar. Postoperatif enfeksiyona neden olan organizmalar yara yerinde operasyon öncesinde vardır.

Tablo 3. Cerrahi yara sınıflaması (1,79).

Malis düzensiz olarak topladığı 1732 hastalık serisinde preoperatif veya postoperatif herhangi bir antibiyoterapi verilmeden intraoperatif verilen intramüsküler gentamisin veya tobramisin, intravenöz vankomisin ve ek olarak streptomisin ile cerrahi sahanın irrigasyonu ile profilaksi uygulayarak hiç postoperatif yara yeri enfeksiyonuna rastlamadığını ve antibiyotiklere bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmediğini bildirmiştir. Bu çalışma antibiyotik ile yara yeri irrigasyonunu spinal cerrahi pratiğine sokması açısından tarihi önem arz etmektedir (83).

Savitz ve arkadaşları 1970-71 yılları arasında temiz nöroşirürjik girişim yapılan ve sadece ameliyat sonrası 10 gün ampisilin verilen hastalarda enfeksiyon oranını %5,1 bulmuşken, 1971-72 yıllarında preoperatif ve intraoperatif linkomisin verilen hastalarda bu oranı %2,3 bulmuşlardır (84). Horwitz ve Curtin 1973 öncesi beş buçuk yıllık periyotta lomber disk hernisi nedeniyle yapılan 531 cerrahi işlemi

retrospektif olarak değerlendirmiş ve farklı antibiyotiklerle (kloramfenikol, eritromisin, penisilin, oksasilin ve linkomisin) profilaktik antibiyoterapi yapılan hastalarda yara enfeksiyonu oranı %1 iken, profilaktik antibiyoterapi uygulanmayan hastalarda bu oranın %9,3 olduğunu belirtmişlerdir (85).

Profilaktik antibiyotik kullanımıyla ilgili zamanla randomize kontrollü çalışmalar da yapılmış ve literatüre girmiştir. Geraghty ve Feely 1984'te yayınladıkları bir randomize kontrollü çalışmada Malis'in uyguladığı profilaktik tedavi rejimini takip ederek hastalara preoperatif sistemik vankomisin ve gentamisin verilmesi ile birlikte irrigasyon solüsyonuna streptomisin eklemişler, tedavi verilen grupta enfeksiyon oranını %0,5, tedavi verilmeyen grupta ise bu oranı %3,5 bulduklarını belirtmişlerdir (86). Mollman ve Haines 1986'da yayınladıkları bir vaka kontrol analizinde, 1970-84 yılları arasında ameliyat edilen 9202 vakayı incelemişler ve peroperatif antibiyotik verilmesinin enfeksiyon riskini yaklaşık %20 azalttığını görmüşler ve serebrospinal sıvı kaçağı, merkezi sinir sistemi dışı bir enfeksiyonun aynı anda bulunması gibi durumların artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Young ve Lawner 1987'de yayınladıkları prospektif randomize çalışmalarında preoperatif ve intraoperatif sefazolin ve gentamisin verilen 418 hasta ile profilaksi verilmeyen 412 hastayı karşılaştırmış, profilaksi alan grupta enfeksiyon oranı %0,96 iken, profilaksi almayan grupta enfeksiyon oranının %3,64 olduğunu bildirmişlerdir (87). Bullock ve arkadaşları da 417 hastayı içeren çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarında piperasilin ile profilaksi uygulanan hastalarda enfeksiyon oranını %2, plasebo uygulanan hastalarda enfeksiyon oranını %5,8 bulmuşlardır (88).

Sefazolin, üzerinde en çok çalışma yapılan ve profilaktik olarak en sık kullanılan antibiyotik ajandır (10,89). Sefazolin, gram pozitif bakterilere (*S. aureus*, *S. epidermidis*) ek olarak daha nadir görülen gram negatif bazı bakterilere (*E. coli*, *proteus*) etkilidir (89). Sağladığı daha geniş spektrum penisiline oranla avantaj sağlar ancak dirençli mikroorganizmalar karşısında etkisiz kalmaktadır. Ancak literatürde spinal cerrahide seçilecek profilaktik antibiyotik konusunda tam olarak bir fikir birliği yoktur. Antibiyotik seçimi hastanın medikal durumu, cilt florası, hastanenin kolonizasyonu, kullanılacak antibiyotiğin farmakokinetiği ve maliyeti göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Burke 1961’de yaptığı hayvan deneyinde stafilokokların neden olduğu yara enfeksiyonundan korunmak için profilaktik antibiyotiklerin verilmesi gereken optimal zaman aralığını göstermiştir (71). Profilaktik antibiyotikler için efektif periyot antibiyotiklerin dokuya giriş anından (insizyonun yapılması) başlayarak ameliyat süresi boyunca devam eder (89). Yapılan bir çalışma, antibiyotiklerin ameliyat öncesi 2 saat içinde verilmesinin en düşük enfeksiyon oranını sağladığını göstermiştir (90). Günümüzde önerilen insizyondan önceki 30 dk içinde antibiyotiğin uygulanmasıdır (89).

2.8. Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi

Postoperatif spinal enfeksiyonlar insizyon enfeksiyonu, diskite, spinal epidural abse ve osteomyelit gibi farklı şekillerde klinik tablo oluşturabilir. Disk mesafesi enfeksiyonunun klinik ve radyolojik bulguları ilk olarak 1936 yılında lomber ponksiyon sonrası disk mesafesi enfeksiyonu gelişen bir olgu sunumu yapan Milward ve Grout tarafından tanımlanmıştır (91). Ameliyat sonrası günler içinde geçmeyen ağrı, ateş, yara yerinde kızarıklık, şişlik, akıntı, hassasiyet gibi durumların olması postoperatif enfeksiyon açısından uyarıcı olmalıdır. Erken antibiyotik tedavisi ve gerekli durumlarda ameliyat bölgesinin irrigasyonu enfeksiyon tedavisi açısından önemlidir.

2.8.1. Postoperatif insizyon enfeksiyonları

Postoperatif insizyonel enfeksiyonlar önemli bir morbidite nedenidir. Literatürde %1 ile %16 arasında görülme oranları bildirilmiştir (92-96).

Spinal insizyon enfeksiyonları yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır (93,94). Dermis ve subkütanöz dokuda sınırlı kalmış insizyon enfeksiyonları yüzeysel, lumbodorsal fasyanın altına inen insizyon enfeksiyonları ise derin olarak değerlendirilmektedir. Bu sınıflama hastayı, klinik prezentasyonu değerlendirmek açısından oldukça yararlıdır.

Yüzeysel enfeksiyonlarda genellikle fizik muayene ve inspeksiyonla tanı konulabilmektedir. İnsizyon yerinde ağrı ile birlikte şişlik, kızarıklık, ısı artışı fluktuasyon gibi bulgular görülür (93). Genellikle subfebril ateş, orta derecede lökositoz bulunur. Sedimentasyon ve CRP hemen her zaman normalin üzerindedir. İnsizyon yerinden spontan drenaj görülebilir. İnsizyon yeri drenajdan veya

aspirasyonla elde edilen materyalden kültür ile tanı konabilir. Kültür alındıktan sonra sonucu beklenmeden ampirik tedavi başlanmalıdır.

Derin enfeksiyonlarda tanı genel olarak daha zordur. Keller yaptığı çalışmada cerrahi ile derin insizyon enfeksiyonu tanısı arasındaki zamanı 7 ile 16 gün arasında değiştiğini bildirmiş; ortalama süreyi ise 11 gün olarak değerlendirmiştir (97). Derin insizyon enfeksiyonunda halsizlik yakınmaları daha ön planda iken ateş, sedimentasyon, CRP ve beyaz küre sayıları, yüzeysel insizyon enfeksiyonuna göre daha yüksek seyretmektedir. Tanı dikkatli bir şekilde elde edilmiş aspirasyon materyalinden kültür çalışması yapılması ile koyulabilir (97). Tedavide antibiyoterapi ile birlikte cerrahi debridman yüz güldürücü sonuçlar almak için genellikle gereklidir. Lonstein ve arkadaşları bildirdikleri yayında sadece antibiyotik tedavisinin yeterli olamayacağını, bunun yanı sıra agresif cerrahi tedavi uygulanması gerekliliğini yazmışlardır (3). Cerrahi debridmanda cilt ve ciltaltı dokular enfekte doku kalmayacak şekilde agresif debride edilmelidir. Yüzeysel doku debridmanı tamamlandıktan sonra fasya açılarak enfeksiyonun derinliği kontrol edilmelidir. Debridmana tüm dokular sağlam doku görünümüne ulaşana kadar devam edilmelidir. Yara primer olarak kapatılabileceği gibi, kapalı vakumlu diren ya da irrigasyon-vakumlu direnaj sağlayan vakum sistemleri de kurulabilir. Yara yeri yakın takip edilmeli, gerektiğinde belli aralıklarla debridman tekrarlanmalı, vakum sistemleri değiştirilmeli ve yara en uygun zamanda kapatılmalıdır. Weinstein ve arkadaşları spinal cerrahi yapılan 2391 hastadan postoperatif enfeksiyon gelişen 46 hastayı içeren çalışmalarında tüm hastalara cerrahi debridman ve antibiyotikli solüsyon ile irrigasyon yapmışlar, yüzeysel enfeksiyonu olan hastalara cerrahi debridman sonrası diren koyarak yarayı primer kapatmış, tüm derin enfeksiyonlarda ise debridman sonrası 48 saat içinde tekrarlayan debridman uygulayarak tüm hastaların sekelsiz iyileştiğini bildirmişlerdir (96).

Cerrahi bölgedeki mevcut implantların çıkarılıp çıkarılmamasına debridman sırasında karar verilmesi önerilmektedir. Bazı yazarlar implantlar çıkarılmadan da enfeksiyonun tedavi edilebileceğini ve implantların sağladıkları stabilizasyon nedeniyle çıkarılmamasının daha doğru olacağını savunmuşlardır (98,99). Bazıları ise enfeksiyonun tedavisi için instabiliteye neden olsa bile implantların çıkarılması gerektiğini belirtmiştir (100). Eğer enfeksiyondan önce füzyon sağlanmış ise

implantlar çıkarılmalıdır. Füzyon sağlanmamış ise instabiliteye neden olamamak için implantların bırakılması daha doğru olabilir. Cerrahi bölgede enfeksiyon gelişmesi psödoartroz oranını önemli oranda artırmaktadır. Lonstein kendi serisinde 700 hastaya posterior spinal enstrümantasyon uygulamış ve psödoartroz oranını %11,5 olarak değerlendirmiş, enfeksiyon gelişen 64 hastasında ise pseudoartroz oranı %29,7'ye yükseldiğini bildirmiştir (3). Tambornino da benzer şekilde enfeksiyon olmayan hastalarda psödoartroz oranını %9 olarak bulurken, enfeksiyon gelişen hastalarında ise bu oranın % 29' lara kadar çıktığını bildirmiştir (101).

2.8.2. Postoperatif diskit

Mixter ve Barr tarafından 1934'te lomber disk hernisinin cerrahi tedavisi tanımlandıktan sonra diskektomi ameliyatı sonrası disk mesafesi enfeksiyonları görülmeye başlanmıştır (102). 1951'de Giesecking, ilk olarak lomber disk hernisi cerrahisi sonrası gelişen lokalize disk mesafesi enfeksiyonunu tanımlamıştır (103). 1953'te Turnbull postoperatif disk mesafesi enfeksiyonu gelişen 3 hastayı sunmuş ve disk cerrahisinin bir komplikasyonu olarak tanımlamıştır (102,104).

Diskit veya disk mesafesi enfeksiyonu, subkondral vertebral osteomyelit ile beraber intervertebral diskin enfeksiyonudur. Rawlings ve arkadaşları 1966-82 arası 17 yıllık periyotta yapılan yaklaşık 4500 disk cerrahisi hastasında postoperatif disk mesafesi enfeksiyonu insidansını %0,2 bulmuşlardır (102). Bongartz ve arkadaşları 3127 vakalık açık lomber disk cerrahisi geçiren hasta serilerinde postoperatif diskit oranını %0,5 bulmuşlardır (105). Postoperatif diskit olgularının hemen tamamı lomber vertebrada görülmektedir.

En sık semptom ameliyat bölgesinde farklı şiddette olan bel ağrısıdır. Bununla birlikte paravertebral kas spazmı, ateş, titreme, kalça, bacak veya skrotuma vuran ağrı olabilir (102). Genellikle palpasyonla ameliyat bölgesi belirgin ağrılıdır.

Direkt grafide disk mesafesinde daralma, düzensizlik, etkilenen vertebra korteksinde skleroz görülebilir (102,106). Manyetik rezonans görüntüleme T1'de azalmış, T2'de artmış sinyal görülmesi spondilodiskit açısından anlamlıdır (106). Yine bilgisayarlı tomografide disk mesafesinde daralma ve komşu vertebra kortekslerinde eroziv değişiklikler görülebilir (94,102,106). İğne biyopsisi ve kültür tanıya yardımcı olabilir ancak mikrobiyolojik ajanın saptanması zor olabilmektedir

(102,106,107). Laboratuvar bulgularında özellikle eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerlerinde artış görülür (106-108).

Günümüzde diskit tedavisi seçkin çevrelerce intravenöz antibiyotik tedavisi, immobilizasyon ve gerektiğinde cerrahi müdahale olarak kabul görmektedir (102,106,109). Bakteri tanımlanması ve antibiyogram hem tedaviyi kolaylaştırmak hem de prognozu iyileştirmek açısından önerilmektedir (109,110). Bongartz ve arkadaşları lomber disk cerrahisi sonrası diskit gelişen tüm hastaları cerrahi olarak tedavi etmişler ve cerrahi tedavinin bakteriyolojik kültür için materyal sağlaması, gevşek fragmanların eksize edilmesi gibi faydaları olabileceğine değinmişlerdir (105).

2.8.3. Postoperatif osteomyelit

Disk mesafesindeki enfeksiyonlar komşu vertebra cisimlerine osteomyelit oluşturmak suretiyle yayılım gösterebilirler. En sık semptom ameliyat bölgesinde ciddi bel ağrısıdır. Enfekte bölgede hassasiyet ve paravertebral kas spazmı görülebilir.

Laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon ve CRP genellikle yüksektir. Seri çekilen direkt grafilerde özellikle vertebra gövdesini, ön ve orta kolonu içeren kollaps görülür. BT görüntüleme ile omurga cismindeki destrüktif değişiklikler direkt grafiye göre daha erken belirlenebilir. Tomografi yardımcı iğne biyopsisi ile kültür alınarak etken olan ajanın belirlenmesi antibiyotik seçimi açısından yararlı olabilir. MRG kemik iliği ödeminin görülebilmesi, yumuşak doku değişikliklerinin saptanabilmesi ve anormal sıvı koleksiyonunun belirlenebilmesi açısından önemli bir tanı aracıdır (111).

Omurga osteomyeliti ve intervertebral diskit tanısı alan bir çok hastada spontan iyileşme gözlenebilmektedir. Bazı hastalar tanı almadan kendiliğinden iyileştiği literatürde bildirilmiştir (49). Bazen sadece antibiyotik tedavisi ile beraber uygulanan immobilizasyon yeterli olabilmektedir. Fakat ilerleyici nörolojik defisit veya omurga cisminde çökme saptanması anterior debrütman ve füzyon uygulanmasını gerekli kılmaktadır.

2.8.4. Postoperatif Spinal Epidural Abse

Spinal epidural abse, ameliyat sonrası oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Baker ve arkadaşları spinal epidural abse tanılı hastalarının sadece

% 16'sının postoperatif geliştiğini bildirmişlerdir (112). Hlavin ve arkadaşları da hastaların yaklaşık %13'ünün spinal prosedürler sonrası geliştiğini belirtmişlerdir (113). Klinik bulguları şiddetli bel ağrısı, ilerleyici nörolojik defisit ve ateş yüksekliğidir. Şiddetli bel ağrısı en sık başlangıç semptomudur. Spinal korda basıya bağlı nörolojik bulgular sıklıkla tabloya eşlik eder. Ateş yüksekliği ile birlikte terleme, titreme gibi bulgular bulunabilir (113). Ense sertliği bulunabilir ve %13 oranında menenjit eşlik edebilir (112).

Laboratuvar bulgularında lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği saptanabilir. MRG, enfeksiyon tanısı ile birlikte absenin boyutu ve spinal korda bası derecesi hakkında detaylı bilgi verir. BT myelografi ile kombine edildiğinde yüksek oranda lezyonun saptanmasını sağlayabilmektedir (113).

Tedavide cerrahi dekompresyon, debridman ve abse içeriğinin boşaltılması ve parenteral antibiyoterapi uygulanır (113-115). Tedavi edilmeyen olgularda ilerleyici nörolojik defisit oluşması nedeniyle erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir.

2.9. Lokal antibiyotik tozu uygulaması

Ortopedik cerrahide postoperatif enfeksiyonlar oldukça korkulan komplikasyonlardır. Cerrahi sonrası gelişen enfeksiyon önemli bir morbidite nedeni olmakta, hasta yaşam kalitesini azaltırken tedavi maliyetini de artırmaktadır. Bu nedenle postoperatif enfeksiyonlardan korunma yöntemleri uzun yıllar cerrahların en fazla çalıştıkları konuların başında gelmiştir.

