

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KEMİK ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE  
ANTİMİKROBİYAL ETKİLİ YAPAY KEMİK DOKU  
GREFTLERİNİN KULLANIMI

Dr. Bünyamin YÜCEL

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2022



T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KEMİK ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE  
ANTİMİKROBİYAL ETKİLİ YAPAY KEMİK DOKU  
GREFTLERİNİN KULLANIMI

Dr. Bünyamin YÜCEL

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZDANIŐMANI

Prof. Dr. Nusret KÖSE

ESKİŞEHİR

2022

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Bünyamin YÜCEL'e ait "Kemik enfeksiyonlarının tedavisinde antimikrobiyal etkili yapay kemik doku greftlerinin kullanımı" adlı çalışma jürimiz tarafından Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: - / - / 2022

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nusret KÖSE

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. M. Cüneyd GÜNAY

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Gökhan MARALCAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....

Tarih ve ..... Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince ve tüm asistanlığım boyunca bilimsel faaliyetler konusundakiengin bilgilerini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Nusret Köse'ye yoğun çalışma temposunda ve tez yazım sürecinde hayatımın en güzel hediyesiolan kızım Eliz ve eşim Çiğdem Yücel'e bana verdikleri enerji ile bu zorlu süreciatlatmamda yardımcı oldukları için ayrıca; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi TıpFakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimi sürem boyunca oluşturdukları hoşgörülü ortam yanında bana aktardıkları bilgi vedeneyimleri ile eğitimimde emeği geçen Prof. Dr. Erol Göktürk'e Prof. Dr.AkınTurgut'a, Prof. Dr. Abdurrahman Özçelik'e, Prof. Dr. Ulukan İnan'a, Doç. Dr. M. Cüneyd Günay'a, Dr. Öğrt. Üye Adnan Sevencan'a, Öğrt. Gör. Dr. MustafaKavak'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Yücel, B. Kemik enfeksiyonlarının tedavisinde antimikrobiyal etkili yapay kemik doku greftlerinin kullanımı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022.**

Osteomyelit tedavisinde uzun süreli antibiyotik kullanımı ve tekrarlanan cerrahi operasyonların sağlık sistemine getirdiği mali yük tüm insanlığı etkilemektedir. Günümüzde osteomyelit tedavisinde antibiyotikli çimento kullanımı yaygın olup antibiyotik direnci ikinci bir operasyon gerektirmektedir. Bunun çözümünde antibiyotik emdirilmiş biyoçözünür malzemeler son yıllarda geliştirilmiş olup ancak bunların da yük taşıyamamaları sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle antimikrobiyal etkinliği olan kemik yenilenmesine katkı sağlayacak yapay kemik doku greftlerine ihtiyaç mevcuttur. Osteomyelit tedavisinde debridman sonrası kemik dokuda ortaya çıkacak olan ölü boşlukları dolduracak, yük taşıyabilen antimikrobiyal etkinliği olan gümüş iyon katkılı yapay kemik doku greftleri geliştirilmiştir. Çalışmamızda, 12 gönüllü osteomyelit tanısı almış hastada aynı seansta debridman yapılmış ve gümüş iyon katkılı yapay kemik doku greftleri enfekte bölgeye uygulanmıştır. Çalışmamızda kronik kemik enfeksiyonu bulunan hastalarda kullanım sonrası herhangi bir yan etkiye sahip olup olmadığına yönelik hastalardan alınan kan örneklerinde böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde izlenmiş ve kan gümüş seviyeleriyle takip edilmiştir. Gönüllü olmayı tercih etmeyen ve yalnızca standart tedavisi uygulanan hasta grubu, kontrol grubu olarak kullanılmıştır. İyonik gümüş, toksisitesinin düşük oluşu, gümüşe karşı mikropların tolerans geliştirememesi ve güçlü antibakteriyel etkinliğe sahip olması gibi avantajlara sahiptir. Hastalarda kemikteki enfeksiyonun klinik belirtiler ve laboratuvar tetkikleri ile iyileştiğinin görülmesi ve kemik boşlukların radyolojik tetkiklerle iyileşmenin ortaya konması, toksik bulgulara rastlanmaması tedavinin başarısı olarak değerlendirilecektir. Bu çalışmada da gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli yapay kemik greft kullanımı irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum fosfat, osteomyelit, yapay kemik grefti, gümüş iyon

