



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

**TAVŞANLARDA STAFİLOKOKAL TİBİA
OSTEOMYELITİNİN ANTİBİYOTİKLİ KEMİK
GREFTİ VE ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSU
İLE TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet GÜREL

KAYSERİ – 2009



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

**TAVŞANLARDA STAFİLOKOKAL TİBİA
OSTEOMYELITİNİN ANTİBİYOTİKLİ KEMİK
GREFTİ VE ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSU
İLE TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet GÜREL

Danışman
Doç. Dr. Mehmet HALICI

KAYSERİ – 2009

TEŞEKKÜR

Yapılan bu çalışmada ve asistanlık eğitimim boyunca gstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Mahmut Argün'e ve onun nezdinde tüm Erciyes üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tez çalışmasının planlanmasından sonlanmasına kadar tüm aşamalarının da içinde olduğu ihtisas sürecimin tamamında, bilgisi, hoşgörüsü ve her konudaki desteği ile daima yanımda olan tez hocam sayın Doç. Dr. Mehmet Halıcı'ya, histopatolojik incelemelerde yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Özlem Canöz'e, deneysel çalışmalarda yardımcı olan DEKAM personeline, beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hayatımın her noktasında arkamda olduklarını bildiğim, bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve her konuda yanımda olan ve beni destekleyen eşim Dr. Cihan Gürel'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| KISALTMALAR | iv |
| TABLO LİSTESİ | v |
| ŞEKİL LİSTESİ | vi |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1 Osteomyelit | 4 |
| 2.1.1. Hastalığın süresine göre sınıflama | 4 |
| 2.1.2. Etyoloji | 5 |
| 2.1.3. Akut osteomyelit | 5 |
| 2.1.4. Subakut osteomyelit | 6 |
| 2.1.5. Kronik osteomyelit | 7 |
| 2.2. Laboratuar çalışmaları | 8 |
| 2.3. Mikrobiyoloji | 8 |
| 2.4. Radyolojik bulgular | 8 |
| 2.5. Tedavi | 9 |
| 2.5.1. Evreye göre tedavi | 10 |
| 2.5.2. Baskılayıcı antibiyotik tedavisi | 11 |
| 2.5.3. Cerrahi tedavi | 11 |
| 2.5.4. Kemik debritleme | 12 |

| | |
|---|----|
| 2.5.5. Kemik defekti rekonstrüksiyonu ve ölü alan kapatılması | 12 |
| 2.5.6. Kemik stabilizasyonu | 12 |
| 2.5.7. Yumuşak doku kaplaması | 13 |
| 2.6. Kemik Greftleri | 13 |
| 2.6.1. Ototreftler | 14 |
| 2.6.2. Allogreftler | 14 |
| 2.6.3. Sentetik kalsiyum fosfat | 15 |
| 2.6.4. Osteoindüktif maddeler | 15 |
| 2.6.5. Demineralize kemik matrisi | 15 |
| 2.6.6. Bone morfojenik protein..... | 16 |
| 2.7. S. aureus | 16 |
| 2.8. Teikoplanin 400..... | 17 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 24 |
| 4. BULGULAR | 35 |
| 5. TARTIŞMA..... | 41 |
| 6. SONUÇLAR | 51 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 52 |
| TEZ ONAY SAYFASI | 61 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------|---|
| BMP | : Bone Morfojenik protein |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| CLSI | : Clinical and laboratory standarts institute |
| CFU | : Coloni forming unit |
| CRP | : C-reaktif protein |
| DKM | : Demineralize kemik matriksi |
| ESR | : Eritrosit sedimantasyon hızı |
| H.E. | : Hematoksilen eozin |
| İ.V. | : İntravenöz |
| İ.P. | : İntraperitoneal |
| MHA | : Mueller-Hinton agar |
| MRI | : Manyetik rezonans görüntüleme |
| MRSA | : Metisilin rezistan stafilokokkus aureus |
| MSSA | : Metisilin sensitif stafilokokkus aureus |
| PDS | : Polidioksanone |
| PMMA | : Polimetilmetakrilik asit |
| rhBMP-2 | : Rekombinan bone morfojenik protein-2 |
| rhBMP-7 | : Rekombinan bone morfojenik protein-7 |
| TGF-β | : Transforming growth factor-β |
| S.Aureus | : Stafilokokkus Aureus |
| µm | : Mikrometre |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Subakut osteomyelit sınıflaması..... | 19 |
| Tablo 2. Cierny-Mader sınıflaması..... | 20 |
| Tablo 3. Kemik greftlerinin etkileri..... | 23 |
| Tablo 4. Frost ve ark.ının 5 noktalı skora sistemi..... | 31 |
| Tablo 5. Kemik Defekti ve Ağırlığa Göre İstatistik Değerlendirme Bulguları | 38 |
| Tablo 6. Enfeksiyona Göre İstatistik Değerlendirme Bulguları | 38 |
| Tablo 7. Kültür, Histopatoloji, Klinik ve Kemik Defektinin Değerlendirme Sonuçları | 39 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Akut hematojen osteomyelit. | 18 |
| Şekil 2. Subakut osteomyelit (Robert sınıflaması)..... | 18 |
| Şekil 3. Cierny-Mader anatomik sınıflaması. | 20 |
| Şekil 4. Cierny-Mader evre I hematojen osteomyelit tedavi algoritması. | 21 |
| Şekil 5. Cierny-Mader evre I Osteomyeliti fenestrasyon sonrası tedavi algoritması. | 22 |
| Şekil 6. Cierny-Mader evre II tedavi algoritması..... | 22 |
| Şekil 7. Cierny-Mader evre III-IV tedavi algoritması..... | 23 |
| Şekil 8. Cerrahi saha. | 25 |
| Şekil 9. Cerrahi sonrası klinik takip. | 25 |
| Şekil 10. Greftlerin tartılması..... | 27 |
| Şekil 11. Besi yerine ekim. | 27 |
| Şekil 12. Santrifüj işlemi..... | 27 |
| Şekil 13. 0.50 Mcfarlanda (1×10^8) ayarlama | 27 |
| Şekil 14. CLSI sınıflamasına göre antibiyotikli kemik grefti etkinlik alanı. | 27 |
| Şekil 15. CLSI sınıflamasına göre antibiyotikli kemik grefti etkinlik alanı. | 27 |
| Şekil 16. Grup A, Enfekte tibia defekti..... | 32 |
| Şekil 17. Grup B, Defekt içindeki allogreft rezorbe olmuş, defekt içi fibrozis | 32 |
| Şekil 18. Grup C, Tibiya enfekte değil | 32 |
| Şekil 19. Grup D, Enfeksiyon yok, defekt büyük ölçüde kapanmış | 32 |
| Şekil 20. Grup A, | 33 |
| Şekil 21. Grup B,..... | 33 |
| Şekil 22. Grup C,..... | 33 |
| Şekil 23. Grup D, | 33 |
| Şekil 24. Grup C,..... | 34 |
| Şekil 25. Grup D, | 34 |

**TAVŞANLARDA STAFİLOKOKAL TİBİA OSTEOMİYELİTİNİN
ANTİBİYOTİKLİ KEMİK GREFTİ VE ANTİBİYOTİKLİ KEMİK
ÇİMENTOSU İLE TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı stafilokokal tibia osteomyeliti oluşturulmuş tavşanlarda antibiyotik eklenmiş taze donmuş allogreftler ile antibiyotik eklenmiş akrilik kemik çimentosunun etkinliklerini kıyaslamak, kemik tamiri ve enfeksiyon eradikasyonu etkilerini kombine ederek tek aşamalı cerrahi ile tedavi sağlamaktır.

Materyal Metot: 46 adet Albino Yeni Zelanda tavşanın tibia metafizer bölgesinde 6,5 mm çapında unikortikal kemik defekti oluşturuldu. Yaralar 2×10^8 Coloni Forming Unit (CFU) *S. aureus* ile kontamine edildikten sonra tavşanlar dört gruba ayrıldı. Negatif kontrol grubuna (Grup A) hiçbir tedavi uygulanmadı. Pozitif kontrol grubuna (Grup C) teikoplanin eklenmiş polimetilmetakrilat tanecikleri uygulandı. Allogreft gurubu (Grup B) antibiyotik tedavisi almadı. Deney grubuna ise teikoplaninli eklenmiş taze donmuş allogreft uygulandı. Cerrahi sonrası 28. gün kemik içinden kültürler alındı ve hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu ile histopatolojik olarak incelendiler. Günlük klinik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Pozitif kontrol grubundaki ve deney grubundaki 9'ar adet tavşanın 8 tanesinde enfeksiyona rastlanmadı. Bu iki gruptaki birer adet tavşan ise *S. aureus* ile enfekte olmuşlardı. Negatif kontrol ve allogreft grubundaki tavşan tibialarının ise tamamı enfekte idi. Deney grubu ve pozitif kontrol grupları enfeksiyon eradikasyonu açısından benzer etkiye sahip olarak bulundu.

Sonuç: Stafilokokal tibia osteomyeliti modelinde teikoplanin emdirilmiş taze donmuş allogreftler intramedüller *S. aureus* enfeksiyonundan korumada etkili olarak bulunmuşlardır. Bu kombinasyon tedavisi PMMA çimento boncuklarının cerrahi olarak çıkarılması gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Antibiyotikli greft kullanımları kemik defekti olan enfekte olgularda hem patojenin eradikasyonunu, hem de defektin greftlenmesi işlemini tek aşamalı cerrahi ile çözebilir.

Anahtar Kelimeler: *S. aureus*, allogreft, lokal salınım, teikoplanin, akrilik kemik çimentosu.

**TREATMENT OF STAPHYLOCOCCAL TIBIA OSTEOMYELITIS IN
RABBITS BY ANTIBIOTIC LOADED ALLOGRAFTS AND ANTIBIOTIC
LOADED ACRYLIC BONE CEMENT**

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study was to assess the effect of antibiotic loaded fresh-frozen allografts and compare it with antibiotic loaded acrylic bone cement in staphylococcal tibia osteomyelitis and to combine the effects of bone repair and eradication of infection in one stage surgery.

Materials and methods: A unicortical 6.5-mm-diameter defect was created in the proximal tibial metaphysis of thirty-six New Zeland albino rabbits. After contaminating the wounds with 2×10^8 colony forming units of staphylococcus aureus, we divided the animals into four groups. The negative control group received no treatment, the positive control group received teicoplanin-impregnated polymethylmethacrylate beads, the allograft group received fresh-frozen allografts and the experimental group received teicoplanin-impregnated fresh-frozen allografts. Histopathological evaluation with light microscope were made and intraosseous tissue cultures were performed on postoperative day 28. Clinical evaluation in a daily-routine were made.

Results: The cultures showed no evidence of intramedullary infection in the experimental or the positive control group in eight of the nine rabbits, but they were positive for staphylococcus aureus in one of the nine rabbits in the experimental group, one of the nine rabbits in the positive control group and all of the rabbits in the negative control and allograft groups. The experimental group and the positive control group has similar effects in eradication of the infection.

Conclusion: Teicoplanin-impregnated allografts was effective in preventing intramedullary staphylococcus aureus infection in a staphylococcal tibia osteomyelitis model. This combination therapy could potentially eliminate the need for surgical removal of cement beads. Using an antibiotic-graft compound, eradication of pathogens and grafting of bony defects may be carried out in a one stage procedure.

Key words: Staphylococcus aureus, allograft, local delivery, teicoplanin, acrylic bone cement.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik ve eklem enfeksiyonları hastalar için büyük bir problemdir. Osteomyelit çözümü zor, masraflı, morbiditesi yüksek, işgücü kaybı yaratan ve hastada psikososyal problemleri de beraberinde getiren bir sorundur. Tibia osteomyeliti ise tüm osteomyelitler içinde tedavi başarısı en düşük olanıdır [1]. Antibiyotiklerle pek çok bakteriye karşı elde edilen yüksek başarı oranı kemik ve eklem enfeksiyonlarında geçerli değildir. Tedavideki başarısızlık kemiğin anatomik ve fiziksel özelliklerinden kaynaklanır ve bu nedenle enfeksiyondan korunmak, onu tedavi etmekten çok daha kolaydır. Günümüzde kronik tibia osteomyelitinde tedavi modalitesi etkilenmiş kemik ve yumuşak dokunun eksizyonu, yumuşak dokuların kapatılması, kemiğin stabilize edilmesi, uygun antibiyotik kullanımı ve neden olan problemin ortadan kaldırılmasıdır [2]. Fakat tibia ve diğer uzun kemiklerde oluşan involukrum, ağızdan ve intravenöz (i.v.) antibiyotiklerin enfeksiyon sahasına ulaşmasını kısıtlamakta, hatta bazen imkansız kılmaktadır [3]. Bu nedenle son yıllarda osteomyelit tedavisinde lokal antibiyotik uygulamaları gündeme gelmiş ve bu konuda araştırmalar hız kazanmıştır [4, 5].

Günümüzde altın standart olarak kabul edilen lokal antibiyotik kullanım yöntemi antibiyotikli kemik çimentosudur [4]. Üzerinde en çok araştırma yapılmış antibiyotikler ise gentamisin ve tobramisindir [6]. Bu iki antibiyotiğin düşük doz kullanımı tedaviden çok profilaksi amaçlıdır [7]. Günümüzde antibiyotikli kemik çimentosunun hiçbir alternatifi yapısal bir fonksiyon görmek ve lokal antibiyotik

salınımı için depo vazifesi yapma görevini bu kadar iyi karşılamamaktadır [4]. Biyoçözünür materyaller, kemik greftleri, protein bazlı materyaller, sentetik polimerler ve kompozit biyomateryaller ise araştırma aşamasındadırlar [4].

Antibiyotikli kemik çimentosu kullanımının bazı dezavantajları söz konusudur. Birincisi kemik çimentosunun etken maddesi olan polimetilmetakrilat (PMMA) biyolojik bir madde değildir ve ikinci bir cerrahi işlem ile çıkarılması gerekmektedir. İkincisi PMMA hiçbir osteoindüktif ve osteokondüktif etkiye sahip olmadığından çimento çıkarılana kadar kemik iyileşmesini engellemektedir. Bunun için bir başka cerrahi ile greftleme yapılması ihtiyacı doğmaktadır ki bu işlem de tedavi süresini artırmaktadır. Bu nedenle otogreft ya da allogreft ile antibiyotikleri karıştırarak elde edilecek materyal ile tek aşamalı cerrahi yapılması hem enfeksiyon iyileşmesini sağlayacak hem de aynı süreçte kemik iyileşmesi indüklenecektir. Osteokondüktif etki hem allogreftlerce hem de otogreftlerce farklı oranlarda oluşturulmaktadır. Osteoindüktif etki kemiğin yapısında bulunan ve bone morphogenic protein (BMP) olarak adlandırılan madde tarafından sağlanmaktadır [8]. Osteoindüktif etki otogreftlerde daha fazladır [8]. Allogreftlerde ise çok azdır ya da yoktur [8, 9].

Ortopedik enfeksiyonlarda erişkinlerde en sık görülen etken stafilokokkus aureustur (*S. aureus*) [10]. Farklı yaş grupları ve risk faktörleri söz konusu olduğunda bakteriyel spektrum genişlese de *S. aureus* yine de en sık görülen etkidir. Ortopedik cerrahi profilaksinde sefazolin sodyum'un 1 gram'lık i.v. dozu yeterli olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyon tedavisinde ise farklı seçenekler etkene ve bakteriyel dirence göre kullanılmaktadır [3]. Sefazolin sodyum ve gentamisin kombinasyonu, tobramisin, siprofloksasin, klindamisin ve vankomisin sık kullanılan ilaçlardır.

Biz bu çalışmada oluşturulacak kemik defektinin greftlerce doldurulmasını ve kapanmasını ve *S. aureus* inoküle edilerek oluşturulan enfeksiyonun iyileşmesini amaçladığımız için ilaç tercihini belirleyen iki temel faktör oldu. Birincisi antibiyotiklerin ortopedik cerrahideki spektrum genişlikleri, ikincisi ise yüksek lokal dozlardaki osteoblastik etkiyi inhibe etme kapasiteleridir. Teikoplanin %90 etkinlik ile hemen tüm ilaçlar içinde ortopedik enfeksiyon tedavisinde en etkin ilaçlardan

biridir. Özellikle metisilin rezistans S. aureusa karşı (MRSA) en güçlü silahlardan biridir ve yüksek dozda osteoplastik etkiyi inhibe etmemektedir [11].

Lokal antibiyotikli kemik grefti kullanımının mevcut yöntemlere kıyasla tedavi süresini kısaltması, antibiyotikli PMMA kullanımındaki çimentonun çıkarılıp ikinci bir cerrahiye gerek duyulması aşamasını ortadan kaldırması, tedavi maliyetini düşürmesi, morbiditeyi azaltması osteomyelit tedavisindeki çok önemli avantajlarıdır. Bu çalışmadaki amaç, mevcut tedavilere üstünlük sağlayacağını düşündüğümüz lokal antibiyotikli kemik grefti ile deneysel olarak oluşturulacak olan osteomyeliti tedavi etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOMİYELİT

Osteomiyelit, enfeksiyona neden olan bir mikroorganizmanın yol açtığı kemik inflamasyonudur [3]. Kelimenin köklerine bakılacak olursa, osteon kemik, myelo kemik iliği ve itis de inflamasyondan gelir [3]. Uzun kemiklerin osteomiyeliti, enfeksiyonun süresine, etyolojisine, patogeneğine, tutulum gösteren kemiğe ve hastaya göre değişiklik gösterir.

Osteomiyelit pek çok şekilde sınıflandırılmaktadır (Tablo1). Literatürde ve klinik uygulamada en sık Waldwogel [12] ve Cierny Mader [13] (Tablo 2) sınıflamaları kullanılmaktadır. Osteomiyelit ayrıca enfeksiyonun süresine göre akut veya kronik, yayılım şekline göre “yakın doku” veya “hematojen” olarak ikiye ayrılır [10, 14]

2.1.1. Hastalığın süresine göre sınıflama

I. Akut Osteomiyelit

II. Subakut Osteomiyelit

III. Kronik Osteomiyelit

a. Aktif kronik osteomiyelit

b. İnaktif kronik osteomiyelit

2.1.2.Etyoloji

Bebeklerde *S. aureus*, *Streptokokkus agalaktia* ve *Escherichia koli* kan ve kemikten en sık izole edilen mikroorganizmalardır. Bir yaş üzeri çocuklarda ise *S. aureus*, *Streptokokkus piyojenus* ve *Hemofilus influenza* sıklıkla görülür [15]. Dört yaşından sonra *Hemofilus influenza* görülme sıklığı azalır. Erişkinlerde ise *S. aureus* en sıklıkla izole edilen mikroorganizmadır [10].

Direkt inokulasyon durumunda ise *S. aureus* en sık görülen mikroorganizma olsa da, gram negatif basiller ve anaerobik mikroorganizmalar da sıklıkla izole edilmektedir [3].

İskelet tüberkülozunda ise en sık mikobakterium tüberkülozis görülür. Kemik enfeksiyonları ayrıca koksidiomikozis, blastomikozis, kriptokoklar ve sporotrikozis gibi fungal etkenler ile de oluşabilir [16].

