

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**VANKOMİSİN İÇEREN VK100 POLİMERİNİN
RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL
METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
KRONİK OSTEOMİYELİT MODEL TEDAVİSİNDE
GELİŞTİRİLMESİ**

**Çağrı NEYİŞCİ
Hv. Tbp. Yzb.**

**Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2014**

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**VANKOMİSİN İÇEREN VK100 POLİMERİNİN
RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL
METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
KRONİK OSTEOMİYELİT MODEL TEDAVİSİNDE
GELİŞTİRİLMESİ**

Çağrı NEYİŐCI
Hv. Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Programı
için öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Doç. Hv. Tbp. Alb. Doğan BEK

ANKARA
2014

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına;

“Vankomisin İçeren VK100 Polimerinin Ratlarda Oluşturulan Deneysel Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* Kronik Osteomyelit Model Tedavisinde Geliştirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Hv. Tbp. Alb. Doğan BEK (GATA)

Başkan : Prof. Dz. Tbp. Alb. Servet TUNAY (GATA)

Üye : Doç. Hv. Tbp. Alb. Erbil OĞUZ (GATA)

Üye : Doç. Hv. Tbp. Alb. Doğan BEK (GATA)

Yedek Üye : Prof. Dr. Bahtiyar DEMİRALP (Medipol Üniversitesi)

ONAY:

Hv. Tbp. Yzb. Çağrı NEYİŞCİ’nin 04.07.2014 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Mustafa BAŞBOZKURT

Prof. Tbp. Tuğgeneral

GATA Komutan Bilimsel Yardımcısı

Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı ve

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

“Vankomisin İçeren VK100 Polimerinin Ratlarda Oluşturulan Deneysel Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* Kronik Osteomyelit Model Tedavisinde Geliştirilmesi” adlı tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığı’nın “10 Nisan 2014 tarih ve ORT. ve TRAVM.: 3700-426-14/İd.İşl.(1572)-426” sayılı emri gereği Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı’nda yapılmıştır.

Kendimi daima bir aile sıcaklığı içinde hissettiğim GATA Ortopedi ve Travmatoloji ailesinin bir mensubu olmak, benim için hayatım boyunca bir mutluluk ve gurur kaynağı olacaktır.

Bu sıcak yuvadan ayrılırken, özgün eğitim yöntemi, cerrahi bilgi ve tecrübesi ile bize örnek olup gelişmemize her zaman çok büyük katkıları olan değerli hocam Sayın Dekan’ımız Prof. Tbp. Tuğg. Mustafa BAŞBOZKURT’a, titiz ve prensipli çalışmayı öğreten, cerrahi disiplin ve hasta takibi konusunda meslek hayatım boyunca örnek alacağım kıymetli hocam Sayın Anabilim Dalı Başkanı’mız Prof. Dz. Tbp. Alb. Servet TUNAY’a, tecrübelerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim eğitimimde katkıları bulunan hocalarım Prof. Hv. Tbp. Alb. Cemil YILDIZ’a, Prof. J. Tbp. Alb. İbrahim YANMIŞ’a, Doç. Hv. Tbp. Alb. Erbil OĞUZ’a, tez danışmanım olarak tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren Doç. Hv. Tbp. Alb. Doğan BEK’e, Doç. Tbp. Alb. Hüseyin ÖZKAN’a, Doç. J. Tbp. Yb. Serkan BİLGİÇ’e, Doç. Tbp. Yb. Mustafa KÜRKLÜ’ye, Doç. Hv. Tbp. Alb. Yalçın KÜLAHÇI’ya, cerrahi yetenek ve özgüven konusunda bana olan katkılarından dolayı Doç. Tbp. Yb. Yüksel YURTTAŞ’a, Doç. Tbp. Yb. Kenan KOCA’ya, Yrd. Doç. J. Tbp. Bnb. Tolga EGE’ye, Uzm. Tbp. Alb. Adnan PARKAN’a ve Uzm. J. Tbp. Yb. Selim TÜRKKAN’a teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

2009 yılında aramızdan zamansızca ayrılan kıymetli hocam Prof. Dz. Tbp. Alb. A. Sabri ATEŞALP’i rahmetle anıyorum. Kliniğimizden emekli olan değerli hocam Prof. Dr. M. Ali ŞEHİRLİOĞLU’na ve sevgili ağabeyim Uzm. Dr. Erden KILIÇ’a bu vesile ile teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmanın

yürütülmesinde ve çalışma hayatımda bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra zamanı ve sabrı ile bana destek olan, mesleki yaklaşımı ve akademisyenliği ile örnek aldığım, kliniğimizden emekli olan değerli hocam Prof. Dr. Bahtiyar DEMİRALP'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Çalışmada emeği geçen Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Deney Hayvanları ve Cerrahi Araştırma Kısmı'nda görevli tüm veteriner hekimlere ve personele, Radyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Yrd. Doç. Hv. Tbp. Yb. İnanç GÜVENÇ'e ve tüm personele, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Doç. Tbp. Alb. Abdullah KILIÇ'a, Tbp. Ütgm. A. Korhan SIĞ'a ve tüm personele, Eczacılık Bilimleri Merkezi Farmasötik Teknoloji Ürün Hazırlama Kısmı'nda görevli Yrd. Doç. Dr. Dz. Ecz. Bnb. Cansel Köse ÖZKAN'a ve tüm personele, Patoloji Anabilim Dalı'nda görevli Doç. Tbp. Yb. Yıldırım KARSLIOĞLU'na ve tüm personele, Biyoistatistik Bilim Dalı Başkanı Doç. Tbp. Alb. Cengizhan AÇIKEL'e ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda görevli Hv. Tbp. Yzb. F. Güven Oysul'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresi içinde beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta dönem arkadaşlarım Tbp. Bnb. Nuri MENEKŞEOĞLU, Dz. Tbp. Yzb. A. Burak BİLEKLİ, Tbp. Yzb. Yusuf ERDEM ve Tbp. Yzb. Arsen ARSENİSHVİLİ olmak üzere tüm asistan ağabeylerime ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmada emeği geçen bütün klinik, ameliyathane, poliklinik, suni aza laboratuvarı çalışanlarına, hemşire, fizyoterapist, sekreter ve personellerimize teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında destek ve hoşgörülerini esirgemeyerek bugünlere gelmeme olanak sağlayan aileme ve varlığıyla her daim bana güç veren, uzmanlık eğitimim süresince fedakârlığını ve desteğini benden esirgemeyen hayat arkadaşım ve biricik eşim Nilay'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, GATA Araştırma Bilimsel Kurulu'nun 17 Ocak 2014 tarih ve (230) 01 sayılı toplantısında kabul edilen AR-2013/35 numaralı araştırma projesi kapsamında yürütüldü.

ÖZET

Çağrı NEYİŞÇİ, “Vankomisin İçeren VK100 Polimerinin Ratlarda Oluşturulan Deneysel Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* Kronik Osteomiyelit Model Tedavisinde Geliştirilmesi”, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.

Kronik osteomiyelit günümüzde halen tedavisi zor bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle MRSA etkenli ve implant ilişkili osteomiyelit enfeksiyonlarının tedavisi çok güçtür. Kronik osteomiyelitin tedavisinde kesinleşmiş bazı temeller bulunmasına rağmen sıklıkla komplikasyonlarla ve zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu nedenle tüm dünyada kronik osteomiyelit tedavisinde enfeksiyon bölgesinde yüksek dozda antibiyotik yoğunluğunu uzun süre sağlayacak, ancak sistemik yan etki oluşturmayacak lokal antibiyotik salım sistemleri geliştirilmesi üzerinde araştırmalar yürütülmektedir.

Çalışmanın amacı deneysel rat modelinde, V-VK100 polimerinin implant ilişkili kronik osteomiyelit tedavisindeki etkinliğinin araştırılmasıdır. Çalışmanın orijinal yönü klinikte kullanım izni bulunan VK100 polimerini kullanarak lokal bir antibiyotik salım sistemi üretmektir. Literatürde VK100 polimerinin lokal ilaç salım sistemi olarak kullanılması ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 36 adet dişi Sprague-Dawley cinsi ratta deneysel osteomiyelit modeli oluşturuldu. 9’ar rat içeren 4 çalışma grubunda belirlenmiş olan tedavi protokolleri 4 hafta süre ile uygulandı. Tedavi sürecinin bitiminde 4 çalışma grubu klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi ve tüm değerlendirme kriterleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmanın klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirme sonuçları incelendiğinde, tedavi gruplarında kontrol grubuna

göre osteomyelitin belirlenen değerlendirme kriterlerindeki skorlarının tedavilere bağlı azaldığı saptandı. Bu sonuçlar uygulanan tedavi protokollerinin implant ilişkili kronik osteomyelitin tedavisindeki etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında ise klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar da uygulanan tedavi protokollerinin arasında implant ilişkili kronik osteomyelitin tedavisindeki etkinlikleri açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak; klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik bulgulara göre V-VK100 polimeri kullanılarak oluşturulan lokal antibiyotik salım sisteminin implant ilişkili kronik osteomyelitin tedavisinde etkin olduğu düşünülmektedir. Bu sonuç VK100 polimerinin lokal bir antibiyotik salım sistemi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: MRSA, osteomyelit, vankomisin, rat, polimer.

Destekleyen Kurumlar: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma Bilimsel Kurulu, AR-2013/35 numaralı araştırma projesi

SUMMARY

Çağrı NEYİŞCİ, “Improvement of Vancomycin Containing VK100 Polymer for the Treatment of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* Chronic Osteomyelitis in an Experimental Rat Model”, Gulhane Military Medical Academy Military Medical Faculty Department of Orthopaedics and Traumatology, Thesis in Medical Specialty, Ankara, 2014.

At the present time, treatment of chronic osteomyelitis still emerges as a challenging clinical issue, especially implant-related MRSA osteomyelitis. Despite the well defined treatment protocols, complications and other clinical difficulties are often encountered. Therefore worldwide researches are carried out to develop local antibiotic delivery systems maintaining prolonged high dose antibiotics at the infection site without causing systemic side effects.

The purpose of the study is to investigate the effectiveness of V-VK100 polymer for the treatment of implant-related chronic osteomyelitis in experimental rat model. The uniqueness of the study is generating a local antibiotic delivery system by using VK100 polymer, which is clinically authorized. To our knowledge, there isn't any study subjected at the application of VK100 polymer as local drug delivery system.

In this study we utilized an experimental osteomyelitis model at 36 female Sprague-Dawley rats. The determined treatment protocol was applied at 4 study groups consisting of 9 rats for 4 weeks. After the treatment protocol, study groups were evaluated and statistically compared in terms of clinical, radiological, microbiological and histopathological criteria.

After clinical, radiological, microbiological and histopathological evaluation; osteomyelitis scores was decreased at the treatment groups compared to control groups. These outcomes indicate that applied treatment

protocols are effective at the treatment of implant-related chronic osteomyelitis.

On the other hand; there is no statistically significant difference between treatment groups in terms of clinical, radiological, microbiological and histopathological evaluations. These outcomes indicate that there is no significant difference among the treatment protocols in terms of effectiveness at the implant-related chronic osteomyelitis treatment.

In conclusion, based upon clinical, radiological, microbiological and histopathological findings; local antibiotic delivery system prepared by V-VK100 polymer is considered to be effective at the treatment of implant-related chronic osteomyelitis. In accordance with this result, VK100 polymer can be regarded as a local antibiotic delivery system.

Keywords: MRSA, osteomyelitis, vancomycin, rat, polymer

Supported by: Gulhane Military Medical Academy Research Scientific Board, AR-2013/35 research project.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xx
GİRİŞ	1
1.1. Amaç	5
GENEL BİLGİLER	6
2.1. Tanımlar	6
2.2. Tarihsel Gelişim	7
2.3. Osteomiyelit Sınıflamaları	11
2.3.1. Hastalığın Süresine Göre Sınıflama	11
2.3.2. Hastalığın Oluş Mekanizmasına Göre Sınıflama	16
2.3.3. Konağın Cevabına Göre Sınıflama	17
2.4. Osteomiyelit Epidemiyolojisi	18
2.5. Osteomiyelit Etiyolojisi	18
2.5.1. Stafilokoklar	22
2.5.2. Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>	24
2.6. Osteomiyelit Patogenezi	25
2.6.1. Enfeksiyon Kaynağı	25
2.6.2. Konağa Bağlı Faktörler	29
2.7. Akut Hematojen Osteomiyelit	29
2.7.1. Hematojen Yayılmının Patofizyolojisi	32
2.7.2. Klinik Yaklaşım	33

2.7.3.	Laboratuar	35
2.7.4.	Radyolojik Değerlendirme.....	36
2.7.5.	Mikrobiyoloji.....	37
2.7.6.	Tedavi.....	38
2.8.	Subakut Hematojen Osteomyelit	38
2.8.1.	Brodie Apsesi.....	39
2.9.	Kronik Osteomyelit	40
2.9.1.	Patofizyoloji	40
2.9.2.	Sınıflama	41
2.9.3.	Tanı	42
2.9.4.	Klinik Yaklaşım	42
2.9.5.	Laboratuar	42
2.9.6.	Radyolojik Değerlendirme.....	43
2.9.7.	Mikrobiyoloji.....	47
2.9.8.	Tedavi.....	48
2.10.	Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit.....	66
2.11.	Garre'nin Sklerozan Osteomyeliti	67
2.12.	Bakteri-İmplant ve Osteomyelit İlişkisi	68
2.13.	Kontrollü Salım Sistemleri	71
2.13.1.	Avantajları.....	73
2.13.2.	Dezavantajları.....	74
2.13.3.	İmplantte Kontrollü Salım Sistemleri	74
2.14.	Vankomisin.....	77
2.14.1.	Kimyasal Yapı ve Antibakteriyel Etki.....	78
2.14.2.	Farmakokinetik	80
2.14.3.	Klinik Kullanım	80
2.14.4.	Kullanım Dozu	82
2.14.5.	Yan Etki	83
2.14.6.	Direnç Gelişimi.....	84

2.15. VK100 Polimeri.....	85
2.16. Deneysel Osteomiyelit Modelleri	87
GEREÇ VE YÖNTEM	89
3.1. Etik Kurul ve Proje Onayı	89
3.2. Çalışmanın Olanakları	89
3.3. Örnek Büyüklüğünün Seçimi	90
3.4. Deney Hayvanları	90
3.4.1. Deney Hayvanlarının Gruplara Ayrılması	90
3.4.2. Deney Hayvanlarının Bakımı	91
3.5. VK100 Polimerinin Temini	91
3.6. Çalışma Tasarımı	91
3.6.1. Ön Çalışma	91
3.6.2. Çalışma Grupları.....	91
3.6.3. Anestezi ve Monitörizasyon	92
3.6.4. Ratların İşaretlenmesi ve Randomizasyon	94
3.6.5. Radyolojik Görüntüleme	96
3.6.6. Cerrahi Öncesi Radyolojik Görüntüleme.....	97
3.6.7. Bakteri Süspansiyonu	98
3.6.8. Deneysel Osteomiyelit Modelinin Oluşturulması.....	98
3.6.9. Cerrahi Sonrası Bakım	106
3.6.10. Tedavi Öncesi Radyolojik Görüntüleme.....	107
3.6.11. Tedavi Protokolleri	108
3.6.12. İmplantların Çıkarılması ve V-VK100 Polimerlerinin Enjekte Edilmesi	110
3.6.13. Cerrahi Sonrası Bakım ve Tedavi Süreci.....	113
3.6.14. Tedavi Sonrası Radyolojik Görüntüleme	114
3.6.15. Mikrobiyolojik ve Histopatolojik Örneklerin Alınması	116
3.6.16. Klinik Değerlendirme	120
3.6.17. Radyolojik Değerlendirme.....	120
3.6.18. Mikrobiyolojik Değerlendirme.....	121

3.6.19. Histopatolojik Değerlendirme	123
3.6.20. İstatistiksel Değerlendirme	127
BULGULAR	128
4.1. Klinik Bulgular	128
4.1.1. Diz Ekleminde Effüzyon	128
4.1.2. Apse Oluşumu	129
4.1.3. Osteomiyelit Görünümü	130
4.1.4. Yumuşak Doku Şişliği	132
4.1.5. Fistül Ağızı	133
4.1.6. Toplam Klinik Skor	135
4.2. Radyolojik Bulgular	136
4.2.1. Periosteal Reaksiyon	136
4.2.2. Osteolizis	140
4.2.3. Yumuşak Doku Şişliği	144
4.2.4. Patolojik Kırık	146
4.2.5. Genel Osteomiyelit Görünümü	149
4.2.6. Toplam Radyolojik Skor	153
4.3. Mikrobiyolojik Bulgular	156
4.4. Histopatolojik Bulgular	160
4.4.1. İntraosseöz Akut İnflamasyon	160
4.4.2. İntraosseöz Kronik İnflamasyon	163
4.4.3. Periosteal İnflamasyon	166
4.4.4. Kemik Nekrozu	169
4.4.5. Toplam Patolojik Skor	171
TARTIŞMA	173
SONUÇ VE ÖNERİLER	180
KAYNAKLAR	182

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cfu	: Koloni Oluşturan Birim (Colony Forming Unit)
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CRP	: C-reaktif Protein
EMB	: Eozin Metilen Mavisi (Eosine Methylene Blue)
EP	: Avrupa Farmakopesi (European Pharmacopoeia)
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
G	: Gauge
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HA	: Hidroksiapatit
H&E	: Hematoksilen-Eozin
IV	: İntravenöz
KKA	: Koyun Kanlı Agar
K-teli	: Kirschner teli
mL	: Mililitre
µl	: Mikrolitre
MRS	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus</i> (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus</i>)
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i> (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus Aureus</i>)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PMMA	: Polimetilmetakrilat
SF	: Serum Fizyolojik
USP	: Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (United States Pharmacopoeia)
V-VK100	: Vankomisin İçeren VK100

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1.	Roberts ve arkadaşlarının subakut osteomyelit sınıflandırması.	13
Şekil 2.2.	Kronik osteomyelitte Cierny–Mader evreleme sistemine göre anatomik tip sınıflandırma.....	15
Şekil 2.3.	Akut hematojen osteomyelit patofizyolojisi.....	32
Şekil 2.4.	Özel sıkma aparatına takılmış VK100 polimeri.	86
Şekil 3.1.	Rata intraperitoneal anestezi yapılması.	93
Şekil 3.2.	İşaretlenmiş ratların görünümü.	95
Şekil 3.3.	a) ve b) Cerrahi öncesi çekilen sol kruris AP/L grafi örneği.....	97
Şekil 3.4.	Cerrahi öncesi ratın sol alt ekstremitesinin elektrikli tıraş makinesi ile tıraş edilmesi.	99
Şekil 3.5.	a) Ratın tahta zemin üzerine sırtüstü yatırıldıktan sonra zemine bantlanan ekstremitelerinin görünümü, b) Ratın tıraş edilen sol alt ekstremitesinin %10'luk povidon iyot solüsyonu ile boyanmış görünümü.....	100
Şekil 3.6.	a) ve b) Steril örtüler ile örtülmüş cerrahi alanın görünümü.	100
Şekil 3.7.	a) Diz eklemine uzatılmadan yapılan 1 cm'lik cilt insizyonunun görünümü, b) Cilt ve cilt altının geçilerek tibianın görünmesi...	101
Şekil 3.8.	a) Tibia anterior korteksinin metafizodiyafizer bileşkeden steril yeşil enjektör ucu ile dekortike edilmesi, b) Açılmış 1x2 mm boyutlarındaki korteks penceresinin görünümü.....	102
Şekil 3.9.	Tibia medullasının proksimalden distale doğru 1.6 mm çapa ulaşana kadar steril K-teli ile genişletilmesi.....	102
Şekil 3.10.	MRSA suşunun 0,5 McFarland (10^8 cfu/mL) bulanıklık standardında hazırlanması ile elde edilen bakteri süspansiyonundan 100 µl'nin steril insülin enjektörü ile dekortike medüller kaviteye enjekte edilmesi.	103
Şekil 3.11.	Steril insülin enjektörü ucundan koparılarak hazırlanan 5 mm'lik implantın medüller kaviteye yerleştirilmesi.....	104

Şekil 3.12. Steril bone wax ile kapatılmış korteks penceresi.	104
Şekil 3.13. a) Cilt insizyonunun 3/0 emilmeyen sütür ile kapatılmış ve b) %10'luk povidon iyot solüsyonu ile boyanmış görünümü.	105
Şekil 3.14. İnsizyon alanına antiseptik-dezenfektan sprey sıkılması.	106
Şekil 3.15. a) Ratların günlük yara yeri ve b) haftalık ağırlık kontrolü.	107
Şekil 3.16. a) ve b) Tedavi öncesi çekilen sol kruris AP/L grafi örneği, osteomiyelit modeli oluştururken medulla içine yerleştirilen implantın ve oluşmuş osteomiyelitin radyolojik görünümü.	108
Şekil 3.17. a) Deneysel osteomiyelit modeli oluşturmak için tibia medullasına yerleştirilmiş olan implantın gözlendiği destrükte olmuş tibia anterior korteks görünümü, b) İmplantın çıkarılması.	110
Şekil 3.18. a) Steril 2 cc'lik enjektör içinde hazırlanan V-VK100 polimerinin gri anjioket kanülü yardımı ile medullaya basınçlı bir şekilde enjekte edilmesi, b) Medullanın ve osteomiyelite bağlı destrükte olmuş tibia anterior korteksinin V-VK100 polimeri ile doldurulmuş görünümü.	112
Şekil 3.19. a) Fistül ağzı ve b) apse oluşumu görünümü.	112
Şekil 3.20. Diz ekleminde effüzyon görünümü.	113
Şekil 3.21. İntraperitoneal vankomisin veya SF enjeksiyonu.	114
Şekil 3.22. a) ve b) Tedavi sonrası çekilen sol kruris AP/L grafi örneği, 3'üncü ve 4'üncü gruptaki ratların tibia medullalarına tedavi sürecinde enjekte edilmiş olan V-VK100 polimerinin radyolojik görünümü.	115
Şekil 3.23. Sol kruris boyunca uzanan longitudinal cilt insizyonu.	116
Şekil 3.24. a) Tibianın diz eklemi ile olan bağlantısının kesilmesi, b) Tibianın kemik bütünlüğünün korunarak vücuttan tamamen ayrılmış görünümü.	117
Şekil 3.25. a) ve b) Üzerindeki yumuşak dokuları temizlenen tibianın görünümü.	117

Şekil 3.26. a) 3'üncü ve 4'üncü gruptaki ratların tibia medullalarına tedavi sürecinde enjekte edilmiş olan V-VK100 polimerinin görünümü, b) V-VK100 polimerinin çıkarılması.....	118
Şekil 3.27. a) ve b) Mikrobiyolojik incelemeler için tibiaların osteomiyelit bölgelerindeki anterior kortekslerden steril mini ronjer yardımı ile alınan, standart olarak kesilmiş steril alüminyum folyo üzerindeki kemik örnekleri ve histopatolojik incelemeler için geride bütünlüğü korunarak saklanan tibiaların görünümü.....	119
Şekil 3.28. a) ve b) Mikrobiyolojik incelemeler için içinde steril alüminyum folyo ile sarılı mikrobiyolojik örneklerin olduğu steril idrar kabı ve histopatolojik incelemeler için içinde patolojik örneklerin olduğu, örneği tamamen kaplayacak miktarda %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu ile dolu olan kırmızı kapaklı kan tüpleri.	119
Şekil 3.29. Üreyen koloni sayılarının sayılması.....	122
Şekil 3.30. Hazırlanmış preparatların görünümü.....	125
Şekil 4.1. Son cerrahi sırasında yapılan klinik değerlendirmelerdeki apse oluşumu görünümü örneği.....	129
Şekil 4.2. Son cerrahi sırasında yapılan klinik değerlendirmelerdeki yumuşak doku şişliği görünümü örneği.....	132
Şekil 4.3. Son cerrahi sırasında yapılan klinik değerlendirmelerdeki fistül ağzı görünümü örneği.....	134
Şekil 4.4. a) Cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki osteomiyelite bağlı oluşmuş periosteal reaksiyonun radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki tedaviye bağlı tamamen gerilemiş periosteal reaksiyonun radyolojik görünümü.....	137
Şekil 4.5. a) Cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki osteomiyelite bağlı oluşmuş osteolizisin radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki V-VK100	

- polimerinin ve tedaviye bağı skleroze olmaya başlamış osteolitik alanların radyolojik görünümü..... 140
- Şekil 4.6. a) Cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki osteomiyelite bağı oluşmuş yumuşak doku şişliğinin radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki V-VK100 polimerinin ve tedaviye bağı gerilemiş yumuşak doku şişliğinin radyolojik görünümü. 145
- Şekil 4.7. a) 1'inci gruptaki (SF grubu-Kontrol grubu) ratlarda cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki oluşmuş osteomiyelitin radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki progresif osteomiyelite bağı oluşmuş patolojik kırığın ve yumuşak doku şişliğinin radyolojik görünümü. 147
- Şekil 4.8. a) 1'inci gruptaki (SF grubu-Kontrol grubu) ratlarda cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki oluşmuş osteomiyelitin radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki progresif osteomiyelitin radyolojik görünümü.. 149
- Şekil 4.9. Tüm ratlarda CLSI 2013 ölçütleri temel alınarak yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon antibiyotik duyarlılık testi örneği..... 157
- Şekil 4.10. a) İntramedüller apse oluşumu (oklar ile işaretlenmiş alan). x20 büyütme. b) İntramedüller abse oluşumu (oklar ile işaretlenmiş alan). x40 büyütme. c) İntramedüller apse oluşumu. x100 büyütme. d) Kemik iliği alanlarında apseleşen aktif kronik inflamasyon ile sekestre (nekrotik) kemik lamelleri izlenmektedir (oklar ile işaretlenmiş). x200 büyütme. 161
- Şekil 4.11. Apse merkezinde ölü kemik, apse çevresinde ise reaktif yeni kemik izlenmektedir. x100 büyütme. 161
- Şekil 4.12. Nekrotik kemik lameli çevresinde apseleşen inflamasyon ve dev hücre (ok ile işaretlenmiş) içeren yabancı cisim reaksiyonu izlenmektedir. x200 büyütme. 162

- Şekil 4.13. Medüller kaviteyi dolduran inflame fibröz doku içinde reaktif endosteal yeni kemik üretimi (oklar ile işaretlenmiş alan) görülmektedir. x40 büyütme..... 163
- Şekil 4.14. Kemik iliği alanlarını ortadan kaldıran, nekrotik kemik lamelleri içeren fibröz bağ dokusu (oklar ile işaretlenmiş alan) görülmektedir. x40 büyütme..... 164
- Şekil 4.15. Şiddetli osteomyelit izlenen kemik iliğinde plazma hücreleri (kırmızı oklar ile işaretlenmiş) ve eozinofil lökositlerden (mavi oklar ile işaretlenmiş) zengin inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir. a) x200 büyütme. b) x400 büyütme..... 164
- Şekil 4.16. Kronik osteomyelitte belirgin periosteal reaksiyon ve yeni kemik üretimi görülmektedir (oklar ile işaretlenmiş alan). x20 büyütme. 166
- Şekil 4.17. Büyük büyütmede sekestre korteks (ince oklar ile işaretlenmiş alan) ve korteksi dışarıdan kuşatan periosteal reaktif yeni kemik (involukrum) (ok başları ile işaretlenmiş alan) izlenmektedir. x40 büyütme..... 167
- Şekil 4.18. Reaktif kemik üretimi alanlarında kemik lamelleri çevresinde epitel dizisini andıran aktive osteoblastlar (ok başları ile gösterilen osteoblastik rim) ve osteoblastların üretmekte olduğu henüz mineralize olmamış soluk pembe boyanan osteoid (ince oklar ile gösterilen) izlenmektedir. x200 büyütme..... 167
- Şekil 4.19. Kronik osteomyelitte tümü ile nekrotik görünümdeki orijinal kortikal kemik (sekestrum) (ince oklar ile işaretlenmiş) görülmektedir. Sekestre eski korteksin dışında abartılı periosteal reaktif kemik yapımı ile şekillenmiş ve korteksi dışarıdan çepeçevre kuşatan yeni kemik (involukrum) (büyük ok başları ile işaretlenmiş) dikkati çekmektedir. x20 büyütme..... 169
- Şekil 4.20. İnflame bağ dokusu içinde nekrotik kemik lamelleri (oklar ile işaretlenmiş alan) izlenmektedir. x100 büyütme. 170

TABLolar

Sayfa

Tablo 2.1. Osteomiyelit etkenlerinin görölme sıklıkları.....	19
Tablo 2.2. VK100 polimerinin ısı aralıklarındaki jelleşme ve katılaşma süreleri.....	87
Tablo 3.1. Çalışma gruplarında grup başına düşen rat sayısı.	92
Tablo 3.2. Çalışma sürecinde kullanılan anestezi ajanlar ve dozları.....	94
Tablo 3.3. Tedavi sürecinde kullanılan farmakolojik ajanlar.....	109
Tablo 4.1. Gruplar arasında klinik effüzyon skorlarının karşılaştırılması...	128
Tablo 4.2. Gruplar arasında klinik apse oluşumu skorlarının karşılaştırılması.	130
Tablo 4.3. Gruplar arasında klinik osteomiyelit görünümü skorlarının karşılaştırılması.....	131
Tablo 4.4. Gruplar arasında klinik yumuşak doku şişliği skorlarının karşılaştırılması.....	133
Tablo 4.5. Gruplar arasında klinik fistül ağzı skorlarının karşılaştırılması.	134
Tablo 4.6. Gruplar arasında toplam klinik skorlarının karşılaştırılması.....	136
Tablo 4.7. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik periosteal reaksiyon skorlarının karşılaştırılması.....	139
Tablo 4.8. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik osteolizis skorlarının karşılaştırılması.....	143
Tablo 4.9. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik yumuşak doku şişliği skorlarının karşılaştırılması.....	146
Tablo 4.10. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik patolojik kırık skorlarının karşılaştırılması.....	148
Tablo 4.11. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik genel osteomiyelit görünümü skorlarının karşılaştırılması.....	152
Tablo 4.12. Gruplar arasında tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarının karşılaştırılması.....	154

Tablo 4.13. Grupların ayrı ayrı tedavi öncesi ile tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarının karşılaştırılması.	156
Tablo 4.14. Ratların gram başına koloni oluşturan birim (cfu/g) sayıları.	158
Tablo 4.15. Gruplar arasında gram başına koloni oluşturan birim (cfu/g) sayılarının karşılaştırılması.	159
Tablo 4.16. Gruplar arasında patolojik intraosseöz akut inflamasyon skorlarının karşılaştırılması.	162
Tablo 4.17. Gruplar arasında patolojik intraosseöz kronik inflamasyon skorlarının karşılaştırılması.	165
Tablo 4.18. Gruplar arasında patolojik periosteal inflamasyon skorlarının karşılaştırılması.	168
Tablo 4.19. Gruplar arasında patolojik kemik nekrozu skorlarının karşılaştırılması.	171
Tablo 4.20. Gruplar arasında toplam patolojik skorlarının karşılaştırılması.	172

GİRİŞ

Ülkemizde trafik kazası, yüksekten düşme, ateşli silah ve mayın yaralanması gibi yüksek enerjili travmaya bağlı oluşan açık kırık olguları sık görülmektedir. Gelişmiş fiksasyon ve yumuşak doku onarım tekniklerine rağmen, ateşli silah yaralanmalarına bağlı meydana gelen ileri derece doku kaybı ile birlikte olan açık kırık vakalarının tedavisi, ortopedi ve travmatoloji uzmanları için çözümü güç sorunlardır. Özellikle ateşli silah ve mayın yaralanmaları çoklu bakteri içeren karmaşık kemik enfeksiyonlarına neden olmaktadır (1-7).

Osteomyelit, kemik ve kemik iliğinde çeşitli mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Osteomyelit ilk olarak MÖ 2000 yıllarında yaşamış eski Mısır dönemindeki mumyalarda saptanmış ve Hipokrat tarafından da tanımlanmıştır (1-4).

Kronik osteomyelit, %50'si metisiline dirençli *Staphylococcus*'larla (Methicillin Resistant *Staphylococcus*) (MRS) gelişen ve ülkemizde olduğu kadar gelişmiş ülkelerde de sık karşılaşılan kemik dokusunun enfeksiyonudur (1-4). Kronik osteomyelit tedavisi zor bir hastalıktır. Kronik osteomyelite bağlı hastanede kalış ortalaması 23,9 gün ve hasta başına tedavi maliyeti Amerika Birleşik Devletlerinde 35.000 USD olarak bildirilmiştir (8). 1940'larda penisilinin klinik kullanım amacıyla üretilmesinden sonra osteomyelit tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Penisilin devrimi ile osteomyelit, yüksek mortaliteli bir hastalık olmaktan çok yüksek morbiditeli bir hastalık olmaya başlamıştır (9).

Bireyin biyolojik ve genetik özellikleri, sosyo-ekonomik ve çevresel koşullar osteomyelit başlangıcında etkin olmakla beraber osteomyelit etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde etiyolojik olarak travmatik nedenler ve cerrahi girişimler, hematogen yayılıma göre daha sık karşımıza çıkmaktadır (10, 11).

Ortopedik bir implantın operasyon sonrası enfeksiyonu çok yıkıcı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Kronik osteomyelitin tedavisi, bakterilerin ölü doku veya vücut içi yabancı cisim üzerinde kendilerini koruyacak bir biyofilm katmanı (4, 12, 13) oluşturmaları nedeniyle güçtür. İmplant yüzeyinde oluşan biyofilm tabakası bakterinin, antibiyotiklere ve hastanın immün sistemine karşı direncini kuvvetlendirir. Biyofilm katmanının altında korunan, çoğalan ve çeşitlenen bakterileri damar yoluyla veya ağızdan verilen antibiyotiklerle yok etmek neredeyse olanaksızdır. Damar yoluyla veya ağızdan verilen antibiyotikler kronik osteomyelit tedavisini sağlayacak yüksek doza ulaşamamaktadır. Uzun süreli sistemik antibiyotik tedavisine bağlı oluşan yan etkilerin yanı sıra bu ilaçlara karşı bağışıklık da gelişmektedir. Ayrıca enfekte kemik dokusundaki kanlanmanın azalması ve sklerotik alandaki beslenmenin bozulması nedeni ile ilaç tedavilerinin etkinliği kısıtlıdır. Bu nedenlerle implantın çıkarımı olmadan bu tür implant ilişkili kronik osteomyelit enfeksiyonlarının bilinen yöntemlerle tedavisi masraflı, geç ve güç olmaktadır (4, 14, 15).

Elektif cerrahiler sonrası gelişen enfeksiyon oranları düşüktür. Ancak cerrahi sahada biyomateryal varlığı, konak dokusunu hem erken hem de geç dönemde enfeksiyona duyarlı hale getirmektedir (16). Tüm profilaksi yöntemlerinin kullanılmasına rağmen protez cerrahilerinden sonraki enfeksiyon oranları %1-2'dir (17). İmplant ilişkili enfeksiyonlarda bakterinin implanta yapıştığı ve kendisini koruyan bir glikokaliks yapısı oluşturduğu bilinmektedir. Bakteriyel biyofilm tabakası direnç gelişimindeki en önemli faktördür (16). Gram pozitif salgı oluşturan bakteriler, özellikle *Staphylococcus aureus* implant ilişkili enfeksiyonların %71-84'ünde etken patojendir (18).

Ortopedik enfeksiyonlardaki en sık organizmalardan birisi MRS'dir ve bu organizmaların tedavisinde kullanılabilecek ajanlar sınırlıdır (19). Bu mikroorganizmaların kinolon, klindamisin, ko-trimaksazol ve rifampisin gibi ilaçlara duyarlılığı değişkendir. Ayrıca parenteral yolla uygulanan glikopeptid grubu ilaçlara da duyarlılığı sınırlıdır. Ciddi MRS enfeksiyonlarının

tedavisinde glikopeptidler altın standart olarak görülmektedir. Son 15-20 senelik dönemde yapılan çalışmalarda stafilokokların glikopeptidlere direnci tanımlanmıştır (20). Son zamanlarda hastane kaynaklı enfeksiyon olgularında artış görülmektedir. Gram negatif basiller ve anaeroplara da osteomyelite etken olabilmektedirler. Osteomyelitin kesin tanısı kemik biyopsisi ile konmaktadır. Alınan örnekler hem mikrobiyolojik hem de histopatolojik açıdan incelenmelidir.

Tedavi süresinin uzun olması, tedavi sürecindeki çok sayıda pansuman, tedavi başarı oranının düşük olması ve uzun süreli ilaç uygulamaları gibi problemler nedeni ile osteomyelit tedavi sürecindeki hastaların yaşam konforu bozulmakta ve ruh halleri olumsuz etkilenmektedir. Sayılan problemler nedeni ile bilim adamları sürekli yeni tedavi arayışındadırlar. Bu arayışlara bağlı olarak gelişen medikal teknoloji, üretilen son kuşak ilaçlar, cerrahi girişimler ve basınçlı oksijen tedavileri gibi yeni uygulamalara rağmen başarı oranları %100'e ulaşamamıştır.

Kronik osteomyelit tedavisinde cerrahi ve medikal yaklaşımlar bulunmakta olup çoğu zaman iki yöntem birlikte kullanılmaktadır. Kronik osteomyelitin günümüzdeki geleneksel tedavisi; implantın çıkarılması, enfekte, ölü yumuşak dokunun ve kemiğin radikal debridmanı, antiseptik solüsyonlar ile irrigasyon, enfeksiyon bölgesinin yeniden kanlandırılması, ölü boşlukların giderilmesi ve kemik ve yumuşak dokuların rekonstrüksiyonu gibi cerrahi yaklaşımlar ile etken spesifik antibiyoterapiyi içermektedir. Tedavide kullanılan antibiyotik hastaya sistemik ya da lokal uygulanabilir. Sistemik uygulamaların sistemik ilaç toksisiteleri ve yüksek maliyet gibi dezavantajları vardır. Tedavideki en önemli amaç; antibiyotiğin bu bölgeye ulaşmasının sağlanmasıdır. Bu girişimlere rağmen çoğu zaman enfeksiyon bölgesinde kanlanmanın yeterince sağlanamaması ve lokal antibiyotik yoğunluğunun yeterince yükseğe ulaşamaması nedeniyle nüks görülmektedir. Bundan dolayı lokal uygulamalar ön plana geçmektedir. Tedavisi zor olan bu konudaki çalışma ve araştırmalar tüm dünyada devam etmektedir. Son yirmi

yıl içerisinde osteomyelit tedavisinde kullanılan antibiyotiklerde yeni kuşakların üretilmesi ile olumlu gelişmeler olmuştur (21-30).

Kronik osteomyelitin tedavisinde cerrahinin yanısıra antibiyotikler kullanılmaktadır. Vankomisin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*) (MRSA) nedeniyle gelişen kronik osteomyelitin tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin başında gelir ve etkisini hücre duvarı biyosentezini engelleyerek gösterir. Antibiyotik sistemik olarak verildiğinde tedavi 4 ile 6 hafta sürmektedir. Uzun süre ve yüksek dozda vankomisin uygulanması nedeniyle kronik osteomyelitli hastalarda antibiyotiğe bağlı olumsuz yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir. Sistemik yüksek dozda antibiyotik uygulanmasına karşın kanlanmanın bozuk olduğu enfekte kemikte vankomisin yoğunluğunun düşük kaldığını gösteren çalışmalar vardır (31-35).

Kronik osteomyelit tedavisinde enfeksiyon bölgesinde yüksek dozda antibiyotik yoğunluğunu uzun süre sağlayacak, ancak sistemik yan etki oluşturmayacak lokal antibiyotik salım sistemleri geliştirilmesi üzerinde araştırmalar yürütülmektedir, fakat ideal taşıyıcı sistem halen bulunamamıştır (35-37). Polimetilmetakrilat (PMMA) lokal antibiyotik salım sistemlerinde taşıyıcı malzeme olarak 1970'den beri kullanılmaktadır. Kendiliğinden çözünmeyen bir polimer olması nedeniyle PMMA'nın ikinci bir cerrahi ile uygulandığı kemik bölgesinden uzaklaştırılması gerekmektedir (26, 27, 31-38). Ayrıca PMMA, polimerizasyon sürecinde yüksek ısı yayması nedeni ile beraberinde kullanılan ısıya duyarlı antibiyotiğin etkisini azaltabilmektedir (39). Bu nedenle çok sınırlı sayıda antibiyotik PMMA ile birlikte kronik osteomyelitin tedavisinde kullanılabilmektedir. PMMA'dan antibiyotiğin salımı yüzeyinde oluşan kontrolsüz mikrokırıklarla olmaktadır. Bu durumda antibiyotiğin %90-95'i PMMA'nın derinlerinde kullanılmadan kalmakta ve salınan doz miktarı yeterince iyi kontrol edilememektedir. PMMA'nın belirtilen bu dezavantajlarını giderebilmek için taşıyıcı malzeme olarak lokal salım sistemlerinde farklı polimerlerin kullanılmasına yoğunlaşılmıştır. Kemiyin

yapısal özelliklerini örnekleyen, biyouyumlu, biyoçözünür ve kontrollü antibiyotik salabilen farklı malzemelerin üzerinde araştırmalar sürmektedir.

Geniş kaynak taramasının sonucunda, günümüzde klinikte kronik osteomyelitin tedavisinde kullanılan sınırlı sayıda biyomalzemenin bulunduğu, *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların çoğunluğunun farklı biyouyumlu polimerlere (17, 18, 26, 27, 31, 33, 36, 38, 39) odaklandığı ve antibiyotik olarak MRSA'ya bağlı enfeksiyonu önlemek üzere vankomisin ön plana çıktığı görülmektedir (17, 31, 33, 39). Ancak günümüzde klinikte kullanım alanı bulan tek polimer PMMA'dır ve yukarıda belirtildiği gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır. Verilerin ışığı altında kronik osteomyelitin tedavisinde yüksek ısı gibi dokuya ve beraberinde kullanılan antibiyotiğe karşı olumsuz yan etkileri olmayan yeni polimerlerin kullanımının uygun olacağına karar verildi.

1.1. Amaç

Bu çalışmada ilaç salım sistemi olarak VK100 (Bonwrx®, Arizona, ABD) polimeri ve antibiyotik olarak vankomisin tercih edildi. Çalışmanın amacı deneysel rat modelinde, vankomisin içeren VK100 (V-VK100) polimerinin implant ilişkili kronik osteomyelit tedavisindeki etkinliğinin araştırılmasıdır. Çalışmanın orijinal yönü klinikte kullanım izni bulunan VK100 polimerini kullanarak lokal bir antibiyotik salım sistemi üretmektir. Literatürde VK100 polimerinin lokal ilaç salım sistemi olarak kullanılması ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Ürünün günümüze kadar geliştirilmiş sistemlerden farklı olarak kontrollü vankomisin salımını sağlayacağı ve sertleşmesi sırasında PMMA gibi yüksek ısı oluşturmadığından dolayı dokuya ve beraberinde kullanılan antibiyotiğe karşı olumsuz yan etkilerinin olmayacağı öngörülmektedir. Ürün kronik osteomyelitte etkinlik gösterebilirse, önemli bir sağlık sorununa kalıcı bir çözüm getirilebileceği gibi hastalığa ve tedavisine bağlı iş gücü ve ekonomik kaybın azaltılması sağlanabilmektedir. Ayrıca vankomisin için elde edilecek bilgi birikiminin daha sonra başka antibiyotik veya biyoaktif proteinlerin de VK100 polimeri ile taşınmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

Osteomiyelit, enfeksiyona neden olan bir mikroorganizmanın yol açtığı kemik ve kemik iliğinin inflamatuvar bir hastalığıdır (29, 40-42). Kelimenin köklerine bakacak olursak osteon kemiği oluşturan en küçük birim, myelo kemik iliği anlamındadır ve itis inflamasyon takısıdır. Osteomiyelit kemik ve kemik iliğinin iltihabıdır (28).

Osteomiyelit terimi ile birlikte en çok, enfeksiyonun başlangıç ve semptomların süresine göre akut ya da kronik; enfeksiyona neden olan etkenin bulaş şekline göre hematogen ya da eksojen; immün sistemin verdiği cevaba göre piyogenik ya da granüloamatöz terimleri kullanılmaktadır (42).

Bilinmesi gereken diğer iki ek terim ise; sekestrum ve involukrumdur. Sekestrum, kemiğin içindeki enfeksiyonun merkezinde yer alan nekrotik kemik dokusudur. Başlangıçta sağlam olan kemik dokusunun bakteriyel toksinler, enzimler ve intraosseöz basıncın artması sonucu enfeksiyonun akut evresinde devitalize olması sonucu sekestrum oluşmaktadır. Sekestrum genelde kortikal kemik dokusu içerir ve püy ya da enfekte granülasyon dokusu ile çevrilidir. İnvolukrum ise, Latince sarmak anlamındaki volvere sözcüğünden türemiştir. İnvolukrum, yeni oluşmuş reaktif kemikten meydana gelir ve hastalıklı kemik ile sağlıklı doku arasında yer almaktadır (42-44).

Enfeksiyon kemiğin tek bir bölgesine sınırlı olabileceği gibi; medulla, korteks, periost ve hatta etraftaki yumuşak dokulara kadar yayılabilmektedir. 1900'lerin başında osteomiyelitli hastaların yaklaşık %20'sinin öldüğü, yaşayanlarda da önemli sorunların olduğu bilinmektedir (45). Günümüzde antibiyotiklerin kullanımı ve agresif cerrahi gibi modern metotların kullanılması ile osteomiyelitin mortalitesi ve morbiditesi önemli ölçüde azalmıştır, ancak osteomiyelitin efektif tedavisi hala çok zordur. Osteomiyelitte erken tanıyla birlikte uygun cerrahi ve etkene spesifik antimikrobiyal tedavi başarılı bir tedavinin anahtarını oluşturmaktadır (46).

Kemik ve eklem enfeksiyonlarındaki tedavinin başarısı, anatomik ve patofizyolojik bazı özellikler nedeniyle, vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonların tedavisinde elde edilen başarılarla kıyasla düşüktür. Genellikle osteomyelitli hastalar defalarca ameliyat edilmesine ve uzun süre değişik antibiyotik tedavileri almalarına rağmen enfeksiyonu hala devam eden olgulardır. Bu nedenle osteomyelitli hastalar hem fiziksel olarak kısıtlanmış hem de ruhsal olarak olumsuz etkilenmiş bireylerdir.

2.2. Tarihsel Gelişim

Osteomyelit insanlık tarihinin başlangıcından beri görülen bir hastalıktır. Posttravmatik osteomyelitin izleri prehistorik insan ve hayvan fosil kalıntılarında bulunmuştur. 4000 yıl önce yaşamış eski Mısırlılara ait mumyalarda kronik osteomyelit lezyonları saptanmıştır. MÖ 370-460 yılları arasında Hipokrat tarafından kırılan kemiğin enfeksiyonu fark edilmiştir. Akut hematojen osteomyelit tanımı 1773 yılında Bromfeild tarafından “medulladaki apse” tanımı ile yapılmıştır. Osteomyelit ile ilgili ilk yazılı belgeler MÖ 2500 yıllarında Hintli cerrahlar Charak ve Sushruta'ya aittir ve Sanskritçe'dir (47-51).

Geçmişten günümüze kadar kronik osteomyelit tedavisinde çeşitli yöntemler uygulanmıştır. MÖ 1500-1800 yılları arasında tedavide yanan odun kullanılmış, antibiyotikli kan pıhtıları ve iyon tanecikleriyle kaviterler doldurulmuştur. Çinliler ve Romalılar ise kaviterleri yakarak ve dağlayarak osteomyeliti tedavi etmeye çalışmışlardır. 14 ve 15'inci yüzyıllarda Avrupa'da yaşanan büyük savaşlara bağlı ateşli silah yaralanmalarının ve kemik enfeksiyonlarının görülme sıklığı artmıştır. 18'inci yüzyıla kadar yara antisepsisi amacıyla çeşitli kurtçuklar kullanılmıştır. Amerika'da Connors, Avrupa'da Baer ve Eastman bu yöntemi kullanmışlardır. Baer'in 1928'lere kadar bu yöntemle başarılı sonuçlar elde ettiğini bildiren makaleleri yayınlanmıştır. Ancak bu yöntemin estetik ve psikolojik hasar meydana getirdiği, bakterilerin bulaşmasına neden olduğu ve diğer cerrahi yöntemlere göre üstünlüğünün olmadığı anlaşıldığı için yöntem terk edilmiştir. 17 ve 18'inci yüzyıllarda önemli anatomik çalışmalar yapılmıştır. 1771'de Pervical

Pott osteomyelitli bir lezyondan ilk sekestrektomiği yapmış ve tanımlamıştır. Ayrıca sekestrum oluşumunun nedeni olarak periosttan sıyrılan kemik dokunun avasküler hale gelmesini ileri sürmüştür (48-51).

1867'de Cohnheim inflamasyonlu dokudaki mikroskopik değişimleri tanımlamış ve Celcus'un tanımladığı iltihabın dört ana belirteci olan kızarıklık (rubor), şişlik (tumor), sıcaklık (kalor) ve ağrıyı (dolor) kabul etmiştir. 1828'de Carige hematogen osteomyeliti ayrı bir klinik antite olarak tanımlamıştır. Yale Üniversitesin'deki ilk cerrahi profesör olan Smith, 1831 yılında hastaların çoğunun uzun süre yataklı tedavi almasına rağmen ataklar geçirdiğini ve bazılarının fatal seyrettiğini tespit etmiş ve kemiğin ölümünü belirtmek için hastalığı "nekroz" olarak tanımlamıştır. İlk defa osteomyelit tanımı Nelaton tarafından 1844'te yapılmıştır ve bu tanımı ile Nelaton 1884'te ödüle layık görülmüştür. 1874'e kadar osteomyelitte istirahat tedavisi uygulanmakta ve sekestrumun kendiliğinden atılması beklenmekteydi. 1874'te Sir W. Howes sekestrektomiği ve yaranın granülasyon dokusu ile iyileşmeye bırakılmasını önermiştir. 1'inci Dünya Savaşı sırasında sekestrektomi ve açık yara bakımında gelişmeler olmuş ve Carrel ve Dakin yara antisepsisinde kullanılmak üzere Dakin solüsyonunu geliştirmişlerdir. 1893'te Garre, sklerozan osteomyelit tipini tanımlamıştır (49-55).

1881'de Ogston (1844-1929) apselerden elde ettiği steril örneklerde grup halinde olan ve zincirler oluşturan 2 farklı mikroorganizma tanımlamış ve bunlardan üzüm salkımlarına benzettiği, grup halindeki organizmaları stafilokok, zincir şeklinde olanları ise streptokok olarak isimlendirmiştir (51, 56). 1927'de Winnett Orr (1877-1956) geniş drenajın ve istirahatın temel ilkelerini ortaya atmıştır. 1930'larda sülfonamidlerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte Orr tekniğinin kullanılması osteomyelit tedavisinde bir aşama olmuştur. 1940'larda 2'nci Dünya Savaşı ile birlikte enfeksiyon tedavisine yönelik yeni çalışmalar yapılmış ve 1940 yılında Chain ve diğerleri tarafından penisilinin keşfi ile yeni ufuklar açılmıştır. Penisilinin bulunmasından önce osteomyelit tedavisinin Amerikalı cerrah Winnett Orr'un geliştirdiği yöntemler ile yapıldığı ve bu yöntemlerin, radikal ve konservatif

yöntemlerin bir kombinasyonundan oluştuğu bildirilmiştir (51, 57, 58). Bu yöntemde ilk defa enfekte kemiğin tamamının cerrahi ile temizlenmesi önerilmiştir. Bu yöntemin hastalığın herhangi bir evresinde yapılabileceği ve akut veya kronik evreler arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ölü kemiğin çıkartılmasından sonra yara açık bırakılmakta ve vazelinli gaz ile örtülerek ekstremitte nötral pozisyonda immobilize edilmiştir. 1938'de Michtell osteomiyelitte sulfonamidlerin kullanımını, 1941'de Trueta ise penisilinin kullanımını bildirmiştir. Çeşitli antibiyotiklerin keşfi, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve osteomiyelit patogenezinin daha iyi anlaşılması ile osteomiyelitte mortalite oranları %20'lerden %3,5'lere inmiştir (48-59).

1948 yılında Glaskow Royal Çocuk Hastanesi'nden osteomiyelitle ilgili ilk yayın çıkmış ve bu yayında penisilinin osteomiyelit tedavisindeki önemli etkisinden bahsedilmiştir (51, 60). Wilkinson 1950'li yılların başlarında akut hematojen osteomiyelitin ölümcül veya sakat bırakıcı bir hastalık olmadığını, erken tanı ve uygun penisilin tedavisi ile mortalite riskinin sıfıra inebileceğini belirtmiştir (51, 61).

1959 yılında Trueta kemiğin 3 farklı şekilde kanlanması tarifleyerek hastalıkla ilgili bilinenlere çok önemli bir katkı yapmıştır (51, 62). 1962 yılında Gilmour 328 vakalık bir seriyi incelemiştir. 1944-1950 yılları arasındaki 27 hastalı grupta penisilinin mükemmel sonuç verdiğini, 1950'den sonra ise penisilin dirençli stafilokokların görülmesiyle beraber hastalığın frekans, ciddiyet ve yaş insidansı açısından yeni bir karakter kazandığını belirtmiştir (51, 63). Antibiyotikli irrigasyon ve drenaj yöntemi kullanılarak lokal kronik osteomiyelit tedavisinin 1962'de Willenegger tarafından uygulandığı bildirilmiştir (64). Harris ve Kirkaldy-Willis 1965 yılında primer subakut piyojenik osteomiyelit tanımını yapmışlardır ve tanıdan önce haftalar veya aylar süren hikâye varlığını, tipik olarak çok az sistemik reaksiyon ve minimal fiziki bulguların mevcut olmasını temel klinik karakterler olarak bildirmişlerdir (51, 65).

19'ncu yüzyılın sonlarında alçı ilk kez kemikteki kistik lezyonların doldurulmasında kullanılmaya başlanmış ve sonrasında rivanol ile penisilin

eklenmiştir. Böylece antibiyotiklerin taşıyıcılar aracılığı ile lokal olarak uygulanması fikrinin temeli oluşmuştur. İlk olarak alçıya eklenen antibiyotik gentamisinidir. Zaman içerisinde çok çeşitli antibiyotikler geliştirilerek kronik osteomyelitin lokal tedavisinde kullanılmıştır (66, 67). 1969'da implantların ortopedik enfeksiyon riskini arttırdığının anlaşılması üzerine, 1970'li yıllarda Buchholz ve Engelbrecht tarafından enfekte total kalça protezlerinin revizyonu sırasında antibiyotikli kemik çimentosu kullanılmaya başlanmıştır. 1974 yılında Klemm tarafından Almanya'nın Darmsadt kentinde gentamisin emdirilmiş boncuk ve zincirler geliştirilmiştir (30, 35, 38, 68).

Tarihsel gelişim içinde osteomyelitin de tüberküloz gibi önüne geçilmiş ancak etiolojisinde birbirinden farklı birçok mikroorganizmanın rol oynayabilmesi nedeni ile tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmasa da, sekestrasyonların, sinus oluşumunun ve erken alevlenmelerin eskiye göre çok nadir olduğu görülmüştür. Bunlara bağlı olarak 1983 yılında Nade tarafından "akut osteomyelit tedavi edilebilir bir hastalıktır" açıklaması yapılmıştır (69). Antibiyotiklerin yardımı ile kronik osteomyelit tedavi edilebilir bir boyuta gelmiştir, ancak etkilenen kemiğin vasküler beslenmesini sağlamak ve uygulanan antibiyotiğin bölgeye ulaşması için bölgedeki skar dokusunun uzaklaştırılması amacıyla cerrahi gerekmektedir. Eksizyon sonrası oluşan ölü boşluk iyi kanlanan ve yaşayan bir doku ile doldurulmalıdır.

İnternal fiksasyonla tedavi edilmiş uzun kemiklerin enfeksiyonunda debridman, intramedüller oyma ve çift lümenli tüpün medüller kaviteye yerleştirilmesini içeren Lautenbach prosedürü önerilmiştir. Bu prosedürde içerideki tüp antibiyotiğin yıkama sıvısıyla bölgeye ulaşmasını sağlarken, dışarıdaki tüp vakum sistemine bağlanarak içerideki sıvıyı drene etmekteydi ve drenaj sıvısından ardışık 3 kültürde üreme olmaması ve kavitenin dolmasıyla beraber tedavi sonlandırılmaktaydı (51, 70).

1900'lü yılların başlarında osteomyelitin mortalite oranı %20 civarında ve morbiditesi ise daha yüksek oranda ve ağırdı. Geçen son otuz yıl içinde hastalığın patogenezi ortaya çıkarılmış ve hastalığın tekrarlanmasına yol

açan birçok faktör tespit edilmiştir. Farmakolojik gelişmelerin yanında; kas flepleri, ilizarov ve antibiyotik yüklü boncuklar gibi cerrahi teknikler osteomyelitin morbiditesini ve mortalitesini azaltmıştır (4, 27, 28, 49). Özet olarak akut hematogen osteomyelit gelişmiş ülkelerde hızlı ve çok başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Yaşam kalitesi, hijyen ve beslenme kalitesindeki artış ile beraber akut hematogen osteomyelit insidansı azalmıştır. Buna karşın gelişmekte olan ülkelerde halen hastalık ciddiyetini korumaktadır. Kronik osteomyelitin tedavisinde kesinleşmiş bazı temeller bulunmasına rağmen çoğu zaman komplikasyonlarla ve zorluklarla karşılaşmaktadır. Sonuç olarak osteomyelit günümüzde halen tedavisi oldukça zor bir konu olarak karşımızda durmaktadır.