Kuzey Amerika Omurga Derneği'nin profilaktik antibiyotik çalışma grubu en yeni rehberlerinde intravenöz sistemik antibiyotik profilaksisini desteklemektedir (116,117). Ancak intravenöz antibiyotik profilaksisinin hastanede bulunan stafilokoksik mikroorganizmaların yarısından azını kapsadığı gösterilmiştir ve postoperatif enfeksiyonları önlemedeki etkisinin rölatif olarak düşük olduğu görülmüştür (116,118). Dolayısıyla postoperatif enfeksiyonlardan korunmak amacıyla farklı alternatiflerin aranmasına yol açmıştır.

Lokal antibiyotik tozu uygulaması ilk olarak 1960'ların sonunda abdominal cerrahide yara yeri enfeksiyonundan korunmak için sistemik antibiyoterapi öncesinde kullanılarak popülerize olmuştur (119). Andersen ve arkadaşları 1972'de yayınladıkları randomize kontrollü çalışmalarında, perforasyon olmamış apandisit nedeniyle ameliyat edilen 374 hastayı iki eşit gruba ayırmış, tedavi grubuna yara

kapatmadan önce cerrahi sahaya 1 gr ampicilin tozu eklemiş, kontrol grubuna ise antibiyotik eklemeyen kapatmışlardır. Tedavi grubunda sadece 1 hastada (%0,5) postoperatif yara yeri enfeksiyonu gelişmişken, kontrol grubunda 16 hastada (%8,6) enfeksiyon geliştiğini görmüşlerdir (120).

Ortopedik cerrahide lokal antibiyotikler 1970'lerden itibaren kemik çimentosu, kemik grefti, kollajen sünger gibi maddelerin içine katılarak derin doku ve kemik enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır (121,122). Burada amaç sistemik antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi sahaya yerleştirilen antibiyotik karıştırılmış maddelerden antibiyotik salınımı ile cerrahi sahaya antibiyotik geçişini artırmak ve mevcut enfeksiyonun tedavisi için daha efektif antibiyotik konsantrasyonu oluşturmaktır. Cornell ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, gentamisin emdirilmiş hidroksiapatit boncukları ile osteomyelit sahasında bakterileri etkili biçimde elimine ettiklerini bildirmişlerdir (123).

Malis'in 1979'da yayınladığı spinal cerrahi uygulanan 1732 hastayı içeren serisinde, irrigasyon solüsyonuna streptomisin katarak postoperatif enfeksiyonu etkin şekilde engellediğini bildirmesinden sonra antibiyotikli solüsyonlar ile irrigasyon spinal cerrahi pratiğine girmiştir (83,124). Rimoldi ve Hays topikal antibiyotikli irrigasyonların enfeksiyondan korunmadaki etkinliğinin kanıtlanmadığını bildirmiştir (125). Savitz ve arkadaşları topikal antibiyotik uygulamasının lokal bakteri yükünü azaltmada başarılı olduğunu ancak postoperatif enfeksiyonu önlemedeki başarısının ispatlanmamış olduğunu belirtmişlerdir (124).

Lokal antibiyotik tozu uygulaması, sistemik dolaşıma daha az geçişle yara yerinde yüksek antibiyotik konsantrasyonu oluşturması ve böylece etkili enfeksiyon tedavisi ile birlikte sistemik etkileri minimize etmesi bakımından cazip bir uygulama olarak görülmüştür. Cerrahi alanların genellikle hematoma, seroma içermesi ve cerrahi sonrası doku iskemisi nedeniyle sistemik antibiyotiklerin dokuya geçişi sınırlanabilmektedir. Lokal antibiyotik uygulamasındaki amaç sistemik toksik etkileri sınırlayarak dokuda yüksek ilaç konsantrasyonunu sağlamak ve enfeksiyon gelişimini engellemektir (126,127). Literatürde bu uygulamayı destekleyecek ve etkinliğini ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur.

Özellikle 2011 yılından sonra spinal cerrahide lokal antibiyotik tozu uygulaması ile ilgili pek çok klinik çalışma yayınlanmıştır. Çalışmalar özellikle

vankomisin üzerine yoğunlaşmış ve vankomisin tozu uygulamasının spinal cerrahi sonrası enfeksiyon oranlarını önemli derecede düşürdüğünü savunan pek çok çalışma yayınlanmıştır (127-134). Sweet ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları tek bir merkezde 3 cerrah tarafından enstrümantasyonlu torakolomber füzyon uygulanan 1732 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmalarında, 2 gram lokal vankomisin tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyonları azalttığını bildirmişlerdir (127). Bir yıl sonra O'Neill ve arkadaşları enstrümantasyonlu füzyon uygulanmış 110 hastayı içeren serilerinde bu bulguyu doğrulamışlardır (128). Strom ve arkadaşları 2013 yılında yayınladıkları iki ayrı çalışmada hem enstrümantasyonlu posterior servikal füzyon uygulanan hastalarda, hem de enstrümantasyonlu ve enstrümantasyonsuz lomber füzyon uygulanan hastalarda lokal vankomisin uygulamasının postoperatif enfeksiyon oranını azalttığını bildirmişlerdir (129,133). Hill ve arkadaşları da iki ayrı cerrah tarafından tedavi edilen 300 hastayı içeren çalışmalarında yara kapatma öncesi 1-2 gr vankomisin tozu uygulamasının derin enfeksiyonu azalttığını görmüşlerdir (132). Emohare ve arkadaşları spinal cerrahi uygulanan 303 hastayı içeren çalışmalarında, vankomisin tozu uygulanan hastaların hiç birinde postoperatif enfeksiyon nedeniyle ikinci bir cerrahi girişim gerekmediğini, vankomisin tozu uygulanmayan 7 hastaya ise postoperatif enfeksiyon nedeniyle 14 ayrı cerrahi girişim gerektiğini bu durumun da yarım milyon dolardan daha fazla ekstra maliyete neden olduğunu bildirmişlerdir (134).

Lokal vankomisin tozu uygulamasının postoperatif spinal enfeksiyonu azaltmadaki etkinliğin gösteren yayınların yanında, bu uygulamanın etkili olmadığını ortaya koyan yayınlar da literatürde mevcuttur. Martin ve arkadaşları spinal deformite cerrahisi uygulanan 306 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 2 gr vankomisin tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyonu azaltmadığını bildirmişlerdir (135). Konu ile ilgili yapılan ilk randomize kontrollü çalışma olan Tubaki ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada, enstrümantasyonlu ya da enstrümantasyonsuz spinal cerrahi uygulanan 907 hasta değerlendirilmiş ve vankomisin tozu uygulanan hastalardaki postoperatif enfeksiyon oranı (%1,61) ile uygulanmayan hastalardaki postoperatif enfeksiyon oranı (%1,68) arasında herhangi bir fark olmadığı görülmüştür (136).

Lokal vankomisin tozu uygulaması günümüzde birçok omurga cerrahinin rutin pratiği haline gelmiştir (119). Her ne kadar lokal vankomisin tozu uygulamasının postoperatif spinal enfeksiyonu azalttığını gösteren yayınlar literatürde mevcutsa da bu uygulamanın etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmış değildir. Konu ile ilgili daha geniş ve prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

2.10. Kullanılan Antibiyotikler

2.10.1. Sefazolin

Sefazolin, birinci kuşak sefalosporinler sınıfından bir beta-laktam antibiyotiktir. Sefalosporinler, kimyasal yapıları, antibakteriyel etki mekanizmaları ve spektrumları yönünden penisilinlere yakından benzeyen, onlar gibi beta-laktam türevi antibiyotiklerdir. Sefalosporinlerin ana çekirdeğini sefem türevi olan 7-aminosefalosporanik asit (7-ASA) oluşturur. Bu madde cephalosporium acremonium türü bir mantarın kültürlerinde oluşan bir fermantasyon ürünü olan sefalosporin C'den elde edilir. İlaç olarak kullanılan sefalosporinler 7-ASA'dan türetilen yarı-sentetik ilaçlardır (137).

Sefalosporinler ilk olarak 1948 yılında izole edilmiş, birinci kuşak sefalosporinler de 1960'ların başında klinik kullanıma girmiştir (137,138). Penisilinden sonra enfeksiyonla mücadelede etkili bir alternatif olarak uzun yıllar kullanılan sefalosporinler günümüzde halen yaygın ve etkin biçimde enfeksiyonun tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaktadırlar.

Sefazolin penisilinler gibi bakteri hücre duvarının peptidoglikan tabakasının son basamağını (transpeptidaz reaksiyonu) inhibe etmek ve otolitik enzimleri aktive etmek suretiyle bakterisid etki oluşturur (137). Sitoplazmik membran üzerine yerleşmiş bulunan transpeptidazlara ve diğer penisilin bağlayan proteinlere karşı (PBP) yüksek afinite gösterir. Etki spektrumu içerisinde olan bakteriler arasında; esas olarak gr (+) koklara (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae) karşı güçlü, gr (-) koklara (Neisseria, Moraxella catarrhalis), hastane dışı Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae gibi az sayıda enterobaktere ve ağızdaki anaerob fusobakterilere karşı ise orta düzeyde etkilidir (138).

Sefazolin, plazma proteinlerine en fazla bağlanan sefalosporin olması ve böbreklerden esas olarak glomerüler filtrasyonla atılması nedeniyle parenteral kullanılan birinci kuşak sefalosporinler arasında eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olanıdır. Bu nedenle cerrahideki profilaktik uygulamalarda uzun yıllardır en çok tercih edilen antibiyotik olmuştur (137). Aynı zamanda sıklıkla postoperatif enfeksiyona neden olan mikroorganizmalara karşı etkin olması, düşük yan etki profili, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, dar spektrumu nedeniyle direnç gelişimine daha az neden olması da sefazolinin cerrahi profilaksinde ilk tercih edilen antibiyotik olmasının nedenleri arasında sayılabilir. Anaerobik etkinliği olmaması nedeniyle anaerop profilaksinde kullanılmaz. Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişimi nedeniyle profilaktik etkinliğinde azalma olmuşsa da günümüzde halen birçok merkezde cerrahi profilaksinde ilk tercih edilen antibiyotik olmaya devam etmektedir.

Sefazoline karşı, bakterinin hücre membran permeabilitesinin azalması, sitoplazmik membranda yer alan penisilin bağlayan proteinlerin sefalosporine afinitesinin azalması, bakterilerin salgıladığı beta-laktamazlara karşı ilacın dayanıksız olması gibi mekanizmalarla direnç gelişimi söz konusudur.

Sefazolinin en sık görülen yan etkisi alerjik reaksiyondur. Bunun dışında nefrotoksisiteye bağlı böbrek fonksiyonlarında geri dönüşümlü bozukluğu bağlı belirtiler oluşturabilir (137).

Günümüzde cerrahi profilaksinin yanı sıra, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu postoperatif enfeksiyonların tedavisinde de sefazolin halen yaygın şekilde kullanılmaya devam etmektedir.

2.10.2. Vankomisin

1956'da *Streptomyces orientalis* isimli bir mikroorganizmadan izole edilmiş kompleks bir glikopeptid yapılı antibiyotiktir. İlk kullanımında saf olarak elde edilememesi ve bu nedenle yan etkilerinin fazla olmasına rağmen gram pozitif bakterilerde elde edilen başarılı klinik yanıtlar nedeniyle 1958'de FDA tarafından onaylanmış ve klinik kullanıma girmiştir (66). Metisilin 1960'ta klinik kullanımının başlamasıyla vankomisin popülaritesini azaltmış, ancak bir yıl sonra *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direncinin tanımlanmasıyla tekrar popüler olmuştur (139). Daha sonra vankomisini daha saf elde etme çalışmaları başarılı olmuş ve 1980'li yılların başından itibaren de klinik kullanımı giderek artmıştır (66).

Vankomisin penisilinler gibi bakteri hücre duvar sentezini bozarak etki eder. Ancak etki mekanizması penisilinlerden farklıdır. Vankomisin bakteride, prekürsör yapı taşlarında pentapeptid yan zincirin ucundaki asil-D-alanin-D-alanin'e yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak transglikolizasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan zincirinin biyosentezini bloke eder (137). Bakterisidal etkili olması nedeniyle ilk kullanımından itibaren metisilin dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (66).

Vankomisinin antibakteriyel spektrumu dardır. Esas olarak gram pozitif koklar ve clostridiumlar üzerinde etkilidir. Gram negatif bakterilere etkili değildir. Vankomisine az da olsa direnç gelişimi gösteren bazı Staphylococcus aureus suşları saptanmış olsa da vankomisin ile tedavide direnç nedeniyle sorun yaşanan asıl bakteriler enterokok türleridir (139). Yapılan bazı çalışmalarda vankomisinin aminoglikozidler ile kombinasyonunun enterokok tedavisinde sinerjistik etki yaptığını göstermiştir (66,140). MRSA enfeksiyonları tedavisinde günümüzde halen ilk tercih olarak etkili bir şekilde kullanımı devam etmektedir.

Vankomisin toksisitesi fazla olan bir antibiyotiktir (137). En önemli yan etkisi nörotoksisiteye bağlı işitme kaybıdır. Bunun yanında "kırmızı adam sendromu" adı verilen anafilaktik reaksiyon, tromboflebit, nefrotoksisite ve proteinüri, hepatotoksisite gibi yan etkiler de görülebilir (141).

Vankomisinin cerrahi profilakside parenteral kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda vankomisinin sefazoline üstünlüğü gösterilmiş değildir (141-143). Bu nedenle bazı merkezlerde uygulansa da rutin olarak cerrahi profilakside parenteral kullanımı yaygın değildir. Ancak penisilin allerjisi gibi sefazolinlerin kullanılmadığı durumlarda cerrahi profilaksise parenteral vankomisin kullanılabilir (143).

2.10.3. Teikoplanin

Yapıca ve antibakteriyel etki mekanizması ve etki kalıbı bakımından vankomisine benzeyen bir glikopeptid karışımı antibiyotiktir. Actinoplanes teichomyceticus adlı bir aktinomiset türünden elde edilmiş ve 1984 yılından itibaren klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yanısıra, vankomisinle karşılaştırıldığında daha az yan etki nedeniyle kısa sürede vankomisine alternatif bir ajan olarak tıptaki yerini

almıştır (66). Uzun eliminasyon yarılanma ömrü nedeniyle günde bir kez enjeksiyonu ile kandaki etkin konsantrasyonu 24 saat korunur.

Hem aerobik hem de anaerobik gram (+) bakterilere karşı (MRSA ve MRSE dahil) etkilidir ancak gram negatif bakterileri etkilemez. Stafilokokların ve klostridiumların çoğuna karşı in vitro gravimetrik etki gücü vankomisine göre 2-4 kez daha yüksektir. Vankomisin gibi duyarlı bakterilerin hücre duvarı sentezini bozarak bakterisid etki gösterir (137). Kullanıma girmesinden sonra başta S.aureus olmak üzere, koagülaz negatif stafilokoklar, A ve B grubu streptokoklar, viridans streptokok suşları, enterokoklar, S.pneumoniae gibi çeşitli gram pozitif bakteriler üzerinde başarıyla kullanılmıştır.

Teikoplanin streptokok ve enterokok suşlarında da vankomisin kadar etkili bulunmuştur. Enterokok dışındaki streptokok türlerinde vankomisine daha üstün tutulmuştur. Duyarlı enterokok suşlarında vankomisine oranla birkaç kat daha aktif olmasına karşın bakterisidal olmaması bu ajanların tedavi alanında kullanımını sınırlandıran bir faktör olmuştur (144).

Vankomisine oranla daha seyrek yan etki yapar. Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, karaciğer enzimlerinin serum düzeyinde geçici artma, kaşıntı, ürtiker ve bronkospazm nispeten sık görülen yan etkileridir. İntravenöz enjeksiyonunun vankomisinden farklı olarak kırmızı adam sendromu yapmadığı bildirilmiştir (137).