2.1.3.Akut Osteomyelit

Akut osteomyelit, ödem, damarsal konjesyon ve küçük damar trombozunun eşlik ettiği süpüratif ve püü üreten bir kemik enfeksiyonudur. Kemiğin komşuluğundaki yumuşak dokudan sağlanan damarsal destek enfeksiyon nedeni ile azalır. Medüller ve periosteal kan akımı azaldığı zaman “sekestrum” denilen geniş, ölü kemik dokusu oluşur [17]. Akut osteomyelit en sık görülen osteomyelit türüdür. Çocuklarda ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle bakteriyemi sonrası gelişir. Çocuklarda enfeksiyon sıklıkla uzun kemiklerin metafizini tutar. İnflamatuvar reaksiyon kemiğin iskemik nekrozuna neden olur ve bu da apse oluşumuna yol açar (Şekil 1). Akut osteomyelit tedavi edilmez veya etkili tedavi edilemez ise sekestrum oluşur ve kronik osteomyelite dönüşür [18]. Kemik nekrozu osteomyelit gelişiminde çok önemli bir yer tutar. Ölü kemik etrafında oluşan granülasyon dokusu enzimlerince rezorbe edilir. Rezorbsiyon önce canlı ve ölü kemik birleşme yerinde başlar. Ölü kemik küçük ise geride bir boşluk bırakır. Kan akımı bozulduğu için ölü kemik canlı kemiğe kıyasla daha beyazdır. Kansellöz kemiğin reabsorbe olup sekestruma dönüşmesi hızlı olup, iki veya üç haftada gerçekleşir. Kortikal kemikte ise aynı süreç iki hafta ile altı ay arasında sürer. Tamamen sekestre olunca ölü kemik yıkılır ve

reabsorbsiyon tamamlanır [19]. Aynı alanda sağlam kalan kemik ise inflamatuvar reaksiyon ve kullanmamaya bağlı atrofik kalır ve osteoporoz oluşur. Yeni kemik oluşumu ise daha çok subakut ve kronik osteomyelitte görülen bir süreçtir ve osteomyelit için karakteristik sayılabilir [18]. Akut osteomyelit çocuklarda, ateş, hassasiyet, letarji ve inflamasyonun lokal bulguları ile seyredir. Seksen altı hastayı içeren bir çalışmada ise hastaların %50'sinde müphem semptomlar bulunduğu, çok az ateş artışı saptandığı ve sadece ilgili uzuvda ağrı şikayetinin olduğu bildirilmiştir [20]. Akut osteomyelit erişkinlerde ise müphem semptomlar ile seyredir. Nonspesifik bir ağrı vardır ve düşük seviyede bir ateş eşlik edebilir. Diğer taraftan, titreme, üşüme, ödem ve diğer akut enfeksiyon bulguları da ara sıra görülebilir. Kaynak basit bir cilt enfeksiyonu olabileceği gibi bir bakteriyel endokardit de olabilir. Enjeksiyonla ilaç kullananlarda ise uzun kemik veya vertebranın akut hematojen osteomyeliti önemli bir komplikasyondur [21]. Akut osteomyelitte klinik bulgular; hastalığın şiddetine, yerleşim yerine, enfeksiyonun yayılımına, hadisenin süresine, hastanın yaşına ve direncine göre değişiklik gösterir [3].

2.1.4.Subakut Osteomyelit

Akut osteomyelite göre daha sinsi başlangıçlıdır ve semptomları daha az ciddidir. Bu nedenle tanısı daha zordur. Tüm osteomyelitlerin yaklaşık %35'ini oluşturur. Beyaz küre sayısı normaldir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) %50 hastada normaldir. Tanı genellikle iki hafta geç konulur. En önemli ve belirgin bulgu hafiften orta dereceye kadar olabilen ağrıdır. Kültürler bile en iyi şartlarda %60 oranında pozitifdir. Mikroorganizmanın virülansı düşük ise ve vücut direnci ile arasında bir denge söz konusu ise; inflamasyon yerleşme ve semptom vermesi yönünden sınırlı seviyede kalır. Subakut osteomyelitinin birçok değişik formu mevcuttur. Roberts ve ark.1 (Şekil 2) Gledhill'in tanımladığı sınıflamayı modifiye ederek subakut osteomyeliti sınıflamışlardır (Tablo 1) [3, 13, 22]. Brodie apsesi ise subakut hematojen osteomyelitinin genç erişkinlerin alt ekstremitelerde uzun kemiklerindeki lokalize formudur. Brodie apsesi direkt grafide sklerotik sınırları olan litik bir lezyon olarak görülür ve en belirgin semptomu aralıklı ağrıdır.

2.1.5.Kronik Osteomyelit

Kronik osteomyelit, nekrotik kemik, yeni kemik oluşumu, polimorfonükleer lökosit eksüdasyonu, çok sayıda lenfosit varlığı, histiosit ve genellikle plasma hücrelerin olaya eşlik ettiği patolojik bir olaydır. Yeni kemik oluşumu, o bölgedeki periosteum ve endosteumdan kaynaklanır ve periost altındaki ölü dokuyu çevreleyen “involutrum” adında canlı kemikten bir kılıf oluşumuna neden olur. Involutrum düzensiz bir yapıdır ve çevredeki yumuşak doku ile cilde açılan kanallar içerir. Bunun sonucu olarak kronik bir sinüs traktı oluşur. Involutrum tedrici olarak büyüyüp, kalınlaşarak diafiz bir parçası veya tamamı haline gelir. Enfeksiyonun süresine, enfekte alanın büyüklüğüne ve etkilene kemiğin boyutuna bağlı olarak oluşan yeni kemik dokusu haftalar veya aylar içinde büyüklük ve yoğunluk olarak artar. Endosteal yeni kemik oluşumu medüller kanalı tıkayabilir. Özellikle çocuklarda, konak direncine veya sekestrem eksizyonuna bağlı olarak, kalan kavite yeni kemik ile dolabilir. Erişkinlerde ise kavite boş olarak kalır veya fibröz doku ile dolar ve cilde bir sinüs traktı ile açılabilir [18]. Hasta kronik ağrı ve drenaj ile karşımıza gelir. Ateş eşlik ediyor ise düşük derecelidir ve ESR genellikle yüksektir. Lökosit sayısı ise normaldir. Kronik hastalık ilerleyici değildir veya yavaş ilerleyicidir. Eğer sinüs traktı tıkanır ise, hasta lokal apse veya yumuşak doku enfeksiyonu ile başvurabilir [3].

Tibiya osteomyeliti tüm osteomyelitler içinde tedavisi en zor olanıdır. Lokal olarak yumuşak doku azlığı ve kanlanmasının zayıflığı buna neden olur. Bu nedenle proksimal tibiya osteomyelitinde gastrokinemius, orta 1/3 tutulumda soleus ve distal tutulumlarda da mikrovasküler serbest kas flepi gerekmektedir. Tibiya osteomyelitine segmenter kemik kaybı eşlik ederse sonuçlar daha da kötüdür ve tedavide ilizarov tekniği veya amputasyon denenmelidir.

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan sınıflama Cierny ve ark.1 tarafından tanımlanmıştır. Cierny Mader sınıflaması (Şekil 3) olarak isimlendirilmektedir [13]. Cierny Mader sınıflaması enfeksiyonun evresini fizyolojik ve anatomik kriterlere dayanarak belirleyen bir kronik osteomyelit sınıflamasıdır.

2.2.Laboratuvar alışmaları

Lökosit sayısı akut hastalıkta artarken, kronik olgularda normaldir, ESR ise her iki durumda da yüksektir ve cerrahi debridman sonrası akut olarak yükselir. Tedavi sonucunu değerlendirmede ESR oldukça değerli bir parametredir ve prognostik faktördür [23, 24], ancak akut ve kronik osteomyelit ayırımında katkı sağlamaz.

C-reaktif protein (CRP) seviyesi de akut ve kronik osteomyelit olgularında yükselir, ayrıca tedavi ile ESR'den daha hızlı düşer. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada üç gün antibiyotik tedavisi sonrası CRP'nin belirgin olarak düştüğü, komplikasyon gelişen olgularda ise CRP'nin düşmediği tespit edilmiştir [25]. Enfeksiyon takibinde CRP daha güvenilir bir parametre olmasına rağmen CRP'nin negatif olması osteomyeliti ekarte ettirmez [26]. Lökosit sayısı, ESR ve CRP tanı anında ve tedavi süresince takip edilmelidir.

2.3.Mikrobiyoloji

Osteomyelit tanısı etken patojenin lezyondan, kandan veya eklem sıvısından izole edilmesine bağlıdır. "Cierny Mader evre I" olgularda pozitif kan veya eklem sıvısı kültürü, kemik biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Tedavi debridman sırasında alınan derin doku kültürlerinde üreyen patojene ve bu patojen için yapılan antibiyotik duyarlılık testlerine göre ayarlanmalıdır [27]. Kültür örnekleri mümkün ise antibiyotik tedavisi başlanmadan alınmalıdır. Sinüs traktından alınan kültürler değerli değildir [28, 29]. Tanıda konvansiyonel mikrobiyolojik teknikler kullanılmasına rağmen yeni geliştirilmekte olan bazı tekniklerinde faydalı olabileceğine dair çalışmalar vardır [30].

2.4.Radyolojik bulgular

Radyolojik olarak litik değişikliklerin görülebilmesi için kemik matriksinin en az %50-75'i zarar görmüş olmalıdır [31].

Bilgisayarlı Tomografi'de (BT) enfeksiyonun erken dönemlerinde artmış kemik iliği yoğunluğu saptanır ve hematogen osteomyelitli hastalarda intramedüller gaz saptanabilir [32].

Manyetik Rezonans Görüntüleme de (MRI) de kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarını tanımada faydalıdır [32]. Radyonüklid çalışmalara üstünlük olarak MRI yumuşak doku ve kemik enfeksiyonunu birbirinden ayırabilir [33], ancak MRI tüm vücudu değerlendirmede radyonüklid çalışmalar kadar etkin kullanılamaz. Osteomyelit tanısında MRI yüksek bir spesifiteye ve sensitifiteye sahiptir [32].

Radyonüklid tarama enfeksiyon başladıktan 48 saat sonra pozitifleşir [34]. Diğer taraftan azalmış kan akımı nedeni ile Technetium-99m taraması osteomyelitli olguların bir kısmında negatif olabilir [35]. Gallium sitrat ise osteomyelit tanısında kullanılabilen diğer bir farmakolojik radyoizotopdur. Yüksek sensitifiteye, fakat düşük spesifiteye sahiptir [36]. Bir diğer radyonüklid işaretlem yöntemi de indium-ışaretili lökosit kullanmaktır, bu yöntemin spesifitesi %80 iken vertebra osteomyelitinde sensitifitesi düşük bir metot dur [37].

2.5.Tedavi

Osteomyelit tedavisinde yapılması gerekenler yeterli drenaj sağlanması, yeterli debritleme yapılması, ölü alanın daraltılması, yara koruması ve spesifik antibiyotik tedavisidir. Hastada immün yetmezlik varsa bunun düzeltilmesine çalışılır. Yeterli beslenme sağlanmalı, sigara bırakılmalı ve diyabet gibi bir hastalık var ise kontrol altına alınmalıdır. Damarsal problemler düzeltilmelidir.

Osteomyelitte pek çok antibiyotik tedavi rejimi denenmiştir. Cierny-Mader evre 1, 3, 4'de tedavi klasik olarak 4-6 haftadır. Bu süreler hayvan çalışmaları baz alınarak ortaya çıkarılmıştır [38]. Ayrıca gözlemlere göre debritleme sonrası revaskülarizasyon 4 hafta kadar sürmektedir. Bazı yazarlar 6 ay gibi daha uzun süreli tedavileri denemişlerdir [39], ancak 6 haftalık tedavi rejimine herhangi bir üstünlük sağlayamamışlardır. Tedavideki başarısızlık genellikle bakterinin direncine ya da debritlemenin yetersizliğine bağlanmıştır. Osteomyelit tedavisinde başarılı olmuş ağızdan alınan ilaçlar klindamisin, rifampisin, kotrimoksazole ve florokinolonlardır. Klindamisin çoğu gram-pozitif bakteriye karşı etkilidir ve cerrahi debritleme sonrası 1-2 hafta damardan kullanılır [40]. Linezolid, MRSA'a karşı etkilidir ve osteomyelit tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır [41]. Erişkin osteomyelitli hastalarda hali

hazırda kinolonlar ağızdan kullanılmaktadır [42]. Siprofloksasin gibi ikinci kuşak kinolonlar streptokokkuslara, enterokoklara ve anaeroblara karşı etkisizdir [43]. Levofloksasin ve gatifloksasin gibi üçüncü kuşak kinolonlar ise streptokoklara karşı etkili iken anaeroblara karşı etkileri zayıftır [44]. Trovafloksasin ise dördüncü jenerasyon bir kinolondur ve hem streptokok hem de anaerob etkinliği çok yüksektir, ama ciddi karaciğer toksisitesi yapabildiği için sınırlı sayıda olguda ve dikkatli kullanılmalıdır [45]. Mevcut kinolonların Stafilokokkus aureus ve Stafilokokkus epidermidise karşı değişken oranlarda etkinliği söz konusudur, lakin ikinci ve üçüncü kuşak kinolonlara karşı hızla artan bir direnç söz konusudur [46]. Kinolonların yüksek dozlarının genç hayvanlarda eklem kıkırdağı hasarı yaptığı saptanmıştır [47]. Bu nedenle pediatrik hasta gurubuna kinolon gurubu ilaçlar verilmemelidir.

Oral rifampisin, oral ve intravenöz ilaç kombinasyonlarında tercih edilen bir ilaç olmakla birlikte tek başına verildiğinde bu ilaca karşı hızla direnç gelişmektedir [48].

Tedavide etkili antibiyotik kullanımı önemli olsa da serum antibiyotik seviyesi takibi gerekli değildir. Çünkü çoğu başarısız tedavinin nedeni yetersiz antibiyotik dozundan ziyade yetersiz cerrahi debritlemandan kaynaklanmaktadır [49].

Osteomyelit tedavisi ideal olarak kemik kültürlerine dayandırılmalıdır. Etken tanımlanınca da antibiyotik duyarlılığına göre tedaviye başlanmalıdır. Hastanın kliniğinin akut olarak bozulması halinde ise antibiyotiğe başlamak için debritleman beklenmemelidir.

2.5.1.Evreye göre tedavi

Çocuklardaki Cierny-Mader evre I osteomyeliti sadece antibiyotiklerle tedavi edilmelidir (Şekil 4). Bunun nedeni de çocuk kemiklerindeki damarlanmanın fazla olması ve enfeksiyon cevabının çok iyi olmasıdır. Erişkin evre-I osteomyeliti ise antibiyotik ve cerrahi ile tedavi edilmelidir (Şekil 5). İlk antimikrobiyal tedavi dört hafta sonra sonuç vermez ise cerrahi debritleman ve tekrar dört hafta antibiyotik tedavisi verilmelidir.

Evre II osteomyelitde ise (Şekil 6) daha kısa antibiyotik rejimleri gereklidir. Cerrahi debridman sonrası yeterli yumuşak doku kaplaması var ise 2 hafta antibiyotik tedavisi genellikle yeterlidir.

Evre III ve IV osteomyelit (Şekil 7) ise en son cerrahi debridman sonrası 4-6 hafta antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Debridman yetersiz ise antibiyotik tedavisinden bağımsız olarak tedavi başarısız olur [12].

2.5.2.Baskılayıcı antibiyotik tedavisi

Osteomyelitin cerrahi tedavisi mümkün değilse o zaman baskılayıcı antibiyotik tedavisi uygulanır. Başka antibiyotiklerle kombine olarak kullanılan rifampisin, fusidik asit, ofloksasin, kotrimoksazole altı ile dokuz ay kullanılmışlardır [30, 50]. Kotrimoksazole için %67 [30], fusidic asit ve rifampisin için %55, rifampisin ve ofloksasin için %50 [51] başarı bildirilmiştir. Baskılayıcı tedavi geleneksel olarak altı ay uygulanır. Tedavinin sona erdirilmesinden sonra hastalık hala devam ediyor ise o zaman hayat boyu sürecek bir tedaviye başlanır.

2.5.3.Cerrahi tedavi

Herhangi bir enfeksiyonun tedavisindeki tüm temel ilkeler kemik enfeksiyonu için de geçerlidir. Bu prensipler, yeterli drenaj, nekrotik dokuların geniş debridmanı, ölü boşlukların daraltılması, yeterli yumuşak doku kaplaması ve yeterli kan akımının sağlanmasıdır [49].

İmmünesi baskılanmış hastalarda tedavi daha da zordur. Hastalıktan kaynaklanan fonksiyonel yetersizlik, rekonstrüktif cerrahiler ve agresif tedavinin neden olduğu metabolik sorunlar cerrahi tedavi için seçilecek hastaları belirlemede önemlidir. Hastalığı tedavi edecek ya da kısmi iyileşme sağlayacak yöntem, hastada fonksiyon kaybına, uzuv kaybına yol açabilir, hatta hastanın kaybedilmesine neden olabilir. İmmün sistemi baskılanmış ve cerrahi olarak yüksek risk gurubunda olan hastalar amputasyon gibi daha radikal tedavi yöntemlerine adaydırlar. Bu hastalara baskılayıcı tedavide uygulanabilir.

2.5.4.Kemik debrütmanı

Debrütmanın amacı geride sağlıklı ve canlı bir doku bırakmaktır. Kemik debrütmanı noktasal kanamalar elde edilene kadar yapılmalıdır. Bu görüntüye “paprika” işareti denir. Diğer taraftan, tüm nekrotik dokular yeterli miktarda debrüt edilse de, geride kalan doku yatağı hala kontamine kabul edilmelidir. Cerrahi debrütmanın önemi ise pek çok kere araştırılmıştır. Debrütmanın seviyesi riskli ve immün sistemi baskılanmış olan hastalarda normal hasta gurubuna göre daha önemlidir ve normal hastalarda marjinal rezeksiyon (<5mm normal doku) yeterli iken, riskli grupta marjinal rezeksiyon sonrası rekürrens daha sık görölmektedir [52].

2.5.5.Kemik defekti rekonstrüksiyonu ve ölü alan kapatılması

Yeterli debrütman geniş bir ölü alan oluşturabilir. Bu alan yetersiz kanlandığı için sorun yaratacaktır. Bu da enfeksiyonun dirençli hale gelmesine neden olabilir. Ölü alan tedavisinde amaç bu bölgeyi vaskülarize doku ile doldurmaktır [53]. Serbest vaskülarize kemik grefti bu iş için idealdir [54]. Bu greftler genellikle fibula veya iliak kanattan alınır. Lokal doku flepleri ya da serbest flepler de ölü alanı kapatmak için kullanılabilir [55]. Alternatif bir tedavi metodu da yapısal desteğin gerekli olduğu durumlarda lokal dokuların altına kansellöz kemik greftleri yerleştirmektedir. Antibiyotikli kemik çimentosu da geçici olarak bu defektleri doldurup steril bir saha yaratmak için kullanılabilir. Bu çimentolar genellikle 2 ila 4 haftada çıkarılıp yerlerine kansellöz kemik greftleri yerleştirilir [53]. Çimentolarda en sıklıkla kullanılan antibiyotikler vankomisin, gentamisin ve tobramisindir. Bu tedavideki başarı oranları %55-96 arasında bildirilmiştir [56]. Osteomyelit tedavisinde antibiyotik yerleştirilmiş kansellöz kemik grefti ile yapılmış çalışmalarda %95 başarı oranı bildirilmiştir [57]. Antibiyotikler ayrıca buraya bir pompa aracılığı ile de verilebilirler.