2019-2491 nolu bilimsel araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

## ABSTRACT

**Yücel, B. The use of antimicrobial effective artificial bone tissue grafts in the treatment of bone infections. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Orthopedics and Traumatology Specialization Thesis in Medicine, Eskişehir, 2022.** Long-term use of antibiotics in the treatment of osteomyelitis and the financial burden of repeated surgical operations on the health system affects all humanity. Today, the use of antibiotic cement in the treatment of osteomyelitis is common, and antibiotic resistance requires a second operation. In the solution of this, antibiotic-impregnated biodegradable materials have been developed in recent years, but their inability to carry loads is a problem. Therefore, there is a need for artificial bone tissue grafts with antimicrobial activity that will contribute to bone regeneration. In the treatment of osteomyelitis, silver ion doped artificial bone tissue grafts with antimicrobial activity, capable of carrying loads, filling the dead spaces that will appear in the bone tissue after debridement have been developed. In our study, debridement was performed in the same session in 12 volunteer patients diagnosed with osteomyelitis and silver ion-doped artificial bone tissue grafts were applied to the infected area. In our study, in patients with chronic bone infection, kidney and liver function tests were monitored in blood samples taken from the patients to determine whether they had any side effects after use, and blood silver levels were monitored. The patient group, who did not choose to volunteer and was given only standard treatment, was used as the control group. Ionic silver has advantages such as low toxicity, inability of microbes to develop tolerance to silver, and strong antibacterial activity. It will be considered as the success of the treatment that the infection in the bone is healed by clinical signs and laboratory tests, the improvement of the bone cavities by radiological examinations, and the absence of toxic findings. In this study, the use of silver ion doped calcium phosphate based artificial bone graft was examined.

Key Words: Calcium phosphate, osteomyelitis, artificial bone graft, silver ion

It was supported as a scientific research project numbered 2019-2491.

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Osteomyelit Tanımı	5
2.2. Osteomyelit Sınıflaması	5
2.2.1. Hastalığın Süresine Göre Sınıflama	6
2.2.2. Hastalığın Oluş Mekanizmasına Göre Sınıflandırma	7
2.2.3. Konağın Cevabına Göre Sınıflandırma	8
2.2.4. Waldvogel Sınıflandırması	8
2.3. Osteomyelit Patogenezi	9
2.4. Konağa Ait Risk Faktörleri	9
2.5. Osteomyelit Etkenleri	10
2.6. Kronik Osteomyelit Patogenezi	13
2.7. Osteomyelit Tedavisinde Nanoteknoloji Kullanımı	17
2.7.1. Osteomyelit Tedavisinde İmplant Yüzey Modifikasyonları	18
2.7.2. Antibiyotik Emdirilmesi	19
2.7.3. Kalsiyum Fosfat Seramiklerin Kullanımı	19
2.8. Gümüş ve Gümüş İçeren Kaplamalar	20
2.8.1. Gümüşün Antimikrobiyal Etki Mekanizması	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri	25
3.2. Çalışma dışlama kriterleri	25

3.3. Araştırmanın sonlanım noktası	27
3.4. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi	27
4. BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	74



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

Ag	Gümüş
Cfu	Colony-formingunit
DNA	Deoksirübo Nükleik Asit
EKG	Elektrokardiyogram
HAP	Hidroksiapatit
MBC	Minimal Bakterisidal Etki Konsantrasyonu
MIC	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
Mg	Miligram
ml	Mililitre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA	Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus
MSSA	Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus
NAGA	N-asetilglukozamin
NO	Nitrikoksit
PIA	Polisakkaritinterselüleradhezin
PMMA	Polimetilmetakrilat
ROS	Serbest/Reaktif Oksijen Radikalleri
S.Aureus	Staphylococcus Aureus
S. Epidermidis	Staphylococcus Epidermis
TiO <sub>2</sub>	Titanyum dioksit

**ŞEKİLLER**

Sayfa

- 2.1. Cierny-Mader evreleme sistemine göre anatomik sınıflama 7
- 2.2. Biyofilm oluşma aşamaları 13



## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Kronik Osteomyelitte Cierny Mader Evreleme Sistemi	7
2.2. Sık Görülen Osteomyelit Etkeni Mikroorganizmalar ve İlişkili Klinik Durum	11
2.3. S.Aureus osteomyelitinde antibiyoterapi seçenekleri	15
2.4. Diğer bakterilerle ortaya çıkan osteomyelitt eantibiyoterapi seçenekleri	15
3.1. Hastalara ait cinsiyet ve sigara kullanımlarına ait veriler	28
3.2. Hastaların klinik takiplerine ait veriler	28
3.3. Hastaların laboratuvar takiplerine ait veriler	29
3.4. Hastaların radyolojik takiplerine ait veriler	29
4.1. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri	31
4.2. 1 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları	32
4.3. 2. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri	33
4.4. 2 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları	35
4.5. 3. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri	36
4.6. 4. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri	38
4.7. 4 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları	39
4.8. 5. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takibi	41
4.9. 5 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları	43
4.10. 6. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri	44
4.11. 6 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları	46
4.12. 7. Hastanın bir yıllık laboratuvar takipleri	47
4.13. 7 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları	49
4.14. 8. Hastanın 12 aylık laboratuvar takipleri	50
4.15. 9. Hastanın 12 aylık laboratuvar takipleri	52
4.16. 9 nolu Hastaya ait kültür üreme ve antibiyogram sonuçları	54
4.17. 10. Hastanın 12 aylık laboratuvar takibi	55
4.18. 10 nolu Hastaya ait kültür üreme ve antibiyogram sonuçları	57
4.19. 11. Hastanın 12 aylık laboratuvar takipleri	58
4.20. 11 nolu Hastaya ait kültür üreme ve antibiyogram sonuçları	60
4.21. 12. Hastanın 12 Aylık Laboratuvar ve Klinik Takibi	62
4.22. 12 nolu Hastaya ait kültür üreme ve antibiyogram sonuçları	64

**RESİMLER**

	Sayfa
4.1.1 1 no 'lu hastaya ait görüntüler	31
4.2. 2 no 'lu hastaya ait görüntüler	34
4.3. 3 nolu hastaya ait görüntüler	37
4.4. 4 nolu hastaya ait görüntüler	39
4.5. 5 nolu hastaya ait görüntüler	42
4.6. 6 nolu hastaya ait görüntüler	45
4.7. 7 nolu hastaya ait görüntüler	48
4.8. 8 nolu hastaya ait görüntüler	51
4.9. 9 nolu hastaya ait görüntüler	53
4.10. 10 nolu hastaya ait görüntüler	56
4.11. 11 nolu Hastaya ait görüntüler	59
4.12. 12 nolu Hastaya ait görüntüler	61

## 1. GİRİŞ

Osteomyelit, patojenik mikroorganizmaların kemik dokusunu enfekte etmesiyle gelişen akut veya kronik olarak sınıflandırılan inflamatuvar bir kemik hastalığıdır (1). Akut osteomyelit zamanında ve uygun antibiyoterapi ile tedavi edilebilir iken kronik osteomyelit kemik yıkımı ve sekestrum formasyonu ile karşımıza çıkan ilerleyici bir inflamatuvar hastalıktır (1). Kronik osteomyelitinsidansı günümüzde obezite, diyabet, maligniteler, immün yetmezlikler, travma ortopedik ameliyatlara gibi durumların daha sık görülmesiyle artmaktadır. Yıllık insidans artan yaş ile erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir. 2000-2009 arasında yıllık her 100.000 kişide 24,4 olarak hesaplanmıştır (2). Günümüz pratiğinde kronik osteomyelit, ortopedi cerrahlarının karşılaştığı en zorlu sorunlardan biri olmaya devam etmekte ve uzun dönemde morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. (3, 4). Son yıllarda yüksek enerjili yaralanmaların (motosiklet kazaları, araç içi-dışı trafik kazaları, iş kazaları) artış göstermesi ve yüksek enerjili yaralanmaların sonucu olarak doku yıkımlarının daha fazla olması nedeniyle kronik bir hastalık olarak karşımıza çıkan bir hastalıktır (5, 6).

Kemik enfeksiyonlarında öncelikli tedavi prensibi, intravenöz veya intramüsküler antibiyotik uygulaması ve bunun yanında da ölü kemik dokularının cerrahi olarak uzaklaştırılmasıdır. Kemik enfeksiyonlarının eradikasyonu için yeterli doz ve sürede antibiyotik kullanımı gerekmekte olup sistemik toksisiteye neden olmaktadır. Her ne kadar debridman cerrahileri ve uygun doz ve süre antibiyotik kullanımı yapılsa da nüks oranı yüksektir (5). Uzun süreli antibiyotik kullanımı ve osteomyelit için görünüşte 'başarılı' bir tedavi ile bile, yaklaşık %30 gibi önemli bir nüks oranı vardır, P. aeruginosa 'yı içeren vakalarda nüks oranı %50 ye kadar yükselmektedir (7). Hastanın yaşı ve ek hastalıkları, etken olan mikroorganizma, etkilenen kemik bölgesi, seçilen tedavi yöntemi ve süresi hastalık nüksünde risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (8).

Bazı çalışmalar lokal bakteri yükünü azaltmak için yara irrigasyonu ve debridman yapılarak başarı sağlandığını bildirirse de enfeksiyon eradikasyonu ve debridman sonrası oluşan kemik defekti rekonstrüksiyonu kronik osteomyelit tedavisinde ana zorluk olmaya devam etmektedir (9).