2.3. Osteomyelit Sınıflamaları

Osteomyelit sınıflamaları; hastalığın süresine, enfeksiyonun oluş mekanizmasına, konakçının enfeksiyona cevabına, enfeksiyonun tuttuğu yere ve konakçı özelliklerine göre yapılmaktadır (42, 59, 68, 71-77).

2.3.1. Hastalığın Süresine Göre Sınıflama

I. Akut Osteomyelit: Sistemik hastalık var, kemik değişikliği yok, hikaye 10 günden az.

II. Subakut Osteomyelit: Sistemik hastalık hafif, kemik değişikliği var, hikaye 10 günden fazla ve daha önce atak mevcut değil.

III. Kronik Osteomyelit: Sistemik hastalık var veya yok, kemik değişikliği var, hikaye eski, önceden enfeksiyon atağı veya atakları mevcut.

a. Aktif kronik osteomyelit

b. İnaktif kronik osteomyelit

Akut Osteomyelit: Akut osteomyelit terimi genellikle akut inflamasyon bulgularının bulunduğu, periostitin mevcut olduğu ve radyolojik olarak radyolüsen görünümünün belirttiği ilk 6 hafta için kullanılır (48). Akut osteomyelitte klinik bulgular; hastalığın şiddetine, yerleşim yerine, enfeksiyonun yayılmasına, hadisenin süresine, hastanın yaşına ve direncine göre değişiklik gösterir (10, 49, 54, 59-63, 69, 78).

Subakut Osteomiyelit: Mikroorganizmanın virölansı düşük ise ve vücut direnci ile arasında bir denge söz konusu ise; inflamasyonun yerleşmesi ve semptom vermesi yönünden sınırlı seviyede kalır. Subakut osteomiyelitin birçok değişik formu mevcuttur (55, 65). Subakut osteomiyelit 1973 yılında Gledhill tarafından sınıflandırılmıştır (73). 1982 yılında Roberts ve arkadaşları Gledhill'in tanımladığı sınıflandırmayı morfolojik, yerleşim ve tümör benzeri bulgularına göre modifiye etmişlerdir (Şekil 2.1) (42, 74, 75).

Subakut Osteomiyelitte Gledhill Sınıflandırması:

Tip I. Etrafı reaktif yeni kemik oluşumu (skleroz) ile çevrili soliter lokalize radyolusent lezyon (Brodie apsesi).

Tip II. Kortikal erozyon gösteren metafizer radyolusent lezyon

Tip III. Soğan zarı görünümü bulunmayan diyafizer kortikal hiperosteoze

Tip IV. Soğan zarı görünümünün eşlik ettiği diyafizer lezyonlar

Roberts ve Arkadaşlarının Subakut Osteomiyelit Sınıflandırması:

Roberts ve arkadaşları subakut osteomiyelitte Gledhill'in tanımladığı sınıflandırmayı şu şekilde modifiye etmişlerdir (42, 74, 75) (Şekil 2.1):

Tip I. Metafizer yerleşim

Tip Ia. Zimba deliği görünümlü merkezi metafizer lezyon

Tip Ib. Kortikal erozyon gösteren ekzantrik metafizer lezyon

Tip II. Diyafizer yerleşim

Tip IIa. Lokalize diyafizer kortikal lezyon ve periosteal reaksiyon

Tip IIb. Belirgin kortikal erozyon göstermeyen ancak periosteal yeni kemik gelişimi gösteren diyafizer lezyon, medüller apse

Tip III. Epifizer yerleşim

Tip IIIa. Primer subakut epifizer osteomiyelit

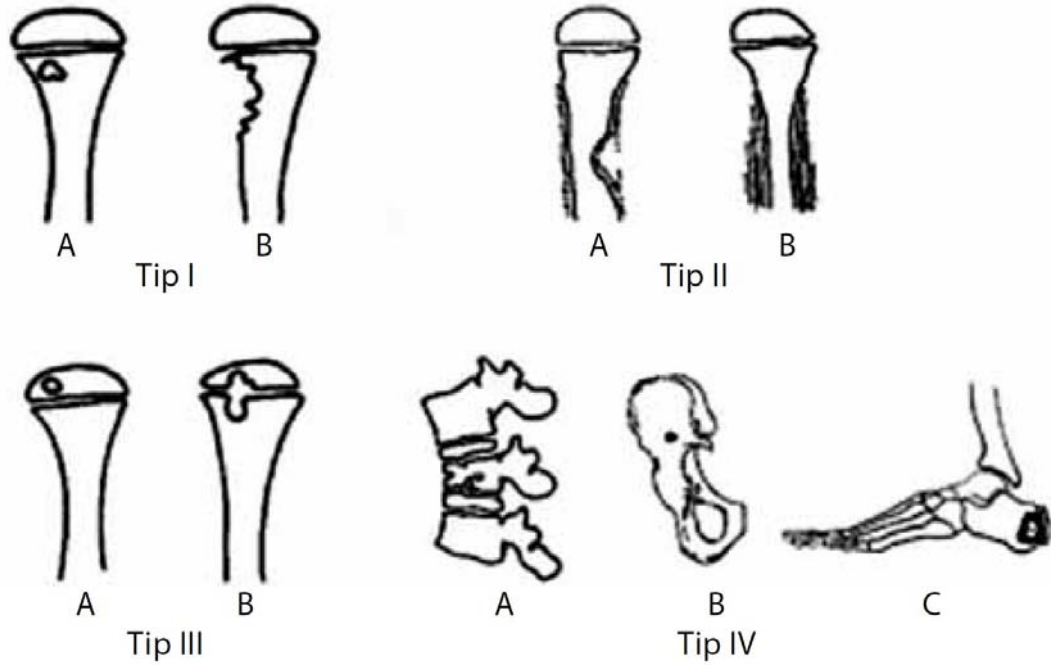
Tip IIIb. Fizisi geçen lezyon, epifiz ve metafizin birlikte tutulumu

Tip IV. Metafizer yerleşime benzer

Tip IVa. Vertebra tutulumu

Tip IVb. Pelviste düz kemik tutulumu

Tip IVc. Tarsal kemik gibi küçük kemiklerin tutulumu



Şekil 2.1. Roberts ve arkadaşlarının subakut osteomyelit sınıflandırması.

Kronik Osteomyelit: Kronik osteomyelit akut enfeksiyonun sekeli olarak ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonun devam etmesine bağlı olarak, kronik iltihap hücrelerinin osteomyelit odağına gelmesi, osteoklastik aktivasyon, fibroblastik proliferasyon ve yeni kemik oluşumunu içeren onarım reaksiyonun başladığı bilinmektedir. Geniş periost parçalarının kemikten ayrılması sonucunda irili ufaklı nekrotik kemik fragmanları oluşabilmektedir. Sekestrum yani nekrotik kemik kalıntıları osteoklastlar tarafından rezorbe edilebilmektedir. Bu koşullar altında reaktif osteoblastik aktivite yeni kemik üreterek inflamasyon alanını örten involukrumu oluşturur. Etken mikroorganizmalar orijinal enfeksiyondan sonra yıllarca sekestrum içerisinde canlılıklarını sürdürebilirler (42, 76). Kronik osteomyelitin sınıflandırılmasında günümüzde en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma Cierny ve Mader tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma Cierny-Mader evreleme sistemi olarak isimlendirilmektedir. Bu evreleme sistemi enfeksiyonun evresini fizyolojik ve anatomik kriterlere dayanarak belirleyen bir kronik osteomyelit sınıflandırmasıdır. Cierny-Mader bu evreleme sistemini tedavi sürecinde de

kullanmıştır. Bu sınıflandırma, tedavinin basit veya karmaşık, küratif veya palyatif, ekstremité koruyucu veya ablatif olacağının belirlenmesinde yararlıdır (28, 35, 42, 43, 68, 72, 77, 79).

Kronik Osteomiyelitte Cierny-Mader Evreleme Sistemi:

Anatomik Tip Sınıflandırma: Anatomik tip sınıflandırma 4 tipten oluşmaktadır (Şekil 2.2).

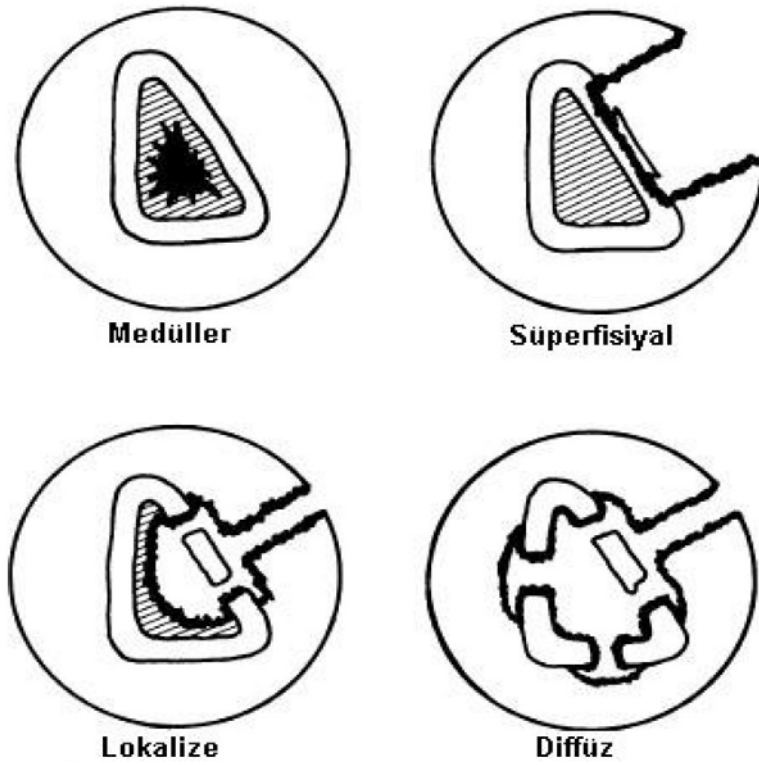
1. Medüller	Endosteal hastalık
2. Superfisyal	Örtüm defekti nedeni ile kortikal yüzey enfektidir
3. Lokalize	İnstabilite yaratmadan çıkarılabilen kortikal sekestrum
4. Diffüz	Diğer tiplerin kombinasyonu ve debridman öncesi ya da sonrası mekanik instabilite

Tip 1’de enfeksiyon kemiğin medullasındadır. Hematojen osteomiyelit ve intramedüller çivi enfeksiyonları bu gruba örnek gösterilebilir.

Tip 2’de enfeksiyon kemik yüzeyi ile sınırlıdır. Yüzeyel osteomiyelit vardır ve enfeksiyon üst örtü defektine sekonder olarak gelişmektedir. Genellikle direkt inokulasyon ya da çevre enfeksiyondan bulaş ile meydana gelir.

Tip 3’te enfeksiyon kemiğin hem korteks hem de medullasındadır. Lokalize lezyonlardır. Bu tip lezyonlar kemiğin bütün çapı tutulmadığından instabil lezyonlar değildir. Tedavisinde tam debridman yapılır ve segmenter bir instabiliteye yol açmaz. Enfekte kaynamış kırıklar ve dirençli çivi yolu enfeksiyonları bu gruba girmektedir.

Tip 4’te hastanın başvurusunda veya tedaviden sonra mekanik instabilite oluşturacak diffüz osteomiyelitik lezyon bulunmaktadır.



Şekil 2.2. Kronik osteomiyelitte Cierny–Mader evreleme sistemine göre anatomik tip sınıflandırma.

Fizyolojik Tip Sınıflandırma: Fizyolojik tip sınıflandırma konağa göre üçe ayrılmaktadır.

Konak A – Normal	Lokal damarlanması iyi olan immün yeterli konak
Konak B – Bozulmuş	İmmüniteyi veya yara iyileşmesini bozan lokal (L) yada sistemik faktörlerin (S) varlığı
Konak C – Engelleyici	Minimal sakatlık, engelleyici morbidite ve/veya kür için kötü prognoz

İmmün Sistemi, Metabolizmayı ve Lokal Vaskülariteyi Etkileyen Sistemik ve Lokal Faktörler:

Sistemik: Malnutrisyon, böbrek ve karaciğer yetmezliği, DM, kronik hipoksi, immün yetmezlik, malignite, ileri yaş, immünosupresyon, sigara kullanımı

Lokal: Kronik lenfödem, venöz staz, yoğun skar, radyasyon fibrozisi, lokal duyunun tümünden ortadan kalkması

Sınıf A konak, konağın enfeksiyon ve cerrahiye cevabı normaldir.

Sınıf B konak, konakta sistemik (S) veya lokal (L) risk faktörleri söz konusudur. Bu sınıfta konak cevaplarının bozulduğu ve yara iyileşmesi cevaplarının defektli olduğu durumlar yer almaktadır.

Sınıf C konak, bu gruba giren olgular ise tedaviye aday olmayan olgulardır. Potansiyel morbidite oranı tedaviyle elde edilebilecek yararlardan daha fazla olduğundan radikal tedavi metotları tavsiye edilmez. Uygulanabiliyorsa palyatif tedavi yöntemlerinden yararlanılır.

Anatomik ve fizyolojik tip sınıflandırmalar kronik osteomyelitin klinik evrelerini tanımlamak üzere kombine edilmektedirler. Örneğin sınıf A grupta tip 2 lezyon olduğunda evre 2A osteomyelit olarak ifade edilmektedir. Bu da hem antibiyoterapinin hem de cerrahi tedavinin derecesinin ve şeklinin belirlenmesinde önemli bir kılavuzluk yapar (28, 35, 42, 43, 68, 72, 77, 79).

2.3.2. Hastalığın Oluş Mekanizmasına Göre Sınıflama

I. Eksojen Osteomyelit (Primer veya Direkt Osteomyelit)

- a. Travmatik eksojen osteomyelit
- b. İyatrojenik (cerrahi) eksojen osteomyelit
- c. Kontaminasyonla oluşan eksojen osteomyelit

II. Hematojen Osteomyelit (Sekonder veya İndirekt Osteomyelit)

Hastalık etkeninin bulaşması başlıca iki yoldan olmaktadır. Birincisi; travma veya cerrahi girişim sırasında yada kontaminasyon yolu ile dışarıdan bulaşma şeklindedir. İkincisi ise kan damarları yolu ile organizmanın başka bir yerinden taşınan etkenlerin kemikte yerleşmesi tarzında hematogen veya diğer deyimle endojen bulaşma şeklidir. Hematogen form bakteriyemi sonucu oluşmaktadır (42, 59, 68, 71, 79).

2.3.3. Konağın Cevabına Göre Sınıflama

I. Piyojenik Osteomyelit

- a. Gram-pozitif etkenlerle oluşan piyojenik osteomyelit
- b. Gram-negatif etkenlerle oluşan piyojenik osteomyelit
- c. Anaerobik etkenlerle oluşan piyojenik osteomyelit

II. Piyojenik Olmayan (Granülamatöz) Osteomyelit

- a. Aside dirençli bakterilerle oluşan osteomyelit
- b. Spiroketlerle oluşan osteomyelit
- c. Mantarlarla oluşan osteomyelit

Enfeksiyon etkeninin cinsine göre organizmada genellikle bu iki cevaptan biri meydana gelir. En sık rastlanılan şekil; genellikle stafilokoklarla oluşan fulminan piyojenik enfeksiyonlardır. Daha az oranda piyojenik olmayan etkenlerle, klasik olarak aside dirençli bakterilerle oluşan, yavaş ilerleyici granülamatöz enfeksiyon görülür (42, 48, 79).

Waldvogel Sınıflandırması: Waldvogel sınıflandırmasında hastalığın oluş şekli, süresi ve etkenin hangi yoldan bulaştığı önem kazanmaktadır. Hastalık 4 gruba ayrılarak incelenir. Fakat bu sınıflandırma cerrahi tedavi ve antibiyoterapi için yol göstermemektedir (19, 23, 29, 45, 49, 50).

1. Hematogen Osteomyelit (Sekonder veya İndirekt Osteomyelit)
2. Primer Osteomyelit (Direkt Osteomyelit)
3. Vasküler Hastalıklarla Beraber Olan Osteomyelit (DM)
4. Kronik Osteomyelit

2.4. Osteomiyelit Epidemiyolojisi

Osteomiyelit bütün yaş gruplarını etkilemektedir, ancak akut hematojen osteomiyelit daha çok çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmektedir. Erişkinlerde elli yaşından sonra hafif bir artış görülmektedir (4, 28, 42, 49, 78-80).

Hematojen osteomiyelit insidansında son yıllarda bir azalma görülmesine karşın travma ve cerrahi operasyon kökenli eksojen osteomiyelitlerde bir artış olduğu bilinmektedir. İmmün yetmezliği olan hasta grubundaki artışla birlikte bu grupta görülen osteomiyelit oranı ve beklenen etkenler dışındaki mikroorganizmaların saptanma olasılığı artmıştır (4, 28, 42, 49, 78-80).

Yapılan bir araştırmada farklı ülkelerde farklı insidansların bulunduğu bildirilirken, aynı çalışmada mevsimsel bir insidans saptanmıştır. Daha çok yaz sonu ve sonbahar başında arttığı tespit edilmiştir (78).

Yapılan çalışmalarda osteomiyelitin erkeklerde daha fazla görüldüğü ve etnik gruplar arasında da insidans farkı bulunduğu bildirilmiştir (49, 78). Genel insidans 100.000'de 15 ile 170 arasında değişmektedir (79).

2.5. Osteomiyelit Etiyolojisi

Osteomiyelit etiyolojisinde günümüzde değişiklikler olsa da temel bilgiler geçerliliğini korumaktadır.

Osteomiyelit etkeni olan mikroorganizmalar sıklık yüzdelerine göre karşılaştırıldığında *Staphylococcus aureus* en sık olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2.1). Yapılan çalışmalara göre osteomiyelit olgularında en sık izole edilen mikroorganizma %40-80 oranı ile *Staphylococcus aureus*'tur (19, 42, 44, 49, 71, 79, 80).

Hematojen ve eksojen osteomiyelite neden olan etkenler yaşa ve travmanın çeşidine göre değişebilmektedir.

Tablo 2.1. Osteomiyelit etkenlerinin görülme sıklıkları.

ETKEN	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	60
<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus species</i> , <i>Klebsiella species</i> , <i>Enterobacter species</i> , <i>Salmonella species</i>)	20-30
<i>Streptococcus species</i>	10
<i>Pseudomonas species</i>	5
Diğer	5

Hematojen kaynaklı osteomiyelitte; çoğunlukla tek tip patojen izole edilir. Yeni doğanlarda en sık etkenler *Enterobacteriaceae* ailesi ve grup B streptokoklardır. İnfantlarda görülen hematojen osteomiyelitte; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve *Escherichia coli* kan ya da kemik kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizmalardır. Bir yaşından büyük çocuklarda en sık izole edilen mikroorganizmalar ise *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Haemophilus influenzae*'dir (54, 81). Yeni nesil influenza aşısının kullanılmaya başlanması ile 4 yaşından sonra *Haemophilus influenzae* görülme sıklığı azalmıştır (82). Yetişkinlerde ise *Staphylococcus aureus* en sık izole edilen mikroorganizmadır (83).

Eksojen osteomiyelitte ise tekli ve çoklu patojenler etken olarak üretilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda %40-80 oranında tekli patojen üretildiği ve en çok *Staphylococcus aureus* olduğu bildirilmiştir (3-7, 19, 28, 42, 49, 53, 54, 71, 79, 80).

Kayser yaptığı çalışmada, posttravmatik osteomiyelitli 86 hastadan aldığı 300 kültürün sonuçlarına göre 63 hastada tek bakteriyi etken, geri kalan 17 hastada ise birden fazla bakteriyi etken olarak saptamıştır. Kültürlerin %77'sinde ya tek başına ya da baskın bakteri olarak *Staphylococcus aureus*'u tespit etmiştir (40, 84). Augsburg, kronik osteomiyelitli 79 hastada *Staphylococcus aureus*'u en sık rastlanan etken

olarak saptamıştır. Kùltürlerin %66'sında tek etken izole edilirken, gram negatif bakterilerin giderek arttığını ve mikst enfeksiyonlarda en sık rastlanan etken olmaya başladığını belirtmiştir. *Pseudomonas aeruginosa*'nın gram negatif patojenler içinde en sık etken olduğunu bildirmiştir (40).

Kemiğe direkt travma sonrası gelişen veya çevre enfeksiyondan kaynaklanan olgularda sıklıkla çoklu patojenler izole edilse de *Staphylococcus aureus* hala en sık görülen mikroorganizmadır. Ayrıca gram negatif basil ve anaerobik patojenler de sıklıkla izole edilirler. Hangi kemiğin tutulmuş olduğu da etken hakkında ipucu verebilir. Örnek olarak mandibula veya kafatası osteomiyelitte olay dental bir enfeksiyon ile ilgili olabilir ve etkenin anaerop olma olasılığı yüksektir. Vertebral osteomiyelitte ise venöz ilişkileri nedeni ile etken üriner sistem kaynaklı olabileceğinden dolayı gram negatif enterik basil ön planda düşünölmelidir. Birden fazla kemiğin aynı anda tutulması durumunda *Salmonella* türlerinin, *Cryptococcus neoformans*'ın etken olma olasılığı söz konusudur (11, 19, 28, 49).

Altta yatan hastalıklar ile osteomiyelitte etken mikroorganizma türleri arasında da ilişki bulunmaktadır. Orak hücreli anemili hastalarda osteomiyelit etkeni sıklıkla *Salmonella* türleri ve *Staphylococcus aureus*'tur. Eroin alışkanlığı gibi intravenöz (IV) madde kullananlarda ve hemodializ alanlarda osteomiyelit etkeni sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'tur. Brusellozu olan hastalarda osteomiyelit etkeni sıklıkla *Brucella* türleridir. Pulmoner tüberkülozu olanlarda da osteomiyelit etkeni sıklıkla *Mycobacterium tuberculosis*'tir (49, 59). Kemik tüberkülozu, *Mycobacterium tuberculosis*'e bağlı oluşan primer enfeksiyonun erken dönemlerinde hematojen yolla bulaşması ile oluşur. Nadiren de komşu kazeifiye lenf nodlarından yayılmasıyla oluşur. Atipik mikobakterilere bağlı gelişen enfeksiyonlar arasında *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium gordonae* kemik enfeksiyonlarında en sık izole edilen patojenlerdir (11, 19, 28, 49, 59, 85).

Hastane kaynaklı osteomiyelit oluşması da etken hakkında ipucu vermektedir. Hastane kaynaklı osteomiyelitlerde gram negatif basiller ve

dirençli enterokokların etken olma olasılığı daha yüksek olarak bilinmektedir. Uzun süre IV tedavi gören kronik hastalarda da fungal osteomyelit gelişebildiği ve enfeksiyonun protez sonrası gelişmesi söz konusu ise etkenin *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes* ve difteroidlerin etken olabileceği bildirilmektedir (19, 49, 71, 80, 86).

Ortopedik fiksasyon cihazlarında *Staphylococcus aureus* ya da koagülaz negatif stafilokoklara bağlı monomikrobiyal enfeksiyon daha sık görülür. *Pasteurella multocida* sıklıkla kedi ısırıklarının bir komplikasyonu olarak gelişir. Ayağa yabancı cisim batmasına bağlı ayak osteomyelitinde en sık etken *Pseudomonas aeruginosa*'dır. DM olanlarda ve periferik damar hastalığına bağlı osteomyelitlerde stafilokoklar en sık izole edilen bakteri olup bunu streptokoklar ve anaeroplara takip ederler (19, 49, 80, 87).

Abdominal sepsis kaynaklı osteomyelitler, dekubitis ülseri kaynaklı osteomyelitler, kafatası ve yüz kemiği osteomyelitleri, kronik ayak ülseri kaynaklı osteomyelitler, kötü kokulu eksuda varlığı olan osteomyelitler, yaymada bakteri varlığı olmasına rağmen kültürde üreme olmayan osteomyelitler etkenin anaerop olabileceği osteomyelit tipleridir. Anaeroplara en sık etken olanları *Bacteroides* ve *Peptococcus* türleridir. Üretilmelerinde özen gösterildiğinde anaerop bakteriler daha yüksek oranlarda saptanabilmektedirler (19, 49, 80).

13 yaş altı çocuklarda görülen akut osteomyelit insidansında son 20 yıllık zaman diliminde 10.000'de 87'den 10.000'de 42'ye düşüş görülmüştür (83). Uzun kemiklerde görülen osteomyelit vakalarında azalma varken, diğer kemiklerde görülen osteomyelit insidansında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. *Staphylococcus aureus* osteomyeliti görülme prevalansı 1980-1994 yılları arasında %55'den %31'e inmiştir. Komşu enfeksiyona bağlı görülen osteomyelit görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre fazladır (28, 49, 80).

Hematojen osteomyelit insidansındaki azalmaya karşın, motorlu taşıt kazalarındaki artış ve ortopedik implant ve eklem protezi ameliyatlarındaki

artıŖa baēlı direkt inokulasyon ya da komŖu enfeksiyonun yayılmasıyla oluŖan osteomyelit insidansında artıŖ olmuŖtur (28, 49, 80, 85, 86).

2.5.1. Stafilokoklar

Stafilokoklar *Eubacteriales* takımının *Micrococcaceae* familyası içinde yer alan, katalaz pozitif ve gram pozitif koklardır. İnsanda en sık hastalıēa neden olan türler ise *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus*'tur. Stafilokoklar doēada; tozda, toprakta, hayvanların deri, mukoza dokularında ve dıŖkı ve idrar gibi ıkarıtlarında yaygın olarak bulunan, insanların deri, burun boŖluēu ve lezyonlarında oēalan bakterilerdir (88-90).

Stafilokok genusunda bulunan bakteriler gram pozitif kok görünümündedirler. Tekli, ikili, dörtlü hücreler halinde bulunabilirler, üç veya dört hücreden oluŖan kısa zincirler yapabilirler ve düzensiz üzüm salkımı benzeri Ŗekiller oluŖturmaktadırlar. Hareketsiz, spor oluŖturmayan, genellikle katalaz pozitif, oksidaz negatif, kapsülsüz olup; anaerop, katalaz negatif olan ve karbonhidratlardan gaz oluŖturmayan *Staphylococcus saccharolyticus* ve *Staphylococcus aureus subspecies anaerobius* haricinde fakültatif anaerop olarak bilinmektedirler. Daha çok aerop üremeyi tercih ederler. Anaerobik ortamda glikozdan asit oluŖtururlar. oēu %7,5-10 NaCl içeren basit besiyerlerinde, 18-45°C'de kolaylıkla rerler. Birçok türünde karotenoid pigment bulunabilir. Basitrasin, furazolidon, lizostafine duyarlı olmakla birlikte lizozime direnç gösterirler. Stafilokoklar basit besiyerleri dahil birçok besiyerlerinde reyebilmektedirler. Ancak kanlı besiyerlerinde daha iyi oēalmaktadırlar. *Staphylococcus aureus*'a ait koloniler 6-8 mm çapında, düz, yüzeyden hafifçe kabarık, yarı Ŗeffaf görünümündedir. oēu suŖa ait koloniler krem-sarı, portakal rengi pigmentasyon göstermektedirler. *Staphylococcus aureus* kanlı agarda beta hemoliz yapmaktadır. *Staphylococcus aureus* hem aerop hem de anaerop ortamda üremektedir (88-90).

Plazmayı pıhtılaştırma yeteneğini gösteren koagülaz deneyi, *Staphylococcus aureus*'u diğer stafilocoklardan ayırt etmede en yaygın olarak kullanılan, en çok önem taşıyan ve genel olarak kabul gören identifikasyon kriteri olarak bilinmektedir. *Staphylococcus aureus* koagülaz pozitifdir ve iki farklı yöntemle koagülaz testi yapılabilir. Birincisi stafilocokların besiyerine saldıkları serbest koagülazın araştırıldığı tüp testi, ikincisi ise kümeleştirme faktörü olarak da bilinen bağlı koagülazın araştırıldığı lam deneyi olarak bilinmektedir. Lam deneyi hızlı sonuç vermekle beraber *Staphylococcus aureus* suşlarının %10-15'i bu yöntemle negatif sonuç verebilmektedir. Mannitol yalnız *Staphylococcus aureus* tarafından parçalanmaktadır. Koagülaz negatif stafilocokların ise mannitolü parçalayamadıkları bilinmektedir. Mannitole etki deneyi, koagülaz testinden sonra *Staphylococcus aureus*'u diğer stafilocoklardan ayırt etmede en yararlı deney olarak bildirilmiştir. *Staphylococcus aureus*'un parçaladığı diğer karbonhidratlar arasında trehaloz, mannoz, maltoz, süktroz ve laktoz yer almaktadır. Ksiloz, sellobioz, arabinoz ve rafinoz ise *Staphylococcus aureus* tarafından parçalanmamaktadırlar. *Staphylococcus aureus* nitratları nitritlere indirgeme özelliği taşımaktadır ve oksidaz olumsuz olarak bilinmektedir (88-90).

Stafilocoklar 100 yıldan uzun bir süredir en önemli enfeksiyon etkenlerinden biri olarak tıp dünyasını meşgul etmektedir. İlk kez 1878 yılında Robert Koch tarafından tanımlanan ve 1881 yılında Alexander Ogston tarafından fare ve kobaylarda hastalık yaptığı gösterilen stafilocoklar, o dönemlerde insanlarda çok ağır seyreden, tedavisi güç, ölümcül enfeksiyonlara neden olmaktaydı. Alexander Fleming 1928 yılında penisilini bulmuştur. Penisilinin 1940 yılında klinik kullanıma girmesi ile birlikte stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli başarılar sağlanmıştır. Ancak penisilinin çok yaygın kullanılmasının sonucunda, penisilini parçalayan stafilocok türleri ortaya çıkmıştır. 1940'lı yıllarının ortalarından itibaren stafilocoklarda penisilin direnci gittikçe artmıştır. 1950'li yıllarda ise stafilocoklarda penisilinin yanı sıra tetrasiklin, eritromisin ve streptomisin gibi diğer antibiyotiklere de direnç gelişimine tanık olunmuştur. 1960 yılında

stafilokoklar tarafından üretilen ve penisilini parçalayan enzim olan penisilinaza dayanıklı, metisilin gibi penisilin türleri geliştirilmiştir ve böylece stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde ikinci büyük başarı kazanılmıştır. 1961 yılında ise stafilokoklarda metisilin direnci tanımlanmıştır. 1970'li yılların sonu ile 1980'li yılların başlarından itibaren de MRSA türlerinde çoklu antibiyotik direnci ortaya çıkmaya başlamıştır (88-90).

2.5.2. Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus*

Direnç gelişiminin giderek yaygınlaşması ile MRSA tüm dünyada hastane enfeksiyonu salgınlara yol açan çok ciddi bir sorun haline gelmiştir.

Metisilin; stafilokoklara etkili bir antibiyotiktir. Metisilin ısı ve benzeri fiziksel etkenlere oldukça duyarlı olması nedeni ile antibiyotik duyarlılık testi sırasında test ortamındaki 2°C'lik bir ısı değişimi test sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine sebep olmaktadır. Bu yüzden mikrobiyoloji laboratuvarlarında antibiyotik duyarlılık testleri sırasında metisilin yerine, aynı amacı karşılayan daha stabil bir antibiyotik olan oksasilin kullanılmaktadır. Oluşan oksasilin direnci; bir *Staphylococcus aureus* türünün metisilin dirençli olduğunu göstermektedir (88-91).

MRSA enfeksiyonları metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin ve dikloksasilin gibi penisilinaz enzimine dirençli tüm penisilinlere, sefalosporinlere, ayrıca klindamisin, eritromisin, tetrasiklin ve aminoglikozidler gibi daha birçok antibiyotiğe dirençlidir (88-91).

MRSA enfeksiyonlarında glikopeptid grubu olarak adlandırılan ve sadece damar içi yoldan uygulanabilen vankomisin ve teikoplanin adlı iki antibiyotik altın standarttır. Ancak vankomisin uygun dozda kullanılsa bile, hastada mevcut MRSA kolonizasyonunu tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Yani MRSA enfeksiyonu nedeni ile etkin olarak vankomisin tedavisi verilen bir hastanın tedavi bitiminden sonra da bu bakteri ile kolonize olma olasılığı bulunmaktadır. Bu yüzden bu hastalar uygun şartlarla izole edilmelidir (88-91).

2.6. Osteomiyelit Patogenezi

2.6.1. Enfeksiyon Kaynağı

Osteomiyelitin patogenezi enfeksiyon kaynağına göre 3'e ayırarak incelemek mümkündür (4, 41, 48, 49, 76, 79, 92).

1. Hematojen Yol (Sepsis veya bakteriyemi sırasında)
2. Direkt İnokülasyon (Açık kırık, penetrasyon, ponksiyon veya cerrahi girişim sonrası)
3. Komşu Dokulardan Yayılım (Komşuluğundaki yumuşak doku veya eklem enfeksiyonu)

Hematojen osteomiyelit çocuklarda en sık uzun kemiklerin metafizinde, yetişkinlerde ise en sık vertebra cisimlerinde görülür. Hematojen yayılım sıklıkla arteriyel yolla olmakla beraber venöz yolla da olabilmektedir.

Direkt inokülasyonun en sık nedenleri delici-kesici alet yaralanmaları ve cerrahi bulaştır. Komşu enfeksiyon odağı kaynaklı osteomiyelit özellikle ağır damar hastalığı olan hastalarda görülür.

Bakteri dokuya girdikten sonra inflamatuvar tepki başlar. İnokule olmuş mikroorganizma sayısı, hastanın genel ve lokal direnci enfeksiyonun oluşup oluşmayacağını belirler. Eğer mikroorganizma dokuya yerleştikten sonra inflamatuvar tepki yetersizse, mikroorganizma lenf yolu ile yayılır ve ilk enfeksiyon sahasına ek olarak septisemi tablosu oluşturabilir (41, 48, 79, 92).

Travma veya cerrahi sonrası oluşan bakteri inokülasyonu ile eksojen kaynaklı osteomiyelit oluşur. Travma delici-kesici yaralanmalardan açık kırıklara yol açan yüksek enerjili travmalara; yara kontaminasyonu ise steril cerrahi yaralardan aşırı kirli tarla yaralanmalarına kadar değişiklik gösterebilir. Direk bulaşma olmadan komşu dokulardaki bir enfeksiyondan yayılımla da eksojen osteomiyelit oluşabilir. Bulaşma yolu, tutulumun anatomik yolu ve hastalığa yol açan mikroorganizma türleri ile eksojen osteomiyelit hematojen osteomiyelitten farklılık gösterir. Mekanizma ve inokülasyonun anatomik sahası belirgindir. Cerrahi yaraları da içermekle

birlikte diyafizyal kemiğin bulunduğu ve travmaya en çok maruz kalan kemikler en sık tutulan sahalardır. En sık açık kırık tibiada gözükmemektedir. Buna bağlı olarak en çok travmatik osteomyelit tibiada oluşmaktadır. Osteomyelit oluşturan bakteri grubu sıklıkla piyogenik ve polimikrobiyaldir. Travmanın belirtileri akut enfeksiyon bulgularını maskeleyeceğinden dolayı eksojen osteomyelit, hematogen osteomyelitten daha geç teşhis edilir (4, 41, 44, 48, 49, 76, 79, 92).

Travma ile bozulmuş kan akımı ve parçalanmış, avaskülarize ve nekrotik hale gelmiş yumuşak doku; eksojen osteomyelitte inokule olan bakteri için fizyolojik açıdan kötü durumda olan bir çevre oluşturur ve böylelikle periosta ve kemik dokuya yol açar. Tüm bu faktörler mikroorganizma için adeta bir kültür ortamı sağlar. Avaskülarize ortam patojeni çevre dokulardan ve dolayısıyla immün cevaptan izole eder. Travmatik osteomyelit çok daha fazla yumuşak doku hasarı ve avaskülarizasyon içermesi ile cerrahi enfeksiyon ve septik artritten ayrılır. Yumuşak dokuda oluşan şiddetli bir enfeksiyon da lokal kan akımını keserek, yumuşak dokuda ve kemikte nekroza yol açabilir. Bu ortamda yeterli debridman yapılmazsa patojenin çoğalma ve akut enfeksiyona yol açma tehlikesi olacaktır (4, 41, 48, 49, 76, 92).

Travma veya enfeksiyon oluştuğunda kemik, kan akımının bozulacağı bir yapıya sahiptir. Cerrahi veya travmatik kırık kemiğin endosteal beslenmesini, parçalanma ise periosteal beslenmesini bozar ve bu da kortikal veya kansellöz kemiğin ölü dokuya dönüşmesine neden olur. Enfeksiyon mevcut değilse zamanla revaskülarizasyon oluşur ve kemik remodelize olur. Eğer enfeksiyon mevcutsa; bölgesel savunma ve tamir mekanizmaları bölgeye yeniden yönlendirilerek enfeksiyon sarılmaya ve sonlandırılmaya çalışılır. Normal doku ile çevrili ölü kemik dokusu bakterilerin barınmasını, çoğalarak toksinleri ve basıncı artırarak çevre dokuyu tahrip etmesini sağlayan bir kültür vasatı görevi yapar. Basınç altında biriken püy, periosteal elevasyon ve endosteal intramedüller boşluklara yayılma yolu ile çevredeki sağlam dokuyu avaskülarize eder (4, 40, 41, 43, 44, 48, 49, 76, 92).

Vücut başlangıçtaki doku hasarına inflamasyonla ve immün sistemi harekete geçirerek cevap verir. İnflamasyon yaralanmayı tamir ederken, immün sistem patojenleri nötralize eder. İlk aşamada kallikrein-kinin sistemi aktive olur ve aminler salınır. Bu sitokinler ile vazodilatasyon gerçekleşir ve damar geçirgenliği artar. Oluşan ödem sıvısı içinde komplemanlar, immünglobulinler ve opsoninler bulunur. İlk birkaç saat içinde lökositler polimorfonükleer lökositlerden oluşur. Bu lökositler mikroorganizmaları ve nekroze dokuları fagosit ederler. 48 saat içinde ortama gelen monositler ve histiositler; nekrotik doku ve antikorla kaplı bakterileri yok ederler. Bu elemanlar ortamda biriktikçe püy sıvısı oluşur. Hücresel bağışıklığın yönlendiricileri arasında tümör nekroz faktörü, interferon, interlökin ve osteoklast aktive edici faktör gibi polipeptid grubu mediatör sitokinler bulunur. Bu mediatörler ile lökositlerin damar çeperine yapışması, kemik oluşumunun inhibe edilmesi, T ve B lenfositlerin büyümesi ve B lenfositlerden antikor salınımının kontrolü gibi fonksiyonlar sağlanır. Enfeksiyonu izole etme amacı ile patojen çevresi granülasyon dokusu ile çevrelenir. Granülasyon dokusu antikor oluşumunu artırır. Bu doku yerini zamanla avasküler fibrotik dokuya bırakır. Bu doku patojeni çevre dokudan tamamen ayırır. Bu kavitenin içinde apse içeriği, sekestrum ve enfekte kemik doku yer alır. Bu kaviter doku çevresinde mezenşimal hücreler uyarılarak yeni kemik doku oluşumu sağlanır. Vücut tarafından oluşturulan bu fibröz ve kemik çeperini immün sisteme ait fagositer hücrelerin ve antibiyotiklerin geçmesi gerekir. İnvolukrum, vasküler inflamatuvar immün tepkilerin ve antibiyotiklerin bakteriye ulaşmasını engeller. Bu durum bakteri için olumlu bir savunma duvarı haline gelebilmektedir (4, 41, 43, 44, 48, 49, 76, 92).

Bakteriler ise vücudun savunma mekanizmalarına karşı ekzotoksin ve endotoksin gibi değişik virülans faktörleri sentezleyerek karşılık verirler. Mikroorganizma sentezlediği bu otoksin, endotoksin ve enzimleri saldırı silahı olarak kullanır. Oksijen basıncı, pH ve dokunun kanlanması azaldığında sağlam doku, inflamasyon, bağışıklık sistemi ve tamir hücreleri olumsuz etkilenirler. Bakteriler tarafından sentezlenen önemli virülans faktörlerinden biri de mukopolisakkarit yapısında olan glikokalikstir. Bu yapışkan madde,

bakteriyel tutunmayı arttırır ve bazen o kadar çok miktarda sentezlenir ki antikor, antibiyotik ve fagositoza karşı bariyer oluşturur. Yani bu glikokaliks yapı sadece tutunmayı sağlamaz, ayrıca koruyucu mekanik bariyer olarak görev yapmaktadır. Bu bariyer bakterilerin çoğalmasına yardımcı olur. Tedavide verilen antibiyotikler bu bariyeri geçemediğinden mikroorganizmalara etkili olamamaktadırlar. Bakteri kemiğe, cerrahi implanta veya yabancı cisme tutunduğunda, glikokaliks yapısının büyük miktarda arttığı saptanmıştır. Mikroorganizmanın etraftaki dokuları besin ihtiyacı için kullanabilmesi için bu dokuların ölü olması gerekmektedir. Ölü kemik dokusu olan sekestrum bakterinin çoğalması için sağlam bir zemin hazırlamaktadır. Bu yüzden hastalığın tedavi sırasında tüm ölü dokuların, yabancı cisimlerin ve bakterilerin temizlenmesi gerekmektedir (4, 41, 43, 44, 48, 49, 76, 92).

Eğer lokal ve sistemik immün cevap patojenin virölans faktörlerini alt edecek güçte ise; enfeksiyonu yok eder ve iyileşme olur. Eğer yok edemezse enfeksiyon ilerler ve yaygınlaşabilir. Eğer patojen ile immün sistem arasında bir denge olursa enfeksiyon kronikleşir. Bazen sekestrum ve bakteri yok edilmemesine rağmen inaktif kronik osteomyelit şekline dönüşebilir. Bu durumda aktif osteomyelit bulguları görülmez. Sıklıkla hastalık daha dinamik bir durum haline gelir ve cilde fistülleşerek akıntı ile bakteri ve toksinlerin drene olmasını sağlar. Bu klinik durumdaki osteomyelitin tedavisi için tüm enfekte kemik yada yabancı materyallerin çıkartılması gerekir (4, 41, 43, 44, 48, 49, 76, 79, 92).

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı hematojen osteomyelit komplikasyonlarını azaltmış olmasına karşın, implanta bağlı osteomyelit tedavisinde aynı başarı sağlanamamaktadır. Yoğun cerrahi ve parenteral antibiyotik tedavilerine rağmen sık rekürrensler görülebilmektedir. İmplanta bağlı osteomyelit, kronik osteomyelitin en sık sebebi haline gelmiştir. Cerrahi implantlara karşı yabancı cisim gibi davranıldığından dolayı hastalığın patogenezi önemli ölçüde değişmiştir. Özellikle perioperatif parenteral antibiyotik kullanımı bu çeşit enfeksiyonların akut fulminan bir enfeksiyon yerine, düşük dereceli ancak inatçı karakter kazanmalarını sağlar. Total kalça

artroplasti ameliyatlarından sonra gelişen enfeksiyonların %40'ından daha azında drenaj görülmektedir. Bu tip enfeksiyonlarda oluşan en belirgin bulgular; ekstremitte ağrısı, kemik implant ara yüzünde görülen radyolojik değişiklikler ve patolojik kırıklardır (4, 41, 43, 44, 48, 49, 79, 86, 92).

2.6.2. Konağa Bağlı Faktörler

Konağa bağlı faktörler doğrudan kemikte yada çevre dokuda enfeksiyon gelişmesinde ve yayılmasında predispozandırırlar. Konaktaki yetmezlik bakteriyemiye ve bakteriyemi de hematogen osteomyelite neden olmaktadır. Yine konak yetmezliği, kesici-delici yaralanma nedeni ile oluşan enfeksiyonun veya çevre enfeksiyon odağının yayılarak osteomyelit oluşturmaya neden olabilmektedir. Orak hücreli anemi, kronik granülomatöz hastalık ve DM gibi bazı kronik hastalıklar akut osteomyelit gelişmesi için uygun ortam sağlamaktadırlar. Lokal travma, kronik hastalık, malnutrisyon ve immün yetmezlik gibi faktörler de osteomyelit gelişmesinde kolaylaştırıcı rol oynamaktadırlar (4, 28, 49, 93, 94).

2.7. Akut Hematogen Osteomyelit

Akut hematogen osteomyelit kemik enfeksiyonlarının en sık rastlanan tipidir ve genellikle çocuklarda görülür. Her yaş grubunda erkeklerde daha sık olduğu bilinmektedir. Akut hematogen osteomyelit, bakteriyemi sonucunda oluşur. Bakteriyemi çocuklarda daha sık görülmektedir. Bakteriyemi nedenleri çok çeşitlidir. Kemiğe bakterilerin ekilmesinde lokalize travma, kronik hastalık, malnutrisyon ve immün sistem yetersizliği gibi başka faktörler de etkilidir (10, 49, 54, 59-63, 69, 78, 82, 83, 95).

Çocuklarda osteomyelit sıklıkla hızlı büyüyen uzun kemiklerin metafizini tutmaktadır. Bakteriler inflamatuvar reaksiyona neden olur. İnflamatuvar reaksiyon ödeme, ödem vasküler konjesyona ve vasküler konjesyon küçük damarlarda tromboza neden olur. Bunun sonucunda kemik dokudaki lokal iskemi nekroza neden olur. Nekroz ilerledikçe apseleşir ve apse ilerledikçe intramedüller basınç artar. İntramedüller basıncın artması

kortikal iskemiye yol açar. Apse zayıflamış korteksi geçerse subperiosteal apse meydana gelir. Eğer akut osteomiyelit bu aşamaya kadar tedavi edilirse kronikleşmenin önüne geçilebilir. Tedavi edilmezse yoğun sekestrum oluşur ve süreç kronikleşir. Tedavide yoğun antibiyoterapi ve mümkünse cerrahi uygulanır (42, 54, 76, 95-97).

Çocuklardaki akut hematojen osteomiyelitin dağılımı bimodaldir ve genellikle 2 yaş altındaki çocuklar ile 8-12 yaş grubunu etkilemektedir. Bununla birlikte osteomiyelitin şiddeti yaşa, tutulan kemiğin anatomik yapısına ve o bölgedeki kan dolaşımına göre değişmektedir. Akut osteomiyelit görüldüğü yaşa göre; iki yaş altı akut osteomiyelit, iki-onaltı yaş arası akut osteomiyelit ve onaltı yaş üstü akut osteomiyelit olmak üzere 3 grupta incelenir (10, 49, 54, 59-63, 69, 78, 82, 83, 95-97).

Bebeklerde akut hematojen osteomiyelitte en sık etken *Staphylococcus aureus*'tur. Bununla birlikte B grubu streptokoklar ve gram negatif koli basillerine de sıkça rastlanmaktadır. Neonatal yoğun bakım ünitesinde tedavi gören bebeklerde de en sık *Staphylococcus aureus* ve gram negatif bakterilere rastlanır. 2-4 haftalık bebeklerde ise en sık etken B grubu streptokoklardır (10, 49, 54, 59-63, 69, 78, 82, 83, 95-97).

İki yaşından küçük çocuklarda az sayıda kan damarı fizisi çaprazlamakta ve metafizer kemikte olduğu gibi subkondral olarak sinuzoidal genişlemeler göstermektedir. Bu da enfeksiyonun yayılmasına neden olmaktadır. Akut hematojen osteomiyelit geliştikten sonra epifiz plağına doğru yayılarak epifize zarar verebilir ve ekleme yayılarak septik artrite neden olabilir. Akut hematojen osteomiyelit iki yaşından küçük çocuklarda en sık kalça ekleminde görülür. Proksimal humerus, distal fibula ve radius boynu epifizleri gibi intraartiküler bölgede bulunan epifizlerde saptik artrit gelişebilir. Ağır seyreden osteomiyelitlerde epifizyal ayrılma görülebilir. Fizis veya epifizin enfeksiyondan dolayı zarar görmesi ekstremitte kısalığına veya açısal deformiteye neden olur. Aslında fizis, metafizyel apsenin epifiz içine direkt yayılımını engelleyen fiziksel bir bariyer görevi yapmaktadır. Ancak iki yaşın altındaki çocuklarda fizis bariyeri yeterince iyi olmadığından metafizyel

apsenin yayılmasını tam olarak önleyememektedir. Metafizde, fizis ve diyafize oranla daha az fagositik hücre bulunmaktadır. Bu nedenle metafizde enfeksiyon çok daha kolay oluşmaktadır. Apse oluştuğunda ince metafizyel korteksi kırıp subperiosteal apse oluşumuna neden olmaktadır. Diyafiz tutulumu ve yoğun sekestrasyon çok ağır olgular dışında oldukça nadir görülmektedir. İki yaş altı küçük çocuklarda gelişen akut hematojen osteomyelitin diğer bir özelliği de, çok geniş bir involukrum oluşmasıdır. İlerleyen süreçte involukrum içinden yeni kemik dokusu gelişir (42, 54, 76, 88, 95-99).

İki yaşından büyük çocuklarda fizis etkin bir bariyer gibi görev yaparak metafizyel apsenin yayılmasını önlemektedir. Bunu epifizdeki avasküler bir zon ile sağlamaktadır. Ancak büyük çocuklarda metafizyel korteks daha kalın olduğu için diyafiz daha sık tutulmaktadır. Enfeksiyon diyafize yayılınca apse medulla içi basıncı arttırmaktadır ve buna bağlı endosteal kan dolaşımı bozulmaktadır. Beraberinde subperiosteal apse de oluşursa periosteal kan akımı da bozulmaktadır. Eğer yeterli ve uygun tedavi uygulanmazsa, yoğun sekestrasyon oluşumu ve kronik osteomyelit gelişimi görülmektedir (10, 42, 49, 54, 59-63, 69, 76, 78, 82, 83, 95-100).

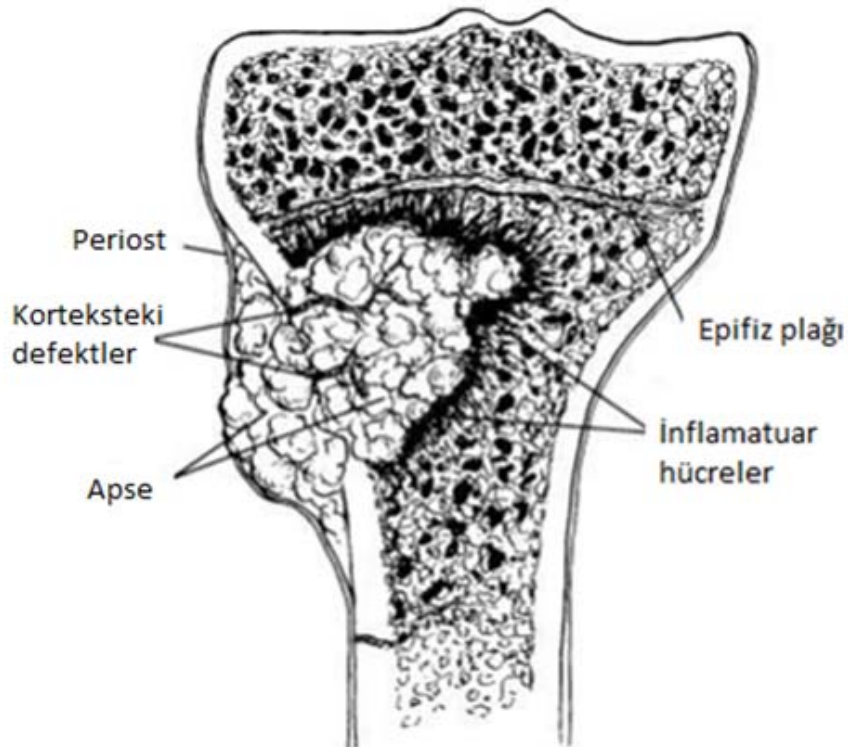
On altı yaş üstünde görülen akut hematojen osteomyelit, on altı yaşının altında görülene göre bazı farklılıklar içermektedir. Akut hematojen osteomyelit fizisler kapandıktan sonra daha nadir görülmektedir. Erişkinlerde kemiğe hematojen yolla enfeksiyonun yayılması daha çok immünsuprese hastalarda görülmektedir. Çocuklarda akut hematojen osteomyelit sıklıkla uzun kemiklerin metafizinde yerleşim gösterirken, erişkinlerde ise her ne kadar herhangi bir kemiğin herhangi bir parçasını tutabilse de en sık vertebra cisimlerinde ve pelviste yerleşim göstermektedir. Erişkinlerde apse yavaş yavaş yayılmaktadır ve nadiren büyük sekestrum oluşmaktadır. Erişkinlerde oluşan enfeksiyon, epifiz plağının kapanmış olması nedeni ile ekleme doğrudan yayılabilir ve septik artrit daha kolay oluşabilir. Eğer kortikal kemikte lokal destrüksiyon oluşursa patolojik kırık oluşabilmektedir.

Erişkinlerde görülen akut hematojen osteomyelitin kronikleşme eğilimi çocuklara göre çok daha fazladır (42, 43, 54, 59, 69, 82, 83, 95-100).

Büyük çocuklar ve erişkinlerde osteomyelitin en sık etkeni *Staphylococcus aureus*'tur. İntravenöz ilaç kullananlarda en sık görülen patojen *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Parenteral beslenmesi gereken kronik hastalarda fungal osteomyelitin sıklığı artarken, orak hücreli anemilerde osteomyelit etkeni sıklıkla *Salmonella* türleri ve *Staphylococcus aureus*'tur (28, 40, 43, 44, 49, 54, 59, 85, 93).

2.7.1. Hematojen Yayılımın Patofizyolojisi

Basınç altında eksüda veya apse Volkman kanalları yolu ile subperiosteal bölgeye yayılır ve buradan da medüller kavite veya epifize geçer (Şekil 2.3) (42).



Şekil 2.3. Akut hematojen osteomyelit patofizyolojisi.

Enfeksiyon tam olarak kemik dokuya yerleştğinde granülasyon dokusunun ve ölü kemik dokusunun etrafını kronik inflamatuvar hücreler ve fibröz doku sarar. Fibröz doku çevresindeki kanlanmanın azalmasına bağlı etkin inflamatuvar cevap verilemez. Enfeksiyonun, ölü kemik dokusunun ve yetersiz konak cevabının bir arada olması hastalığın kronikleşmesine neden olur. Akut osteomiyelitin yetersiz tedavi edildiğinde kronik osteomiyelite yol açtığı klinik ve histolojik çalışmalarla gösterilmiştir (49, 54, 59-63, 76, 95-100).

2.7.2. Klinik Yaklaşım

Tanıda anamnez ve fizik muayenenin yeri tartışılmaz öneme sahiptir. Hastaların çoğu üç haftadan kısa süren belirtiler gösterir. Bebekler ve çocuklar bir haftadan daha kısa sürede semptomatik olabilirler. Akut hematojen osteomiyelit en fazla hızlı büyüyen kemiklerde geliştiğinden çocuklarda sık görülmektedir. Hastalığın şiddeti, hastalığın yerleşme yeri, hastalığın süresi, enfeksiyonun yayılması, hastanın yaşı ve hastanın direnci akut hematojen osteomiyelite oluşan klinik bulguları değiştirmektedir. Akut hematojen osteomiyelit bebek, çocuk ve immün sistemi zayıf hastalarda klinik vermeyebilir. Akut hematojen osteomiyelitin başlangıç evresindeki klasik tablosu ani başlayan kemik ağrısı, yüksek ateş, üşüme, titreme ve terleme ile genel durum bozukluğudur. Akut osteomiyelite ağrı, lokal hassasiyet, yumuşak dokuda şişlik ve ekstremitede aktif hareket eksikliği (psödoparalizi) en sık rastlanan bulgulardır. Ancak atipik tablolar daha sık görülmektedir (49, 54, 59-63, 95-100).

Yeni doğan ve süt çocuklarında sıklıkla sistemik bulgular belirgin değildir. Ateş olmayabilir, ancak çok iritabldır. Akut osteomiyelitin erken evresinde şiddetli ağrı mevcuttur. Apsenin periostu delip yüzeye çıkması ile bu şiddetli ağrı hafiflemektedir. Tutulan ekstremitede aktif hareket eksikliği (psödoparalizi) görülebilmektedir. Alt ekstremitte tutulumu söz konusu ise yük vermeden kaçınma ve aksayarak yürüme görülebilir. Tutulan ekstremitte sıklıkla fleksiyonda tutulur ve çevre kas dokularında spazm mevcuttur (54, 59-63, 69, 82, 98, 100).

Çocuklarda belirti ve bulgular çok değişiklik gösterebilmektedir. En sık ateş, irritabilite ve letarji gibi akut enfeksiyon bulguları ve lokal inflamasyon bulguları mevcuttur. Akut hematojen osteomyelitin başlangıç dönemlerinde yüksek ateş, kusma, titreme, karın ağrısı, şiddetli ve sürekli ağrı ve huzursuzluk gibi sistemik bulgular görülmektedir. Üç, dört günlük süre zarfında medüller ve subperiosteal apsenin ilerlemesi ile inflamasyon yumuşak dokuyu da sararak iltihabın dört ana belirticini oluşturur. Ancak günümüzde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması akut hematojen osteomyelitin klinik bulgularının değişmesine veya maskelenmesine neden olmaktadır. Çocuklarda genellikle sağlam yumuşak doku, enfekte kemik dokuyu hızlıca örterek enfeksiyonu sınırlayıcı efektif cevabı oluşturur (54, 59-63, 69, 82, 98, 100).

Yetişkinlerde de akut veya rekürren osteomyelit genellikle bir ile üç ay arasında devam eden nonspesifik ağrı ve subfebril ateş ile kendini göstermektedir. Ayrıca nadiren ateş, kızarıklık, şişlik ve titreme de görülebilir. Yetişkinlerde önemsiz bir cilt enfeksiyonu, diş enfeksiyonu yada akut veya subakut bakteriyel endokardit bakteriyeminin nedenini oluşturmaktadır. Bunun yanında yetişkinlerde uzun kemiklerde ve vertebralarda görülen akut osteomyelitin diğer bir nedenini de uyuşturucu bağımlıların yaptığı enjeksiyonlar oluşturmaktadır (54, 59-63, 69, 82, 98, 100).