2.5.6.Kemik stabilizasyonu

Eğer enfeksiyon sahasında stabilite sorunu var ise o zaman stabiliteyi sağlamak için plak, rot, vida veya external fiksator kullanılmalıdır. External fiksatorler enfekte sahalarda internal fiksasyona göre daha avantajlıdır. İlizarov external fiksatorü ise,

zor, enfekte vakalarda segmental defekt kapatılmasını sağlayabilir [58]. Bu teknik distraksiyon osteogenezisidir. Bu emek yoğun bir tekniktir ve ortalama 8,5 ay olmak üzere uzamış sürelerde tedavi sağlar [59]. Bu teknikle osteomyelit düzelme oranları %75-100 arasında değişmektedir.

2.5.7.Yumuşak doku kaplaması

Osteomyelit tedavisinde yeterli yumuşak doku kaplaması gereklidir. Küçük defektler split thickness cilt greftleri ile kapatılabilir. Geniş yumuşak doku defektlerinde ise lokal kas flepleri ya da serbest vaskülarize kas flepleri kullanılmalıdır.

Lokal kas flepleri ve/veya mikrovasküler kas flepleri cerrahi debritleme ve antibiyotikler ile beraber kullanılmışlardır [60]. Bu teknikle tedavi başarısı %90-%100 arasında değişmektedir [60]. Sekonder iyileşme bölgede avasküler skar dokusu bırakacağı için tercih edilmeyen bir yöntemdir.

2.6.Kemik greftleri

Ortopedik cerrahide kırık iyileşmesinde farklı kemik greftleri kullanılmaktadır. Bu greftler içinde altın standart olan iliak kanattan alınan grefttir [8]. Greftlerin 3 temel etkisi vardır. Osteokondüktif, osteoindüktif ve osteojenik etkiler.

Osteoindüksiyon; farklılaşmamış mezankimal hücrelerin mitogenezi ile yeni kemik oluşturan osteoprogenitör hücre oluşumudur.

Osteokondüksiyon; kemik oluşturan hücrelerin tutunmasını destekleyen bir matrixin parçasıdır. Bu işlem kemik oluşumu ile sonuçlanır.

Osteojenik etki; kemiğin kemik yapan hücrelerden oluşumudur.

Kemik greftleri ideal olarak biyouyumlu, biyoabsorbe olan, osteokondüktif, osteoindüktif, yapısal olarak kemiğe benzeyen, kullanımı kolay ve uygun maliyetli olmalıdır. Bu parametreler dahilinde sayısı gün geçtikçe artan sayıda alternatif ürün piyasaya çıkmaktadır. Ama unutulmamalıdır ki bu ürünler osteokondüktiftirler,

minimal bir yapısal sağlamlık sunarlar ve eğer özellikleri varsa bile osteoindüksiyonu çok zayıf yapabilirler.

Bu arada unutulmamalıdır ki her greft yan ürünü aynı şekilde görev yapmayacaktır. İlk prensip olarak değişik iyileşme ortamlarının farklı yeni kemik oluşumu potansiyelleri olduğunu unutmamak gereklidir. Sonuç olarak bir klinik lokalizasyonda etkili olan greft materyali diğer yerlerde de aynı sonucu verecek şekilde bir çıkarım yapılamaz.

İkinci prensip olarak in vivo çalışmalarda veya hayvan deneylerinde osteoindüktif etki göstermek insanda da aynı etkinlikte olacağı anlamına gelmemektedir. Bu nedenle nihai çalışmaların insanlarda yapılması ve sonuçların insanlarda da gösterilmesi gerekmektedir [9].

Üçüncü prensip ise demineralize kemik matriksi (DKM) veya platelet hücrelerden salınan otolog büyüme faktörleri ile ilgilidir. Bunların insanlardaki etkinliği ile ilgili yüksek seviyeli kanıtlar bulunmamaktadır.

2.6.1.Otogreftler

Taze otojen kansellöz ve kortikal greft materyalleri, allogreftler ve diğer greft materyallerinin in vivo performansta ulaşmak için çabaladığı mihenk noktasıdır [9]. Primer ya da sekonder cerrahi alanlardan elde edilirler. Viral hastalık bulaştırma riskleri yoktur. İmplant edilmiş araçlara yapısal destek sağlarlar. Diğer taraftan otogreftler kısıtlı miktarlarda elde edilebilirler ve greft alınması donör sahada morbidite ile sonuçlanır.

2.6.2.Allogreftler

Kadavralardan elde edilen allogreftlerin avantajı kullanıma hazır çeşitli boy, şekil ve miktarda rahatlıkla bulunabilmeleridir. Donör sahada morbiditeye neden olmazlar. Fakat bunların viral hastalık geçişi açısından risk taşımaları sözkonusudur. Her ne kadar doku işleme ve sterilizasyon sayesinde bu risk çok azalmış olsa bile tamamen ortadan kalkmamıştır [9]. Diğer taraftan sterilizasyon için yapılan dondurma ve irradiasyon işlemine tabi tutulunca greftin yapısal sağlamlığı azalmaktadır.

Taze dondurulmuş allogreftler-60 C° de bekletilirler. Kurutma metodunda ise greft oda ısısında tutulurken vakumlu paketlenme ile su çekilir. Bu işlem osteoindüktif kapasiteyi oldukça düşürür (Tablo 3).

2.6.3.Sentetik kalsiyum fosfat

Bu madde osteokondüktif etkilere sahiptir. İçine BMP eklenmediği sürece osteoindüktif etkilere sahip değildir. Toz, sement ve seramik kullanımda olan formlarıdır. Seramikler blok, toz, granüler ya da puti formlarında bulunabilir.

Hayvan çalışmaları göstermiştir ki kalsiyum fosfatlar 28-86 haftada %95 oranında resorbe olmaktadır [61]. Puti formları kullanılırken dikkat edilmesi gereken nokta bunların çevre dokuya zarar verme potansiyelleridir. Özellikle puti ekleme kaçarsa çözülememektedir.

Bu maddeler resorbe olabilen kemik defekti doldurucuları olarak iyi özelliklere sahiptir [62].

2.6.4.Osteoindüktif maddeler

İskelet sisteminin kendini tamir mekanizması embriyolojik gelişme ile paralellik gösterir. Osteoindüksiyon; farklılaşmamış mezankimal hücrelerin mitogenezi ile yeni kemik oluşturan osteoprogenitör hücre oluşumudur. Şu anki bilgilere göre, DKM, iskelet dışı bir sahaya yerleştirildiğinde yeni kemik oluşumunu indükleyen bir içeriğe sahiptir. Bu maddeye BMP denmektedir. Bu ailede en az 15 BMP tanımlanmıştır ve bunlar daha büyük olan transforming growth factor- β 'nın (TGF- β) bir parçasıdır. Ototreftler, allogreftler, DKM veya rekombinan gen teknolojisi ile elde edilen osteoindüktif faktörlerin rollerinin açıklığa kavuşması gerekmektedir.

2.6.5.Demineralize Kemik Matriksi (DKM)

Demineralize kemik matriksi osteoindüktif özelliğe sahiptir. Osteoindüksiyonun tanısı maddenin kemik olmayan bir dokuya yerleştirildiği zaman kemik yapması ile konur [8]. Havyan çalışmalarında DKM bu etkiyi göstermekle birlikte hiçbir zaman insan çalışmalarında bu etkiyi gösterememiştir.

Tip-I kollajen, kollajen olmayan proteinler ve osteoindüktif büyüme faktörleri içerir [63]. Osteoindüktif maddeler BMP'ler, büyüme farklılaşma faktörleri ve TGF- β 1-2-3 olarak bilinmektedir. Bir hayvana DKM implante edildiği zaman tüm bu faktörler osteojenik cevabı oluşturmak üzere çalışmaktadır. Bununla birlikte aynı sonuçları gösteren klinik çalışmalarda bir azlık söz konusudur [64]. Bu konuda kanıtı yüksek bir çalışma bulunmamaktadır.

2.6.6. Bone morphogenic protein (BMP)

Bu madde belirgin osteoindüktif etkilere sahiptir.

Günümüzde rhBMP-2 (Rekombinan bone morfojenik protein-2) ve rhBMP-7 (Rekombinan bone morfojenik protein-7) (OP-1) olmak üzere iki adet rekombinant BMP araştırılmaktadır. Bu maddelerin otogreftler ile tibia nonunion iyileşmesinde aynı etkinlikte olduğunu gösterir çalışmalar vardır [65].

İkinci bir çalışma da açık tibia kırıklarında yapılmış ve yüksek doz rhBMP-2 kullanılan olguların ikinci cerrahi sayısında belirgin azalma bulunmuştur [66].

2.7. S. aureus

Katalaz enzimi üreten gram pozitif bir kok'dur. S. Aureus kendi ailesi içinde en virulan alt tipi oluşturmaktadır. Koagülaz enzimi üretir ki bu onu grubun diğer üyelerinden ayırmaktadır. Karbonhidrat bir kapsülü vardır. Çok sayıda hücre duvar bağlantıları içerir. Çok sayıda toksin içerir.

Çoğu insanın cildinde ve burun boşluğunda bulunur. MRSA hastane enfeksiyonu olarak yaygındır ve cerrahi sonrası yaralarda karşımıza çıkabilir. Tanısında gram yayma ve kültür testleri yapılır. S. Aureus katalaz pozitif, koagülaz pozitif ve gram pozitifdir. CoNS tipi S. aureus'tan daha az virulan olmakla beraber implantlara yerleşme olasılığı fazladır. CoNS tipi koagülaz negatiftir.

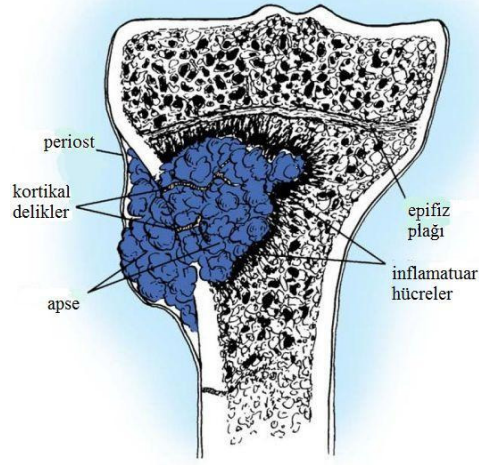
S. Aureus ortopedik enfeksiyonların en sık nedenidir. Osteomyelit, septik artrit ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açar.

2.8.Teikoplanin 400

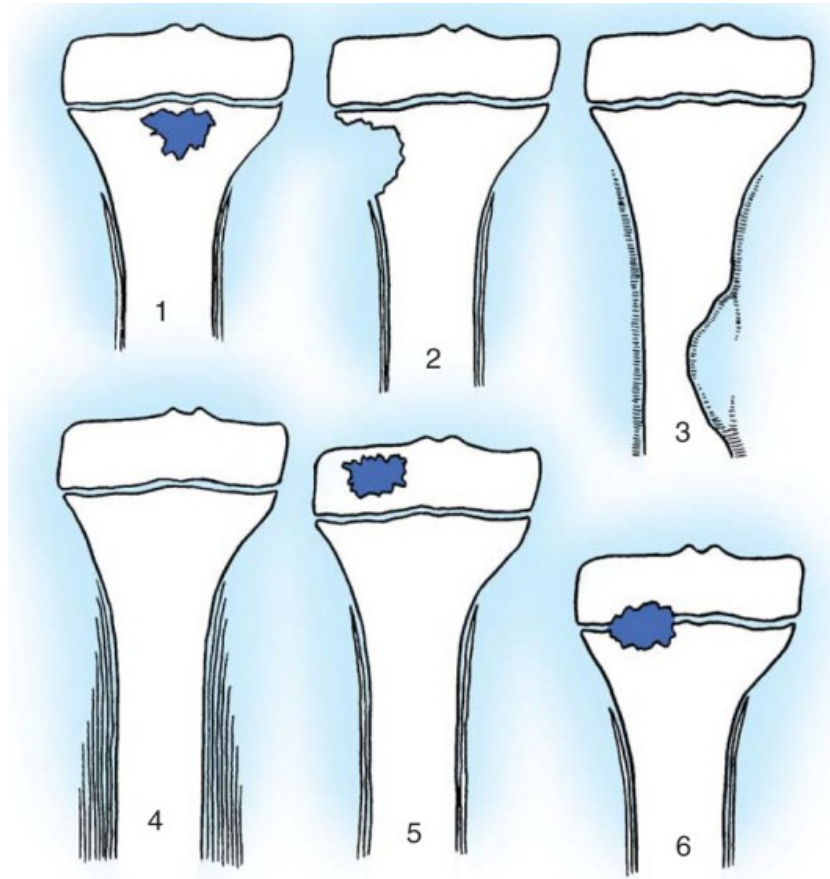
400 mg liyofilize teikoplanin, 24,8 mg sodyum klorür ve 3 ml enjeksiyonluk su içerir. Glikopeptid bir antibiyotiktir. Aventis farma tarafından üretilmektedir. Bu antibiyotik glikopeptid yapıdadır ve 200 ve 400 mg etken madde içeren ticari formları bulunmaktadır (Targocid 200-400® Aventis Pharma, Fransa). Şiddetli ve diğer antibiyotiklere dirençli gram pozitif mikroorganizmalara karşı kullanılır. Gram pozitif enfeksiyonlarda ortopedik profilaksizde kullanılabilir. İntravenöz ya da intramüsküler yolla kullanılabilir. Ciddi enfeksiyonlarda günde iki doz ile başlanıp 1 ila 3 gün sonra günde tek doza düşülerek kullanılabilir. Ciddi olmayan durumlarda ise günde tek doz ile başlanır. Çoğu vakada 48-72 saat içinde tedaviye cevap beklenir. Osteomyelitte üç haftadan uzun tedavi süreci uygulanır. Tepe serum konsantrasyonu olarak 250 mg/dl saptanmış olmakla birlikte serum konsantrasyonu ile toksite bağlantısı saptanmamıştır. Erişkin kemik eklem enfeksiyonlarında tedaviye 400 mg/12 saat aralarla uygulanan doz ile başlandıktan sonra 400 mg/24 saat dozu ile idame tedavi sağlanır. Daha hafif enfeksiyonlarda ise bu dozun yarısı kullanılabilir. Kiloya göre doz hesaplamasında ise 3-6mg/kg kullanılarak hesaplama yapılmalıdır.

Çocuklarda 2 aylıktan itibaren kullanılabilir. Ciddi enfeksiyonlarda doz 10mg/kg/12 saat olarak hesaplanır.

Böbrek yetmezliğinde 4. günden sonra doz ayarlaması gerekir. Teikoplanin dializ ile temizlenemez. Teikoplanin 2 Ağustos 1989'dan beri kullanımdadır.



Şekil 1. Akut hematojen osteomyelit



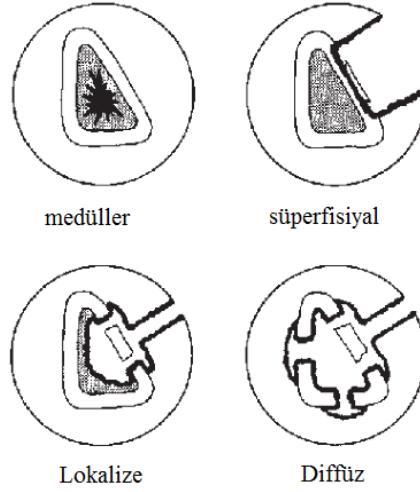
Şekil 2. Subakut osteomyelit (Robert Sınıflaması)

Tablo 1. Subakut osteomyelit sınıflaması

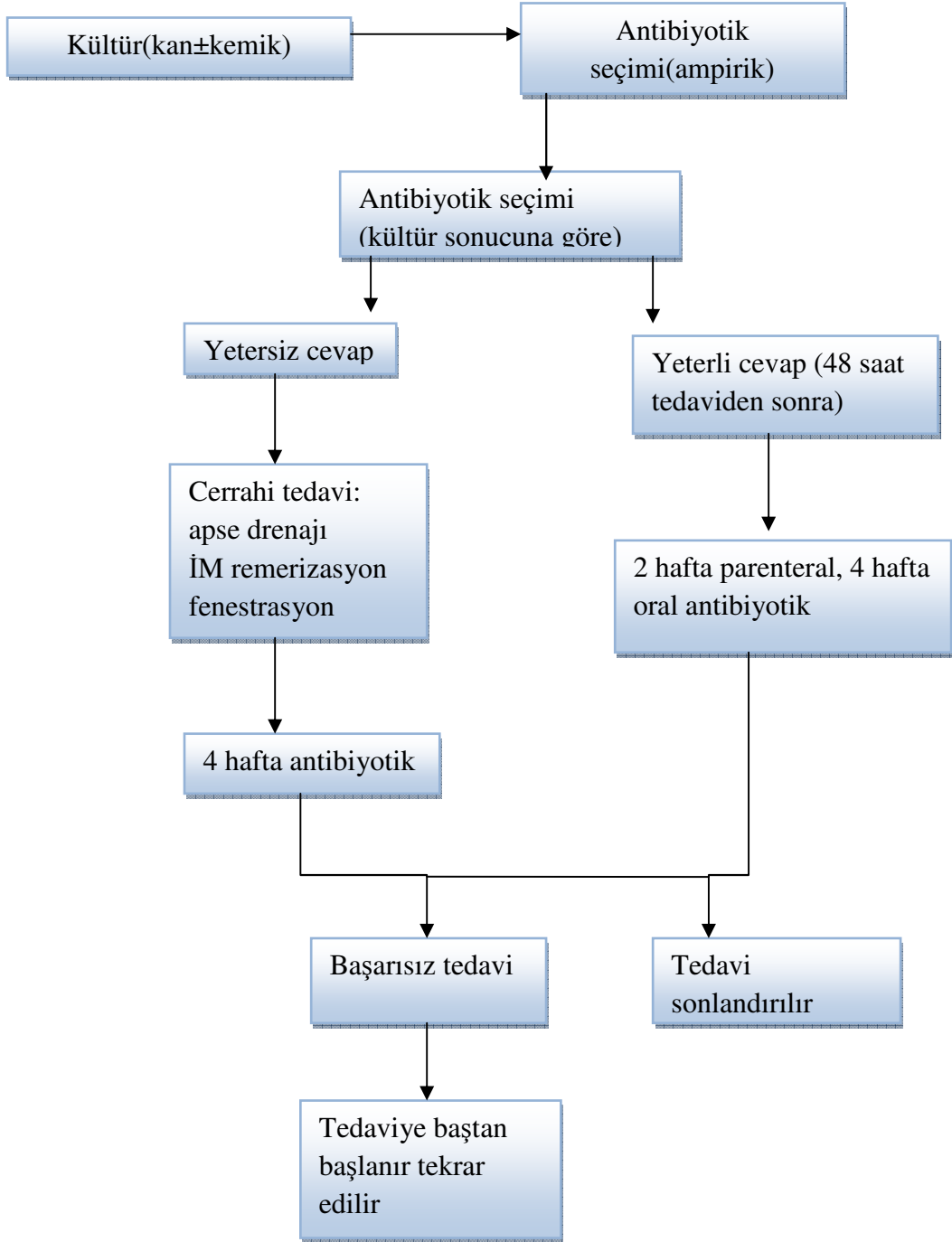
| TİP | Gledhill Sınıflaması | Robert ve ark. Sınıflaması | Ayırıcı tanı |
|------------|---|---|---|
| I | Etrafı yeni kemik oluşumu ile çevrili olan, lokalize, radyolüsen alan | Ia Zimba ile delinmiş radyolüsen | Langerhans hücreli histiositoz |
| | | Ib Zimba ile delinmiş radyolüsen kenarı sklerotik | Brodi apsesi |
| II | Kortikal erozyonlu metafizer radyolüsen alanlar | | Eozinofilik granülom Osteojenik sarkom |
| III | Diafizde kortikal hiperosteozis, soğan zarı görünümü yok | Lokalize kortikal ve periosteal reaksiyon | Osteoid osteoma |
| IV | Subperiosteal yeni kemik ve soğan zarı görünümü | Soğan zarı periosteal reaksiyonu | Ewing sarkom |
| V | | Epifizde santral radyolüsen alan | Kondroblastom |
| VI | | Vertebra korpusunu ilgilendiren destrüktif alan | Tüberküloz Osteojenik sarkom |