Enfekte bölgedeki biyofilm içinde rezidüel mikroorganizmayı yok etmek için lokal olarak yüksek konsantrasyonda antibiyotik gereklidir. Böylece enfeksiyon nüksü de azaltılmış olur. Yara irrigasyonu ve aspirasyonu bölgeye gerekli olan antibiyotik konsantrasyonunu azaltacağından dolayı daha kötü sonuçlara yol açabilmektedir (9, 10).

Osteomyelit hastalığında başarılı tedavi için geniş rezeksiyon ve yerli debridmanın yanında enfekte bölgeye etkin süre ve yüksek konsantrasyonda antibiyotik salınımı için biyobozunur ve biyobozunmaz taşıyıcı sistemler gereklidir. Bu sayede sistemik toksisite oluşturmadan antimikrobiallerin lokal olarak yüksek konsantrasyonlarda olabilmesi amaçlanmıştır (11).

Biyobozunmaz antibiyotik taşıyıcılar temel olarak mikroorganizmaların tutunmayı tercih ettikleri malzeme yüzeyinde etkili olabilmektedir. Antibiyotikli polimetilmetakrilat (kemik çimentosu, PMMA) boncuklar biyobozunmaz taşıyıcıların ilk akla gelenidir ve halen kemik enfeksiyonu ile mücadelede kullanılmaktadır. Osteomyelit tedavisinde bu malzemeler kullanılsa da etkinlikleri %50 - %60 ın üzerine çıkamamaktadır. Ayrıca PMMA antibiyotik taşıyıcı olarak geliştirilmesi egzotermik yani ısıveren reaksiyon olup ortaya çıkacak ısıdan dolayı antibiyotik seçimi oldukça kısıtlanmaktadır (12). Bunun yanında antimikrobiyal taşıyıcı olarak kullanılan PMMA insan vücudunda başka bir maddeye dönüştürülemez ve parçalanmaz olup antibiyotiğin enfekte bölgede etkinlik süresi (genellikle 4 hafta) tamamlandığında PMMA nın çıkarımı için hasta yeniden operasyona alınması gerekmektedir (13). Biyobozunmaz antibiyotik taşıyıcı madde çıkarıldıktan sonra kemikte ölü boşluk oluşur ve allogreft, otogreft ile yeri doldurulmaya çalışılır. Burada karşımıza tekrarlayan cerrahi sonrası sağlık sistemine getirilen yük ve etkinlik olarak düşük olması araştırmacıları Son dönemlerde kemik enfeksiyonlarının lokal tedavisinde başarılı olabilmek için biyobozunur taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine yöneltmiştir.

Biyobozunur antibiyotik taşıyıcılar polimerler (polilaktik asit ve poligliserik asit), beta-trikalsiyum fosfat, kalsiyum ksilapatit, kalsiyum sülfat, kalsiyum alginat, kollajen, çitosan gibi maddelerdir (14). Enfeksiyon alanında yüksek konsantrasyonlarda lokal antibiyotik salınımı elde etmek için taşıyıcı olarak

biyobozunur malzemeler kullanıldığında; implantın cerrahi olarak çıkarılması zorunluluğu ortadan kalkacaktır. Ayrıca kemik enfeksiyonları cerrahisinde debride edilerek uzaklaştırılan ölü ve enfekte kemik dokuların oluşturduğu boşluğu; biyobozunur taşıyıcı madde doldurmakta ve kemik iyileşmesinde osteokondüktif olarak fayda sağlamaktadır.

Porlu yapıdaki seramikler kemik enfeksiyonlarında taşıyıcı olarak kullanıldıklarında kemik doku ile biyo uyumluluğu yüksek olup birbiri ile bağlantılı olan porlar sayesinde antibiyotiklerin geçebileceği gösterilmiştir (5,6).

Biyobozunur antibiyotik taşıyıcı sistemler için başarılı klinik çalışmalar olsa da yüksek oranda bias bildiren çalışmalar da mevcut olup hala geliştirilmeye ihtiyacı vardır (15, 16). Kemik enfeksiyonları ile mücadelede en büyük engel enfeksiyon bölgesinde bakterileri yok edebilecek yüksek konsantrasyonda antibiyotiğin ortama salınmaması ve direnç gelişimidir (17). Gelişen antibiyotik direnci ve sesil formdaki bakteriler ile mücadelede osteomyelit tedavisinde materyal bazlı antimikrobiyal ile tedavi yöntemleri göz önüne alınmaya başlanmıştır. Gümüş metali bu tedaviler arasında iyi bir seçenektir. İyonik gümüş formu, hücrel uyumluluk, planktonik ve sesil bakterilere karşı etkinlik, MSSA ve MRSA ye karşı gösterdiği bakterisidal etki ile önem kazanmıştır. Gümüşün bakterisidal etkinliği, yaygın kullanılan antibiyotiklerin aksine birden fazla mekanizma ile hedefine ulaştığı gösterilmiştir (18).