Ateş, gece terlemesi ve titreme gibi bakteriyemi bulguları daha çok osteomyelitin akut fazında görülmektedir. Çevre enfeksiyon odağı kaynaklı ve hematojen osteomyelitte sıklıkla kemik yada eklem üzerinde şişlik, kızarıklık, ağrı ve travma bölgesinde yara yeri enfeksiyonu ve drene sinüs görülmektedir (54, 59-63, 69, 82, 98, 100).

Postoperatif enfeksiyonlar komşu odaktan yayılan osteomyelitin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Kapalı kırıkların açık redüksiyonu osteomyelite en fazla zemin yaratan cerrahi işlemdir. Cerrahi işlemler sırasında antibiyotik tedavisine dirençli bir enfeksiyon yuvası görevi yapan metal, plastik ve kemik çimentosu gibi yabancı maddelerin kullanılması postoperatif enfeksiyonları daha karmaşık hale getirmektedir. Kırığın açık

kırık olması yada kapalı kırıklarda kırık hematoma'nın iltihap için iyi bir ortam oluşturması nedeni ile kırık zemininde enfeksiyon oluşmaktadır. Travmaya bağlı oluşan osteomyelit yaranın iyileşmemesine, kırığın kaynamamasına ya da geç kaynamasına neden olmaktadır. Osteomyelit ve kaynama problemleri hastanın kliniğini kronikleştirmektedir (49, 54, 71, 80).

Periferik damar hastalığına bağlı osteomyelit oluşan hastaların büyük çoğunluğu diyabetik hastalardır. Diyabeti olan hastaların çoğunda mekanik veya termal yaralanmalara zemin hazırlayan nöropati mevcuttur ve bu nedenle bu hastaların büyük bir kısmında ayak problemleri bulunmaktadır. Ayrıca bu hastalarda travmaya bağlı gelişen ülserlerin iyileşmesini bozan ve bu ülserlerin kronikleşmesine ve çoğunlukla kemiğe ulaşmasına neden olan doku iskemisi mevcuttur. Antibiyotiklerin iskemik dokulara geçişinin kötü olması nedeni ile bu hastalarda cerrahi debridman şarttır. Uzun süreli diyabete bağlı nöropati, arteriyel nabızların zayıflaması veya kaybolması, cilt ve tırnak değişiklikleri, retinopati ve nefropati gibi yan etkiler oluşmaktadır. Bu gibi komplikasyonlar hastalığın gidişatını kötü etkilemektedir (94, 101).

2.7.3. Laboratuvar

Akut hematojen osteomyelitte ve kronik osteomyelitin akut ataklarında özellikle polimorfonükleer lökositlerin arttığı bir lökositoz görülür. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri de artmıştır. Hastalık ilerledikçe ESH ve CRP yükselmeye devam etmektedir. ESH'nin normal olması tanıyı ekarte ettirmemektedir. Başarılı bir tedavi sonrasında ESH ve CRP değerlerinde düşme olmaktadır. Yüksek olan ESH'nin tedavi süresince normale dönmesinin prognostik bir önemi vardır. ESH düzeyi tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılır. Uygun tedavi sonrasında tekrarlayan ESH yükselişleri immünsuprese hastalarda osteomyelit dışı olabileceğinden dolayı iyi değerlendirilmelidir. CRP akut osteomyelitte kullanılan akut faz reaktanıdır. CRP düzeyi genellikle hastalık tablosu oluştuğunda yüksektir ve başarılı bir tedavi ile düşer. CRP, ESH'ye göre daha erken yükselir ve daha erken düşer. Tedaviye verilen cevabın izlenmesinde ESH'ye göre CRP daha erken sonuç vermektedir.  günlük

antibiyoterapi sonrası ölçülen CRP değerinde belirgin bir düşme görülmesi antibiyotiğin oluşturduğu klinik cevabın iyi olduğunu göstermektedir. Ayrıca CRP değerinin çok yükselmesi komplikasyon geliştiği kanısını güçlendirmektedir. CRP, ESH'ye göre akut osteomyelit tanısında daha sensitif bir parametre olmakla beraber, CRP'nin normal olması da osteomyelit tanısını ekarte ettirmemektedir. Lökosit sayısı, CRP ve ESH değerleri hasta başvurduğu andan itibaren tedavi ve takip süresi boyunca izlenmelidir. Akut osteomyelit vakalarında bu değerlere haftada bir bakılmalıdır. Ayrıca akut osteomyelit hastalarında antibiyoterapi tedavisi süresince karaciğer ve böbrek fonksiyon parametrelerine iki haftada bir bakılmalıdır (102).

2.7.4. Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik değerlendirme tüm hastalarda rutin olarak yapılmalıdır. Akut hematojen osteomyelitte kemik bütünlüğündeki bozulma direkt radyografide kendini gösterir. Fakat bu değişikliklerin ortaya çıkabilmesi için enfeksiyonun başlangıcından sonra en az iki haftalık bir sürecin geçmiş olması gerekmektedir. Diğer erken bulgular olarak; yumuşak dokuda şişlik, periostun kalınlaşması ve oluşan apse nedeni ile periostun eleve olması ve fokal osteopeni sayılabilir. Radyografide litik alanların görülür hale gelebilmesi için kemik matriksinin en az %50 ile %75'inin yıkılması gerekmektedir (11, 49, 54, 82, 98).

Bilgisayarlı tomografi (BT) kemik korteksi için mükemmel görüntü sağlar ve biyopsi yerinin belirlenmesi için kullanılır. Enfeksiyonun erken evrelerinde kemik iliği yoğunluğunda artma meydana gelir ve BT'de hematojen osteomyelitte intramedüller gaz görüntüsü görülebilir (49, 54, 82).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak doku enfeksiyonunu saptamak ve kemik iliğinin enfeksiyonundan ayırt etmek, apse ve selülit arasında ayırım yapmak için kullanılır. MRG'de T1 ağırlıklı serilerde sıvı içeriği siyah görülürken, yağ dokusu parlak görülür. T2 ağırlıklı serilerde ise sıvı içeriği parlak görülürken, yağ dokusu siyah görülür. Akut osteomyelit

MKG'deki tipik görüntüsü; T1 ağırlıklı serilerde kemik iliğinde sinyal azalması, T2 ağırlıklı serilerde ise kemik iliğinde artmış sinyal görüntüsüdür. Vertebral osteomyelitin tanısı için en sık tercih edilen yöntemdir (49, 54, 82).

Hastalığın erken döneminde kemik sintigrafisi daha ayrıntılı bilgi verebilir. Sintigrafi akut hastalık seyri sırasında, erken dönemde daha bulgular gelişmeden önce en yararlı olan yöntemdir. Hastalık belirtileri oluşmasından sonraki ilk bir, iki gün içerisinde sintigrafi sonucu olumlu olabilir. Özellikle de üç fazlı sintigrafiler en fazla kullanılanlardır. İndiyumla işaretlenmiş lökositlerle yapılan sintigrafi, erken dönemde osteomyelitin tespit edilmesinde mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu yöntem teknik olarak biraz daha zor olup teknesyumlu kemik sintigrafilerine göre daha fazla yüksek radyasyon miktarına sahiptir (11, 49, 54, 82).

2.7.5. Mikrobiyoloji

Osteomyelit tanısında altın standart; kandan, enfekte kemik dokusundan ya da enfekte eklem sıvısından yapılan kültür ile patojeni üretmektir. Akut hematogen osteomyelitli hastaların %50'sinde kan kültürü ile patojen tanımlanabilmektedir. Eğer kemik doku aspirasyonu başarılı olursa gerçek bakterinin tanımlanması sağlanabilir (11, 49, 54, 82).

Aspirasyon maksimum şişliğin olduğu yerden, genellikle uzun kemiklerin metafiz bölgesinden 16-18 gauge biyopsi iğnesi ile alınır. Aspirasyon yapılırken öncelikle subperiosteal alana girilmeli ve eğer subperiosteal alandan alınan aspirasyonda pürülan materyal gelmiyorsa dikkatli bir şekilde korteks delinerek aspirasyon tamamlanmalıdır. Pelvis veya vertebra gibi ulaşılması zor olan bölgelerde ultrasonografi ya da BT yardımı ile biyopsi gerçekleştirilebilir (11, 49, 54, 82).

Örnekler mümkün olduğunca antibiyotik başlamadan önce veya antibiyotik tedavisine üç gün ara verdikten sonra alınmalıdır. Patojen tanımlandıktan sonra patojenin duyarlılık testlerinin gerçekleştirilmesi antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesi için şarttır (11, 49, 54, 82).

2.7.6. Tedavi

Eğer uygun tedavi erken başlanırsa morbidite belirgin oranda azalmaktadır. Hastaların bir kısmında sadece ilaç tedavisi ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Bazılarında ise ilaç ve cerrahi tedaviler birbirini tamamlayıcı tedaviler olarak başlanır. İlaç tercihinde maliyetin ve toksisitenin az ve bakterisidal etkinliğin fazla olmasına dikkat edilmelidir. Akut osteomyelitli hastalarda tedavide sıvı replasmanı yapılmalıdır ve etkilenen organ istirahate alınmalıdır. Apse oluşumu mevcut değilse ilaç tedavisinin etkinliği artmaktadır. Apse oluşumu mevcut değilse alınan kültürün gram boyası sonrasında uygun IV tedavi başlanır. Tedavi sürecinde hastanın takibinde üç günde bir CRP düzeyi ölçülüp kaydedilmelidir. Eğer ilaç tedavisi başlandıktan sonra ilk iki gün içerisinde klinikte düzelme olmazsa, kemikte bir apse oluşumu aranmalıdır. Apse varlığı söz konusu ise ve IV tedaviye cevap alınamamışsa cerrahi tedavi endikasyonu doğmaktadır. Subperiosteal apse varlığında yapılan cerrahi tedavide korteksten medullaya doğru küçük delikler açılmalıdır. Medulladan püy gelirse kemik pencere açılmalı, açılan pencereye dren konulmalı ve ekstremitte diz 20 derece fleksiyon ve ayak bileği 90 derecede atele alınmalıdır (11, 42, 49, 54, 82).

2.8. Subakut Hematojen Osteomyelit

Subakut hematojen osteomyelit akut hematojen osteomyelite göredaha sinsi başlangıçlı olup semptomları daha hafiftir. Bu yüzden subakut hematojen osteomyelitin tanısı daha zordur. Subakut hematijen osteomyelit akuta göre daha sık görülmektedir. Primer kemik enfeksiyonlu hastaların %35'i subakut hematojen osteomyelittir (42, 49, 55, 65, 73-75).

Konağın direncinin artmış olması, bakteri virülansının düşük olması veya semptomlar başlamadan önce antibiyotik kullanılmış olması subakut hematojen osteomyelitin sinsi klinik seyrinden sorumlu tutulmaktadır. Düşük virülanslı organizma ve güçlü konak cevabı kombinasyonunun klinik belirti ve bulguya yol açmadan kemikte inflamasyonun düşük düzeyde devam etmesine neden olduğu düşünülmektedir. Subakut hematojen osteomyelitin

bu sinsi klinik seyri yüzünden tanı iki haftadan daha uzun sürede konabilmektedir. Sistemik semptom ve bulguların çok az olduğu subakut hematojen osteomyelitte, genellikle ateş yoktur, olursa da hafif yükselmiştir. Tanıyı destekleyen tek sabit bulgunun, hafif orta şiddette ağrı olduğu bildirilmektedir. ESH sadece olguların %50'sinde yükselmiştir ve lökosit sayısı genellikle normaldir. Kan kültürü genellikle negatiftir. Uygun kemik aspiratı veya biyopsi yapılsa da olguların sadece %60'ında patojen tanımlanabilmektedir. Ancak tanı koymada biyopsi her zaman kullanılması gereken bir yöntemdir. Subakut hematojen osteomyelitte en sık rastlanan patojenler *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir. Düz radyografiler ve kemik sintigrafisi genellikle pozitif bulunmaktadır ve tanı büyük ölçüde klinik şüphe ve direkt radyografideki bulgulara dayanmaktadır. Bazen bu lezyonları primer kemik tümörlerinden ayırt etmek zor olabilir. Bu durumlarda açık biyopsi ve kültür ile tanı konulmalıdır. Biyopside sıklıkla pürülan materyal gelmemektedir ve granülasyon dokusu ile karşılaşmaktadır (42, 55, 65, 73-75). Daha önceden bahsedildiği gibi subakut osteomyelit 1973 yılında Gledhill tarafından sınıflandırılmıştır (73). 1982 yılında Roberts ve arkadaşları Gledhill'in tanımladığı sınıflandırmayı modifiye ederek subakut osteomyeliti sınıflandırmışlardır (Bkz. Şekil 2.1) (42, 74, 75).

2.8.1. Brodie Apsesi

Brodie apsesi; genç erişkinlerde görülen sıklıkla alt ekstremitelerin uzun kemiklerinde oluşan bir çeşit lokalize subakut osteomyelittir. Fizis kapanmadan önce en sık metafiz tutulumu görülürken, erişkinlerde ise metafizoepifizyal bileşke tutulur. Sıklıkla başvuru semptomu uzun süre devam eden aralıklı lokalize ağrıdır ve etkilenen bölgede lokal hassasiyet saptanır. Brodie apsesi düz radyografide etrafı sklerotik kemik dokusu ile sarılı litik lezyon şeklinde görünüm vermektedir. Bu görünüm özellikle osteoid osteoma olmak üzere kitle lezyon görünümü ile karışmaktadır. Brodie apsesi olan hastaların %20'sinde kültür negatif çıkmaktadır. Hastaların %50'sinde *Staphylococcus aureus* izole edilmektedir. Hastaların tedavisinde küretaj ve açık biyopsi gereklidir (42, 49, 73-76).

2.9. Kronik Osteomiyelit

Kronik osteomiyelit tedavisi en zor olan osteomiyelit tipidir. Akut enfeksiyonun sekeli olarak ortaya çıkmaktadır. En fazla komşu odaktan yayılımla veya periferik damar hastalığına bağlı oluşan osteomiyelitten gelişir. Enfeksiyonun devam etmesine bağlı olarak kronik iltihap hücreleri osteomiyelit odağına göç etmektedir ve osteoklastik aktivasyon, fibroblastik proliferasyon ve yeni kemik oluşumunu içeren onarım reaksiyonu başlamaktadır (23, 28, 35, 42, 43, 49, 72, 79).

Kronik osteomiyeliti tamamen eradike etmek zordur. Osteomiyelitin sistemik semptomları yatışmış olsa da kemik doku içinde bir veya birkaç odakta pürülan materyal, enfekte granülasyon dokusu ve sekestrum kalabilir. Bu durum da yıllar süren aralıklı akut alevlenmeler olmasına neden olmaktadır. Akut alevlenme dönemlerinde ilaç tedavisi ile ataklar bastırılabilir (23, 28, 35, 42, 43, 49, 72, 79).

2.9.1. Patofizyoloji

Ölü kemik dokusu, bunu çevreleyen yeni kemik doku oluşumu, büyük miktarda lenfosit, histiyosit ve arada sırada plazma hücrelerinin bulunduğu kronik inflamasyon dokusu kronik osteomiyelitin histopatolojik özelliğini oluşturmaktadır. Geniş periost parçalarının kemikten ayrılması sonucunda sekestrum olarak bilinen irili ufaklı nekrotik kemik fragmanları oluşabilmektedir. Etken mikroorganizmalar orijinal enfeksiyondan sonra yıllarca sekestrum içerisinde canlılıklarını sürdürebilirler. Nekrotik kemik dokusu avasküler bir yapıya sahip olduğundan kronik osteomiyelitin dirençli olmasına ve tedavisinin zahmetli olmasına neden olmaktadır. Sekestrum osteoklastlar tarafından rezorbe edilebilmektedir. Bu koşullar altında reaktif osteoblastik aktivite, yeni kemik üreterek inflamasyon alanını örten yeni kemik dokusu oluşturur. Yeni kemik oluşumu ölü kemik dokusu içinde sağlam kalmış periosteum ve endosteum tarafından sağlanır. Oluşan involukrum nekrotik bölgeyi bir kılıf gibi örter. Involukrumun sınırları düzensizdir ve etrafındaki yumuşak doku dahil pürülan materyal tarafından delinerek yol

oluşturulur. Bu yol ile pürülan materyal deri yüzeyine açılır. Böylelikle kronik sinüs ağzı oluşur. Yeni kemik oluşumu enfeksiyonun devam ettiği haftalar ve aylar boyunca devam eder. Zamanla yeni kemik dokusu yapımının devam etmesi ile involukrumun yoğunluğu ve kalınlığı diyafizin bir kısmında veya tamamında artar. Endosteumdaki yeni kemik oluşumu da devam eder ve sonunda medüller kanalı kapatır. Özellikle çocuklarda, vücut immün sistemi ile ya da cerrahi olarak sekestrumun ortadan kaldırılması ile kalan ölü boşluk yeni kemik dokusu ile doldurulur. Bu doku çoğu kez bir sinüs traktı ile cilt yüzeyine bağlıdır (28, 35, 41, 43, 48, 71, 76).

Kronik osteomyelit komplikasyonları olarak, lezyon üzerindeki deriye açılan drenaj sinüsleri ve patolojik kırıklar görülebilmektedir. Ayrıca kronik osteomyelitin daha nadir görülen komplikasyonları arasında eski sinüs hatları üzerinde yassı hücreli karsinom ve daha nadir olarak da sarkomlar ve sekonder amiloidoz yer almaktadır (23, 28, 35, 49, 79).

2.9.2. Sınıflama

Daha önceden bahsedildiği gibi kronik osteomyelitin sınıflandırılmasında günümüzde en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma Cierny ve Mader tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma Cierny-Mader evreleme sistemi olarak isimlendirilmektedir (28, 35, 42, 43, 68, 72, 77, 79). Bu evreleme sistemi enfeksiyonun evresini fizyolojik ve anatomik (Bkz. Şekil 2.2) kriterlere dayanarak belirleyen bir kronik osteomyelit sınıflandırmasıdır. Cierny-Mader bu evreleme sistemini tedavi sürecinde de kullanmıştır. Bu sınıflandırma, tedavinin basit veya karmaşık, küratif veya palyatif, ekstremité koruyucu veya ablatif olacağının belirlenmesinde yararlıdır.

Anatomik ve fizyolojik tip sınıflandırmalar kronik osteomyelitin klinik evrelerini tanımlamak üzere kombine edilmektedirler. Örneğin sınıf A grupta tip 2 lezyon olduğunda evre 2A osteomyelit olarak ifade edilmektedir. Bu da hem antibiyoterapinin hem de cerrahi tedavinin derecesinin ve şeklinin belirlenmesinde önemli bir kılavuzluk yapar (28, 35, 42, 43, 68, 72, 77, 79).

2.9.3. Tanı

Kronik osteomyelitin tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ve mikrobiyolojik değerlendirmelere dayanmaktadır. Tanıda altın standart ise enfekte kemik dokusundan alınan materyalin histolojik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesidir (23, 28, 35, 43, 49, 79).

2.9.4. Klinik Yaklaşım

Kronik osteomyelitin değerlendirilmesi anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hastalar sıklıkla kronik ağrı ve mevcutsa fistül ağzından drenaj ile başvurmaktadırlar. Eğer önceden aktif olan bir sinüs traktı hasta başvurduğu dönemde inaktif halde ise, hasta lokalize apse oluşumu veya akut yumuşak doku enfeksiyonu ile başvurabilir (23, 28, 35, 49, 79).

Fizik muayenede etkilenen ekstremitenin deri ve yumuşak doku bütünlüğü değerlendirilmeli ve hassasiyet bölgeleri belirlenmelidir. Kemik stabilitesi ölçülmeli ve ekstremitenin nörovasküler muayenesi yapılmalıdır. Fistül ağzı varlığı dikkatlice incelenmelidir. Var olan fistülden aktif olarak pürülan materyalin drenajı iyi değerlendirilmelidir. Eğer drenaj söz konusu ise mikrobiyolojik değerlendirme için sinüs traktından sürüntü örneği alınmalıdır (28, 35, 49, 79).

2.9.5. Laboratuvar

Kronik osteomyelitte laboratuvar çalışmaları nonspesifiktir ve enfeksiyonun şiddetini belirtmemektedirler. Hastaların çoğunda ESH ve CRP yükselir. Hastaların sadece yaklaşık %35'inde lökosit sayısı yükselmiştir. ESH ve CRP uygulanan tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde ve hastanın takibinde kullanılan parametrelerdir. Literatürde kronik osteomyelitli hastalarda ESH, CRP ve lökosit sayısı gibi parametrelerin hangi sıklıkta bakılacağına dair bir bilgi yoktur. Ancak genel uygulama iki haftalık periyotlarda bakılması lehinedir. Ayrıca kronik osteomyelit hastalarında genellikle uzun süreli antibiyoterapi kullanımı olduğundan dolayı, bu hastalarda ilaç toksisitesinin, hastaların beslenme ve genel durumunun

değerlendirilmesi amacı ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum albumini, demir ve demir bağlama kapasitesi gibi testler istenmelidir (28, 35, 42, 43, 49, 79).

2.9.6. Radyolojik Değerlendirme

Kronik osteomyelitin değerlendirilmesinde çok sayıda görüntüleme yöntemi kullanılabilir, ancak hiçbir yöntem osteomyelitin varlığını tam olarak ispatlayamamakta ya da dışlayamamaktadır. Görüntüleme yöntemleri tanıyı doğrulamak için ya da cerrahi tedaviye hazırlık amacı ile yapılmaktadır (28, 35, 42, 49, 79, 103).

Direkt Radyografi: Kronik osteomyelit tanısında direkt radyografiler, kullanılan en basit, efektif, ucuz ve kolay erişilebilen yardımcı tanı yöntemidir. Direkt radyografiler kronik osteomyelit tanısında asıl seçenek olmasa da oldukça değerli bilgiler verebilmeleri nedeni ile hasta ile ilk karşılaşmada mutlaka yapılması gereken ilk görüntüleme yöntemidir. Osteomyelit tanısını kuvvetle destekleyen bulgular arasında kortikal destrüksiyon ve periost reaksiyonuna ait bulgular yer almaktadır (35, 79, 103).

Akut hematojen osteomyelitte kemik bütünlüğündeki bozulma direkt radyografide kendini gösterir. Fakat bu değişikliklerin ortaya çıkabilmesi için enfeksiyonun başlangıcından sonra en az iki haftalık bir sürecin geçmiş olması gerekmektedir. Diğer erken bulgular olarak; yumuşak dokuda şişlik, periostun kalınlaşması ve oluşan apse nedeni ile periostun eleve olması ve fokal osteopeni sayılabilir. Radyografide litik alanların görülür hale gelebilmesi için kemik matriksinin en az %50 ile %75'inin yıkılması gerekmektedir. Subakut ve kronik osteomyelitte ise daha geç fakat daha ağır değişiklikler görülmektedir. Uygun antimikrobiyal tedavi alan hastalarda radyografik iyileşme, klinik iyileşmeden çok sonra görülmeye başlamaktadır. Komşu odaktan yayılma ile oluşan osteomyelitte radyografik bulgular; daha müphem ve spesifik olmayan bulgulardır. Direkt radyografide elde edilen bulguların klinik ile birlikte değerlendirilerek tanısal yaklaşıma gidilmesi

gerekmektedir. Direkt radyografinin kendi başına tanısallık değeri tartışmalıdır. Eğer sinüs yolu varsa sinografi yapılabilir. Sinografi cerrahi planlanmasında çok değerli bilgiler vermektedir (28, 35, 43, 49, 79, 88, 103).

Bilgisayarlı Tomografi: BT kemik korteksi için mükemmel görüntü sağlar ve biyopsi yerinin belirlenmesi için kullanılır. Enfeksiyonun erken evrelerinde kemik iliği yoğunluğunda artma meydana gelir ve hematogen osteomyelitte intramedüller gaz görüntüsü görülebilir. BT nekrotik kemik dokusu olan sekestrumun ve çevre yumuşak dokunun lezyon ile ilişkisinin görülmesini sağlar. MRG'de olduğu gibi bilgisayarlı tomografide de metal implant varlığının artefakt yaratarak görüntü kalitesini bozması önemli bir dezavantajdır. BT, kortikal kemiği mükemmel bir şekilde göstermesi, etrafındaki yumuşak dokuları orta derecede tanımlaması ve özellikle sekestrumun gösterilmesinde faydalı olması nedeni ile önemli bir tetkik yöntemidir (28, 35, 49, 79, 103).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: MRG'nin sensitivite ve spesifitesi birbirine yakındır. MRG'nin sensitivitesi, lökosit sintigrafisi ya da kombine kemik ve galyum sintigrafisinden farklı değildir. MRG'nin yüksek çözünürlüğü kemik ve yumuşak doku enfeksiyonunun ayırımında oldukça yararlıdır. Radyonükleid yöntemlerde ise kemik ve yumuşak doku enfeksiyonunu ayırt etmek zordur. Radyonükleid yöntemlerde tüm vücudu değerlendirebilmek mümkünken; MRG'de bu mümkün olmamaktadır. MRG'nin diğer dezavantajı ise, BT'de olduğu gibi enfeksiyon sahasında metalik implant bulunduğu durumlarda, bu implantın artefakt yaratarak görüntü kalitesini bozmasıdır. MRG'de T1 ağırlıklı serilerde sıvı içeriği siyah görülürken, yağ dokusu parlak görülür. T2 ağırlıklı serilerde ise sıvı içeriği parlak görülürken, yağ dokusu siyah görülür. Akut osteomyelitin MRG'deki tipik görüntüsü; T1 ağırlıklı serilerde kemik iliğinde sinyal azalması, T2 ağırlıklı serilerde ise kemik iliğinde artmış sinyal görüntüsüdür (28, 35, 49, 79, 103).

MRG özellikle yumuşak dokuların değerlendirilmesinde daha faydalı olması nedeni ile BT'ye göre üstünlük sağlamaktadır. MRG yumuşak doku enfeksiyonunu saptamak ve kemik iliğinin enfeksiyonundan ayırt etmek, apse

ve selülit arasında ayırım yapmak için kullanılır. Posttravmatik veya cerrahi skar sonrası çekilen MRG'de; T1 ağırlıklı serilerde lezyon olan bölgede sinyal azalması görülür ve T2 ağırlıklı serilerde ise sinyal değişikliği olmaz. Sinüs traktı T2 ağırlıklı serilerde; kemik medullasından, korteks ve yumuşak doku boyunca devam eden sinyal artışı şeklinde görülür. Selülit; lezyon olan yumuşak doku bölgesinde T1 ağırlıklı serilerde aralıklı sinyal olarak, T2 ağırlıklı serilerde ise sinyal artışı şeklinde görülür (28, 40). MRG ile kemikteki ödem alanları da izlenebilmektedir. Kronik osteomyelitte MRG'de aktif hastalık odağının çevresinde yüksek sinyal yoğunluğu ile çevrili belirgin bir halka (kenar işareti) görülmektedir. MRG kronik osteomyelit tanısında spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bir yöntemdir. Bu tekniğin dezavantajları maliyet, metal implant etrafındaki dokuları göstermede zorluk ve kortikal kemiğin iyi tanımlanamamasıdır (28, 35, 49, 79, 103).

Sintigrafi: Kemik sintigrafisinin sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşüktür. Kemik sintigrafisinin sensitivitesi lökosit sintigrafisinden yüksek fakat kombine teknik ve MRG'den farklı değildir (28, 35, 49, 79, 103).

Lökosit sintigrafisinin spesifitesi ve sensitivitesi osteomyelitin tutulum yerine göre değişmektedir. Aksiyel iskelet için çekilen lökosit sintigrafisinin sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksektir. Periferik iskelet için çekilen lökosit sintigrafisinin ise sensitivitesi ve spesifitesi yüksek ve birbirine yakındır. Lökosit sintigrafisinin sensitivitesi ve spesifitesinin, kombine kemik ve galyum sintigrafisinin, kombine kemik ve lökosit sintigrafisinin ve MRG'nin sensitivitesi ve spesifitesine göre belirgin bir farklılığı yoktur (28, 35, 79, 103).

Kombine kemik ve lökosit sintigrafisinin sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir. Kombine kemik ve lökosit sintigrafisinin sensitivitesi tek başına lökosit sintigrafisinin sensitivitesinden daha yüksektir. Kombine kemik ve lökosit sintigrafisinin spesifitesi tek başına kemik sintigrafisinin spesifitesinden daha yüksektir (28, 35, 79, 103).

Kombine kemik ve galyum sintigrafisinin sensitivitesi düşük ve spesifitesi yüksektir. Kombine kemik ve galyum sintigrafisinin spesifitesi tek

başına kemik sintigrafisinin spesifitesinden daha yüksek, sensitivitesi ise daha düşüktür. Kombine kemik ve galyum sintigrafisinin sensitivitesi ve spesifitesinin kombine kemik ve lökosit sintigrafisinin sensitivitesi ve spesifitesine göre belirgin bir farkı yoktur (28, 35, 79, 103).

Radyonükleid taramaları, osteomiyelit tanısı şüpheli olan olgularda, kemik ve yumuşak dokudaki yayılımı öğrenmek amacı ile uygulanabilen yöntemlerdir. Akut osteomiyelitte direkt grafilerin negatif olması nedeni ile izotop kemik sintigrafisinin kronik osteomiyelite kıyasla akut formda daha faydalı olduğu bilinmektedir. Teknesyum 99m polifosfat işaretli kemik sintigrafisinde, kan akımı artışının ve yeni kemik oluşumuna bağlı osteoblastik aktivite artışının olduğu alanlarda izotop tutulumu artmaktadır, ancak teknesyum 99m polifosfat işaretli kemik sintigrafisi bu alanlarda spesifik değildir. Biyopsi ile osteomiyelit tanısı doğrulanan hematojen osteomiyelit vakalarında genellikle enfeksiyon başlangıcından en erken 48 saat sonra teknesyum 99m polifosfat işaretli kemik sintigrafisi pozitif sonuç vermektedir. Enfeksiyon ilerledikçe enfekte kemik dokuda kanlanma azalacağından teknesyum 99m polifosfat işaretli kemik sintigrafisi negatif sonuç verebilmektedir (28, 35, 79, 103).

İkinci kuşak radyofarmasötikler osteomiyelit tanısında kullanılmak amacı ile bulunmuştur. İkinci kuşak radyofarmasötiklerden birisi galyum sitrattır. Galyum sitrat transferine bağlanır ve inflamasyon bölgesindeki kan akımı ile enfekte alana göç eder. Galyum sintigrafisi lökosit veya bakterilerin biriktiği alanlarda tutulum artışı göstermektedir. Galyum ayrıca malign tümörlü alanlarda yoğunlaşan polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve plazma hücreleri tarafından da tutulmaktadır. Galyum sintigrafisi kemik detaylarını tam olarak göstermemektedir ve özellikle kemik ile yumuşak doku ayırımını tam olarak yapamamaktadır. Ancak galyum sintigrafisinin teknesyum 99m polifosfat işaretli kemik sintigrafisi ile desteklenmesi bu problemi çözmektedir. Galyum sintigrafisi enfekte olan ya da olmayan kaynamamalarda da tutulum artışı göstermektedir. Galyum sintigrafisinin normal olması hemen daima osteomiyelit olmadığını gösterir, bu yüzden

cerrahi sonrası takipte faydalı olabilmektedir. Galyum sintigrafisi osteomyelit tedavisinde sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşük bir yöntemdir. İndiyum 111 işaretli lökosit sintigrafisi akut ve kronik osteomyelitte kullanılan diğer bir yöntemdir. İndiyum 111 işaretli lökosit sintigrafisi özellikle kronik osteomyeliti diyabetik ayağın nöropatik artropatisinden ayırmada faydalıdır. İndiyum 111 işaretli lökosit sintigrafisi akut osteomyelit tanılı hastaların %80'inde pozitif sonuç vermektedir, fakat vertebrada görülen kronik osteomyelit vakalarında düşük sensitiviteye sahiptir. İndiyum 111 işaretli lökosit sintigrafisi teknesyum 99m polifosfat işaretli kemik sintigrafisinden ve galyum sintigrafisinden daha duyarlıdır (28, 35, 79, 103).

Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET):

FDG-PET'in sensitivite ve spesifite değerleri birbirine yakın ve yüksektir. FDG-PET'in sensitivite değeri diğer görüntüleme yöntemlerine göre belirgin yüksektir. FDG-PET'in spesifite değeri ise kemik sintigrafisinin, lökosit sintigrafisinin ve MRG'nin spesifite değerinden yüksektir. FDG-PET'in spesifite değerinin kombine kemik ve lökosit sintigrafisinin ile kombine kemik ve galyum sintigrafisinin spesifite değerinden belirgin bir farkı yoktur. Yapılan çalışmalara göre kronik osteomyelit tanısında en yüksek sensitiviteye sahip tetkik FDG-PET'tir (35, 49, 79, 103).

Sonuç olarak tüm bu yöntemler karşılaştırıldığında; kronik osteomyelit tanısında en iyi yöntem FDG-PET'tir. Bununla birlikte FDG-PET sadece kronik osteomyelit tanısı şüpheli olan vakalarda birinci tercih olarak kullanılmalıdır. Tanıya giderken ilk olarak her zaman direkt radyografiler ile başlanmalıdır (35, 49, 79, 103).

2.9.7. Mikrobiyoloji

Daha önceden de bahsedildiği gibi kronik osteomyelit tanısında altın standart enfekte kemik dokusundan alınan materyalden patojenin üretilmesidir. Mikrobiyolojik değerlendirmelerde genellikle konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Alınan materyal sadece tanının

konması için değil, aynı zamanda uygun antibiyoterapinin seçilmesinde de yardımcıdır (35, 49, 79).

Kronik osteomyelitte sekonder enfeksiyonlar sıktır. Özellikle drene sinüs ağzından alınan kültür ile enfekte kemik dokudan alınan kültür birbirinden farklıdır ve birden fazla patojen üretilebilir. Bu yüzden fistül ağzından alınan kültürlerle çok güvenilmemeli ve mutlaka kemik kültürü alınmalıdır (28, 35, 42, 49, 79).

2.9.8. Tedavi

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

Tedavi ilkeleri ve planlama: Yeterli drenajın yapılması, yeterli debridmanın uygulanması, ölü boşluğun doldurulması, yara bakımı ve spesifik antimikrobiyal tedavinin verilmesi osteomyelitin uygun tedavisinin temel taşlarını oluşturmaktadır. Hastanın genel durumu bozuk ise öncelikle bu durumu düzeltmek için ayrı bir çaba sarf edilmelidir. Bu amaç ile özellikle tedavi süresince hastanın iyi beslenmesine, kullanıyorsa sigarayı bırakmasının sağlanmasına ve diyabet gibi spesifik hastalıkları varsa kontrol altında tutulmasına dikkat edilmelidir. Osteomyelit hastasının tedavisi enfeksiyon hastalıkları, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, ortopedi ve travmatoloji uzmanlarının ve gerektiğinde diğer konsültan branşlarının bulunduğu multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. Geniş rekonstrüksiyon ve amputasyonla karşı karşıya kalınan ve klasik cerrahi tedavi seçeneklerinin artık yetersiz kaldığı hafif nükslü hastalarda tedavi gerekmebilir. Bu hastalarda apsenin drenajı ve kısa süreli antibiyotik baskısı, enfeksiyonun lokal ve sistemik yayılmasını engelleyebilir (4, 23, 28, 30, 35, 42, 49, 79).

Kronik osteomyelitin iyileşmesi için agresif cerrahi ve antibiyoterapi kombinasyonu gerekmektedir. Cerrahinin hedefi; yaşayan, vasküler bir ortam sağlayarak enfeksiyonun ortadan kaldırılmasıdır. Kronik osteomyelitte cerrahi tedavinin ana hatlarını sekestrektomi ile skar dokusunun, enfekte

kemik ve yumuşak dokunun rezeksiyonu oluşturmaktadır. Fistülün geçici olarak kapandığı ancak enfeksiyonun halen aktif olduğu hastalarda tedavi devam etmelidir. Bu hastalarda yüksek ateş, sekresyonlarda birikim ve basınca artışı devam etmektedir ve enfeksiyonun diğer bölgelere yayılma riski vardır. İlerleyici kemik ve yumuşak doku kaybı olan aktif kronik enfeksiyonlarda cerrahi tedavi zorunludur. Akıntıda artma, kötü koku veya nüks sıklığında artma cerrahi tedavi için diğer endikasyonlardır. Aktif kronik osteomyelit yoksa cerrahi için relatif endikasyon söz konusudur. Cerrahi öncesinde hastanın genel durumu ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve antibiyotik alerjisi araştırılmalıdır. Beyaz küre, ESH VE CRP değerleri çalışılmalıdır. Hastanın boyu, kilosu, karaciğer ve böbrek fonksiyonları araştırılarak hastaya verilebilecek maksimum antibiyotik dozu hesaplanmalıdır. Ameliyattan bir gün önce yüksek basınçla verilen metilen mavisi ile yapılan fist lografinin ameliyat öncesi planlamada oldukça geniş yeri vardır (23, 28, 35, 42, 49, 79).

Antibiyoterapi: Kronik osteomyelitin tedavisinde oral ve parenteral antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Oral yoldan kullanım da parenteral yol kadar etkili olabilmektedir. Geleneksel olarak kronik osteomyelit tedavisinde antibiyoterapi süresi açısından oluşmuş ortak kanaat, 4 ile 6 haftalık tedavinin yeterli olacağı yönündedir. 4 ile 6 haftalık s reye, yapılan hayvan çalışmaları sonucunda ve yapılan kemik debridmanı sonrası kemiğin revaskülarizasyonunun 4 hafta sürdüğünün gözlenmesi ile ulaşılmıştır. Bazı yazarlar ise yaptıkları çalışmalar sonucunda 6 ay ve daha uzun süre antibiyoterapi önermişlerdir. Ancak 6 ay süre ile yapılan antibiyoterapi tedavi süresi ile geleneksel olarak uygulanan 6 haftalık tedavi rejimi arasında farklı bir klinik sonuç elde edememişlerdir. Uzun süreli parenteral antibiyotik tedavisinin implante edilen kateterler aracılığı ile yapılabilmesi mümkündür. Eğer hastanın sosyal ve fiziksel imk nları müsaitse, osteomyelit hastaları ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi için çok uygundurlar. İntravenöz kateter ya da periferik santral kateter ile ayaktan uygulanan IV tedavi şekli, hem tedavi maliyetini düşüren hem de hastanın yaşam kalitesini yükselten bir tedavi şeklidir (23, 28, 30, 35, 42, 49, 79, 104).

Sefalosporinler, hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerin çoğunda etkilidir. Penisilinlerin *Staphylococcus aureus*'a karşı etkinliği vardır. Ancak günümüzde de sıklıkla karşımıza çıktığı gibi penisiline karşı direnç söz konusu ise; oksasilin ve sodyum metisilin gibi sentetik penisilinler kullanılabilir. Üçüncü kuşak sefalosporinler, *Staphylococcus aureus*'a karşı *in vitro* olarak etkili olmasa da klinik olarak etkili bulunmuşlardır. Ayrıca *Staphylococcus aureus*'a karşı imipenem, tikarsilin-klavulonik asit ve diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin de etkili olduğu bildirilmiştir. Metisilin direnci kromozomal bir mekanizma ile oluşmaktadır. MRSA türlerinde antibiyotik tedavisinde vankomisin ve teikoplanin tercih edilmelidir. Koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde de benzer ilkeler geçerlidir. *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda da aminoglikozidler etkilidir. Ancak aminoglikozidler potansiyel nefrotoksik ve ototoksik etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır (23, 28, 30, 35, 42, 49, 79, 104).

Osteomyelitin oral tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan antibiyotikler; klindamisin, rifampisin, kotrimoksazol ve fluorokinolonlardır. Klindamisin en çok gram pozitif mikroorganizmalara ve anaerob mikroorganizmalara etkin olan linkozamid grubu bir antibiyotiktir. Klindamisinin güncel tedavisi, 1-2 haftalık parenteral başlangıç tedavisi sonrası oral olarak kullanımdır. Kinolonlar, osteomyelitli erişkin hastalarda gram negatif mikroorganizmalara karşı oral tedavide güncel olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Üçüncü ve dördüncü kuşak kinolonlar, stafilokok türleri ve anaerobik bakterilere karşı etkilidirler. Dördüncü kuşak olan trovafloksasinin, az sayıda hastada ciddi karaciğer yetmezliğine yol açtığı gösterildiği için sadece yatan hastaların tedavisinde ve dikkatli kullanılması önerilmektedir. Kinolon grubu antibiyotikler eklemlerde kıkırdak hasarı yapmaktadırlar, bu yüzden pediatrik hastalarda kullanılmamalıdır. Kinolonlar günümüzde *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e karşı değişken etki göstermektedirler ve ikinci ve üçüncü kuşak kinolonlara karşı giderek artan bir direnç söz konusudur. Linezolid ise; MRSA türlerine etkili, özellikle osteomyeliti de içeren ciddi enfeksiyonların tedavisinde hem IV hem de oral

olarak kullanılabilen oksazolidinonlar grubunda klinik onay almış ilk antibakteriyel ajandır (23, 28, 30, 35, 42, 43, 49, 79, 104).

Osteomiyeliteli hastada mikroorganizmanın duyarlılığına, hastanın uyumuna, enfeksiyon hastalıkları uzmanının konsültasyonuna ve cerrahın tecrübesine göre antibiyotik tedavisinin oral veya parenteral yolla mı verileceğine karar verilir. Bazı koşullarda bir oral ve bir parenteral antibiyotik kombinasyonu birlikte kullanılabilir. Rifampisin, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları için hem oral hem de parenteral antibiyotik kombinasyonlarında güncel olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Genellikle rifampisine hızlı direnç geliştiğinden dolayı tek başına kullanılmaz. Bu nedenle, siprofloksasin veya fusidik asit ile birlikte kombinasyonları kullanılabilir (28, 30, 35, 42, 43, 49, 79, 104).

Hematojen osteomiyelitin başarılı tedavisi ile kullanılan antibiyotiğin serum bakterisidal seviyesi arasında direkt bir ilişki söz konusudur. Ancak kullanılan antibiyotiğin serum bakterisidal seviyesinin takibi gerekli değildir, çünkü klinik çalışmalarda gösterilen tedavideki yetmezliklerin sıklıkla nedeni yetersiz antibiyotik etkinliğinden çok ya yetersiz debridman ya da dirençli mikroorganizmanın varlığının sonucudur. Serum bakterisidal seviyelerinin takibi dirençli mikroorganizmalarla enfekte olan hastalarda veya oral antibiyotik tedavisinin etkinliğini ölçmek için gerekebilir (28, 35, 42, 43, 49, 79, 104).

Kemik biyopsisi veya debridman sırasında kültür örneği alındıktan sonra klinik olarak şüphelenilen patojenleri içeren bir ampirik parenteral antibiyoterapi başlanmalıdır. İdeal osteomiyelit antibiyotik tedavisi kemik kültürü sonuçları üzerine inşa edilmelidir. Alınan kültür örneğinden saptanan mikroorganizmaların duyarlılığına uygun olarak mevcut antibiyoterapi modifiye edilmelidir. Ayrıca hastanın durumu ağır ise; antibiyotik tedavisi kültür sonucu için bekletilmemelidir (28, 35, 42, 43, 49, 79, 104).

Kültür örneğinden izole edilen mikroorganizmalara göre seçilecek tedavi seçenekleri şunlardır: Penisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* için

benzilpenisilin, sefazolin, klindamisin, vankomisin kullanılabilirken, penisilin dirençli *Staphylococcus aureus* için nafsilin veya sefazolin, ikinci kuşak sefalosporin, klindamisin, vankomisin, rifampisinle siprofloksasin veya levofloksasin kombinasyonu kullanılabilir. MRSA için ise vankomisin veya teikoplanin tercih edilir. Çeşitli streptokoklar için benzilpenisilin, klindamisin, eritromisin ve vankomisin etkilidir. Enterik gram negatif basiller için kinolonlar veya üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılır. *Serratia species* ve *Pseudomonas aeruginosa* için piperasilin ve aminoglikozidler, sefepim veya kinolon ve aminoglikozidler kullanılır. Anaeroplara için klindamisin veya ampicilin/sulbaktam kullanılır. Gram negatif anaeroplara için metronidazol tercih edilir. Aerobik ve anaerobik patojenlerin birlikte oluşturduğu karışık enfeksiyonlarda ampicilin/sulbaktam ve imipenem tercih edilir (28, 35, 42, 43, 49, 79, 104).

Antibiyotik Supresyon Tedavisi: Antibiyotik supresyon tedavisi, cerrahi tedavinin mümkün olmadığı, evresi yüksek ve fizyolojik durumu kötü olan hastalarda uygulanan tedavi seçeneğidir. Bu hastalarda sıklıkla oral antibiyoterapi uygulanır. Bu tedavinin amacı; hastalığı kontrol altında tutmak ve akut alevlenmelerin önüne geçmektir. Antibiyotik supresyon tedavisinde seçilecek antibiyotiğin kemiğe iyi penetre olması ve düşük toksisitesinin olması gereklidir. Seçilecek antibiyotik yapılan kültür antibiyograma göre seçilmelidir. Mikroorganizma mutlaka supresyon tedavisinde kullanılacak antibiyotik veya antibiyotiklerin etki spektrumu içinde olmalıdır. Geleneksel olarak supresyon tedavisine 6 ay boyunca devam edilir. Eğer enfeksiyon tekrarlırsa ömür boyu devam edilecek yeni bir antibiyotik tedavisine başlanır. Özellikle ortopedik cerrahi kaynaklı enfeksiyonlarda, supresyon tedavisi geniş uygulama alanı bulmuştur (28, 30, 35, 42, 79, 104).

Supresyon tedavisinde genellikle başka bir antibiyotikle kombine edilen rifampisin veya fusidik asit, ofloksasin ya da kotrimoksazol 6 ile 9 ay süre ile kullanılmaktadır. Supresyon tedavisindeki başarının, uzun süreli alınan antibiyotiğin bakterinin üreme hızını yavaşlatmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (28, 30, 35, 42, 79, 104).

Cerrahi Tedavi: Osteomiyelitin cerrahi tedavisi çok zorlu olabilir. Herhangi bir enfeksiyonun tedavisi için geçerli olan kurallar, osteomiyelitin tedavisi için de aynı şekilde uygulanabilir. Yeterli drenaj, tüm nekrotik dokuların uzaklaştırıldığı geniş bir debridman, oluşan ölü boşlukların doldurulması, uygun ve yeterli yumuşak doku örtüsünün sağlanması ve cerrahi sahanın revaskülarizasyonunun sağlanması osteomiyelitin cerrahi tedavisindeki ana kurallardır. Yetmezlikli hastalarda cerrahi tedavi daha da zorlu olabilir. Morbiditeyi arttıran ek hastalıkların varlığı, rekonstrüktif ameliyatlara ve metabolik hastalıklar agresif tedavi uygulanmasında hasta seçimini direkt etkileyen faktörlerdir. Uygulanacak olan tedavi, hastalığı elimine etmeli ya da geçici de olsa tedavisini sağlayabilmelidir. Çünkü bu enfeksiyon, hastanın ekstremitesinde fonksiyon kaybına ya da fizyolojik durumu kötü olan hastaların hayatını kaybetmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle tüm hastalar için uygulanabilecek osteomiyelitin standart bir cerrahi tedavi metodu yoktur. Özellikle fizyolojik durumu kötü olan hastalar, amputasyon gibi daha radikal tedavilere veya ömür boyu antibiyotik supresyon tedavisi gibi cerrahi dışı tedavilere aday olabilirler (4, 23, 28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Preoperatif Değerlendirme: Cerrahi teknik, kemik ve yumuşak dokunun durumu ve oluşabilecek ölü boşluğun değerlendirilmesi ile kronik osteomiyelitte yapılacak cerrahi debridmanın planlanmasında ana prensipler preoperatif olarak oluşturulmalıdır. Kronik osteomiyelit tedavisinde preoperatif değerlendirme çok önemli bir role sahiptir (4, 28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Preoperatif değerlendirme iyi bir anamnez ile başlamalıdır. Hastanın fizik muayenesi sadece etkilenen ekstremitayı değil tüm vücudu bir bütün olarak kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Etkilenen ekstremita incelenirken sırasıyla; komşu eklemlerin hareket açıklıkları, ekstremita uzunlukları, ekstremita eşitsizliğinin varlığı, rotasyonel ya da açısal deformitenin varlığı, ekstremitenin nörolojik muayenesi, ekstremitenin periferik nabızları ve yumuşak dokunun iyileşme potansiyeli metodolojik bir şekilde değerlendirilerek kaydedilmelidir. Periferik nabızların zayıf olduğu ya da

alınmadığı hastalarda ek vasküler değerlendirme yöntemleri yararlıdır. Lokal yumuşak doku değerlendirilmesi en iyi palpasyonla yapılır. Yumuşak dokunun iyileşme potansiyeli değerlendirilirken, transkütanöz oksijen satürasyonunun ölçülmesi yararlıdır. Lezyon bölgesinde serbest mikrovasküler deri flebi mevcutsa, damar anastomozunun yeri belirlenmelidir. Eşlik eden lokal ve sistemik hastalıklar sorgulanmalıdır. Yapılan çalışmalar eşlik eden hastalıkların yara yeri enfeksiyonu gelişmesinde ve enfeksiyonun tekrarlamasında doğrudan etkili olduğunu göstermiştir (4, 28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Preoperatif değerlendirme ile her hasta için uygun tedavi alternatifleri ortaya konulabilmektedir. Cerrah her hasta için oluşturulan alternatif tedavilerin morbiditesini ve yararlarını, hastanın koşullarıyla değerlendirerek uygun tedavi metodunu seçer. Cerrahi yaklaşım planlanırken önceki skar dokusu ve cerrahi yöntem akılda tutulmalıdır. Cerrahiden 24 saat önce sinüs yollarına metilen mavisi enjekte edilmesi, cerrahi sırasında tüm sinüs yollarının daha kolay lokalize edilerek eksizyonunun yapılmasını sağlar (4, 28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Direkt radyografiler lezyonun uzunluğu ve sınırları hakkında yeterli bilgi sağlamaktadır. İntramedüller seksestrum varlığı, endosteal kalınlaşma ve involukrum direkt radyografilerle değerlendirilebilir. Direkt radyografiler yeterli gelmiyorsa diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. BT lezyonun en uygun lokalizasyonun belirlenmesinde, açılacak kortikal pencerenin yönü ve büyüklüğü hakkında yardımcı olur. MRG korteks tutulumu ile sınırlı osteomyelit ile medulla tutulumu ile sınırlı osteomyelitin sınırlarının belirlenmesinde yardımcı olur. MRG, özellikle cerrahi tecrübesi az olan cerrahlar için lezyonun anatomik yayılımı hakkında çok önemli bilgiler sağlamaktadır. BT ve MRG çekilemediği durumlarda, atipik enfeksiyonlarda sintigrafi ile önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri lezyonun büyüklüğü ve anatomik sınırları hakkında oldukça yararlı bilgiler verse de, cerrahi debridmanın sınırını esas olarak intraoperatif bulgular ve cerrahın tecrübesi belirlemektedir (28, 30, 35, 42, 79, 103, 105).

Yumuşak Dokuya Yaklaşım: Uygun cerrahi yaklaşım planlanırken, atravmatik bir cerrahi plan ve nazik bir yumuşak doku ekartasyonu en önemli ilkelerdir. Preoperatif değerlendirmede, oluşabilecek yumuşak doku defekti ve ölü boşlukların nasıl tedavi edileceği planlanmalıdır. Preoperatif değerlendirme ile ameliyat sonrası oluşabilecek yara yerinin iskemik nekrozu önlenmelidir. Birkaç kez opere olmuş hastada birçok skar dokusu olabilir. Bu hastalarda cerrahi disseksiyon iyi düşünülerek planlanmalıdır ve yara yeri komplikasyon riskini azaltmak için eski insizyon skarına dik açı ile geçecek şekilde yeni bir insizyon tercih edilmelidir. Başlangıç insizyonu, lezyonun en yoğun görüldüğü yer merkezlenerek yapılır ve gerekirse intraoperatif genişletilir. Cerrahi sırasında uzun bir yaklaşımdan çok genişleyebilen bir yaklaşım kullanmak daha avantajlıdır. Cerrahi insizyon dışındaki fistüller eksize edilmez, çünkü enfeksiyon kaynağı ortadan kaldırıldığı için çoğunlukla kendiliğinden kapanır. İnsizyon yapıldıktan sonra insizyon kenarındaki fibrotik dokular sağlam doku sınırına kadar eksize edilerek yara kenarları hazırlanır. Cilt, cilt altı geçildikten sonra fasya, cilt insizyonunun hemen hizasından değil birkaç santimetre medialinden veya lateralinden kesilmelidir. Böylelikle cilt, cilt altı dokunun hemen altında kanlanması sağlam bir fasyal flep elde edilmiş ve ameliyat sonrası yara yerinde iskemik nekroza bağlı komplikasyonların önüne geçilmiş olunur (28, 30, 35, 42, 79, 105).

Kemik Dokuya Yaklaşım ve Kemik Debridmanı: Kronik osteomiyelitte yapılan kemik debirmanı, teknik olarak uygulanması zor ve önceden planlanması gereken bir işlemdir. Çoğu vakada önceki operasyonlar ya da travma nedeni ile ekstremitenin anatomisi bozulmuş ya da değişmiştir. Çevre yumuşak doku fibrotik, anatomik katlar birbirine tamamen yapışık olabilir ve bu da cerrahi sonrası yara yeri komplikasyon riskini artırır (28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Akut enfeksiyonda apsenin insizyon ile açılarak boşaltılması debridmanın en basit formudur. Kronik enfeksiyonlarda ise debridman çok daha kompleks ve teknik olarak daha zordur. Debridman kronik osteomiyelitte sabırla ve yeterli olarak yapılması gereken bir tedavidir.

Yetersiz debridman hastalığın tekrarı açısından önemli bir nedendir. Debridmanın amacı; geride canlı ve sağlıklı doku kalana kadar tüm enfekte ve nekrotik dokuların uzaklaştırılmasıdır. Tüm implantlar, tüm eski suture materyalleri ve tüm sinüs yolları çıkarılmalıdır. Kemik debridmanı noktasal kanama görülünceye kadar yapılır. Diyafiz intramedüller olarak oyulur ve metafiz için yüksek hızlı burr kullanılabilir. Yapılan debridmanın sınırlarını kısıtlayan anatomik yapılar; sağlıklı kemik, nörovasküler yapılar ve kemiğin stabilitesinin bozulmasıdır. Yapılan debridman aşırı korteks kaybına yol açıyorsa postoperatif atel kullanılmalıdır. Tüm nekrotik dokular yeteri kadar debride edilse bile geride kalan doku yatağı hala kontamine olarak değerlendirilmelidir (28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Cerrahi debridmanın sonunda kemik ve yumuşak dokuların uygun bir şekilde rekonstrüksiyonu gerekebilir. Rekonstrüksiyon işlemleri için deri greftleri, kas ve kas-deri flepleri ve serbest flepler gerekebileceğinden plastik ve rekonstrüktif cerrahi uzmanı ile beraber çalışılmalıdır. Son 25 yıldaki mikrovasküler flep cerrahisindeki ve kemik dokuyu stabilize eden implantlardaki gelişmeler sayesinde, debridman teknikleri geliştirilmiş ve daha radikal debridman tedavileri yapılabilir hale gelinmiştir (28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Kemik dokuda lezyon ortaya konarken kemiğin gereksiz deperiostize edilmesinden kaçınılmalıdır. Kemik dokusunun beslenmesinin bozulmaması için mümkün olduğunca ekstraperiosteal cerrahi yaklaşım uygulanmalı ve sadece debridmanın yapılacağı lezyonun olduğu bölgede periost kaldırılarak subperiosteal çalışılmalıdır. Debridman sırasında kemik doku dâhil bütün anatomik katlarda tüm kanlanmayan, yapışık fibrotik dokular temizlenmelidir. Cerrahi sırasında ek vasküler yaralanma yaratılmamalıdır (28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Kemik debridmanı sırasında kronik enfeksiyona bağlı oluşmuş olan sekestrum mutlaka eksize edilmelidir. Kronik enfeksiyon sahasında; reaktif yeni kemik oluşumu ölü kemik dokuyu çevrelemektedir ve cerrahi sırasında bu dokunun debride edilmesine gerek yoktur. Kemik debridmanı yüksek

devirli burr aracılığı ile yapılmalıdır. Ancak burr çalışırken oluşturduğu ısıya bağlı olarak termal nekroz oluşmaması için saha serum fizyolojik (SF) ile ıslatılmalıdır. Debridman sırasında aralıklı olarak kemik dokudan noktasal kanama olup olmadığı kontrol edilmelidir. Bu noktasal Haversian kanama sağlam korteks dokusunda görülen kanama olup Paprika işareti olarak isimlendirilmektedir. Diyafizer bölgedeki kronik osteomiyelitte sklerotik doku gelişerek medüller kanalın kapanmasına neden olmaktadır. Bu durumda, diyafizin kemik oyucular ile intramedüller olarak oyulması gerekmektedir. Yine aynı şekilde oyma sırasında termal nekroz gelişmemesi için saha SF ile ıslatılmalıdır. Ancak endosteal kalınlaşması olan vakalarda oyma işlemi kontraendikedir (28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Eğer lezyon diyafizin proksimalinde veya distalinde ise; oyarak debridman medulla genişlediği için yeterli olmamaktadır. Bu vakalarda medüller kanalı debride etmek için, lezyon merkezlenerek korteks üzerinde oval şekilde longitudinal bir pencere açılır. Açılan kortikal pencere; kemiğin uzun eksenine paralel, 7-10 mm genişliğinde ve 3-7 cm uzunluğunda olmalıdır. Kemik pencere uzun kemiklerde 10 mm'ye kadar ve kısa kemiklerde ise 7 mm'ye kadar güvenli olarak genişletilebilir. Lezyon açılan pencereden burr veya küret yardımı ile debride edilir. Eğer lezyonun debride edilebilmesi için daha uzun bir kortikal pencere gerekiyorsa, pencere genişliği azaltılarak uzatılır. Pencerenin genişliği 5 mm'ye kadar azaltılarak 30 cm uzunluğunda bir pencere açılabilir (28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Kemik debridmanı sonrası stabilite problemi yaşanmaması için kortekste devamlılık diyafizin %70 ve üzerinde olmalıdır. İnstabilite riski söz konusu ise profilaktik stabilizasyon gereklidir. Stabilizasyon için plak-vida, intramedüller çivi ve/veya eksternal fiksator kullanılabilir. Özellikle enfekte kemik psödoartrozlarında olmak üzere ağır osteomiyelit vakalarında segment rezeksiyonu en çok tercih edilen cerrahi tedavi yöntemidir ki; bu cerrahi yöntemde öncelikle sirküler eksternal fiksatorlar ile kemik tespit edilir ve sonrasında cerrahi debridman ve segment rezeksiyonu uygulanır (28, 30, 35, 42, 49, 79, 105).