Tablo 2. Cierny-Mader sınıflaması

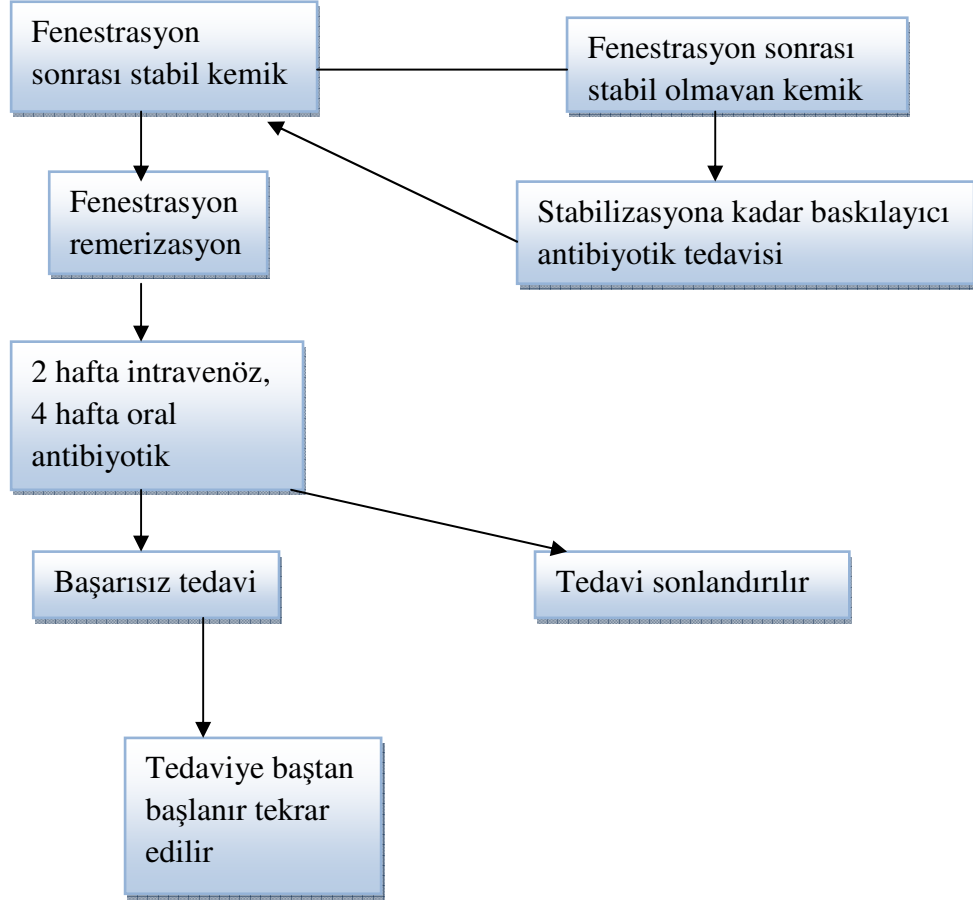
| Anatomik tip | Tanım |
|------------------|---|
| Evre 1 | Medüller osteomyelit |
| Evre 2 | Süperfisyal osteomyelit |
| Evre 3 | Lokalize osteomyelit |
| Evre 4 | Difüz osteomyelit |
| Fizyolojik sınıf | Tanım |
| Konak A | Normal |
| Konak B | |
| Bs | Sistemik immün yetersizlik |
| Bl | Lokal immün yetersizlik |
| Bsl | Lokal ve sistemik immün yetersizlik |
| Konak C | Tedavi hastalıktan daha kötü sonuçlanır. Cerrahiye uygun değil. |



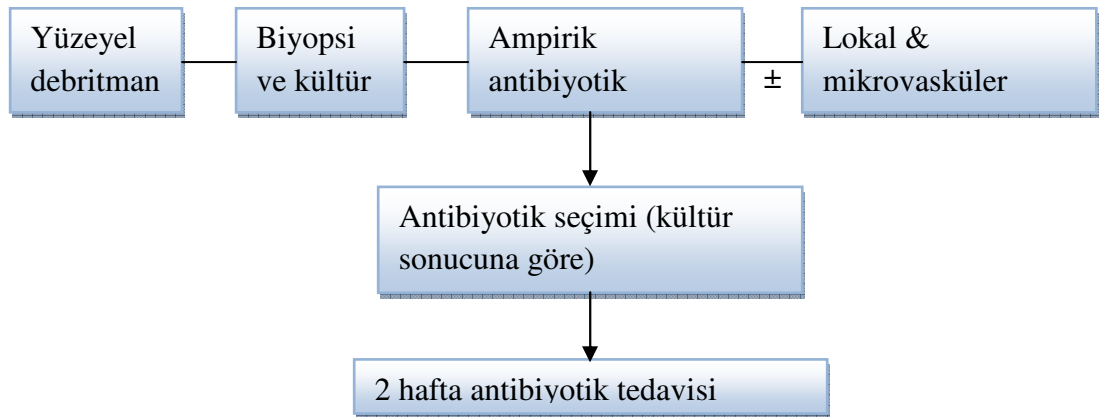
Şekil 3. Cierny-Mader anatomik sınıflaması



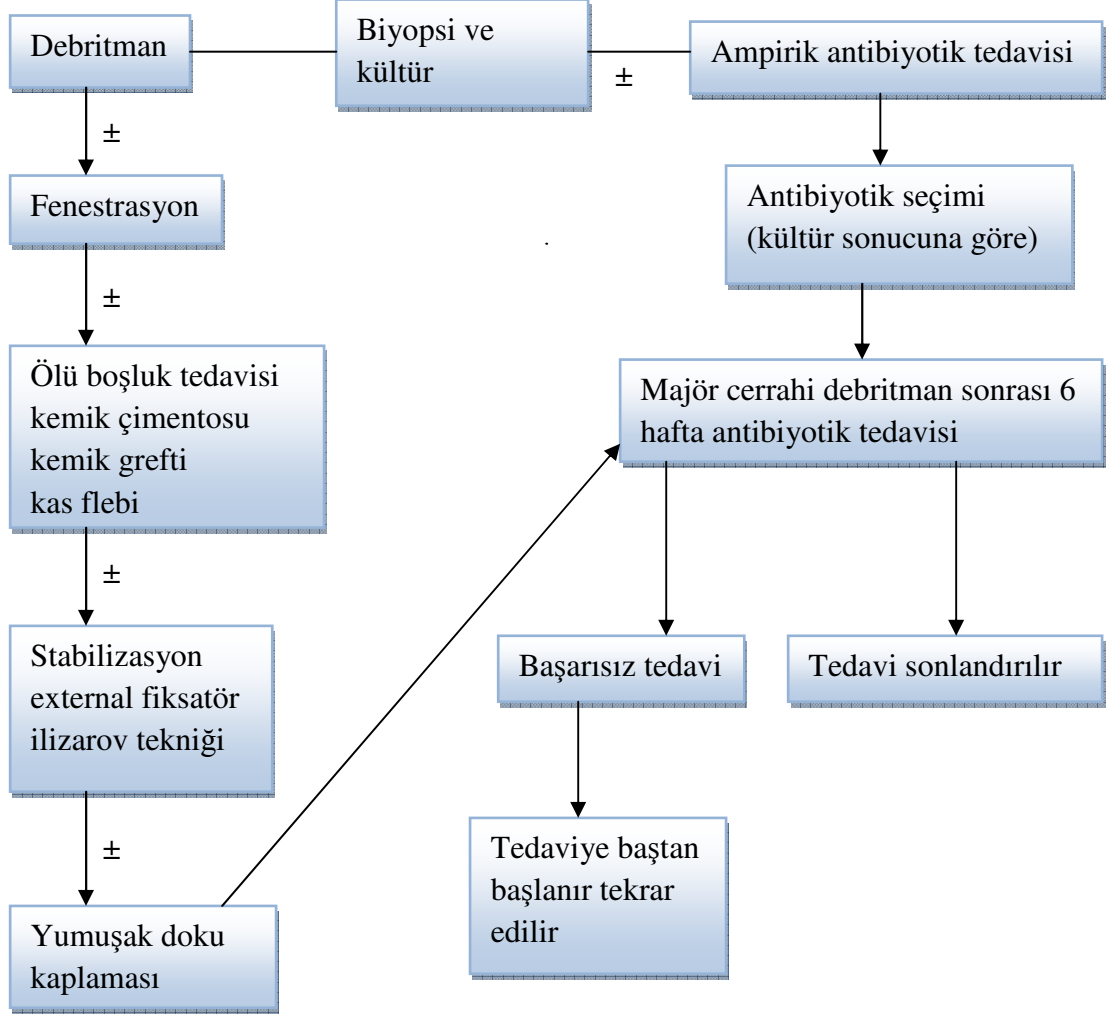
Şekil 4. Cierny-Mader evre I hematojen osteomiyelit tedavi algoritması



Şekil 5. Cierny-Mader evre I osteomyeliti fenestrasyon sonrası tedavi algoritması



Şekil 6. Cierny-Mader evre II tedavi algoritması



Şekil 7. Cierny-Mader evre III-IV tedavi algoritması.

Tablo 3. Kemik greftlerinin etkileri

| Kemik grefti | Yapısal dayanıklılık | osteokondüksiyon | osteoindüksiyon | osteogenezis |
|------------------|----------------------|------------------|-----------------|--------------|
| Otogreft | | | | |
| Kansellöz | Yok | *** | *** | *** |
| Kortikal | *** | ** | ** | ** |
| Allogreft | | | | |
| Kansellöz | | | | |
| Taze-dondurulmuş | Yok | ** | * | Yok |
| Dondurulmuş kuru | Yok | ** | * | Yok |
| Kortikal | | | | |
| Taze-dondurulmuş | *** | * | Yok | Yok |
| Dondurulmuş kuru | * | * | Yok | Yok |

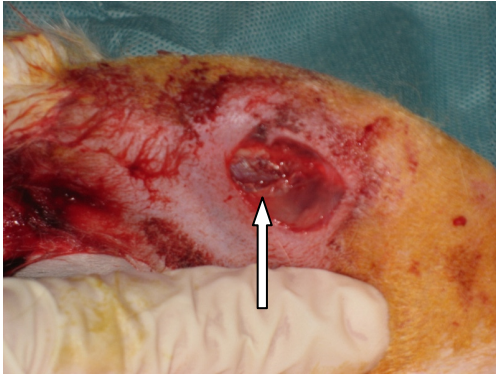
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2007-Ekim 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesine bağlı Hakan Çetinsay Deneysel ve Klinik araştırmalar merkezi (DEKAM) laboratuvarlarında yapılmıştır. Bu çalışma ortopedi ve travmatoloji, patoloji, mikrobiyoloji anabilim dalları olanakları dahilinde gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesinden etik kurul onayı alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi bilimsel araştırma fonu tarafından desteklendi (Proje no TST-08-639).

Bu çalışmada toplam 45 adet Yeni Zelanda tipi Albino tavşan kullanıldı, 2 adet tavşan ile ilk pilot çalışma, 2 adet tavşan ile de ikinci pilot çalışma yapıldı. Bir adet tavşan ise kemik grefti elde etmek için kullanıldı. Kullanılan tavşanlar ortalama 6 aylıktı(5-7 ay) ve ağırlıkları ortalama 3539,45 gramdı (3100-4100 gram). Deney süresince, 10/14 saat, aydınlık/karanlık ışık dōngüsünde, normal oda sıcaklığı ve neminde tutulan tavşanlar, standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi.

Çalışmanın planlama aşamasında Yeni Zelanda tipi erişkin Albino tavşanların tibialarının proksimal metafizer bölgeleri kadavra üzerinde ölçüldü. aplarının en geniş yerde 1,1 – 1,4 cm aralığında olduğu saptandı. İlk pilot çalışmada metafizer bölge medialinde 4,5 mm çapında unikortikal kemik defekti oluşturuldu. Bu defekt oluşturulurken 4,5 mm çapında standart drill kullanıldı. Drilleme işlemi elektrikli el matkabı yardımı ile yapıldı. Bu defekt genişliği yetersiz bulunduğu için 2. pilot çalışmada ve asıl çalışmada 6,5 mm çapında defekt oluşturuldu (şekil 8). İkinci pilot çalışmada 6,5 mm çapında defekt oluşturulurken bir tavşanda iyatrojenik tibia kırığı

oluşması üzerine defekt 2,5 mm çapından başlanarak sırasıyla 2,5-3,5-4,5-5,5-6,5 mm çapındaki drillerle oluşturulmaya başlandı ve bu sayede iatrojenik kırıkla karşılaşılması önlenmiş oldu. Tibia metafizinin medialinde defekt oluşturulduktan sonra bu defekt ilk pilot çalışmada 0,1 ml'si 1×10^8 CFU olan MRSA inoküle edildi. Cilt altı ve cilt 3/0 polidioksanone (PDS, Ethicon®, İngiltere) suture ile dikilerek kapatıldı. Batikon ile pansuman yapılan saha daha sonra steril gazlı bez ve sargı bezi ile pansuman yapılarak kapatıldı. Bu iki adet tavşanda 2. günden sonra ciltte ısı artışı, kızarıklık, şişlik ve cilt altı mayi gözlemlendi. Hiçbir tedavi verilmeyen bu 2 adet tavşan 6 hafta sonra tamamen iyileşti (şekil 9). Kültürlerinde üreme olmadı ve histopatolojik preparatlarda enfeksiyon ve inflamasyona rastlanmadı. Kemik defekti ise fibröz bir kallus ile dolmuştu.



Şekil 8. Cerrahi saha



Şekil 9. Cerrahi sonrası klinik takip

İkinci pilot çalışmada ise 6,5 mm'lik defekt oluşturuldu ve *S. aureus* ATCC 25923 suşu kullanıldı. İkinci çalışmada tibia proksimalinin medial metafizer bölgesinde oluşturulan defekt 6,5 mm idi. Tavşanların ciltaltı ve cilt dokusu 3/0 polidioksanone (PDS, Ethicon®, İngiltere) suture ile dikildikten sonra bir enjektör ile 0,1 ml *S. aureus* suşu defekte enjekte edildi. Verilen doz 2×10^8 CFU idi. Tavşanlar 4 hafta takip edildi. İkinci ve dördüncü günlerde tavşanların tibia proksimalinde ısı artışı, hassasiyet, kızarıklık, ciltaltı ballotman veren şişlik ve ağrı mevcuttu. Tavşanlar 4 hafta boyunca topallayarak yürüdüler ve lokal inflamasyona ait bu bulgular 4. hafta sonunda da devam etmekte idi. Dördüncü hafta sonunda tavşanlar sakrifiye edildi ve tibiaları total olarak eksize edildi. Alınan kültürlerde *S. aureus* üredi ve yapılan histopatolojik incelemede defektin içinde fibröz doku, inflamasyon ve enfeksiyon

bulguları saptandı. Sakrifikasyon yapıldığında klinik olarak 2 cc kadar püy olduğu, pürülan akıntının çevre dokulara ve diz eklemine yayıldığı görüldü. Bunun üzerine tavşan tibialarının enfekte olduğuna karar verildi. Yapılan kültürlerde de *S. aureus* üremesi saptandı. Sonuç olarak bu dozun enfeksiyon için yeterli olduğuna karar verildi. Mevcut cerrahi teknik, *S. aureus* suşu ve dozu kullanılarak çalışma planlandı.

Antibiyotik kullanımına karar vermek için literatür taraması yapıldı ve teikoplanin ısıya dayanıklı olması, metisiline hassas *S. aureus* (MSSA) ve MRSA suşlarına etkili olması ve osteoblastik aktiviteyi belirgin olarak inhibe etmemesi nedeniyle tercih edildi [11]. Antibiyotikli çimento oluşturmak için 40 gr'lık standart kemik çimentosu paketine 3,6 gram teikoplanin eklenirken, kemik greftine emdirilecek antibiyotik dozu ise kemiğin ağırlığının % 10'u olacak şekilde Beardmore ve ark. yaptığı çalışma doğrultusunda hesaplandı [67]. Ağırlıkları 0,083-0,151 gram aralığında olan 10 adet greft hassas Sartorius® terazisi ile tartıldı (Şekil 10). Bunlara ağırlıklarının % 10'u olacak şekilde teikoplanin eklendi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarında *S. aureus* suşu (ATCC 25923) % 5'lik kanlı agara (Oxoid-England) ekildi (Şekil 11). 35°C'de 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. 24 saat inkübasyonda kalan mikroorganizmalar, steril distile suyla seyreltilerek (Şekil 12), 0,5 McFarland bulanıklık standartına ayarlandı (10^8 CFU/ml bakteri yoğunluğuna eşittir) (Şekil 13). 0,5 McFarland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonu vorteksle işleme tabi tutulduktan sonra Mueller-Hinton Agar (MHA) yüzeyine yayıldı. İn vitro olarak oda sıcaklığında bir saat boyunca teikoplain (Targocid, 400 mg steril toz, Aventis®, Fransa) emdirilen kemik greftleri MHA besiyerine konuldu ve 35°C'de 24 saat inkübasyondan sonra Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre zon çapları ölçüldü (Şekil 14-15).

Ölçümlerde antibiyotikli kemik greftlerinin hepsinin etrafında 30 mm veya daha geniş çapta üreme olmayan bir alan saptandı. Bu alan CLSI ile karşılaştırıldığında 14mm den büyük olduğu için yeterli antibiyotik etkisi olduğuna karar verildi.

Bu çalışmada 40 adet Yeni Zelanda tipi Albino tavşan kullanıldı. Tavşanlar dört guruba ayrıldı. Birinci grup (A) negatif kontrol gurubu idi ve tedavi uygulanmadı. İkinci grup (B) kemik grefti gurubu idi ve antibiyotiksiz kemik grefti kullanıldı.