Daha önce kliniğimiz tarafından gümüş iyon katkılı nano boyutlu kalsiyum fosfat bazlı seramik tozunun geliştirildi (19-21). Gümüş kaplama, enfeksiyonu önlediği, kemik doku rejenerasyonunda rol oynayan anjiyogenezi bozmadığı ve kullanılan gümüş konsantrasyonu sitotoksik olmadığı gösterildi (22). İmplant ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde bu malzemenin başarılı olduğu gösterildi (20, 23). Gümüş iyon katkılı biyolojik olarak parçalanabilen kalsiyum fosfat bazlı kemik doku greftleri kronik osteomyelit tedavisinde enfeksiyonu azaltırken, debridman sonrası oluşan kemik defektlerinin doldurulmasında kemik doku iskeleti oluşturduğu hayvan deneyi çalışmasında gösterildi. Yapılan hayvan çalışmasıyla bu yapay greftin etkinliği ve güvenliği mikrobiyolojik, radyolojik, toksik ve histopatolojik olarak ortaya konmuştur (24). Yapılan çalışmalarda kullanılan gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat bazlı kemik doku greftlerinin alıcı kemiğe inkorporasyonu sırasında ortamda salınacak

olan nano gümüş iyonları geride kalmış mikroorganizmaların eradikasyonunu sağladığı düşünülmektedir (24). Geliştirilen yapay kemik doku greftlerinde gümüş iyonu hidroksiapatit heksagonal yapısı (şekil) içinde tutulmuş olup; şekilde gösterildiği gibi hidroksiapatit kemik ile etkileşime geçip çözündükçe gümüşün aktif formu açığa çıkmaktadır. Böylece allogreftin biyoentegrasyonu oldukça Agnin enfeksiyona karşı aktif formu olan Ag<sup>+</sup> iyonu yapay kemik ile alıcı kemik ile temas ettiği bölgeye lokalize salınarak, kaplamanın etkinliği artırılmakta ve Agnin sisteme geçişi azaltılmaktadır (23, 24). Kemik ile ilişkili enfeksiyonlarda etkinliği gösterilmiş olan gümüş; toksisitesinin az olması, mikroorganizmaların tolerans geliştirmemesi ve güçlü antimikrobiyal etkinliğe sahip olması gibi avantajlara sahiptir (18).

Daha önce yapılan laboratuvar ve klinik çalışmalar sonucu nanoteknoloji kullanılarak geliştirilen gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli yapay kemik doku greftlerinin hayvan deneylerinde başarılı olması üzerine bu antimikrobiyal yapay kemiğin optimizasyon ve etkinlik özelliklerinin hastalarda gösterilmesi amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Osteomyelit Tanımı

Osteomyelit, bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar oluşturması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır (25). Kemiğin sadece bir bölümü tutulabildiği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir.

20. yüzyılın ortalarına kadar osteomyelitli hastaların yaklaşık 1/5'i hayatını kaybetmekteyken, günümüzdeki medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri, sterilite anlayışı, hasta bakımında özen ile artık osteomyelit nedeniyle oluşan ölüm olguları görülmeyip, bu hastalığa bağlı oluşan sekel oranı %5 düzeyine indirgenmiştir (26). Osteomyelitin tedavisi; uygun antimikrobiyal tedavi seçimi için enfeksiyon hastalıkları uzmanının, yumuşak doku kaybı olan vakalarda doku örtümünün sağlanması için plastik cerrahın müdahil olduğu multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (27) .

Osteomyelit hastaları çeşitli modaliteli ve uzun süreli antibiyotik tedavileri almış olmalarına rağmen çoğu kez enfeksiyonu engellenemeyen olgulardır. Tekrarlayan operasyonlar çoğu hastada gereklidir. Osteomyelitin bu kronik seyirli hali gerek fiziksel ve gerekse psikiyatrik olarak hastaların hayat kalitesini kısıtlayan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

### 2.2. Osteomyelit Sınıflaması

Osteomyelit sınıflaması, enfeksiyon oluş şekli, enfeksiyona konağın cevap tipi ve hastalığın süresi gibi birkaç kriter üzerinde şekillenir.