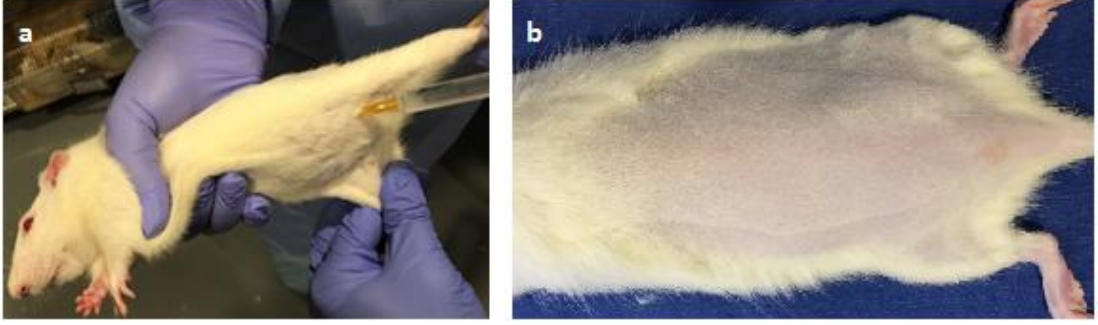
Özellikle Avrupa'da teikoplanin ortopedik cerrahi profilaksisinde parenteral olarak kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde vankomisin profilaktik olarak kullanılırken teikoplanin kullanımına henüz onay verilmemiştir (145). Teikoplaninin günde tek doz uygulanma kolaylığı mevcuttur ve tek doz uygulamanın geleneksel antibiyotiklerin çoklu doz uygulamaları kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

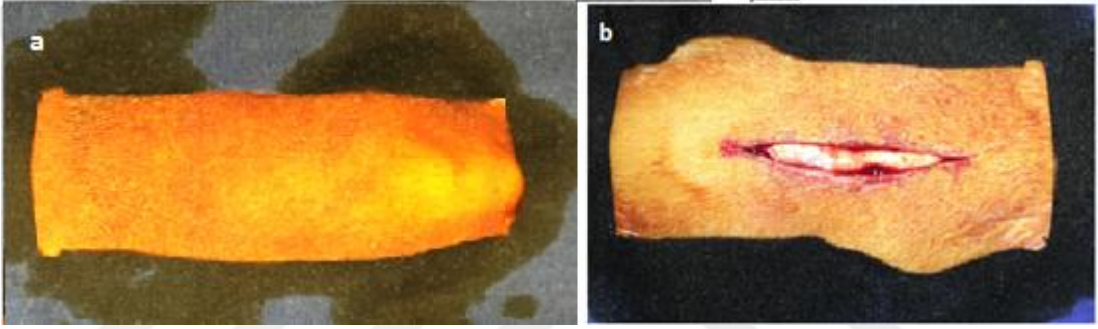
Çalışma öncesinde Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'na başvuru yapılarak etik kurul onayı alındı.

Çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda laboratuvar şartlarında üretilen tamamı dişi ve benzer özelliklere sahip Sprague-Dawley cinsi dişi ratlar kullanıldı. Bu ratlar ortalama 6 aylık ve ortalama ağırlıkları 300 ± 50 gramdı. Çalışmada ratlar antibiyotiklerin enfeksiyon üzerine olan etkisi ve füzyon üzerine olan etkisi incelenmek üzere iki ana gruba ayrıldı. Enfeksiyonun incelendiği grupta (1. grup) her biri 7 adet rattan oluşan biri kontrol grubu olmak üzere toplam 4 alt grup (1a, 1b, 1c, 1d grupları) ve 28 adet rat, aynı şekilde füzyonun incelendiği grupta da (2. grup) her biri 7 adet rattan oluşan biri kontrol grubu olmak üzere toplam 4 alt grup (2a, 2b, 2c, 2d grupları) ve 28 adet rat kullanıldı. Yapılan güç analizi ile çalışmada gerekli minimum denek sayısı belirlenerek her bir grupta 7 adet, toplamda 56 adet rat kullanıldı.

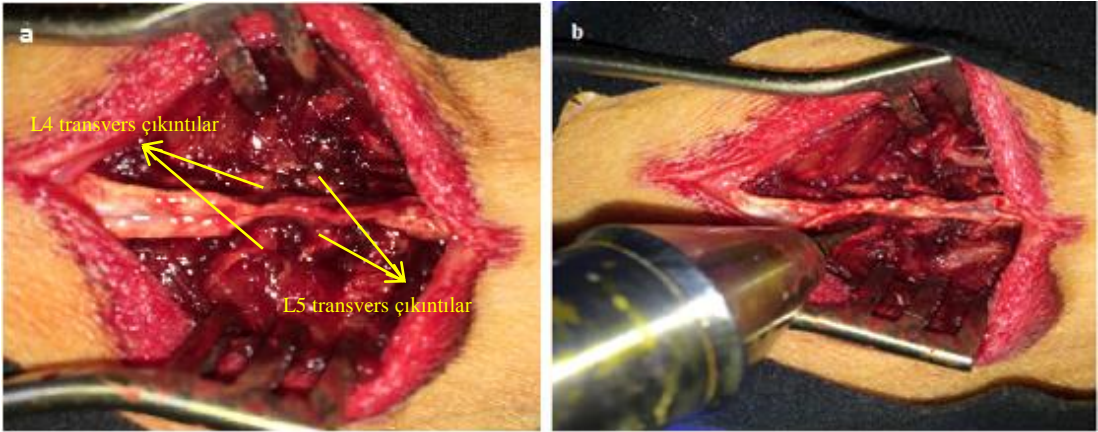
Denekler her bir ana grup ayrı gün ve her bir alt grup ayrı seanslarda olmak üzere, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda fare ve ratlar için özel olarak düzenlenmiş operasyon salonunda, steril şartlarda ve genel anestezi altında opere edildi. İşlem öncesi tüm ratlara genel anestezi amaçlı intraperitoneal olarak 35 mg / kg dozunda ketamin ve 5 mg xylasine (C₁₂H₁₆N₂S) uygulandı. (Şekil 2). Genel anestezi sonrası prone pozisyonda yatan ratların operasyon bölgesine uyan torakolomber bölgesi ameliyathaneden ayrı bir müdahale odasında traş makinesi ile traş edildi. (Şekil 2). Traş sonrası ameliyathaneye alınan ratlar prone pozisyonda yatırılarak lomber bölgeleri povidon iodinli solüsyonla boyanarak antisepsi sağlandı ve steril yeşil kumaş ile örtüm yapıldı. (Şekil 3). Lomber bölgeye 20 numara bistüri ile yaklaşık 3 cmlik vertikal orta hat insizyonu yapılarak cilt ve ciltaltı yumuşak dokular geçildi (Şekil 3). Daha sonra sahaya otomatik ekartör konularak fasya ortaya kondu. Lomber fasya orta hattan vertikal olarak kesilerek bilateral paravertebral kaslar önce keskin daha sonra künt disseksiyonla spinöz süreçlerden sıyrıldı. Künt disseksiyonla L4 ve L5 transvers süreçleri ve L4-5 faset eklemler ortaya çıkarıldı. (Şekil 4). L4 ve L5 vertebra transvers çıkıntıları ile L4-5 faset eklemleri burr yardımıyla bilateral dekortike edildi (Şekil 4). Bu aşamanın ardından 1. ve 2. gruptaki ratlara farklı müdahaleler yapıldı.



Şekil 2. a. Genel anestezi ajanının intraperitoneal enjeksiyonu. b. Traş sonrası görünüm.

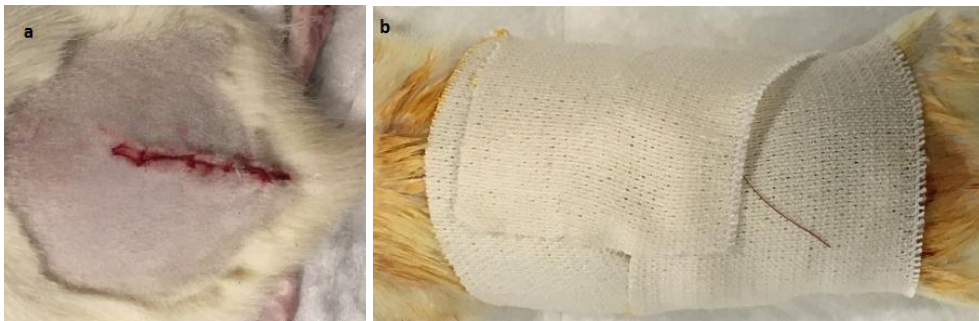


Şekil 3. a. Cerrahi bölgenin steril boyama ve örtüm sonrası görünümü. b. Cerrahi insizyon

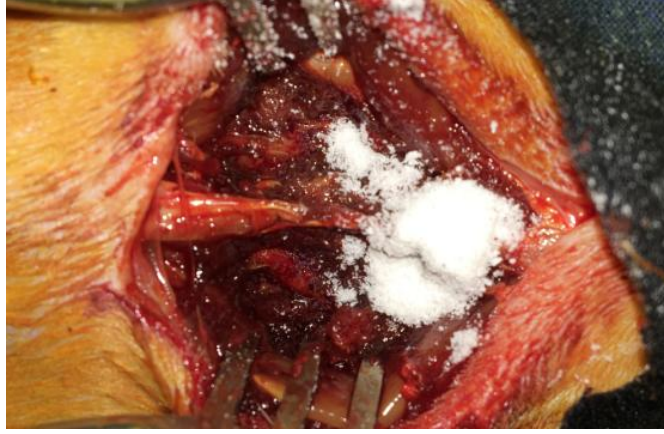


Şekil 4. a. Transvers çıkıntılar ile faset eklemlerin ortaya konması b. Burr ile dekortikasyon uygulanması.

Lokal antibiyotik tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyona olan etkisinin değerlendirileceği 1. grupta, kontrol grubu olan 1a grubundaki 7 adet rata yapılan hemostazın ardından her birine daha önce hazırlanan ve 10^9 CFU/ml metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA, ATCC 25923) içeren solüsyondan 0,1 ml (108 CFU/ml) eklendikten sonra herhangi bir antibiyotik tozu eklenmeden fasya ve cilt kapatılarak operasyona son verildi. 1b grubundaki 7 adet rata yapılan hemostazın ardından her birine daha önce hazırlanan ve 109 CFU/ml MSSA içeren solüsyondan 0,1 ml (108 CFU/ml) cerrahi sahaya eklendikten sonra 50 mg sefazolin toz halinde eklendi. (Şekil 6). Fasya ve cilt kapatılarak operasyona son verildi. 1c grubundaki 7 adet rata yapılan hemostazın ardından her birine daha önce hazırlanan ve 109 CFU/ml MSSA içeren solüsyondan 0,1 cc (108 CFU/ml) cerrahi sahaya eklendikten sonra insanda 2 gr uygulamaya ($2000/70=28,6$ gr/kg) denk gelecek miktar olan 8,6 mg (ortalama $0,3 \times 28,6=8,6$ mg) vankomisin toz halinde eklendi (Şekil 7). Fasya ve cilt kapatılarak operasyona son verildi. 1d grubundaki 7 adet rata yapılan hemostazın ardından her birine daha önce hazırlanan ve 109 CFU/ml MSSA içeren solüsyondan 0,1 cc (108 CFU/ml) cerrahi sahaya eklendikten sonra insanda 800 mg uygulamaya ($800/70=11,4$ gr/kg) denk gelecek miktar olan 3,4 mg (ortalama $0,3 \times 11,4=3,4$ mg) teikoplanin toz halinde eklendi (Şekil 8). Fasya ve cilt kapatılarak operasyona son verildi. Sefazolin dozu Fallon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada uygulanan sefazolin dozuna uyarlanarak hesaplandı (146). Vankomisin ve teikoplanin dozu ise insanda uygulanan doz ortalama rat ağırlığına oranlanarak hesaplandı. Her bir ratın fasyaları 4/0 vicryl ve ciltleri 3/0 rapid vicryl ile kapatıldı. Tüm ratlara ardından steril pansuman yapılarak steril gazlı bez ve bandaj ile yaraları kapatıldı (Şekil 5).



Şekil 5. a. Primer sütürasyon sonrası cerrahi insizyon b. Steril gazlı bez ve elastik bandaj ile pansuman yapılması



Şekil 6. Cerrahi sahaya lokal sefazolin tozu uygulanması.

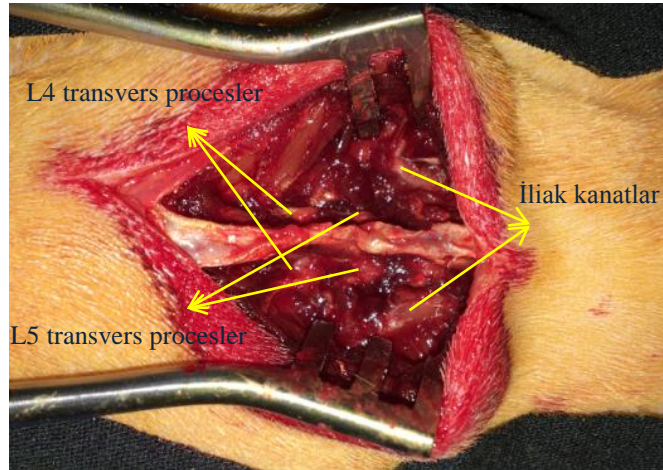


Şekil 7. Cerrahi sahaya lokal vankomisin tozu uygulanması



Şekil 8. Cerrahi sahaya lokal teikoplanin tozu uygulanması.

Lokal antibiyotik tozu uygulamasının füzyon üzerine olan etkisinin değerlendirileceği 2. grupta, L4 ve L5 vertebra transvers çıkıntıları ile L4-5 faset eklemlerin dekortikasyonu sonrasında bilateral iliak kanatlar bulunarak ortaya kondu (Şekil 9). Her iki iliak kanattan yeterli miktarda kemik grefti alınarak füzyon sağlamak amacıyla bilateral L4-L5 transvers çıkıntılar arası greftlendi. Ardından kontrol grubu olan 2a grubundaki 7 adet rata herhangi bir antibiyotik tozu eklenmeden fasya ve cilt kapatılarak operasyona son verildi. 2b grubundaki 7 adet rata 50 mg sefazolin toz halinde eklendi. Fasya ve cilt kapatılarak operasyona son verildi. 2c grubundaki 7 adet rata yapılan insanda 2 gr uygulamaya ($2000/70=28,6$ gr/kg) denk gelecek miktar olan 8,6 mg (ortalama $0,3 \times 28,5=8,6$ mg) vankomisin toz halinde eklendi. Fasya ve cilt kapatılarak operasyona son verildi. 2d grubundaki 7 adet rata insanda 800 mg uygulamaya ($800/70=11,4$ gr/kg) denk gelecek miktar olan 3,4 mg (ortalama $0,3 \times 11,4=3,4$ mg) teikoplanin toz halinde eklendi. Antibiyotik dozları grup 1 ratlar ile aynı şekilde hesaplandı. Fasya ve cilt kapatılarak operasyona son verildi. Her bir ratın fasyaları 4/0 vicryl ile ve ciltleri 3/0 rapid vicryl ile primer kapatıldı. Tüm ratlara cilt kapatılmasının ardından steril pansuman yapılarak steril gazlı bez ve bandaj ile yaraları kapatıldı.



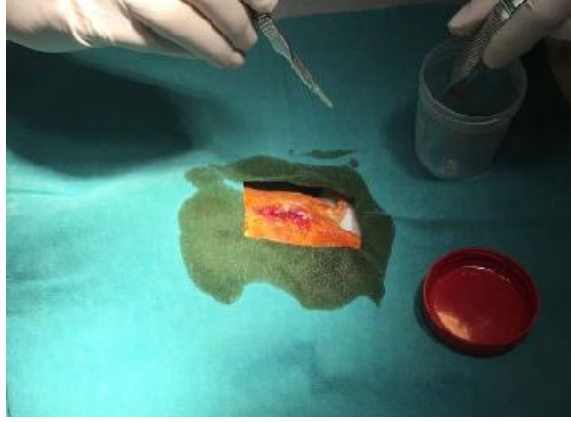
Şekil 9. L4 ve L5 transvers çıkıntıların, L4-5 faset eklemlerin ve iliak kanatların ortaya konması.

Her iki gruptaki her bir grup rat uyanmaları beklendikten sonra 1. gruptaki ratlar 14 gün boyunca 2. gruptaki ratlar ise 56 gün boyunca izlem altında tutulacakları her biri önceden numaralandırılmış ve grup bilgileri yazılmış olan 8 ayrı kafese konularak özel izlem odasına alındı. Bu özel odada hayvanlara 20 ± 2 derecelik oda ısısında 12 saat gündüz, 12 saat gece rutin periyotta fototerapi uygulandı. Ratların beslenmeleri ad abitum olarak kafesler üzerinde daima standart yem ve su bulundurulmuş sağlandı. Tüm izlem süresince ratların genel durumları, hareketleri ve yara yerleri günlük takip edildi. Ratların nörolojik fonksiyonları modifiye Tarlov derecelendirme sistemi ile takip edildi (Tablo 5).

Yeterli izlem sonrası 14 gün sonunda 1. gruptaki ratlar genel anestezi yapıldıktan sonra tekrar ameliyat masasına alındı. Servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifikasyon işlemi yapıldı. Lomber bölgede eski insizyon bölgesi povidon iodinli solüsyonla steril olarak boyandıktan sonra steril yeşil kumaş ile örtüm sağlandı. Eski insizyon yerlerinden tekrar 20 numara bistüri ile açıldı (Şekil 10). Görsel olarak enfeksiyon varlığı kontrol edildikten sonra ameliyat bölgesi L4-L5 vertebra çevresi yumuşak dokular mikrobiyolojik kültür için gönderilmek üzere steril şartlarda alınarak her biri ayrı paketlenmiş steril kaplara kondu (Şekil 11). Her bir rattan doku alınmasının hemen ardından kaplar alınan ratın ait olduğu gruba göre numaralandırılarak işaretlendi ve alınan doku miktarı sterilite bozulmadan hassas terazide tartılarak eşit miktar $0,5 \pm 0,05$ gr olacak şekilde ayarlandı. Alınan her bir doku örneği bekletilmeden Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi.



Şekil 10. Ameliyat bölgesinin kültür örneği alınmak üzere tekrar açılması.



Şekil 11. Steril şartlarda alınan doku örneğinin laboratuvara gönderilmek üzere steril kaba konması.