Kemik ve Yumuşak Doku Defektlerinin Rekonstrüksiyonu ve Ölü

Boşluk Tedavisi: Uygun ve yeterli bir debridman sonrası geride ölü boşluk olarak adlandırılan geniş kemik defektleri kalabilir. Bu boşluğun kanlanması zayıf olduğundan dolayı enfeksiyonun tekrarlamasına neden olabilir. Cerrahi debridman sonrası ölü boşluğun uygun bir şekilde tedavisi; hem kemiğin anatomik bütünlüğünün sağlanması hem de enfeksiyonun eradikasyonu için zorunludur. Ölü boşluk tedavisinin amacı, ölü kemik ve skar dokusunun yerine sağlam, kanlanan dokuların konulmasıdır (28, 30, 35, 42, 79, 105).

Ölü boşluk tedavisinde genel olarak; kemik greftlemesi sonrası primer ya da sekonder yara kapatılması, ölü boşluk alanının kalıcı rekonstrüksiyonundan önce geçici olarak antibiyotikli PMMA zincirlerinin konulması, kemik greftlemesi yaparak veya yapmaksızın lokal doku flepleri veya serbest flepler ile ölü boşluğun doldurulması ve deri greftlerinin kullanılması, kas, miyokütanöz, osseöz ve osseokütanöz fleplerin mikrovasküler transferi ve ilizarov tekniği ile kemik transportu yapılması teknikleri kullanılmaktadır. Serbest doku transferi bir seçenek olmadığı ve lokal doku flepleri yetersiz olduğu zaman, yumuşak doku örtüsü olmadan açık kansellöz greftler yararlıdır. Serbest vaskülarize kemik grefti, ölü boşluk doldurulmasında başarıyla kullanılabilir. Bu greftler genellikle ilium veya fibuladan elde edilmektedirler (28, 30, 35, 42, 79, 105).

Açık Kemik Greftleme: Kronik osteomyelitte açık kemik greftleme tekniği ilk olarak Papineau ve diğerleri tarafından tanımlanmıştır (106). Bu tedavi yöntemi 3 aşamada gerçekleştirilmektedir. İlk aşamada, enfekte alanın tamamen çıkarıldığı geniş bir debridman yapılır. Bu debridman 5-7 günlük aralıklarla tekrarlanır ve yara antibiyotikli gazlarla kapatılır. Eğer stabilizasyon gerekiyorsa eksternal fiksator tercih edilir. İkinci aşamada, granülasyon dokusunun olduğu gözlenince tercihen iliak kanattan şerit şeklinde kansellöz greftler alınarak defektli bölgeye yerleştirilir. Islak pansuman yapılır ve greftlerin stabilize olması ve kanlanması beklenir. Son aşamada mevcut yumuşak doku defekti cilt grefti, pediküllü kas flebi ve mikrovasküler flepten uygun olan biri ile kapatılır. Vaskülarize kemik grefti için genellikle iliak kanat

veya fibula tercih edilir. Tedavideki amaç, ölü kemik dokularının uzaklaştırılarak yerine taze otogreft kemik konulması ve böylece bölgenin kanlanması ve kaynamanın sağlanmasıdır (23, 30, 35, 42, 79, 105, 106).

Antibiyotikli PMMA Zincirleri ile Ölü Boşluk Doldurma: 1969'da implantların ortopedik enfeksiyon riskini arttırdığının anlaşılması üzerine, 1970'li yıllarda Buchholz ve Engelbrecht tarafından enfekte total kalça protezlerinin revizyonu sırasında antibiyotikli kemik çimentosu kullanılmaya başlanmıştır. 1974 yılında Klemm tarafından, Almanya'nın Darmsadt kentinde gentamisin emdirilmiş boncuk ve zincirler geliştirilmiştir (30, 35, 38).

PMMA zincirleri gibi lokal antibiyotik salım sistemlerinin osteomyelit tedavisinde kullanmak istenmesinin amacı; sistemik toksisite meydana getirmeden özellikle kanlanması iyi olmayan ve sistemik antibiyoterapi ile yeterli antibiyotik konsantrasyonunun sağlanamadığı bölgelerde lokal olarak yüksek antibiyotik konsantrasyonunun sağlanmasıdır. Ayrıca biyofilmlere ya da planktonik organizmalara çok yüksek bölgesel antibiyotik konsantrasyonu ile etki ederek ve bölgedeki patojenleri öldürerek enfeksiyonun tekrarlanmasının önüne geçilebilmektedir. Bu sistemlerden kısa vadede ölü alanları doldurması için ve daha sonra da çevreye antibiyotik salımı yapması için yararlanılmaktadır. Bu sistemlerde amaçlanan yöntem, antibiyotiğin sistemik minimal inhibitör konsantrasyonunu aşan düzeylerde lokal olarak verilmesidir. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda, lokal antibiyotik salım sistemleri ile sistemik antibiyoterapide ulaşılan antibiyotik düzeylerinin 200 katı kadar yüksek antibiyotik düzeyleri elde edilebildiği gösterilmiştir. Bu yüksek antibiyotik düzeylerinin hastada serum ve idrar konsantrasyonlarına yansımadağı gözlenmiştir. Böylelikle böbrek ve karaciğer gibi antibiyotiğe ait sistemik toksik yan etkiler ortadan kalkmaktadır (17, 30, 31, 33, 35-40, 42).

Antibiyotikli PMMA zincirleri sıklıkla geniş yumuşak doku yaralanmalarında, tekrarlayan eklem enfeksiyonlarında, kronik osteomyelitte ve açık kemik kırıklarında kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ayrıca enfekte osteosentezlerde, psödoartrozlarda, artrodezlerde ve total eklem replasmanlarında, subakut ve kronik hematogen osteomyelitlerde, lokalize

iyatrojenik osteomyelitlerde ve eklemlerin postoperatif enfeksiyonlarında tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir (17, 27, 30, 35-40, 42, 79).

Kemik çimentosunun ana maddesi yüksek yoğunlukta polimerdir. Bu polimer sıvı monomer ile toz polimerin birleşmesi ile oluşmaktadır. Bu iki madde birbiri ile karıştırıldığında kimyasal reaksiyon başlar ve sertleşerek çimento haline gelmektedir. Antibiyotik bu iki madde ile karıştırılır. PMMA, polimerizasyon sürecinde yüksek ısı yayması nedeni ile beraberinde kullanılan ısıya duyarlı antibiyotiğin etkisini azaltabilmekte ve etki süresini kısaltabilmektedir. Bu nedenle çok sınırlı sayıda antibiyotik PMMA ile birlikte kronik osteomyelitin tedavisinde kullanılabilmektedir. Örneğin aminoglikozidler, penisilinler ve sefalosporinler PMMA ile kullanılabilirken; florokinolonlar, tetrasiklin ve polimiksin B PMMA sertleşirken oluşan ekzotermik süreçte parçalandıklarından dolayı kullanılamazlar (17, 30, 35, 37, 42, 105, 107).

Karışım eriyik halde iken, cerrahi metal suture ya da emilemeyen suture üzerinde şekillendirilerek debridman alanına konulur. Oluşturulan boncukların şekli ve çapı ile ilgili yapılan çalışmalarda, boncukların çapı ve dolayısı ile yüzeyi arttıkça antibiyotik salımının arttığı görülmüştür. 7 mm çapında oval şekilli boncuk büyüklüğünün ideal olduğu bulunmuştur. Kullanılan kemik çimentosunun tipi, konulan antibiyotik konsantrasyonu, boncukların yüzey alanı, boncukların yüzey şekli ve mevcut alandaki sıvı değişimi gibi birçok faktör kemik çimentosundan antibiyotik salımını etkilemektedir (17, 30, 35, 37, 42, 105, 107).

PMMA'dan antibiyotiğin salımı yüzeyinde oluşan kontrolsüz mikrokırıklarla olmaktadır. Bu durumda antibiyotiğin %90-95'i PMMA'nın derinlerinde kullanılmadan kalmakta ve salınan doz miktarı yeterince iyi kontrol edilememektedir. Antibiyotik sadece boncuk yüzeyinden difüzyon ile salınmaktadır. Ayrıca kendiliğinden çözünmeyen bir polimer olması nedeniyle PMMA'nın ikinci bir cerrahi ile uygulandığı kemik bölgesinden uzaklaştırılması gerekmektedir. PMMA'nın belirtilen bu dezavantajlarını giderebilmek için taşıyıcı malzeme olarak lokal salım sistemlerinde farklı

polimerlerin kullanılmasına yoğunlaşmıştır. Kemiğin yapısal özelliklerini örnekleyen, biyouyumlu, biyoçözünür ve kontrollü antibiyotik salabilen farklı malzemelerin üzerinde araştırmalar sürmektedir. Ancak günümüzde klinikte kullanım alanı bulan tek polimer PMMA'dır ve yukarıda belirtildiği gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır (17, 30, 35, 37, 42, 105, 107).

Gentamisin, tobramisin, vankomisin ve teikoplanin PMMA zincirleri ile en çok kullanılan antibiyotiklerdir. Cerrahi teknik uygulanırken, öncelikle tüm dokuları içeren radikal debridman yapılır ve sonrasında antibiyotikli PMMA zincirleri uygulanır. Enfekte alanda yüksek konsantrasyon oluşturmak için yara tamamen sızdırmayacak şekilde kapatılmalıdır. Bu amaç ile yara mümkünse primer olarak mümkün değilse su geçirmez ve sızdırmaz yara örtüleri ile kapatılır. Dren konulacaksa pasif olarak bırakılmalıdır. Tüm bu tedavi sürecinde ekstremitte immobilize edilmelidir (17, 27, 30, 35, 37, 105).

Antibiyotikli PMMA zincirlerinin kısa süreli, uzun süreli ve kalıcı olmak üzere 3 şekilde uygulama tipi bulunmaktadır. Kısa süreli uygulamada, debridman sonrası PMMA uygulanır ve en son birkaç boncuk insizyonun dışında bırakılır. Ameliyat sonrası 10'uncu günden itibaren boncuklar perkütan olarak çıkartılmaya başlanır. 10'uncu günü geçtiğinde boncukların etrafını granülasyon dokusu sarmaktadır ve boncukların özellikle perkütan olarak çıkartılması zorlaşmaktadır. Kısa süreli uygulama, debridman sonrası ciddi defekt oluşturmayacak sınırlı kronik osteomyelit vakalarında, enfekte ve iyileşmiş plak osteosentezlerinde, enfekte ve iyileşmiş intramedüller çivi vakalarında kullanılabilir. Uzun süreli uygulama, ikinci cerrahinin planlandığı olgularda tercih edilir. Hem yüksek antibiyotik konsantrasyonundan hem de oluşan ölü boşluğu geçici olarak doldurabilmesinden yararlanır. Uzun süreli uygulama, özellikle çivi ya da plak kullanılmış enfekte psödoartrozlarda ve plak ile osteosentez sonrası gelişen akut enfeksiyonlarda tercih edilmektedir. 6-8 hafta sonra ikinci bir cerrahi ile boncuklar çıkartılıp debridman tekrarlanarak ölü boşluk kansellöz greftlerle doldurulur. Kalıcı uygulamalar ise, lokal kas flepleri, serbest doku transferi veya kansellöz kemik grefti ile doldurulamayacak kadar büyük lezyonlarda tercih edilmektedir. Ancak,

boncuklar yerleştirildikten sonraki 4'üncü haftada lokal bakterisidal etkinliğin sona ermesine, PMMA'nın zaman içerisinde antibiyotik içeriğinin kaybolmasına ve PMMA'nın yabancı cisim olarak görölmesine bağlı enfeksiyon kaynağı oluşturması nedeni ile PMMA tedavisinin en geç 6 hafta civarında sonlandırılması önerilmektedir. Ayrıca PMMA, bazı fagositer hücrelerde oluşturduğu immünosupresyon etkisi nedeni ile lokal immün cevabı baskılayabilir (17, 27, 30, 35, 37, 38, 53, 105).

Primer yara kapanmasına izin vermesi, daha az morbiditeye neden olması, ağrılı inflamatuvar semptomların hızlı bir şekilde azalmasını sağlaması, uzun süreli sistemik antibiyotik ihtiyacını azaltması ve buna bağlı toksik yan etkilerin görölmemesi, devamlı yıkama sisteminin gerektirdiği hemşirelik hizmetlerini azaltması, sürekli yıkama sistemlerinde uzun süreli kullanıma bağlı görölen gram negatif enfeksiyon riskinin olmaması, hastanede kalış süresini azaltması ve tedavi maliyetlerini düşürmesi gibi faktörler sürekli antibiyotikli serum ile irrigasyon ve uzun süreli sistemik antibiyoterapi tedavisine göre lokal antibiyotik salım sistemlerinin avantajlarıdır (27, 30, 35, 37, 40, 42, 107).

Alternatif Depo Antibiyotik Salım Materyalleri: Alternatif materyaller arasında protein bazlı materyaller, kemik grefti, kemik grefti benzeri materyaller ve sentetik polimerler sayılabilir. En önemli avantajları ek cerrahi işleme gerek kalmadan vücut içinde emilebilmeleridir (26, 31, 33, 36, 39, 107).

Protein içerikli materyaller içinde; tip 1 kollajen, fibrin, trombin, jelatin ve albumin sayılabilir. Bu materyallerle depolanan antibiyotiğin tamamı saatler veya birkaç gün içinde salınır (107).

Kollajen membranlar; tip 1 kollajen mikrofibrillerden oluşur. Antibiyotik salım özelliği olmayan şeklinin enfekte yaralarda kullanımı kontraendikedir. Yapılan çalışmalarda kollajen materyallerden antibiyotik salımının 28 güne kadar devam ettiği gözlenmiştir. Kollajen materyaller gelecekte klinik kullanıma geçebilecek potansiyele sahiptir (40, 107).

Kemik greftleri ve benzeri materyaller, kemikle uyumlu oldukları ve kemik rejenerasyonunu indükledikleri için her zaman tercih edilen materyaller olmuşlardır. Bu materyallere kalsiyum sülfat, morselize kemik grefti, trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatit (HA) örnek olarak verilebilir. Kalsiyum sülfat yaygın olarak kullanılan kemik dolgu materyalidir. Yapılan çalışmalara göre antibiyotik konsantrasyonunun %58'ini ilk 24 saat içinde salmaktadır. Kalsiyum sülfat ile tobramisin ve vankomisin en sık kombine edilen iki antibiyotiktir. Morselize kansellöz kemik greftleri yaygın olarak kullanılan materyallerdir. 1984 yılından beri antibiyotik kombine edilmiş kemik greftleri kullanılmaktadır. Günümüzde de iki evreli osteomyelit tedavisinde, defektlerin greft ile doldurulmasında antibiyotik kombine edilmiş greftler kullanılmaktadır (107).

Sentetik polimerler içinde; polianhidrid, polilaktid, poliglikolid ve bunların kombinasyonları sayılabilir. İleride yapılacak çalışmalarla da bu materyaller antibiyotik salım aracı olarak kullanılabilir (26, 31, 33, 36, 107).

Kemik Stabilizasyonu: Cerrahi debridman sonrası kemik yapıda instabilite söz konusu ise ya da yapılacak debridman instabilite oluşturacaksa; plak-vida, intramedüller çivi ve/veya eksternal fiksator stabilizasyon için kullanılabilir. Ancak sağlam korteks %70'den fazla ise profilaktik stabilizasyona gerek yoktur. Eksternal fiksasyon internal fiksasyona göre daha çok tercih edilmektedir. İntramedüller çivinin olduğu bölge sekonder enfeksiyon gelişmesine ve mevcut enfeksiyonun yayılmasına eğilimlidir (5-7, 28, 30, 35, 42, 79, 105).

Eksternal fiksasyon monolateral veya sirküler fiksatorle yapılabilir. Sirküler eksternal fiksator enfekte psödoartrozların ve segmental defektlerin rekonstrüksiyonuna izin verir. İlizarov eksternal fiksatorü sadece stabilizasyon değil gerektiğinde kemiğin uzatılmasını da sağlayabilmektedir. Kemiğin uzatılması distraksiyon osteogenezi tekniğine dayanır. Distraksiyon osteogenezinde kemiğin metafizyel bölgesinden bir osteotomi yapılır ve defekti doldurmak için yavaş yavaş distrakte edilir. İlizarov tekniğinin osteomyelitte en sık kullanım alanı radikal rezeksiyon ve kemik kaydırma

yöntemidir. Literatürde bu yöntemle başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca kayanamamalarda kompresyon ve kötü kaynamalarda redüksiyonun yapılmasına imkan sağlar. Fakat kaynama geçikmesi, pin dibi enfeksiyonu, grefonaj gibi ek cerrahi gerektirebilmesi, tedavi süresinin uzun olması ve cihazın taşınmasının sosyal problemler doğurması dezavantajları arasında sayılabilmektedir. Osteomiyelitik bir kemik üzerine ilizarov ile intramedüller çivinin kombine uygulanmasının erken rehabilitasyona faydalı olduğu gösterilmiştir (5-7, 28, 30, 35, 42, 79, 105).

Tibiada oluşan segmental kemik kayıpları için serbest fibüler greft kullanılabilir. Eğer kronik osteomiyelit hem tibia hem de fibulada segmental kemik kaybına yol açtı ise serbest fibüler greft sonuçları iyi değildir. Bu hastalarda amputasyon veya ilizarov önerilmektedir (5-7, 28, 35, 42, 105).

Yumuşak Doku Kapatılması ve Yumuşak Doku Transferi:

Osteomiyelit tedavisi uzun süreli ilaç ve cerrahi debridmanlarla devam eden bir süreçtir. Debridmanlara sağlıklı dokular görülene kadar devam edilir. İçeride enfekte doku kalması sonuçları olumsuz etkilemektedir. Osteomiyelitin sona erdirilmesi için kemiğin yeterli yumuşak doku ile örtünmesi gereklidir. Eğer yara yeri primer olarak kapatılabiliyorsa her zaman ilk tercihtir. Ancak yara kapatılırken yara dudakları mümkün olduğunca karşı karşıya gelmeli ve gergin olmamalıdır. Yara kapatılması 2/0 ya da 3/0 naylon ya da monofilament dikişlerle matris şeklinde dikilmelidir (28, 30, 35, 79, 105).

Son zamanlarda kullanılan vakumlu yara bakımı sistemleri, hem kemik hem de yumuşak doku iyileşmesine yardımcı olarak tedavilerin başarısını arttırmıştır. Vakumlu yara bakımı sistemleri yara yüzeyine negatif basınç uygulayarak granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırır ve toplanan serum artığını bölgeden uzaklaştırır. Yeterli granülasyon dokusunun oluşumundan sonra primer olarak veya cilt grefti ile yara kapatılır (28, 30, 35, 42, 79, 105).

Eğer yara yeri primer olarak kapatılamıyorsa, oluşan kemik doku defektini ve ölü boşlukları doldurmak için lokal kas flebinden vasküler saplı

mikrovasküler serbest dokuya kadar değişen çeşitli yumuşak doku transferleri yapılabilir. Küçük yumuşak doku defektleri split-thickness cilt greftleri ile, geniş yumuşak doku defektleri veya yetersiz yumuşak doku örtünmesi lokal kas flepleri veya serbest vaskülarize kas flepleri ile kapatılabilir. Transfer edilen kas grubunun kanlanması iyi olması ve bu iskemik alanın daha canlı bir doku ile doldurulması lokal biyolojik iyileşmeyi hızlandırarak enfeksiyonu geriletir. Kan akımının artması hasta savunma mekanizmaları için olduğu kadar, antibiyotiğin bölgeye taşınması ve kemik ve yumuşak dokuların iyileşmesi için de önemlidir. Mikrovasküler doku transferi üstü deri ile kaplı kas dokusundan veya miyokütanöz, osseöz, osseokütanöz fleplerden oluşabilir. Debridmanın yeterli ölçüde yapılması flebin sağlıklı bir ortama yerleşmesini sağlayarak işlemin başarısını artırır (23, 28, 30, 35, 42, 79, 105).

Gümüş İyontoferez Yöntemi: Gümüş iyonları elektriksel olarak meydana getirilir ve gümüş iyonlarının antibakteriyel etkisinden faydalanılır. Yardımcı yöntem olarak kullanılan bir tekniktir. Cerrahi debridman bu yöntemin etkisini arttırmaktadır. Bu yöntemin avantajları; geniş spektrumlu olması, çok az toksik etkisinin görülmesi ve 1 cm'ye kadar penetrasyon gücünün olması olarak sayılabilir. İyonların aktif olabildikleri mesafenin kısa olması tek dezavantajdır (40, 108).

Hiperbarik Oksijen Tedavisi: Hiperbarik oksijen uygulamasının kronik osteomyelit tedavisinde etkisi kanıtlanmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisindeki amaç; 1 atmosferden daha yüksek basınçtaki oksijen solunumunun kanda ve dolayısı ile kemik doku üzerindeki oksijen konsantrasyonunun artışına neden olmasına bağlı ortaya çıkan fizyolojik etkilerden yararlanmaktır. Bu tedavi ile tüm vücut sıvılarındaki parsiyel oksijen basıncı artmaktadır. Kronik osteomyelitteki sorunlardan biri de enfeksiyon odağındaki hipoksidir. Hiperbarik oksijen tedavisi travmaya uğrayan, hipoksik hücrelerin oksijen açığını karşılamaktadır. Çözünmüş oksijenin, antihipoksik, antiödematöz, antitoksik ve antibakteriyel etkileri mevcuttur. Hiperbarik oksijen tedavisinin hücresel hipoksi nedeni ile

bozulmuş olan yara iyileşmesi üzerine etkileri; fibroblastik aktivitenin, kollajen üretiminin ve neovaskülarizasyonun artışı, epitelizasyonun desteklenmesi, osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin düzenlenmesi ile osteogenezin artışı olarak sayılabilir. Hiperbarik oksijen tedavisi kronik osteomiyelitte cerrahi ve medikal tedaviye ek yardımcı bir yöntem olarak günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır (35, 42, 49, 109).

Amputasyon: Amputasyon, osteomiyelit tedavisine cevapsız kalan enfeksiyonun veya gelişen bir sistemik komplikasyonun hayatı tehdit ettiği genel durum bozukluğu olan hastalar veya aşırı yumuşak doku ya da kemik kaybı olan hastalarda tedavi seçeneğidir (30). Tibiada aktif akıntılı kronik osteomiyelitle beraber duyusu olmayan bir ayağın bulunduğu vakalar, geniş bir alanda kemiğin açıkta olduğu akıntılı kronik osteomiyelitle beraber ayakta sertlik bulunan ve arteriyel dolaşım yetersizliğinden dolayı lokal veya serbest flep uygulamasının yapılamayacağı bir ekstremitenin olduğu vakalar ve çok sayıda başarısız cerrahi girişimin denendiği ve hastanın da amputasyon istediği vakalarda Gustilo'ya göre erken amputasyon endikasyonu vardır (46). Bazen osteomiyelit malign bir hastalıkla beraber görülebilmekte veya fistüldeki epitelden malign dejenerasyon gelişebilmektedir. Bu tür olgularda tercih edilen tedavi genellikle amputasyon olmaktadır. Osteomiyelite en sık eşlik eden malign tümör yassı epitel hücreli karsinomdur. Retikulum hücreli karsinom ve fibrosarkom diğer sık rastlanan malign tümörlerdir. Ayrıca arteriyel yetmezlik, major sinir paralizileri ve eklem kontraktürleri gibi ekstremitenin fonksiyonel kullanım kapasitesinin çok azaldığı olgularda da amputasyon endikasyonu vardır (35, 42, 79).

2.10. Kronik Rekürren Multifokal Osteomiyelit

1972 yılında Giedion tarafından çocuklarda tanımlanmıştır. Etiyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Genellikle çocuklarda ve ergenlerde görülmektedir. Hastalığın tekrarlayıcı olma eğilimi bulunmaktadır. Uzun süren remisyon ve alevlenme periyodları ile seyreder. Sıklıkla kendini sınırlayan, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar bir hastalık olup tekrarlayan ağrılı ve simetrik tutulumlu kemik lezyonları ile karakterizedir. Tüm osteomiyelitlerin %2-5'ini

oluşturur. Sıklıkla tübüler kemiklerin metafizlerinde görülür ve etkilenen kemikte lokal şişlik ve ağrı ile başlar. Düşük derecede sistemik ısı artışı ve ılımlı ESH yüksekliği görülür. Direkt grafide osteolizis, skleroz ve kemik formasyonlarının oluşması gibi nonspesifik özellikler görülebilir. Kültür sonucu genelde negatiftir. Tanı sıklıkla ayırıcı tanılar dışlanarak konulur. Günümüze kadar yaklaşık 200 vaka bildirilmiştir. Etkili bir tedavi tanımlanamamıştır, ancak olguların çoğunluğu nonsteroidal antiinflatuar ilaç tedavisi ile remisyona girmektedir. Kültür negatif olduğunda ilaç tedavisi önerilmez (42, 48).

2.11. Garre'nin Sklerozan Osteomiyeliti

1983 yılında Garre, sklerozan osteomiyelit tipini akut osteomiyelitin bir komplikasyonu olarak tanımlamıştır. Periostun fokal kalınlaşması ve reaktif kemik oluşumu ile karakterizedir. Nonsüpüratif ossifiye periostitis olarak da bilinmektedir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkinleri etkilemektedir. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle diş çekimi sonrası odontojenik enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir ve düşük virülanslı anaerobik enfeksiyon sorumlu tutulmaktadır (42, 48, 49).

Direkt grafide ilerleyici sklerotik kemik içerisinde radyolüsent alanlar görülür. Periost proliferasyonu ve periferik subperiosteal kemik oluşumu ile seyreder. Buna karşın sekestre kemik ve apse oluşumu görülmemektedir. Hastaların en sık başvuru şikâyeti uzun süredir devam eden, orta şiddette, aralıklı ağrıdır. Kliniği pürülan bir sıvı ve nekroz olmaksızın uzamış ılımlı bir enfeksiyon tablosu şeklindedir. Etkilenen kemikte şişlik ve hassasiyet görülebilmektedir. Ortopedik cerrahide en sık tibianın anterior yüzeyinde görülür. ESH genellikle hafif derecede yükselmektedir. Alınan biyopsilerde düşük dereceli non spesifik osteomiyelit izlenmektedir. Sıklıkla kültürler negatiftir. Yıllar sonra uzak bir alanda sekonder bir lezyon görülebilmektedir. Hastalığın standart bir tedavisi yoktur. Tedavide sklerozan kemiğin fenestrasyonu ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Ayırıcı tanıda osteoid osteoma ve Paget hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır (42, 48, 49).

2.12. Bakteri-İmplant ve Osteomyelit İlişkisi

Biyomateryal merkezli enfeksiyonlar ve implant ile konak arasındaki doku uyumsuzluğu, günümüzde sıklığı giderek artan metal implantların kullanıldığı cerrahi girişimlerdeki iki önemli sorundur. Bugüne kadar yapılan çalışmalar; biyomateryal varlığında komşu konak dokusunun erken ve geç enfeksiyona karşı duyarlılığında artış olduğunu göstermektedir. Ölü kemik ya da travmatize olmuş yumuşak dokular benzer etkiyi yaparlar. Biyomateryallerin başarılı doku bütünleşmeleri ise temas halinde oldukları dokuların hücrelerine çok iyi yapışmaları, biyomateryal yüzeyi ve membran molekülleri arasında kimyasal bağların kurulabilmesine bağlıdır (12-16, 18).

Biyomateryal yüzeyine yapışmak için doku hücreleri ile bakteriler arasında bir yarış başlamakta ve implant yüzeyinin kaderi bu yarışın sonucuna bağlı olmaktadır. Bu yarış doku tarafından kazanılacak olursa, yüzey işgal edilmiş ve savunulmuş olacaktır. Böylece implantın yüzeyi bakterilerin kolonizasyonu için daha az elverişli hal alacaktır. Aksi halde implant yüzeyi bakteriler tarafından işgal edilecek ve enfeksiyon süreci başlayacaktır (4, 12-16, 18, 88).

Doğal ekosistemde yapılan çalışmalarda, bakterilerin %99,9'undan fazlasının hareketsiz yüzeylerde iç kısımlara yapışarak mikrokoloniler meydana getirdikleri ve bu sayede oluşturdukları biyofilm tabakalar içerisinde yaşadıkları gösterilmiştir. Biyomateryaller üzerinde kolonize olan bu bakteriler biyomateryallere yapışık biyofilm tabakalar içerisinde büyümektedirler. İlk olarak Gristina, bir hastasının enfeksiyon sonrasında femurundaki implantı incelemiş ve implant yüzeyinde glikokaliks kaplı biyofilm tabakalar içerisinde yaşayan bakteriyel mikrokolonileri göstermiştir (14-16).

Bakteriler, biyomateryalin implantasyonu sırasında ya da geçici bir bakteriyemi esnasında biyomateryallerin yüzeyine taşınarak yapışmaktadır. Bu bakterilerin biyomateryal yüzeylerine yapışması, hem konak savunması hem de antibiyotiklere karşı direnci arttıran önemli virulans faktörü olarak bilinmektedir. Aynı zamanda virulan bakterilerin implant yüzeylerine

yapışmaları, onları kimyasal bakterisitlere ve antiseptiklere karşı da korumaktadır. Yüzeylere yapışabilme özelliği hemen hemen tüm bakterilerin ortak özelliğidir ve karmaşık, çözülmesi güç bazen de çok ince özel olaylar dizisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar, bakterinin kolonize olacağı materyalin yüzeyine, onu çevreleyen sıvı alana ve bakterinin özelliğine bağlıdır (4, 12-16, 18).

Yapılan çalışmalarda enfekte biyomateryallerin yüzeyinde en sık *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus* izole edilmiştir. İzole edilen diğer mikroorganizmalar arasında *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, peptokoklar ve beta hemolitik streptokoklar yer almaktadır. Elde edilen mikroorganizmaların çeşitliliği metotlar geliştikçe ve çoğaldıkça artmaktadır (4, 12-16, 18).

Staphylococcus epidermidis, insan cildinde bulunan nonpatojenik saprofitik bir bakteri olmasına rağmen biyomateryal kaynaklı enfeksiyonlarda ciddi bir patojendir. *Staphylococcus epidermidis*'in vasküler protezler, kontakt lensler, total eklem protezi gibi polimer yüzeyli ya da biyomateryalin kompleks yapısı içerisinde polimerlerin bulunduğu implantlarda daha sık enfeksiyon etkeni olduğu bildirilmiştir. *Staphylococcus aureus* ise daha çok biyomateryallerde, kemik, eklem ve yumuşak doku enfeksiyonlarında major etken patojen olarak öne sürülmektedir. Füzyonun yapıldığı ölü ya da hasar görmüş kemik dokularının bulunduğu ortamlarda *Staphylococcus aureus* en sık izole edilen enfeksiyon ajanı olarak bildirilmektedir (4, 12-16, 18, 88).

Salgı oluşturan bakterilerin ekstrasellüler polisakkarit maddeleri, büyük kısmı iyonik bağlarla bağlı düşük veya yüksek moleküler ağırlıklara sahip polimerlerden oluşan gevşek ve şekilsiz yapılardır. Ekzopolisakkaritler, D-glukoz, D-galaktoz, D-mannoz, L-fruktoz ve L-rhamnoz gibi nötral monosakkaritlerden, aminoglukozlardan, üronik asitten ve polyollerden (ribitol ve gliserol) oluşur. Ekstrasellüler salgıların, biyomateryal kaynaklı enfeksiyonun oluşmasında ve devamında önemli bir faktör olduğu düşünülür. Bugün sadece *Staphylococcus epidermidis*'in ekzopolisakkarit salgısında çok sayıda aminoasit ve monomerik karbonhidratlar bulunmuştur (4, 12-16, 18).

Bakteriler tarafından sentezlenen önemli virölans faktörlerinden olan mukopolisakkarit yapısındaki glikokaliks yapışkan bir maddedir ve bakteriyel tutunmayı artırır ve bazen o kadar çok miktarda sentezlenir ki antikor, antibiyotik ve fagositoya karşı bariyer oluşturur. Yani bu glikokaliks yapı sadece tutunmayı sağlamaz, ayrıca koruyucu mekanik bariyer olarak görev yapmaktadır. Bu bariyer bakterilerin çoğalmasına yardımcı olur. Tedavide verilen antibiyotikler bu bariyeri geçemediğinden mikroorganizmalara etkili olamamaktadırlar. Böylelikle biyofilm oluşturan bakteriler oldukça inatçı enfeksiyonlara yol açarlar. Bakteri kemiğe, cerrahi implanta veya yabancı cisme tutunduğunda, glikokaliks yapısının büyük miktarda arttığı saptanmıştır (4, 12-16, 18, 40).

Biyomateryaller konak dokuya implante edildikten sonra fibronektin, fibrinojen, kollajen ve diğer proteinleri içeren glikoprotein yapısındaki biyofilmler oluşmaktadır. Oluşan biyofilmler biyomateryallerin ve konak dokusunun biyomateryallerle temas eden yüzeyini kaplamaktadırlar. Böylece bakterilerin ve konak doku hücrelerinin adezyonu için gerekli olan reseptör bölge sağlanmış olmaktadır. Bu biyofilm tabakasının her bir makromoleküler yapısının, her organizma veya doku hücresi için özel bir rolü bulunmaktadır. Cam, seramik ve titanyum gibi materyallerde, biyofilm tabakalarının oluşturulması ile yapılan deneylerde, osteointegrasyonun bu biyofilm tabakalar tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (4, 12-16, 18, 88).

Günümüz ortopedik cerrahilerde kullanılmakta olan pek çok implant, bir ya da daha fazla metal ve polimerden oluşmaktadır. Biyolojik çevredeki biyomateryaller, yabancı cisimler, devitalize dokular ve kemikler implante edildikleri biyolojik ortamda pasif, fizyo-kimyasal olarak ise aktiftirler. Enfeksiyona direnç gösteremezler ve enfeksiyona karşı hassastırlar (4, 12-16, 18).

Sonuç olarak, implant yüzeyine yapışık biyofilm tabakalar içerisindeki glikokalikslerle kaplı mikrokoloniler, biyomateryal ilişkili enfeksiyonların hem antimikrobiyal tedaviye hem de konak savunmasına karşı dirençli olmasını açıklamaktadır (4, 12-16, 18).

2.13. Kontrollü Salım Sistemleri

Etkin maddeyi hemen salınan alışılmış dozaj şekillerine (konvansiyonel, derhal salım yapan dozaj formları) karşın salım işlemini daha uzun bir süreçte yapan dozaj şekillerine kontrollü salım sistemleri denmektedir. Kontrollü salım sistemleri; sentetik veya doğal polimerlerle ilacın kombine edilmesi ile oluşan, belirlenmiş bir zaman dilimi boyunca önceden tasarlanmış şekilde ve hızda ilaç salımını sağlayan sistemlerdir. Bu sistemler, etkin maddenin fizikokimyasal, farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerine bağlı belirli terapötik hedeflerle tasarlanmaktadır. Hedeflenen salım süresi formülasyona ve uygulamaya göre değişebilmektedir. İlacı salım süresi 24 saat olabileceği gibi, 1 ay veya 5 yıl gibi daha uzun süreler de olabilir (110, 111).

Klasik dozaj şekilleri etkin maddeyi birinci dereceden kinetiğe uygun salarak, kısa zamanda maksimum plazma düzeyi sağlamakta ve bunu takiben plazma düzeyi hızla düşmeye başlamaktadır. Bu durumda yüksek kan konsantrasyonuna bağlı olarak etkin maddenin yan etkileri görülebilmekte, minimum etkin konsantrasyonun altında ise terapötik etki görülmemektedir. Kontrollü ilaç salımının temel amacı farmakolojik olarak aktif yapıların, yeni bir sistem veya veriliş yoluna göre yapısını veya fiziksel parametrelerini yeniden düzenleyerek farmakodinamik özelliklerini değiştirmektir. Etkin maddenin etki süresinin, tasarım özelliği ve de molekülün kinetik bir özelliği haline getirilmesi istenmektedir. Genellikle dozlama aralığı, etkin madde molekülünün modifiye edilerek eliminasyon hızının azaltılması ile veya ilaç şeklinden salımının modifiye edilerek absorpsiyonunun uzatılması ile artırılabilir. Salım karakterlerinin değişiklik göstermesi nedeni ile kontrollü salım sistemlerini tanımlamak için çok sayıda farklı ifade kullanılmakta ve farklı kaynaklara göre değişik sınıflandırma şekillerine rastlanmaktadır (110, 111).

Kontrollü salım (controlled release) yapan sistemler; salım hızları önceden planlanan ve belirlenen sürede sıfır derece kinetikle etkin madde salımını sağlayan sistemlerdir (111).

Sürekli salım (sustained release) yapan sistemler; etkin maddenin plazma ve doku düzeyini aynı yolla verilen konvansiyonel dozaj formuna göre çok daha uzun süre devam ettirebilen sistemlerdir. Bulunduğu şartlardan etkilenebilmesi nedeniyle salım mekanizmasını önceden belirlemek güç olmakla beraber genellikle salım hızı birinci derece kinetik ile uyumlu olan sistemlerdir (111).

Modifiye salım (modified release) yapan sistemler; aynı yolla uygulanan klasik dozaj formlarından farklı olarak belirlenen yer ve/veya hızda etkin madde salımı sağlayan sistemlerdir. Uzatılmış salım yapan ve geciktirilmiş etkili ilaç şekilleri, modifiye salım yapan ilaç şekillerine dâhil edilmektedir [Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (United States Pharmacopoeia) (USP) 37, Avrupa Farmakopesi (European Pharmacopoeia) (EP) 7] (111).

Uzatılmış salım (prolonged-extended release) yapan sistemler; aynı yolla uygulanan klasik dozaj formlarına göre etkin maddeyi daha uzun sürede ve daha yavaş organizmaya veren ilaç şekilleridir. Uzatılmış tedavi sağlamak üzere uzun bir zaman süreci içerisinde salım yapmaları amacıyla kullanılırlar. Özel formülasyon ve üretim tekniği gerektirmektedir. Kontrollü salım sistemleri uzatılmış salım sistemleri olarak değerlendirilmektedir (USP 37, EP 7) (111).

Geciktirilmiş salım (delayed release) yapan sistemler; etkin maddenin sistemden salımını belirli bir bölgede sağlayan sistemlerdir. Genellikle mide sıvısından etken maddeleri korumak için intestinal bölgede salım yapabilen enterik kaplı tabletler veya ürünler için kullanılmaktadır. Bu salım sisteminde etken maddenin salımı geciktirilmektedir (USP 37, EP 7) (111).

Tekrarlanan doz içeren (pulsatile release, repeat action systems) sistemler; dozaj formu içinde etkin maddenin birden fazla (iki veya üç) dozunun mevcut olduğu ve bu dozların belli zaman aralıkları ile tekrarlamalı salımının sağlandığı sistemlerdir (EP 7) (111).

2.13.1. Avantajları

Kontrollü salım sistemlerinin avantajları şu şekilde sıralanabilir (111):

1. Uygulama sıklığında azalma sağlanır.
2. Etkin maddenin sabit hızla salınması nedeni ile kan seviyelerindeki dalgalanmalar elimine edilir ve böylece vücutta eşit düzeyde etkin madde konsantrasyonunun belirlenen süre boyunca korunması sağlanabilir.
3. Daha düzenli etki elde etme ve dozaj formunun organizma koşullarından etkilenmemesi sağlanabilir.
4. Aniden salım yapan konvansiyonel ilaç şekillerinde ortaya çıkabilen pik konsantrasyonlarının neden olduğu yan etkilerin şiddeti ve sıklığı azaltılabilir.
5. Etkin maddenin daha uzun zamanda veya gastrointestinal kanalın farklı bir bölgesinde salınması nedeni ile gastrointestinal irritasyon azaltılabilir.
6. *In vivo* yarılanma ömrü kısa olan etkin maddelerin parçalanması önenebilir ve yarılanma ömrü uzatılabilir.
7. Tedavide kullanılan total etkin madde miktarı azaltılmış olur.
8. Aynı anda iki veya daha fazla etkin maddenin aynı sistem içinde verilebilmesine olanak sağlar.
9. Uzun süreli uygulamalarda etkin madde birikimine bağlı olan toksik etkiler en az seviyeye indirilmiş olur.
10. Sistemin uygulama bölgesinden uzaklaştırılabilir olması durumunda, yan etki ve etki sonlandırılabilir.
11. Hastanın günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkar, dozların sayısı ve sıklığı azaltılır ve böylece hasta uyumunda artış sağlanır ve dozların unutulması önlenir.
12. Hastaneler açısından ilaç dağıtımı ve süresi minimuma indirilir, reçete hazırlama işlemleri azalır ve dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlanmış olur.
13. Hastada uzun süre ve uygun farmakolojik cevap sağlayan sürekli etkin madde terapötik kan düzeyleri sağlanabilir.

2.13.2. Dezavantajları

Kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları şu şekilde sıralanabilir (111):

1. Doz seçimi tek bir yararlı doz veya bunun katları olması nedeni ile sınırlıdır. Dozaj formu bölünememektedir.
2. Doku içi uygulamalarda doku reaksiyonları oluşabilmektedir.
3. Sistemin vücuttan uzaklaştırılamadığı uygulamalarda meydana gelen yan etki engellenememektedir.
4. İlaç alımının aksatılması durumunda tedavide istenen etkinin azalma ihtimali diğer ilaç şekillerinden daha fazladır.
5. Sürekli etkili ilaçların formülasyonlarının karmaşık oluşu, beklenenden daha hızlı veya yavaş salımla sonuçlanan stabilite problemlerine yol açabilmektedir.
6. Formülasyonlarda kullanılan etkin madde miktarı yüksek olduğundan hızlı salım olduğunda, vücutta toksik düzeyler oluşabilmektedir.
7. Formülasyonun geliştirilmesi ve üretilmesi diğer ilaç şekillerinden daha zor olup kullanılan polimerler veya sistemler ilacın maliyetini arttırmaktadır.
8. Her etkin maddenin bu sistemlerle hazırlanması mümkün değildir.
9. Uzun süre etkili preparatların formülasyonu özellikle önemlidir. Eğer ilaç, gastrointestinal sistemi geçiş sırasında yararlanılabilecek şekilde formüle edilmemişse tedavi sağlanmayabilir.

2.13.3. İmplant Kontrollü Salım Sistemleri

İmplant kontrollü salım sistemleri, özellikle oral yoldan verilemeyen ve terapötik aralığı çok geniş olan etkin maddeler için bir uygulama yolu olarak denenmeye başlanarak geliştirilmiştir. Etkin madde molekülünün yapısına ve biyolojik faktörlere bağlı olarak, etkin maddenin bazen etki bölgesine ulaşamadığı veya %100 oranında kaybının söz konusu olduğu durumlar saptanmış ve bunu önlemenin bir yolu olarak etki bölgesine doğrudan veya çevresine ilaç uygulamasına gidilmiştir. Klasik dozaj formları

(suppozituar, göz damlası, inhalasyon aerosolleri vb.) ile daha önceleri bu tedavi şekli sağlanmaya çalışılmış ancak kan seviyelerindeki dalgalanmalar ve yan etkiler gibi problemler ile karşılaşmıştır. Bu problemleri çözmeye yönelik olarak ilaç salımını kontrol eden dozaj formlarının geliştirilmesine gidilmiştir. Bölgesel etkili, implante edilen kontrollü ilaç salımı yapan sistemlerin başlangıcı 1800'lü yıllara dayanmakta olup, ilk basit implantlar etkin maddenin sıkıştırılması ile deri altına yerleştirilen pelletler halinde hazırlanmıştır. 1964 yılında ilaç salımını uzatmak amacıyla silikonlar kullanılmaya başlanmış, 1900'lerde insanlar için kullanılmak üzere silikon yapılı ve laktid/glikolid kopolimer yapılı iki farklı implant sistemi piyasaya sunulmuştur (110-112).

Sınıflama: Polimerik implante kontrollü salım sistemleri aşağıda belirtildiği gibi iki ana grup altında sınıflandırılmaktadır (110-112):

A. Difüzyon Kontrollü Sistemler

1. Membrandan geçiş kontrollü sistemler
 - a. Poröz olmayan membranlar
 - b. Mikroporlu membranlar
 - c. Yarı geçirgen membranlar
2. Matristen difüzyon kontrollü sistemler
 - a. Lipofilik polimerler
 - b. Hidrofilik polimerler
 - c. Poröz polimerler
3. Mikrorezervuar çözünme kontrollü sistemler
 - a. Hidrofilik depo/ lipofilik matris
 - b. Lipofilik depo/ hidrofilik matris

B. Aktivasyon Kontrollü Sistemler

1. Ozmotik basınç aktivasyonlu sistemler
2. Buhar basıncı aktivasyonlu sistemler
3. Manyetik aktivasyonlu sistemler
4. Ultrasound aktivasyonlu sistemler
5. Hidroliz aktivasyonlu sistemler

Avantajları: İmplant kontrollü salım sistemlerinin avantajları şu şekilde sıralanabilir (110-112):

1. Sabit hızla etkin madde salımı sağlayarak düzgün kan seviyesi oluşturur ve buna bağlı olarak dalgalanmaların neden olduğu yan etkilerin azaltılması veya yok edilmesi sağlanır.
2. Terapötik etki için daha az miktarda total etkin madde kullanılır.
3. Etkin maddeler etki bölgesine en yakın yerde salınıp vücudun diğer bölgelerinde meydana gelebilecek yan etkiler minimuma indirilmiş olunur.
4. Hızla metabolize olan veya *in vivo* yarı ömrü kısa olan etkin maddeler bu veriliş yolu ile korunabilir.
5. Diğer ilaç veriliş yolları ile verilemeyen veya uyumu zor olan etkin maddeler için bu sistemler kullanılabilir.
6. Vücuda verilmiş olan ilacın neden olduğu şiddetli alerji veya yan etki durumunda, ilacın vücuttan uzaklaştırılması ile etki veya yan etkinin durdurulması parenteral, oral vb. veriliş yollarından daha kolay sağlanabilir.
7. Etkin maddenin aktif formu sadece IV yolla verilebiliyorsa, tekrarlanması gereken dozlamalar düşünüldüğünde, bir kez uygulanması açısından implant kontrollü salım sistemi tercih edilebilir.

Dezavantajları: İmplant kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları ise şu şekilde sıralanabilir (110-112):

1. İmplantların üretilmesi için kullanılan materyaller toksik veya biyolojik olarak geçimsiz olabilmektedir.
2. İmplantların özellikle biyoçözünür olanları (biyodegradable) zararlı yan ürünler meydana getirebilmektedir.
3. Biyoçözünür olmayan (non-biyodegradable) implantların geri alınması küçük de olsa cerrahi bir işlem gerektirmektedir.
4. İmplantlar ağrı veya rahatsızlık verebilmektedir.
5. İmplantlarda etkin madde sızması veya kontrolsüz etkin madde salımı olabilmektedir.
6. İmplantların maliyeti, malzeme ve üretim yöntemi nedeni ile yüksek olmaktadır.

2.14. Vankomisin

Vankomisin parenteral yoldan kullanılan glikopeptid yapıda olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Vankomisin ilk olarak 1956 yılında Borneo topraklarında yer alan *Amycolatopsis orientalis* (ilk olarak *Streptomyces orientalis*, daha sonra da *Nocardia orientalis* ismiyle anılan) mikroorganizmasının fermentasyonu sonucu elde edilmiştir. Sadece gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. 1958 yılında klinik kullanıma girmiş ve başta *Staphylococcus aureus* olmak üzere penisiline dirençli gram pozitif mikroorganizmalara bağlı oluşan enfeksiyonların tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Metisilin gibi penisiline dirençli stafilokoklara etkili alternatif penisilin türlerinin ve sefalosporinlerin geliştirilmesinden sonra toksik etkileri nedeni ile vankomisinin kullanım alanı azalmıştır. Bu dönemde sadece penisilin alerjisi olan hastalar için alternatif ilaç olarak kullanılmıştır. 1982 yılından beri giderek artan MRSA enfeksiyonları ve koagülaz negatif stafilokoklara bağlı yabancı cisim enfeksiyonları nedeni ile vankomisin kullanımı yeniden yaygınlaşmıştır (113).

Vankomisin oral yoldan verildiğinde çok az absorbe olmaktadır. Bu yüzden vankomisin sadece *Clostridium difficile*'nin aşırı düzeyde üremesine bağlı olarak ortaya çıkan psödomembranöz enterokolit gibi gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde oral yoldan kullanılır. İlaç etkinliğinin gram pozitif bakterilerle sınırlı olması, oral kullanımının çok kısıtlı olması ve yan etkileri nedeni ile yatan hastalar dâhil dikkatli bir kullanım gerektirmesinden dolayı uzun yıllar seçici bir kullanım alanı sağlamış ve yaygın bir direnç artış sorunu oluşturmamıştır. Ancak hastane enfeksiyonu etkenleri arasında vankomisin dirençli patojenlerin izole edilmesi gelecekte yaygın bir direnç problemi ile karşılaşılabilceği kaygısını doğurmuştur (113).

İlk elde edildiğinde vankomisinin içinde %30'a yakın düzeylerde yabancı madde varken, son yıllarda üretim sürecinde sağlanan gelişmelere bağlı olarak saflığı arttırılmış ve bugünkü vankomisin hidroklorür haline getirilmiştir. Vankomisinin saflığının arttırılması toksisite potansiyelinin azalmasını sağlamıştır (113).

2.14.1. Kimyasal Yapı ve Antibakteriyel Etki

Vankomisin $C_{66}H_{75}C_{12}N_9O_{24}$ kapalı yapısında yaklaşık 1450 dalton molekül ağırlıklı çözülebilir özellikte trisiklik bir polipeptiddir. Çözünürlüğü pH 3-5 arasında en yüksektir ve çözünürlük pH arttıkça azalır ve pH 7’de minimumdur. Vankomisin suda fazla çözünen stabil bir bileşiktir. Tedavide hidroklorür formu kullanılır ve vankomisin hidroklorür oda sıcaklığında 14 gün süre ile stabilitesini korur (113).

Glikopeptidler sadece gram pozitif bakterilere etkili olan, aerop ve anaerop gram negatif bakterilere etki göstermeyen antibiyotiklerdir. Vankomisin grubun ilk üyesidir (113).

Vankomisin bakterisidal etkilidir. Bakterisidal etkisini penisilinler gibi bakteri hücre duvarının sentezini önleyerek gösterir. Ancak etki mekanizmaları farklıdır. Vankomisinin etkisi peptidoglikan tabakanın amino açıl D-alanil-D-alanin ucuna bağlanarak transglikozilasyon reaksiyonunun ve peptidoglikan oluşumunun inhibe edilmesi sonucunda zincirin uzamasının durdurulması ile oluşur. Vankomisinin bu etkisi ile hücre membranının permeabilitesi bozulur. Penisilin ve sefalosporinler antibakteriyel etkilerini peptidoglikan sentezinin üçüncü aşamasında, pentapeptid yan zincirlerinin çapraz bağlanmalarını inhibe ederek gösterirler. Bundan dolayı vankomisin ile aralarında bağlanma bölgeleri açısından bir yarış ve çapraz direnç söz konusu değildir. Ayrıca vankomisin sitoplazmik membran geçirgenliğini değiştirerek protoplast hasarı yapar ve RNA sentezini de etkileyerek antibakteriyel etkiye katkıda bulunur. Bu etki mekanizmalarından en önemlisi amino açıl D-alanil-D-alanin ucuna bağlanarak hücre duvar sentezini önlemesidir. Birden çok antibakteriyel etki mekanizması, vankomisine karşı direnç gelişmesinin beklenenden az olmasına neden olur. Gram negatif bakterilere lipid tabakalarından geçememesi nedeni ile etkili olamaz (113).

Vankomisin konsantrasyonu minimal inhibisyon konsantrasyonu değerinin altına düşse bile, vankomisinin antibakteriyel etkisi (postantibiyotik etki) 2 saat kadar devam eder. Metisiline dirençli suşlar da dâhil vankomisine

duyarlı olan mikroorganizmalar ilaca 1-5 µg/ml'lik konsantrasyonlarda bile duyarlıdırlar (113).

Vankomisin en fazla MRSA ve *Staphylococcus epidermidis* enfeksiyonlarının tedavileri için tercih edilmektedir. Özellikle penisilin ve metisilin dirençli stafilokok enfeksiyonları ile penisilin alerjisi olan hastalardaki gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Gram pozitif kok ve basillerin çoğu vankomisine duyarlıdır. Tüm pnömokoklar, A grubu, C ve G grubu streptokoklar vankomisine duyarlıdırlar. Viridans streptokoklar, *Streptococcus bovis* ve *Streptococcus agalactiae* genel olarak duyarlı olmakla birlikte nadiren dirençli kökenler saptanabilir. Vankomisin yüksek serum konsantrasyonlarında diğer streptokoklar için bakterisidal etki gösterirken enterokoklar için bakteriostatiktir. Enterokoklara karşı aminoglikozidlerle birlikte sinerjik etki sağlarlar. Çoğul dirençli kökenler dâhil tüm difteroidler vankomisine duyarlıdır. *Listeria monocytogenes* kökenlerinin çoğu için bakteriostatiktir. Enterokoklarda, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Listeria monocytogenes* kökenlerinde vankomisine direnç saptanmıştır. Özellikle vankomisine dirençli enterokoklar giderek artan oranda etken olarak ortaya çıkmaktadır ve hastane enfeksiyonu salgınları oluşturabilmektedirler. Bu direnç diğer bakterilere aktarılabilecek plazmid kaynaklı bir dirençtir ve glikopeptid kullanımı konusunda bazı düzenlemeler getirilmesini gerekli kılmıştır. *Borrelia burgdorferia* da vankomisine duyarlıdır ve vankomisin düşük dozlarda penisilin ile sinerjik etki gösterir. *Clostridium* ve *Corynebacterium* türleri de duyarlıdır. Bazı *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* ve *Flavobacterium meningosepticum* kökenleri de vankomisine duyarlıdır. Ayrıca gram pozitif bakterilerden *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Ersipelothrix*, *Pediococcus* ve *Nocardia* türleri ile *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* ve *Enterococcus flavescens* vankomisine doğal dirençli mikroorganizmalardır. Gram negatif bakteriler ve mikobakteriler vankomisine dirençlidir. Vankomisin aminoglikozid grubu antibiyotiklerle kombine olarak kullanıldığında metisiline dirençli mikroorganizmalara karşı sinerjik bakterisidal etki görülür, fakat bu kombinasyon toksisite olasılığının artmasına neden olur (113, 114).

2.14.2. Farmakokinetik

Vankomisin oral yoldan alındığında absorbe olmaz ve damar içi uygulamalarda da sindirim yoluna hemen hiç ulaşmaz. Kas içi uygulamaları ise nekroz ve ağrıya neden olduğu için sistemik enfeksiyonlarda kullanımı IV uygulamalarla sınırlıdır. Damar içi uygulamaları yavaş infüzyonla yapılmalıdır. Steril distile suda çözüldükten sonra 100-250 ml %5 dekstroz ya da SF içinde 60 dakikadan az olmayacak sürede uygulanmalıdır. Damar içi uygulama ile infüzyondan 2 saat sonra ulaşılan en yüksek serum düzeyi doz ile ilişkilidir. Serumdaki vankomisinin yaklaşık %10-55'i proteinlere bağlanır. Değişken olan serum yarılanma ömrü sağlıklı erişkinde 3-13 saattir, ancak renal yetmezlikte 9 güne kadar uzayabilir. Vücut sıvılarına (plevra, perikard, sinovya gibi) dağılımı iyidir. İnflamasyon varlığında beyin omurilik sıvısına yeterince geçebilir ve serum düzeyinin %1-37'si oranında beyin omurilik sıvısında saptanır. Beyin omurilik sıvısında terapötik düzeylere ulaşabilir, ancak tedaviye yanıt yeterli değilse intratekal olarak 3-5 mg uygulanabilir. Meninks inflamasyonu yoksa beyin omurilik sıvısına geçmez, menenjitte yüksek dozlarda (15 mg/kg/doz, günde dört kez) yeterli konsantrasyonlar sağlanır (113).