Şekil 10. Greftlerin tartılması



Şekil 11. Besi yerine ekim



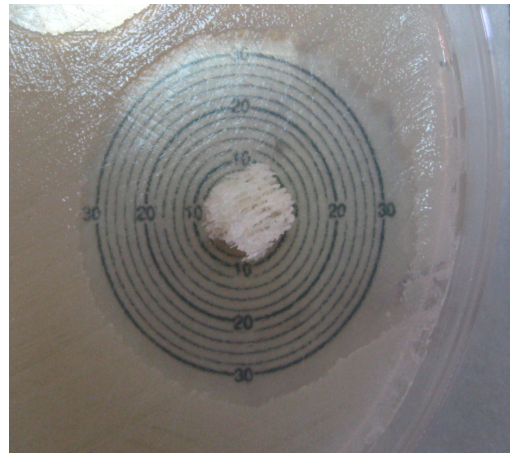
Şekil 12. Santrifüj



Şekil 13. 0.50 Mcfarlanda (1×10^8 CFU) ayarlama



Şekil 14. CLSI sınıflamasına göre antibiyotikli kemik grefti etkinlik alanı



Şekil 15. CLSI sınıflamasına göre antibiyotikli kemik grefti etkinlik alanı

Üçüncü grup (C) pozitif kontrol gurubu idi ve tedavide antibiyotikli kemik çimentosu kullanıldı. Dördüncü grup (D) çalışma gurubumuz olup ve tedavi amaçlı antibiyotik emdirilmiş kemik grefti kullanıldı. Tavşanların ağırlıkları ortalama 3539,45 gramdı (3100-4100 gram). Tavşanlar DEKAM'da 2 ay süre ile karantinada bekletildikten sonra cerrahiden 12 saat önce ağızdan katı gıda alımları kesildi ve cerrahiden 1 saat önce de sıvı alımları kesildi. Anestezi sağlamak için Ketamin HCL (Ketalar ® Pfizer, A.B.D.) 50 mg/kg i.m. ve Ksilazine 10mg/kg (Rompun ® Bayer, Almanya) intraperitoneal (i.p.) uygulandı. Anestezi sonrasında tavşanların cerrahi yapılacak dizleri traş edildi.

Ameliyat öncesi cerrahi saha temizliğinde povidon iyodür (Batticon ® %10, Adeka, Türkiye) kullanıldı. Cerrahi alan steril kompreslerle örtüldü ve cerrahi öncesi ekip yıkandıktan ve steril giyindikten sonra işleme başlandı. Tibia metafizer bölgesi medialden 20 numara bistüri ile kesildikten sonra kemik üzerindeki dokular periost elevatörü ile sıyrılıp metafiz açığa çıkarıldı. Önce 2,5 mm çapındaki dril ile unikortikal bir defekt oluşturuldu. Sonra sırası ile 3,5-4,5-5,5 ve en son olarak 6,5 mm çapındaki dril ile defekt büyütüldü. Defekt oluşturulduktan sonra ciltaltı ve cilt dokuları 3/0 polidioksanone (PDS, Ethicon®, İngiltere) sütür ile dikildi. Daha sonra 0.1 ml'sinde 2×10^8 CFU olacak şekilde hazırlanmış ATCC 25923 suşu steril enjektör yardımı ile defekte perkütan olarak verildi ve böylece çevre doku kontaminasyonu engellenmiş oldu. Sonrasında yara batikon ile temizlenip steril spanç ve sargı bezi ile kapatıldı (Şekil 16). Tavşanlar kafeslerine alınıp uyanmaları beklendi.

Tavşanların sağ ve sol dizleri rastgele seçildi. İlk 10 adet tavşana bu işlem uygulandı ve "A gurubu" olarak isimlendirildi ve A₁-A₁₀ olarak numaralandırılarak kulakları işaretlendi.

İkinci grup olan B grubuna da aynı cerrahi hazırlık süreci sonrası daha önce taze donmuş olarak hazırlanan allogreftler kullanılarak cerrahi işlem uygulandı. Allogreft hazırlanması için bir adet tavşan sakrifiye edildi ve tavşanın her iki iliak kanadı çıkarıldı. Morselize edildikten sonra bu greftler tartılıp -70 derecedeki soğutucuda (SANYO® MDF-U73V Osaka, Japonya) iki gün bekletildikten sonra bu greftlerin bir kısmı B gurubunda kullanılmak üzere ayrıldı ve cerrahi işlem sırasında

oluşturulan 6,5 mm çapındaki defekte hiçbir katkı maddesi olmadan yerleştirildi. Cerrahi işlem sonunda yine 0,1 ml'sinde 2×10^8 CFU olan *S. aureus* 25923 standart suşu defekte inoküle edildi (Şekil 17).

C gurubunda ise defekte yerleştirilmek üzere antibiyotikli kemik çimentosu PMMA hazırlandı. Bunun için 40 gramlık kemik çimentosu (Plus orthopaedics®, İsviçre) alındı. Toz haldeki çimento hassas Sartorius® terazisi ile tartıldı ve 0,5 gram ağırlığında olacak şekilde 10 farklı örnek hazırlandı. Her birine 0,045 gram ağırlığında olacak şekilde teikoplanin eklendi. Hazırlanan spesmenler 0,545 gram ağırlığında idi ve her biri steril tüplere konularak gaz sterilizasyon yapıldı. Daha sonra cerrahi esnasında oluşturulan defektlere bu antibiyotik eklenmiş spacer yerleştirildi ve yine cilt dikildikten sonra defekte 0,1 ml'sinde 2×10^8 CFU olan standart *S. aureus* suşu inoküle edildi (Şekil 18).

Son grup olan D gurubundaki tavşanlar da yine aynı cerrahi işlem ve defekt oluşturulmasından sonra hazırlanan antibiyotikli kemik greftleri yerleştirilerek hazırlandı. Daha önce morselize edilen ve -70 derecede bekletilen greftler tartıldılar ve kemik greftlerinin ağırlığının % 10'u olacak şekilde teikoplaninde bir saat süre ile bekletildiler. Greftlerin toplam ağırlığı 1,32 gram idi ve bu greftlere 0,132 gram teikoplanin eklendi. Sonra eşit 10 guruba ayrıldı. Her greft antibiyotik emdirilmiş halde eklenen sıvı hariç 0,1452 gram idi. Her bir greft oluşturulan 6,5 mm çapındaki defetlere dolduruldu ve cerrahi işlem sonrası 0,1 ml'sinde 2×10^8 CFU olan standart *S. aureus* suşu defekte enjekte edildi (Şekil 19).

Tavşanların tamamı kendilerine ayrılan kafeslerde 4 hafta süre ile takip edildiler. Ameliyat sonrası analjezi için 300 mg/kg dozunda parasetamol tavşanların içtiği suya karıştırılarak verildi.

Klinik Değerlendirme

Tavşanlar ameliyat sonrası 4. ile 28. günler arasında her gün klinik olarak değerlendirildiler. Klinik değerlendirmede tavşanların ameliyat bölgesindeki ısı artışı, hassasiyet, ballotman veren şişlik triadı ile birlikte kızarıklık varlığı değerlendirildi. DeJong ve ark.ının yaptıkları çalışmadaki klinik sınıflama kullanıldı

[68]. Belirgin klinik enfeksiyonu veya drenajı olanlara 2 puan verildi. Enfekte olmayanlar 0 puanla değerlendirildi. Hafif seröz akıntısı olup belirgin klinik enfeksiyon saptanmayan grup ise 1 ile değerlendirildi. Sakrifikasyon esnasında püy ve klinik enfeksiyon varlığı değerlendirildi. Bu değerlendirmelerden en az ikisinde enfekte olarak saptanan veya sakrifikasyonda püy ve enfeksiyon saptanan vakalar enfekte kabul edildi ve 2 puanla değerlendirildi. Birbirini takip eden iki günün toplamında 4 puan alanlar ise enfekte kabul edildiler [68].

Mikrobiyolojik Değerlendirme

Tavşanlar 28. gün intrakardiyak potasyum kullanılarak sakrifiye edildiler ve her bir tavşanın çalışma yapılan tibiasından ikişer adet kültür alındı. Bir tanesi standart kültür vasatına MHA, diğeri ise kan kültür vasatına ekildi. Sonuçlar mikrobiyolojik olarak enfeksiyon varlığı açısından değerlendirildi.

Histopatolojik Değerlendirme

Tavşanların tibiaları total olarak çıkarılıp steril kaplar içerisinde kemik doku örnekleri %10'luk tamponlanmış nötral formaldehit solüsyonunda inceleme öncesinde tespit edildi. Doku örnekleri daha sonra asetik asit ve formik asit içeren asit solüsyonunda dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon sonrasında defekti ortalayacak şekilde yaklaşık 1cm'lik kemik parçası kesilerek ayrıldı. Elde edilen parçalardan bir tanesi artan dereceli etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilip ksilolde şeffaflaştırılıp elde edilen dokular parafin içine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan alınan 4 – 6 mikrometre (μm) kalınlığında kesitler Hematoksilen-Eozin (H.E.) ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda (Nikon® Optiphot-2, Japonya) değerlendirildi. Preparatlar ışık mikroskopunda iki farklı patolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirmede defektin içindeki fibröz doku, fibröz veya osseöz kal oluşumu, inflamasyon bulguları, nekroz, dev hücre reaksiyonu, yabancı cisim granülasyon dokusu, revaskülarizasyon değerlendirildi (Şekil 20-21). Nekrozun, dev hücre reaksiyonunun, yabancı cisim granülasyon dokusunun, orta veya şiddetli inflamasyonun olmaması, revaskülarizasyon varlığı iyileşme kriteri olarak kabul edildi (Şekil 22-23-24-25). Kırık kaynaması açısından kal dokusu yokluğu, fibröz kal

oluşumu ve osseöz kal oluşumu değerlendirildi. Enfekte olan ve olmayan vakalar iki gruba ayrıldı. Herhangi bir skorlama yapılmadı [69].

En son değerlendirme için mikrobiyolojik olarak nekropsi materyallerinden alınan kültürlerin sonuçları alındı. Üreme olanlar enfekte kabul edilirken olmayanlar enfekte kabul edilmediler.

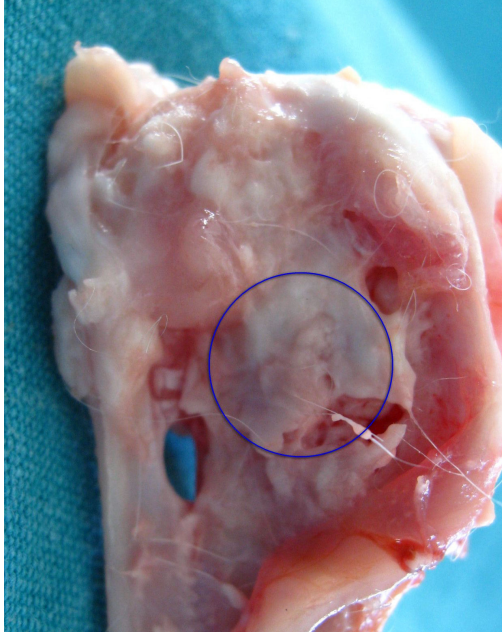
Kırık iyileşmesi ise makroskopik olarak Frost ve ark.ının kullandığı 5 noktalı skorlama sistemi (Tablo 4) ile değerlendirildi [70].

İstatistiksel değerlendirme

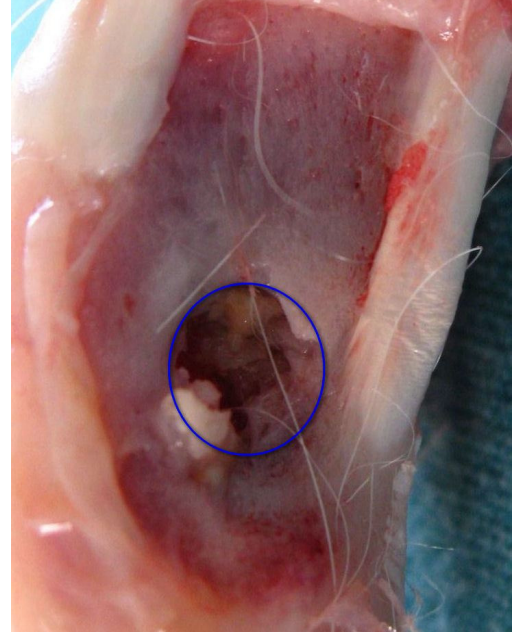
Araştırmada kullanılan 36 adet tavşan “1 – kontrol grubu”, “2 – kontrol grubu kemik grefti”, “3 – antibiyotikli kemik çimentosu” , “4 – antibiyotikli kemik grefti” olarak gruplandırıldı. Tavşan gruplarının kültür değişkeninin pozitif-negatif olmasına, patoloji değişkeninin pozitif-negatif olmasına ve klinik değişkeninin enfekte olup olmamasına etkisi Ki-kare testi ile değerlendirildi. Kemik defekti ve ağırlık değişkenlerinin gruplar arasındaki ortalama ve ortancalarını karşılaştırmak için sırasıyla Tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova) ve Kruskal-Wallis medyan testi uygulandı (Çoklu karşılaştırmalar Tukey testi ile yapılmıştır.). P değerlerinin 0.05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışmada SPSS 15.0 programı kullanıldı.

Tablo 4. Frost ve ark.ının 5 noktalı skorlama sistemi

| | |
|--------|---|
| Evre 0 | Yeni kemik yapımı yok |
| Evre 1 | Defektin % 25’inde yeni kemik yapımı var |
| Evre 2 | Defektin % 50’sinde yeni kemik yapımı var |
| Evre 3 | Defektin % 75’inde yeni kemik yapımı var |
| Evre 4 | Defektin tamamı yeni kemik ile dolu |



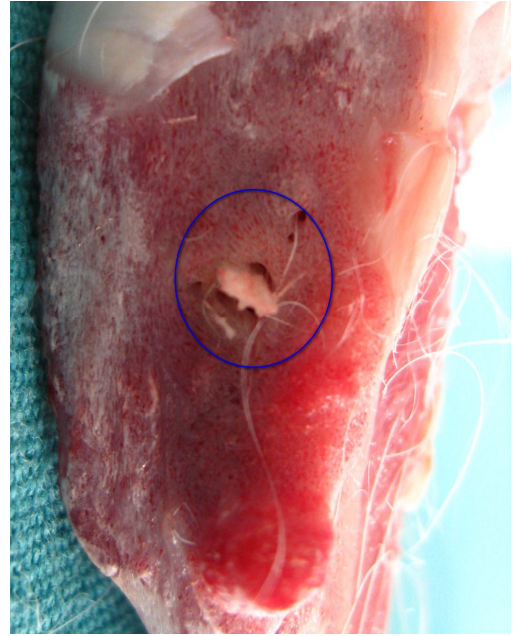
Şekil 16. Grup A, enfekte tibia defekti. Mavi çizgi orijinal defekt sınırını göstermektedir.



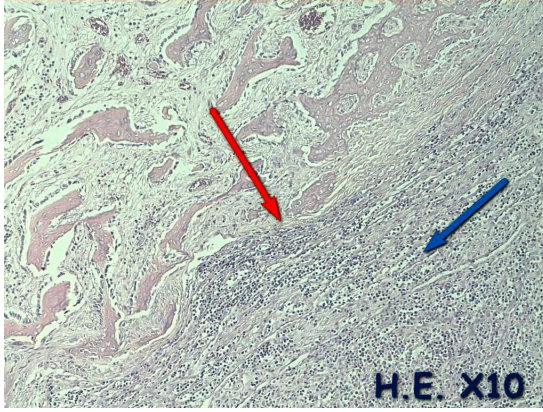
Şekil 17. Grup B, defekt içindeki allogreft rezorbe olmuş defektin içindeki fibrozis.



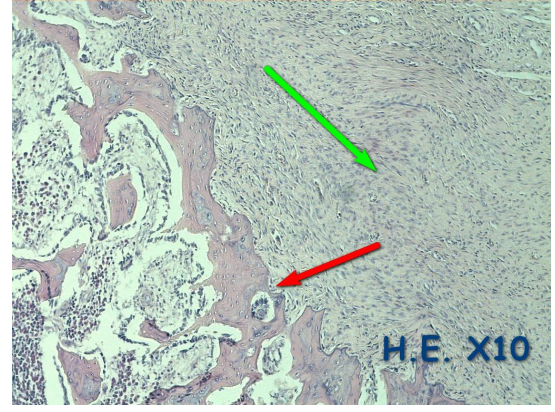
Şekil 18. Grup C, tibia enfekte değil, Mavi çizgi orijinal defekt sınırını göstermektedir.



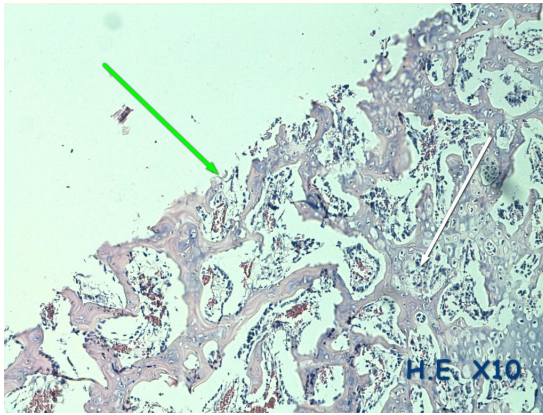
Şekil 19. Grup D, enfeksiyon yok, defekt büyük ölçüde kapanmış. Mavi çizgi orijinal defekt sınırını göstermektedir.