Semptomların süresine bağlı olarak akut, subakut, kronik olarak; enfeksiyon mekanizmasına göre eksojenosteomyelit (açık kırıklar, iatrojenik, enfekte lokal dokudan bulaş ile) veya hematojenosteomyelit (bakteriemi sonucu ile ortaya çıkan) olarak; konak faktörler esas alınarak piyojenik veya nonpiyojenik olarak sınıflanabilir.

### **2.2.1. Hastalığın Süresine Göre Sınıflama**

- Akut osteomyelit
- Subakutosteomyelit
- Kronik osteomyelit
  - c1. Aktif kronik osteomyelit
  - c2. İnaktif kronik osteomyelit

#### **Akut Osteomyelit**

Çoğunlukla pediatrik çağda gözlenen ve genelde akut inflamasyon bulgularının ve periostitin mevcut olup, radyolojik olarak radyolüsen görünümün ortaya çıktığı ilk 6 haftayı tanımlamada kullanılır (28).

#### **Subakut Osteomyelit**

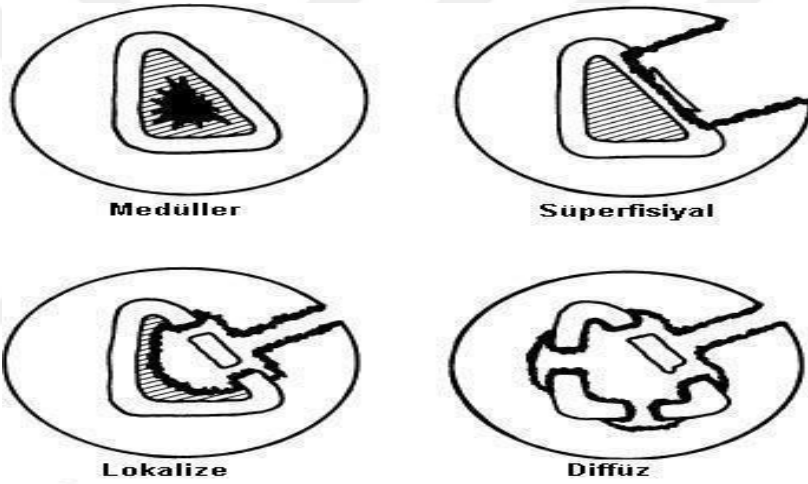
Mikroorganizmanın virülansı düşük olup mikroorganizma virülansı ve vücut direnci arasında bir denge varlığı halinde; inflamasyon yerleşme ve semptom vermesi yönünden sınırlı olarak meydana gelir. Teşhis tipik olarak 2 haftadan daha uzun süreli gecikmeyle konmaktadır (2,9). Subakutosteomyelit için Gledhill sınıflaması ve Roberts ve arkadaşlarının ortaya koymuş olduğu modifiyeli sınıflama kullanılmaktadır (6, 27, 29).

#### **Kronik Osteomyelit**

Kronik osteomyelit kemik dokusunda mikroorganizma invazyonu ile nekroza neden olan ve debridman gerektiren enfeksiyon olarak tanımlanır. Kemik içerisinde bir veya daha fazla odak halinde pürülan materyal, sekestrum veya granülasyon dokusunu bulundurabilen, aralıklı akut alevlenmelerin görülebildiği bir formdur. Günümüzde en yaygın olarak Cierny Mader sınıflaması kullanılmaktadır. Sınıflama, fizyolojik ve anatomik kriterlere dayanarak enfeksiyonun evresini tayin eder (9).

Tablo 2.1. Kronik Osteomyelitte Cierny Mader Evreleme Sistemi

<b>Anatomik Tip</b>		
1	Medüller	Endosteal hastalık
2	Süperfişiyal	Örtüm defekti nedeniyle kortikal yüzey enfektedir
3	Lokalize	İnstabilite yaratmadan çıkarılabilen sekestrum
4	Diffüz	Diğer tiplerin kombinasyonu ve debridman öncesi ya da sonrası mekanik instabilite
<b>Fizyolojik Sınıflama</b>		
Konak A	Normal	Lokal damarlanması iyi olan sağlam immuniteli konak
Konak B	Bozulmuş	İmmüniteyi veya yara iyileşmesini bozan lokal ya da sistemik faktörlerin varlığı
Konak C	Engelleyici	Minimal sakatlık, engelleyici morbidite ve/veya kür için kötü prognoz



Şekil 2.1. Cierny-Mader evreleme sistemine göre anatomik sınıflama

Fizyolojik ve anatomik evreleme birlikte kullanılarak sınıflama yapmak mümkündür. Bu da antibiyoterapi ve cerrahi tedavinin derecesini ve şeklini belirlemede önemli bir yol gösterici olarak rol almaktadır.