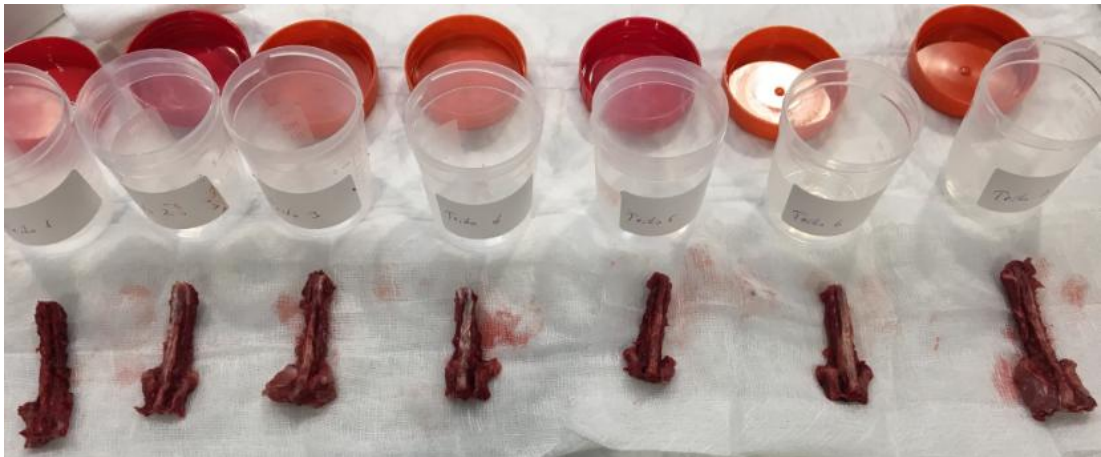
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen doku örnekleri ilk olarak analitik tartıda tartılarak yapılacak tüm örneklerin eşit ağırlıkta olması sağlandı. Ortalama bir ağırlığı belirlenen dokuların homojenizasyonu steril bistüri yöntemi ile aseptik bir ortamda gerçekleştirildi. Doku örnekleri steril petri kabı ve steril bistüri kullanılarak homojen bir yapı oluşuncaya kadar ince ince kıyıldı. Oluşan homojen örnek 1 ml %0.85'lik steril NaCl ile seyreltildi ve sonikasyon ile mikroorganizmaların ayrışması sağlandı. Oluşan solüsyondan %5 koyun kanlı agara (Becton Dickinson, USA) 10 µl inoküle edildi. Plaklar kuruduktan sonra 35 °C' de CO₂'li inkübatörde 18-24 saat aerobik ortamda inkübe edildi. 24 saat sonunda üreme durumu değerlendirildi ve üreme olan kültürlerde bakteri tiplendirmesi MALDI-TOF (Vitec MS, Biomerieux) cihazı ile yapılarak plaklar fotoğraflandı. Örneklerden ekim yapılan besiyerlerinde seyreltme yöntemiyle üreyen bakteri miktarları değerlendirildi. Besiyerleri 4 eşit alana bölünerek her alana ekim yapıldı ve üreme olan alan sayısına göre bakteri miktarı nadir, orta yoğunlukta, yoğun ve çok yoğun olmak üzere semi kantitatif olarak derecelendirildi.

Yeterli izlem sonrası 56 gün sonunda 2. gruptaki ratlar genel anestezi yapıldıktan sonra tekrar ameliyat masasına alındı. Servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifikasyon işlemi yapıldı. Lomber bölgede eski insizyon bölgesi povidon iodinli

solüsyonla steril olarak boyandıktan sonra steril yeşil kumaş ile örtüm sağlandı. Eski insizyon yerlerinden tekrar 20 numara bistüri ile açıldı. Lomber fasya orta hattan açılarak önce keskin daha sonra künt diseksiyonla paravertebral kaslar spinöz proceslerden sıyrıldı. Ardından lomber vertebraların tamamı ile birlikte seviye belirlenmesini sağlamak amacıyla üst sakral vertebralar ve iliak kanatlar çevre kas ve yumuşak dokulardan tamamen sıyrılarak blok halinde çıkarıldı (Şekil 12). Alınan her bir örnek daha önceden gruplara göre işaretlenerek numaralandırılmış kaplara kondu (Şekil 13). Üzerlerine doku tamamen kapanacak şekilde formol çözeltisi eklendikten sonra kaplar kapatılarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi.



Şekil 12. Blok halinde çıkarılan lomber omurga.



Şekil 13. Alınan her örneğin laboratuvara gönderilmek üzere önceden işaretlenmiş kaplara konulması.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı'na histopatolojik inceleme için %10'luk tamponlanmış formalinde gönderilen kemik dokular 2 gün fiksasyonun ardından, dekalsifiye edilmek amacıyla %10'luk formik asit solüsyonunda 3 gün takip edildi. Doku takip işleminden sonra yıkanarak uzun ekseninden ikiye kesilerek, tamamı örneklendi. Parafin içine gömülerek 5-µm kalınlığında seri kesitler alındı ve hematoksilin ve eozin (HE) boyası ile boyandı. Olgular ışık mikroskopuyla (Nikon-Eclipse-Ci) iki farklı patolog tarafından körlemesine incelenip, dijital kamera (Nikon-Eclipse-80i-DS-Ri1) ile fotoğraflandı. Yapılan histopatolojik incelemede spinal füzyon cerrahisi sonrası kaynamayı değerlendirmek amacıyla Gu ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında kullandığı histopatolojik derecelendirme sistemi kullanıldı (147) (Tablo4). Tüm örnekler bilateral değerlendirilerek ayrı ayrı derecelendirildi.

Ratların ameliyat sonrası nörolojik takipleri Modifiye Tarlov Nörolojik Değerlendirme Sistemi'ne göre yapıldı (Tablo 5).

Skor	Tanım
1	Fibröz doku
2	Fibröz doku » kıkırdak
3	Fibröz doku + kıkırdak
4	Kıkırdak > fibröz doku
5	Kıkırdak
6	Kıkırdak + seçilebilen kemik
7	< % 25 matür kemik
8	%25–50 matür kemik
9	> %50–75 matür kemik
10	> %75 matür kemik

Tablo 4. Histopatolojik derecelendirme sistemi (147).

Yapılan istatistiksel değerlendirmede 1. Grup için kültürde üreyen bakteri yoğunluğu, 2. Grup için ise füzyonu değerlendirmek için kullanılan histopatolojik değerlendirme sistemindeki skorlar temel alındı. Kullanılan 3 farklı antibiyotik ile kontrol grubu karşılaştırılarak, veriler arasındaki farkın anlamlılığını tespit etmek amacıyla SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) programında ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) testi uygulandı. p değeri 0.005'ten daha küçük olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Derece 1	Komplet parapleji, alt ekstremitelere hiç hareket yok
Derece 2	Alt ekstremitelere az/önemsiz hareket varlığı
Derece 3	Ayakta durabilme yeteneği
Derece 4	Yryebilme yeteneği
Derece 5	20 derecelik eğimli düzlemde tutunabilme yeteneği

Tablo 5. Modifiye Tarlov Nörolojik Değerlendirme Sistemi

Grup 1a	L4-5 dekortikasyon sonrası 108 CFU/0,1 cc MSSA uygulanan grup (kontrol grubu)
Grup 1b	L4-5 dekortikasyon sonrası 108 CFU/0,1 cc MSSA+sefazolin tozu uygulanan grup
Grup 1c	L4-5 dekortikasyon sonrası 108 CFU/0,1 cc MSSA+vankomisin tozu uygulanan grup
Grup1d	L4-5 dekortikasyon sonrası 108 CFU/0,1 cc MSSA+teikoplanin tozu uygulanan grup

Tablo 6. Lokal antibiyotik tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyona etkisinin incelendiği 1. grubun sınıflandırması.

Grup 2a	L4-5 dekortikasyon+grefonaj uygulanan grup (kontrol grubu)
Grup 2b	L4-5 dekortikasyon+grefonaj sonrası sefazolin tozu uygulanan grup
Grup 2c	L4-5 dekortikasyon+grefonaj sonrası vankomisin tozu uygulanan grup
Grup 2d	L4-5 dekortikasyon+grefonaj sonrası teikoplanin tozu uygulanan grup

Tablo 7. Lokal antibiyotik tozu uygulamasının postoperatif füzyona etkisinin incelendiği 2. grubun sınıflandırması.

4. BULGULAR

Cerrahi işlem sonrası ilk saatlerde 1c grubundan 1 adet rat ve 2a grubundan 1 adet ratın anestezi komplikasyonu sonrası ölmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Bu nedenle 1c grubu ve 2a grubunda 6'şar adet rat ile çalışmaya devam edildi.

4.1. Genel durum ve yara takibi

Cerrahi işlem sonrası 2 ayrı gruptan ölen 2 rat dışında diğer ratların genel durumları izlem boyunca günlük olarak takip edildi ve stabil seyretti. Ratların günlük aktivite ve beslenme durumları normal olarak izlendi. Tüm ratların günlük yara takipleri yapıldı. 1a grubundan 2 adet ratta yara kapanma problemi ve yara yerinde akıntı gelişti. Diğer ratların yara yerleri normal iyileşmiş olarak izlendi.

4.2. Nörolojik izlem

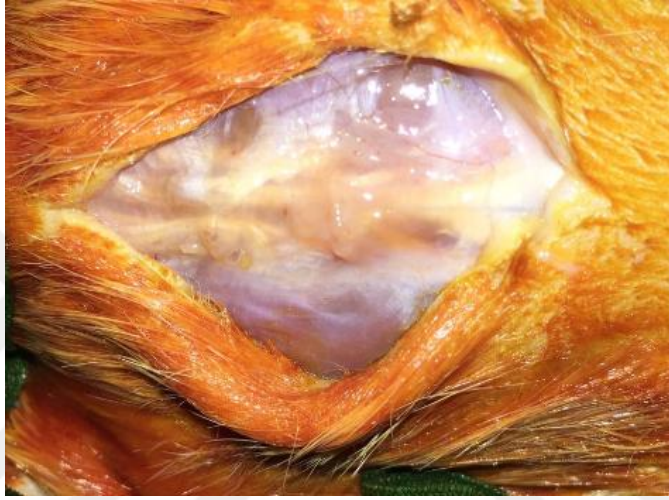
Çalışmada kullanılan 56 ratın tamamının cerrahi işlem öncesi nörolojik değerlendirmeleri tamamen normal bulundu. Cerrahi işlem ve uyanma sonrası tüm ratlar için nörolojik değerlendirme tekrarlandı. Cerrahi sonrası ölen 2 adet rat hariç kalan 54 ratta postoperatif erken dönemde ve izlem süresince herhangi bir nörolojik defisit gelişmedi. Tüm ratlar sakrifiye oldukları güne dek nörolojik defisitsiz ve Modifiye Tarlov derece 5 olarak izlendi.

4.3. Mikrobiyolojik değerlendirme

Kontrol (1a) grubundaki tüm ratlarda izlem boyunca ciltaltı şişlik izlendi. 1c grubunda 1 adet ve 1d grubunda 2 adet ratta cilt altı şişlik mevcuttu. Örnek alımı sırasında bu şişliğin ciltaltı abse ile uyumlu olduğu görüldü (Şekil 14). Kontrol grubu olan 1a grubundaki ratların tamamında çalışma sonunda ameliyat bölgesinde yumuşak dokuların enfekte görünümde olduğu görüldü. 1c grubunda 1 adet ve 1d grubunda 2 adet ratın ameliyat bölgesi yumuşak dokular enfekte görünümde idi. Diğer tüm ratların ameliyat bölgelerinde yumuşak dokularda enfekte görünüm yoktu (Şekil 15).

Kontrol grubu olan 1a grubundaki ratlardan 1 tanesi hariç kalan 6 rattan alınan doku kültürlerinde inoküle edilen Staf. aureus suşu ürediği saptandı (Şekil 16). Bunun dışında 1a grubundaki 2 rattan alınan doku kültüründe Corinobacterium, 6 doku kültüründe H. influenzae ve 1 doku kültüründe E. coli üremesi saptandı. 1b grubunda 1 adet rattan alınan doku kültüründe MSSA üremesi saptanırken diğer

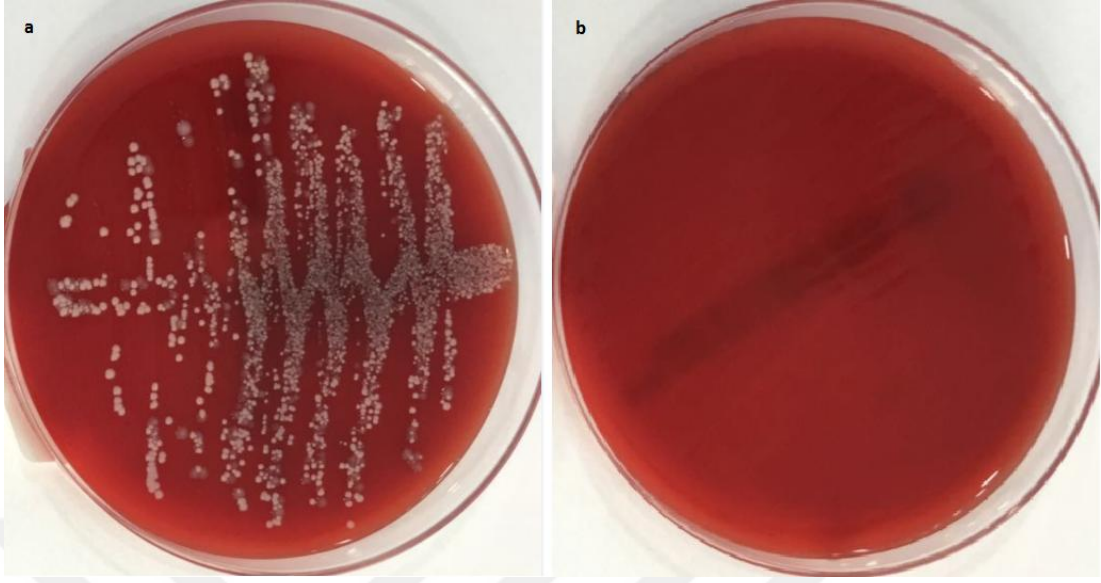
kültürlerde üreme olmadı. 1c grubunda hiçbir örnekte MSSA üremesi saptanmazken kültürlerden birinde E. coli üremesi olduğu görüldü. 1d grubunda kültürlerden birinde MSSA üremesi ile birlikte bir kültürde H. influenzae ve bir kültürde de H. influenzae ve E. coli ürediği görüldü. Doku kültürlerinde saptanan MSSA dışındaki mikroorganizmaların cerrahi işlem esnasında oluşan kontaminasyondan kaynaklandığı düşünüldü (Tablo 8).



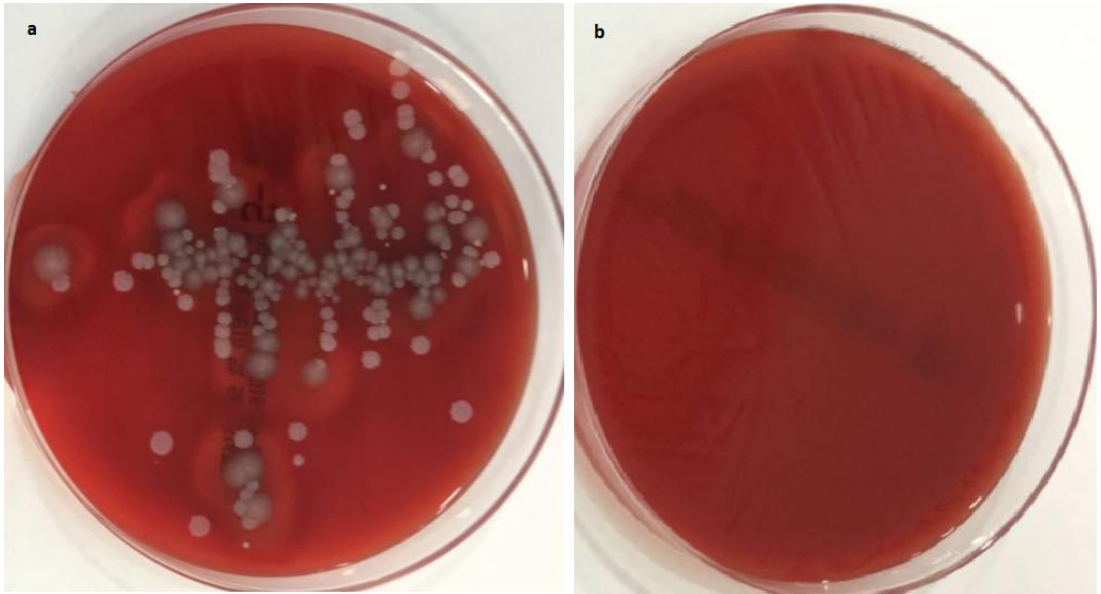
Şekil 14. Ciltaltı absenin görünümü.



Şekil 15. Enfeksiyon bulgusu olmayan cerrahi bölgenin görünümü.



Şekil 16. a. Grup 1a 2 nolu denekten alınan doku kültürü. b. Grup 1b 1 nolu denekten alınan doku kültürü.