Atılımı esas olarak böbreklerden glomerüler filtrasyonla olmaktadır. Verilen dozun %80-90'ı 24 saatte idrarla atılır. İdrarda 100-300 mg/L konsantrasyona ulaşmaktadır. Diyalizle uzaklaştırılmaz, fakat yeni geliştirilen membranlar vankomisini uzaklaştırabilir ve kan düzeylerini izlemek gerekebilir. Böbrek yetmezliğinde, önerilen doz 2-5 günde bir verilebilir. Serum vankomisin klerensi ile kreatinin klerensi arasında doğrusal bir ilişki vardır ve bu oran %70'dir. Karaciğerde az bir kısmı metabolize olsa da safrada konsantre olmaz ve terapötik düzeylere ulaşmaz. Apseye penetrasyonu iyi, kemik dokusuna penetrasyonu ise orta düzeydedir (113).

2.14.3. Klinik Kullanım

Vankomisin *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Ersipelothrix* ve *Pediococcus* hariç diğer gram pozitif bakterilerin oluşturduğu endokarditin, osteomyelit ve

eklem enfeksiyonlarının, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının, diyabetik ayak enfeksiyonunun, peritonitin, pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarının, sepsisin, intraabdominal enfeksiyonların ve bazı menenjit olgularının tedavisinde kullanılabilir. Vankomisine dirençli enterokok kökenlerinin yaygınlaşma riski göz önüne alınarak, diğer antibiyotiklerle tedavi edilebilen veya hastane dışında izlenebilecek hafif enfeksiyonlarda vankomisin kullanılmamalı, klinik uygulama uygun endikasyonlar ile sınırlı tutulmalıdır. Herhangi bir nedenle antistafilotoksik penisilinlerin veya diğer beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmadığı durumlarda ortaya çıkan gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanım endikasyonu vardır (113, 114).

Vankomisin, MRSA ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklarla oluşan ciddi enfeksiyonların seçkin ilacıdır. Stafilokok enfeksiyonlarında tedavi başarısız olursa rifampin ve/veya gentamisinle kombinasyon tercih edilmelidir. Streptokok ve enterokok endokarditleri, glikopeptidlerin diğer önemli endikasyonları arasındadır. Endokardit gibi ciddi enfeksiyonlarda beta laktam alerjisi varsa tedavide seçilecek ajandır. Enterokok endokarditlerinde aminoglikozidlerle (gentamisin, streptomisin) kombine edilerek bakterisidal etki sağlanabilir (113, 114).

Ortopedik ve kardiyak implant cerrahisinde kullanım alanı vardır. MRS'lerin yüksek oranda bulunduğu protez implant cerrahisi yapılan merkezlerde kısa süreli profilaksiste tercih edilebilir. Kateter enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde tek başlarına veya gram negatif bakterilerin de etken olma olasılığı da dikkate alınarak bu bakterilere etkili antimikrobiyal ajanlarla birlikte kullanılırlar. Menenjit olgularında beyin omurilik sıvısına geçişi daha iyi olan vankomisin kullanılır. Antibiyotiğe bağlı oluşan ishal olgularında vankomisin oral olarak kullanılabilir. Ayrıca kronik hemodiyaliz hastalarında, penisilin alerjisi gibi özel durumlardaki infektif endokardit profilaksisinde ve enfeksiyonun kateter kaynaklı olduğunu düşündüren vakalarda ya da tedaviye üçüncü günde yanıt alınamayan nötropenik ateş tedavisinde glikopeptidler kullanılabilir (113, 114).

Metisiline duyarlı stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır. Bu enfeksiyonlarda beta laktamlar (beta laktam ve beta laktamaz inhibitörü kombinasyonları, nafsilin, oksasilin gibi penisilinaza dirençli penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinler) bakteri öldürme yeteneği açısından glikopeptidlerden daha üstün ve hızlıdır. Penisiline dirençli pnömokoklara bağlı gelişen invaziv enfeksiyonlarda üçüncü kuşak sefalosporin kullanılamıyorsa glikopeptidler tercih edilebilir. Menenjit gibi hayatı tehdit eden bir enfeksiyonda sefalosporinle birlikte ya da yalnız başına kullanılabilir (113).

Vankomisin bazı kimyasal maddelerle çözünmez bileşikler oluşturur. Bu yüzden klinikte sodyum bikarbonat, heparin, metisilin ve diğer penisilinler, sülfonamidler, kloramfenikol, kortikosteroidler, aminofilin, vitamin preparatları, warfarin ve barbituratlar ile karıştırılarak uygulanmamalıdır (113).

2.14.4. Kullanım Dozu

Normal renal fonksiyonlu bir erişkinde uygulanacak vankomisin dozu 2 g/gün'dür. Bu doz 12 saat ara ile günde 2 kez 1 gr (15 mg/kg) veya 6 saat ara ile günde 4 kez 500 mg (6,5-8 mg/kg) olarak verilebilir. Ağır enfeksiyonlarda ve obez kişilerde doz günde 3 grama çıkarılabilir. Diyaliz hastalarında haftada 1 kez 1 gram uygulama yeterli olmaktadır. Menenjit olgularında 2-3 gün 8 saat ara ile 1 gr verilebilir. Pediatrik hasta grubunda ise; prematüre bebeklerde 41'inci gestasyon haftası tamamlanana kadar 15 mg/kg'lık bir yükleme dozundan sonra 8 saat ara ile 10 mg/kg; zamanında doğan 0-7 gün arası bebeklerde 12 saat ara ile 15 mg/kg; 1 aydan büyük bebeklerde 6 saat ara ile 10 mg/kg verilebilir. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında ise 6 saat ara ile 15 mg/kg doz ile tedavi önerilmektedir (113).

Vankomisinin 500 mg ve 1000mg'lık iki ayrı flakon olarak hazırlanmış ticari şekli mevcuttur. Uygulanacak doz 100-250 ml %5 dekstroza veya %0.9 NaCl içerisinde en az bir saat sürecek infüzyonla verilmelidir. Yani infüzyon hızı 15 mg/kg'yi geçmemelidir (113).

2.14.5. Yan Etki

Vankomisinin geliştirilen daha saf preparatlarında yan etki daha az saptanmaktadır. En sık olarak karşılaşılan yan etkiler IV kullanımla alakalıdır. Kırmızı adam sendromu (red man syndrome), %3,4-47 olguda infüzyon hızına bağlı olarak gelişen baş, yüz, ense ve göğsün üst kısmında eritematöz flaş ile birlikte nadiren tehlikeli olabilen hipotansiyon tablosudur. İnfüzyon kesilirse bu tablo kısa sürede geriler. Bu tablo daha çok 1 gr'lık dozlar ile hızlı infüzyon sırasında gelişir. Bu reaksiyonun lokal hiperosmolariteye histamin yanıtı nedeni ile oluştuğu düşünülmekte ve infüzyon süresinin uzatılması, dozların bölünmesi, antihistaminik ve steroid kullanılması ile önlenebilmektedir (113).

Vankomisin bolus tarzında verilmesi sonucunda kardiyak arrest gelişebilir. Şimik flebit %5-13 hastada görülebilir. Ateş, titreme ve makülopapüler döküntü olabilir. Alerjik reaksiyon olarak ortaya çıkan yaygın makülopapüler ya da eritematöz cilt döküntüsü özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastada ilacın kesilmesine rağmen haftalarca sürebilir. Steroid ve antihistaminiklerle tedaviye yanıt verir. Vankomisin seyrek görülen hematolojik yan etkileri arasında nötropeni, trombositopeni veya eozinofili sayılabilir. Lökopeni tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkar ve bu nedenle uzun süreli tedavilerde lökosit sayısı takip edilmelidir. Ayrıca lakrimasyon ve *Clostridium difficile* ishali gelişebilir (113).

Vankomisin en önemli yan etkileri ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Ototoksisite doza bağımlıdır. Ototoksisite, daha çok renal yetmezlik, ototoksik başka bir ilaçla birlikte kullanım, dehidratasyon varlığında saptanmıştır. Kohlear (tinnitus, işitme kaybı) veya vestibuler (ataksi, vertigo, nisagmus, bulantı, kusma) toksisite şeklinde kendini gösterebilir. Tinnitus ve yüksek tonlarda işitme kaybı ile başlayarak ilerler. Kalıcı ve ilerleyici olabilir. Nefrotoksisite de bugün eskisine göre daha az rastlanan yan etkilerdendir. Nefrotoksisite özellikle aminoglikozid gibi diğer nefrotoksik ilaçlarla beraber kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Vankomisin pek çok ilaçla etkileşebileceğinden ayrı bir yoldan uygulanmalıdır (113).

2.14.6. Direnç Gelişimi

Bakteriler çeşitli mekanizmalarla amino açıl D-alanil-D-alanin distal ucu yapısında değişiklik yaparak vankomisine direnç geliştirirler. Bu konuda enterokokların geliştirdiği direnç giderek artan oranda saptanmaktadır. Yapılan araştırmalar, dirençli enterokok kökenlerinde Van A, Van B ve Van C olmak üzere üç tip direnç olabileceğini ortaya koymuştur. Enterokoklar arasında en sık plazmid transpozon ile aktarılan hem vankomisine hem de teikoplanine direnç sağlayan Van A tipinde direnç gözükmemektedir. Van A proteini, vankomisinin hedefi olan amino açıl D-alanil-D-alanin yerine sentezlenen pentapeptid yapıda bir peptidoglikan öncülüdür. Vankomisinin bu pentapeptide daha az afinite göstermesi sonucu direnç gelişmektedir. Bu fenotipteki direnç en sık *Enterococcus faecium* kökenlerinde saptanır ve diğer bakterilere (diğer enterokoklar, *Listeria monocytogenes* ve MRSA) aktarılabilmesi nedeni ile çok tehlikelidir (113).

Van B tipi direnci kodlayan genler plazmid değil bakteri kromozomu üzerinde bulunurlar. Van B proteini sentezi yalnız vankomisin ile indüklenir ve bu kökenler teikoplanine duyarlıdır. Van C yapısal ve kromozom kontrolünde bir proteindir; bu kökenler de yalnız vankomisine düşük düzeyde dirençlidir. *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* ve *Enterococcus flavescens* kökenlerinde Van C tipi direnç söz konusudur. Son zamanlarda mekanizması ve klinik önemi tam olarak aydınlatılamamış olan Van D ve Van E tipi dirençlerden de söz edilmektedir. Teikoplanine dirençli iken vankomisine duyarlı olan bir enterokok bildirilmemiştir (113).

Stafilokoklarda vankomisin direncinin mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Ancak, enterokoklardan farklı bir mekanizma olduğuna dair bulgular mevcuttur. Direncin muhtemel nedeninin laboratuarda direnç geliştiren kökenlerde saptanan, vankomisinin hücresel agregatlara penetrasyonunu güçleştiren PBP2'nin artmış üretimi olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca otolizin defekti nedeni ile vankomisinin bakterisidal etkisine tolerans gösteren *Staphylococcus aureus* kökenleri de laboratuarda izole edilmiştir (113).

2.15. VK100 Polimeri

Çalışmada ABD’de hastalarda kullanım iznini Amerikan besin ve ilaç idaresinden (Food and Drug Administration) “Class IIb Permanent Implant” olarak almış, Avrupa normlarına uygunluk (European Conformity) belgesi "Percutaneous Vertebral Augmentation" için bulunan VK100 polimeri kullanıldı.

Bu çalışmada VK100 polimerinin, implant ilişkili deneysel kronik osteomyelit modelinin tedavisinde lokal bir antibiyotik salım sistemi olarak kullanılmasının etkinliği araştırıldı.

VK100 polimeri PMMA’nın vertebroplastideki yüksek ısı ve embolilere bağlı yan etkilerini ortadan kaldırmak amacı ile Mayo Klinik ve Bonwrx® (Arizona, ABD) firması tarafından geliştirilmiştir. VK100 herhangi bir monomer içermeyen biyouyumlu silikon elasto-plastik yapıda olan bir polimerdir. Klinikte vertebra çökme kırıklarında vertebroplastide kullanılan VK100 polimeri, silikon bazlı yeni bir materyaldir ve omurga cisminin her alanına homojen olarak yayılıp kemiğin duvar yapısına destek vererek şok emici olarak görev yapar (115, 116).

VK100 polimerinin, PMMA’nın aksine ekzotermik etkisi yoktur. Uygulandığı andan itibaren aynı ısını idame ettirir. Bu yönü ile kullanılacak vankomisine ısı etkisi en az olacaktır. Hekim tarafından istenilen akışkanlık ve donma süresinde hazırlanması avantajıdır (115).

Monomer içermemesi nedeni ile osteomyelit gibi kronik enfeksiyonlarda ideal bir antibiyotik taşıyıcısı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (115).

Çalışmada kullanılan VK100 polimerinin tümü Bonwrx® firması tarafından karşılandı. VK100 sıvı polimer şeklinde tasarlanmıştır ve kendine ait özel sıkma aparatı mevcuttur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Özel sıkma aparatına takılmış VK100 polimeri.

VK100 polimerinin iki ayrı komponenti vardır. Birinci komponent dimetil metil vinil siloksan (%87), baryum sülfat tozu (%14) ve platin katalizör (metal olarak 15 ppm) içeriğinden oluşmaktadır. İkinci komponent ise dimetil metil vinil siloksan (%78), baryum sülfat tozu (%15) ve metil hidrojen siloksan çapraz bağlayıcı (%7) içeriğinden oluşmaktadır. VK100 polimerinin özel aparatı sayesinde sıkma işlemi sırasında iki komponent karışarak elde edilmektedir. VK100 polimerinin içeriğinde bulunan baryum sülfat tozu, ürünün radyolojik olarak opak görünmesini sağlamaktadır (115, 116).

VK100 polimerinin jelleşme ve katılaşma sürelerine bakıldığında; jelleşme 15.6°C (oda sıcaklığı) ile 35°C (vücut sıcaklığı) ısı aralığında 1 ile 5 dakika arasında gerçekleşmektedir. VK100 polimeri gibi bir silikon elastomer için jelleşme süresi PMMA için hamurlaşma süresine karşılık gelmektedir. VK100 polimerinin katılaşması ise 15.6°C ile 35°C ısı aralığında 3 ile 15 dakika arasında gerçekleşmektedir (115).

VK100 polimerinin 15.6°C ile 35°C ısı aralığındaki jelleşme ve katılaşma süreleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. VK100 polimerinin ısı aralıklarındaki jelleşme ve katılaşma süreleri.

ISI (°C)	JELLEŞME SÜRESİ (DAKİKA)	KATILAŞMA SÜRESİ (DAKİKA)
35	1:00	3:20
28.3	1:20	5:12
23.7	1:45	6:10
23.6	1:55	5:40
15.6	4:50	14:40

2.16. Deneysel Osteomiyelit Modelleri

Günümüzde kabul edilen metodlara bakıldığında deneysel osteomiyelit modeli oluşturabilmek için öncelikle lokal kemik hasarı yapmak gerektiği ve bunun için de mekanik veya şimik yöntemlerin uygulandığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise, medüller kanal içine yabancı cisim konulması ile osteomiyelit oluşturulması önerilir (117-128).

Deneysel çalışmalarda Wistar tür ratların kullanılması Zak ve diğerlerinin öncülüğünde başlamıştır. Mader ve diğerleri, rat kemik korteksini kırdıktan sonra medullasına %5'lik 0.05 mililitre (mL) sodyum morrhuate (sklerozan ajan) ve 0.05 mL *Staphylococcus aureus* bakteri süspansiyonunun enjekte edilmesi ile oluşturulan osteomiyelit modelini ilk olarak Zak ve diğerlerinin tanımladığını bildirmişlerdir. Bu yöntem; güvenilir, ucuz ve histopatolojik olarak kronik posttravmatik osteomiyelite benzer bir modeldir. Böylece osteomiyelit araştırmalarında çok değerli bilgiler elde edilmiştir. Mader ve diğerleri, Zak ve diğerlerinin oluşturduğu modelin Cierny-Mader sınıflandırmasına göre diffüz ya da evre 4A olduğunu belirtmiştir (118).

Spagnolo ve diğerleri, genel anestezi altında rat kemik korteksini açtıktan sonra medullaya 5 mikrolitre (μ L) fibrin yapıştırıcı (fibrin glue) (sklerozan ajan) ve daha sonra da 5 μ L *Staphylococcus aureus* [2×10^6 koloni

oluşturan birim (Colony Forming Unit) (cfu)/mL] bakteri süspansiyonunu enjekte ederek osteomyelit modeli oluşturmuşlardır (129). Kandemir ve diğerleri, genel anestezi altında rat kemik korteksini açtıktan sonra medullaya 50 µl sodyum morrhuate (sklerozan ajan) ve daha sonra da 0,5 McFarland (10^8 cfu/mL) bulanıklık standardında hazırlanan MRSA bakteri süspansiyonundan 0,1 mL enjekte ederek osteomyelit modeli oluşturmuşlardır (130).

Kalteis ve diğerleri, genel anestezi altında 36 erkek Wistar cinsi ratın sol femurlarının medullasını distalden açmışlar ve medüller kaviteyi distalden proksimale doğru 1.6 mm çapa ulaşana kadar Kirschner teli (K-teli) ile retrograd olarak genişletmişlerdir. Medullaya 10^8 cfu/mL oksasilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) içeren bakteri süspansiyonundan 100 µl enjekte ederek ve medullanın içine steril bir içi boş iğne (16 Gauge (G), 1.5 cm uzunluğunda) yerleştirerek osteomyelit modeli oluşturmuşlardır (131). Monzon ve diğerleri de, Kalteis ve diğerlerinin osteomyelit modeline benzer bir implant ilişkili kronik osteomyelit modeli oluşturmuşlardır (132).

Oğuz ve diğerleri de çalışmalarında Monzon ve diğerlerinin ve Kalteis ve diğerlerinin oluşturdukları osteomyelit modeline benzer bir implant ilişkili kronik osteomyelit modeli oluşturmuşlardır. Oğuz ve diğerleri, genel anestezi altında 48 erkek Sprague-Dawley cinsi ratın sol femurlarının medullasını distalden açmışlar ve medüller kaviteyi distalden proksimale doğru 1.6 mm çapa ulaşana kadar K-teli ile retrograd olarak genişletmişlerdir. Medullaya 10^8 cfu/mL MRSA (MRSA N315) içeren bakteri süspansiyonundan 100 µl enjekte ederek ve medullanın içine steril bir içi boş iğne (16 G, 1.5 cm uzunluğunda) yerleştirerek osteomyelit modeli oluşturmuşlardır (133).

Çalışmada deneysel osteomyelit modelininin oluşturulması için daha önce Kalteis ve diğerleri, Monzon ve diğerleri ve Oğuz ve diğerleri tarafından kullanılan deneysel düzenden yararlanıldı (131-133). Bu deneysel osteomyelit modeli, lokal kemik hasarı yapmak için mekanik bir yöntemin uygulandığı ve medüller kanal içine yabancı cisim konularak oluşturulan implant ilişkili bir kronik osteomyelit modelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Proje Onayı

Bu çalışma için, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 28 Haziran 2013 toplantı tarihli, Etik-2013-43 etik kurul kayıt ve 13/90 karar numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Bu çalışma bir araştırma projesi kapsamında yürütüldü. 21 Ekim 2013 tarih ve AR-2013/35 numaralı araştırma projesi teklifinin çalışılması, GATA Araştırma Bilimsel Kurulu'nun 17 Ocak 2014 tarih ve (230) 01 sayılı toplantısında kabul edildi. Proje kapsamında GATA Araştırma Bilimsel Kurulu'ndan maddi destek talep edilmedi.

Deney hayvanları ile yapılan tüm işlemler deney hayvanı kullanım sertifikası sahibi olan araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi.

3.2. Çalışmanın Olanakları

Çalışmadaki deney hayvanlarının temini ve tüm çalışma sürecindeki bakımı GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Deney Hayvanları Kısmı'nda gerçekleştirildi. Deney hayvanlarının çalışma sürecindeki tüm cerrahi işlemleri ise GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Cerrahi Araştırma Kısmı'nda gerçekleştirildi.

Deney hayvanlarının çalışma sürecindeki tüm radyolojik görüntülemeleri ve çalışma sonundaki radyolojik değerlendirmeler GATA Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Deney hayvanlarında deneysel osteomyelit modelinin oluşturulması için gerekli bakteri süspansiyonunun elde edilmesi ve çalışma sonunda alınan mikrobiyolojik örneklerin analizleri GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Deney hayvanlarında deneysel osteomyelit modeli oluşturulduktan sonra tedavide verilecek olan ilaç dozlarının hazırlanması GATA Eczacılık

Bilimleri Merkezi Farmasötik Teknoloji Ürün Hazırlama Kısmı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma sonunda alınan patolojik örneklerin doku takibi, histopatolojik incelenmesi ve değerlendirilmesi GATA Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma sürecinde yapılan tüm klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirmelerin istatistiksel analizleri GATA Biyoistatistik Bilim Dalı'nda ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.3. Örnek Büyüklüğünün Seçimi

Bağımlı değişken olarak osteomiyelitin tedavi sonrası skorlarının kullanılması durumunda, %5 α -hata ve %80 güç ile araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için her bir grupta 9 adet rat kullanılması gerektiği hesaplandı. Çalışmanın tasarımında 4 adet grup olması nedeni ile çalışma için 36 ve ön çalışma için de 4 adet rat planlanarak kullanılacak toplam rat sayısı 40 olarak kararlaştırıldı. Örnek büyüklüğünün hesaplanmasında G*Power (G*Power Ver. 3.0.10, Franz Faul, Kiel Üniversitesi, Almanya) paket programı kullanıldı.

3.4. Deney Hayvanları

Çalışmada GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Deney Hayvanları Kısmı'ndan temin edilen 18-20 haftalık, 250-350 gram ağırlığındaki 40 adet dişi Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı.

3.4.1. Deney Hayvanlarının Gruplara Ayrılması

Öncelikle rastgele seçilen 4 adet rat ön çalışma için kullanıldı. Kalan 36 adet rat rastgele 9'arlı 4 gruba ayrıldı ve her bir grup 4 ve 5'erli olacak şekilde ayrılarak kafeslere konuldu. Böylelikle her bir grup 4 ve 5 adet ratın bulunduğu 2 kafes olmak üzere toplamda 9 rat ile oluşturuldu.

3.4.2. Deney Hayvanlarının Bakımı

Ratların tüm çalışma sürecindeki bakımı GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Deney Hayvanları Kısmı'nda görevli bir uzman veteriner hekim ve personelce yapıldı. Ratların bakımı sırasında 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusuna dikkat edildi. Çalışma sürecinde ratlar sabit sıcaklıkta tutuldu ve sınırsız pelet yem ve çeşme suyu verilerek standart besin rejimi ile beslendi. 3 günde bir kafes temizliği yapıldı ve kafeslere günlük su ile yem eklendi.

3.5. VK100 Polimerinin Temini

VK100 polimeri (Bkz. Şekil 2.4) PMMA'nın vertebroplastideki yüksek ısı ve embolilere bağlı yan etkilerini ortadan kaldırmak amacı ile Mayo Klinik ve Bonwrx® firması tarafından geliştirilmiştir (115, 116).

Bu çalışmada VK100 polimerinin, implant ilişkili deneysel kronik osteomyelit modelinin tedavisinde lokal bir antibiyotik salım sistemi olarak kullanılmasının etkinliği araştırıldı. Çalışmada kullanılan VK100 polimerinin tümü Bonwrx® firması tarafından karşılandı.

3.6. Çalışma Tasarımı

3.6.1. Ön Çalışma

80 numaralı ön çalışma istek formu ile ön çalışma gerçekleştirildi. Öncelikle rastgele seçilen 4 adet rat ile ön çalışma grubu belirlendi. Ön çalışma grubunda oluşturulan deneysel kronik osteomyelit modelinin kontrolü için yapılan radyolojik değerlendirmeler ve mikrobiyolojik analizler sonucunda osteomyelit modelinin uygunluğunun kabul edilmesi ile çalışma tasarımıımızdaki 4 çalışma grubunda bu osteomyelit modeli kullanıldı.

3.6.2. Çalışma Grupları

36 adet rat rastgele 9'arlı 4 gruba ayrılarak çalışma grupları oluşturuldu. Çalışma grupları aşağıda sunulmuştur (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışma gruplarında grup başına düşen rat sayısı.

ÇALIŞMA GRUPLARI	RAT SAYISI
Grup 1 (SF Grubu-Kontrol Grubu)	9
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	9
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	9
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	9
TOPLAM	36

1. Grup 1 (SF Grubu-Kontrol Grubu): Osteomiyelit oluşturulan ve tedavide intraperitoneal %0.9'luk SF (%0.9'luk NaCl) enjekte edilen grup (n=9),

2. Grup 2 (Vankomisin Grubu): Osteomiyelit oluşturulan ve tedavide intraperitoneal vankomisin (Vancotek®, Vankomisin hidroklorür, Enjektabl solüsyon hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon, 1.0 g IV, Koçak Farma®, Tekirdağ, Türkiye, Lot: 1474204) enjekte edilen grup (n=9),

3. Grup 3 (V-VK100 Grubu): Osteomiyelit oluşturulan ve tedavide oluşturulan osteomiyelit alanına V-VK100 polimeri enjekte edilen grup (n=9),

4. Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu): Osteomiyelit oluşturulan ve tedavide hem oluşturulan osteomiyelit alanına V-VK100 polimeri hem de intraperitoneal vankomisin enjekte edilen grup (n=9).

3.6.3. Anestezi ve Monitörizasyon

Deney hayvanlarının çalışma sürecindeki tüm anestezi ve monitörizasyonu, GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Cerrahi Araştırma Kısmı'nda görevli bir uzman veteriner hekim gözetiminde yapıldı. Uygulama sırasında ve sonrasında anesteziye bağlı beklenen ya da beklenmeyen yan etkiler uzman veteriner hekim tarafından değerlendirilerek yönetildi. Gerektiğinde nazal kanül aracılığı ile O₂ desteği sağlandı.

Çalışma sürecinde, deney hayvanlarının tüm radyolojik görüntülemeleri ve deney hayvanlarına yapılan tüm cerrahi işlemler genel

anestezi altında gerçekleştirildi (şekil 3.1). Ayrıca alışma yüksek doz anestezik madde kullanılarak tüm ratların sakrifiye edilmesi ile sonlandırıldı.



şekil 3.1. Rata intraperitoneal anestezi yapılması.

Deney hayvanlarına yapılan cerrahi işlemler intraperitoneal olarak 10 mg/kg ksilazin hidroklorid (Alfazyne®-Ksilazin %2, Alfasan International B.V., Woerden, Hollanda) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Brema®-Ketamin %10, Bremer Pharma, Almanya) yapılarak genel anestezi altında gerçekleştirildi (Tablo 3.2).

Çalışma sürecinde yapılan cerrahi işlemler 8 ile 12 dakika (ortalama $\pm$ SS, 10 ± 2 dakika) arasında sürdü. Cerrahi işlemler esnasında anestezinin derinliği her 3 dakikada bir parmak kıstırma yöntemi ile takip edildi. Parmak

uyarısına yanıt veren deney hayvanlarına idame anestezi dozu verildi. İdame anestezi dozu için intraperitoneal olarak 5 mg/kg ksilazin hidroklorid ve 25 mg/kg ketamin hidroklorid yapıldı (Tablo 3.2).

Deney hayvanlarının radyolojik görüntülemeleri intraperitoneal olarak 10 mg/kg ksilazin hidroklorid ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid yapılarak genel anestezi altında gerçekleştirildi. Gerektiğinde İdame anestezi dozu için intraperitoneal olarak 5 mg/kg ksilazin hidroklorid ve 10 mg/kg ketamin hidroklorid yapıldı (Tablo 3.2).

Yüksek doz anestezi madde ile sakrifikasyon için intraperitoneal olarak 100 mg/kg ketamin hidroklorid kullanıldı (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Çalışma sürecinde kullanılan anestezi ajanlar ve dozları.

UYGULAMA	ANESTEZİK AJAN	İNDÜKSİYON DOZU	İDAME DOZU	VERİLİŞ YOLU
Cerrahi İşlem	Ksilazin hidroklorid	10 mg/kg	5 mg/kg	İntraperitoneal
	Ketamin hidroklorid	50 mg/kg	25 mg/kg	
Radyolojik Görüntüleme	Ksilazin hidroklorid	10 mg/kg	5 mg/kg	İntraperitoneal
	Ketamin hidroklorid	50 mg/kg	10 mg/kg	
Sakrifikasyon	Ketamin hidroklorid	100 mg/kg	-	İntraperitoneal

3.6.4. Ratların İşaretlenmesi ve Randomizasyon

Ratların klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirme ile kafes değişimi, temizlik vb. nedenlerle karışmasını engellemek amacıyla anestezi uygulamasından hemen sonra kuyruklarına kalıcı asetat kalem (Faber-Castell Multimar 1525 Permanent) ile aşağıdaki şekilde işaretleme yapıldı (Şekil 3.2).

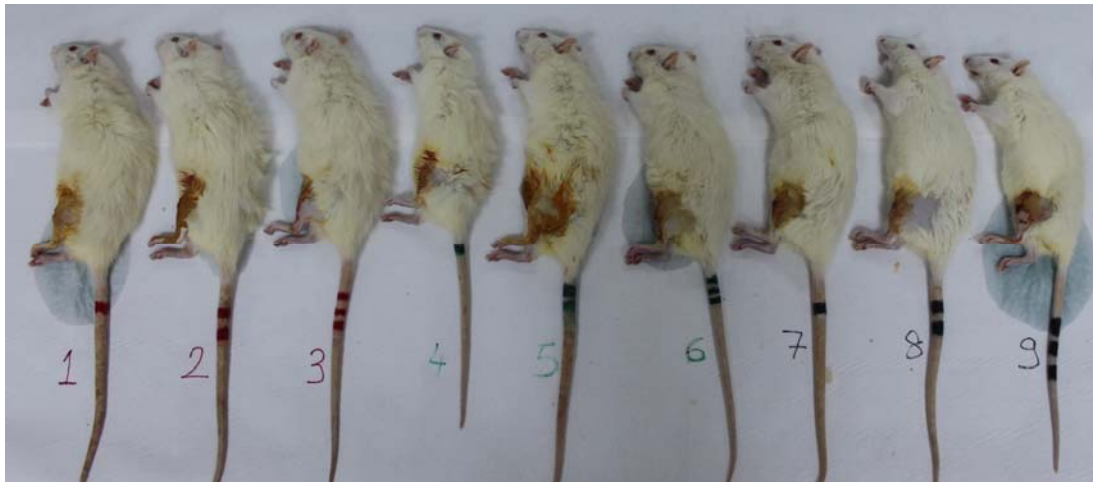
Çalışma grupları için;

- Grup 1 (SF Grubu-Kontrol Grubu): siyah 'A' harfi
- Grup 2 (Vankomisin Grubu): kırmızı 'B' harfi
- Grup 3 (V-VK100 Grubu): yeşil 'C' harfi
- Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu): mavi 'D' harfi

Her grup içindeki 9 rat için (Şekil 3.2);

- 1. rat: 1 adet kırmızı halka
- 2. rat: 2 adet kırmızı halka
- 3. rat: 3 adet kırmızı halka
- 4. rat: 1 adet yeşil halka
- 5. rat: 2 adet yeşil halka
- 6. rat: 3 adet yeşil halka
- 7. rat: 1 adet siyah halka
- 8. rat: 2 adet siyah halka
- 9. rat: 3 adet siyah halka

Çalışma süreci boyunca işaretleri silinen ratların işaretleri yenilenerek karışıklığın oluşması engellendi.



Şekil 3.2. İşaretlenmiş ratların görünümü.

Klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler sırasında randomize deneysel çalışma modeli oluşturabilmek için rastgele sayı sıraları üreten bir internet sitesinden faydalanıldı (134). Bu internet sitesi kullanarak her bir rat için rastgele klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve patolojik numaralar oluşturuldu.

Radyolojik değerlendirmeler için ratların tüm radyolojik görüntülemelerinin PACS sistemine kaydı her bir rata verilen “Radyolojik Numara” ile yapıldı.

Çalışma sürecinde yapılan cerrahi işlemler ve cerrahi işlemler sırasındaki klinik değerlendirmeler her bir rata verilen “Klinik Numara” sırası ile gerçekleştirildi.

Mikrobiyolojik incelemeler için alınan mikrobiyolojik örnekler standart olarak kesilmiş steril alüminyum folyolar içinde steril idrar kaplarına konuldu ve idrar kapları her bir rata verilen “Mikrobiyolojik Numara” ile etiketlendirildi.

Histopatolojik incelemeler için alınan patolojik örnekler rneği tamamen kaplayacak miktarda %10’luk tamponlu formaldehit (Formalin %37-40, CH₂O, MOS[®], Mos Lab[®], Ankara, Türkiye) solüsyonu ile dolu olan kırmızı kapaklı kan tüplerine konuldu ve kan tüpleri her bir rata verilen “Patolojik Numara” ile etiketlendirildi.

3.6.5. Radyolojik Görüntüleme

Deneysel osteomyelit modelinin kontrolü ve verilen tedavilerin sonuçlarını değerlendirebilmek için; tüm ratların cerrahi öncesi (0’ıncı hafta), tedavi öncesi (2’nci hafta) ve tedavi sonrası (6’ncı hafta) direkt grafileri çekildi.

Radyolojik görüntülemeler için GATA Radyoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan dijital mamografi cihazı (Hologic[®], Selenia[™], Dijital Mamografi Cihazı, ABD) kullanıldı. Çalışma sürecinde 4 çalışma grubundaki tüm ratların, dijital mamografi cihazı ile rat tp yüzey uzaklığı 30

cm olacak şekilde 30 kilovolt ve 160 miliamper-saniye dozunda 3 defa sol kruris AP/L grafileri çekildi.

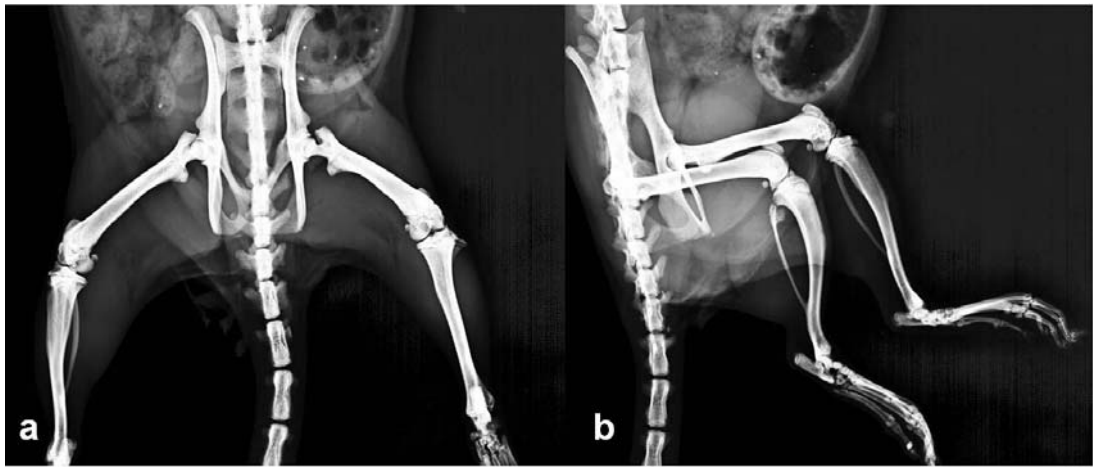
Radyolojik değerlendirmeler her bir rata verilen “Radyolojik Numara” sırası ile 2 bağımsız gözlemci tarafından gerçekleştirildi. Radyolojik değerlendirmelerde An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterleri kullanıldı (135-139).

An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterleri aşağıda sunulmuştur:

- 1- Periosteal reaksiyon [0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (ağır)]
- 2- Osteolizis [0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (ağır)]
- 3- Yumuşak doku şişliği [0 (yok), 1 (var)]
- 4- Patolojik kırık [0 (yok), 1 (var)]
- 5- Genel osteomyelit görünümü [0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (ağır)]

3.6.6. Cerrahi Öncesi Radyolojik Görüntüleme

4 çalışma grubundaki tüm ratların, deneysel osteomyelit modelinin oluşturulması için yapılan cerrahiden önce genel anestezi altında sol kruris AP/L grafileri çekildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. a) ve b) Cerrahi öncesi çekilen sol kruris AP/L grafi örneği.

Radyolojik değerlendirmeler için ratların cerrahi öncesi çekilen radyolojik görüntülemelerinin PACS sistemine kaydı her bir rata verilen “0’ıncı hafta Radyolojik Numara” ile yapıldı.

Tüm ratlarda cerrahi öncesi çekilen direkt grafilerin An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomiyelit kriterlerine (135-139) göre sadece 0 (yok), 1 (var) olarak değerlendirilmesi sonucu, tüm ratlar için radyolojik olarak osteomiyelit 0 (yok) olarak belirlendi.

3.6.7. Bakteri Süspansiyonu

Deneyssel osteomiyelit modelinin oluşturulması için GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’ndan temin edilen MRSA suşu [*Staphylococcus aureus subspecies aureus* N315-MRSA/Vankomisine Duyarlı *Staphylococcus Aureus* (Vancomycin Susceptible *Staphylococcus Aureus*), type-II SCC-MecA, NCBI Taxonomy ID: 158879] kullanıldı.

MRSA suşunun her cerrahi günü mikrobiyoloji laboratuvarındaki sınıf II biyogüvenlik kabini içinde aseptik şartlarda spektrofotometrede 0,5 McFarland (10^8 cfu/mL) bulanıklık standardında hazırlanması ile kullanılacak bakteri süspansiyonu elde edildi.

3.6.8. Deneyssel Osteomiyelit Modelinin Oluşturulması

Deneyssel osteomiyelit modelinin oluşturulması için daha önce Kalteis ve diğerleri, Monzon ve diğerleri ve Oğuz ve diğerleri tarafından kullanılan deneyssel düzenekten yararlanıldı (131-133).

Bu deneyssel osteomiyelit modeli, lokal kemik hasarı yapmak için mekanik bir yöntemin uygulandığı ve medüller kanal içine yabancı cisim konularak oluşturulan implant ilişkili bir kronik osteomiyelit modelidir.

4 Çalışma grubundaki tüm ratlara sırayla genel anestezi yapıldı (Bkz. şekil 3.1). Genel anestezi uygulamasından 5 dakika sonra ilk ilaç verilen rattan başlanarak ratlar sırayla cerrahi için hazırlığa alındı ve her bir ratın solunumuna bakılarak solunum arresti olmadığı kontrol edildi.

Öncelikle tüm ratların sol alt ekstremiteleri elektrikli tıraş makinesi ile tıraş edildi (Şekil 3.4).

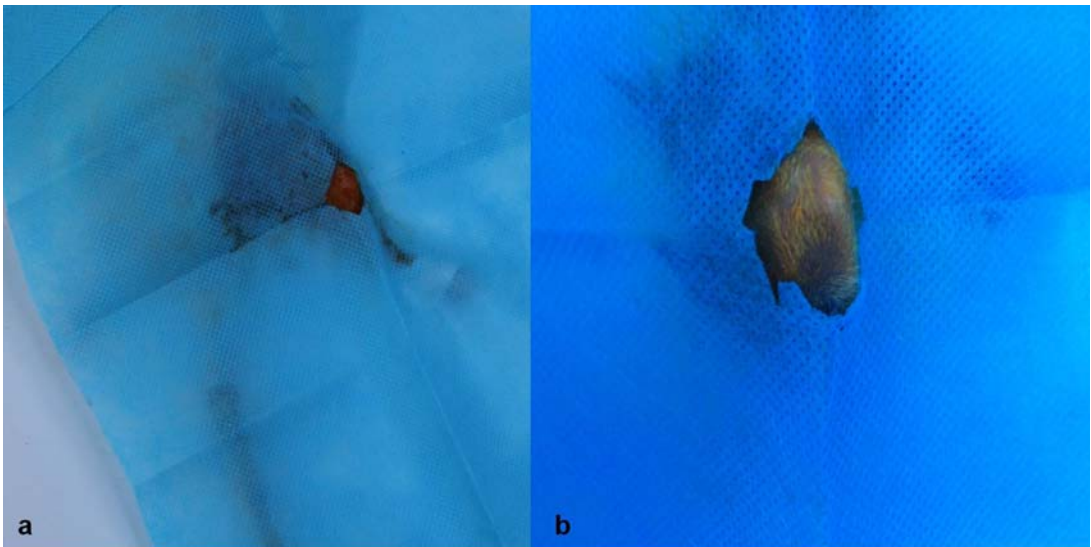


Şekil 3.4. Cerrahi öncesi ratın sol alt ekstremitesinin elektrikli tıraş makinesi ile tıraş edilmesi.

Ratlar 20x20 cm'lik tahta zemin üzerine sırtüstü yatırıldı ve ratların ekstremiteleri zemine bantlandı. Ratların tıraş edilen sol alt ekstremiteleri distalden proksimale doğru önce ayağı daha sonrasında bacağı ve uyluğu olacak şekilde %10'luk povidon iyot solüsyonu (İsosol®, OTC® İstanbul İlaç, İstanbul, Türkiye) ile boyanarak steril hale getirildi (Şekil 3.5). Steril örtüler ile cerrahi alan örtüldü (Şekil 3.6).



Şekil 3.5. a) Ratın tahta zemin üzerine sırtüstü yatırıldıktan sonra zemine bantlanan ekstremitelerinin görünümü, b) Ratın tıraş edilen sol alt ekstremitesinin %10'luk povidon iyot solüsyonu ile boyanmış görünümü.



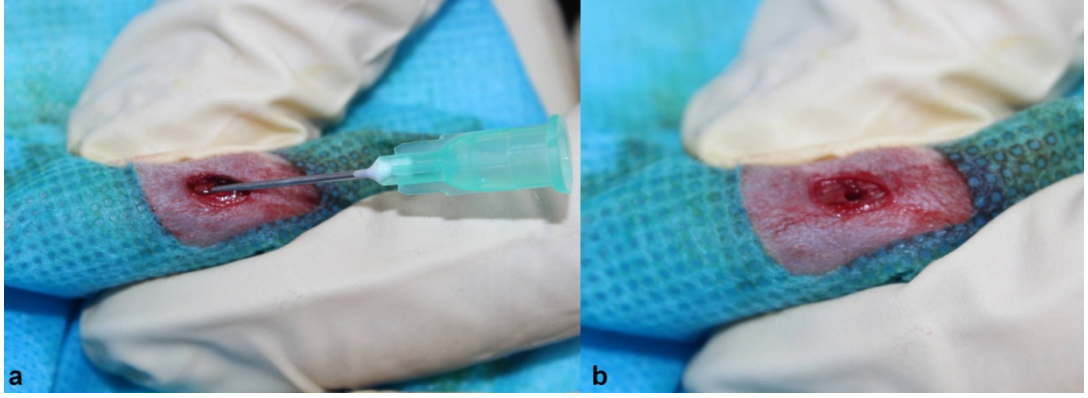
Şekil 3.6. a) ve b) Steril örtüler ile örtülmüş cerrahi alanın görünümü.

Diz eklemi palpe edilerek cerrahi seviye belirlendi. Diz eklemine uzanmayan sol kruris 1/3 proksimal anteromedialinden 15 numara bistüri ile 1 cm'lik longitudinal cilt insizyonu yapıldı. Künt disseksiyonlarla cilt ve cilt altı geçilerek tibiaya ulaşıldı. Periost elevatörü ile tibia üzerindeki yumuşak dokular sıyrıldı (Şekil 3.7).



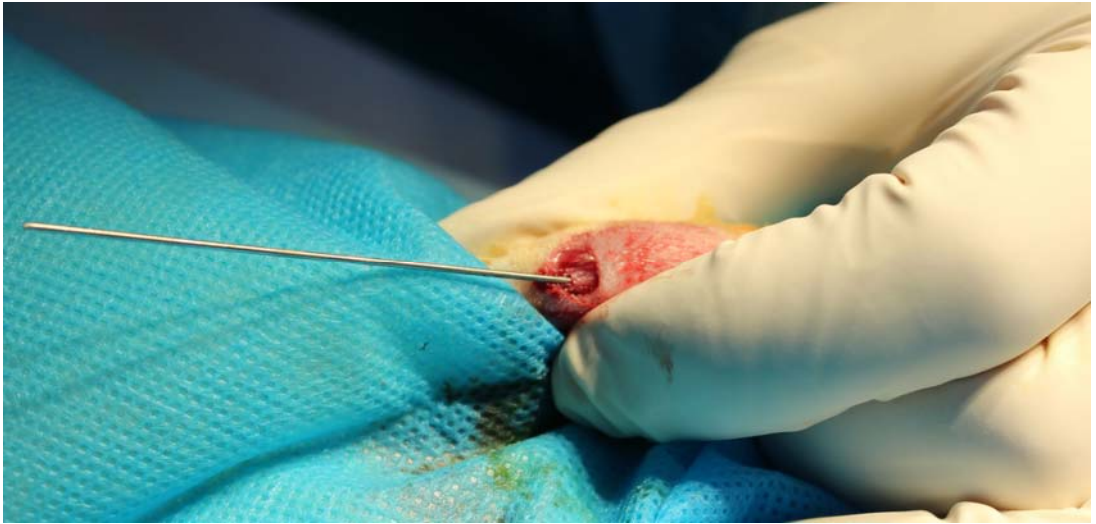
Şekil 3.7. a) Diz eklemine uzatılmadan yapılan 1 cm'lik cilt insizyonunun görünümü, b) Cilt ve cilt altının geçilerek tibia'nın görünmesi.

Steril yeşil enjektör ucu (21 G, 0.8x38 mm, Beybi®, İstanbul, Türkiye) ile tibia anterior korteksi metafizodiyafizer bileşkeden dekortike edildi ve dekortike edilen alan enjektör ucu ile genişletilerek 1x2 mm boyutlarında korteks penceresi oluşturuldu (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. a) Tibia anterior korteksinin metafizodiyafizer bileşkeden steril yeşil enjektör ucu ile dekortike edilmesi, b) Açılmış 1x2 mm boyutlarındaki korteks penceresinin görünümü.

Tibia medüller kavitesi yavaş yavaş proksimalden distale doğru 1.6 mm çapa ulaşana kadar steril K-teli ile genişletildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Tibia medullasının proksimalden distale doğru 1.6 mm çapa ulaşana kadar steril K-teli ile genişletilmesi.

MRSA suşunun her cerrahi günü spektrofotometrede 0,5 McFarland (10^8 cfu/mL) bulanıklık standardında hazırlanması ile elde edilen bakteri süspansiyonundan 100 µl steril insülin enjektörü [1 cc/mL, 26 Gx $1/2$ " (0.4x12.7 mm), Beybi®, İstanbul, Türkiye] ile dekortike medüller kaviteye enjekte edildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. MRSA suşunun 0,5 McFarland (10^8 cfu/mL) bulanıklık standardında hazırlanması ile elde edilen bakteri süspansiyonundan 100 µl'nin steril insülin enjektörü ile dekortike medüller kaviteye enjekte edilmesi.

Sonrasında steril insülin enjektörü ucundan koparılarak hazırlanan 5 mm'lik implant medüller kaviteye yerleştirildi (Şekil 3.11). Steril bone wax ile korteks penceresi kapatıldı (Şekil 3.12).



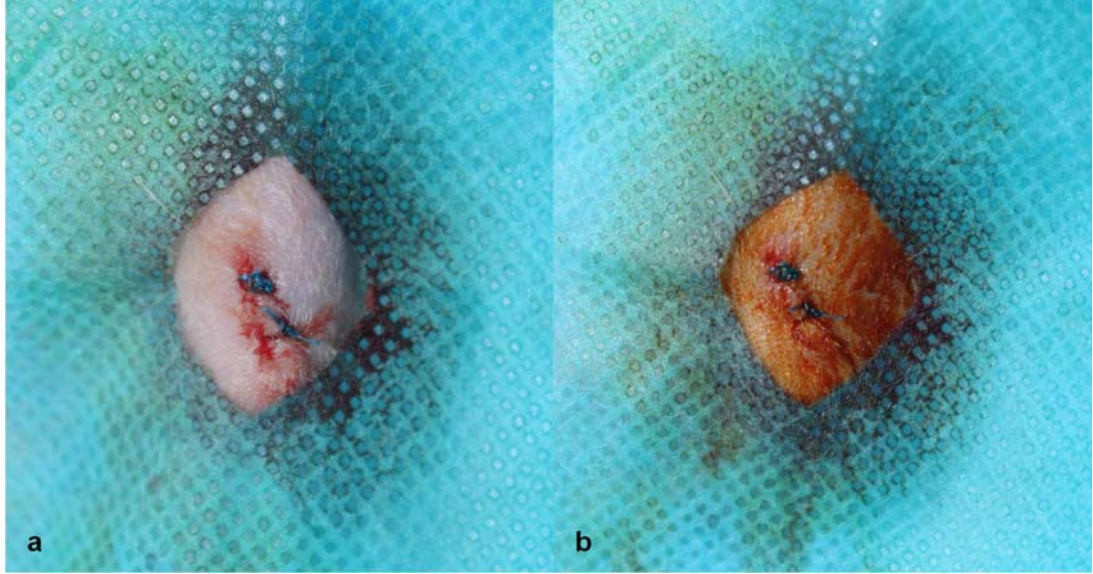
Şekil 3.11. Steril insülin enjektörü ucundan koparılarak hazırlanan 5 mm'lik implantın medüller kaviteye yerleştirilmesi.



Şekil 3.12. Steril bone wax ile kapatılmış korteks penceresi.

Cerrahi açılım sırasında belirgin kanama olmadı, görülen kas dokusu kaynaklı minör kanamalar lokal bası ile durdurularak hemostaz sağlandı. Cilt insizyonu 3/0 emilmeyen suture (ipek/silk, 3/0, Doğsan®, Trabzon, Türkiye) ile

basit ayrı dikiş tekniği kullanılarak kapatıldı. Cerrahi sonrası dönemde kanibalizmin tetiklenmemesi için insizyon bölgesi SF ile özenle yıkanarak kan ve doku artıklarından temizlendi ve %10'luk povidon iyot solüsyonu ile yara yeri boyandı (Şekil 3.13).

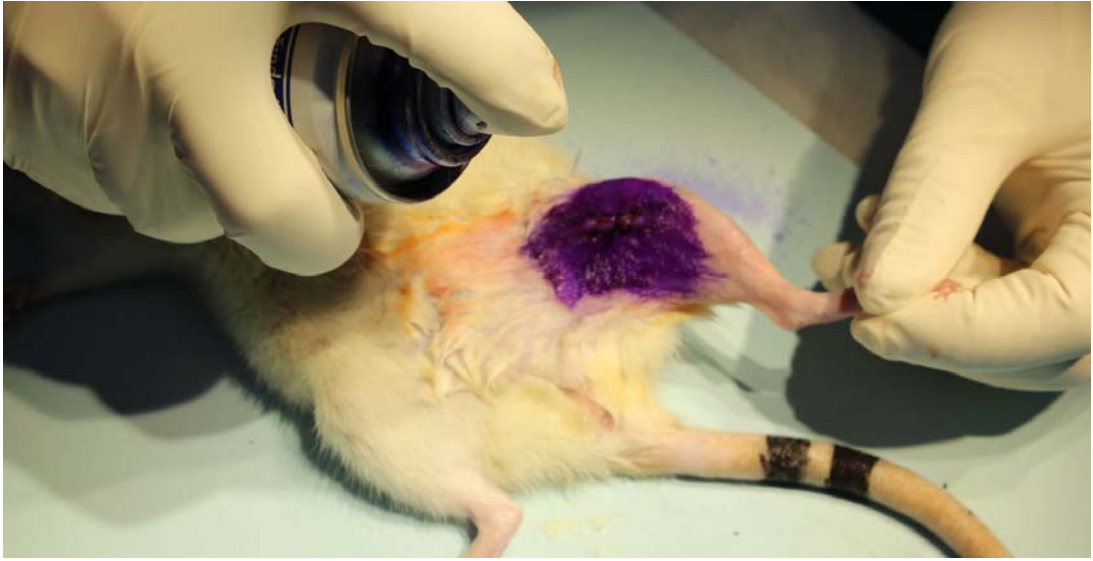


Şekil 3.13. a) Cilt insizyonunun 3/0 emilmeyen suture ile kapatılmış ve b) %10'luk povidon iyot solüsyonu ile boyanmış görünümü.

İnsizyon alanına antiseptik-dezenfektan sprey (Viocid®, Antiseptik Çözelti, Topikal Sprey, Provet®, İstanbul, Türkiye) sıkılarak işleme son verildi (Şekil 3.14). Cerrahi sonrasında tüm ratlar mevcut kafeslerine geri konuldu.

Cerrahi alanın açılımı, korteksin dekortike edilmesi ve 1x2 mm boyutlarında korteks penceresinin oluşturulması, medullanın steril K-teli ile genişletilmesi, bakteri süspansiyonunun medullaya enjekte edilmesi, medüller kaviteye steril insülin enjektör ucundan kopararak hazırlanan 5 mm'lik implantın yerleştirilmesi ve korteks penceresinin steril bone wax ile kapatılması gibi deneysel osteomyelit modelinin oluşturulması için yapılan tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından yapıldı.

Cerrahi aletlerin %16'lık gluteraldehit (Derclean®, 204 C Derdevice Plus A2, Deren® İlaç Sanayi, Kocaeli, Türkiye) ile dezenfeksiyonu, uzman veteriner hekim gözetiminde anestezinin yapılması, cerrahi alanın tıraş edilmesi, rat ekstremitelerinin tahta zemine bantlanması, cerrahi alanın %10'luk povidon iyot solüsyonu ile boyanması ve steril olarak örtülmesi gibi tüm cerrahi hazırlıklar ile insizyonun kapatılması ve yara yerinin temizlenerek pansumanı yardımcı cerrah tarafından yapıldı.



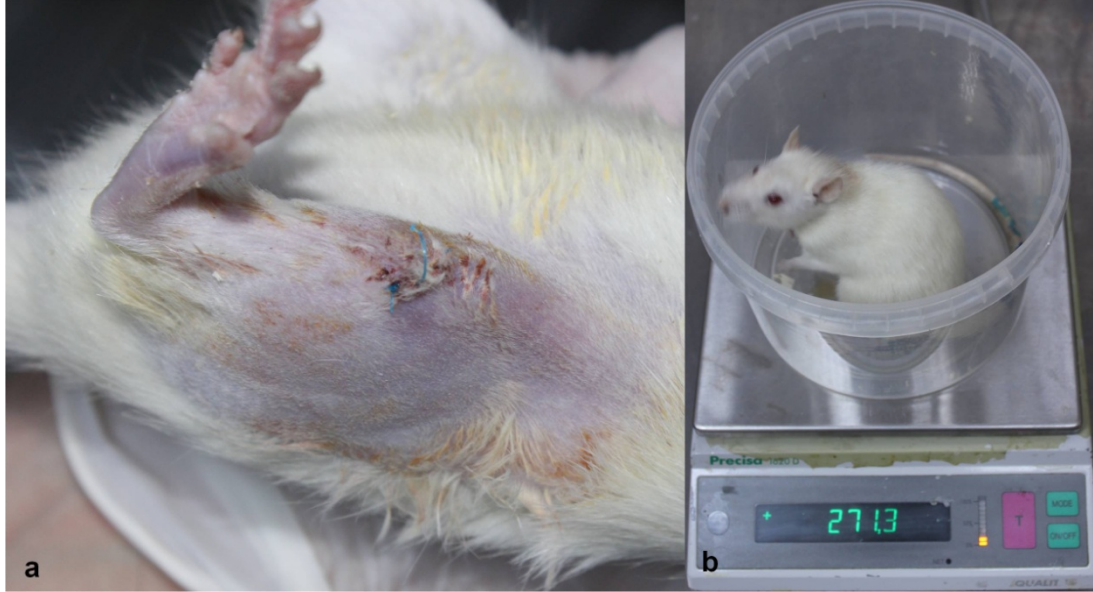
Şekil 3.14. İnsizyon alanına antiseptik-dezenfektan sprey sıkılması.

3.6.9. Cerrahi Sonrası Bakım

4 çalışma grubundaki tüm ratlarda deneysel osteomyelit modelinin oluşturulması için yapılan cerrahiden sonra osteomyelit oluşması için 2 hafta süre ile beklendi. Bu süre zarfında ratların günlük ve haftalık kontrolleri yapıldı.

Ratların günlük kontrolleri sırasında; genel davranışlarına, nörolojik defisit durumlarına, yara yeri durumlarına ve dışkı yapılarına dikkat edildi. Anormal rat davranışı izlenmedi. Günlük kontrollerde düzenli olarak insizyon

alanına antiseptik-dezenfektan sprey sıkılarak pansuman yapıldı. Ratların haftalık ağırlıkları ölçüldü ve ağırlık kontrollerinde belirgin bir kilo kaybı saptanmadı (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. a) Ratların günlük yara yeri ve b) haftalık ağırlık kontrolü.