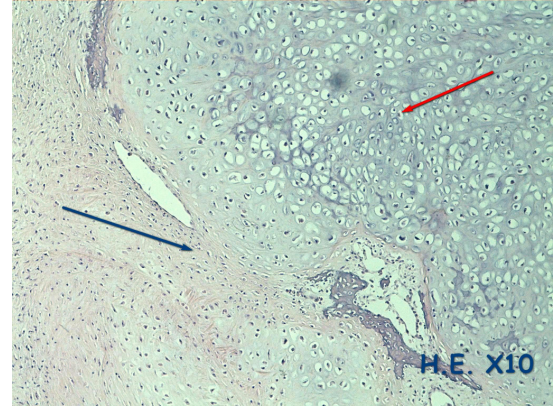
Şekil 20. Grup A; *mavi ok*: fibrozis, enfeksiyon, nötrofiller, *kırmızı ok*: normal doku-enfeksiyon sınırı



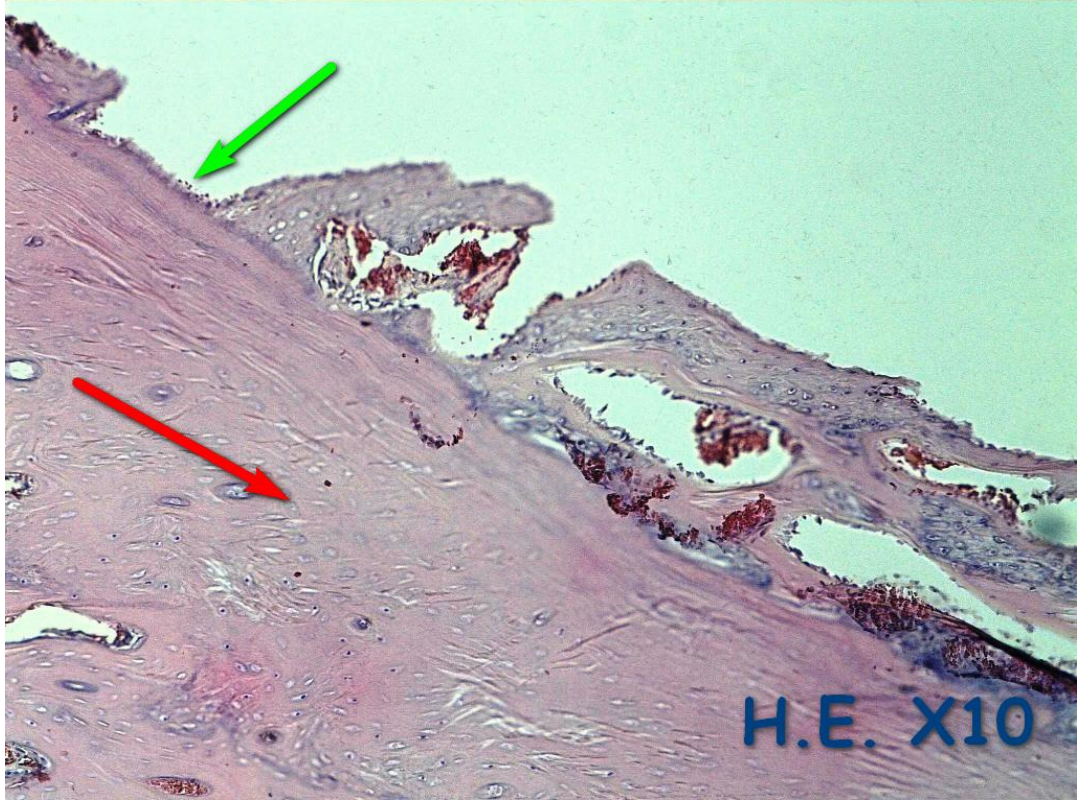
Şekil 21. Grup B; *yeşil ok*: enflamasyon ve fibrozis, *kırmızı ok*: normal kemik-defekt sınırı



Şekil 22. Grup C; *Yeşil ok*: defekt sınırı, *beyaz ok*: normal kemik dokusu (spongiyoz), enfeksiyon bulgusu yok



Şekil 23. Grup D; *mavi ok*: normal kemik, maturasyon alanı *kırmızı ok*: kondroblastlar ve kemik maturasyonu



Şekil 24. C grubu; kırmızı ok: kemik dokusu(kortikal), yeşil ok: defekt sınırı



Şekil 25. D grubu; normal kemiğin maturasyonu ve kondrositler, yeni kemik yapımı

4. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 45 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşan kullanıldı. Bunlardan 2 adedi ilk pilot çalışma için, 2 adedi 2. pilot çalışma için, bir adedi kemik grefti hazırlamak için kullanıldı. Geriye kalan 40 adet tavşan 4 eşit guruba ayrıldı. 2 gruptan 1'er adet tavşan cerrahi anestezi esnasında öldüler, 3. gruptan bir adet tavşan cerrahi sonrası takibin 2. gününde, 4. gruptan bir adet tavşan da 6. gününde öldüler. Çalışma her gruptan 9'ar adet tavşan ile tamamlandı. Birinci gruptaki tavşanların ortalama ağırlığı $3575,6 \pm 247,7$ gram, ikinci gruptaki tavşanların ortalama ağırlığı $3330 \pm 260,8$ gram, üçüncü gruptaki tavşanların ortalama ağırlığı $3595,6 \pm 289,3$ gram, dördüncü gruptaki tavşanların ortalama ağırlığı $3656,6 \pm 290,8$ gram idi. Ağırlık bakımından 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.077$) (Tablo 5). ların hiçbirinde azalmış aktivite, iştahsızlık veya ateş gibi sistemik sepsis bulgularına rastlanmadı.

Negatif kontrol gurubuna (Grup A) cerrahi sonrası 4. günden 28.güne kadar hergün klinik değerlendirme yapıldı. Tavşanların hepsinde enfeksiyon bulgularına rastlandı. Tavşanların hiçbirinde pürülan drenaja rastlanmadı. Tavşanlar 28. gün sakrifiye edildikten sonra tibiaları çıkarıldı. Çıkarılan tibiaların makroskopik olarak görüntülendikten sonra makroskopik olarak değerlendirildi ve tamamında enfeksiyon bulgularına (yaygın ödem, pürülan akıntı, püy) rastlandı. Tibialardan birer adet kan kültürü, birer adet de doku kültürü alındı. Bunların tamamında *S. aureus* 25923 standart suşu üredi. Tibialardaki defektli alanı ortalayacak şekilde doku kesitleri alınarak histopatolojik değerlendirme yapıldı. Değerlendirme sonucunda her

preparatta enfeksiyon bulgusu saptandı. Tavşanların tibialarında oluşturulan defektlerde iyileşme bulgusuna rastlanmadı. Makroskobik ve mikroskobik olarak hiçbir kaynama bulgusu saptanmadı. Kemik grefti uygulanan grupta (Grup B) cerrahi sonrası klinik değerlendirmede birinci grupta olduğu gibi tüm tavşanlarda enfeksiyon bulgularına rastlandı. Bu gruptaki tavşanların tibialarının hiçbirinde fistül veya pürülan drenaja rastlanmadı. Tavşanların tibiaları 28. gün çıkarıldığında bütün tibiaların makroskobik olarak enfekte olduğu görüldü ve apse, nekroz ve pü 9 tavşanda da saptandı. Bu tavşanların çalışma yapılan tibialarından da birer adet kan kültürü ve doku kültürü alındı ve tüm kültürlerde *S. aureus* ATCC 25923 standart suşu üremesi saptandı. Tibialardan alınan kesitlerde yapılan histopatolojik incelemelerde konulan greftlere bağlı olduğu düşünülen, normal doku sınırında “fibröz kal” dokusu oluşumlarına rastlandı. Ancak makroskobik olarak bakıldığında defektler hiç rejenere olmamıştı ve defektlerde hiçbir kaynama, kal oluşumuna rastlanmadı. Histopatolojik incelemede tüm preparatlarda enfeksiyon bulguları saptandı. Pozitif kontrol gurubunda (Grup C) ise cerrahi sonrası klinik değerlendirmelerde enfeksiyon bulgularına sadece 1 tavşanda rastlandı. Diğer 8 tavşanda ciltaltı sıvı birikimi, ısı artışı, kızarıklık ve hassasiyet saptanmadı. 28. güne kadar olan klinik değerlendirmelerinde 8 tavşan sağlıklı idi ve enfekte olmadıklarına karar verildi. Sakrifikasyon işlemi sonrası kan kültürü ve doku kültür vasatlarına alınan örneklerde sadece bir tavşanda *S. aureus* suşu üredi. Diğer tavşanlarda ise üreme olmadı. Makroskopik olarak ise yine aynı tavşanın tibiasının panosteomyelit düzeyinde enfekte olduğu görüldü. Pü, nekroz, apse saptandı ve diz eklemine de içeren yaygın enfeksiyon vardı. Kemik çimentosu yerleştirildiği gibi durmakta idi. Yapılan histopatolojik incelemede preparatda yaygın enfeksiyon saptandı. Diğer tavşan tibialarının yapılan histopatolojik incelemesinde enfeksiyona rastlanmaz iken defektin tamamını dolduran antibiyotikli kemik çimentosu nedeni ile defektte hiçbir rejenerasyon olamadığı saptandı.

Deney gurubu olan antibiyotikli kemik grefti gurubunda (Grup D) ise klinik değerlendirmelerde sadece bir tavşanda ciltaltı sıvı birikimi, hassasiyet, ısı artışı ve topallama saptandı. Bu tavşan tibiasında enfeksiyon olduğu kararı verildi ve klinik

skorlamada buna 2 puan verildi. Pürülan drenaj yoktu. Diğer 8 tavşan tibiasında ise hiçbir klinik enfeksiyon bulgusu saptanmadı. 28. gün yapılan sakrifikasyon sonrası sadece 1 adet tavşanda yaygın tibia osteomyeliti vardı ve makroskopik olarak püvy ve nekroz saptandı. Kemik defekti rejenere olmamıştı ve greft tamamen rezorbe olmuştu. Diğer tavşanlarda ise makroskopik olarak enfeksiyon bulgularına rastlanmadı ve defektlerin %90-100 arasında kapandığı görüldü. Kalan defektlerin makroskopik olarak çapları ölçüldü ve 6,5 mm çapındaki defekte oranlanarak ne kadar defekt kaldığı bulundu. 3 adet tavşan tibiasında defektin %95 oranında rejenere olduğu, bir adet tavşanda ise %90 oranında rejenere olduğu, kalan tavşan tibialarındaki defektlerin ise %100 oranında rejenere olduğu saptandı. Bu yüzdeler daha sonra 5 noktalı sınıflama sistemine göre gruplandırıldı ve istatistik analizleri yapıldı. Klinik enfeksiyonu saptanan bir adet tavşanda alınan kültürlerde de üreme saptandı. Diğer tavşanlarda üreme olmadı. Histopatolojik incelemelerde de enfekte olan tavşan tibiasında greft rezorbsiyonu, nekroz, enfeksiyon ve apse bulgularına rastlanırken diğer defektlerin “osseöz kal” ile dolduğu saptandı. Kalan 8 tavşanda histopatolojik olarak enfeksiyon bulgularına rastlanmadı (Tablo 7)

Çalışmamızda tavşan tibialarından alınan örnekler kan kültürü vasatına ve Müller-Hinton besiyerine ekildi. Kültürde *S. aureus* üreyenler “kültür pozitif”, üreme olmayanlar “kültür negatif” olarak değerlendirildi. Kültür sonuçlarına göre antibiyotikli kemik grefti gurubu Grup (D) ile negatif kontrol gurubu (Grup A) ve kemik grefti gurubu (Grup B) arasında istatistiksel olarak fark anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Mikrobiyolojik değerlendirme yapıldığında antibiyotikli kemik grefti gurubu ve antibiyotikli kemik çimentosu gruplarının ikisinde de enfeksiyon oranı %11.1 idi. Her iki grupta da birer tibia enfekte idi ve 8'er tibia enfekte değildi. Mikrobiyolojik değerlendirmeye göre grup A ve grup B arası enfeksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Bu çalışmada tavşan tibiaları sakrifikasyon sonrası çıkarılarak, H.E. ile boyanıp, mikrobiyolojik olarak incelendi. Sonuçlar eğer enfeksiyon bulguları var ise “pozitif”, yoksa “negatif” olarak değerlendirildi. Histopatoloji sonuçlarına göre antibiyotikli kemik grefti gurubu ile negatif kontrol gurubu (Grup A) ve kemik grefti konulan grup (Grup B) arasında istatistiksel olarak fark anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Kültür

sonuçlarına göre antibiyotikli kemik grefti gurubu ve antibiyotikli kemik çimentosu gurubu kıyaslandığında her iki grupta da enfeksiyon oranı %11.1 idi. Her iki grupta da 1'er tibia enfekte idi ve 8'er tibia enfekte değildi (Tablo 6). Buna göre gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tavşanların klinik takibi ve sakrifikasyon sonrası yapılan makroskopik değerlendirmeye göre skorlamada, gruplar "belirgin enfeksiyon", enfeksiyon bulgularının bir kısmının olduğu ama pü, drenaj yada belirgin enfeksiyonun saptanmadığı "ara durum" ve "enfekte değil" olarak sınıflandırıldı. Klinik değerlendirme sonuçlarına göre antibiyotikli kemik grefti gurubuyla negatif kontrol gurubu (Grup A) ve kemik grefti konulan grup (Grup B) arasında istatistiksel olarak fark anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Grup D ve grup C karşılaştırıldığında her iki grupta da enfeksiyon oranı %11.1 idi her iki grupta da birer tibia enfekte idi ve 8'er tibia enfekte değildi. Buna göre gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar kemik defekti açısından değerlendirildiğinde ise sadece grup D'de 8 tavşan tibiasında defektin kısmen ya da tamamen rejenere olduğu, bir adet tavşan tibiasında ise defektin %100 oranında devam ettiği ve hiç rejenerasyon olmadığı görüldü. Diğer 3 grupta ise defektin bütün tavşanlarda %100 olarak devam ettiği görüldü ve rejenerasyon saptanmadı. Kemik defekti açısından antibiyotikli kemik grefti gurubu diğer 3 grupta kıyaslandığında defekt kapanması ve rejenerasyon yönünden istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5). A, B, ve C grupları kendi aralarında birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 5. Kemik Defekti ve Ağırlığa Göre İstatistik Değerlendirme Bulguları

| Grup | n | Kemik defekti (<i>O.D.</i> ,25%,75%) | Ağırlık ($\bar{x} \pm ss$) |
|-------------|----------|---|--|
| 1 | 9 | 100 , 100 , 100 ^a | 3575,6 ± 247,7 |
| 2 | 9 | 100 , 100 , 100 ^a | 3330,0 ± 260,9 |
| 3 | 9 | 100 , 100 , 100 ^a | 3595,6 ± 289,3 |
| 4 | 9 | 5 , 0, 6.25 ^b | 3656,7 ± 290,8 |
| p | | < 0,001 | 0,077 |

n: Tavşan sayısı,

O.D. : Ortalama değer

a: Anlamlı fark yok

b: Anlamlı fark var

Tablo 6. Enfeksiyona Göre İstatistik Değerlendirme Bulguları

| Grup | n | Enfeksiyon Oranı (<i>n</i> , <i>O.D.</i>) |
|---------------------|----------|---|
| 1 | 9 | 9, 100 ^a |
| 2 | 9 | 9, 100 ^a |
| 3 | 9 | 1, 11.1 ^b |
| 4 | 9 | 1, 11.1 ^b |
| p < 0,001 | | |

n: Tavşan sayısı,

O.D. : Ortalama değer

a: Anlamlı fark yok

b: Anlamlı fark var

Tablo 7. Kùltür, Histopatoloji, Klinik ve Kemik Defektinin Değerlendirme Sonuçları

| | KÜLTÜR | HİSTOPATOLOJİ | KLİNİK | KEMİK |
|----|--------|---------------|-----------|-------|
| A1 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| A2 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| A3 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| A4 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| A5 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| A6 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| A7 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| A8 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| A9 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B1 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B2 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B3 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B4 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B5 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B6 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B7 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B8 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| B9 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| C1 | - | - | - (0) | %100 |
| C2 | - | - | - (0) | %100 |
| C3 | - | - | - (0) | %100 |
| C4 | - | - | - (0) | %100 |
| C5 | - | - | - (0) | %100 |
| C6 | + | + | Enfekte-2 | %100 |
| C7 | - | - | - (0) | %100 |
| C8 | - | - | - (0) | %100 |
| C9 | - | - | - (0) | %100 |
| D1 | - | - | - (0) | %5 |
| D2 | - | - | - (0) | %10 |
| D3 | - | - | - (0) | %0 |
| D4 | - | - | - (0) | %0 |
| D5 | - | - | - (0) | %0 |
| D6 | - | - | - (0) | %5 |
| D7 | - | - | - (0) | %5 |
| D8 | - | - | - (0) | %0 |
| D9 | + | + | Enfekte-2 | %100 |

5. TARTIŞMA

Osteomyelit çözümü zor, morbiditesi yüksek, masraflı, hastada pek çok psikososyal problemlere yol açan ortopedik bir problemdir. Osteomyelit tedavisi halen yeterli klinik sonuçlara sahip değildir ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Farklı osteomyelitler için farklı tedavi modaliteleri ve tedavi algoritmaları yayınlanmış olmakla birlikte tedavi etkinliğini, başarısını artırmak ve tedavi süresini kısaltabilmek için sürekli yeni çalışmalar yapılmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında osteomyelit tedavisinde başarılı olan yöntem, kemik ve yumuşak doku debritleme, yumuşak dokular ile etkilenmiş bölgenin kapatılması, kemiğin stabilizasyonu, uygun antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon etkeninin ortadan kaldırılmasıdır [2]. Tedavi başarısını engelleyen başlıca sorun sistemik antibiyotiklerin osteomyelitli sahaya ulaşmasındaki yetersizliktir. Bu da kemiğin anatomik ve fiziksel özelliklerinden kaynaklanır. Bu nedenle son yıllarda osteomyelit tedavisinde lokal antibiyotik uygulamaları gündeme gelmiş ve bu konudaki araştırmalar hız kazanmıştır. Günümüzde osteomyelit tedavisinde altın-standart olarak kabul edilen lokal antibiyotik kullanım yöntemi “antibiyotikli kemik çimentosudur” [4].

Osteomyelitte önemli sorunlardan biri tanı koymaktır. Altın-standart tanı metodu etkenin mikrobiyolojik olarak üretilmesidir [29]. Bu yöntemde başarılı olmak için ise yapılması gereken cerrahi esnasında enfekte sahadan örnek alınmasıdır. Ciltten ya da fistüllerden alınan kültürlerde önemli oranda kontaminasyon olmakta ve sonuçlar

yanlış çıkmaktadır [3, 28]. Bu da tanı ve tedavide doğru antibiyotik seçiminde sorunlara yol açmaktadır. Kültürde üreme olması için hastanın en az 2 veya 3 hafta antibiyotik almamış olması gerekmektedir. Yakın zamanda antibiyotik almış olgularda ise üreme şansını artırmak için alınan aspirat kan kültür vasatına ekilmelidir [3]. Bu çalışmada hem doku kültürü hem de kan kültür vasatı kullanıldı ve sonuçlarında bir farklılık saptanmadı. Bütün örnekler tavşanların sakrifikasyonu sonrası cerrahi olarak enfekte sahaya ulaşılarak alındı. Osteomyelitte en sık görülen etken *S. aureus* [10]. *S. aureus*un farklı ATCC alt suşları vardır ve en zor tedavi edilen formu da MRSA'dır. Beardmore ve ark. İspanyol keçilerinin tibiyalarına streptomisine direnç kazandırılmış ATCC 29213 suşunu, 1×10^6 CFU dozunda inoküle ederek yaptıkları çalışmalarında, tedavide tobramisin kullanmışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir [67]. Bu çalışmada doz ayarlaması yaparken tavşanların %70'inden fazlasında enfeksiyon yaratan, ama sistemik sepsise yol açmayan bir bakteri dozu saptamışlardır. Witso ve ark. ise ratların adale dokusuna *S. aureus* ATCC 25923 suşu ile enfekte allogreftleri 0.6×10^7 CFU dozunda inoküle ederek enfektif ortam sağlamışlardır. Kullandıkları suş bizim çalışmamızdaki ile aynı iken, bu çalışmada farklı antibiyotiklerin etkinliklerini kıyaslamışlardır [71]. Buttaro ve ark. ise MSSA , MRSA ve *Pseudomonas aeruginosa* patojenlerini kullanarak, bu patojenlere vankomisin'in etkinliğini karşılaştırmışlardır. Allogreft üzerine emdirilmiş vankomisin'in bu patojenlerin hepsine etkili olduğunu ve nefrotoksisite yaratmadığını saptamışlardır [72]. Osteomyelit ile ilgili çalışmalarda ortak olan nokta kullanılan patojenin çoğunlukla *S. aureus* olmasıdır. Bu çalışmada *S. aureus* 25923 standart suşu 2×10^8 CFU dozunda kullanılmıştır. Pilot çalışmalarda kullanılan MRSA suşu tavşan tibialarında beklenen etkiyi yapmadığı için bu suştan vazgeçildi. Pilot çalışmalarda daha düşük dozlar kullanıldı ise de beklenen enfeksiyon oluşturulamadı. İkinci pilot çalışmada tavşan tibialarında enfeksiyon oluşturan doz bu çalışmada kullanıldı.