Şekil 17. a. Grup 1c 2 nolu denekten alınan doku kültürü. b. Grup 1d 1 nolu denekten alınan doku kültürü

		MSSA	Corinobacterium	H. Influenzae	E. Coli
Grup 1a (kontrol)	1	+	+++	-	-
	2	+	-	++	-
	3	++	-	-	+
	4	+	-	+	-
	5	+	+	+	-
	6	-	-	+	-
	7	+	-	+	-
Grup 1b (sefazolin)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	+	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
	6	-	-	-	-
	7	-	-	-	-
Grup 1c (vankomisin)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	++
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
	6	-	-	-	-
Grup 1d (teikoplanin)	1	-	-	-	-
	2	-	-	++	-
	3	+	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
	6	-	-	++	++
	7	-	-	-	-

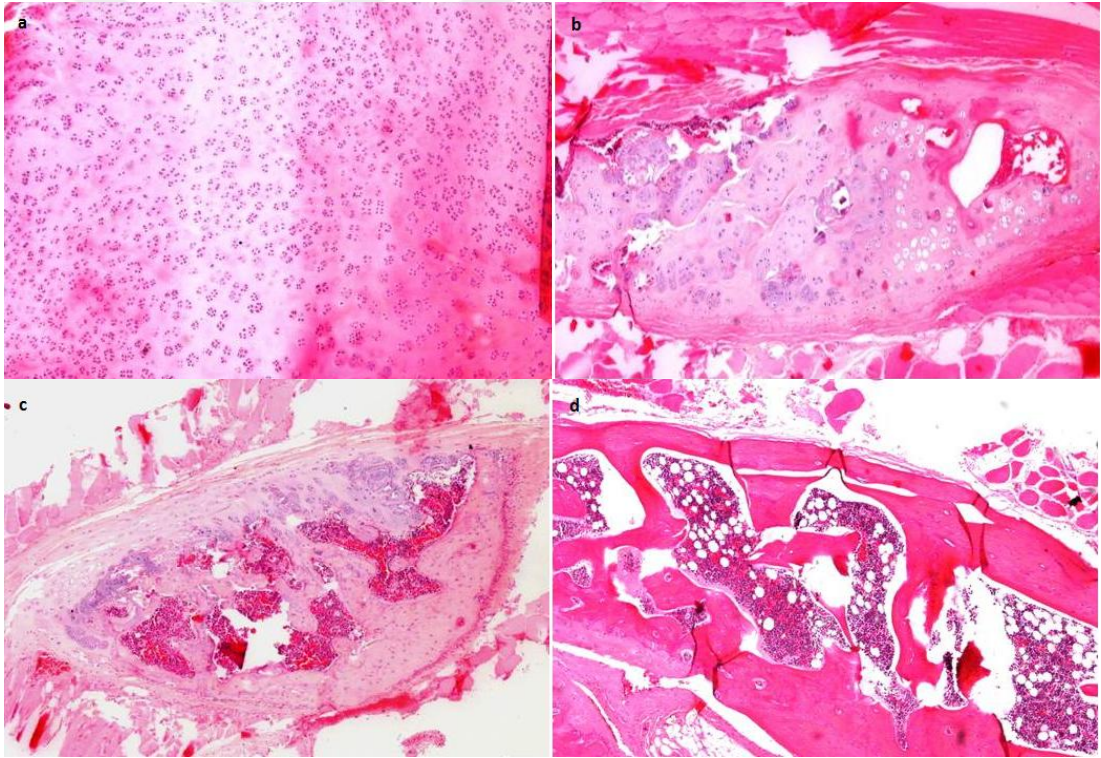
Tablo 8. Gruplara göre ratlardan alınan doku kültürlerinde seyreltme yöntemiyle saptanan bakteri miktarları.

4.4. Histopatolojik değerlendirme

Füzyon oluşumunu değerlendirmek üzere yapılan histopatolojik inceleme ve derecelendirme sistemine göre yapılan skorlama sonucunda tabloda verilen skorlar elde edildi (Tablo 9).

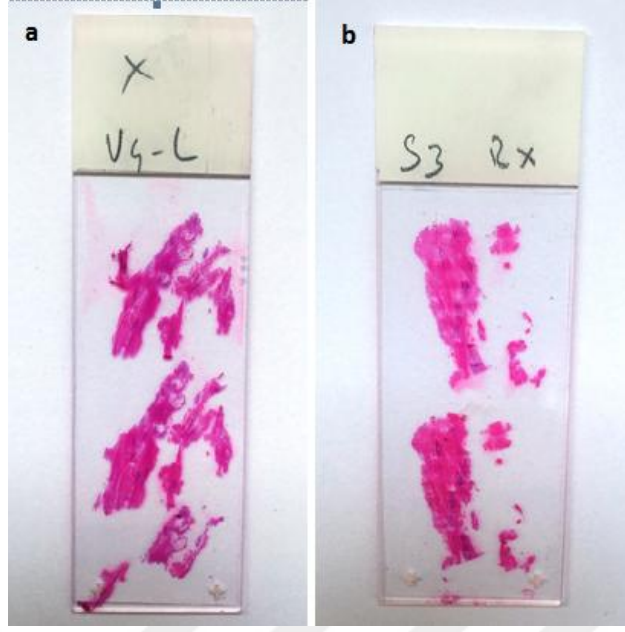
	Kontrol			Vankomisin			Sefazolin			Teikoplanin		
	Sağ	Sol	Ort.	Sağ	Sol	Ort.	Sağ	Sol	Ort.	Sağ	Sol	Ort.
1	7	6	6,5	7	8	7,5	8	8	8	7	6	6,5
2	7	7	7	6	7	6,5	7	7	7	8	6	7
3	8	6	7	6	7	6,5	8	6	7	6	6	6
4	5	7	6	8	7	7,5	6	5	5,5	5	6	5,5
5	6	5	5,5	6	7	6,5	7	7	7	7	6	6,5
6	5	7	6	6	7	6,5	8	7	7,5	6	6	6
7				7	6	6,5	7	7	7	6	7	6,5

Tablo 9. Histopatolojik değerlendirme sistemine göre saptanan füzyon skorları (Ort.=ortalama).



Şekil 18. a. Kontrol grubuna ait dokuda kartilaj varlığı, Grade Grup 5 (HEX40).

b. Vankomisin grubuna ait dokuda kartilaj ve eşlik eden kemik varlığı, Grade Grup 6 (HEX40). c. Kontrol grubuna ait dokuda kıkırdak dokusundan zengin doku %25'ten az matür kemik yapısı içermektedir, Grade Grup 7(HEX40) d. Vankomisin grubuna ait dokuda ortasında kemik iliği seçilen %25-50 oranında matür kemik içeren doku, Grade Grup 8(HEX40)



Şekil 19. a. Vankomisin grubuna ait sağ yarıyı gösteren bloktan alınan kesit.
b. Sefazolin grubuna ait sağ yarıyı gösteren bloktan alınan kesit

4.5. İstatistiksel değerlendirme

Lokal antibiyotik tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyona etkisinin değerlendirildiği 1. Grupta, sefazolin uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, sefazolinin MSSA üremesini anlamlı derecede engellediği saptandı ($p=0.001$).

Vankomisin uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında vankomisin MSSA üremesini anlamlı derecede engellediği saptandı ($p=0.000$).

Teikoplanin uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında teikoplaninin de MSSA üremesini anlamlı derecede engellediği saptandı ($p=0.001$).

Her 3 antibiyotiğin birbiri ile yapılan karşılaştırmada MSSA üremesini engelleme açısından aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı (sefazolin-vankomisin, sefazolin-teikoplanin, vankomisin-teikoplanin sırasıyla, $p=0.529$, $p=1.000$, $p=0.529$).

Elde edilen istatistiksel veriler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Lokal antibiyotik tozu uygulamasının füzyona olan etkisinin karşılaştırıldığı 2. Grupta, sefazolin uygulanan grup ile kontrol grubundaki füzyon skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0.057).

Vankomisin uygulanan grup ile kontrol grubundaki füzyon skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0.186).

Teikoplanin uygulanan grup ile kontrol grubundaki füzyon skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0.887).

Sefazolin uygulanan grup ile teikoplanin uygulanan gruptaki füzyon skorları karşılaştırıldığında, sefazolin uygulanan grupta elde edilen füzyon skorlarının teikoplanin uygulanan gruba göre anlamlı derecede daha iyi olduğu saptandı (p=0.035). Antibiyotikler arasında yapılan diğer karşıştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sefazolin-vankomisin ve vankomisin-teikoplanin sırasıyla, p=0.508, p=0.131).

Elde edilen istatistiksel veriler tablo 11’de gösterilmiştir.

Bağımlı Değişken	(I) antibiyotik	(J) antibiyotik	Ortalama Fark (I-J)	Std. Sapma	Anlamlılık
MSSA	kontrol	sefazolin	,85714*	,21480	,001
		teikoplanin	,85714*	,21480	,001
		vankomisin	1,00000*	,22357	,000
	sefazolin	kontrol	-,85714*	,21480	,001
		teikoplanin	,00000	,21480	1,000
		vankomisin	,14286	,22357	,529
	teikoplanin	kontrol	-,85714*	,21480	,001
		sefazolin	,00000	,21480	1,000
		vankomisin	,14286	,22357	,529
	vankomisin	kontrol	-1,00000*	,22357	,000
		sefazolin	-,14286	,22357	,529
		teikoplanin	-,14286	,22357	,529

Tablo 10. MSSA üremesi ile yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları.

(I) Bağımlı Değişken	antibiyotik	(J) antibiyotik	Ortalama Fark (I-J)	Std. Sapma	Anlamlılık
ortalama	kontrol	vankomisin	-,45238	,33200	,186
		sefazolin	-,66667	,33200	,057
		teikolanin	,04762	,33200	,887
	vankomisin	kontrol	,45238	,33200	,186
		sefazolin	-,21429	,31897	,508
		teikolanin	,50000	,31897	,131
	sefazolin	kontrol	,66667	,33200	,057
		vankomisin	,21429	,31897	,508
		teikolanin	,71429*	,31897	,035
	teikolanin	kontrol	-,04762	,33200	,887
		vankomisin	-,50000	,31897	,131
		sefazolin	-,71429*	,31897	,035

Tablo 11. Füzyon skorları ile yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları.

5. TARTIŞMA

Spinal cerrahi girişimler, omurga problemleri nedeniyle başvuran hasta sayısındaki artış ve teknolojik gelişmelerle birlikte, özellikle son 20 yılda önemli oranda artış göstermiştir. 1997 ile 2006 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde omurga problemleri nedeniyle başvuran hasta sayısının 14,8 milyondan 21,9 milyona yükseldiği görülmüştür. Omurga hastalarının maliyetinde de, acil servise başvuran hastalarda %84, yatarak tedavi olanlarda ise %37 oranında bir artış görülmüştür (148). Günümüzde spinal cerrahi girişimler birçok merkezde yaygın olarak uygulanmaktadır. Artan cerrahi müdahale sayıları nedeniyle cerrahi sonrası komplikasyonlarda da önemli bir artış görülmektedir.

Spinal cerrahi sonrası enfeksiyon gelişimi tedavinin başarısızlığına neden olan en önemli faktörlerden biridir ve en sık görülen komplikasyondur. Aynı zamanda ciddi morbidite, mortalite ve maliyet artışına neden olmaktadır. Spinal cerrahi sonrası cerrahi alan enfeksiyonu riski, spinal cerrahinin daha kompleks bir cerrahi olması ve konservatif tedaviye göre cerrahi tedavideki artış nedeniyle diğer ortopedik cerrahilere göre daha fazladır. Ayrıca spinal cerrahi ve enstrümantasyonun gelişmesi daha komplike vakalarda cerrahi uygulanabilmesini sağlamış bu da ortopedik cerrahide omurgaya yönelik cerrahi girişimlerin artmasına neden olmuştur (149).

Parchi ve arkadaşları yayınladıkları metaanalizde postoperatif spinal enfeksiyon oranlarının %0,7 ile %16 arasında değiştiğini ve oranlardaki bu geniş aralığın sebebinin de omurgaya yapılan farklı müdahalelerin farklı enfeksiyon riskleri taşıması olduğunu belirtmişlerdir (93). National Nosocomial Infections Surveillance System'in verilerine göre, laminektomi yapılan hastaların %1,2'sinde, spinal füzyon cerrahisi yapılan hastaların % 2,4'ünde cerrahi alan enfeksiyonu gelişmektedir (150). Daha komplike girişimlerde enfeksiyon oranları daha fazla olmaktadır. Basit bir diskektomi ya da laminektomide enfeksiyon oranı %1 iken, füzyon cerrahisinde bu oran %2-5'tir. Füzyon cerrahisine implant eklenmesi enfeksiyon oranını %2,4-%8,5 seviyesine yükseltmektedir. Cerrahi ile ilişkili faktörler dışında, yaş, sigara kullanımı, diyabet, obezite, beslenme bozukluğu gibi faktörler de enfeksiyon oranlarını etkilemektedir (149). Postoperatif enfeksiyonla

mücadelede geliştirilen birçok stratejiye ve günümüzde omurga cerrahi girişimlerinde, uygun cerrahi şartlar ve profilaktik antibiyoterapilere rağmen ortaya çıkan antibiyotiklere dirençli postoperatif enfeksiyonlar halen hastalar ve cerrahlar için önemli bir problem olmaya devam etmektedir.

Postoperatif spinal enfeksiyonlarda en sık izole edilen mikroorganizma *Staf. aureus*'tur (3,7,8,10,151). Özellikle 1990'lardan itibaren bir enfeksiyon etkeni olarak metisilin dirençli *Staf. aureus* ile ilgili yayınlar artmaya başlamıştır. Ortopedik cerrahi sonrası enfeksiyonların %48,6'sında sorumlu patojenin *S. aureus* olduğu, bunların da %56'sının beta laktam antibiyotiklere dirençli olduğu bildirilmiştir (140). Bunun dışında *S. epidermidis* ve enterekok suşlarının da sıklığı artmaktadır. (23,96,152). Bu çalışmada da en sık izole edilen mikroorganizma olması nedeniyle Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında üretilen MSSA suşu kullanıldı.

Literatürde ortopedik enfeksiyon modeli olarak birçok hayvan kullanılmıştır. Daha büyük olmaları, cerrahi uygulama kolaylığı ve kolay radyolojik inceleme gibi avantajları nedeniyle daha çok tavşan, koyun, domuz gibi hayvanlar tercih edilmiştir (142-156). Ratlar ise daha küçük olmaları, cerrahi uygulama ve radyolojik tetkikte zorluklar gibi dezavantajlarına rağmen kolay üretilebilmeleri, maliyetinin daha az olması, daha dayanıklı olmaları ve komplikasyonları daha iyi tolere edebilmeleri gibi avantajları nedeniyle birçok çalışmada kullanılmıştır. Ratlarda uygulama kolaylığı nedeniyle daha çok femur ve tibia gibi uzun kemikler üzerine uygulamalar yapılmıştır (157-159). Bu çalışmada da kolay elde edilebilmesi ve maliyeti daha az olması nedeniyle ortalama yaşları 6 ay olan Sprague-Dawley tipi ratlar tercih edildi.

Literatürde deney hayvanlarında ortopedik enfeksiyon modeli oluşturulmuş farklı çalışmalar mevcuttur (160-164). Omurga bölgesi enfeksiyonları ile ilgili ilk olarak Guiboux ve arkadaşları 1995 yılında tavşanlarda yapılan bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada tavşanlarda intervertebral disklere *S. aureus* bakterisi inoküle edilerek diskite oluşturulmuş, intravenöz uygulanan sefazolin ve vankomisin etkinliği değerlendirilmiştir (16). Yine Guiboux ve arkadaşları 1998 yılında yayınladıkları çalışmalarında, tavşan omurgasına cerrahi tel yerleştirme sonrası *S. aureus* inoküle etmiş ve intravenöz uygulanan sefazolinin omurga

enfeksiyonları üzerine etkinliğini değerlendirmişlerdir (165). Poelstra ve arkadaşları da 1999 yılında yeni bir omurga enfeksiyon modeli yayınlamışlardır. Bu çalışmada da tavşan omurgasında 3 farklı omurga (T13, L3, L6) seviyesine cerrahi işlem uygulamışlar, parsiyel laminektomiye bağlı oluşan defekti taklit etmek amacıyla spinöz procesler çevresinden yumuşak doku eksizyonu yapmışlar ve ameliyat bölgelerine Kirschner teli implante edildikten sonra MRSA suşu inoküle etmişlerdir (166). Bu çalışmada implant ile ilişkili postoperatif enfeksiyolar değil, yüzeysel yara yeri enfeksiyonlarının değerlendirilmesidir. Bu nedenle bu çalışmada implant kullanılmamıştır.