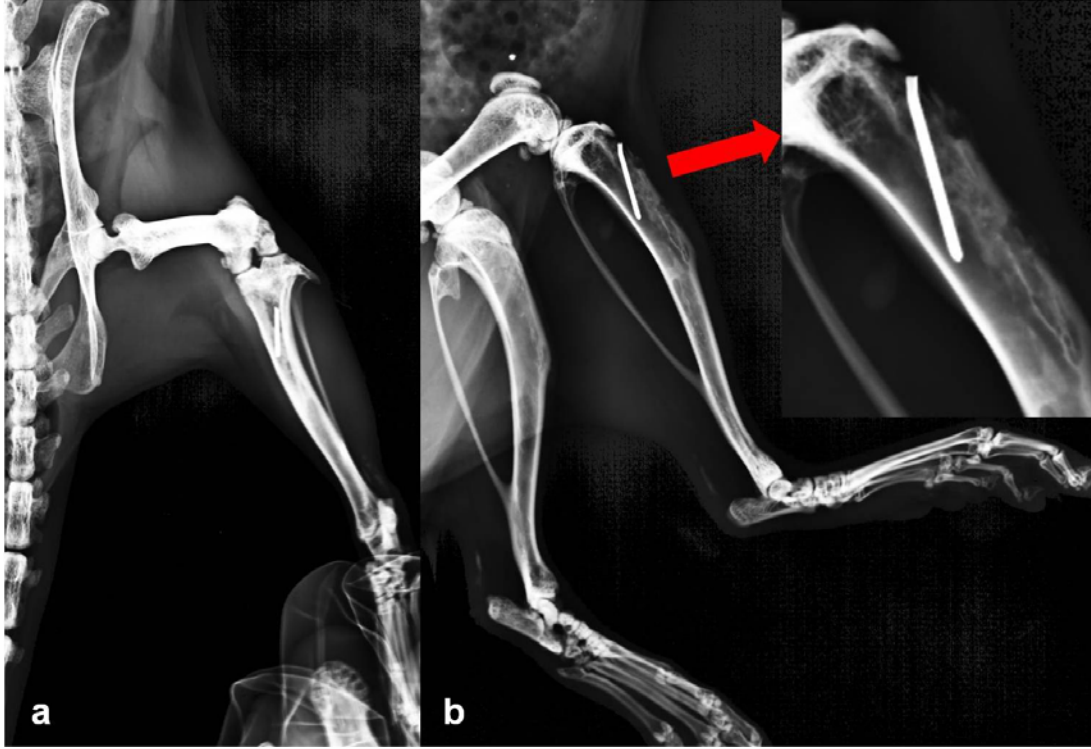
3.6.10. Tedavi Öncesi Radyolojik Görüntüleme

4 çalışma grubundaki tüm ratların, 4 haftalık tedavi sürecine başlanılmadan önce genel anestezi altında sol kruris AP/L grafleri çekildi (Şekil 3.16).

Radyolojik değerlendirmeler için ratların tedavi öncesi çekilen radyolojik görüntülemelerinin PACS sistemine kaydı her bir rata verilen “2’nci hafta Radyolojik Numara” ile yapıldı.

Tüm ratlarda tedavi öncesi çekilen direkt graflerin oluşturulan osteomyelit modelinin kontrolü amacı ile An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterlerine (135-139) göre sadece 0 (yok), 1 (var) olarak değerlendirilmesi sonucu, tüm ratlar için radyolojik olarak

osteomiyelit 1 (var) olarak belirlendi. Uygulanan modelin 4 çalışma grubundaki tüm ratlarda 2'nci haftanın sonunda Cierny-Mader evreleme sistemine göre evre 4A (diffüz osteomiyelit-normal konak) kronik osteomiyelit oluşturduğu varsayıldı (35, 42, 68, 72, 77).



Şekil 3.16. a) ve b) Tedavi öncesi çekilen sol kruris AP/L grafi örneği, osteomiyelit modeli oluştururken medulla içine yerleştirilen implantın ve oluşmuş osteomiyelitin radyolojik görünümü.

3.6.11. Tedavi Protokolleri

Tedavi öncesi çekilen direkt grafilardan sonraki gün 4 çalışma grubundaki tüm ratlarda tedavi süreci başlandı.

Öncelikle tüm ratlar cerrahiye alınarak deneysel osteomiyelit modelinin oluşturulması için ratların tibia medullalarına yerleştirilmiş olan implantlar

çıkarıldı. Yapılan cerrahiden sonra 4 çalışma grubundaki tüm ratlara 4 hafta süre ile belirlenen tedavi protokolleri uygulandı (Tablo 3.3).

Gruplara göre uygulanan tedavi protokolleri şu şekildedir:

1. Grup 1 (SF Grubu-Kontrol Grubu): Bu gruptaki ratlara tedavi için 4 hafta boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa vankomisin ile aynı hacimde (1ml/kg) %0.9'luk SF intraperitoneal olarak enjekte edildi (n=9),

2. Grup 2 (Vankomisin Grubu): Bu gruptaki ratlara tedavi için 4 hafta boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 15mg/kg dozunda (günlük 30mg/kg) vankomisin 1ml/kg hacimde %0.9'luk SF ile sulandırılarak intraperitoneal olarak enjekte edildi (n=9),

3. Grup 3 (V-VK100 Grubu): Bu gruptaki ratlara tedavi için implant çıkarma cerrahisi sırasında implant çıkartıldıktan sonra osteomyelit alanına hazırlanan V-VK100 polimeri enjekte edildi ve bu gruba 4 hafta boyunca başka bir tedavi verilmedi (n=9),

4. Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu): Bu gruptaki ratlara tedavi için implant çıkarma cerrahisi sırasında implant çıkartıldıktan sonra osteomyelit alanına hazırlanan V-VK100 polimeri enjekte edildi ve 4 hafta boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 15mg/kg dozunda (günlük 30mg/kg) vankomisin 1ml/kg hacimde %0.9'luk SF ile sulandırılarak intraperitoneal olarak enjekte edildi (n=9).

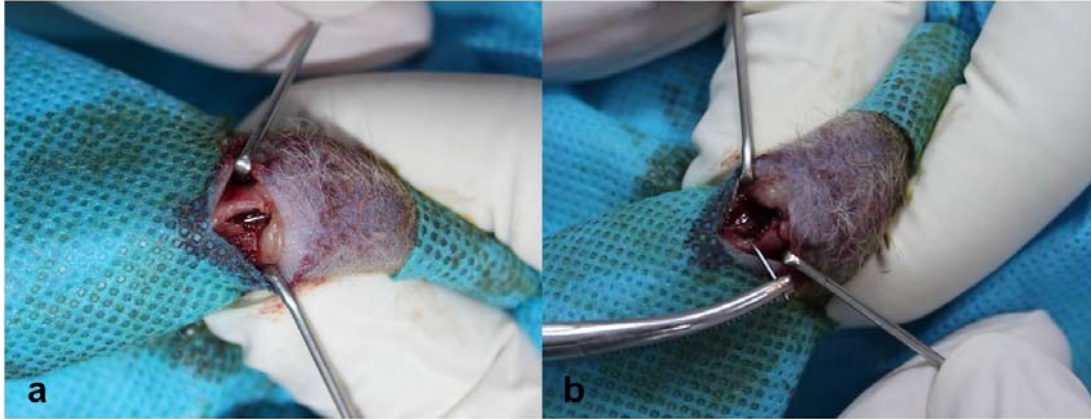
Tablo 3.3. Tedavi sürecinde kullanılan farmakolojik ajanlar.

AJAN	DOZ	VERİLİŞ YOLU	HACİM	VERİLİŞ SIKLIĞI
Vankomisin	15mg/kg	İntraperitoneal	1ml/kg	Günde 2 defa
Serum Fizyolojik	-	İntraperitoneal	1ml/kg	Günde 2 defa

3.6.12. İmplantların Çıkarılması ve V-VK100 Polimerlerinin Enjekte Edilmesi

İmplantın çıkarılması ve V-VK100 polimerinin enjekte edilmesi için yapılan bu cerrahide de deneysel osteomiyelit modelinin oluşturulması için yapılan cerrahide uygulanan tüm cerrahi hazırlıklar ve sterilizasyon yöntemleri aynen uygulandı.

Genel anestezi altındaki tüm ratlarda eski insizyon skarı üzerinden 1 cm'lik longitudinal cilt insizyonu yapıldı ve ilk cerrahideki gibi cerrahi açılım sağlanarak ratların tibia medullalarındaki implantlar bulundu ve çıkarıldı. İmplantlar çıkarılırken tibia anterior kortekslerinin oluşmuş osteomiyelite bağlı destrükte olduğu gözlemlendi (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. a) Deneysel osteomiyelit modeli oluşturmak için tibia medullasına yerleştirilmiş olan implantın gözlemlendiği destrükte olmuş tibia anterior korteks görünümü, b) İmplantın çıkarılması.

İmplantlar çıkartıldıktan sonra aynı cerrahi seansta sadece 3'üncü gruptaki (V-VK100 grubu) ve 4'üncü gruptaki (Vankomisin + V-VK100 grubu) ratların osteomiyelit alanlarına hazırlanan V-VK100 polimerleri enjekte edildi.

V-VK100 Polimerinin Hazırlanması: 200 mg VK100 polimeri ile 30 mg/kg dozundaki vankomisin karıştırılarak V-VK100 polimeri hazırlandı.

Öncelikle 30 mg/kg dozundaki vankomisin her bir ratın ağırlığına göre GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi Farmasötik Teknoloji Ürün Hazırlama Kısmı'nda laminar flow kabini içerisinde steril olarak hassas terazide tartılarak steril flakonlarda hazırlandı.

200 mg VK100 polimeri steril olarak hassas terazide tartıldı ve önceden hassas terazide tartılarak steril flakonlarda hazırlanmış olan 30 mg/kg dozundaki vankomisin ile steril şartlarda homojen olarak karıştırıldı. Böylece V-VK100 polimeri steril şartlarda hazırlanmış oldu. Steril olarak hazırlanan V-VK100 polimeri akışkan kıvamda iken steril 2 cc'lik enjektöre (2 cc/mL, 21 G, 0.8x38 mm, Beybi®, İstanbul, Türkiye) konuldu ve medullanın içine daha iyi infüze edebilmek için enjektörün ucuna steril gri anjioket kanülü (IV kanül, 16 G, 1.7x45mm, Beybi®, İstanbul, Türkiye) takıldı.

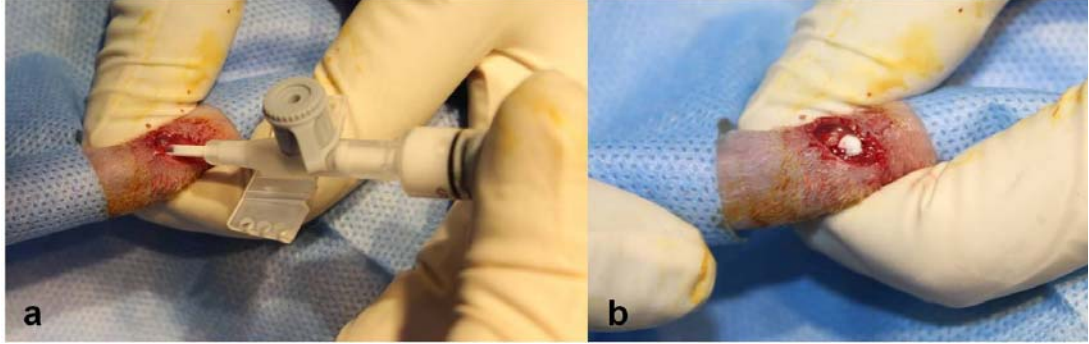
Steril 2 cc'lik enjektör içinde hazırlanan V-VK100 polimerleri gri anjioket kanülü yardımı ile implantlar çıkartıldıktan sonra 3'üncü gruptaki (V-VK100 grubu) ve 4'üncü gruptaki (Vankomisin + V-VK100 grubu) ratların tibia medullalarına basınçlı bir şekilde enjekte edildi. Mümkün olduğunca ratların tibia medullaları ve osteomiyelite bağlı destrükte olmuş tibia anterior korteksleri V-VK100 polimerleri ile dolduruldu (Şekil 3.18).

İmplantların çıkarılması ve V-VK100 polimerlerinin enjekte edilmesi için yapılan cerrahiler sırasında oluşmuş osteomiyelite bağlı bazı ratlarda fistül ağzı ve apse oluşumu (Şekil 3.19), bazı ratlarda ise diz eklemine effüzyon tespit edildi (Şekil 3.20).

Cerrahinin sonlandırılması, insizyonun kapatılması ve pansumanı ilk cerrahideki gibi yapıldı.

Cerrahi alanın açılması, implantın çıkarılması ve V-VK100 polimerinin medullaya enjekte edilmesi aynı cerrah tarafından yapıldı.

Tüm cerrahi hazırlıklar, V-VK100 polimerinin hazırlanması ile insizyonun kapatılması ve pansumanı yardımcı cerrah tarafından yapıldı.



Şekil 3.18. a) Steril 2 cc'lik enjektör içinde hazırlanan V-VK100 polimerinin gri anjioket kanülü yardımı ile medullaya basınçlı bir şekilde enjekte edilmesi, b) Medullanın ve osteomyelite bağlı destrükte olmuş tibia anterior korteksinin V-VK100 polimeri ile doldurulmuş görünümü.



Şekil 3.19. a) Fistül ağzı ve b) apse oluşumu görünümü.



Şekil 3.20. Diz ekleminde effüzyon görünümü.

3.6.13. Cerrahi Sonrası Bakım ve Tedavi Süreci

İmplantların çıkarılması ve V-VK100 polimerlerinin enjekte edilmesi için yapılan cerrahiler ile 4 çalışma grubunda belirtilen 4 haftalık tedavi protokolleri başlandı. Bu süre zarfında ratların günlük ve haftalık kontrollerine aynı şekilde devam edildi (Bkz. Şekil 3.15). Kontroller sırasında herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

4 haftalık tedavi sürecinde; 1'inci gruptaki (SF grubu-Kontrol grubu) ratlara 12 saat ara ile günde 2 defa vankomisin ile aynı hacimde (1ml/kg) %0.9'luk SF, 2'nci gruptaki (Vankomisin grubu) ve 4'üncü gruptaki (Vankomisin + V-VK100 grubu) ratlara 12 saat ara ile günde 2 defa 15mg/kg dozunda (günlük 30mg/kg) vankomisin 1ml/kg hacimde %0.9'luk SF ile sulandırılarak intraperitoneal olarak enjekte edildi (Şekil 3.21). 3'üncü gruptaki (V-VK100 grubu) ratlara ise 4 hafta boyunca herhangi bir tedavi verilmedi.

Vankomisinin Hazırlanması: 15 mg/kg dozundaki vankomisin her bir ratın ağırlığına göre GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi Farmasötik Teknoloji

Ürün Hazırlama Kısımı'nda laminar flow kabini içerisinde steril olarak hassas terazide tartılarak steril flakonlarda hazırlandı. 12 saat ara ile günde 2 defa yapılan vankomisin enjeksiyonlarında her seferinde yeni bir steril flakon kullanıldı. Önceden steril flakonlarda hazırlanmış olan vankomisin, her uygulama öncesinde taze olarak ve aseptik şartlarda 1ml/kg hacimde %0.9'luk SF ile sulandırılarak seyreltildi ve 2'nci gruptaki (Vankomisin grubu) ve 4'üncü gruptaki (Vankomisin + V-VK100 grubu) ratlara intraperitoneal olarak enjekte edildi.



Şekil 3.21. İntraperitoneal vankomisin veya SF enjeksiyonu.

3.6.14. Tedavi Sonrası Radyolojik Görüntüleme

4 çalışma grubundaki tüm ratların, 4 haftalık tedavi sürecinin bitiminde genel anestezi altında sol kruris AP/L grafileri çekildi (Şekil 3.22).

Radyolojik değerlendirmeler için ratların tedavi sonrası çekilen radyolojik görüntülemelerinin PACS sistemine kaydı her bir rata verilen “6’ncı hafta Radyolojik Numara” ile yapıldı.

Tüm ratlarda tedavi sonrası çekilen direkt grafler An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterlerine (135-139) göre değerlendirildi.



şekil 3.22. a) ve b) Tedavi sonrası çekilen sol kruris AP/L grafi rneği, 3’üncü ve 4’üncü gruptaki ratların tibia medullalarına tedavi sürecinde enjekte edilmiş olan V-VK100 polimerinin radyolojik görünümü.

3.6.15. Mikrobiyolojik ve Histopatolojik Örneklerin Alınması

Tedavi sonrası çekilen direkt grafilerden sonraki gün tüm ratlar cerrahiye alınarak mikrobiyolojik ve histopatolojik örnekler alındı.

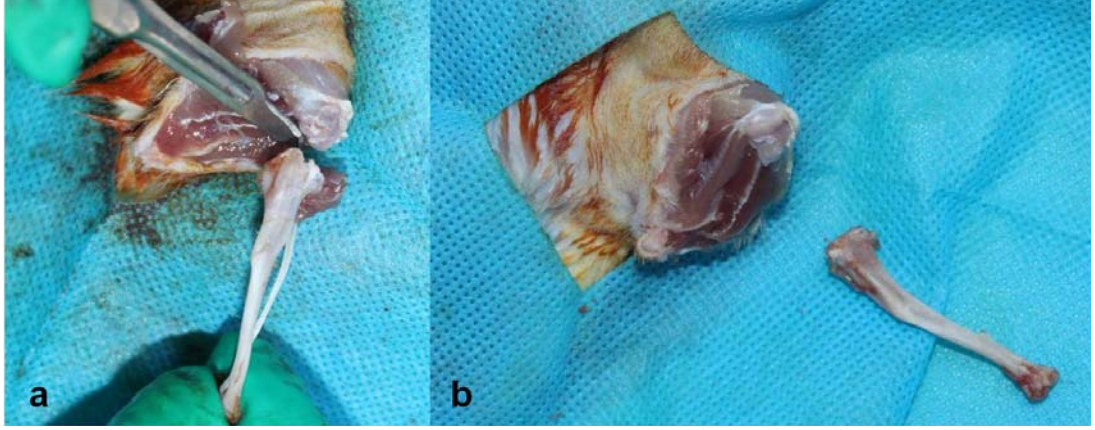
Mikrobiyolojik ve histopatolojik örneklerin alınması için yapılan bu cerrahide de ilk 2 cerrahide uygulanan tüm cerrahi hazırlıklar ve sterilizasyon yöntemleri aynen uygulandı.

Genel anestezi altındaki tüm ratlarda eski insizyon skarı üzerinden başlanarak sol kruris boyunca longitudinal cilt insizyonu yapıldı (Şekil 3.23).

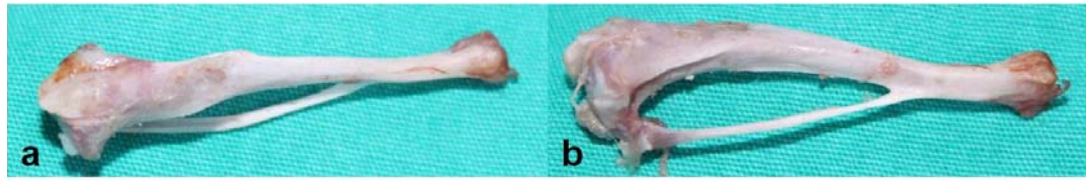


Şekil 3.23. Sol kruris boyunca uzanan longitudinal cilt insizyonu.

Künt disseksiyonlarla cilt ve cilt altı geçilerek tibiaya ulaşıldı. Periost elevatörü ile tibia üzerindeki yumuşak dokular sıyrıldı. Tibianın diz ve ayak bileği eklemleri ile olan bağlantıları kesilerek kemik bütünlüğü korunacak şekilde vücuttan ayrıldı (Şekil 3.24). Vücuttan ayrılan tibianın üzerindeki yumuşak dokular temizlendi (Şekil 3.25).



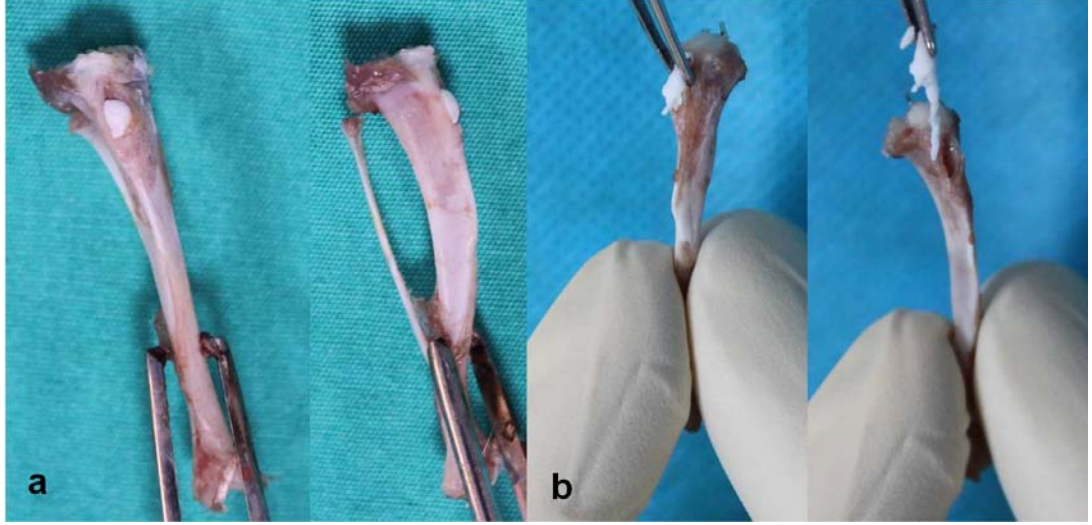
Şekil 3.24. a) Tibianın diz eklemi ile olan bağlantısının kesilmesi, b) Tibianın kemik bütünlüğünün korunarak vücuttan tamamen ayrılmış görünümü.



Şekil 3.25. a) ve b) Üzerindeki yumuşak dokuları temizlenen tibianın görünümü.

3'üncü gruptaki (V-VK100 grubu) ve 4'üncü gruptaki (Vankomisin + V-VK100 grubu) ratların tibialarının medullalarındaki tedavi sürecinde enjekte edilmiş olan V-VK100 polimerleri çıkarıldı (Şekil 3.26).

Mikrobiyolojik incelemeler için 4 çalışma grubundaki tüm ratların tibialarının osteomyelit bölgelerindeki anterior kortekslerinden steril mini ronjer yardımı ile kemik örnekleri alındı ve standart olarak kesilmiş steril alüminyum folyolara konuldu (Şekil 3.27). Alınan mikrobiyolojik örnekler steril alüminyum folyolar içinde steril idrar kaplarına yerleştirildi ve idrar kapları her bir rata verilen "Mikrobiyolojik Numara" ile etiketlendirildi (Şekil 3.28).



Şekil 3.26. a) 3'üncü ve 4'üncü gruptaki ratların tibia medullalarına tedavi sürecinde enjekte edilmiş olan V-VK100 polimerinin görünümü, b) V-VK100 polimerinin çıkarılması.

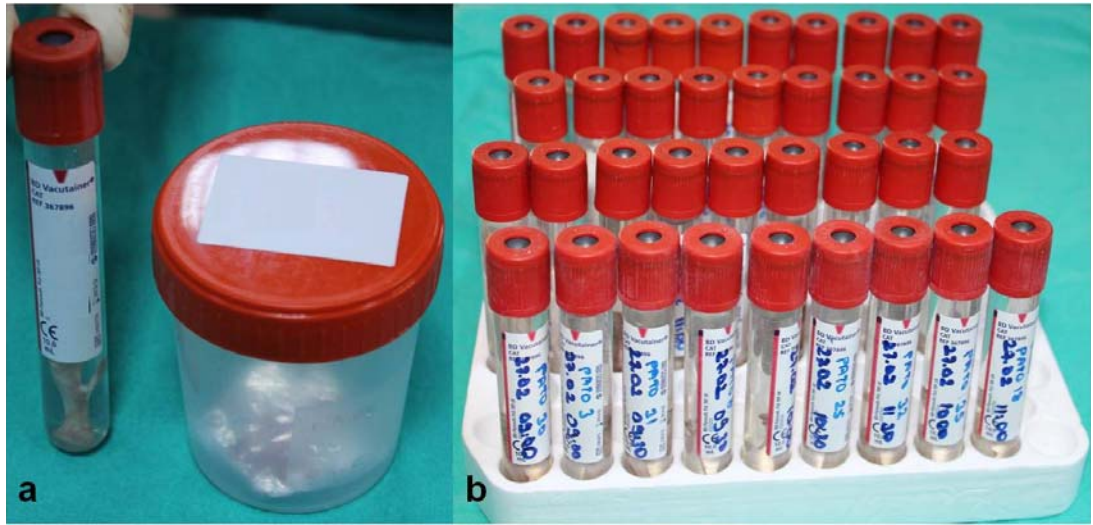
Geriye kalan tüm tibia bütünlüğü korunarak histopatolojik incelemeler için kullanıldı (Şekil 3.27). Patolojik örnekler örneği tamamen kaplayacak miktarda %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu ile dolu olan kırmızı kapaklı kan tüplerine konuldu ve kan tüpleri her bir rata verilen "Patolojik Numara" ile etiketlendirildi (Şekil 3.28).

Mikrobiyolojik ve histopatolojik örnekler alındıktan sonra çalışma yüksek doz anestezi madde kullanılarak tüm ratların sakrifiye edilmesi ile sonlandırıldı.

Cerrahi alanın açılımı, V-VK100 polimerinin çıkarılması ile mikrobiyolojik ve histopatolojik örneklerin alınması aynı cerrah tarafından yapıldı. Tüm cerrahi hazırlıklar yardımcı cerrah tarafından yapıldı.



Şekil 3.27. a) ve b) Mikrobiyolojik incelemeler için tibiaların osteomyelit bölgelerindeki anterior kortekslerden steril mini ronjer yardımı ile alınan, standart olarak kesilmiş steril alüminyum folyo üzerindeki kemik örnekleri ve histopatolojik incelemeler için geride bütünlüğü korunarak saklanan tibiaların görünümü.



Şekil 3.28. a) ve b) Mikrobiyolojik incelemeler için içinde steril alüminyum folyo ile sarılı mikrobiyolojik örneklerin olduğu steril idrar kabı ve histopatolojik incelemeler için içinde patolojik örneklerin olduğu, örneği tamamen kaplayacak miktarda %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu ile dolu olan kırmızı kapaklı kan tüpleri.

3.6.16. Klinik Değerlendirme

Tedavi sürecinin bitiminde mikrobiyolojik ve histopatolojik örneklerin alınması için yapılan son cerrahi sırasında 4 çalışma grubundaki tüm ratlar oluşturulan klinik değerlendirme kriterlerine göre incelendi. Klinik değerlendirmeler her bir rata verilen “Klinik Numara” sırası ile 2 bağımsız gözlemci tarafından gerçekleştirildi. Bunun için yapılan cerrahilerde tüm ratlar klinik numaraların sırasına göre cerrahiye alındı.

Oluşturulan klinik değerlendirme kriterleri aşağıda sunulmuştur:

- 1- Diz ekleminde effüzyon [0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (ağır)]
- 2- Apse oluşumu [0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (ağır)]
- 3- Osteomyelit görünümü [0 (yok), 1 (var)]
- 4- Yumuşak doku şişliği [0 (yok), 1 (var)]
- 5- Fistül ağzı [0 (yok), 1 (var)]

Klinik değerlendirme kriterlerine göre incelenen her bir ratta elde edilen skorlar toplanarak her bir rat için toplam klinik skor hesaplandı.

4 çalışma grubu arasındaki tedavi sonuçlarının klinik bulgulara göre istatistiksel olarak karşılaştırılması, oluşturulan klinik değerlendirme kriterlerindeki her bir kriter için ayrı ayrı ve toplam klinik skora göre yapıldı.

3.6.17. Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik değerlendirmeler her bir rata verilen “Radyolojik Numara” sırası ile 2 bağımsız gözlemci tarafından gerçekleştirildi.

4 çalışma grubu arasındaki tedavi sonuçlarının radyolojik bulgulara göre incelenmesi, tedavi öncesi (2’nci hafta) ve tedavi sonrası (6’ncı hafta) çekilen direkt grafilerin An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterlerine (135-139) göre değerlendirilmesi ile yapıldı.

An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterlerine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası çekilen direkt grafileri

incelenen her bir ratta elde edilen skorlar toplanarak her bir rat için tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam radyolojik skor hesaplandı.

4 çalışma grubu arasındaki tedavi sonuçlarının radyolojik bulgulara göre istatistiksel olarak karşılaştırılması, An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterlerindeki her bir kriter için ayrı ayrı ve toplam radyolojik skorlara göre yapıldı.

3.6.18. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Mikrobiyolojik incelemeler her bir rata verilen “Mikrobiyolojik Numara” sırası ile gerçekleştirildi.

GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’ndaki mikrobiyoloji laboratuvarında steril şartlarda hassas terazide alüminyum folyoların darası alındıktan sonra tüm mikrobiyolojik örneklerin sırayla gram cinsinden ağırlıkları tartıldı. Ağırlıkları tartılan kemik örnekleri sınıf II biyogüvenlik kabini içinde aseptik şartlarda önceden steril edilmiş olan pirinç havanların içine konuldu. Sınıf II biyogüvenlik kabininde, içinde kemik örnekleri bulunan steril havan içine 1 mL triptik soy buyyon (Oxoid®, Basingstoke, Hampshire, İngiltere) (genel sıvı besiyeri) eklendi ve kemik örnekleri buyyon içinde ezildi.

Buyyon içinde ezilerek homojenize edilen örneklerden koloni sayımı için kantitatif ekimler yapıldı. Buyyon içinde ezilerek homojenize edilen kemik örneklerle oluşturulan karışımdan önce öze ile 1 µl alınarak %5 koyun kanlı agara (KKA) (Salubris®, İstanbul, Türkiye) ve eozin metilen mavisi (Eosine Methylene Blue) (EMB) (Salubris®, İstanbul, Türkiye) agara çam ağacı ekimi yapıldı. Sonrasında pipet ile 10 µl alınarak %5 KKA ve EMB agara kafes ekimi yapıldı. Bu karışımdan alınan 10 µl tekrar 1 mL triptik soy buyyon ile karıştırılarak karışım dilüe edildi. Bu dilüe karışımdan da aynı şekilde 1 ve 10 µl’lik ekimler yapıldı. Örneklerin ekildikleri agarlar %5 karbondioksitli etüvde 35 °C’de 24-48 saat inkübe edilmeyi müteakip değerlendirmeye alındı. Etüvden çıkarılan örneklerin ekildikleri agarlarda üreyen koloni sayıları kantitatif olarak sayıldı (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. Üreyen koloni sayılarının sayılması.

İdentifikasyon aşamasında sırasıyla gram boyama, katalaz, tüp koagülaz ve chapman testleri yapıldı. Tüm örneklerin gram boyasında gram pozitif (+) koklar görüldü. Tüm örneklerde katalaz, tüp koagülaz ve chapman testleri pozitif olarak bulundu. Sonrasında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Pennsylvania, ABD) 2013 ölçütleri temel alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon antibiyotik duyarlılık testi yapıldı. Antibiyotik duyarlılık testi için Mueller Hinton agar (Salubris®, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. 0,5 McFarland (10^8 cfu/mL) bulanıklık standardında hazırlanan örnekler eküvyon ile usulüne uygun olarak Muller-Hinton agarın her yerini saracak şekilde ekildi. Örnekler etüvde 35 °C'de 24 saat inkübe edilmeyi müteakip CLSI 2013 ölçütlerine göre değerlendirildi. CLSI 2013 ölçütleri temel alınarak yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon antibiyotik duyarlılık testi ile tüm örneklerin vankomisin duyarlı, metisilin dirençli (suşların oksasilin ve sefoksitin antibiyotiklerine dirençli olduğu tespit edildi) ve MRSA suşu oldukları doğrulandı.

Hassas terazide gram cinsinden ağırlıkları tartılan ve ekildikleri agarlarda üreyen koloni sayıları kantitatif olarak sayılan her bir örnek için gram başına koloni oluşturan birim (cfu/g) sayısı hesaplandı. Hesaplama sırasında kullanılan formül aşağıda sunulmuştur:

$$[(10 \mu\text{l'deki koloni sayısı} \times 100) + (1 \mu\text{l'deki koloni sayısı} \times 1000) + (\text{Dilüe } 10 \mu\text{l'deki koloni sayısı} \times 10.000) + (\text{Dilüe } 1 \mu\text{l deki koloni sayısı} \times 100.000)] / (4 \times \text{ağırlık})$$

Yapılan hesaplamalarla her bir rat için gram başına koloni oluşturan birim sayısı elde edildi.

4 çalışma grubu arasındaki tedavi sonuçlarının mikrobiyolojik bulgulara göre istatistiksel olarak karşılaştırılması, her bir rat için elde edilen gram başına koloni oluşturan birim sayılarına göre yapıldı.

3.6.19. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik incelemeler her bir rata verilen “Patolojik Numara” sırası ile 2 bağımsız gözlemci tarafından gerçekleştirildi.

Patolojik örnekler GATA Patoloji Anabilim Dalı’nda makroskopik olarak değerlendirildi ve mikroskopik inceleme için uygun şekilde örnekledi. GATA Patoloji Anabilim Dalı’nda örneklerin mikroskopik inceleme için hazırlanması amacı ile aşağıda sıralanan işlemler yapıldı:

1. Doku tespiti: Öncelikle patolojik örnekler doku tespiti için kondukları %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu ile dolu olan kırmızı kapaklı kan tüpleri içinde en az 72 saat süreyle bekletildi.

2. Dekalsifikasyon: Tespit olmuş dokuların içinde bulunduğu %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu yerine 200 cc formik asit (CH_2O_2 , Sigma-Aldrich®, Chemie GmbH, Steinheim, Almanya), 160 cc hidroklorik asit (Sigma-Aldrich®, Chemie GmbH, Steinheim, Almanya) ve 1640 cc çeşme suyu ile oluşturulan 2000 cc'lik çözeltiden (%10'luk formik asit ve %8'lik hidroklorik asitten oluşan çözelti) örnekleri tamamen kaplayacak miktarda

konuldu. Doku örnekleri bu solüsyon içinde dekalsifikasyon gerçekleşinceye kadar bekletildi. Dekalsifikasyon işleminin tamamlanarak kemiğin yumuşaması bistüri ucunun kortikal kemiği penetre edip etmediği kontrol edilerek değerlendirildi ve tamamlanmış ise örnekleme yapıldı.

3. Doku örnekleme: Her örnek sagittal planda ortadan ikiye bölündü. Elde edilen 2 parçanın doku takip kasetine sığması için parçalar aksiyel planda da ortadan ikiye bölünerek her örnek için 4 parça oluşturuldu. Oluşturulan örnekler doku takip kasetlerine alındı.

4. Doku takip prosedürü: Kasetler otomatik kapalı sistem doku takip cihazına (Shandon®) yerleştirildi. Doku takip cihazında doku örnekleri %96'lık, %80'lik ve saf alkol serileri ile dehidrate edildi ve ksilen [$C_6H_4(CH_3)_2$, MOS®, Mos Lab®, Ankara, Türkiye] serileri ile temizlendi. Doku takip cihazında doku örneklerine son olarak parafin (Sasolwax®) serileri ile parafin emdirildi.

5. Doku bloklama prosedürü: Takip cihazından alınan doku örnekleri kasetlerden çıkartılarak doku gömme cihazında (Sakura®, Tissue-Tek®, TEC™) sıcak parafinle dolu olan metal havuzlara yerleştirildi ve üzerleri kasetlerle kapatıldı. Elde edilen parafin bloklar soğumaya bırakıldı.

6. Kesit alınması: Parafine gömülmüş doku örnekleri soğuduktan sonra metal havuzlardan çıkartıldı ve kasetlerin üzerindeki parafin mikrotom cihazı (Shandon®, Thermo®) kullanılarak gömülü dokuya ulaşınca dek tıraşlandı. Tıraşlanan örnekler yüzey dekalsifikasyonu için %10'luk formik asit ve %8'lik hidroklorik asitten oluşan çözeltide 60 dakika bekletildi. Sonrasında parafinli doku örneklerinden mikrotom cihazı ile 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler sıcak su banyosuna ve ardından lamların üzerine konuldu.

7. Deparafinizasyon: Lamlara alınan kesitler doku içerisindeki parafini eritmek amacıyla lam sepetlerine alınarak 65 °C'de 20 dakika etüvde bekletildi.

8. Kesitlerin Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanması: Etüvden çıkan lamalar otomatik boyama cihazında (Sakura®, Tissue-Tek®, DRS™, Otostainer Cihazı) H&E boyama yöntemi ile boyandı.

9. Kapama prosedürü: Lamaların üzerlerinin lamel ile kapatılma işlemi otomatik kapama cihazında (Dako®) yapıldı. Otomatik kapama cihazında lamaların üzerine öncelikle 2 damla lam-lamel yapıştırıcısı (GBL®, İstanbul, Türkiye) uygulandı ve sonrasında lamin üzerine lamel kapatıldı. Hazırlanan preparatlar (Şekil 3.30) kurulandı ve varsa hava kabarcıkları alındı.

10. Preparatlar standart ışık mikroskobu (Olympus BX-51, Tokyo, Japonya) ile değerlendirildi.



Şekil 3.30. Hazırlanmış preparatların görünümü.

Histopatolojik değerlendirmelerde Smeltzer ve arkadaşlarının mikroskopik histolojik değerlendirme parametreleri ve skrlama sistemi kullanıldı (140-142). Smeltzer ve arkadaşlarının mikroskopik histolojik değerlendirme parametreleri ve skrlama sistemi aşağıda sunulmuştur:

A) İntroosseöz akut inflamasyon:

0 Yok

1 İntroamedüller apsenin eşlik etmediği en az dereceden hafif dereceye kadar olan inflamasyon

2 İntroamedüller apsenin eşlik etmediği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan inflamasyon

3 İntroamedüller apsenin eşlik ettiği en az dereceden hafif dereceye kadar olan inflamasyon

4 İntroamedüller apsenin eşlik ettiği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan inflamasyon

B) İntroosseöz kronik inflamasyon:

0 Yok

1 Belirgin intramedüller fibrozisin eşlik etmediği en az dereceden hafif dereceye kadar olan kronik inflamasyon

2 Belirgin intramedüller fibrozisin eşlik etmediği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan kronik inflamasyon

3 Belirgin intramedüller fibrozisin eşlik ettiği en az dereceden hafif dereceye kadar olan kronik inflamasyon

4 Belirgin intramedüller fibrozisin eşlik ettiği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan kronik inflamasyon

C) Periosteal inflamasyon:

0 Yok

1 Subperiosteal apse oluşumunun eşlik etmediği en az dereceden hafif dereceye kadar olan inflamasyon

2 Subperiosteal apse oluşumunun eşlik etmediği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan inflamasyon

3 Subperiosteal apse oluşumunun eşlik ettiği en az dereceden hafif dereceye kadar olan inflamasyon

4 Subperiosteal apse oluşumunun eşlik ettiği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan inflamasyon

D) Kemik nekrozu:

0 Nekroz kanıtı yok

1 Sekestrum oluşumunun eşlik etmediği tek odak nekrozu

2 Sekestrum oluşumunun eşlik etmediği birden fazla odak nekrozu

3 Tek odakta sekestrum

4 Birden fazla odakta sekestrum

Smeltzer ve arkadaşlarının mikroskopik histolojik değerlendirme parametreleri ve skorelama sisteminde her bir parametre için 0-4 arası skor verilmiştir. Smeltzer ve arkadaşlarının mikroskopik histolojik değerlendirme parametreleri ve skorelama sistemi kriterlerine göre incelenen her bir ratta elde edilen skorlar toplanarak her bir rat için toplam patolojik skor hesaplandı.

4 çalışma grubu arasındaki tedavi sonuçlarının histopatolojik bulgulara göre istatistiksel olarak karşılaştırılması, Smeltzer ve arkadaşlarının mikroskopik histolojik değerlendirme parametreleri ve skorelama sistemindeki her bir kriter için ayrı ayrı ve toplam patolojik skora göre yapıldı.

3.6.20. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows ver. 15 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli verilerde ortalama $\pm$ SS, ortanca (minimum - maximum) ve kesikli verilerde sayı (yüzde) şeklinde verildi. Gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi, Kruskal-Wallis testi ve Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildiğinde bu farkın hangi iki gruptan kaynaklandığını bulmak için Bonferonni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ve Tukey HSD testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Sign testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. Diz Ekleminde Effüzyon

Diz ekleminde effüzyon (Bkz. Şekil 3.20) parametresi tüm ratlarda

- 0 (yok),
- 1 (hafif),
- 2 (orta),
- 3 (ağır) skorumaya sistemine göre incelendi.

4 çalışma grubu effüzyon skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,410$).

4 çalışma grubu arasında effüzyon skorları incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplar arasında klinik effüzyon skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	KLİNİK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİNDEN EFFÜZYON - SAYI (%**)					
	0 (YOK)	1 (HAFİF)	2 (ORTA)	3 (AĞIR)	TOPLAM	p*
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	8 (%88,9)	0 (%0)	1 (%11,1)	0 (%0)	9 (%100)	=0,410
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	34 (%94,4)	1 (%2,8)	1 (%2,8)	0 (%0)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi

** Satır yüzdesi

4.1.2. Apse Oluşumu

Apse oluşumu (Şekil 4.1) parametresi tüm ratlarda

- 0 (yok),
- 1 (hafif),
- 2 (orta),
- 3 (ağır) skorum sistemine göre incelendi.



Şekil 4.1. Son cerrahi sırasında yapılan klinik değerlendirmelerdeki apse oluşumu görünümü örneği.

4 çalışma grubu apse oluşumu skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$).

4 çalışma grubu arasında apse oluşumu skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 1 ratta (%11,1) 0 (yok), 7 ratta (%77,8) 1 (hafif), 1 ratta (%11,1) 3 (ağır); 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 9 ratta (%100) 0 (yok), 0 ratta (%0) 1 (hafif), 0 ratta (%0) 3 (ağır); 3'üncü grupta (V-

VK100 grubu) 8 ratta (%88,9) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (hafif), 0 ratta (%0) 3 (ağır) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 9 ratta (%100) 0 (yok), 0 ratta (%0) 1 (hafif), 0 ratta (%0) 3 (ağır) tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre apse oluşumunda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar apse oluşumu bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar apse oluşumu bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplar arasında klinik apse oluşumu skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	KLİNİK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİNDEN APSE OLUŞUMU - SAYI (%**)					
	0 (YOK)	1 (HAFİF)	2 (ORTA)	3 (AĞIR)	TOPLAM	p*
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	1 (%11,1)	7 (%77,8)	0 (%0)	1 (%11,1)	9 (%100)	<0,001
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	27 (%75)	8 (%22,2)	0 (%0)	1 (%2,8)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi ** Satır yüzdesi

4.1.3. Osteomiyelit Görünümü

Osteomiyelit görünümü parametresi tüm ratlarda

- 0 (yok),
- 1 (var) skora sistemine göre incelendi.

4 çalışma grubu osteomyelit görünümü skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

4 çalışma grubu arasında osteomyelit görünümü skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 0 ratta (%0) 0 (yok), 9 ratta (%100) 1 (var); 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 9 ratta (%100) 0 (yok), 0 ratta (%0) 1 (var); 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 8 ratta (%88,9) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (var) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 9 ratta (%100) 0 (yok), 0 ratta (%0) 1 (var) tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre osteomyelit görünümünde tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar osteomyelit görünümü bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar osteomyelit görünümü bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gruplar arasında klinik osteomyelit görünümü skorlarının karşılaştırılması.

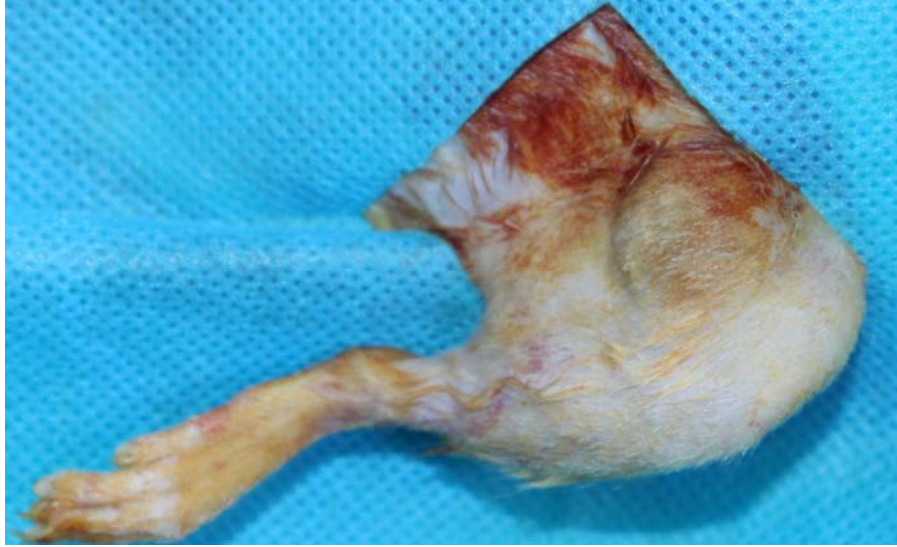
GRUPLAR	KLİNİK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİNDEN OSTEOMİYELIT GÖRÜNÜMÜ - SAYI (%**)			
	0 (YOK)	1 (VAR)	TOPLAM	p*
Grup 1 (SF Grubu–Kontrol Grubu)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)	<0,001
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	26 (%72,2)	10 (%27,8)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi ** Satır yüzdesi

4.1.4. Yumuşak Doku Şişliği

Yumuşak doku şişliği (Şekil 4.2) parametresi tüm ratlarda

- 0 (yok),
- 1 (var) skora sistemine göre incelendi.



Şekil 4.2. Son cerrahi sırasında yapılan klinik değerlendirmelerdeki yumuşak doku şişliği görünümü örneği.

4 çalışma grubu yumuşak doku şişliği skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,779$).

4 çalışma grubu arasında yumuşak doku şişliği skorları incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplar arasında klinik yumuşak doku şişliği skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	KLİNİK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİNDEN YUMUŞAK DOKU ŞİŞLİĞİ - SAYI (%**)			
	0 (YOK)	1 (VAR)	TOPLAM	p*
Grup 1 (SF Grubu–Kontrol Grubu)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	9 (%100)	=0,779
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	33 (%91,7)	3 (%8,3)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi ** Satır yüzdesi

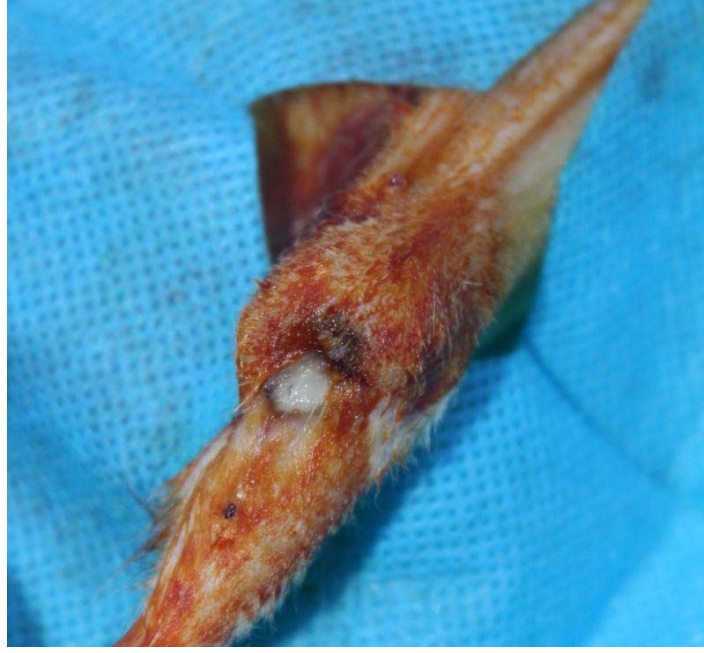
4.1.5. Fistül Ağız

Fistül ağız (Şekil 4.3) parametresi tüm ratlarda

- 0 (yok),
- 1 (var) skora sistemine göre incelendi.

4 çalışma grubu fistül ağız skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,261).

Ancak 4 çalışma grubu arasında fistül ağız skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 7 ratta (%77,8) 0 (yok) ve 2 ratta (%22,2) 1 (var); 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 9 ratta (%100) 0 (yok), 0 ratta (%0) 1 (var); 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 8 ratta (%88,9) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (var) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 9 ratta (%100) 0 (yok), 0 ratta (%0) 1 (var) tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre fistül ağız oluşumunda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar fistül ağız oluşumu bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.



Şekil 4.3. Son cerrahi sırasında yapılan klinik değerlendirmelerdeki fistül ağzı görünümü örneği.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar fistül ağzı oluşumu bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplar arasında klinik fistül ağzı skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	KLİNİK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİNDEN FİSTÜL AĞZI - SAYI (%**)			
	0 (YOK)	1 (VAR)	TOPLAM	p*
Grup 1 (SF Grubu–Kontrol Grubu)	7 (%77,8)	2 (%22,2)	9 (%100)	=0,261
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	9 (%100)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	33 (%91,7)	3 (%8,3)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi ** Satır yüzdesi

4.1.6. Toplam Klinik Skor

Klinik değerlendirme kriterlerine göre incelenen her bir ratta elde edilen skorlar toplanarak her bir rat için toplam klinik skor hesaplandı.

4 çalışma grubu toplam klinik skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

Gruplar arasında toplam klinik skorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı olan bu farkın, hangi iki gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ileri analizlerde; 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 2'nci grup (Vankomisin grubu) arasında ($p<0,001$), 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 3'üncü grup (V-VK100 grubu) arasında ($p=0,002$), ve 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 4'üncü grup (Vankomisin + V-VK100 grubu) arasında ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,008$). Tedavi grupları (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) arasında ise toplam klinik skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

4 çalışma grubu arasında toplam klinik skorlarının ortanca değerleri incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 2 iken, 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 0, 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 0 ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 0'dır. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre toplam klinik skorda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar klinik değerlendirmeler bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar klinik değerlendirmeler bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gruplar arasında toplam klinik skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	TOPLAM KLİNİK SKOR		
	ORTANCA	MİNİMUM-MAXİMUM	p*
Grup 1 (SF Grubu–Kontrol Grubu)	2	1 – 8	<0,001
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	0	0 – 1	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	0	0 – 5	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	0	0 – 0	

*Kruskal – Wallis testi

4.2. Radyolojik Bulgular

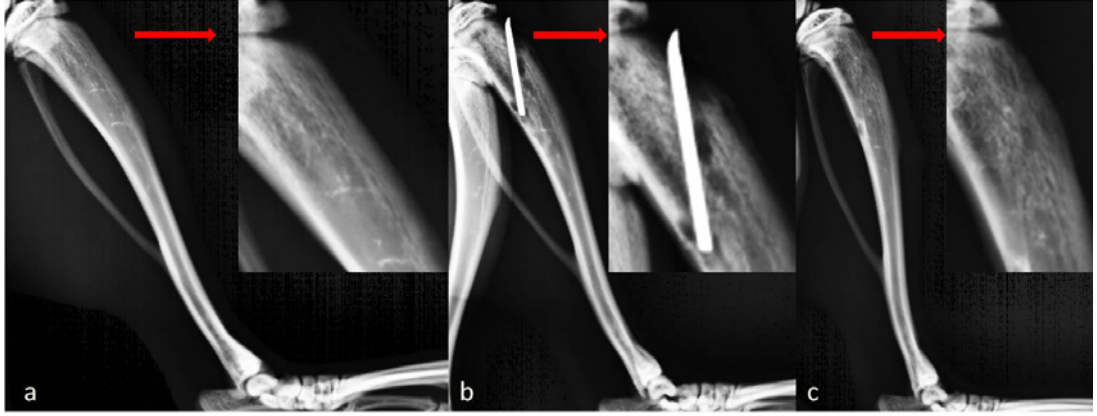
4.2.1. Periosteal Reaksiyon

Periosteal reaksiyon (Şekil 4.4) parametresi tüm ratların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında çekilen sol kruris AP/L grafilinde

- 0 (yok),
- 1 (hafif),
- 2 (orta),
- 3 (ağır) skarlama sistemine göre incelendi.

4 çalışma grubu tedavi sonrası periosteal reaksiyon skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,210).

Ancak 4 çalışma grubu arasında tedavi sonrası periosteal reaksiyon skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 3 ratta (%33,3) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 2 (orta); 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 5 ratta (%55,6) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 2 (orta); 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 7 ratta (%77,8) 0 (yok), 0 ratta (%0) 2 (orta) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 7 ratta (%77,8) 0 (yok), 0 ratta (%0) 2 (orta) tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre periosteal reaksiyonda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı.



Şekil 4.4. a) Cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki osteomiyelite bağlı oluşmuş periosteal reaksiyonun radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki tedaviye bağlı tamamen gerilemiş periosteal reaksiyonun radyolojik görünümü.

Ayrıca 4 çalışma grubu ayrı ayrı tedavi öncesi ile tedavi sonrası periosteal reaksiyon skorlarına göre incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu); tedavi öncesinde 5 ratta (%55,6) 0 (yok), 0 ratta (%0) 2 (orta) ve tedavi sonrasında 3 ratta (%33,3) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 2 (orta) tespit edildi. 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) tedavi sonrasında periosteal reaksiyonda artış olduğu saptandı.

2'nci grupta (Vankomisin grubu); tedavi öncesinde 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 2 (orta) ve tedavi sonrasında 5 ratta (%55,6) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 2 (orta) tespit edildi. 2'nci grupta (Vankomisin grubu) tedavi sonrasında periosteal reaksiyonda azalma olduğu saptandı.

3'üncü grupta (V-VK100 grubu); tedavi öncesinde 1 ratta (%11,1) 0 (yok), 8 ratta (%88,9) 1 (hafif) ve tedavi sonrasında 7 ratta (%77,8) 0 (yok), 2 ratta (%22,2) 1 (hafif) tespit edildi. 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) tedavi sonrasında periosteal reaksiyonda azalma olduğu saptandı.

4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu); tedavi öncesinde 1 ratta (%11,1) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (hafif), 3 ratta (%33,3) 2 (orta) ve tedavi sonrasında 7 ratta (%77,8) 0 (yok), 2 ratta (%22,2) 1 (hafif), 0 ratta (%0) 2 (orta) tespit edildi. 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) tedavi sonrasında periosteal reaksiyonda azalma olduğu saptandı.

Bu sonuçlar periosteal reaksiyon bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar periosteal reaksiyon bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik periosteal reaksiyon skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	RADYOLOJİK MODİFİYE AN KRİTERLERİNDEN PERİOSTEAL REAKSİYON - SAYI (%**)										p* (T.S.)
	T.Ö. 0 (YOK)	T.S. 0 (YOK)	T.Ö. 1 (HAFİF)	T.S. 1 (HAFİF)	T.Ö. 2 (ORTA)	T.S. 2 (ORTA)	T.Ö. 3 (AĞIR)	T.S. 3 (AĞIR)	T.Ö. TOPLAM	T.S. TOPLAM	
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	5 (%55,6)	3 (%33,3)	4 (%44,4)	3 (%33,3)	0 (%0)	3 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)	=0,21
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	2 (%22,2)	5 (%55,6)	4 (%44,4)	3 (%33,3)	3 (%33,3)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	1 (%11,1)	7 (%77,8)	8 (%88,9)	2 (%22,2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	1 (%11,1)	7 (%77,8)	5 (%55,6)	2 (%22,2)	3 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)	
TOPLAM	9 (%25)	22 (%61,1)	21 (%58,3)	10 (%27,8)	6 (%16,7)	4 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	36 (%100)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi

** Satır yüzdesi

T.Ö.: Tedavi Öncesi

T.S.: Tedavi Sonrası

4.2.2. Osteolizis

Osteolizis (Şekil 4.5) parametresi tüm ratların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında çekilen sol kruris AP/L grafilerinde

- 0 (yok),
- 1 (hafif),
- 2 (orta),
- 3 (ağır) skarlama sistemine göre incelendi.



Şekil 4.5. a) Cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki osteomyelite bağlı oluşmuş osteolizisin radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki V-VK100 polimerinin ve tedaviye bağlı skleroze olmaya başlamış osteolitik alanların radyolojik görünümü.

4 çalışma grubu tedavi sonrası osteolizis skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,193$).

Ancak 4 çalışma grubu arasında tedavi sonrası osteolizis skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 0 ratta (%0) 0 (yok), 2 ratta (%22,2) 1 (hafif), 6 ratta (%66,7) 2 (orta), 1 ratta (%11,1) 3 (ağır); 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 4 ratta (%44,4) 1 (hafif), 3 ratta (%33,3) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır); 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 3 ratta (%33,3) 0 (yok), 4 ratta (%44,4) 1 (hafif), 2 ratta (%22,2) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 6 ratta (%66,7) 1 (hafif), 1 ratta (%11,1) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır) tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre osteoliziste tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı.

Ayrıca 4 çalışma grubu ayrı ayrı tedavi öncesi ile tedavi sonrası osteolizis skorlarına göre incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu); tedavi öncesinde 8 ratta (%88,9) 1 (hafif), 1 ratta (%11,1) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır) ve tedavi sonrasında 2 ratta (%22,2) 1 (hafif), 6 ratta (%66,7) 2 (orta), 1 ratta (%11,1) 3 (ağır) tespit edildi. 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) tedavi sonrasında osteoliziste artış olduğu saptandı.

2'nci grupta (Vankomisin grubu); tedavi öncesinde 0 ratta (%0) 0 (yok), 2 ratta (%22,2) 1 (hafif), 7 ratta (%77,8) 2 (orta) ve tedavi sonrasında 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 4 ratta (%44,4) 1 (hafif), 3 ratta (%33,3) 2 (orta) tespit edildi. 2'nci grupta (Vankomisin grubu) tedavi sonrasında osteoliziste azalma olduğu saptandı.

3'üncü grupta (V-VK100 grubu); tedavi öncesinde 0 ratta (%0) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 2 (orta), 1 ratta (%11,1) 3 (ağır) ve tedavi sonrasında 3 ratta (%33,3) 0 (yok), 2 ratta (%22,2) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır) tespit edildi. 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) tedavi sonrasında osteoliziste azalma olduğu saptandı.

4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu); tedavi öncesinde 0 ratta (%0) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (hafif), 4 ratta (%44,4) 2 (orta) ve tedavi sonrasında 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 6 ratta (%66,7) 1 (hafif), 1 ratta (%11,1) 2

(orta) tespit edildi. 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) tedavi sonrasında osteoliziste azalma olduğu saptandı.