### 2.2.2. Hastalığın Oluş Mekanizmasına Göre Sınıflandırma

- Eksojen Osteomyelit
- Travmatik eksojen osteomyelit
- İyatrojenik (cerrahi sonrası) eksojen osteomyelit
- Kontaminasyonla oluşan eksojen osteomyelit
- Hematojen Osteomyelit

Birincisi; travma veya cerrahi girişim esnasında ya da kontaminasyon yolu ile dışarıdan bulaşma ile ortaya çıkar.

İkincisi; vasküler sistem ile organizmanın başka bir yerinden taşınan etkenlerin kemikte yerleşmesi tarzında hematogen bulaşma şeklindedir. Hematogen form bakteriyemi sonucu ortaya çıkar.

### **2.2.3. Konağın Cevabına Göre Sınıflandırma**

#### **Piyojenik Osteomyelit**

- Gram-pozitif etkenlerle oluşan piyojenikosteomyelit,
- Gram-negatif etkenlerle oluşan piyojenik osteomyelit,
- Anaerobik etkenlerle oluşan piyojenik osteomyelit

#### **Piyojenik olmayan (granüloamatöz) Osteomyelit**

- Aside dirençli bakterilerle oluşan osteomyelit
- Spiroketlerle oluşan osteomyelit

#### **Mantarlarla oluşan osteomyelit**

Enfeksiyon etkeninin cinsine göre organizmada genellikle bu iki cevaptan biri meydana gelir. En sık rastlanan şekli; genellikle Staphylococcus'ların neden olduğu fulminanpiyojenik enfeksiyon şeklindedir. Daha az oranda piyojenik olmayan etkenlerle, klasik olarak aside dirençli bakterilerle oluşan, yavaş gidişli granüloamatöz enfeksiyon görülür (9,10).

### **2.2.4. Waldvogel Sınıflandırması**

Waldvogel sınıflandırmasında hastalığın oluş şekli, süresi ve etkenin hangi yoldan bulaştığı önem kazanmaktadır. Hastalık 4 gruba ayrılarak incelenir.

- Hematogen Osteomyelit (sekonder veya dolaylı yoldan meydana gelen osteomyelit)
- Primer Osteomyelit (direkt yoldan meydana gelen osteomyelit)
- Vasküler hastalıklarla beraber olan osteomyelit

- Kronik Osteomyelit

Fakat bu sınıflama cerrahi tedavi ve antibiyoterapi için rehber olmamaktadır (11).

### 2.3. Osteomyelit Patogenezi

Kemik dokusunun harabiyetinden üç mekanizma sorumlu tutulur (30).

1. Bakterinin salgıladığı endotoksinlerin yaptığı hasar (bakteriyel lipo polisakkarit)
2. Bakterinin osteoklastik aktiviteyi tetiklemesi
3. Kemik matriks sentezinin engellenmesi

Günümüzde mikroorganizmanın tetiklediği inflamatuvar yanıtın kemik hasarındaki rolü açıkça ortaya konmuştur. Bu mekanizmalarda interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11), nitrik oksit (NO) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler rol oynamaktadır (31, 32). Invitro deneylerde kemik yıkımının COX- siklooksijenaz enzimi blokajı ve anti IL-1 serumu ile önüne geçilebilmesi bunu destekler niteliktedir (33).

İnflamasyonun bir diğer kolu olan lökotrienlerin de osteoklastik aktiviteyi arttırdığı kanıtlanmıştır (34)Tüm bu nedenlerden dolayı tedavide antibiyotik ile anti-inflamatuvar ajanların kullanılması tedavinin başarısını arttıracaktır. Başta *Staphylococcus Aureus* (S.Aureus) olmak üzere herhangi bir mikroorganizma inflamasyonun fitilini ateşleyip bu karmaşık inflamasyon olaylarının gelişmesine neden olabilir. Sonuç olarak osteoklast aktivasyonu ve osteoblastların mitozunun inhibasyonu ile kemik yıkımı gerçekleşebilir (12,13). Artan doku basıncı nekroza neden olup, apse ve ölü kemikler (seksr) antibiyotiklerin etkilerini güçleştirebilir (35, 36).