Otogreftler, allogreftler, diğer tüm greft ve yapısal greft benzeri materyaller ile kıyaslandığında osteoindüktif özellik bakımından belirgin üstünlüğe sahiptirler. Allogreftlerin osteoindüktif özelliği zayıftır ve osteojenik özelliği ihmal edilebilecek kadar azdır. Dondurulmuş kuru greftler ise taze donmuş greftlerle benzer

osteokondüktif ve osteoindüktif etkilere sahiptir. Trikalsiyum fosfat ve kalsiyum sülfatlı greftler ise sadece zayıf osteokondüktif etkiye sahiptir ve maliyetleri otogreftlerden çok daha yüksektir [9]. Bu çalışmada sonuçları etkileyebileceği düşünüldüğünden, ek morbidite yaratan otogreft kullanımı tercih edilmedi. Onun yerine bir adet tavşan sakrifiye edilerek çıkarılan iliak kanatları morselize edilerek taze dondurulmuş allogreft olarak kullanıldı. Allogreftler kırık iyileşmesinde yeterli osteokondüktif etkiye sahiptirler. Osteoindüktif etkileri ise daha azdır. Greftlerin taze donmuş olarak kullanılmasının sebebi ise maliyet ve elde edilme kolaylığı idi. Dondurulmuş kuru allogreftlerin osteoindüktif ve osteokondüktif etkileri taze dondurulmuş olan allogreftlerden farklı değildir [9]. Beardmore ve ark.ı ise tobramisin içeren kalsiyum sülfat pelletleri ve DKM karışımını kullanarak yaptıkları çalışmalarında 21 günlük takip sonucunda negatif ve pozitif kontrol gruplarından daha yüksek başarıya ulaştıklarını bildirmişlerdir [67]. Chan ve ark.ı ise çalışmalarında antibiyotik emdirilmiş otogreft kullanmışlar ve kontrol gruplarına kıyasla enfekte tibia defektlerinde daha yüksek oranda iyileşme bildirmişlerdir [57]. Bugünkü bilgiler ışığında otogreft altın-standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Winkler ve ark.ının yaptığı çalışmada ise sentetik greftlere osteoindüktif etki kazandırmak için DKM eklenmesi gerekmektedir ki bu da maliyeti ciddi oranda artırmaktadır. Buna rağmen otogreftler kadar osteoindüktif etki sağlayamamaktadırlar [73]. Bu çalışmada greft olarak tavşanların iliak kanadından alınan kortikokansellöz morselize taze donmuş allogreftler kullanıldı. Bu greftin özelliği taze donmuş olması, dolayısı ile immünolojik uyum sorunu ile nadiren karşılaşılması, hazırlanmasındaki kolaylık, maliyetinin düşük olması idi. Allogreftler ek morbidite yaratmaması, miktar ve şekil olarak istenildiği kadar bulunabilmesi ve maliyetlerinin çok yüksek olmaması ve yeterli osteokondüktif etkilerinden dolayı tercih edildiler.

Travma osteomyelit de konak tutunmasını kolaylaştırarak bakteriyemiye artırmaktadır. Kabak ve ark.ı yaptıkları çalışmada travmanın akut hematogen osteomyelit oluşumunu kolaylaştırdığını göstermişlerdir [74]. Bu çalışmada motorlu bir matkap ile defektler oluşturularak travmatik kapalı bir kırık ortamı oluşturulmuştur.

Lokal antibiyotik uygulaması için antibiyotiği taşıyacak bir yapıya ihtiyaç vardır. Günümüzde en çok kullanılan materyal PMMA'dır. Elle hazırlama esnasında PMMA'ya katılan yüksek doz antibiyotikler bu madde de yapısal sorunlara yol açmakta ve protez gibi uygulamalarda erken gevşeme sorununa yol açtığı için önerilmemektedir. Deluise ve ark.1 PMMA'ya tobramisin katarak yaptıkları çalışmada elle antibiyotik karıştırılması tekniğinin ticari hazırlamaya kıyasla çimento dayanıklılığını %36 azalttığını saptamışlardır [75]. Spacer uygulamalarında antibiyotiğin yapısal direnci önem taşımamaktadır, çünkü spacer yük taşımamakta ve 6 hafta sonra çıkarılmaktadır. Kemik greftine antibiyotik katılması yapısal bir soruna yol açmamaktadır.

İki aşamalı revizyon cerrahilerinin birinci aşamasında veya osteomyelit tedavisinde ise 8 gram antibiyotik/40 gram PMMA'nın karışımına izin verilmektedir [76]. Bu dozların sistemik toksisite yaratmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan doz ise 3,6 gram antibiyotik/40 gram PMMA'dır [77]. Bu dozlarda antibiyotiğin PMMA'ya katılması durumunda sistemik bir toksisite saptanmamıştır. Miclau ve ark.1 yaptıkları çalışmada PMMA'ların absorbe ettikleri antibiyotiğin %10-20 kadarını serbestleştirdiklerini göstermişlerdir [78]. PMMA ile ilgili yapılmış pek çok çalışma vardır. PMMA kullanımı ilk olarak protez enfeksiyonlarında bulunmuş, daha sonra diğer osteomyelit olgularında kullanılmaya başlanmıştır. PMMA absorbe ettiği antibiyotiğin %10-20 kadarını salgılayarak lokal olarak yüksek konsantrasyonlara ulaşmayı sağlamaktadır. Kemik greftine katılan antibiyotik ise kendi yaptığımız ön çalışmalarda yeterli bakterisidal etkinliğini saptadığımız ağırlıkça %10 dozuna göre ayarlanmıştır. Bu dozun benzerini Beardmore ve ark.1 İspanyol keçi tibialarında oluşturdukları stafilokokal osteomyelit modelinde de kullanmışlar ve tedavide başarılı sonuçlar almışlardır [67]. Çimentoda ve greftde uygulanabilecek daha yüksek antibiyotik dozları çalışmada bulduğumuz enfeksiyon oranlarını daha da düşürebilir ve bu dozların sistemik toksisite yaratmaması nedeni ile klinik uygulamada kullanılmaları mümkündür.

Yapılan çalışmalar antibiyotikli PMMA ve sistemik antibiyotik kullanımının başarısının izole PMMA kullanımından daha başarılı sonuçlar verdiğini göstermektedir [49, 79]. Cierny ve ark.1 yaptıkları çalışmada kombine kullanımda

%97, kombine edilmeyen grupta ise %86 oranında başarı bildirmişlerdir [49]. Evans ve ark.'da tavşanlarda yaptıkları çalışmada gentamisinli PMMA ve sistemik gentamisinin kombine kullanımın izole sistemik veya izole gentamisinli PMMA'ya oranla daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir [79]. Bu nedenle lokal antibiyotik uygulamalarına genellikle sistemik antibiyotik tedavisi de eklenmektedir [49, 79]. Bu çalışmada ise sabit olmayan değişken sayısını artırıp sonuçları etkilememek için sistemik antibiyotik tedavisi kullanılmadı.

Tedavi süresi kronik osteomyelitte ve enfekte implant olgularında en az 6 hafta olmalıdır. Bu süre enfeksiyon tedavisinde yeterli olmaz ise uzatılabilir. Taşıyıcıdan beklenen özelliklerden bir tanesi de antibiyotiği lokal olarak uzun süre salabilmesidir. Kirli yaralar ya da cerrahi esnasındaki kontaminasyonda "altın dönem" olarak bilinen ve antibiyotiğin etkinliğinin çok yüksek ve önemli olduğu süre ilk 6 saattir. Witso ve ark.'nın morselize kemik greftlerine antibiyotik absorbe ettirerek bunları in vitro şartlarda 21 gün takip ederek yaptıkları çalışmada 21. gün antibiyotik salınımları ve bunun minimum inhibitör konsantrasyondan yüksekliği hesaplanmış ve rifampisin en uzun etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Çalışılan 8 antibiyotiğin hepsi de yeterli antibiyotik salınımı göstermişler ve PMMA yerine kullanılacakları ortaya konmuştur [80]. Bu nedenle kemik greftine emdirilmiş antibiyotikler yeterince uzun süren lokal etkinliğe sahiptirler. Bu çalışmada antibiyotiğe emdirilmiş teikoplanin kullanarak osteomyelit tedavisi için yeterli süre lokal antibiyotik etkinliği sağlandı.

Antibiyotikler arasında ısıya direnç açısından fark bulunmaktadır. Bu da PMMA ve kemik grefti kullanımı arasındaki önemli farklardan birisidir. PMMA hazırlanırken girdiği egzotermik reaksiyon esnasında 63° C'e ulaşmakta ve bu da ısıya dayanıklı olmayan antibiyotiklerin yapısını bozmaktadır. Bu da kullanılacak antibiyotik sayısını kısıtlamaktadır. Ayrıca uygulandıkları kemik yapıda termal nekroza yol açarak dolaşımı bozmaktadırlar. Kemik grefti kullanımında ise böyle bir sorun yoktur ve tüm antibiyotikler kullanılabilir. Greftler egzotermik bir reaksiyon oluşturmadıkları için çevre dokuda nekroz da yaratmazlar.

PMMA organik veya biyoçözünür bir madde değildir ve diğer bütün implantlar gibi bakteriler adezyon yolu ile yüzeyine yapışabilmektedirler. PMMA antibiyotik olmadan kullanıldığında herhangi bir implant gibi reaksiyon göstermekte ve enfeksiyon kaynağı olabilmektedir. Lyons ve ark.1 yaptıkları çalışmada antibiyotik eklenen PMMA yüzeyine bakteri adezyonunun olmadığını göstermiştir [81]. Uzun kullanımlarda ise antibiyotiğin etkisi sona erdiğinde PMMA yüzeyi bakteri kolonizasyonuna uygun hale gelmektedir [82]. Kemik greftleri ise bakteri adezyonu açısından PMMA ya da diğer inorganik maddelere benzer bir etki göstermemektedir. Uygulanan antibiyotik mevcut bakteriye etkin değilse PMMA yüzeyine rahatlıkla adezyon oluşurken, kemik grefti sadece rezorbe olmaktadır ve PMMA gibi çıkarılma ihtiyacı oluşmamaktadır. Bu çalışmada enfekte olgularda greftin rezorbe olduğu, enfekte olmayan olgularda greftin osteokondüktif etki göstererek defekte rejenereasyon sağladığını saptadık. PMMA kullanılan vakalarda ise 4 hafta sonra defekti dolduran PMMA'nın çıkarılması gerekmekte idi.

Lokal antibiyotik kullanımında klasik yöntem ise devamlı irrigasyon-yıkama metodudur. Antibiyotikli PMMA zincirleri kullanılmaya başlamadan önce sıklıkla kullanılan bir metot idi. İrrigasyon sıvısına antiseptik veya antibiyotik katılarak devamlı yıkama yapılan bu yöntem ise hastayı yatağa bağlayarak immobilizasyon yaratması, çevreyi kirletmesi, devamlı hemşire bakımı gerektirmesi, drenlerin sık tıkanması nedeniyle günümüzde büyük ölçüde terk edilmiş bir yöntemdir. Lehnhardt ve ark.1 yaptıkları çalışmada 25 hastayı ikili yıkama sistemi ile tedavi etmişler ve hastaların %75'inde başarılı sonuçlar bildirmişlerdir [83]. Elde ettikleri sonuçlar lokal antibiyotik uygulama sonuçlarından daha düşüktür [57, 67, 84].

Osteomyelit tedavisinde kullanılabilen bir başka yöntem ise absorbe olabilen materyallerdir. Bunlar; kollajen, fibrin, trombin, pıhtılaşmış kan, kemik grefti, yapısal olarak greft benzeri materyaller, genişleticiler, hidroksiapatit, betatrikalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, biyocam, sentetik polimerler, polihanhidrid, polilaktid, poliglikolid, polihidroksibütirat-co-hidroksivalerat, polihidroksialkanoat'dır. Bütün bu materyaller hakkında kısıtlı bilgi mevcuttur ve sadece kemik greftleri sınırlı sayıda klinik çalışmada kullanılmıştır. Diğer materyaller ise ticari olarak bulunmamaktadır [85]. Bu materyaller içinde hakkında en çok çalışma yapılmış olan

“kollajen sponge’dır”. Kollajen sponge, tip I mikrofibriler bovin kollajeninden hazırlanır. Enfekte yaralarda antibiyotiksiz kullanımı kontraendikedir [85]. 48 saat boyunca antibiyotik salgılayabilir [86]. Humphrey ve ark.1 ise kollajen sponge’un tavşan modellerinde 28 gün antibiyotik salgıladığını çalışmalarında göstermişlerdir [87]. Kullanılacak antibiyotikler ve dozları ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır ve daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Protein bazlı sentetik materyaller içinde en çok gelecek vaat eden de kollajen sponge’dur. Bu materyallerin PMMA’ya avantajı absorbe olabilmeleridir. Bu da ikinci cerrahi gereksinimi ortadan kaldırmaktadır. Bu materyaller teorik olarak morbidite ve tedavi süresinin kısılmasının yanında maliyet avantajları da sunmaktadırlar. Rupprecht ve ark.1 mandibula defektini doldurmak için teikoplanin eklenmiş kollajen (targbone®) kullanmışlar ve bunu allogreft ile kıyaslamışlar. 24 hafta sonra targobone kullanılan grupta defektler % 21’e küçülürken allogreft kullanılan grupta % 4,7’e kadar küçülmüştür [88]. Kollajen etkili bir madde olmakla birlikte allogreft kadar başarılı olamamaktadır. Bizim çalışmamızda da 4. haftada defekt kapanması % 95’in üzerinde idi.

Farklı kemik greftleri antibiyotik taşıyıcısı olarak kullanılabilir. Bunlar arasında yaygın olarak kullanılanlar, kalsiyum sülfat, morselize kansellöz kemik grefti, trikalsiyum fosfat, hidroksiapatit ve biyoaktif cam klinik öneme sahip olanlardır. Bu materyallerin hiçbirisi ticari formlarda satılmamaktadır ama hepsi de klinik olarak kullanılmışlardır ve bunlarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır [89-93]. Kalsiyum sülfat içerdiği antibiyotiğin %58’ini ilk 24 saatte salmaktadır [94]. Kısa süreli çalışmalarda antibiyotik salınımı ve yeterli etkinlik gösterilmiş olsa da uzun dönemli yeterli çalışma bulunmamaktadır [95]. Jia ve ark.1 biyoaktif cama teikoplanin ekleyerek Yeni Zelanda tavşan tibialarında oluşturdukları MRSA ile enfekte edilmiş defektin tedavisinde kullanmışlar, kontrol gurubuna göre Hem enfeksiyon eradikasyonunda, hem de defekt rejenereasyonunda daha başarılı sonuçlar elde etmişlerdir [96]. Mikrobiyolojik olarak %85 iyileşme sağlamışlar ve defektler tamamen yeni kemik ile rejenere olmuştur. Kontrol guruplarında ise hiç kemik rejenereasyonu olmamıştır.

Seramikler ve hidroksiapatit de antibiyotik taşıyıcısı olarak kullanılmıştır. İtokazu ve ark.1 bu maddelerin antibiyotiğin % 80 veya daha fazlasını ilk 24 saat içinde

salgıladıklarını ve porozitenin değişmesinin bu süreyi yeterince uzatmadığını çalışmalarında bulmuşlardır [89]. Bu nedenle bu materyaller osteomyelit tedavisi için uygun değildir.

Sentetik polimerlerde antibiyotik taşıyıcısı olarak kullanılmışlardır. Bu maddeler biyoabsorbsiyon yetenekleri nedeni ile tercih edilmişlerdir. Bunların sık kullanılanları, polyanhydride, polylactide, polyglycolidedir [97]. Bu maddeler ile ilgili en önemli sorun ticari olarak hazırlanmalarının gerekliliğidir, çünkü bu maddelere ameliyathanede el ile antibiyotik katılamaz [85]. Fakat bu maddelerin hiçbirisinin ticari formu bulunmamaktadır [98]. Bu maddeler ile ilgili yapılmış çalışmalarda ise hiçbiri diğerlerine üstünlük gösterememiş ve aralarında ön plana çıkarak klinik kullanıma giren bir madde bulunamamıştır [97]. Kemik greftleri kadar yüksek bir başarı gösterememişlerdir. Orhan ve ark.1 yaptıkları çalışmada teikoplanin eklenmiş poly(D,L-lactide-co-glycolide) kullanmışlar ve takipler sonunda kontrol gurubuna göre mikrobiyolojik olarak S. aureusun CFU olarak daha düşük olduğunu saptamışlar [99]. Fakat bakteri eradikasyonunu sağlayamamışlardır.

Morselize edilmiş kansellöz kemik antibiyotik taşıyıcısı olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. McLaren ve ark.1 yaptıkları çalışmada tobramisinli morselize kemik greftinin antibiyotik salınmasını 3 hafta boyunca birinci sıra kinetiğine göre yaptığını saptamışlar [85]. 3 hafta boyunca antibiyotik salınımı bakterisidal dozlarda devam etmiştir [85]. Bu süreçte ise antibiyotik sistemik olarak toksik dozlara ulaşmamıştır. Bu çalışmada uygulanan allogreft etkinlik süresi, maliyet ve antibiyotik salma, antibiyotik ekleme kolaylığı, izole osteokondüktif ve osteoindüktif özellikleri bakımından bütün sentetik greft benzeri materyallere göre üstündür. Tedavi sonuçlarımız da enfeksiyon eradikasyonu açısından bu materyaller ile benzer veya daha üstündür.

Bu çalışmada teikoplanin kullanılmasının nedeni hem MRSA'a, hem MSSA'a etkili olması, osteoblastik aktiviteyi inhibe etmemesi ve profilakside kullanılabilmesidir. Tüm ortopedik enfeksiyonlardaki etkinliği % 90 civarındadır. Tüzüner ve ark.1 yaptıkları çalışmada teikoplanin ve kalsiyum sülfatlı rod'lar kullanarak deneysel olarak ratlarda oluşturulan enfeksiyonu tedavi etmişler ve hem PMMA'nın hem de

kalsiyum sülfatlı greftin başarılı bir taşıyıcı olduğunu bulmuşlar ve tedavi gurubunda akut enfeksiyon ve kemik nekrozunun kontrol gurubuna göre belirgin şekilde azaldığını saptamışlardır [100].

Bu yöntemlere ek olarak kullanılabilir adjuvan tedavi ise “hiperbarik oksijen” tedavisidir. Tedaviye direnç gösteren Cierny-mader evre III-IV kronik osteomyelit olgularında kullanılan ana metot’dan bağımsız olarak bu yöntem de adjuvan olarak kullanılabilir. Chen ve ark.ı yaptıkları çalışmada bu yöntemi 13 hastada kullanmışlardır ve 12’sinde başarılı sonuç elde etmişlerdir [84].