Bu sonuçlar osteolizis bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar osteolizis bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik osteolizis skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	RADYOLOJİK MODİFİYE AN KRİTERLERİNDEN OSTEOLİZİS - SAYI (%**)									
	T.Ö. 0 (YOK)	T.S. 0 (YOK)	T.Ö. 1 (HAFİF)	T.S. 1 (HAFİF)	T.Ö. 2 (ORTA)	T.S. 2 (ORTA)	T.Ö. 3 (AĞIR)	T.S. 3 (AĞIR)	T.Ö. TOPLAM	T.S. TOPLAM
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%88,9)	2 (%22,2)	1 (%11,1)	6 (%66,7)	0 (%0)	1 (%11,1)	9 (%100)	9 (%100)
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	0 (%0)	2 (%22,2)	2 (%22,2)	4 (%44,4)	7 (%77,8)	3 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	0 (%0)	3 (%33,3)	5 (%55,6)	4 (%44,4)	3 (%33,3)	2 (%22,2)	1 (%11,1)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	0 (%0)	2 (%22,2)	5 (%55,6)	6 (%66,7)	4 (%44,4)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)
TOPLAM	0 (%0)	7 (%19,4)	20 (%55,6)	16 (%44,4)	15 (%41,7)	12 (%33,3)	1 (%2,8)	1 (%2,8)	36 (%100)	36 (%100)

=0,193

*Ki-Kare testi ** Satır yüzdesi T.Ö.: Tedavi Öncesi T.S.: Tedavi Sonrası

4.2.3. Yumuşak Doku Şişliği

Yumuşak doku şişliği (Şekil 4.6) parametresi tüm ratların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında çekilen sol kruris AP/L grafilinde

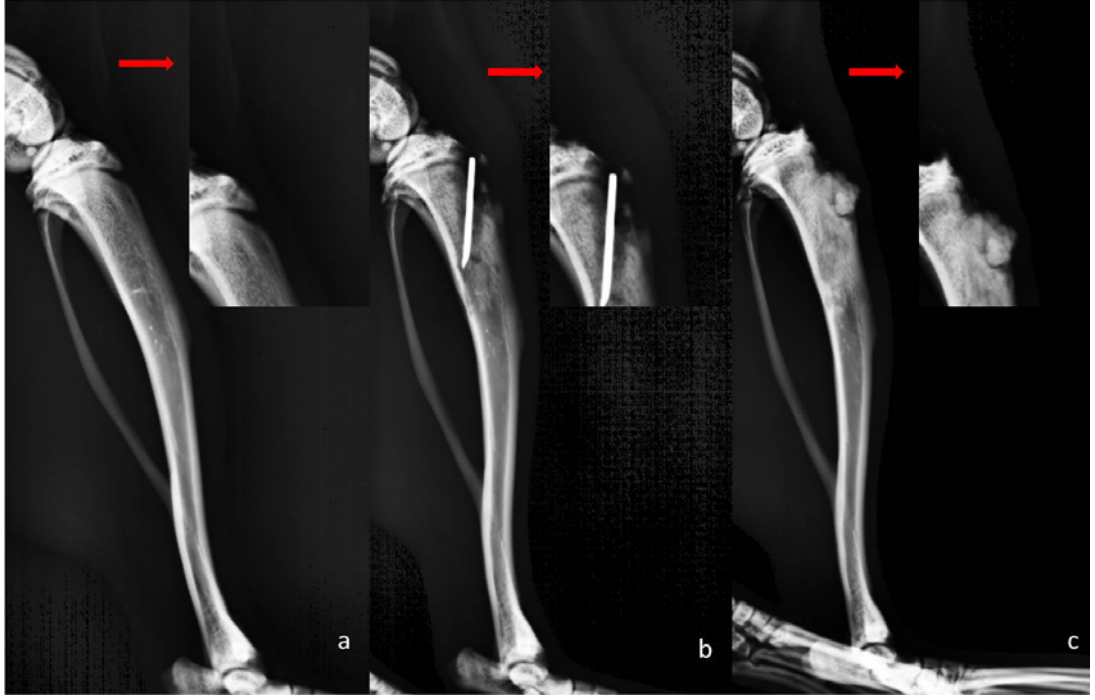
- 0 (yok),
- 1 (var) skortama sistemine göre incelendi.

4 çalışma grubu tedavi sonrası yumuşak doku şişliği skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,162$).

Ancak 4 çalışma grubu arasında tedavi sonrası yumuşak doku şişliği skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 4 ratta (%44,4) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (var); 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 8 ratta (%88,9) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (var); 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 4 ratta (%44,4) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (var) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 6 ratta (%66,7) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 1 (var) tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre yumuşak doku şişliğinde tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı.

Ayrıca 4 çalışma grubu ayrı ayrı tedavi öncesi ile tedavi sonrası yumuşak doku şişliği skorlarına göre incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu); tedavi öncesinde 6 ratta (%66,7) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 1 (var) ve tedavi sonrasında 4 ratta (%44,4) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (var) tespit edildi. 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) tedavi sonrasında yumuşak doku şişliğinde artış olduğu saptandı.

2'nci grupta (Vankomisin grubu); tedavi öncesinde 3 ratta (%33,3) 0 (yok), 6 ratta (%66,7) 1 (var) ve tedavi sonrasında 8 ratta (%88,9) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (var) tespit edildi. 2'nci grupta (Vankomisin grubu) tedavi sonrasında yumuşak doku şişliğinde azalma olduğu saptandı.



Şekil 4.6. a) Cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki osteomiyelite bağlı oluşmuş yumuşak doku şişliğinin radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki V-VK100 polimerinin ve tedaviye bağlı gerilemiş yumuşak doku şişliğinin radyolojik görünümü.

3'üncü grupta (V-VK100 grubu); tedavi öncesinde 4 ratta (%44,4) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (var) ve tedavi sonrasında 4 ratta (%44,4) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (var) tespit edildi. 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) tedavi sonrasında yumuşak doku şişliğinde değişiklik olmadığı saptandı.

4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu); tedavi öncesinde 4 ratta (%44,4) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (var) ve tedavi sonrasında 6 ratta (%66,7) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 1 (var) tespit edildi. 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) tedavi sonrasında yumuşak doku şişliğinde azalma olduğu saptandı.

Bu sonuçlar yumuşak doku şişliği bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar yumuşak doku şişliği bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik yumuşak doku şişliği skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	RADYOLOJİK MODİFİYE AN KRİTERLERİNDEN YUMUŞAK DOKU ŞİŞLİĞİ - SAYI (%**)						
	T.Ö. 0 (YOK)	T.S. 0 (YOK)	T.Ö. 1 (VAR)	T.S. 1 (VAR)	T.Ö. TOPLAM	T.S. TOPLAM	p* (T.S.)
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	6 (%66,7)	4 (%44,4)	3 (%33,3)	5 (%55,6)	9 (%100)	9 (%100)	=0,162
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	3 (%33,3)	8 (%88,9)	6 (%66,7)	1 (%11,1)	9 (%100)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	4 (%44,4)	4 (%44,4)	5 (%55,6)	5 (%55,6)	9 (%100)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	4 (%44,4)	6 (%66,7)	5 (%55,6)	3 (%33,3)	9 (%100)	9 (%100)	
TOPLAM	17 (%47,2)	22 (%61,1)	19 (%52,8)	14 (%38,9)	36 (%100)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi

** Satır yüzdesi

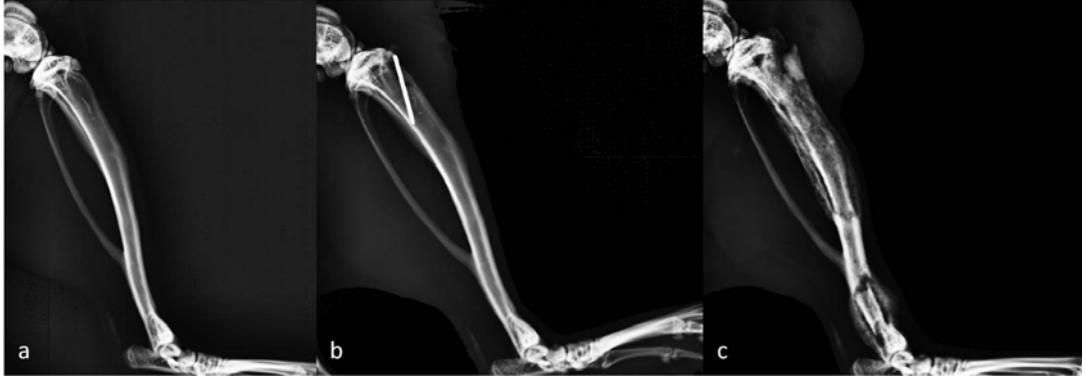
T.Ö.: Tedavi Öncesi

T.S.: Tedavi Sonrası

4.2.4. Patolojik Kırık

Patolojik kırık (Şekil 4.7) parametresi tüm ratların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında çekilen sol kruris AP/L grafilinde

- 0 (yok),
- 1 (var) skora göre incelendi.



Şekil 4.7. a) 1'inci gruptaki (SF grubu-Kontrol grubu) ratlarda cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki oluşmuş osteomiyelitin radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki progresif osteomiyelite bağlı oluşmuş patolojik kırığın ve yumuşak doku şişliğinin radyolojik görünümü.

4 çalışma grubu tedavi sonrası patolojik kırık skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,494$).

Ancak 4 çalışma grubu arasında tedavi sonrası patolojik kırık skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 6 ratta (%66,7) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 1 (var); 2'inci grupta (Vankomisin grubu) 8 ratta (%88,9) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (var); 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 8 ratta (%88,9) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (var) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 8 ratta (%88,9) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (var) tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'inci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre patolojik kırıkta tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı.

Ayrıca 4 çalışma grubu ayrı ayrı tedavi öncesi ile tedavi sonrası patolojik kırık skorlarına göre incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu); tedavi öncesinde 9 ratta (%100) 0 (yok), 0 ratta (%0) 1 ve tedavi sonrasında 6 ratta (%66,7) 0 (yok), 3 ratta (%33,3) 1 (var) tespit edildi. 1'inci

grupta (SF grubu-Kontrol grubu) tedavi sonrasında patolojik kırıkta artış olduğu saptandı (Bkz. Şekil 4.7).

2'nci grupta (Vankomisin grubu), 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) tedavi sonrasında patolojik kırıkta değişiklik olmadığı saptandı.

Bu sonuçlar patolojik kırık bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar patolojik kırık bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10.Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik patolojik kırık skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	RADYOLOJİK MODİFİYE AN KRİTERLERİNDEN PATOLOJİK KIRIK – SAYI (%**)						
	T.Ö. 0 (YOK)	T.S. 0 (YOK)	T.Ö. 1 (VAR)	T.S. 1 (VAR)	T.Ö. TOPLAM	T.S. TOPLAM	p* (T.S.)
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	9 (%100)	6 (%66,7)	0 (%0)	3 (%33,3)	9 (%100)	9 (%100)	=0,494
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	9 (%100)	8 (%88,9)	0 (%0)	1 (%11,1)	9 (%100)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	9 (%100)	8 (%88,9)	0 (%0)	1 (%11,1)	9 (%100)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	9 (%100)	8 (%88,9)	0 (%0)	1 (%11,1)	9 (%100)	9 (%100)	
TOPLAM	36 (%100)	30 (%83,3)	0 (%0)	6 (%16,7)	36 (%100)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi

** Satır yüzdesi

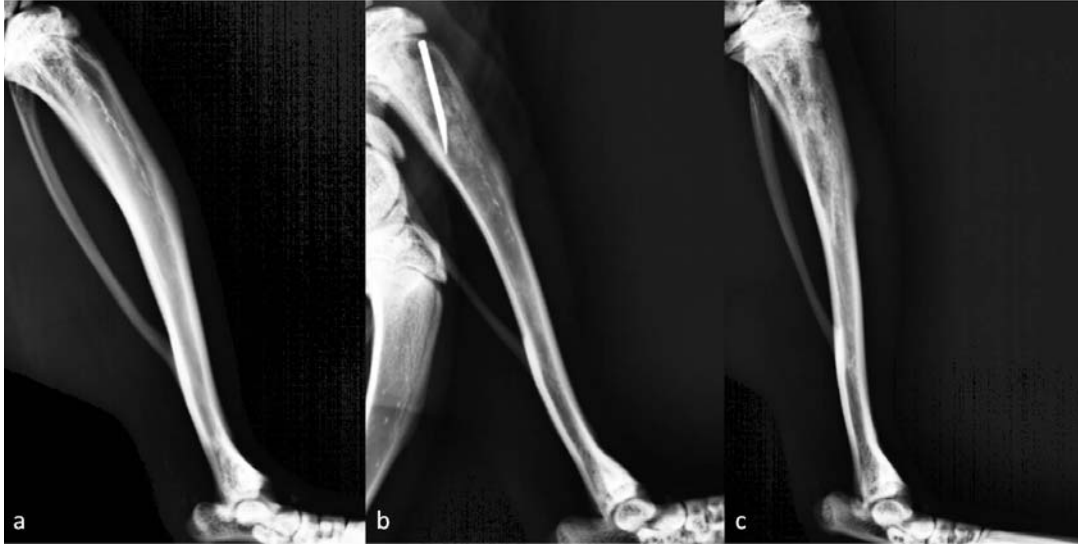
T.Ö.: Tedavi Öncesi

T.S.: Tedavi Sonrası

4.2.5. Genel Osteomiyelit Görünümü

Genel osteomiyelit görünümü (Şekil 4.8) parametresi tüm ratların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında çekilen sol kruris AP/L grafilerinde

- 0 (yok),
- 1 (hafif),
- 2 (orta),
- 3 (ağır) skarlama sistemine göre incelendi.



Şekil 4.8. a) 1'inci gruptaki (SF grubu-Kontrol grubu) ratlarda cerrahi öncesi çekilen sol kruris lateral grafi örneği, b) Aynı ratın tedavi öncesi çekilen sol kruris lateral grafideki oluşmuş osteomiyelitin radyolojik görünümü, c) Aynı ratın tedavi sonrası çekilen sol kruris lateral grafideki progresif osteomiyelitin radyolojik görünümü.

4 çalışma grubu tedavi sonrası genel osteomiyelit görünümü skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,092$).

Ancak 4 çalışma grubu arasında tedavi sonrası genel osteomiyelit görünümü skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 0 ratta (%0) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 1 (hafif), 7 ratta (%77,8) 2 (orta), 1 ratta (%11,1) 3 (ağır); 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 4 ratta (%44,4) 1 (hafif), 3 ratta (%33,3) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır); 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (hafif), 2 ratta (%22,2) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 3 ratta (%33,3) 0 (yok), 5 ratta (%55,6) 1 (hafif), 1 ratta (%11,1) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır) tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre genel osteomiyelit görünümünde tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı.

Ayrıca 4 çalışma grubu ayrı ayrı tedavi öncesi ile tedavi sonrası genel osteomiyelit görünümü skorlarına göre incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu); tedavi öncesinde 9 ratta (%100) 1 (hafif), 0 ratta (%0) 2 (orta), 0 ratta (%0) 3 (ağır) ve tedavi sonrasında 1 ratta (%11,1) 1 (hafif), 7 ratta (%77,8) 2 (orta), 1 ratta (%11,1) 3 (ağır) tespit edildi. 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) tedavi sonrasında genel osteomiyelit görünümünde artış olduğu saptandı (Bkz. Şekil 4.8).

2'nci grupta (Vankomisin grubu); tedavi öncesinde 0 ratta (%0) 0 (yok), 2 ratta (%22,2) 1 (hafif), 7 ratta (%77,8) 2 (orta) ve tedavi sonrasında 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 4 ratta (%44,4) 1 (hafif), 3 ratta (%33,3) 2 (orta) tespit edildi. 2'nci grupta (Vankomisin grubu) tedavi sonrasında genel osteomiyelit görünümünde azalma olduğu saptandı.

3'üncü grupta (V-VK100 grubu); tedavi öncesinde 0 ratta (%0) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 3 (ağır) ve tedavi sonrasında 2 ratta (%22,2) 0 (yok), 0 ratta (%0) 3 (ağır) tespit edildi. 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) tedavi sonrasında genel osteomiyelit görünümünde azalma olduğu saptandı.

4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu); tedavi öncesinde 0 ratta (%0) 0 (yok), 4 ratta (%44,4) 2 (orta) ve tedavi sonrasında 3 ratta (%33,3) 0 (yok), 1 ratta (%11,1) 2 (orta) tespit edildi. 4'üncü grupta

(Vankomisin + V-VK100 grubu) tedavi sonrasında genel osteomyelit görünümünde azalma olduğu saptandı.

Bu sonuçlar genel osteomyelit görünümü bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar genel osteomyelit görünümü bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Gruplar arasında tedavi sonrası radyolojik genel osteomiyelit görünümü skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	RADYOLOJİK MODİFİYE AN KRİTERLERİNDEN GENEL OSTEOMİYELİT GÖRÜNÜMÜ - SAYI (%**)									
	T.Ö. 0 (YOK)	T.S. 0 (YOK)	T.Ö. 1 (HAFİF)	T.S. 1 (HAFİF)	T.Ö. 2 (ORTA)	T.S. 2 (ORTA)	T.Ö. 3 (AĞIR)	T.S. 3 (AĞIR)	T.Ö. TOPLAM	T.S. TOPLAM
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	1 (%11,1)	0 (%0)	7 (%77,8)	0 (%0)	1 (%11,1)	9 (%100)	9 (%100)
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	0 (%0)	2 (%22,2)	2 (%22,2)	4 (%44,4)	7 (%77,8)	3 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	0 (%0)	2 (%22,2)	6 (%66,7)	5 (%55,6)	2 (%22,2)	2 (%22,2)	1 (%11,1)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	0 (%0)	3 (%33,3)	5 (%55,6)	5 (%55,6)	4 (%44,4)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	9 (%100)
TOPLAM	0 (%0)	7 (%19,4)	22 (%61,1)	15 (%41,7)	13 (%36,1)	13 (%36,1)	1 (%2,8)	1 (%2,8)	36 (%100)	36 (%100)

=0,092

*Ki-Kare testi ** Satır yüzdesi T.Ö.: Tedavi Öncesi T.S.: Tedavi Sonrası

4.2.6. Toplam Radyolojik Skor

An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterlerine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası çekilen direkt grafileri incelenen her bir ratta elde edilen skorlar toplanarak her bir rat için tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam radyolojik skor hesaplandı.

4 çalışma grubu tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$).

Gruplar arasında tedavi sonrası toplam radyolojik skorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı olan bu farkın, hangi iki gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ileri analizlerde; 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 2'nci grup (Vankomisin grubu) arasında ($p=0,012$), 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 3'üncü grup (V-VK100 grubu) arasında ($p=0,006$), ve 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 4'üncü grup (Vankomisin + V-VK100 grubu) arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Tedavi grupları (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) arasında ise tedavi sonrası toplam radyolojik skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

4 çalışma grubu arasında tedavi sonrası toplam radyolojik skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) $5,7 \pm 1,8$ (ortalama $\pm$ SS) iken, 2'nci grupta (Vankomisin grubu) $3,0 \pm 2,0$ (ortalama $\pm$ SS), 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) $2,7 \pm 1,5$ (ortalama $\pm$ SS) ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) $2,3 \pm 1,5$ (ortalama $\pm$ SS)'tir. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre tedavi sonrası toplam radyolojik skorda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar radyolojik değerlendirmeler bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar radyolojik değerlendirmeler bakımından

tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Gruplar arasında tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	TEDAVİ SONRASI TOPLAM RADYOLOJİK SKOR		
	ORTALAMA	SS	p*
Grup 1 (SF Grubu–Kontrol Grubu)	5,7	1,8	=0,001
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	3,0	2,0	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	2,7	1,5	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	2,3	1,5	

*Tek Yönlü Varyans Analizi

Ayrıca 4 çalışma grubu ayrı ayrı tedavi öncesi ile tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarına göre karşılaştırıldığında;

1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) tedavi öncesi ile tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarına göre karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,007$).

1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) tedavi öncesi toplam radyolojik skor ortalama değeri $2,8 \pm 0,6$ (ortalama $\pm$ SS)'iken, tedavi sonrası toplam radyolojik skor ortalama değeri ise $5,7 \pm 1,8$ (ortalama $\pm$ SS)'dir. 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) toplam radyolojik skorda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artış olduğu saptandı. Bu sonuçlar 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) tedavi verilmediğinden dolayı osteomyelitin progresif seyrettiğini (Bkz. Şekil 4.7 ve Şekil 4.8) göstermektedir.

2'nci grup (Vankomisin grubu) tedavi öncesi ile tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarına göre karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,007$).

2'nci grupta (Vankomisin grubu) tedavi öncesi toplam radyolojik skor ortalama değeri $5,3 \pm 1,4$ (ortalama $\pm$ SS)'iken tedavi sonrası toplam radyolojik skor ortalama değeri ise $3,0 \pm 2,0$ (ortalama $\pm$ SS)'dir. 2'nci grupta (Vankomisin grubu) toplam radyolojik skorda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar 2'nci grupta (Vankomisin grubu) tedaviye bağlı osteomyelit ciddiyetinin azaldığını ve radyolojik değerlendirmeler bakımından tedavi protokolünün etkinliğini göstermektedir.

3'üncü grup (V-VK100 grubu) tedavi öncesi ile tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarına göre karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,035$).

3'üncü grupta (VK100 grubu) tedavi öncesi toplam radyolojik skor ortalama değeri $4,4 \pm 1,5$ (ortalama $\pm$ SS)'iken tedavi sonrası toplam radyolojik skor ortalama değeri ise $2,7 \pm 1,5$ (ortalama $\pm$ SS)'tir. 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) toplam radyolojik skorda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) tedaviye bağlı osteomyelit ciddiyetinin azaldığını ve radyolojik değerlendirmeler bakımından tedavi protokolünün etkinliğini göstermektedir.

4'üncü grup (Vankomisin + V-VK100 grubu) tedavi öncesi ile tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarına göre karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,011$).

4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) tedavi öncesi toplam radyolojik skor ortalama değeri $4,6 \pm 1,5$ (ortalama $\pm$ SS)'iken tedavi sonrası toplam radyolojik skor ortalama değeri ise $2,3 \pm 1,5$ (ortalama $\pm$ SS)'tir. 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) toplam radyolojik skorda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) tedaviye bağlı osteomyelit

ciddiyetinin azaldığını ve radyolojik değerlendirmeler bakımından tedavi protokolünün etkinliğini göstermektedir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13.Grupların ayrı ayrı tedavi öncesi ile tedavi sonrası toplam radyolojik skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	TOPLAM RADYOLOJİK SKOR						
	TEDAVİ ÖNCESİ				TEDAVİ SONRASI		p*
	ORTANCA	MİN. – MAX.	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	3	2 -4	2,8	0,6	5,7	1,8	=0,007
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	5	3 - 7	5,3	1,4	3,0	2,0	=0,007
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	4	3 - 7	4,4	1,5	2,7	1,5	=0,035
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	4	3 - 7	4,6	1,5	2,3	1,5	=0,011

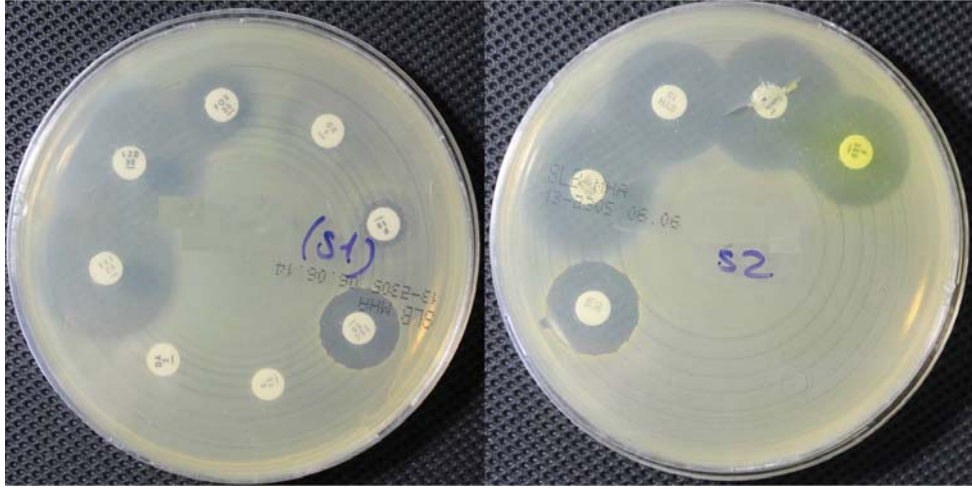
*Wilcoxon Sign Test

4.3. Mikrobiyolojik Bulgular

İdentifikasyon aşamasında tüm örneklerin gram boyasında gram pozitif (+) koklar görüldü ve tüm örneklerde katalaz, tüp koagülaz ve chapman testleri pozitif olarak bulundu. Sonrasında CLSI (Pennsylvania, ABD) 2013 ölçütleri temel alınarak yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon antibiyotik duyarlılık testi ile tüm örneklerin vankomisin duyarlı, metisilin dirençli (suşların oksasilin ve sefoksitin antibiyotiklerine dirençli olduğu tespit edildi) ve MRSA suşu oldukları doğrulandı (Şekil 4.9).

Mikrobiyolojik incelemeler için 4 çalışma grubundaki tüm ratların tibialarının osteomyelit bölgelerindeki anterior kortekslerinden alınan kemik örneklerinin hassas terazide gram cinsinden ağırlıklarının tartılması ve ekildikleri agarlarda üreyen koloni sayılarının kantitatif olarak sayılması (Bkz.

Şekil 3.29) ile her bir örnek için gram başına koloni oluşturan birim (cfu/g) sayısı hesaplandı.



Şekil 4.9. Tüm ratlarda CLSI 2013 ölçütleri temel alınarak yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon antibiyotik duyarlılık testi örneği.

Yapılan hesaplamalarla her bir rat için gram başına koloni oluşturan birim sayısı elde edildi (Tablo 4.14).

4 çalışma grubu gram başına koloni oluşturan birim sayılarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$). Gruplar arasında gram başına koloni oluşturan birim sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı olan bu farkın, hangi iki gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ileri analizlerde; 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 2'nci grup (Vankomisin grubu) arasında ($p = 0,001$), 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 3'üncü grup (V-VK100 grubu) arasında ($p = 0,002$), ve 1'inci grup (SF grubu-Kontrol grubu) ile 4'üncü grup (Vankomisin + V-VK100 grubu) arasında ($p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,008$). Tedavi grupları (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) arasında ise gram başına koloni oluşturan birim sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 4.14.Ratların gram başına koloni oluşturan birim (cfu/g) sayıları.

GRUPLAR	RAT NO	AĞIRLIK (g)	GRAM BAŞINA KOLONİ OLUŞTURAN BİRİM (cfu/g) SAYILARI
Grup 1 (SF Grubu–Kontrol Grubu)	1	0.03	4x10 ⁵
	2	0.06	2x10 ⁶
	3	0.11	1x10 ⁶
	4	0.05	4x10 ⁶
	5	0.03	5x10 ⁶
	6	0.05	4x10 ⁶
	7	0.06	4x10 ⁵
	8	0.04	7x10 ⁵
	9	0.06	4x10 ⁶
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	1	0.11	1x10 ⁵
	2	0.14	5x10 ⁴
	3	0.11	1x10 ⁵
	4	0.07	4x10 ⁴
	5	0.07	8x10 ⁵
	6	0.09	6x10 ²
	7	0.05	0
	8	0.05	2x10 ⁴
	9	0.07	6x10 ⁴
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	1	0.09	7x10 ⁵
	2	0.09	6x10 ⁵
	3	0.10	1x10 ⁴
	4	0.11	3x10 ³
	5	0.07	5x10 ⁴
	6	0.09	1x10 ³
	7	0.08	9x10 ⁴
	8	0.12	4x10 ⁵
	9	0.11	1x10 ⁵
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	1	0.06	2x10 ⁵
	2	0.07	0
	3	0.02	0
	4	0.05	2x10 ⁴
	5	0.08	5x10 ⁴
	6	0.12	7x10 ⁴
	7	0.05	2x10 ⁵
	8	0.13	8x10 ³
	9	0.08	2x10 ⁴

4 çalışma grubu arasında gram başına koloni oluşturan birim sayıları incelendiğinde; en çok üreme 5×10^6 cfu/g ile 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) tespit edildi. Ayrıca 4 çalışma grubu arasında gram başına koloni oluşturan birim sayılarının ortanca değerleri; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 2×10^6 cfu/g iken, 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 5×10^4 cfu/g, 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 9×10^4 cfu/g ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 2×10^4 cfu/g'dır. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre gram başına koloni oluşturan birim sayılarında tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar mikrobiyolojik değerlendirmeler bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar mikrobiyolojik değerlendirmeler bakımından tedavi protokollerinde tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Gruplar arasında gram başına koloni oluşturan birim (cfu/g) sayılarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	GRAM BAŞINA KOLONİ OLUŞTURAN BİRİM (cfu/g) SAYILARI		
	ORTANCA	MİNİMUM-MAXİMUM	p*
Grup 1 (SF Grubu–Kontrol Grubu)	2×10^6	$4 \times 10^5 - 5 \times 10^6$	<0,001
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	5×10^4	$0 - 8 \times 10^5$	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	9×10^4	$1 \times 10^3 - 7 \times 10^5$	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	2×10^4	$0 - 2 \times 10^5$	

*Kruskal – Wallis testi

4.4. Histopatolojik Bulgular

4.4.1. İntraosseöz Akut İnflamasyon

İntraosseöz akut inflamasyon (Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12) parametresi tüm örneklerde

0 Yok,

1 İntramedüller apsenin eşlik etmediği en az dereceden hafif dereceye kadar olan inflamasyon,

2 İntramedüller apsenin eşlik etmediği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan inflamasyon,

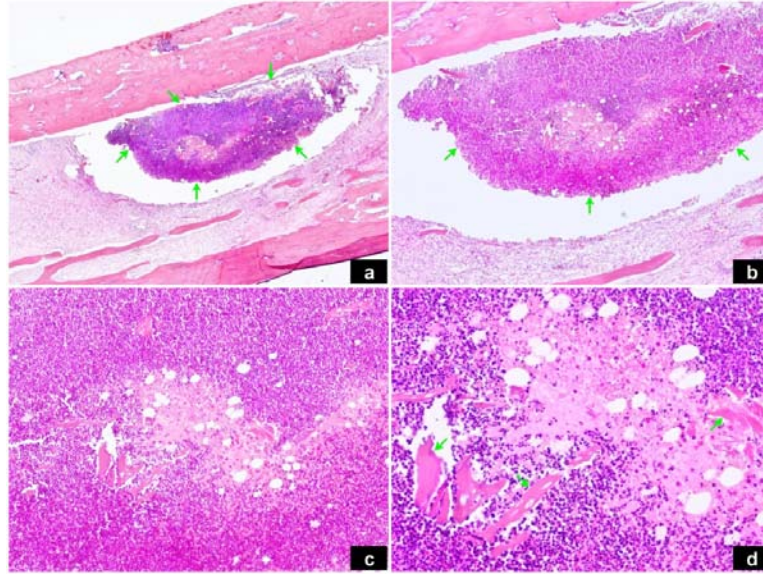
3 İntramedüller apsenin eşlik ettiği en az dereceden hafif dereceye kadar olan inflamasyon,

4 İntramedüller apsenin eşlik ettiği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan inflamasyon, skorum sistemine göre incelendi.

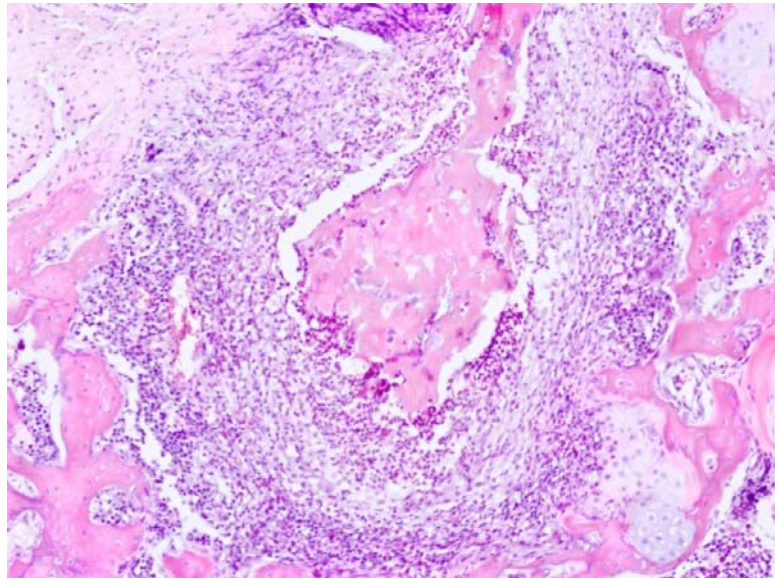
4 çalışma grubu intraosseöz akut inflamasyon skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,033$).

4 çalışma grubu arasında intraosseöz akut inflamasyon skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 0 ratta (%0) 0, 3 ratta (%33,3) 4; 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 1 ratta (%11,1) 0, 0 ratta (%0) 4; 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 3 ratta (%33,3) 0, 0 ratta (%0) 4 ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 4 ratta (%44,4) 0, 0 ratta (%0) 4 tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre intraosseöz akut inflamasyonda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar intraosseöz akut inflamasyon bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

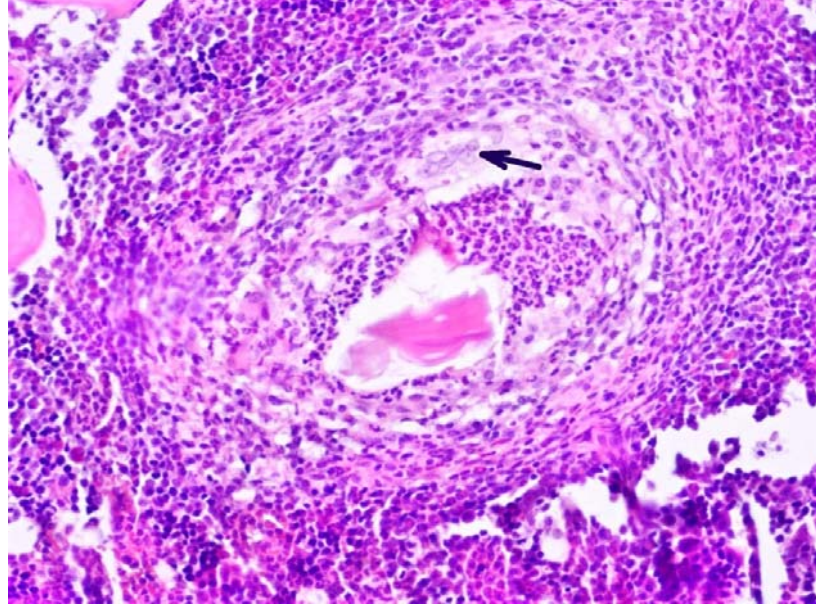
Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar intraosseöz akut inflamasyon bakımından tedavi protokollerinde tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.16).



Şekil 4.10. a) İntramedüller apse oluşumu (oklar ile işaretlenmiş alan). x20 büyütme. b) İntramedüller abse oluşumu (oklar ile işaretlenmiş alan). x40 büyütme. c) İntramedüller apse oluşumu. x100 büyütme. d) Kemik iliği alanlarında apseleşen aktif kronik inflamasyon ile sekestre (nekrotik) kemik lamelleri izlenmektedir (oklar ile işaretlenmiş). x200 büyütme.



Şekil 4.11. Apse merkezinde ölü kemik, apse çevresinde ise reaktif yeni kemik izlenmektedir. x100 büyütme.



Şekil 4.12. Nekrotik kemik lameli çevresinde apseleşen inflamasyon ve dev hücre (ok ile işaretlenmiş) içeren yabancı cisim reaksiyonu izlenmektedir. x200 büyütme.

Tablo 4.16. Gruplar arasında patolojik intraosseöz akut inflamasyon skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	PATOLOJİK SMELTZER KRİTERLERİNDEN İNTRAOSSEÖZ AKUT İNFLAMASYON - SAYI (%**)						p*
	0	1	2	3	4	TOPLAM	
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	0 (%0)	6 (%66,7)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%33,3)	9 (%100)	=0,033
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	1 (%11,1)	6 (%66,7)	2 (%22,2)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	3 (%33,3)	6 (%66,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	4 (%44,4)	4 (%44,4)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	8 (%22,2)	22 (%61,1)	3 (%8,3)	0 (%0)	3 (%8,3)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi

** Satır yüzdesi

4.4.2. İntroosseöz Kronik İnflamasyon

İntroosseöz kronik inflamasyon (Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15) parametresi tüm örneklerde

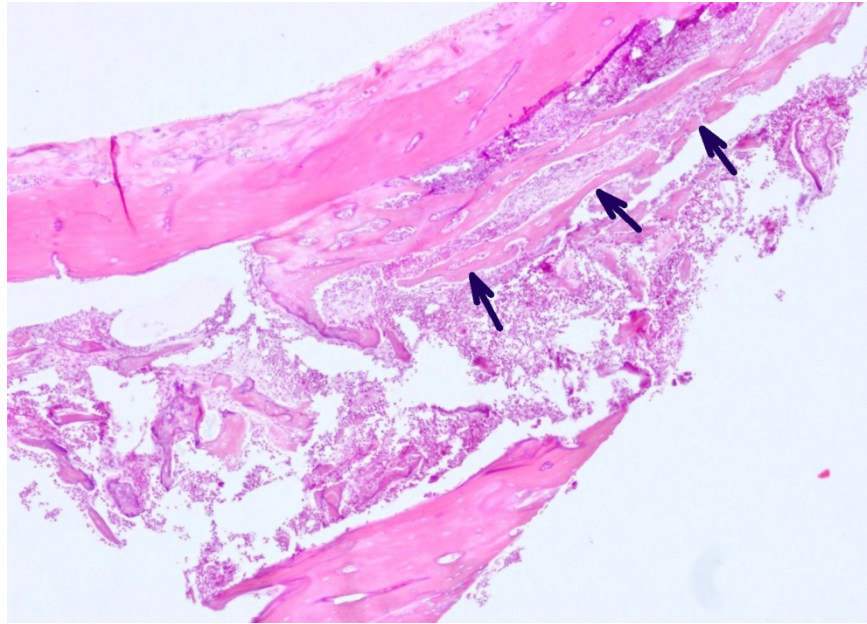
0 Yok,

1 Belirgin intramedüller fibrozisin eşlik etmediği en az dereceden hafif dereceye kadar olan kronik inflamasyon,

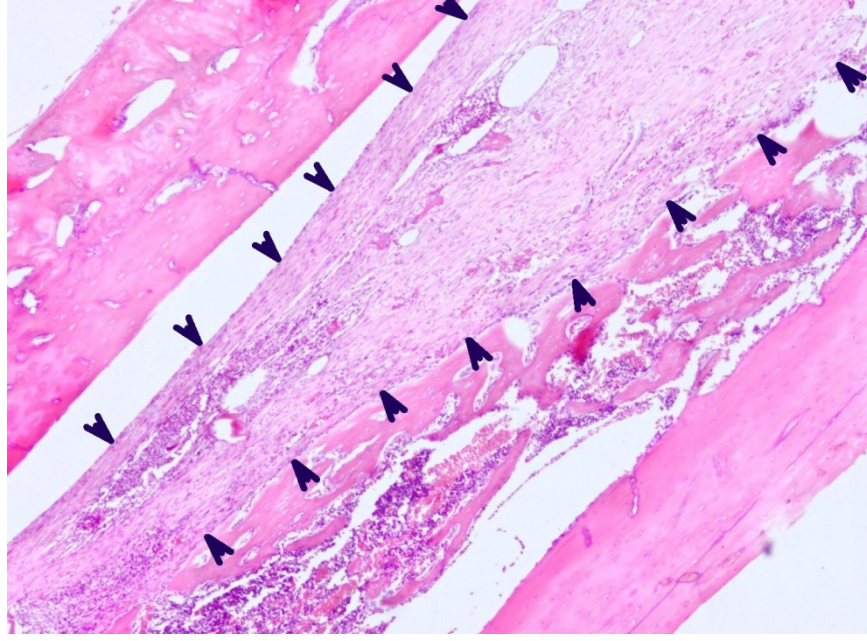
2 Belirgin intramedüller fibrozisin eşlik etmediği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan kronik inflamasyon,

3 Belirgin intramedüller fibrozisin eşlik ettiği en az dereceden hafif dereceye kadar olan kronik inflamasyon,

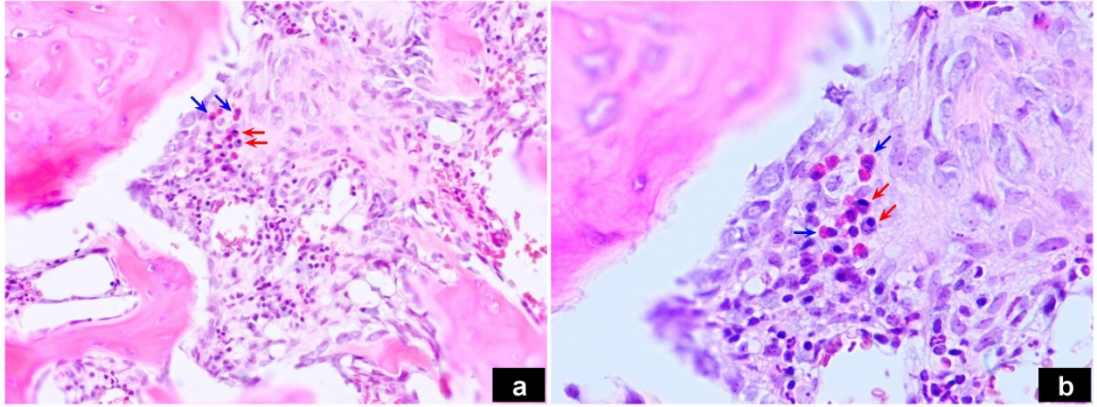
4 Belirgin intramedüller fibrozisin eşlik ettiği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan kronik inflamasyon, skarlama sistemine göre incelendi.



Şekil 4.13. Medüller kaviteyi dolduran inflame fibröz doku içinde reaktif endosteal yeni kemik üretimi (oklar ile işaretlenmiş alan) görülmektedir. x40 büyütme.



Şekil 4.14. Kemik iliği alanlarını ortadan kaldıran, nekrotik kemik lamelleri içeren fibröz bağ dokusu (oklar ile işaretlenmiş alan) görülmektedir. x40 büyütme.



Şekil 4.15. Şiddetli osteomiyelit izlenen kemik iliğinde plazma hücreleri (kırmızı oklar ile işaretlenmiş) ve eozinofil lökositlerden (mavi oklar ile işaretlenmiş) zengin inflammatuar hücre infiltrasyonu görülmektedir. a) x200 büyütme. b) x400 büyütme.

4 çalışma grubu intraosseöz kronik inflamasyon skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,134$).

Ancak 4 çalışma grubu arasında intraosseöz kronik inflamasyon skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 1 ratta (%11,1) 0, 3 ratta (%33,3) 4; 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 5 ratta (%55,6) 0, 0 ratta (%0) 4; 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 3 ratta (%33,3) 0, 0 ratta (%0) 4 ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 5 ratta (%55,6) 0, 0 ratta (%0) 4 tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre intraosseöz kronik inflamasyonda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar intraosseöz kronik inflamasyon bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar intraosseöz kronik inflamasyon bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Gruplar arasında patolojik intraosseöz kronik inflamasyon skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	PATOLOJİK SMELTZER KRİTERLERİNDEN İNTRAOSSEÖZ KRONİK İNFLAMASYON - SAYI (%**)						p*
	0	1	2	3	4	TOPLAM	
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	1 (%11,1)	3 (%33,3)	1 (%11,1)	1 (%11,1)	3 (%33,3)	9 (%100)	=0,134
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	5 (%55,6)	3 (%33,3)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	3 (%33,3)	4 (%44,4)	2 (%22,2)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	5 (%55,6)	4 (%44,4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	14 (%38,9)	14 (%38,9)	4 (%11,1)	1 (%2,8)	3 (%8,3)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi

** Satır yüzdesi

4.4.3. Periosteal İnflamasyon

Periosteal inflamasyon (Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18) parametresi tüm örneklerde

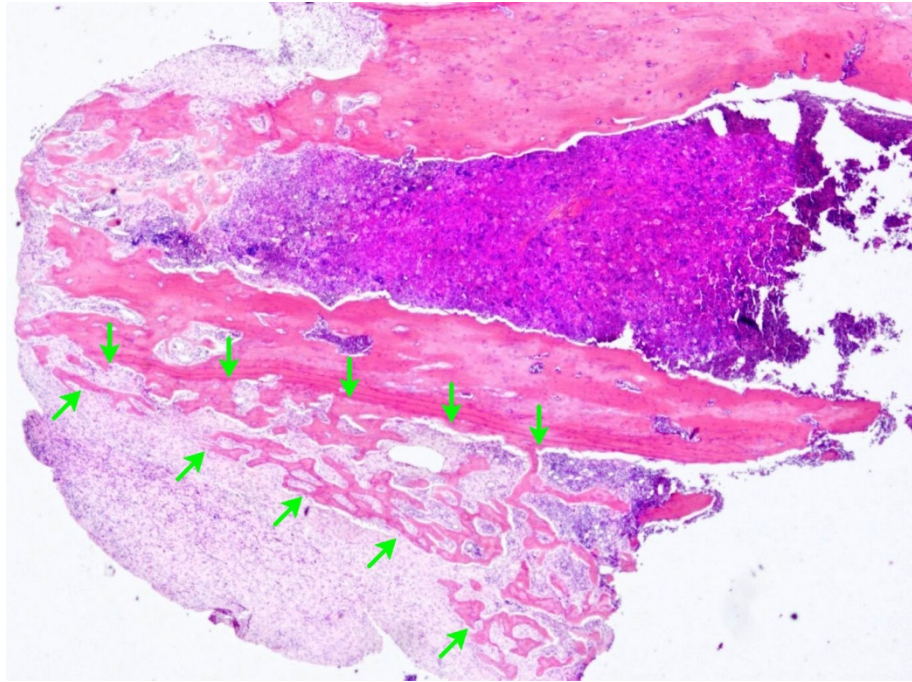
0 Yok,

1 Subperiosteal apse oluşumunun eşlik etmediği en az dereceden hafif dereceye kadar olan inflamasyon,

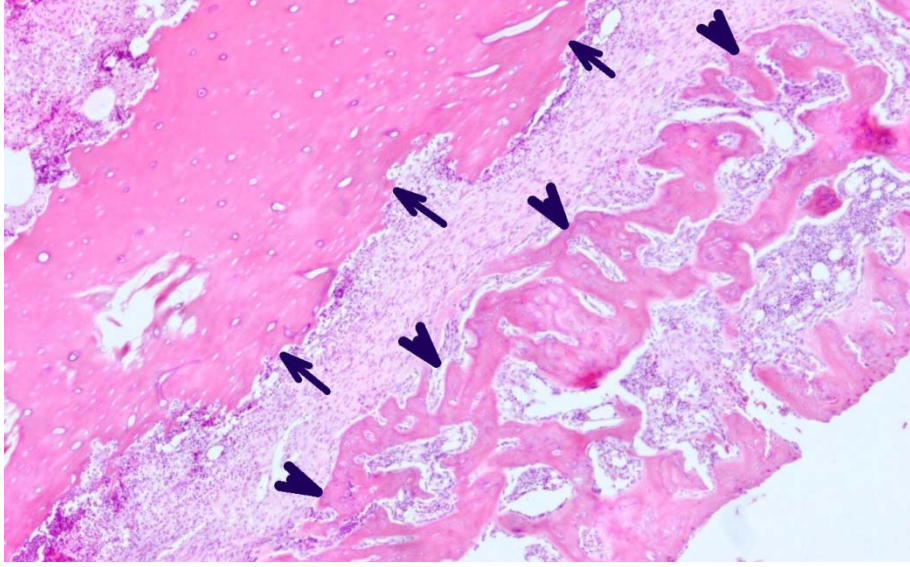
2 Subperiosteal apse oluşumunun eşlik etmediği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan inflamasyon,

3 Subperiosteal apse oluşumunun eşlik ettiği en az dereceden hafif dereceye kadar olan inflamasyon,

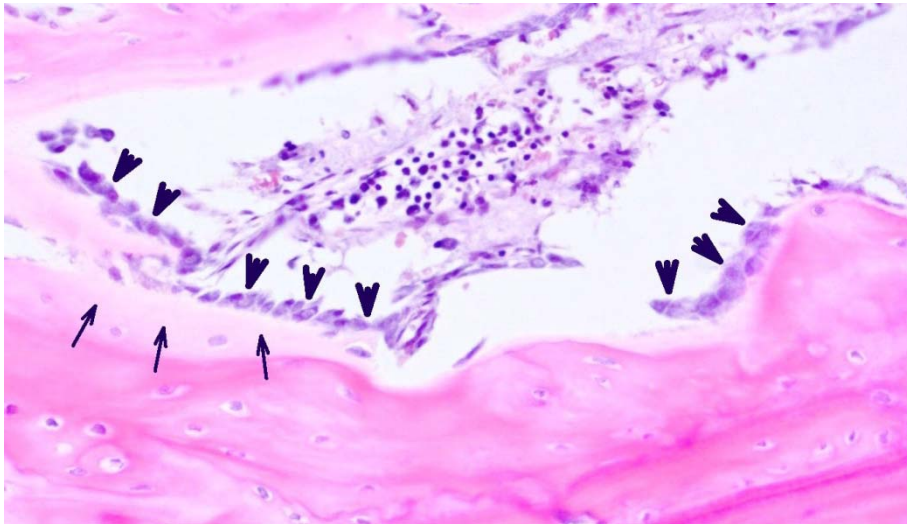
4 Subperiosteal apse oluşumunun eşlik ettiği orta dereceden ciddi dereceye kadar olan inflamasyon, skarlama sistemine göre incelendi.



Şekil 4.16. Kronik osteomyelitte belirgin periosteal reaksiyon ve yeni kemik üretimi görülmektedir (oklar ile işaretlenmiş alan). x20 büyütme.



Şekil 4.17. Büyük büyütmede sekestre korteks (ince oklar ile işaretlenmiş alan) ve korteksi dışarıdan kuşatan periosteal reaktif yeni kemik (involukrum) (ok başları ile işaretlenmiş alan) izlenmektedir. x40 büyütme.



Şekil 4.18. Reaktif kemik üretimi alanlarında kemik lamelleri çevresinde epitel dizisini andıran aktive osteoblastlar (ok başları ile gösterilen osteoblastik rim) ve osteoblastların üretmekte olduğu henüz mineralize olmamış soluk pembe boyanan osteoid (ince oklar ile gösterilen) izlenmektedir. x200 büyütme.

4 çalışma grubu periosteal inflamasyon skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,595$).

Ancak 4 çalışma grubu arasında periosteal inflamasyon skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 6 ratta (%66,7) 0, 1 ratta (%11,1) 4; 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 8 ratta (%88,9) 0, 0 ratta (%0) 4; 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 7 ratta (%77,8) 0, 0 ratta (%0) 4 ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 6 ratta (%66,7) 0, 0 ratta (%0) 4 tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre periosteal inflamasyonda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar periosteal inflamasyon bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar periosteal inflamasyon bakımından tedavi protokollerinde tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18.Gruplar arasında patolojik periosteal inflamasyon skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	PATOLOJİK SMELTZER KRİTERLERİNDEN PERİOSTEAL İNFLAMASYON - SAYI (%**)						p*
	0	1	2	3	4	TOPLAM	
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	6 (%66,7)	1 (%11,1)	1 (%11,1)	0 (%0)	1 (%11,1)	9 (%100)	=0,595
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	7 (%77,8)	1 (%11,1)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	6 (%66,7)	3 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	27 (%75)	6 (%16,7)	2 (%5,6)	0 (%0)	1 (%2,8)	36 (%100)	

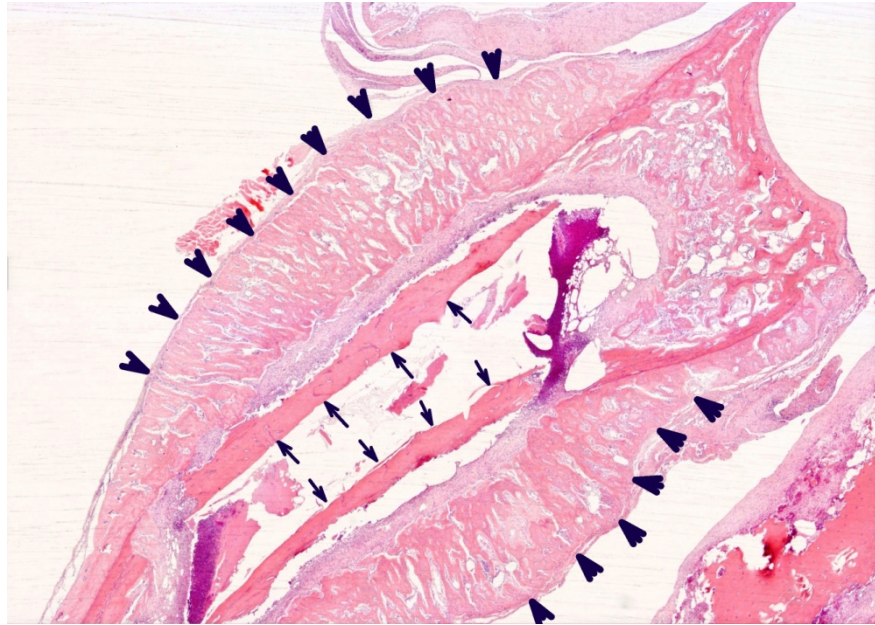
*Ki-Kare testi

** Satır yüzdesi

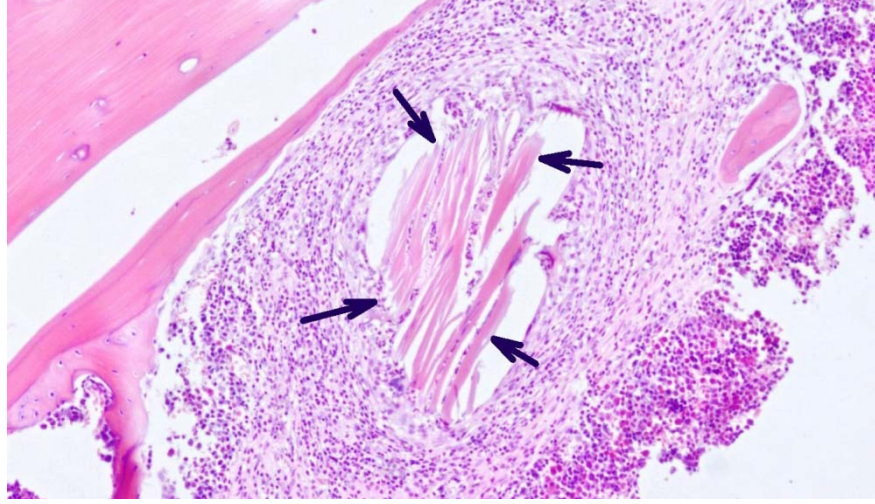
4.4.4. Kemik Nekrozu

Kemik nekrozu (Şekil 4.19, Şekil 4.20) parametresi tüm örneklerde

- 0 Nekroz kanıtı yok,
- 1 Sekestrum oluşumunun eşlik etmediği tek odak nekrozu,
- 2 Sekestrum oluşumunun eşlik etmediği birden fazla odak nekrozu,
- 3 Tek odakta sekestrum,
- 4 Birden fazla odakta sekestrum, skrolama sistemine göre incelendi.



Şekil 4.19. Kronik osteomiyelitte tümü ile nekrotik görünümdeki orijinal kortikal kemik (sekestrum) (ince oklar ile işaretlenmiş) görülmektedir. Sekestre eski korteksin dışında abartılı periosteal reaktif kemik yapımı ile şekillenmiş ve korteksi dışarıdan çepeçevre kuşatan yeni kemik (involukrum) (büyük ok başları ile işaretlenmiş) dikkati çekmektedir. x20 büyütme.



Şekil 4.20. İnflame bağ dokusu içinde nekrotik kemik lamelleri (oklar ile işaretlemiş alan) izlenmektedir. x100 büyütme.

4 çalışma grubu kemik nekrozu skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,2$).

Ancak 4 çalışma grubu arasında kemik nekrozu skorları incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 1 ratta (%11,1) 1, 2 ratta (%22,2) 4; 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 5 ratta (%55,6) 1, 0 ratta (%0) 4; 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 3 ratta (%33,3) 1, 0 ratta (%0) 4 ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 5 ratta (%55,6) 1, 0 ratta (%0) 4 tespit edildi. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre kemik nekrozunda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar kemik nekrozu bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar kemik nekrozu bakımından tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Gruplar arasında patolojik kemik nekrozu skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	PATOLOJİK SMELTZER KRİTERLERİNDEN KEMİK NEKROZU – SAYI (%**)						p*
	0	1	2	3	4	TOPLAM	
Grup 1 (SF Grubu– Kontrol Grubu)	4 (%44,4)	1 (%11,1)	1 (%11,1)	1 (%11,1)	2 (%22,2)	9 (%100)	=0,2
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	4 (%44,4)	5 (%55,6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	6 (%66,7)	3 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	4 (%44,4)	5 (%55,6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)	
TOPLAM	18 (%50)	14 (%38,9)	1 (%2,8)	1 (%2,8)	2 (%5,6)	36 (%100)	

*Ki-Kare testi

** Satır yüzdesi

4.4.5. Toplam Patolojik Skor

Smeltzer ve arkadaşlarının mikroskopik histolojik değerlendirme parametreleri ve skora sistemi kriterlerine göre incelenen her bir örnekte elde edilen skorlar toplanarak her bir rat için toplam patolojik skor hesaplandı.