Ratlarda omurga enfeksiyon modeli ise ilk olarak Ofluoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 2007 yılında yayınlanan bu çalışmada ratlarda torakolomber bölgeye dekortikasyon sonrası titanyum mikrovida implante etmişler, sonrasında farklı konsantrasyonlarda *Staf. aureus* içeren solüsyonlar ekleyerek enfeksiyon oluşturmuşlardır (167). Bu çalışmada 10^2 , 10^3 ve 10^6 CFU bakteri içeren solüsyonlar kullanmışlar ve enfeksiyon oluşturmak için 10^2 CFU bakteri konsantrasyonunun yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde diğer çalışmalarda ratlarda enfeksiyon oluşturmak için 10^4 ile 10^9 CFU arasında değişen miktarlarda *S. aureus* içeren solüsyonlar kullanılmıştır (168-172). Tedavi amaçlı hayvan deneylerinde, fazla sayıda enfekte denek sağlayabilmek için uygulanan canlı bakteri sayısının 10^6 veya 10^8 gibi yüksek tutulması önerilmekle birlikte, patogenez üzerine yapılacak çalışmalarda deneğin savunma mekanizmalarını tamamen ortadan kaldırmamak için daha az sayıda canlı bakteri içeren süspansiyonların kullanılması önerilmektedir. Lokal antibiyotik tozu uygulamasının enfeksiyona olan etkisinin incelendiği bu çalışmada enfeksiyon oluşturmak amacıyla 10^8 CFU MSSA içeren solüsyonlar kullanıldı.

Antibiyotiklerin enfeksiyonu önlemede maksimum etkinliği gösterebilmeleri için dokuda minimum inhibisyon konsantrasyonuna (MİK) ulaşmaları gerekmektedir. Bu nedenle dokuda daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde edilmesi ile mikroorganizmaların üremesi daha etkin bir biçimde engellenebilmektedir. Matushek ve Rosin köpeklerde yaptıkları çalışmada sefazolinin lokal uygulanması ile sistemik uygulamaya göre dokuda 200 kat daha

fazla konsantrasyona ulaşılabildiğini göstermişlerdir (173). Lokal antibiyotik uygulamasındaki amaç, sistemik uygulamaya kıyasla dokuda daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde etmek ve aynı zamanda serumdaki antibiyotik konsantrasyonunu düşük seviyede tutarak sistemik toksisiteyi engellemektir.

Antibiyotiklerin lokal olarak uygulanmasının ortopedik cerrahide postoperatif enfeksiyonu önlemedeki etkinliği ile ilgili pek çok klinik çalışma olmasına rağmen bu konuyla ilgili hayvan deneyi çalışması fazla değildir. Lucke ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, rat tibiasında *S. aureus* inoküle ederek osteomyelit oluşturmuşlar ve gentamisin kaplı implantın enfeksiyon oranını anlamlı olarak azalttığını belirtmişlerdir (174). Ofluoğlu ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında vankomisin kaplı rod kullanımının spinal cerrahide enfeksiyonu engellemede etkin bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (175).

Özellikle spinal cerrahide lokal antibiyotik tozu uygulaması ile ilgili de literatürde pek çok klinik çalışma yayınlanmıştır. Yayınlar daha çok vankomisin lokal toz halinde uygulanması üzerine yoğunlaşmış ve vankomisin tozunun etkinliğini gösteren pek çok çalışma olması nedeniyle bu uygulama bir çok merkezde spinal cerrahide rutin uygulama haline gelmiştir (116,118,129). Kliniğimizde rutin bir uygulama olmamakla birlikte özellikle omurga cerrahisinde lokal vankomisin tozu uygulaması bazı cerrahlar tarafından standart olmayan dozlarda tercih edilmektedir.

Ortopedik cerrahide antibiyotiklerin lokal toz halinde uygulanması ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları da literatürde mevcuttur. Edelstein ve arkadaşları 2017'de yayınladıkları çalışmalarında, ratlarda diz eklemine MRSA ile kontamine edilmiş implant yerleştirmiş ve sistemik vankomisin profilaksisi ile birlikte diz içine lokal vankomisin tozu uygulamasının tüm deneklerde MRSA kontaminasyonunu tamamen engellediğini, sadece sistemik vankomisin profilaksisi yapılan deneklerde ise persistan MRSA kontaminasyonu geliştiğini belirtmişlerdir (176). Garcia ve arkadaşları ise, rat tibiasında MSSA inoküle ederek osteomyelit oluşturmuş ve sistemik antibiyotik profilaksisi ile birlikte sefazolinin tozunun lokal uygulanmasının osteomyelit ile ilişkili yumuşak doku enfeksiyonunun tedavisinde etkili bir

uygulama olduğunu belirtmişlerdir (177). Diğer hayvan çalışmaları ise klinik çalışmalarla paralel olarak daha çok spinal cerrahi üzerine yapılmıştır.

Laratta ve arkadaşları 2017’de yayınlanan ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, L4-L5 vertebralara parsiyel laminektomi ve titanyum vida yerleştirilmesi sonrası cerrahi sahayı tobramisin duyarlı E. coli ile inoküle etmişler, yara kapama öncesi deneklerin yarısının yara yerine lokal tobramisin tozu uygulamışlardır. Çalışma sonunda lokal tobramisin uygulanan deneklerden alınan kültürlerin tamamının negatifken lokal tobramisin uygulanmayan deneklerden alınan tüm kültürlerin pozitif olduğunu, lokal tobramisin uygulamasının enfeksiyonu elimine ettiğini belirtmişlerdir (153).

Zebala ve arkadaşları tavşanlarda yaptıkları çalışmada, tüm deneklere lomber laminektomi ve vida yerleştirilmesi sonrası cerrahi bölgeye sefazolin ve vankomisin duyarlı Staf. aureus inoküle etmişler, deneklerin tamamına cerrahi öncesi sistemik sefazolin uygulaması, deneklerin yarısına ise yara yerine lokal vankomisin tozu uygulaması yapmışlardır. Çalışma sonunda lokal vankomisin tozu uygulamasının deneklerin tümünde enfeksiyonu engellediğini, lokal vankomisin tozu uygulanmayan tüm deneklerde ise persistan enfeksiyon geliştiğini belirtmişlerdir (154). Bizim çalışmamızda da lokal vankomisin tozu uygulanmayan deneklerden alınan 7 doku kültürünün 6’sında MSSA üremesi olmuşken lokal vankomisin tozu uygulanan deneklerden alınan doku kültürlerinden hiçbirinde MSSA üremesi olmadığı ve bu sonucun lokal vankomisin tozunun etkinliği konusunda daha önce yapılan klinik ve hayvan çalışmalarını desteklediği görülmüştür.

Spinal cerrahide sefazolin tozunun lokal uygulanması ile ilgili Fallon ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında, ratlarda lomber cerrahi ve yabancı cisim yerleştirilmesi sonrası MRSA inoküle ederek enfeksiyon oluşturmuşlar ve lokal sefazolin tozu uygulaması ile enfeksiyonun önemli oranda engellenebildiğini bildirmişlerdir (146). Bizim yaptığımız bu çalışmada da lokal sefazolin tozu uygulanan deneklerden alınan kültürlerde MSSA üremesi anlamlı oranda engellenmiş, lokal sefazolin tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyonu anlamlı oranda azalttığı sonucuna varılmıştır. Günümüzde spinal cerrahide sistemik profilakside en sık kullanılan antibiyotik olan sefazolinin, diğer antibiyotiklere göre

daha ucuz, kolay ulaşılabilir ve daha düşük yan etki profiline sahip olması nedeniyle lokal toz olarak uygulamada da önemli bir alternatif olabileceği gösterilmiştir.

Literatürde lokal teikoplanin kullanımı ile ilgili genellikle osteomyelit tedavisine yönelik çalışmalar mevcuttur (178-180). Ghiselli ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, teikoplanin içeren yara örtüsü kullanımının cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonlarını tedavi etmede etkin bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir (181). Spinal cerrahide teikoplanin tozunun lokal kullanımıyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda lokal teikoplanin tozu uygulaması cerrahi sonrası doku kültürlerinde MSSA üremesini anlamlı derecede engellemiş, lokal teikoplanin tozu uygulamasının da vankomisin ve sefazolin gibi postoperatif spinal enfeksiyonları önlemede etkin bir yöntem olarak uygulanabileceğini gösterilmiştir.

Antibiyotiklerin lokal olarak uygulanması ile yara yerinde sistemik uygulamaya göre çok daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde edilebilmekte ve bu da enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisinde antibiyotiklerin etkinliğini önemli derecede artırmaktadır. Bununla birlikte yapılan bazı in vitro çalışmalar, özellikle yüksek konsantrasyonlarda antibiyotiklerin osteoblastlara sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Edin ve arkadaşları 1996 yılında yayınladıkları in vitro çalışmalarında lokal uygulanan vankomisin ve sefazolinin osteoblastlara etkisini değerlendirmişler; vankomisinin 1000 µg/ml ve daha az konsantrasyonlarda osteoblast replikasyonunu etkilemediğini, 10000 µg/ml konsantrasyonunda hücre ölümüne neden olduğunu, sefazolinin ise 100 µg/ml ve daha az konsantrasyonlarda osteoblast replikasyonunu etkilemediğini, 200 µg/ml konsantrasyonunda replikasyonu önemli derecede azalttığını, 10000 µg/ml konsantrasyonunda ise hücre ölümüne neden olduğunu göstermişlerdir (182). Eder ve arkadaşları da yaptıkları in vitro çalışmada, vankomisin tozu 3 mg/cm² üzerindeki dozlarda uygulandığında ortam pH'sında ve buna eşlik eden osteoblast aktivitesinde azalma, aynı zamanda alkalen fosfataz aktivitesinde ve kalsiyum depozisyonunda azalma görüldüğünü belirtmişlerdir (183).

Her ne kadar in vitro çalışmalar lokal uygulanan antibiyotiklerin çok yüksek konsantrasyonlara ulaştığında osteoblastlar üzerinde sitotoksik etki yaptığını gösterse

de yapılan klinik çalışmalar ve hayvan deneyi çalışmalarında lokal antibiyotik uygulamasının kemik iyileşmesi ve füzyonu olumsuz etkilemediği görülmüştür. Strom ve arkadaşları posterior servikal füzyon yapılan 171 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 1 gr lokal vankomisin tozu uygulanan ve uygulanmayan hastalarda psödoartroz oranlarında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (129). Mendoza ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, rutin klinik kullanımda yaygın olarak uygulanan lokal vankomisin dozu (1 gr) vücut ağırlığına oranlanarak uygulandığında füzyon oranlarını etkilemediğini, hatta bu dozun 10 katına kadar olumsuz etkisi olmadığını görmüşlerdir. Bu nedenle kemik iyileşmesini engelleyecek bir eşik doz olsa bile bu dozun rutin klinik kullanımda uygulanan dozdan çok daha fazla olduğunu ve pratikte lokal vankomisin tozu uygulamasının kemik iyileşmesini olumsuz etkilemeyeceğini savunmuşlardır (184).

Yapılan in vitro çalışmalarda osteoblastik aktiviteyi ve kemik iyileşmesini olumsuz etkileyecek antibiyotik dozlarının rutin klinik kullanımda uygulanan antibiyotik dozlarının çok üzerinde olduğu görülmektedir. Sweet ve arkadaşları 178 hastada yaptıkları ölçümdede 2 gr lokal vankomisin tozu uygulaması sonrası 1. günde yara yerinde vankomisin konsantrasyonunun 1457 µg/ml olduğunu görmüşlerdir (127). Dolayısıyla rutin klinik pratikte lokal uygulanan antibiyotik dozları ile dokuda sitotoksik etki yapabilecek antibiyotik konsantrasyonu oluşmadığından kemik iyileşmesinin olumsuz etkilenmeyeceği görülmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada da lokal uygulanan antibiyotik tozları rutin klinik pratikte uygulanan dozlar deneklerin vücut ağırlıklarına oranlanarak uygulanmış ve yapılan değerlendirmede lokal uygulanan her 3 antibiyotiğin de füzyona olumsuz etkisinin olmadığı görülmüştür.

6.ÇIKARIMLAR

Postoperatif cerrahi alan enfeksiyonları, ameliyat sonrası hastanın yaşam kalitesinde azalma, tekrarlayan ameliyat ihtiyacı, maliyet artışı, ek komplikasyon oranında artış ve bunlara bağlı hasta memnuniyetinde azalma gibi nedenlerle uzun yıllardır cerrahlar için en can sıkıcı komplikasyonlardan biri olmuştur. Antibiyotiklerde ve enfeksiyon tedavisinde yaşanan gelişmelere rağmen, günümüzde spinal cerrahide daha komplike ameliyatların yapılıyor olması, implant kullanımında artış, mikroorganizmalarda gelişen antibiyotik direnci gibi nedenlerle postoperatif enfeksiyonlar halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Literatürde postoperatif enfeksiyonları önleme ve tedavi etme konusu üzerinde en çok çalışılan konulardan biri olmuştur. Gerek enfeksiyon riskini artıran risk faktörlerini en aza indirilmesi, gerek farklı uygulamalarla enfeksiyon gelişme riskinin azaltılması, gerekse enfeksiyon gelişmesi halinde enfeksiyonun tedavisi gibi konularda pek çok deneysel ve klinik araştırmalar yapılmıştır.

Lokal olarak uygulanması mümkün olan farklı antibiyotiklerin lokal toz olarak uygulanması da son yıllarda özellikle spinal cerrahide postoperatif enfeksiyon riskini azaltma konusunda yüz güldürücü sonuçlar vermiş ve spinal cerrahi yapılan pek çok merkezde rutin uygulama haline gelmiştir. Özellikle vankomisin lokal toz olarak uygulanmasının başarısı pek çok çalışmada ortaya konmuş ve günümüzde bu amaçla en sık kullanılan antibiyotik olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada lokal toz olarak uygulanması mümkün olan sefazolin, vankomisin ve teikoplaninin spinal cerrahi sonrası postoperatif enfeksiyon gelişmesini önlemedeki etkinliği değerlendirilmiş ve her üç antibiyotiğin de bu konudaki etkinliği ortaya konmuştur. Lokal antibiyotik tozu uygulamasında vankomisine göre daha az kullanılan sefazolin ve teikoplaninin de vankomisin kadar etkili olduğu görülmüştür.

Sefazolinin, düşük maliyetli olması, yan etkilerinin az olması ve kolay elde edilebilirliği gibi avantajları nedeniyle spinal cerrahi sonrası enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla günümüzde lokal antibiyotik tozu uygulamasında en sık kullanılan antibiyotik olan vankomisine önemli bir alternatif olabileceği görülmüştür. Bunun yanında vankomisinin dirençli mikroorganizmalara karşı daha etkili olduğu da göz önüne alınmalıdır. Daha nadir kullanılan teikoplanin de vankomisin kullanımının mümkün olmadığı durumlarda (allerji vs.) vankomisine alternatif olarak kullanılabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LJ, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection,1999. American Journal of Infection Control. 1999 Apr; 27:97-134.
2. Cox CE: Principles of operative surgery; antiseptics, techniques, sutures and drains. in Sabiston DC (eds): Textbook of Surgery, Saunders Company, Philadelphia 244,1986.
3. Lonstein J, Winter R, Moe J, Gaines D. Wound infection with Harrington instrumentation and spine fusion for scoliosis. Clin Orthop Relat Res. 1973 Oct;(96):222-33.
4. Keller RB, Pappas AM. Infection after spinal fusion using internal fixation instrumentation. Orthop Clin North Am. 1972 Mar;3(1):99-111.
5. Sheridan RL, Tompkins RG, Burke JF. Prophylactic antibiotics and their role in the prevention of surgical wound infection. Adv Surg. 1994;27:43-65.
6. Calderone RR, Garland DE, Capen DA, Oster H. Cost of medical care for postoperative spinal infections. Orthop Clin North Am.1996 Jan;27(1):171-82.
7. Glassman SD, Dimar JR, Puno RM, Johnson JR. Salvage of instrumental lumbar fusions complicated by surgical wound infection. Spine. 1996 15;21(18):2163-9.
8. Levi AD, Dickman CA, Sonntag VK. Management of postoperative infections after spinal instrumentation. J Neurosurg. 1997 Jun;86(6):975-80.
9. Olsen MA, Mayfield J, Laurysen C, Polish LB, Jones M, Vest J, Fraser VJ. Risk factors for surgical site infection in spinal surgery. J Neurosurg Spine 2003;98:149–55.
10. Massie JB, Heller JG, Abitbol JJ, McPherson D, Garfin SR. Postoperative posterior spinal wound infections. Clin Orthop Relat Res. 1992 Nov;(284):99-108.

11. Francois P, Vaudaux P, Foster TJ, Lew DP. Host-bacteria interactions in foreign body infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996 Aug;17(8):514-20.
12. Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J. Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Apr;42(4):895-8.
13. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Eng J Med.* 1996 Nov 7;335(19):1445-53.
14. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science.* 1987 Sep 25;237(4822):1588-95.
15. Blumberg TJ, Woelber E, Bellabarba C, Bransford R, Spina N. Predictors of increased cost and length of stay in the treatment of postoperative spine surgical site infection. *Spine J.* 2017 Jul 21. pii: S1529-9430(17)30494-1.
16. Guiboux JP, Cantor JB, Small SD, Zervos M, Herkowitz HN. The effect of prophylactic antibiotics on iatrogenic intervertebral disc infections. a rabbit model. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995 Mar 15;20(6):685-8.
17. Sonntag VKH: History of spinal disorders in: Menezes AH and Sonntag VKH (eds): Principles of spinal surgery. Mc Graw-Hill, New York, 1996, pp3-23.
18. Wiltse LL: The history of spinal disorders. Frymoyer JW.(ed): The adult spine. Principles and practice. Lippincot-Raven, Philadelphia, 1997, PP 3-40.
19. Marketos SG, Skiadas PK: Galen: A pioneer of spine research. *Spine* 24:2358-2362, 1999.
20. Pott P: Remarks of that kind palsy frequently found to accompany curvature of the spine. London, (Also in medical classics VI(4), (December, 1936), 1779.
21. Naderi S. Dünyada ve Türkiye’de Spinal İnfeksiyonların Tarihçesi. *Spinal Enfeksiyonlar TND* 2003 pp: 3-10.