Bu çalışmadaki sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulundu [8]. Farklı kemik greftlerine absorbe ettirilen çeşitli antibiyotiklerin hepsinin de osteomyelit tedavisinde yeterli etkinlik gösterdiği ve antibiyotikli PMMA ile benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Antibiyotikli PMMA osteomyelit tedavisinde kendisini kanıtlamış bir tedavi metodudur. En büyük dezavantajı ikinci bir cerrahi ile çıkarılmasının gerekmesidir. Bunun dışında uzayan kullanımlarda antibiyotik etkisi geçince kolonizasyona neden olmakta, kullanılan antibiyotik patojene karşı etkili değil ise yabancı cisim olarak davranıp kolonizasyon oluşturmakta, iki aşamalı cerrahi nedeni ile maliyet artışı yaratmaktadır. Egzotermik reaksiyon yarattığı için sadece ısıya dayanıklı antibiyotikler ile birlikte kullanılabilir ve çevre dokuda termal hasar oluşturabilir. Absorbe ettiği antibiyotikğin %10-20’sini salgılar. Enfeksiyon tedavisinde benzer etkinliği gösteren kemik grefti kullanımı ise cerrahi bütün bu dezavantajlardan kurtarır.

Bu çalışma lokal antibiyotik kullanımı metotlarından biri olarak antibiyotikli kemik grefti kullanımının da bir alternatif olabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışma planlaması ile aynı doğrultuda başarılı sonuçlar vermiştir ve antibiyotikli kemik grefti kullanılan D gurubundaki tavşan tibialarında %89 oranında enfeksiyon geçmiş ve enfeksiyonu geçen tibialarda kemik greftleri etkili olarak çeşitli oranlarda rejenerasyon göstermişlerdir.

Antibiyotikli kemik greftleri profilaktik kullanıma da uygundur. Uzun süren ve enfeksiyon riski yüksek olan cerrahilerde kullanılabilirler. Borkhuu ve ark.ı

gentamisin eklenmiş allogreftleri serebral palsili çocukların spinal füzyon ameliyatlarında kullanmış ve derin enfeksiyon oranlarının % 15,2'den, %3.9'a düştüğünü saptamışlardır [101]. Riskli hasta popülasyonunda antibiyotikli kemik grefti kullanımı antibiyotikli kemik çimentosunun artroplastide cerrahisinde enfeksiyon riskini düşürmesi gibi enfeksiyon oranlarını azaltmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışma antibiyotikli kemik greftinin osteomyelit tedavisinde mevcut tedavi yöntemi olan antibiyotikli kemik çimentosuna ve diğer kabul görmüş tedavi modalitelerine bir alternatif olarak kullanılabilceğini ortaya koymuştur.
2. Antibiyotikli kemik çimentosu kullanımlarında mevcut ölü boşluğu ortadan kaldırmak için ikinci bir cerrahi ile PMMA'nın çıkarılıp yerine greft konması gerekmektedir. Antibiyotikli kemik grefti kullanımı ise tek aşamada hem enfeksiyon eradikasyonunu sağlar, hem de kemik defekti greftlenmiş olur.
3. Kemik greftlerine antibiyotik emdirmek için bir saat yeterli olmaktadır. Bu da taze donmuş allogreftleri pek çok ortopedik cerrahi girişimde antibiyotik eşliğinde kullanıma uygun hale getirmektedir.
4. Teikoplanin kemik greftine eklendiğinde osteomyelit profilaksisinde yeterli etkinliğe ve etkinlik süresine sahip olmaktadır. Teikoplaninli kemik grefti enfekte ortama eklendiğinde enfeksiyonu ortadan kaldıracak kadar uzun süre ve dozda antibiyotik salınımı gerçekleşmektedir.
5. Taze donmuş allogreftte teikoplanin eklendiğinde osteoblastik aktiviteyi inhibe etmemekte, yeterli osteokondüktif etkiyi sağlayarak kemik defektinde rejenerasyonu sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kelly PJ, Fitzgerald RH, Jr., Cabanela ME, Wood MB, Cooney WP, Arnold PG, et al. Results of treatment of tibial and femoral osteomyelitis in adults. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 295-303.
2. Beals RK, Bryant RE. The treatment of chronic open osteomyelitis of the tibia in adults. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 212-7.
3. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bones. *J Bone Joint Surg Am* 2004; **86-A**: 2305-18.
4. Hanssen AD. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 91-6.
5. Yarboro SR, Baum EJ, Dahners LE. Locally administered antibiotics for prophylaxis against surgical wound infection. An in vivo study. *J Bone Joint Surg Am* 2007; **89**: 929-33.
6. Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2003; **11**: 38-47.
7. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in opposition. *J Arthroplasty* 2004; **19**: 73-7.
8. De Long WG, Jr., Einhorn TA, Koval K, McKee M, Smith W, Sanders R, et al. Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2007; **89**: 649-58.
9. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *J Bone Joint Surg Am* 2001; **83-A Suppl 2 Pt 2**: 98-103.
10. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; **336**: 999-1007.
11. Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 245-51.
12. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. 3. Osteomyelitis associated with vascular insufficiency. *N Engl J Med* 1970; **282**: 316-22.

13. Cierny G, 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 7-24.
14. Waldvogel FA, Papageorgiou PS. Osteomyelitis: the past decade. *N Engl J Med* 1980; **303**: 360-70.
15. Song KM, Sloboda JF. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; **9**: 166-75.
16. Meier JL. Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. *Curr Opin Rheumatol* 1994; **6**: 408-14.
17. Emslie KR, Ozanne NR, Nade SM. Acute haematogenous osteomyelitis: an experimental model. *J Pathol* 1983; **141**: 157-67.
18. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med J* 2000; **76**: 479-83.
19. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun* 1996; **64**: 2371-80.
20. Dahl LB, Hoyland AL, Dramsdahl H, Kaaresen PI. Acute osteomyelitis in children: a population-based retrospective study 1965 to 1994. *Scand J Infect Dis* 1998; **30**: 573-7.
21. Beronius M, Bergman B, Andersson R. Vertebral osteomyelitis in Goteborg, Sweden: a retrospective study of patients during 1990-95. *Scand J Infect Dis* 2001; **33**: 527-32.
22. Roberts JM, Drummond DS, Breed AL, Chesney J. Subacute hematogenous osteomyelitis in children: a retrospective study. *J Pediatr Orthop* 1982; **2**: 249-54.
23. Schulak DJ, Rayhack JM, Lippert FG, 3rd, Convery FR. The erythrocyte sedimentation rate in orthopaedic patients. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 197-202.
24. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, Peltola H. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics* 1994; **93**: 59-62.

25. Roine I, Faingezicht I, Arguedas A, Herrera JF, Rodriguez F. Serial serum C-reactive protein to monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 40-4.
26. Perry M. Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the assessment of suspected bone infection--are they reliable indices? *J R Coll Surg Edinb* 1996; **41**: 116-8.
27. Ericsson HM, Sherris JC. Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol* 1971; **217**: Suppl 217:1+.
28. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA* 1978; **239**: 2772-5.
29. Perry CR, Pearson RL, Miller GA. Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 1991; **73**: 745-9.
30. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 3086-91.
31. Butt WP. The radiology of infection. *Clin Orthop Relat Res* 1973: 20-30.
32. Ma LD, Frassica FJ, Bluemke DA, Fishman EK. CT and MRI evaluation of musculoskeletal infection. *Crit Rev Diagn Imaging* 1997; **38**: 535-68.
33. Unger E, Moldofsky P, Gatenby R, Hartz W, Broder G. Diagnosis of osteomyelitis by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1988; **150**: 605-10.
34. Treves S, Khettry J, Broker FH, Wilkinson RH, Watts H. Osteomyelitis: early scintigraphic detection in children. *Pediatrics* 1976; **57**: 173-86.
35. Russin LD, Staab EV. Unusual bone-scan findings in acute osteomyelitis: case report. *J Nucl Med* 1976; **17**: 617-9.
36. Deysine M, Rafkin H, Teicher I, Silver L, Robinson R, Manly J, et al. Diagnosis of chronic and postoperative osteomyelitis with gallium 67 citrate scans. *Am J Surg* 1975; **129**: 632-5.

37. Propst-Proctor SL, Dillingham MF, McDougall IR, Goodwin D. The white blood cell scan in orthopedics. *Clin Orthop Relat Res* 1982; **157**: 65-8.
38. Norden CW, Dickens DR. Experimental osteomyelitis. 3. Treatment with cephaloridine. *J Infect Dis* 1973; **127**: 525-8.
39. Wagner DK, Collier BD, Rytel MW. Long-term intravenous antibiotic therapy in chronic osteomyelitis. *Arch Intern Med* 1985; **145**: 1073-8.
40. Rodriguez W, Ross S, Khan W, McKay D, Moskowitz P. Clindamycin in the treatment of osteomyelitis in children: a report of 29 cases. *Am J Dis Child* 1977; **131**: 1088-93.
41. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 159-68.
42. Lew DP, Waldvogel FA. Quinolones and osteomyelitis: state-of-the-art. *Drugs* 1995; **49 Suppl 2**: 100-11.
43. Schaberg DR, Dillon WI, Terpenning MS, Robinson KA, Bradley SF, Kauffman CA. Increasing resistance of enterococci to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; **36**: 2533-5.
44. Ernst ME, Ernst EJ, Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones? *Am J Health Syst Pharm* 1997; **54**: 2569-84.
45. Wagstaff AJ, Balfour JA. Grepafloxacin. *Drugs* 1997; **53**: 817-24; discussion 25-7.
46. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1991; **163**: 1279-85.
47. Stahlmann R, Kuhner S, Shakibaei M, Schwabe R, Flores J, Evander SA, et al. Chondrotoxicity of ciprofloxacin in immature beagle dogs: immunohistochemistry, electron microscopy and drug plasma concentrations. *Arch Toxicol* 2000; **73**: 564-72.
48. Norden CW, Bryant R, Palmer D, Montgomerie JZ, Wheat J. Chronic osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*: controlled clinical trial of

- nafcillin therapy and nafcillin-rifampin therapy. *South Med J* 1986; **79**: 947-51.
49. Cierny G, 3rd. Chronic osteomyelitis: results of treatment. *Instr Course Lect* 1990; **39**: 495-508.
 50. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis* 1998; **27**: 711-3.
 51. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 1997; **39**: 235-40.
 52. Simpson AH, Deakin M, Latham JM. Chronic osteomyelitis. The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival. *J Bone Joint Surg Br* 2001; **83**: 403-7.
 53. Mader JT, Ortiz M, Calhoun JH. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg* 1996; **13**: 701-24.
 54. Han CS, Wood MB, Bishop AT, Cooney WP, 3rd. Vascularized bone transfer. *J Bone Joint Surg Am* 1992; **74**: 1441-9.
 55. Irons GB, Jr., Wood MB. Soft-tissue coverage for the treatment of osteomyelitis of the lower part of the leg. *Mayo Clin Proc* 1986; **61**: 382-7.
 56. Cho SH, Song HR, Koo KH, Jeong ST, Park YJ. Antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis. *Bull Hosp Jt Dis* 1997; **56**: 140-4.
 57. Chan YS, Ueng SW, Wang CJ, Lee SS, Chen CY, Shin CH. Antibiotic-impregnated autogenic cancellous bone grafting is an effective and safe method for the management of small infected tibial defects: a comparison study. *J Trauma* 2000; **48**: 246-55.
 58. Green SA. Osteomyelitis. The Ilizarov perspective. *Orthop Clin North Am* 1991; **22**: 515-21.
 59. Calhoun JH, Anger DM, Mader J, Ledbetter BR. The Ilizarov technique in the treatment of osteomyelitis. *Tex Med* 1991; **87**: 56-9.

60. May JW, Jr., Gallico GG, 3rd, Lukash FN. Microvascular transfer of free tissue for closure of bone wounds of the distal lower extremity. *N Engl J Med* 1982; **306**: 253-7.
61. Knaack D, Goad ME, Aiolova M, Rey C, Tofighi A, Chakravarthy P, et al. Resorbable calcium phosphate bone substitute. *J Biomed Mater Res* 1998; **43**: 399-409.
62. Cameron HU. Tricalcium phosphate as a bone graft substitute. *Contemp Orthop* 1992; **25**: 506-8.
63. Friedlaender GE. Immune responses to osteochondral allografts. Current knowledge and future directions. *Clin Orthop Relat Res* 1983: 58-68.
64. Bolander ME, Balian G. The use of demineralized bone matrix in the repair of segmental defects. Augmentation with extracted matrix proteins and a comparison with autologous grafts. *J Bone Joint Surg Am* 1986; **68**: 1264-74.
65. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 2001; **83-A Suppl 1**: S151-8.
66. Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amit Y, Arbel R, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am* 2002; **84-A**: 2123-34.
67. Beardmore AA, Brooks DE, Wenke JC, Thomas DB. Effectiveness of local antibiotic delivery with an osteoinductive and osteoconductive bone-graft substitute. *J Bone Joint Surg Am* 2005; **87**: 107-12.
68. DeJong ES, DeBerardino TM, Brooks DE, Nelson BJ, Campbell AA, Bottoni CR, et al. Antimicrobial efficacy of external fixator pins coated with a lipid stabilized hydroxyapatite/chlorhexidine complex to prevent pin tract infection in a goat model. *J Trauma* 2001; **50**: 1008-14.
69. Whalen JL, Fitzgerald RH, Jr., Morrissy RT. A histological study of acute hematogenous osteomyelitis following physeal injuries in rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 1988; **70**: 1383-92.
70. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Relat Res* 1989: 283-93.

71. Witso E, Persen L, Benum P, Bergh K. Cortical allograft as a vehicle for antibiotic delivery. *Acta Orthop* 2005; **76**: 481-6.
72. Buttaro MA, Gimenez MI, Greco G, Barcan L, Piccaluga F. High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthop* 2005; **76**: 336-40.
73. Winkler H, Kaudela K, Stoiber A, Menschik F. Bone grafts impregnated with antibiotics as a tool for treating infected implants in orthopedic surgery - one stage revision results. *Cell Tissue Bank* 2006; **7**: 319-23.
74. Kabak S, Tuncel M, Halici M, Tutus A, Baktir A, Yildirim C. Role of trauma on acute haematogenic osteomyelitis aetiology. *Eur J Emerg Med* 1999; **6**: 219-22.
75. DeLuise M, Scott CP. Addition of hand-blended generic tobramycin in bone cement: effect on mechanical strength. *Orthopedics* 2004; **27**: 1289-91.
76. Springer BD, Lee GC, Osmon D, Haidukewych GJ, Hanssen AD, Jacofsky DJ. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 47-51.
77. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2006; **88**: 2487-500.
78. Miclau T, Dahners LE, Lindsey RW. In vitro pharmacokinetics of antibiotic release from locally implantable materials. *J Orthop Res* 1993; **11**: 627-32.
79. Evans RP, Nelson CL. Gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate beads compared with systemic antibiotic therapy in the treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1993: 37-42.
80. Witso E, Persen L, Loseth K, Bergh K. Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone. In vitro studies of 8 antibiotics. *Acta Orthop Scand* 1999; **70**: 298-304.
81. Lyons VO, Henry SL, Faghiri M, Seligson D. Bacterial adherence to plain and tobramycin-laden polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res* 1992: 260-4.
82. Klemm KW. Antibiotic bead chains. *Clin Orthop Relat Res* 1993: 63-76.

83. Lehnhardt K. [Results and experiences about the treatment of exogenous chronic osteomyelitis with the flow-irrigation -- suction method (author's transl)]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1980; **118**: 200-7.
84. Chen CE, Ko JY, Fu TH, Wang CJ. Results of chronic osteomyelitis of the femur treated with hyperbaric oxygen: a preliminary report. *Chang Gung Med J* 2004; **27**: 91-7.
85. McLaren AC. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res* 2004: 101-6.
86. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements and Staphylococcus aureus biofilm formation. *Acta Orthop Scand* 2000; **71**: 625-9.
87. Humphrey JS, Mehta S, Seaber AV, Vail TP. Pharmacokinetics of a degradable drug delivery system in bone. *Clin Orthop Relat Res* 1998: 218-24.
88. Rupprecht S, Petrovic L, Burchhardt B, Wiltfang J, Neukam FW, Schlegel KA. Antibiotic-containing collagen for the treatment of bone defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007; **83**: 314-9.
89. Itokazu M, Matsunaga T, Kumazawa S, Yang W. A novel drug delivery system for osteomyelitis using porous hydroxyapatite blocks loaded by centrifugation. *J Appl Biomater* 1995; **6**: 167-9.
90. Kanellakopoulou K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs* 2000; **59**: 1223-32.
91. Li XD, Hu YY. The treatment of osteomyelitis with gentamicin-reconstituted bone xenograft-composite. *J Bone Joint Surg Br* 2001; **83**: 1063-8.
92. Meseguer-Olmo L, Ros-Nicolas MJ, Clavel-Sainz M, Vicente-Ortega V, Alcaraz-Banos M, Lax-Perez A, et al. Biocompatibility and in vivo gentamicin release from bioactive sol-gel glass implants. *J Biomed Mater Res* 2002; **61**: 458-65.

93. Seber S, Gunal I, Gokturk E. Antibiotic-impregnated xenografts in the treatment of chronic osteomyelitic cavities. Seven cases followed for 3 to 5 years. *Int Orthop* 1998; **22**: 197-9.
94. McLaren AC, McLaren SG, Nelson CL, Wassell DL, Olsen KM. The effect of sampling method on the elution of tobramycin from calcium sulfate. *Clin Orthop Relat Res* 2002: 54-7.
95. Gitelis S, Brebach GT. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2002; **10**: 53-60.
96. Jia WT, Zhang X, Luo SH, Liu X, Huang WH, Rahaman MN, et al. Novel borate glass/chitosan composite as a delivery vehicle for teicoplanin in the treatment of chronic osteomyelitis. *Acta Biomater* 2009
97. Ambrose CG, Gogola GR, Clyburn TA, Raymond AK, Peng AS, Mikos AG. Antibiotic microspheres: preliminary testing for potential treatment of osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003: 279-85.
98. Calhoun JH, Mader JT. Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. *Clin Orthop Relat Res* 1997: 206-14.
99. Orhan Z, Cevher E, Yildiz A, Ahiskali R, Sensoy D, Mulazimoglu L. Biodegradable microspherical implants containing teicoplanin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009
100. Tuzuner T, Sencan I, Ozdemir D, Alper M, Duman S, Yavuz T, et al. In vivo evaluation of teicoplanin- and calcium sulfate-loaded PMMA bone cement in preventing implant-related osteomyelitis in rats. *J Chemother* 2006; **18**: 628-33.
101. Borkhuu B, Borowski A, Shah SA, Littleton AG, Dabney KW, Miller F. Antibiotic-loaded allograft decreases the rate of acute deep wound infection after spinal fusion in cerebral palsy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; **33**: 2300-4.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet GÜREL'e ait, "Tavşanlarda Stafilokokal Tibia Osteomyelitinin Antibiyotikli Kemik Grefti ve Antibiyotikli Kemik Çimentosu İle Tedavisinin Karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan Prof. Dr. Mahmut ARGÜN İmza

Üye Prof. Dr. C. Yıldırım TÜRK..... İmza

Üye Prof. Dr. Şevki ERDEM..... İmza

Üye Prof. Dr. Kudret DOĞRU..... İmza

Üye Doç. Dr. Mehmet HALICI..... İmza