4 çalışma grubu toplam patolojik skorlarına göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,092$).

Ancak 4 çalışma grubu arasında toplam patolojik skorlarının ortanca değerleri incelendiğinde; 1'inci grupta (SF grubu-Kontrol grubu) 4 iken, 2'nci grupta (Vankomisin grubu) 2, 3'üncü grupta (V-VK100 grubu) 2 ve 4'üncü grupta (Vankomisin + V-VK100 grubu) 2'dir. Tedavi gruplarında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) kontrol grubuna (1'inci grup) göre toplam patolojik skorda tedavilere bağlı azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlar histopatolojik değerlendirmeler bakımından tedavi protokollerinin etkinliğini göstermektedir.

Tedavi grupları arasında (2'nci, 3'üncü ve 4'üncü gruplar) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar histopatolojik değerlendirmeler bakımından

tedavi protokolleri arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Gruplar arasında toplam patolojik skorlarının karşılaştırılması.

GRUPLAR	TOPLAM PATOLOJİK SKOR		
	ORTANCA	MİNİMUM-MAXİMUM	p*
Grup 1 (SF Grubu–Kontrol Grubu)	4	2 - 16	=0,092
Grup 2 (Vankomisin Grubu)	2	1 – 4	
Grup 3 (V-VK100 Grubu)	2	0 – 5	
Grup 4 (Vankomisin + V-VK100 Grubu)	2	1 - 5	

*Kruskal – Wallis testi

TARTIşMA

Osteomiyelit 1900'lü yıllardan beri tedavisi zor, tedavi süreci uzun, tedavi maliyeti yüksek olan ve yaşam kalitesini bozan bir klinik tablodur. Kronik osteomiyelit tedavisinde cerrahi ve medikal yaklaşımlar bulunmakta olup çoğu zaman iki yöntem birlikte kullanılmaktadır. Tedavideki en önemli amaç; antibiyotiğin osteomiyelit bölgesine ulaşmasının sağlanmasıdır. Ancak çoğu zaman enfeksiyon bölgesinde kanlanmanın yeterince sağlanamaması ve lokal antibiyotik yoğunluğunun yeterince yükseğe ulaşamaması nedeniyle tedaviler başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Tedavide kullanılan antibiyotik hastaya sistemik ya da lokal uygulanabilir. Antibiyotik sistemik olarak verildiğinde tedavi 4 ile 6 hafta sürmektedir. Sistemik uygulamaların sistemik ilaç toksisiteleri ve yüksek maliyet gibi dezavantajları vardır. Bundan dolayı lokal uygulamalar ön plana geçmektedir. Tüm dünyada kronik osteomiyelit tedavisinde enfeksiyon bölgesinde yüksek dozda antibiyotik yoğunluğunu uzun süre sağlayacak, ancak sistemik yan etki oluşturmayacak lokal antibiyotik salım sistemleri geliştirilmesi üzerinde araştırmalar yürütölmektedir, fakat ideal taşıyıcı sistem halen bulunamamıştır (21-37).

Geniş kaynak taramasının sonucunda, günümüzde klinikte kronik osteomiyelitin tedavisinde kullanılan sınırlı sayıda biyomalzemenin bulunduğu, *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların çoğunluğunun farklı biyoyumlu polimerlere (17, 18, 26, 27, 31, 33, 36, 38, 39, 143-177) odaklandığı ve antibiyotik olarak MRSA'ya bağlı enfeksiyonu önlemek üzere vankomisin (17, 31, 33, 39, 143-145, 159-163, 165, 169, 170-174) ön plana çıktığı yönündedir.

Bu verilerin ışığında ilaç salım sistemi olarak VK100 polimeri ve antibiyotik olarak vankomisin tercih edildi. Çalışmanın amacı deneysel rat modelinde, V-VK100 polimerinin implant ilişkili kronik osteomiyelit tedavisindeki etkinliğinin araştırılmasıdır. Çalışmanın orijinal yönü klinikte kullanım izni bulunan VK100 polimerini kullanarak lokal bir antibiyotik salım sistemi üretmektir.

Çalışmanın amacı ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında, Liu ve diğerleri yaptıkları *in vivo* çalışmada taşıyıcı malzeme olarak poli(D,L)-laktik-ko-glikolik asidi ve ilaç olarak da vankomisini kullanmışlardır. Oluşturdukları ilaç salım sisteminden vankomisinin salımını incelemişler ve vankomisinin 4-6 hafta boyunca duyarlılık sınırından daha fazla serum düzeyi sağladığını belirtmişlerdir (143). Calhoun ve Mader ameliyat sonrası oluşacak enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için biyoçözünür antibiyotik implantları ile ilgili bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalarında taşıyıcı malzeme olarak biyoçözünür laktik asit polimerlerini ve ilaç olarak klindamisin ve vankomisini kullanmışlardır. Geliştirilen sistemin osteomyelit ve bunun gibi enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabileceğini göstermişlerdir (144). Benzer şekilde Saito ve diğerleri yaptıkları çalışmada vankomisinin bir ay boyunca HA'dan salındığını ve 3 ayda sadece %10 vankomisinin biyoseramiğin içinde kaldığını saptamışlardır. 18 ayın sonunda bile vankomisinin bakterisidal etkisini gözlemlemişlerdir (159). Drognitz ve diğerleri yaptıkları çalışmada vücut tarafından emilebilen jelâtin gliserol köpüğünden vankomisin ve teikoplanin salımını incelemişlerdir. Sonuçlara göre vankomisinin teikoplaninden daha uzun süre salım yaptığını ve vankomisin yüklü jelatin gliserol köpüğünün enfeksiyon önleyici tedavide kullanılabileceğini bildirmişlerdir (162). Ayrıca Tigani ve diğerleri vankomisinin salımı için biyoçözünür çapraz bağlı jelâtin sistemi kullanmışlardır. Çalışmanın sonucunda ilaç salım sisteminden vankomisinin minimum inhibisyon konsantrasyonunun üzerinde 24 ile 1920 saat arası salındığını bulmuşlardır (165). Joosten ve diğerleri yaptıkları çalışmada osteomyelitin tedavisi için vankomisin yüklü HA çimentosunu tercih etmişlerdir. *In vitro* olarak yüksek miktarlarda vankomisinin salındığını gözlemledikten sonra *in vivo* çalışmada 30 Yeni Zelanda tavşanında deneysel osteomyelit modeli oluşturmuşlardır. Patojenik organizma olarak MRSA ve *Staphylococcus aureus*'un küçük koloni varyantını kullanmışlardır. Tedavi sonrası vankomisin yüklü HA çimentosunun kullanıldığı grupların hiçbirinde bakteriye ve 42. günde bu gruplarda histolojik olarak enfeksiyonun kanıtına rastlamamışlardır (170). Ek olarak Giavaresi ve diğerleri kemik ve intramedüller enfeksiyonların

tedavisi için yaptıkları çalışmada vankomisin ve gentamisin yüklü PMMA ile kaplanmış çivi kullanmışlardır. Çalışmanın sonucunda 20 Yeni Zelanda tavşanında oluşturulan osteomiyelit modelinde kullanılan bu çivin osteomiyelit tedavisinde etkili olduğunu belirtmişlerdir (171). Çalışma grupları arasında yapılan klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, tedavi gruplarında kontrol grubuna göre osteomiyelitin belirlenen değerlendirme kriterlerindeki skorlarının tedavilere bağlı azaldığı saptanmış olup bu sonuçlar ilgili literatürlerle benzer şekilde uygulanan tedavi protokollerinin implant ilişkili kronik osteomiyelitin tedavisindeki etkinliğini göstermektedir.

Lokal antibiyotik salım sistemleri ve sistemik antibiyotik tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında, Cevher ve diğerleri vankomisin yüklü biyoçözünür kitin mikro kürecikleri rat osteomiyelit modelinde intramüsküler vankomisin enjeksiyonu ile karşılaştırmışlar ve vankomisin yüklü biyoçözünür kitin mikro küreciklerinin tedavide daha başarılı olduğunu göstermişlerdir (31). Benzer şekilde Garvin ve diğerleri yaptıkları çalışmada gentamisin içeren polilaktik/poliglolikolik asit ve PMMA'nın sistemik gentamisin uygulamasına oranla daha etkili olduğunu bulmuşlardır (149). Ayrıca Le Ray ve diğerleri vankomisin yüklü biyoçözünür polikaprolaktonu tavşan modelinde osteomiyelit tedavisinde kullanmışlar ve vankomisin yüklü polimer yapının damar içi vankomisin enjeksiyonuna göre daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (160). Lucke ve diğerleri ratta implant ilişkili osteomiyelit modelinde yerel ve sistemik antibiyotik uygulamasını karşılaştırmışlardır. Yerel uygulama için gentamisini önce poli(D,L)-laktik aside yüklemişler ve ardından da poly(D,L)-laktik asit ile titanyum implantın yüzeyini kaplamışlardır. Çalışmanın sonucunda yerel antibiyotik uygulamasının sistemik uygulamadan daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir (166). Ek olarak Kundu ve diğerleri seftriakson-sulbaktam yüklü biyoaktif cam ile yaptıkları *in vitro* ve *in vivo* çalışmada antibiyotik yüklü biyoaktif camın IV antibiyoterapiye oranla daha yüksek minimum inhibisyon konsantrasyonu değerleri sağladığını ve yeni kemik oluşumuna katkısı olduğunu gözlemlemişlerdir (175). Tedavi grupları arasında yapılan klinik, radyolojik,

mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, ilgili literatürlerden farklı olarak uygulanan tedavi protokollerinin arasında implant ilişkili kronik osteomyelitin tedavisindeki etkinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, V-VK100 polimeri kullanılarak oluşturulan lokal antibiyotik salım sistemi (3'üncü grup) ile elde edilen tedavi etkinliği ile sistemik vankomisin tedavisi (2'nci grup) ile elde edilen tedavi etkinliği karşılaştırıldığında lokal antibiyotik salım sistemi lehine bir sonuç tespit edilmemiştir. Sistemik vankomisin düzeylerine ve buna bağlı olarak vankomisinin sistemik yan etkilerine bakılması çalışmanın kapsamı dahilinde değildir. Lokal antibiyotik salım sistemleri ile oluşan antibiyotiğe bağlı sistemik yan etkilerin sistemik antibiyotik tedavilerine oranla daha az oluşacağı düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında, Cornell ve diğerleri çalışmalarında gentamisin yüklü hidroksiapatit (HA) seramiği boncuklarını kronik osteomyelitin tedavisi için hayvan modelinde kullanmışlardır. Çalışmanın sonucunda gentamisin yüklü HA'nın Yeni Zelanda tavşanlarında oluşturulan deneysel osteomyeliti tedavi ettiğini ve sistemik gentamisin miktarının düşük olmasına bağlı olarak yan etkilerin oluşmadığını gözlemlemişlerdir (147). Benzer şekilde Joosten ve diğerleri vankomisin yüklü HA çimentosunu osteomyelitin tedavisi için kullanmışlardır. Kullanılan sistemin yerel veya sistemik bir yan etkisini görmediklerini belirtmişlerdir (170). Ek olarak Hsieh ve diğerleri enfekte kalça implantlarının iki aşamalı revizyonlarında vankomisin ve aztreonam yüklü polimetilmetakrilat kullanmışlar ve salım özelliklerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda kullanılan sistemin yerel veya sistemik bir yan etkisinin olmadığını saptamışlardır (172). Bu verilerin ışığı altında yapılacak yeni çalışmalarda sistemik antibiyotik düzeylerine göre antibiyotiğin sistemik yan etkilerinin değerlendirilmesi sonucu, VK100 polimeri kullanılarak oluşturulan lokal antibiyotik salım sisteminin sistemik antibiyotik tedavisine göre üstün olup olmadığının araştırılmasının gerektiği düşünülmektedir.

Ayrıca tedavide hem lokal antibiyotik salım sistemi hem de sistemik antibiyotik kullanılan gruptaki (4'üncü grup) tedavi etkinliği ile diğer tedavi gruplarının tedavi etkinlikleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak vankomisin plazma doruk konsantrasyonu düşünülmektedir. Vankomisin IV yoldan 1 saat süreyle 1000 mg dozunda uygulandığında plazma doruk konsantrasyonu yaklaşık 60 µg/mL'dir ve infüzyondan 2 saat sonra yaklaşık 20 µg/mL konsantrasyon düzeyine düşer (113). Bu gruptaki tedavi etkinliği ile diğer tedavi gruplarının tedavi etkinlikleri arasında fark saptanmamasının nedeninin daha iyi anlaşılabilmesi için, VK100 polimeri ile yapılacak çalışmalarda sistemik antibiyotik düzeylerine bakılmasının gerektiği öngörülmektedir.

Lokal antibiyotik salım sistemlerinde tercih edilen antibiyotiklerle ilgili olarak yapılan literatür taramasında vankomisin ön plana çıktığı gözlenmekle beraber çok farklı antibiyotik seçimlerine de rastlanmıştır. Konu ile ilgili olarak literatürlere bakıldığında, Wei ve diğerleri çalışmalarında taşıyıcı malzeme olarak D,L laktik asit oligomerini ve ilaç olarak da dideoxykanamisin B'yi tercih etmişlerdir (146). Cornell ve diğerleri çalışmalarında gentamisin yüklü hidroksiapatit (HA) seramiği boncuklarını kronik osteomyelitin tedavisi için hayvan modelinde kullanmışlardır (147). Benzer şekilde Laurencin ve diğerleri çalışmalarında gentamisin yüklü biyoçözünür polianhidrit ile gentamisin yüklü PMMA'yı üç hafta boyunca deneysel osteomyelit oluşturulmuş ratlarda karşılaştırmışlardır (148). Ayrıca Price ve diğerleri yaptıkları çalışmada paslanmaz çelik implantların yüzeyini gentamisin içeren polilaktik-ko-glikolik asit ile kaplayarak etkinliğini araştırmışlardır (154). Schierholz ve diğerleri yaptıkları çalışmada poliüretan ile birlikte flukloksasilin, fosfomisin, gentamisin ve siprofloksasini kullanmışlardır. Siprofloksasinin en etkili antibiyotik olduğunu ve onu sırasıyla flukloksasilinin, gentamisinin ve fosfomisinin izlediğini belirtmişlerdir (155). Joosten ve diğerleri yaptıkları çalışmada gentamisin yüklü HA çimentosunu tercih etmişlerdir (167). Schofield ve diğerleri vankomisinden daha düşük moleküler ağırlığa sahip olan sefuroksimin kalsiyum polifosfattan salımını incelemişlerdir (168). Kundu ve diğerleri yaptıkları çalışmada seftriakson-

sulbaktam yüklü biyoaktif camı kullanmışlardır (175). Ek olarak Liu ve diğerleri yaptıkları çalışmada gentamisin yüklü stronsiyum içeren biyoaktif HA kemik çimentosunu araştırmışlardır (177). Bu çalışmada VK100 polimerine vankomisin yüklenerek implant ilişkili kronik osteomyelitin tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca çalışmada sistemik vankomisin tedavisi olarak 12 saat ara ile günde 2 defa 15mg/kg (günlük 30mg/kg) vankomisin dozu ve V-VK100 polimeri oluşturulması için 200 mg VK100 polimeri ile 30 mg/kg vankomisin dozu tercih edilmiştir. VK100 polimerinin lokal antibiyotik salım sistemi olarak kendini kanıtlayabilmesi için farklı antibiyotiklerle ve çeşitlendirilen antibiyotik dozları ile çalışmalarının yapılmasının gerektiği varsayılmaktadır.

Günümüzde klinikte kullanım alanı bulan tek polimer PMMA'dır ve birçok dezavantajı bulunmaktadır. PMMA polimerizasyon sürecinde yüksek ısı yayması nedeni ile dokuya olumsuz yan etkileri olabilmekte, beraberinde kullanılan ısıya duyarlı antibiyotiğin etkisini azaltabilmekte ve etki süresini kısaltabilmektedir. Bu nedenle çok sınırlı sayıda antibiyotik PMMA ile birlikte kronik osteomyelitin tedavisinde kullanılabilmektedir. Gentamisin, tobramisin, vankomisin ve teikoplanin PMMA zincirleri ile en çok kullanılan antibiyotiklerdir. Bunun yanında diğer aminoglikozidler, penisilinler ve sefalosporinler PMMA ile kullanılabilirken; florokinolonlar, tetrasiklin ve polimiksin B PMMA sertleşirken oluşan ekzotermik süreçte parçalandıklarından dolayı kullanılamazlar (17, 30, 35, 37, 39, 42, 105, 107). Ayrıca PMMA'dan antibiyotiğin salımı yüzeyinde oluşan kontrolsüz mikrokırıklarla olmaktadır. Bu durumda antibiyotiğin %90-95'i PMMA'nın derinlerinde kullanılmadan kalmakta ve salınan doz miktarı yeterince iyi kontrol edilememektedir. Yapılan literatür taramasına bakıldığında, Radin ve diğerleri yaptıkları çalışmada titanyum alaşımları vankomisin içeren kalsiyum fosfat ile kaplamışlardır. Bu ilaç salım sisteminden olan ilaç salımını, vankomisin yüklü PMMA boncuklarla karşılaştırmışlar ve kalsiyum fosfat seramiğinin PMMA'ya göre daha fazla ilaç saldıgını bulmuşlardır (39). Laurencin ve diğerleri çalışmalarında gentamisin yüklü biyoçözünür polianhidrit ile gentamisin yüklü PMMA'yı üç hafta boyunca deneysel

osteomiyelit oluşturulmuş ratlarda karşılaştırmışlardır. Gentamisin yüklü polianhidritin osteomiyeliti tedavi ettiğini gözlemlemişler ve gentamisin yüklü PMMA için öncelikle kemik debridmanı yapılması gerektiğini önermişlerdir (148). Neut ve diğerleri yaptıkları çalışmada hastalardan ameliyatta çıkardıkları gentamisin yüklü PMMA boncuklarını incelemişlerdir. Bu boncukların laboratuvar kültürlerinin büyük çoğunluğunda bakteriye rastladıklarını belirtmişlerdir (157). Benzer olarak Saito ve diğerleri kronik osteomiyelit tedavisi için 5 hastaya öncelikle vankomisin yüklü PMMA boncukları yerleştirmişlerdir. Hastalıkta herhangi bir iyileşme gözlemediklerinde bu kez vankomisin yüklü HA yerleştirmişler ve bakterisidal etki sağlamışlardır (159). Gerhart ve diğerleri yerel antibiyotik salımı için gentamisin ve vankomisin yükledikleri PMMA ile biyoçözünür polipropilen fumarat metil metakrilatı karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda 24 saat ile 14 günlük zaman diliminde polipropilen fumarat metil metakrilatın, PMMA'dan yirmi kat daha fazla antibiyotik saldıgını savunmuşlardır (173). Ayrıca El-Ghannam ve diğerleri kendiliğinden eriyebilen biyoaktif silika-kalsiyum fosfat nanokompozitine vankomisin yükleyerek yaptıkları çalışmada kullandıkları ilaç salım sisteminin PMMA'ya göre daha yüksek oranlarda antibiyotik tuttuğunu ve 35 gün süre ile terapötik dozda vankomisin salımını gerçekleştirdiğini saptamışlardır (174). Neut ve diğerleri politrimetilen karbonat ile yaptıkları çalışmada politrimetilen karbonatın PMMA'ya benzer etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (176). Bu çalışmada lokal antibiyotik salım sistemi olarak VK100 polimeri kullanılmıştır ve VK100 polimerinin başta PMMA olmak üzere diğer lokal antibiyotik salım sistemleri ile arasında etkinlik karşılaştırılması çalışmanın kapsamı dahilinde değildir. VK100 polimeri kullanılarak oluşturulan lokal antibiyotik salım sistemi ile yapılacak yeni çalışmalarda grup sayısının artırılarak diğer lokal antibiyotik salım sistemleri ile etkinliklerinin karşılaştırılmasının gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca PMMA'nın ekzotermik etkisinden dolayı PMMA ile kullanılamayan antibiyotiklerin tercih edileceği çalışmalarda VK100 polimerinin PMMA'ya karşı üstün olup olmadığının araştırılmasının gerektiği öngörülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 36 adet dişi Sprague-Dawley cinsi ratta deneysel osteomiyelit modeli oluşturuldu. 9'ar rat içeren 4 çalışma grubunda belirlenmiş olan tedavi protokolleri 4 hafta süre ile uygulandı. Tedavi sürecinin bitiminde 4 çalışma grubu klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi ve tüm değerlendirme kriterleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Sonuç olarak; klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik bulgulara göre V-VK100 polimeri kullanılarak oluşturulan lokal antibiyotik salım sisteminin implant ilişkili kronik osteomiyelitin tedavisinde etkin olduğu düşünülmektedir. Bu sonuç VK100 polimerinin lokal bir antibiyotik salım sistemi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

VK100 polimeri kullanılarak oluşturulan lokal antibiyotik salım sistemi ile yapılacak yeni çalışmalarda, lokal antibiyotik salım sisteminin sistemik antibiyotik tedavisine göre üstün olup olmadığının gösterilebilmesi için antibiyotiğin sistemik yan etkilerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Ayrıca yeni yapılacak çalışmalarda VK100 polimeri ile özellikle sistemik yan etkileri çok olan antibiyotikler başta olmak üzere farklı antibiyotikleri de kullanarak ve tercih edilen antibiyotik dozlarını çeşitlendirerek implant ilişkili kronik osteomiyelitin tedavisindeki etkinliklerinin araştırılması önerilmektedir.

Bunun yanı sıra yapılacak yeni çalışmalarda VK100 polimerinin başta PMMA olmak üzere diğer lokal antibiyotik salım sistemleri ile etkinliklerinin karşılaştırılması önerilmektedir. Bu çalışmaların sonucunda, VK100 polimerinin klinikte antibiyotik salım sistemi olarak kullanım alanı bulmuş tek polimer olan PMMA'ya bir alternatif olarak yerini alabileceği varsayılmaktadır. VK100 polimeri, PMMA gibi ekzotermik etkisi olmadığından dokuya ve beraberinde kullanılan antibiyotiğe karşı olumsuz yan etkiler oluşturmamaktadır, bu yüzden PMMA ile kullanılamayan antibiyotiklerin

tercih edileceği çalışmaların sonuçlarında VK100 polimerinin klinik kullanımda PMMA'nın önüne dahi geçebileceği öngörülmektedir.

Bu nerilen çalışmalarda da VK100 polimeri kronik osteomiyelit tedavisinde lokal antibiyotik salım sistemi olarak etkinlik gösterebilirse, önemli bir sağlık sorununa kalıcı bir çözüm getirilebileceği gibi hastalığa ve tedavisine bağlı iş gücü ve ekonomik kaybın azaltılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca başka ilaç veya biyoaktif proteinlerin de VK100 polimeri ile taşınabileceği varsayılmaktadır. Böylelikle birçok sistemik yan etkisi olan kemoterapötik ilaçların dahi lokal olarak tümöral alana verilebileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Orthopedic Medicine and Surgery, 09.02.2014.
<http://www.osteomyelitis.com/pdf/infection-following-open-fracture.pdf>.
2. Lotke, PA., Ecker, ML., Postoperative Infections in Orthopaedic Surgery: Prevention and Treatment. American Academy of Orthopaedic Surgeons Monograph Series, s.4, 1992.
3. Carek, PJ., Dickerson, LM., Sack, JL., Diagnosis and management of osteomyelitis. Am Fam Physician., 63(12), 2413-20, 2001.
4. Öztuna, V., Osteomiyelit Patofizyolojisi ve Tedavi Prensipleri. TOTBİD Dergisi, 4(1-2), 63-71, 2005.
5. Atesalp, AS., Komurcu, M., Basbozkurt, M., Kurklu, M., The treatment of infected tibial nonunion with aggressive debridement and internal bone transport. Mil Med., 167(12), 978-81, 2002.
6. Yildiz, C., Ateşalp AS., Demiralp, B., Gür, E., High-velocity gunshot wounds of the tibial plafond managed with Ilizarov external fixation: A report of 13 cases. J Orthop Trauma., 17(6), 421-9, 2003.
7. Atesalp, AS., Basbozkurt, M., Erler, K., Sehirlioğlu, A., Tunay, S., Solakoğlu, C., Gür, E., Treatment of tibial bone defects with the Ilizarov circular external fixator in high-velocity gunshot wounds. Int Orthop., 22(6), 343-47, 1998.
8. Rubin, RJ., Harrington, CA., Poon, A., Dietrich, K., Greene, JA., Moiduddin, A., The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. Emerg Infect Dis., 5(1), 9-17, 1999.
9. Dawson, MH., Hobby, GL., Meyer, K., Chaffee, E., Penicillin as a chemotherapeutic agent. Ann Intern Med., 19(5), 707-17, 1943.

10. Kharbanda, Y., Dhir, RS., Natural course of hematogenous pyogenic osteomyelitis (a retrospective study of 110 cases). J Postgrad Med., 37(2), 69-75, 1991.
11. Berendt, AR., Acute and chronic osteomyelitis. Cohen, J., Powderly, WG., Opal, SM. (eds), Infectious Diseases. 3rd ed., Mosby, Elsevier, s.445-456, 2010.
12. Harris, LG., Foster, SJ., Richards, RG., An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S. Aureus* adhesins in relation to biomaterials: review. Eur Cell Mater., 4, 39-60, 2002.
13. Davies, D., Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov., 2(2), 114-122, 2003.
14. Gristina, AG., Costerton, JW., Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. Orthop Clin North Am., 15(3), 517-35, 1984.
15. Gristina, AG., Costerton, JW., Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. J Bone Joint Surg Am., 67(2), 264-73, 1985.
16. Gristina, AG., Naylor, P., Myrvik, Q., Infection from biomaterials and implants: A race for the surface. Med Prog Technol., 14(3-4), 205-24, 1988.
17. Leblebicioglu, H., Saniç, A., Günaydin, M., Sencan, I., Dabak, N., Nas, Y., In-vitro release of vancomycin and netilmisin from bone cement. Clin Microbiol Infect., 1(3), 211-13, 1996.
18. Veyries, ML., Faurisson, F., Joly-Guillou, ML., Rouveix, B., Control of staphylococcal adhesion to polymethylmethacrylate and enhancement of susceptibility to antibiotics by poloxamer 407. Antimicrob Agents Chemother., 44(4), 1093-1096, 2000.

19. Waldvogel, FA., Lew, DP., Osteomyelitis. Gorbach, SL., Bartlett, JG., Blacklow, NR. (eds), Infectious Diseases. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, s.1225-1229, 2004.
20. Smith, TL., Pearson, ML., Wilcox, KR., Cruz, C., Lancaster, MV., Robinson-Dunn, B., Tenover, FC., Zervos, MJ., Band, JD., White, E., Jarvis, WR., Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. N Engl J Med., 340(7), 493-501, 1999.
21. Centers for Disease Control and Prevention, 09/02/2014.
<http://www.cdc.gov>.
22. Cunha, BA., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect., 11(4), 33-42, 2005.
23. Lew, DP., Waldvogel, FA., Osteomyelitis. Lancet, 364(9431), 369–379, 2004.
24. National Library of Medicine, 09.02.2014.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/bonediseases.html>.
25. MayoClinic, 09.02.2014.
<http://www.mayoclinic.com/print/osteomyelitis/DS00759/>
26. Peng, KT., Chen, CF., Chu, IM., Li, YM., Hsu, WH., Hsu, RW., Chang, PJ., Treatment of osteomyelitis with teicoplanin-encapsulated biodegradable thermosensitive hydrogel nanoparticles. Biomaterials, 31(19), 5227-36, 2010.
27. Allende, C., Cement spacers with antibiotics for the treatment of posttraumatic infected nonunions and bone defects of the upper extremity. Tech Hand Up Extrem Surg., 14(4), 241-7, 2010.
28. Lazzarini, L., Mader, JT., Calhoun, JH., Osteomyelitis in long bones. J

Bone Joint Surg Am., 86-A(10), 2305-18, 2004.

29. Lew, DP., Waldvogel, FA., Osteomyelitis. N Engl J Med., 336(14), 999–1007, 1997.
30. Lahiji, A., Esterhai, JL., Principles of Treatment of Infection and Antimicrobial Therapy. Chapman, MW. (ed), Chapman's Orthopaedic Surgery. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, s.3505–32, 2001.
31. Cevher, E., Orhan, Z., Mülazimoğlu, L., Şensoy, D., Alper, M., Yildiz, A., Ozsoy, Y., Characterization of biodegradable chitosan microspheres containing vancomycin and treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with prepared microspheres. Int J Pharm., 317(2), 127–135, 2006.
32. Perry, CR., Bone and Joint Infections. Martin Dunitz Ltd., London, 1996.
33. Gitelis, S., Brebach, GT., The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. J Orthop Surg (Hong Kong)., 10(1), 53–60, 2002.
34. Dombrowski, JC., Winston, LG., Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. J Infect., 57(2), 110-5, 2008.
35. Kalender, AM., Güner, S., Kronik osteomiyelit. TOTBİD Dergisi, 10(3), 216-24, 2011.
36. Jia, WT., Luo, SH., Zhang, CQ., Wang, JQ., *In vitro* and *in vivo* efficacies of teicoplanin-loaded calcium sulfate for treatment of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. Antimicrob Agents Chemother., 54(1), 170-6, 2010.
37. McKee, MD., Li-Brand, EA., Wild, LM., Schemitsch, EH., A prospective, randomized clinical trial comparing an antibiotic-impregnated

bioabsorbable bone substitute with standard antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis and infected nonunion. J Orthop Trauma., 24(8), 483-90, 2010.

38. Wahlig, H., Dingeldein, E., Bergmann, R., Reuss, K., The release of gentamicin from Polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. J Bone Joint Surg Br., 60-B(2), 270-275, 1978.
39. Radin, S., Campbell, JT., Ducheyne, P., Cuckler, JM., Calcium phosphate ceramic coatings as carriers of vancomycin. Biomaterials, 18(11), 777-782, 1997.
40. Akçay, S., Uzun kemiklerde kronik osteomyelitin debridman ve antibiyotikli polimetilmetakrilat küreleri ile tedavisi ve erken dönem klinik sonuçlarımız. Ortopedi ve Travmatoloji Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Baltalimanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2007.
41. McGuire, MH., The pathogenesis of adult osteomyelitis. Orthop Rev., 18(5), 564-70, 1989.
42. Dabov, GR., (çev. Kabukcuoğlu, Y., Sökücü, S.,) Osteomyelit. Canale, ST., Beaty, JH. (eds), (çev. ed. Başbozkurt, M., Yıldız, C.,) Campbell's Operative Orthopedics. 11'inci baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, s.695-722, 2011.
43. Cierny, G., Mader, JT., Adult Chronic Osteomyelitis. D'Ambrosia R., Marier, RL. (eds), Orthopaedic Infections. Slack Incorporated, New Jersey, s.31-47, 1989.
44. Nelson, CL., Infections. Introduction. McCollister EC. (ed), Surgery of the Musculoskeletal system. 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, s.4299-4300, 1990.
45. Waldvogel, FA., Vasey, H., Osteomyelitis: The past decade. N Engl J Med., 303(7), 360-70, 1980.

46. Gustilo, RR., Gruninger, RP., Tsukayama, DT., Orthopaedic Infection: Diagnosis and Treatment. Saunders, Philadelphia, 1989.
47. Bromfeild, W., Chirurgical observations and cases. London, Vol. II, s.19-24, 1773.
48. Evans, RP., Nelson, CL., Lange, TA., Pathophysiology of Osteomyelitis. McCollisster EC. (ed), Surgery of the Musculoskeletal system. 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, s.4301-4312, 1990.
49. Günal, Ö., Tuncel, U., Ülger, A., Tüm yönleriyle osteomiyelit. Çağdaş Tıp Dergisi, 2(1), 50-63, 2012.
50. Waldvogel, FA., Medoff, G., Swartz, MN., Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. N Engl J Med., 282(6), 316-322, 1970.
51. Klenerman, L., A history of osteomyelitis from the Journal of Bone and Joint Surgery: 1948 TO 2006. J Bone Joint Surg Br., 89-B(5), 667-70, 2007.
52. Womack, NA., Surgical Pathology. Ann Surg., 134(2), 287-288, 1951.
53. Candemir, A., Osteomyelit ve açık kırıklarda gentamicin PMMA uygulanması. Acta Orthop Traumatol Turc., 21(4), 117-121, 1987.
54. Güner, S., Kalender, AM., Ceylan, MF., Akut hematojen osteomiyelit. TOTBİD Dergisi, 10(3), 205-9, 2011.
55. Ezra, E., Wientroub, S., Primary subacute haematogenous osteomyelitis of the tarsal bones in children. J Bone Joint Surg Br., 79-B(6), 983-6, 1997.
56. Ogston, A., Report upon micro-organisms in surgical diseases. Br Med J., 1(1054), 369-75, 1881.
57. Chain, E., Florey, HW., Adelaide, MB., Gardner, AD., Heatley, NG.,

- Jennings, MA., Orr-Ewing, J., Sanders, AG., Penicillin as a chemotherapeutic agent. 1940. Clin Orthop Relat Res., 295, 3-7, 1993.
58. Orr, HW., The treatment of acute osteomyelitis by drainage and rest. J Bone Joint Surg Am., 9(4), 733-739, 1927.
59. Gillespie, WJ., Hematogeneous osteomyelitis. D'Ambrosia R., Marier, RL. (eds), Orthopaedic Infections. Slack Incorporated, New Jersey, s.1, 1989.
60. Dennison, WM., Haematogenous osteitis in children; preliminary report on treatment with penicillin. J Bone Joint Surg Br., 30-B(1), 110-23, 1948.
61. Wilkinson, FR., Acute haematogenous osteomyelitis. J Bone Joint Surg Br., 33-B(1), 6-7, 1951.
62. Trueta, J., The three types of acute haematogenous osteomyelitis: A clinical and vascular study. J Bone Joint Surg Br., 41-B(4), 671-80, 1959.
63. Gilmour, WN., Acute haematogenous osteomyelitis. J Bone Joint Surg Br., 44-B(4), 841-53, 1962.
64. Boda, A., Antibiotic irrigation-perfusion treatment for chronic osteomyelitis. Arch Orthop Trauma Surg., 95(1-2), 31-5, 1979.
65. Harris, NH., Kirkaldy-Willis, WH., Primary subacute pyogenic osteomyelitis. J Bone Joint Surg Br., 47-B(3), 526-32, 1965.
66. Dahners, LE., Funderburk, CH., Gentamicin-loaded plaster of Paris as a treatment of experimental osteomyelitis in rabbits. Clin Orthop Relat Res., 219, 278-82, 1987.
67. Dacquet, V., Varlet, A., Tandoğan, NR., Teicoplanin emdirilmiş alçı boncuklarının *in vitro* antibiyotik salınım özelliklerinin araştırılması. XII.

Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, THK Basımevi, Ankara, s.919, 1991.

68. Cierny, G., Classification and treatment of adult osteomyelitis. McCollisster EC. (ed), Surgery of the Musculoskeletal system. 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, s.4337-4379, 1990.
69. Nade, S., Acute haematogenous osteomyelitis in infancy and childhood. J Bone Joint Surg Br., 65-B(2), 109-19, 1983.
70. Hashmi, MA., Norman, P., Saleh, M., The management of chronic osteomyelitis using the Lautenbach method. J Bone Joint Surg Br., 86-B(2), 269-75, 2004.
71. Berbari, EF., Steckelberg, JM., Osmon, DR., Osteomyelitis. Mandell, GL., Bennett, JE., Dolin, R. (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, s.1457-1468, 2010.
72. Cierny, G., Mader, JT., Adult chronic osteomyelitis. Orthopedics, 7(10), 1557-64, 1984.
73. Gledhill, RB., Subacute osteomyelitis in children. Clin Orthop Relat Res., 96, 57-69, 1973.
74. Öztürk, İ., Sönmez, MM., Subakut osteomiyelit. TOTBİD Dergisi, 10(3), 210-15, 2011.
75. Roberts, JM., Drummond, DS., Breed, AL., Chesney, J., Subacute hematogenous osteomyelitis in children: A retrospective study. J Pediatr Orthop., 2(3), 249-54, 1982.
76. Burns, DK., Kumar, V., (çev. Kandemir, B., Barış, S.,) Kas iskelet sistemi. Kumar, V., Cotran, RS., Robbins, SL. (eds), (çev. ed. Çevikbaş, U.,) Robbins Temel Patoloji. 6'ncı baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s.667-696, 2000.

77. Cierny, G., Mader, JT., Penninck, JJ., The classic: A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.*, 414, 7-24, 2003.
78. Gillespie, WJ., The epidemiology of acute haematogenous osteomyelitis of childhood. *Int J Epidemiol.*, 14(4), 600-6, 1985.
79. Oto, M., Kronik osteomiyelitte tanı ve medikal-cerrahi tedavi kombinasyonunun değeri. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 1(1), 50-58, 2008.
80. Güven, MF., Birsal, O., Karaismailoğlu, B., Osteomiyelit. *Türkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics*, 7(2), 35-46, 2014.
81. Mader, JT., Shirliff, M., Calhoun, JH., Staging and staging application in osteomyelitis. *Clin Infect Dis.*, 25(6), 1303-9, 1997.
82. Song, KM., Sloboda, JF., Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Am Acad Orthop Surg.*, 9(3), 166-75, 2001.
83. Bylth, MJG., Kincaid, R., Craigen, MAC., Bennet, GC., The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br.*, 83-B(1), 99-102, 2001.
84. Kayser, FH., Eberle, H., Bacteriological aspects of chronic posttraumatic osteomyelitis. Van Rens, TJG., Kayser, FH. (eds), *Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of a symposium, Excerpta Medica, ICS 556, Amsterdam, s.1-7, 1981.*
85. Meier, JL., Beekmann, SE., Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. *Curr Opin Rheumatol.*, 7(4), 329-36, 1995.
86. Gillespie, WJ., Prevention and management of after total joint replacement. *Clin Infect Dis.*, 25(6), 1310-17, 1997.
87. Brook, I., Management of human and animal bite wound infection: an overview. *Curr Infect Dis Rep.*, 11(5), 389-95, 2009.

88. Değirmenci E., Ratlarda deneysel, implant ilişkili, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* osteomyelit modelinde tigesiklin ve teikoplanin antibiyotiklerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Ortopedi ve Travmatoloji Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi, Düzce, 2006.
89. Bilgehan, H., Gram Olumlu Koklar. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10'uncu baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir, s.239-268, 2000.
90. Cengiz, AT., *Staphylococcus*. Ustaçelebi, Ş. (ed), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı. Güneş Kitabevi, Ankara, s.339- 346, 1999.
91. Wenzel, RP., Reagan, DR., Bertino, JS., Baron, EJ., Arias, K., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines. Am J Infect Control., 26(2), 102-110, 1998.
92. Ciampolini, J., Harding KG., Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? Postgrad Med J., 76(898), 479-83, 2000.
93. Epps, CH., Bryant, DD., Coles, MJ., Castro, O., Osteomyelitis in patients who have sickle-cell disease. Diagnosis and management. J Bone Joint Surg Am., 73(9), 1281-94, 1991.
94. Moutschen, MP., Scheen AJ., Lefebvre PJ., Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. Diabete Metab., 18(3), 187-201, 1992.
95. Emslie, KR., Nade, S., Acute hematogenous staphylococcal osteomyelitis. A description of the natural history in an avian model. Am J Pathol., 110(3), 333-45, 1983.
96. Dormans, JP., Drummond, DS., Pediatric hematogenous osteomyelitis: New trends in presentation, diagnosis, and treatment. J Am Acad

Orthop Surg., 2(6), 333-341, 1994.

97. Emslie, KR., Fenner, LM., Nade, SML., Acute haematogenous osteomyelitis: II. The effect of a metaphyseal abscess on the surrounding blood supply. *J Pathol.*, 142(2), 129-134, 1984.
98. Rosenbaum, DM., Blumhagen, JD., Acute epiphyseal osteomyelitis in children. *Radiology.*, 156(1), 89-92, 1985.
99. Kramer, SJ., Post, J., Sussman, M., Acute hematogenous osteomyelitis of the epiphysis. *J Pediatr Orthop.*, 6(4), 493-495, 1986.
100. Longjohn, DB., Zions, LE., Stott, NS., Acute hematogenous osteomyelitis of the epiphysis. *Clin Orthop Relat Res.*, 316, 227-34, 1995.
101. Lipsky, BA., Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin infect Dis.*, 25(6), 1318-26, 1997.
102. Unkila-Kallio, L., Kallio, MJT., Peltola, H., Eskola, J., Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics*, 93(1), 59-62, 1994.
103. Termaat, MF., Raijmakers, PGHM., Scholten, HJ., Bakker, FC., Patka, P., Haarman, HJTM., The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.*, 87(11), 2464-2471, 2005.
104. Mader, JT., Shirliff, ME., Bergquist, SC., Calhoun, J., Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.*, 360, 47-65, 1999.
105. Parsons, B., Strauss, E., Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am J Surg.*, 188(1), 57-66, 2004.

106. Mosher, CM., The Papineau bone graft: A limb salvage technique. Orthop Nurs., 10(3), 27-34, 1991.
107. McLaren, AC., Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. Clin Orthop Relat Res., 427, 101-106, 2004.
108. Becker, RO., Spadaro, JA., Treatment of orthopaedic infections with electrically generated silver ions. A preliminary report. J Bone Joint Surg Am., 60(7), 871-881, 1978.
109. Davis, JC., Heckman, JD., DeLee, JC., Buckwold, FJ., Chronic non-hematogenous osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen. J Bone Joint Surg Am., 68(8), 1210-1217, 1986.
110. Bajpai, AK., Shukla, SK., Bhanu, S., Kankane, S., Responsive polymers in controlled drug delivery. Prog Polym Sci., 33(11), 1088-118, 2008.
111. Gürsoy, AZ., Kontrollü Salım Sistemleri. Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, 2002.
112. Danckwerts, M., Fassihi, A., Implantable controlled release drug delivery systems: A review. Drug Dev Ind Pharm., 17(11), 1465-1502 1991.
113. Leblebicioglu, H., Usluer, G., Ulusoy, S., Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, s.293-311, 2005.
114. Topçu, AW., Söyletir, G., Doğanay, M., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s.252-259, s.1497-1516, 2002.
115. Seaton, JP., Carmichael, R., Materials and apparatus for in-situ bone repair. Uluslararası, WO/2008/039807, World Intellectual Property Organization, United States Patent and Trademark Office, 2008.

116. Arcos, D., Boccaccini, AR., Bohner, M., Diez-Perez, A., Epple, M., Gomez-Barrena, E., Herrera, A., Planell, JA., Rodriguez-Manas, L., Vallet-Regi, M., The relevance of biomaterials to the prevention and treatment of osteoporosis. *Acta Biomater.*, 10(5), 1793-1805, 2014.
117. Öztürk, AM., Sarıkaya, B., Ortopedik deneysel enfeksiyon modelleri. *TOTBİD Dergisi*, 10(4), 319-323, 2011.
118. Mader, JT., Animal models of osteomyelitis. *Am J Med.*, 78(6B), 213-17, 1985.
119. Norden, CW., Lessons learned from animal models of osteomyelitis. *Rev Infect Dis.*, 10(1), 103-10, 1988.
120. Hienz, SA., Sakamoto, H., Flock, JI., Mörner, AC., Reinholt, FP., Heimdahl, A., Nord, CE., Development and characterization of a new model of hematogenous osteomyelitis in the rat. *J Infect Dis.*, 171(5), 1230-6, 1995.
121. Rissing, JP., Buxton, TB., Weinstein, RS., Shockley, RK., Model of experimental chronic osteomyelitis in rats. *Infect Immun.*, 47(3), 581-6, 1985.
122. An, YH., Kang, QK., Arciola, CR., Animal models of osteomyelitis. *Int J Artif Organs.*, 29(4), 407-20, 2006.
123. Reizner, W., Hunter, JG., O'Malley, NT., Southgate, RD., Schwarz, EM., Kates, SL., A systematic review of animal models for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Eur Cell Mater.*, 27, 196-212, 2014.
124. Norden, CW., Experimental osteomyelitis. I. A description of the model. *J Infect Dis.*, 122(5), 410-18, 1970.
125. Rissing, JP., Animal models of osteomyelitis. Knowledge, hypothesis, and speculation. *Infect Dis Clin North Am.*, 4(3), 377-90, 1990.

126. Lambe, DW., Ferguson, KP., Mayberry-Carson, KJ., Tober-Meyer, B., Costerton, JW., Foreign-body-associated experimental osteomyelitis induced with *Bacteroides fragilis* and *Staphylococcus epidermidis* in rabbits. Clin Orthop Relat Res., 266, 285-94, 1991.
127. Darouiche, RO., Landon, GC., Patti, JM., Nguyen, LL., Fernau, RC., McDevitt, D., Greene, C., Foster, T., Klima, M., Role of *Staphylococcus aureus* surface adhesins in orthopaedic device infections: are results model-dependent? J Med Microbiol., 46(1), 75-9, 1997.
128. Karaçor, A., Deneysel osteomiyelit modelinde ses dalgası (ultrason) uygulamasının osteomiyelit tedavisi üzerine etkileri. Ortopedi ve Travmatoloji Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin 2008.
129. Spagnolo, N., Greco, F., Rossi, A., Ciolli, L., Teti, A., Posteraro, P., Chronic staphylococcal osteomyelitis: A new experimental rat model. Infect Immun., 61(12), 5225-30, 1993.
130. Kandemir, O., Oztuna, V., Colak, M., Akdag, A., Camdeviren, H., Comparison of the efficacy of tigecycline and teicoplanin in an experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis model. J Chemother., 20(1), 53–7, 2008.
131. Kalteis, T., Beckmann, J., Schröder, HJ., Handel, M., Grifka, J., Lehn, N., Lerch, K., Moxifloxacin superior to vancomycin for treatment of bone infections-a study in rats. Acta Orthop., 77(2), 315-319, 2006.
132. Monzón, M, García-Alvarez, F., Laclériga, A., Amorena, B., Evaluation of four experimental osteomyelitis infection models by using precolonized implants and bacterial suspensions. Acta Orthop Scand., 73(1), 11-19, 2002.
133. Oguz, E., Ekinci, S., Eroglu, M., Bilgic, S., Koca, K., Durusu, M., Kaldirim, U., Sadir, S., Yurttas, Y., Cakmak, G., Kilic, A., Purtuloglu, T.,

- Ozyurek, S., Cekli, Y., Ozkan, H. ve Sehirlioglu, A., Evaluation and comparison of the effects of hyperbaric oxygen and ozonized oxygen as adjuvant treatments in an experimental osteomyelitis model. *J Surg Res.*, 171(1), 61–68, 2011.
134. True Random Number Service, 09.02.2014.
<http://www.random.org/sequences/>
135. An, YH., Friedman, RJ., Animal models of orthopedic implant infection. *J Invest Surg.*, 11(2), 139-46, 1998.
136. Lucke, M., Schmidmaier, G., Sadoni, S., Wildemann, B., Schiller, R., Haas, NP., Raschke, M., Gentamicin coating of metallic implants reduces implant-related osteomyelitis in rats. *Bone*, 32(5), 521-31, 2003.
137. Mader, JT., Stevens, CM., Stevens, JH., Ruble, R., Lathrop, JT., Calhoun, JH., Treatment of experimental osteomyelitis with a fibrin sealant antibiotic implant. *Clin Orthop Relat Res.*, 403, 58–72, 2002.
138. Lucke, M., Schmidmaier, G., Sadoni, S., Wildemann, B., Schiller, R., Stemberger, A., Haas, NP., Raschke, M., A new model of implant-related osteomyelitis in rats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.*, 67(1), 593–602, 2003.
139. Aktekin, CN., Ozturk, AM., Tabak, AY., Altay, M., Korkusuz, F., A different perspective for radiological evaluation of experimental osteomyelitis. *Skeletal Radiol.*, 36 (10), 945–950, 2007.
140. Smeltzer, MS., Thomas, JR., Hickmon, SG., Skinner, RA., Nelson, CL., Griffith, D., Parr, TR., Evans, RP., Characterization of a rabbit model of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res.*, 15(3), 414–421, 1997.
141. Fukushima, N., Yokoyama, K., Sasahara, T., Dobashi, Y., Itoman, M., Establishment of rat model of acute staphylococcal osteomyelitis: relationship between inoculation dose and development of

osteomyelitis. Arch Orthop Trauma Surg., 125(3), 169-76, 2005.

142. Gaudin, A., Amador Del Valle, G., Hamel, A., Le Mabecque, V., Miegerville, AF., Potel, G., Caillon, J., Jacqueline, C., A new experimental model of acute osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbit. Lett Appl Microbiol., 52(3), 253-257, 2011.
143. Liu, SJ., Wen-Neng Ueng, S., Lin, SS., Chan, EC., *In vivo* release of vancomycin from biodegradable beads. J Biomed Mater Res., 63(6), 807-13, 2002.
144. Calhoun, JH., Mader, JT., Biodegradable antibiotic implants and methods of their use in treating and preventing infections. US 5268178 A, United States Patent and Trademark Office, 1993.
145. Grisoni, BF., Gitelis, S., Harrison, TL., Parr, JE., Shappley, BR., Implantable bioresorbable string of calcium sulfate beads. US 5756127 A, United States Patent and Trademark Office, 1998.
146. Wei, G., Kotoura, Y., Oka, M., Yamamuro, T., Wada, R., Hyon, SH., Ikada, Y., A bioabsorbable delivery system for antibiotic treatment of osteomyelitis. The use of lactic acid oligomer as a carrier. J Bone Joint Surg Br., 73-B(2), 246-52, 1991.
147. Cornell, CN., Tyndall, D., Waller, S., Lane, JM., Brause, BD., Treatment of experimental osteomyelitis with antibiotic-impregnated bone graft substitute. J Orthop Res., 11(5), 619-26, 1993.
148. Laurencin, CT., Gerhart, T., Witschger, P., Satcher, R., Domb, A., Rosenberg, AE., Hanff, P., Edsberg, L., Hayes, W., Langer, R., Bioerodible polyanhydrides for antibiotic drug delivery: *in vivo* osteomyelitis treatment in a rat model system. J Orthop Res., 11(2), 256-62, 1993.
149. Garvin, KL., Miyano, JA., Robinson, D., Giger, D., Novak, J., Radio, S.,

- Poly(lactide)/poly(glycolide) antibiotic implants in the treatment of osteomyelitis. A canine model. *J Bone Joint Surg Am.*, 76(10), 1500-506, 1994.
150. Anagnostakos, K., Wilmes, P., Schmitt, E., Kelm, J., Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers *in vivo*. *Acta Orthop.*, 80(2), 193-97, 2009.
 151. Frutos, G., Pastor, JY., Martinez, N., Virto, MR., Torrado, S., Influence of lactose addition to gentamicin-loaded acrylic bone cement on the kinetics of release of the antibiotic and the cement properties. *Acta Biomater.*, 6(3), 804-11, 2010.
 152. Neut, D., Kluin, OS., Thompson, J., van der Mei, HC., Busscher, HJ., Gentamicin release from commercially-available gentamicin-loaded PMMA bone cements in a prosthesis-related interfacial gap model and their antibacterial efficacy. *BMC Musculoskelet Disord.*, 11(1), 258, 2010.
 153. Taylor, MS., Daniels, AU., Andriano, KP., Heller, J., Six bioabsorbable polymers: *in vitro* acute toxicity of accumulated degradation products. *J Appl Biomater.*, 5(2), 151-157, 1994.
 154. Price, JS., Tencer, AF., Arm, DM., Bohach, GA., Controlled release of antibiotics from coated orthopedic implants. *J Biomed Mater Res.*, 30(3), 281-286, 1996.
 155. Schierholz, JM., Steinhauser, H., Rump, AFE., Berkels, R., Pulverer, G., Controlled release of antibiotics from biomedical polyurethanes: morphological and structural features. *Biomaterials*, 18(12), 839-844, 1997.
 156. Yamashita, Y., Uchida, A., Yamakawa, T., Shinto, Y., Araki, N., Kato, K., Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants impregnated with antibiotic. *Int Orthop (SICOT)*, 22(4),

247–251, 1998.

157. Neut, D., van de Belt, H., Stokroos, I., van Horn, JR., van der Mei, HC., Busscher, HJ., Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob Chemother.*, 47(6), 885–891, 2001.
158. Byrne, RS., Deasy, PB., Use of commercial porous ceramic particles for sustained drug delivery. *Int J Pharm.*, 246(1-2), 61-73, 2002.
159. Saito, T., Takeuchi, R., Hirakawa, K., Nagata, N., Yoshida, T., Koshino, T., Okuda, K., Takema, M., Hori, T., Slow-releasing potential of vancomycin-loaded porous hydroxyapatite blocks implanted into MRSA osteomyelitis. *J Biomed Mater Res.*, 63(3), 245–251, 2002.
160. Le Ray, AM., Gautier, H., Laty, MK., Daculsi, G., Merle, C., Jacqueline C., Hamel, A., Caillon, J., *In vitro* and *in vivo* bactericidal activities of vancomycin dispersed in porous biodegradable poly(ϵ -caprolactone) microparticles. *Antimicrob Agents Chemother.*, 49(7), 3025-27, 2005.
161. Sayin, B., Caliş, S., Atilla, B., Marangoz, S., Hincal, AA., Implantation of vancomycin microspheres in blend with human/rabbit bone grafts to infected bone defects. *J Microencapsul.*, 23(5), 553-66, 2006.
162. Drognitz, O., Thorn, D., Krüger, T., Gattermann, SG., Iven, H., Bruch, HP., Muhl, E., Release of vancomycin and teicoplanin from a plasticized and resorbable gelatin sponge: *in vitro* investigation of a new antibiotic delivery system with glycopeptides. *Infection*, 34(1), 29-34, 2006.
163. Radin, S., Chen, T., Ducheyne, P., The controlled release of drugs from emulsified, sol gel processed silica microspheres. *Biomaterials*, 30(5), 850–58, 2009.
164. Kluin, OS., van der Mei, HC., Busscher, HJ., Neut, D., A surface-eroding antibiotic delivery system based on poly-(trimethylene carbonate). *Biomaterials*, 30(27), 4738–42, 2009.

165. Tigani, D., Zolezzi, C., Trentani, F., Ragaini, A., Iafisco, M., Manara, S., Palazzo, B., Roveri, N., Controlled release of vancomycin from cross-linked gelatine. *J Mater Sci Mater Med.*, 19(3), 1325–34, 2008.
166. Lucke, M., Wildemann, B., Sadoni, S., Surke, C., Schiller, R., Stemberger, A., Raschke, M., Haas, NP., Schmidmaier, G., Systemic versus local application of gentamicin in prophylaxis of implant-related osteomyelitis in a rat model. *Bone*, 36(5), 770–78, 2005.
167. Joosten, U., Joist, A., Frebel, T., Brandt, B., Diederichs, S., von Eiff, C., Evaluation of an in situ setting injectable calcium phosphate as a new carrier material for gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis: studies *in vitro* and *in vivo*. *Biomaterials*, 25(18), 4287–95, 2004.
168. Schofield, SC., Berno, B., Langman, M., Hall, G., Filiaggi, MJ., Gelled calcium polyphosphate matrices delay antibiotic release. *J Dent Res.*, 85(7), 643–47, 2006.
169. Dion, A., Berno, B., Hall, G., Filiaggi, MJ., The effect of processing on the structural characteristics of vancomycin-loaded amorphous calcium phosphate matrices. *Biomaterials*, 26(21), 4486–94, 2005.
170. Joosten, U., Joist, A., Gosheger, G., Liljenqvist, U., Brandt, B., von Eiff, C., Effectiveness of hydroxyapatite-vancomycin bone cement in the treatment of *Staphylococcus aureus* induced chronic osteomyelitis. *Biomaterials*, 26(25), 5251–58, 2005.
171. Giavaresi, G., Borsari, V., Fini, M., Giardino, R., Sambri, V., Gaibani, P., Soffiatti, R., Preliminary investigations on a new gentamicin and vancomycin-coated PMMA nail for the treatment of bone and intramedullary infections: An experimental study in the rabbit. *J Orthop Res.*, 26(6), 785–92, 2008.
172. Hsieh, PH., Chang, YH., Chen, SH., Ueng, SWN., Shih, CH., High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from

Simplex™ cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. J Orthop Res., 24(8), 1615–21, 2006.

173. Gerhart, TN., Roux, RD., Horowitz, G., Miller, RL., Hanff, P., Hayes, WC., Antibiotic release from an experimental biodegradable bone cement. J Orthop Res., 6(4), 585-92, 1988.
174. El-Ghannam, A., Jahed, K., Govindaswami, M., Resorbable bioactive ceramic for treatment of bone infection. J Biomed Mater Res A., 94(1), 308-16, 2010.
175. Kundu, B., Nandi, SK., Dasgupta, S., Datta, S., Mukherjee, P., Roy, S., Singh, AK., Mandal, TK., Das, P., Bhattacharya, R., Basu, D., Macro-to-micro porous special bioactive glass and ceftriaxone-sulbactam composite drug delivery system for treatment of chronic osteomyelitis: an investigation through *in vitro* and *in vivo* animal trial. J Mater Sci Mater Med., 22(3), 705-20, 2011.
176. Neut, D., Kluin, OS., Crielaard, BJ., van der Mei, HC., Busscher, HJ., Grijpma, DW., A biodegradable antibiotic delivery system based on poly-(trimethylene carbonate) for the treatment of osteomyelitis. Acta Orthop., 80(5), 514-19, 2009.
177. Liu, WC., Wong, CT., Fong, MK., Cheung, WS., Kao, RYT., Luk, KDK., Lu, WW., Gentamicin-loaded strontium-containing hydroxyapatite bioactive bone cement--an efficient bioactive antibiotic drug delivery system. J Biomed Mater Res B Appl Biomater., 95(2), 397-406, 2010.