22. Wright RL. Septic complication of neurosurgical procedures. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1970.
23. Horwitz NH, Curtin JA. Prophylactic antibiotics and wound infections following laminectomy for lumbar disc herniation. *J Neurosurg.* 1975 Dec;43(6):727-31.
24. Moe Jh, Gustilo Rb. Treatment of scoliosis. Results in 196 patients treated by cast correction and fusion. *J Bone Joint Surg Am.* 1964 Mar;46:293-312.
25. Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Feb;(203):7-17.
26. Allen BL Jr, Ferguson RL. The Galveston experience with L-rod instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1988 Apr;(229):59-69.
27. Chang CC, Merritt K. Infection at the site of implanted materials with and without preadhered bacteria. *J Orthop Res.* 1994 Jul;12(4):526-31.
28. McCarthy RE, Peek RD, Morrissy RT, Hough AJ Jr. Allograft bone in spinal fusion for paralytic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Mar;68(3):370-5.
29. Lindsay D, Von Holy A. Bacterial biofilms within the clinical setting: what healthcare professionals should know? *J Hosp Infect* 2006; 64:313-25.
30. Lynch AS, Robertson GT. Bacterial and fungal biofilm infections. *Annu Rev Med.* 2008;59:415-28.
31. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988 Jun;16(3):128-40.
32. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):606-8.

33. Wimmer C, Gluch H, Franzreb M, Ogon M. Predisposing factors for infection in spine surgery: a survey of 850 spinal procedures. *J Spinal Disord* 1998;11: 124–8.
34. Fang A, Hu SS, Endres N, Bradford DS. Risk factors for infection after spinal surgery. *Spine* 2005;30:1460-5.
35. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ. Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1982 Dec;64(9):1263-72.
36. Klein JD, Hey LA, Yu CS, Klein BB, Coufal FJ, Young EP, Marshall LF, Garfin SR. Perioperative Nutrition and Postoperative Complications in Patients Undergoing Spinal Surgery. *Spine* 1996 Nov;21(22):2676-82.
37. Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1983 Jun;(176):258-63.
38. Andreshak TG, An HS, Hall J, Stein B. Lumbar spine surgery in the obese patient. *J Spinal Disord* 10:376–379, 1997.
39. Pull ter Gunne AF, Cohen DB. Incidence, Prevalence, and Analysis of Risk Factors for Surgical Site Infection Following Adult Spinal Surgery. *Spine* 2009; 34(13):1422-28.
40. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 106: 750–757, 1989.
41. Polk HC Jr, Simpson CJ, Simmons BP, Alexander JW. Guidelines for prevention of surgical wound infection. *Arch Surg.* 1983 Oct;118(10):1213-7.
42. Northey D, Adess ML, Hartsuck JM, Rhoades ER. Microbial surveillance in a surgical intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet.* 1974 Sep;139(3):321-5.
43. 150. Ritter MA. Surgical wound environment. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 Nov;(190):11-6.

44. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Jul 3;285(6334):10-4.
45. Charnley J. Post-operative infection after total hip replacement with special reference to contamination in the operating room. Internal Publication 38, Centre for Hip Surgery, Wrightington Hospital, Wigan, Lancs., UK; 1972.
46. Letts RM, Doermer E. Conversation in the operating theater as a cause of airborne bacterial contamination. *J Bone Joint Surg Am*. 1983 Mar;65(3):357-62.
47. Arand AG, Sawaya R. Intraoperative chemical hemostasis in neurosurgery. *Neurosurgery*. 1986 Feb;18(2):223-33.
48. Paulson DS. Efficacy evaluation of a 4% chlorhexidine gluconate as a full-body shower wash. *Am J Infect Control* 1993;21(4):205-9.
49. Garibaldi RA. Prevention of intraoperative wound contamination with chlorhexidine shower and scrub. *J Hosp Infect* 1988;11 (Suppl B):5-9.
50. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection: a 10- year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60(1):27-40.
51. Mishriki SF, Law DJ, Jeffery PJ. Factors affecting the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1990;16:223-30.
52. Seropian R, Reynolds BM. Wound infections after preoperative depilatory versus razor preparation. *Am J Surg* 1971;121:251-4.
53. Uzunköy A. Cerrahi alan enfeksiyonları: risk faktörleri ve önleme yöntemleri. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 2005 Oct;11(4):269-81
54. Nora PF, Vanecko RM, Bransfield JJ. Prophylactic abdominal drains. *Arch Surg*. 1972 Aug;105(2):173-6.
55. Nichols RL. Techniques known to prevent post-operative wound infection. *Infect Control*. 1982 Jan-Feb;3(1):34-7.

56. Cruse PJ, Foord R. A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg.* 1973 Aug;107(2):206-10.
57. Johnston DH, Fairclough JA, Brown EM, Morris R. Rate of bacterial recolonization of the skin after preparation: four methods compared. *Br J Surg.* 1987 Jan;74(1):64.
58. Howe CW. Experimental studies on determinants of wound infection. II. *Surgery.* 1966 Nov; 60(5):1072-6.
59. Lee JT Jr, Ahrenholz DH, Nelson RD, Simmons RL. Mechanisms of the adjuvant effect of hemoglobin in experimental peritonitis. V. The significance of the coordinated iron component. *Surgery.* 1979 Jul;86(1):41-8.
60. Whitecloud TS 3rd, Butler JC, Cohen JL, Candelora PD. Complications with the variable spinal plating system. *Spine.* 1989 Apr;14(4):472-6.
61. Dougherty SH, Simmons RL. The biology and practice of surgical drains. Part II. *Curr Probl Surg* 1992;29(9):635-730.
62. Cruse PJE. Wound infections: epidemiology and clinical characteristics in surgical infectious disease. In: Howard RJ, Simmons RL, eds. *Surgical infectious diseases.* 2nd ed. Norwalk (CT): Appleton and Lange; 1988. p. 319-29.
63. Ehrenkranz NJ, Meakins JL. Surgical infections. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections.* 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co; 1992. p. 685-710.
64. Moro ML, Carrieri MP, Tozzi AE, Lana S, Greco D. Risk factors for surgical wound infections in clean surgery: a multicenter study. Italian PRINOS Study Group. *Ann Ital Chir* 1996;67:13-9.
65. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martoni WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med.* 1991; 91:152-157.

66. Öncül O. Vankomisin ve teikoplanin hikayesi. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):101-109.
67. Nordon CW. Antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery. Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 10):s842-6.
68. Dimick JB, Lipsett PA, Kostuik JP. Spine update: antimicrobial prophylaxis in spine surgery: basic principles and recent advances. Spine (Phila Pa 1976). 2000 Oct 1;25(19):2544-8.
69. Matera RF. Antibiotics and chemotherapeutic agents in neurosurgery; technic and use and therapeutic results. Dia Med. 1953 Feb 2;25(5):92-6.
70. Eriksen KR, Hansen JL, Lund F. Postoperative infection in surgery of the lung: prophylaxis with high level systemic penicillin therapy. Acta Chir Scand. 1954;107(5):460-5.
71. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery 1961; 50:161-168.
72. Hoerr S.O. Antibiotics and the prevention of postoperative pulmonary complications. Ohio med. J., 1949, 45: 225-228.
73. Brandt RA, Feres H Jr. Prophylactic antibiotics in neurosurgery. Arq Neuropsiquiatr 1979; 37:42-47.
74. Quartey GR, Polyzoidis K. Intraoperative antibiotic prophylaxis in neurosurgery: a clinical study. Neurosurgery. 1981 Jun;8(6):669-71.
75. Pavel A, Smith RL, Ballard A, Larson IJ. Prophylactic antibiotics in elective orthopedic surgery: a prospective study of 1,591 cases. South Med J. 1977 Oct;70 Suppl 1:50-5.
76. Ecker J, Erschbaumer H. Antibiotic prophylaxis in orthopedics with special reference to spinal operations. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 1983 Nov-Dec;121(6):738-40.

77. Haines SJ. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. *Clin Neurosurg* 1986; 33:633-42.
78. Stone HH, Hooper CA, Kolb LD, Geheber CE, Dawkins EJ. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. *Ann Surg* 1976; 184:443-452.
79. Garner JS. CDC guideline for prevention of surgical wound infections, 1985. Supercedes guideline for prevention of surgical wound infections published in 1982. (Originally published in 1995). Revised. *Infect Control* 1986;7(3):193-200.
80. Haines SJ. Efficacy of antibiotic prophylaxis in clean neurosurgical procedures. *Neurosurgery* 1989; 24:401-405.
81. Sperl MP, Nichols DR, Martin WJ, Nichols DR, Sperl MP Jr. Some observations on the prophylactic use of procaine-penicillin: in operations for protruded intervertebral disk with spinal fusion. *J Neurosurg* 1956; 13:444-448.
82. Mastronardi L, Tatta C. Intraoperative antibiotic prophylaxis in clean spinal surgery: a retrospective analysis in a consecutive series of 973 cases. *Surg Neurol*. 2004 Feb;61(2):129-35.
83. Malis LI. Prevention of neurosurgical infections by intraoperative antibiotics. *Neurosurgery* 1979; 5:339-343.
84. Savitz MH, Malis LI, Meyers BR. Prophylactic antibiotics in neurosurgery. *Surg Neurol*. 1974 Mar;2(2):95-100.
85. Horwitz NH, Curtin JA. Prophylactic antibiotics and wound infections following laminectomy for lumbar disc herniation. *J Neurosurg*. 1975 Dec;43(6):727-31.
86. Geraghty J, Feely M. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 1984 Apr;60(4):724-6.
87. Young RF, Lawner PM. Perioperative antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative neurosurgical infections. A randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1987 May;66(5):701-5.

88. Bullock R, van Dellen JR, Ketelbey W, et al. A double-blind placebo-controlled trial of perioperative prophylactic antibiotics for elective neurosurgery. *J Neurosurg* 1988; 69:687-691.

89. Dimick JB, Lipsett PA, Kostuik JP. Spine update: antimicrobial prophylaxis in spine surgery: basic principles and recent advances. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Oct 1;25(19):2544-8.

90. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.

91. Milward FJ, Grout JLA. Changes in intervertebral discs following lumbar puncture. *Lancet* 1936; 2: 183.

92. Veeravagu A, Patil CG, Lad SP, Boakye M. Risk factors for postoperative spinal wound infections after spinal decompression and fusion surgeries. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:1869-72.

93. Parchi PD, Evangelisti G, Andreani L, Girardi F, Darren L, Sama A, Lisanti M. Postoperative Spine Infections. *Orthop Rev (Pavia)*. 2015 Sep 28; 7(3): 5900.

94. Chaudhary SB, Vives MJ, Basra SK, Reiter MF. Postoperative Spinal Wound Infections and Postprocedural Diskitis. *J Spinal Cord Med*. 2007; 30(5): 441-451.

95. Ojo OA, Owolabi BS, Oseni AW, Kanu OO, Bankole OB. Surgical site infection in posterior spine surgery. *Niger J Clin Pract*. 2016 Nov-Dec;19(6):821-826.

96. Weinstein MA, McCabe JP, Cammisa FP Jr. Postoperative spinal wound infection: a review of 2,391 consecutive index procedures. *J Spinal Disord*. 2000 Oct;13(5):422-6.

97. Keller RB, Pappas AM. Infection after spinal fusion using internal fixation instrumentation. *Orthop Clin North Am*. 1972 Mar;3(1):99-111.

98. Stambough JL, Beringer D: Postoperative wound infections complicating adult spine surgery. *J Spinal Disord* 5:277–285, 1992.
99. Massie JB, Heller JG, Abitbol JJ, McPherson D, Garfin SR. Postoperative posterior spinal wound infections. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Nov;(284):99-108.
100. Abbey DM, Turner DM, Warson JS, et al: Treatment of postoperative wound infections following spinal fusion with instrumentation. *J Spinal Disord* 8:278–283, 1995.
101. Tambornino JM, Armbrust EN, Moe JH. Harrington instrumentation in correction of scoliosis. A comparison with cast correction. *J Bone Joint Surg Am*. 1964 Mar;46:313-21.
102. Rawlings CE, Wilkins RH, Gallis HA, Goldner JL, Francis R. Postoperative intervertebral disc space infection. *Neurosurgery*. 1983 Oct;13(4):371-6.
103. Giesecking H. Localized spondylitis after surgery of intervertebral disk prolapse. *Zentralbl Chir*. 1951;76(21):1470-7.
104. Turnbull F. Postoperative inflammatory disease of lumbar discs. *J Neurosurg*. 1953 Sep;10(5):469-73.
105. Bongartz EB, Ulrich P, Fidler M, Bernucci C. Reoperation in the management of post-operative disc space infection. *Zentralbl Neurochir*. 1994;55(2):120-4.
106. Rohde V, Meyer B, Schaller C, Hassler WE. Spondylodiscitis after lumbar discectomy. Incidence and a proposal for prophylaxis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998 Mar 1;23(5):615-20.
107. Fouquet B1, Goupille P, Jattiot F, Cotty P, Lapierre F, Valat JP, Amouroux J, Benatre A. Discitis after lumbar disc surgery. Features of "aseptic" and "septic" forms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992 Mar;17(3):356-8.

108. Meyer B, Schaller K, Rohde V, Hassler W. The C-reactive protein for detection of early infections after lumbar microdiscectomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;136(3-4):145-50.
109. Fernand R, Lee CK. Postlaminectomy disc space infection. A review of the literature and a report of three cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Aug;(209):215-8.
110. El-Gindi S, Aref S, Salama M, Andrew J. Infection of intervertebral discs after operation. *J Bone Joint Surg Br*. 1976 Feb;58(1):114-6.
111. Mazzie JP, Brooks MK, Gnerre J. Imaging and management of postoperative spine infection. *Neuroimaging Clin N Am*. 2014 May;24(2):365-74.
112. Baker AS, Ojemann RG, Swartz MN, Richardson EP Jr. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med*. 1975 Sep 4;293(10):463-8.
113. Hlavín ML, Kaminski HJ, Ross JS, Ganz E. Spinal epidural abscess: a ten-year perspective. *Neurosurgery*. 1990 Aug;27(2):177-84.
114. Darouiche RO, Hamill RJ, Greenberg SB, Waethers SW, Musher DM. Bacterial spinal epidural abscess. Review of 43 cases and literature survey. *Medicine* 1992;71:369-385.
115. Nussbaum ES, Rigamonti D, Standiford H, Numaguchi Y, Wolf AL, Robinson WL. Spinal epidural abscess: A report of 40 cases and review. *Surg Neurol* 1992;38:225-231.
116. Alcalá-Cerra G, Paternina-Caicedo AJ, Moscote-Salazar LR, Gutiérrez-Paternina JJ, Niño-Hernández LM. Application of vancomycin powder into the wound during spine surgery: Systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014;58(3):182-91.
117. Watters WC 3rd, Baisden J, Bono CM, Heggeness MH, Resnick DK, Shaffer WO, Toton JF. Antibiotic prophylaxis in spine surgery: an evidence-based clinical guideline for the use of prophylactic antibiotics in spine surgery. *Spine J*. 2009;9:142-6.

118. Khan NR, Thompson CJ, DeCuypere M, Angotti JM, Kalobwe E, Muhlbauer MS. et al. A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder. *J Neurosurg Spine*. 2014;21(6):974-83.
119. Fleischman AN, Austin MS. Local Intra-wound Administration of Powdered Antibiotics in Orthopaedic Surgery. *J Bone Jt Infect* 2017; 2(1):23-28.
120. Andersen B, Bendtsen A, Holbraad L, Schantz A. Wound infections after appendectomy. I. A controlled trial on the prophylactic efficacy of topical ampicillin in non-perforated appendicitis. II. A controlled trial on the prophylactic efficacy of delayed primary suture and topical ampicillin in perforated appendicitis. *Acta Chir Scand* 1972;138(5):531–6.
121. Hedström SA, Lidgren L, Törholm C, Onnerfält R. Antibiotic containing bone cement beads in the treatment of deep muscle and skeletal infections. *Acta Orthop Scand*. 1980 Dec;51(6):863-9.
122. Ipsen T, Jørgensen PS, Damholt V, Tørholm C. Gentamicin-collagen sponge for local applications. 10 cases of chronic osteomyelitis followed for 1 year. *Acta Orthop Scand*. 1991 Dec;62(6):592-4.
123. Cornell CN, Tyndall D, Waller S, Lane JM, Brause BD. Treatment of experimental osteomyelitis with antibiotic-impregnated bone graft substitute. *J Orthop Res*. 1993 Sep;11(5):619-26.
124. Savitz SI, Savitz MH, Goldstein HB, Mouracade CT, Malangone S. Topical irrigation with polymyxin and bacitracin for spinal surgery. *Surg Neurol*. 1998 Sep;50(3):208-12.
125. Rimoldi RL, Haye W. The use of antibiotics for wound prophylaxis in spinal surgery. *Orthop Clin North Am*. 1996 Jan;27(1):47-52.
126. Huiras P, Logan JK, Papadopoulos S, Whitney D. Local antimicrobial administration for prophylaxis of surgical site infections. *Pharmacotherapy*. 2012 Nov;32(11):1006-19.

127. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Nov 15;36(24):2084-8.

128. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, Archer KR, Spengler DM, McGirt MJ, Devin CJ. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J*. 2011 Jul;11(7):641-6.

129. Strom RG, Pacione D, Kalthorn SP, Frempong-Boadu AK. Decreased risk of wound infection after posterior cervical fusion with routine local application of vancomycin powder. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 May 20;38(12):991-4.

130. Caroom C, Tullar JM, Benton EG Jr, Jones JR, Chaput CD. Intrawound vancomycin powder reduces surgical site infections in posterior cervical fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Jun 15;38(14):1183-7.

131. Godil SS, Parker SL, O'Neill KR, Devin CJ, McGirt MJ. Comparative effectiveness and cost-benefit analysis of local application of vancomycin powder in posterior spinal fusion for spine trauma: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2013 Sep;19(3):331-5.

132. Hill BW, Emohare O, Song B, Davis R, Kang MM: The use of vancomycin powder reduces surgical reoperation in posterior instrumented and noninstrumented spinal surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 156:749–754, 2014.

133. Strom RG, Pacione D, Kalthorn SP, Frempong-Boadu AK: Lumbar laminectomy and fusion with routine local application of vancomycin powder: decreased infection rate in instrumented and non-instrumented cases. *Clin Neurol Neurosurg* 115:1766–1769, 2013.

134. Emohare O, Ledonio CG, Hill BW, Davis RA, Polly DW Jr, Kang MM. Cost savings analysis of intrawound vancomycin powder in posterior spinal surgery. *Spine J*. 2014 Nov 1;14(11):2710-5.

135. Martin JR, Adogwa O, Brown CR, Bagley CA, Richardson WJ, Lad SP, et al: Experience with intrawound vancomycin powder for spinal deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39: 177–184.

136. Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP: Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 38:2149–2155, 2013.

137. Kayaalp SO. *Tıbbi farmakoloji*. Chapter:18, Betalaktam antibiyotikler: Sefalosporinler, Ankara 2002. pp. 234-248.

138. Yıldız İ, Varkal MA, Ünüvar E. Günümüzde Sefalosporinler ve Antibiyotik Direnci. *Çocuk Dergisi* 2014;14(1):22-27.

139. Garipçin M, Şeker E. İnsanlarda ve hayvanlarda metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) infeksiyonları. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2013;11(1):44-60.

140. Watanakunakorn C, Bakie C: Synergism of vancomycin-gentamicin and vancomycin-streptomycin against enterococci, *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4(2):120-4.

141. Kanj WW, Flynn JM, Spiegel DA, Dormans JP, Baldwin KD. Vancomycin prophylaxis of surgical site infection in clean orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2013 Feb;36(2):138-46.

142. Kheir MM, Tan TL, Azboy I, Tan DD, Parvizi J. Vancomycin Prophylaxis for Total Joint Arthroplasty: Incorrectly Dosed and Has a Higher Rate of Periprosthetic Infection Than Cefazolin. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Jul;475(7):1767-1774.

143. Tan TL, Springer BD, Ruder JA, Ruffolo MR, Chen AF. Is Vancomycin-only Prophylaxis for Patients With Penicillin Allergy Associated With Increased Risk of Infection After Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2016 Jul;474(7):1601-6.

144. Trautmann M, Wiedeck H, Ruhnke M, Oertinger M, Marre R: Teicoplanin: 10 years of clinical experience, *Infection* 1994;22(6):430-6.
145. Lazzarini L, Novelli A, Marzano N, Timillero L, Fallani S, Viola R, de Lalla F. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in total knee arthroplasty: a tissue penetration study. *J Arthroplasty*. 2003 Apr;18(3):342-6.
146. Fallon MT, Shafer W, Jacob E. Use of cefazolin microspheres to treat localized methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in rats. *J Surg Res*. 1999 Sep;86(1):97-102.
147. Gu Y, Chen L, Niu HY, Shen XF, Yang HL. Promoting spinal fusions by biomineralized silk fibroin films seeded with bone marrow stromal cells: An in vivo animal study. *J Biomater Appl*. 2016 Mar;30(8):1251-60.
148. Whitmore RG, Stephen J, Stein SC, Campbell PG, Yadla S, Harrop JS, Sharan AD, Maltenfort MG, Ratliff JK. Patient comorbidities and complications after spinal surgery: a societal-based cost analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 May 20;37(12):1065-71.
149. Fei Q, Li J, Lin J, Li D, Wang B, Meng H, Wang Q, Su N, Yang Y. Risk Factors for Surgical Site Infection After Spinal Surgery: A Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2016 Nov;95:507-515.
150. Gaynes, RP, Culver, DH, Horan, TC, Edwards, JR, Richards, C, and Tolson, JS: Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992-1998: the National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. *Clin Infect Dis* 33 Suppl 2: S69-77, 2001.
151. Theiss SM, Lonstein JE, Winter RB. Wound infections in reconstructive spine surgery. *Orthop Clin North Am* 1996;27:105-10.
152. Pawar AY, Biswas SK. Postoperative Spine Infections. *Asian Spine J*. 2016 Feb;10(1):176-183.
153. Laratta JL, Shillingford JN, Hardy N, Lombardi JM, Saifi C, Romanov A, Lenke LG, Lehman RA, Riew KD. Intrawound Tobramycin Powder Eradicates

Surgical Wound Contamination: An In Vivo Rabbit Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Apr 10.

154. Zebala LP, Chuntarapas T, Kelly MP, Talcott M, Greco S, Riew KD. Intrawound vancomycin powder eradicates surgical wound contamination: an in vivo rabbit study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Jan 1;96(1):46-51.

155. Kaarsemaker S, Walenkamp GH, vd Bogaard AE. New model for chronic osteomyelitis with *Staphylococcus aureus* in sheep. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Jun;(339):246-52.

156. Poelstra KA, Barekzi NA, Grainger DW, Gristina AG, Schuler TC. A novel spinal implant infection model in rabbits. *Spine*. 2000 Feb 15;25(4):406-10.

157. Hassani Besheli N, Mottaghtalab F, Eslami M, Gholami M, Kundu SC, Kaplan DL, Farokhi M. Sustainable Release of Vancomycin from Silk Fibroin Nanoparticles for Treating Severe Bone Infection in Rat Tibia Osteomyelitis Model. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Feb 15;9(6):5128-5138.

158. S e NH, Jensen NV, Jensen AL, Koch J, Poulsen SS, Pier GB, Johansen HK. Active and Passive Immunization Against *Staphylococcus aureus* Periprosthetic Osteomyelitis in Rats. *In Vivo*. 2017 Jan 2;31(1):45-50.

159. Vergidis P, Schmidt-Malan SM, Mandrekar JN, Steckelberg JM, Patel R. Comparative activities of vancomycin, tigecycline and rifampin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect*. 2015 Jun;70(6):609-15.

160. Arens S, Schlegel U, Printzen G, Ziegler WJ, Perren SM, Hansis M. Influence of materials for fixation implants on local infection. An experimental study of steel versus titanium DCP in rabbits. *J Bone Joint Surg Br*. 1996 Jul;78(4):647-51.

161. Moriarty TF, Debeve L, Boure L, Campoccia D, Schlegel U, Richards RG. Influence of material and microtopography on the development of local infection in vivo: experimental investigation in rabbits. *Int J Artif Organs*. 2009 Sep;32(9):663-70.

162. Melcher GA, Claudi B, Schlegel U, Perren SM, Printzen G, Munzinger J. Influence of type of medullary nail on the development of local infection. An experimental study of solid and slotted nails in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 1994 Nov;76(6):955-9.
163. Belmatoug N1, Crémieux AC, Bleton R, Volk A, Saleh-Mghir A, Grossin M, Garry L, Carbon C. A new model of experimental prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a microbiologic, histopathologic, and magnetic resonance imaging characterization. *J Infect Dis.* 1996 Aug;174(2):414-7.
164. Eerenberg JP1, Patka P, Haarman HJ, Dwars BJ. A new model for posttraumatic osteomyelitis in rabbits. *J Invest Surg.* 1994 Sep-Oct;7(5):453-65.
165. Guiboux JP, Ahlgren B, Patti JE, Bernhard M, Zervos M, Herkowitz HN. The role of prophylactic antibiotics in spinal instrumentation. A rabbit model. *Spine (Phila Pa 1976).* 1998 Mar 15;23(6):653-6.
166. Poelstra KA, Barekzi NA, Grainger DW, Gristina AG, Schuler TC. A novel spinal implant infection model in rabbits. *Spine.* 2000 Feb 15;25(4):406-10.
167. Ofluoglu EA, Zileli M, Aydin D, Baris YS, Kuçukbasmaci O, Gonullu N, Ofluoglu O, Toplamaoglu H. Implant-related infection model in rat spine. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007 Jul;127(5):391-6. Epub 2007 May 24.
168. Lucke M, Schmidmaier G, Sadoni S, Wildemann B, Schiller R, Stemberger A, Haas NP, Raschke M. A new model of implant-related osteomyelitis in rats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2003 Oct 15;67(1):593-602.
169. Kalteis T, Beckmann J, Schröder HJ, Handel M, Grifka J, Lehn N, Lerch K. Moxifloxacin superior to vancomycin for treatment of bone infections—a study in rats. *Acta Orthopaedica* 2006; 77 (2): 315–319 315.
170. Ozturan KE, Yucel I, Kocoglu E, Cakici H, Guven M. Efficacy of moxifloxacin compared to teicoplanin in the treatment of implant-related chronic osteomyelitis in rats. *J Orthop Res.* 2010 Oct;28(10):1368-72.

171. Hassani Besheli N, Mottaghitalab F, Eslami M, Gholami M, Kundu SC, Kaplan DL, Farokhi M. Sustainable Release of Vancomycin from Silk Fibroin Nanoparticles for Treating Severe Bone Infection in Rat Tibia Osteomyelitis Model. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Feb 15;9(6):5128-5138.

172. Laurencin CT, Gerhart T, Witschger P, Satcher R, Domb A, Rosenberg AE, Hanff P, Edsberg L, Hayes W, Langer R. Bioerodible polyanhydrides for antibiotic drug delivery: in vivo osteomyelitis treatment in a rat model system. *J Orthop Res*. 1993 Mar;11(2):256-62.

173. Matushek, K. J., Rosin, E. Pharmacokinetics of cefazolin applied topically to the surgical wound. *Arch. Surg*. 126: 890, 1991.

174. Lucke M, Schmidmaier G, Sadoni S, Wildemann B, Schiller R, Haas N, Raschke M. Gentamicin coating of metallic implants reduces implant related osteomyelitis in rats. *Bone* 2003;32:521– 31.

175. Ofluoglu EA, Bulent E, Derya AM, Sancar BY, Akin G, Bekir T, Erhan E. Efficiency of antibiotic-loaded polymethylmethacrylate rods for treatment of the implant-related infections in rat spine. *J Spinal Disord Tech*. 2012 May;25(3):E48-52.

176. Edelstein AI, Weiner JA, Cook RW, Chun DS, Monroe E, Mitchell SM, Kannan A, Hsu WK, Stulberg SD, Hsu EL. Intra-Articular Vancomycin Powder Eliminates Methicillin-Resistant *S. aureus* in a Rat Model of a Contaminated Intra-Articular Implant. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Feb 1;99(3):232-238.

177. Garcia EJ, Sieg RN, Abdelgawad AA. Local application of free antibiotic powder in the treatment of osteomyelitis in a rat model. *Orthopedics*. 2013 Aug;36(8):e986-9.

178. Orhan Z, Cevher E, Yildiz A, Ahiskali R, Sensoy D, Mülazimoğlu L. Biodegradable microspherical implants containing teicoplanin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010 Jan;130(1):135-42.

179. Zhang X, Jia W, Gu Y, Xiao W, Liu X, Wang D, Zhang C, Huang W, Rahaman MN, Day DE, Zhou N. Teicoplanin-loaded borate bioactive glass implants for treating chronic bone infection in a rabbit tibia osteomyelitis model. *Biomaterials*. 2010 Aug;31(22):5865-74.

180. Jia WT1, Luo SH, Zhang CQ, Wang JQ. In vitro and in vivo efficacies of teicoplanin-loaded calcium sulfate for treatment of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jan;54(1):170-6.

181. Ghiselli R, Cirioni O, Giacometti A, Scalise A, Simonetti O, Mocchegiani F, Orlando F, Goteri G, Della Vittoria A, Filosa A, Silvestri C, Offidani A, Bertani A, Scalise G, Saba V. Comparative efficacy of topical versus systemic teicoplanin in experimental model of wound infections. *J Surg Res*. 2008 Jan;144(1):74-81.

182. Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Dec;(333):245-51.

183. Eder C, Schenk S, Trifinopoulos J, Külekci B, Kienzl M, Schildböck S, Ogon M. Does intrawound application of vancomycin influence bone healing in spinal surgery? *Eur Spine J*. 2016 Apr;25(4):1021-8.

184. Mendoza MC, Sonn KA, Kannan AS, Bellary SS, Mitchell SM, Singh G, Park C, Yun C, Stock SR, Hsu EL, Hsu WK. The effect of vancomycin powder on bone healing in a rat spinal rhBMP-2 model. *J Neurosurg Spine*. 2016 Aug;25(2):147-53.

185. Effect of Cefazolin and Vancomycin on Osteoblasts In Vitro. Edin, Matthew L. BA; Miclau, Theodore MD; Lester, Gayle E. PhD; Lindsey, Ronald W. MD; Dahners, Laurence E. MD *Clinical Orthopaedics & Related Research*: December 1996.

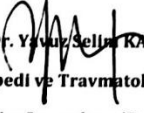
186. Drinkwater CJ, Neil MJ. Optimal timing of wound drain removal following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 1995;10(2):185-9.

187. Bircher MD, Tasker T, Crawshaw C, Mulholland RC. Discitis following lumbar surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1988 Jan;13(1):98-102.
188. Lindholm TS, Pylkkänen P. Discitis following removal of intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1982 Nov-Dec;7(6):618-22.
189. Dall BE, Rowe DE, Odette WG, Batts DH. Postoperative discitis. Diagnosis and management. *Clin Orthop Relat Res*. 1987 Nov;(224):138-46.
190. Pilgaard S. Discitis (closed space infection) following removal of lumbar intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*. 1969 Jun;51(4):713-6.
191. Assor M. Noncemented total knee arthroplasty with a local prophylactic anti-infection agent: a prospective series of 135 cases. *Can J Surg*. 2010 Feb;53(1):47-50.
192. Chiang H, Herwaldt LA, Blevins AE, Cho E, Schweizer ML. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: A meta-analysis. *Spine J*. 2014;14(3):397-407.
193. Periti P, Stringa G, Mini E, and the Italian Study Group for Antimicrobial Prophylaxis in Orthopedic Surgery: comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:113, 1999.
194. Kamath VH, Cheung JP, Mak KC, Wong YW, Cheung WY, Luk KD, Cheung KM. Antimicrobial prophylaxis to prevent surgical site infection in adolescent idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal fusion: 2 doses versus antibiotics till drain removal. *Eur Spine J*. 2016 Oct;25(10):3242-3248.

Karar Tarihi: 10.06.2016
Karar No: 55

KARAR

Ortopedi ve Travmatoloji Asistanı Dr. Muhammed MERT' in "*Lokal Antibiyotik Tozu Uygulamasının Postoperatif Spinal Enfeksiyonlar ve Spinal Füzyon Üzerine Etkisi: Deneysel Çalışma*" konulu çalışmasının tez konusu olmasına Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından oy birliği ile karar verilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim KABUKCUOĞLU
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
Eğitim Sorumlusu/Başhekim

Doç. Dr. Bilal DEMİR
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
Eğitim Görevlisi


Doç. Dr. Mehmet Fırat YAGMURLU
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
Eğitim Görevlisi

TASDİK OLUNUR

Prof. Dr. Yavuz Selim KABUKCUOĞLU
Hastane Yöneticisi/Başhekim
10.06.2016



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2016/149
KONU: Sn. As.Dr.Muhammed MERT

27.05.2016

Sayın, As.Dr.Muhammed MERT

"Lokal antibiyotik tozu uygulamasının postoperatif spinal enfeksiyonlar ve spinal füzyon üzerine etkisi: Deneysel Çalışma" başlıklı projeniz 27.05.2016 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve her bir gruptaki on iki olan hayvan sayısının yediye düşürülmesi şartıyla onanmıştır.

Doç. Dr. Fihri AKBAS
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

Prof. Dr. İsmail MEKAL
Üye

Prof. Dr. Serdar UŞÜMEZ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Nasuhi GÜNAY
Üye

Hakan AKTÜRK
Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tır, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deneysel Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.