### 2.4. Konağa Ait Risk Faktörleri

Konjenital ve sonradan kazanılmış olarak incelenebilir. Konjenital sebepler içerisinde; orak hücreli anemi, kronik granülomatöz hastalıklar, hiper gama globulinemi, lökositadezyon defektleri, hemofililer, kompleman defektleri gibi

immün sistemi zayıflatan hastalıklardan bahsedilebilir. Sonradan kazanılmış sebepler içerisinde radyoterapi maruziyeti, *Human Immundeficiency Virüs* (HIV) enfeksiyonları, sigara, diyabetismellitus, malignite, organ nakli ve diyaliz hastalar, üremi, malnutrisyon kendilerine yer bulur.

## 2.5. Osteomyelit Etkenleri

Hastane enfeksiyonlarında osteomyelit etkeni olarak sıklıkla koagülaz(-) stafilokoklar karşımıza çıkmaktadır (2,8,10). *S.Aureus*, özellikle akut hematojenosteomyelitte en çok izole edilen mikroorganizmadır. *Staphylococcus Epidermidis* (*S.Epidermidis*) ise implant yerleştirilen cerrahi girişimlerden sonra tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olabilir (8). Protez sonrası enfeksiyonlarda propionibakteriler rol oynayabilir.

Streptokoklar, özellikle çocuklarda ayakta oluşan delici yaralanmalar sonrasında *Psuedomonas* etkeni düşünülmelidir. Anaerobik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar giderek artmaktadır ve mutlaka bu etkenler de akılda tutulmalıdır.

Osteomyelit gelişiminde rol oynayan etkenlerden, insanın normal mukoza ve cilt florası sıklıkla göz ardı edilir (1). Normal florada, çevredeki vaskülarite, pH, oksijen seviyesi, sıcaklık gibi parametreler kılavuzluğunda, insanın yaşamı boyunca genellikle durağan olan bu mikroorganizmalar zaman zaman zararlı mikroorganizmalar ile yarışarak immüniteyi desteklerken, bazen de bu mikroorganizmalarla hastalığı ortaya çıkaran etken olarak karşılaşılır. Ortopedik enfeksiyonlarda en çok cilt florası konu edilip, perine, parmak araları, koltuk altı gibi muhafazalı alanlar, gövde ve kol gibi açıktaki alanlara nispeten daha çok mikroorganizma bulundurur. Isı, cilt üzerindeki yağ tabakası, ter çoğaldıkça gram negatif bakteri görülme ihtimali de yükselir (1).

Protez operasyonlarından sonra yara yeri enfeksiyonlarında *S.Aureus* (çoğu kez perine ve burun kavitesinde bulunup floranın ortalama olarak %10-40'ını kapsar) ve *S.Epidermidis* (normal aerobik cilt florasında dominant mikroorganizma) en sık etkenler olup, postoperatif dönemde yara yeri enfeksiyonu görülme olasılığı ortalama

%2'dir (8). Dermatolojik rahatsızlığı olanlarda cilt bariyer görevini yitireceğinden S.Aureus'un kolonize olma durumu %80'lere kadar çıkabilmektedir.

Ayrıca normal cilt florasında gram negatif basiller, propioni bakteriler, streptokoklar da kendilerine yer bulmaktadır. Deri eklerinden olan tırnağın çevresi, perifungal bölgenin florasında ek olarak *Mucor*, *Aspergillus*, *Penicillium* tipi mantarlarla da karşılaşılır. Oral kavite deviridans streptokoklar ve beta-hemolitik streptokok suşları ağırlıklı olarak kendilerine yer bulur. Dental girişimlerin ertesinde bu floranın ortalama %25'i geçici olarak kana karışmakta olup, bu tür girişimler, özellikle protezi olan hastalarda proflaktik antibiyotik uygulamasını icap ettirir (11,12). Preoperatif uygun bir dezenfektanla yapılacak cilt temizliği ile sebace bezler ve kıl foliküllerindeki mikroorganizmalar tamamen eradike edilemese dahi miktarları önemli ölçüde düşürülebilir.

Tablo 2.2. Sık Görülen Osteomyelit Etkeni Mikroorganizmalar ve İlişkili Klinik Durum

MİKROORGANİZMALAR	İLİŞKİLİ KLİNİK DURUM
S.Aureus	Tüm osteomyelitlerin en sık nedeni
Koagülaz (-) stafilokoklar	Ortopedik fiksasyon aletleri varsa
Streptokoklar	Diabetes Mellitus, ısırık yaraları (yenidoğan GBS)
Enterobacteriaceae	Nozokomial enfeksiyon veya kontamine açık kırıklar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IV ilaç kullanıcıları, yenidoğanlar
Anaerob bakteriler	Diabetik ayak yaraları ile ilişkili osteomyelitler, insan ve hayvan ısırıkları
<i>Salmonella</i> spp, <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Orak hücreli anemi

Bağışıklık sistemi sağlam olan bireylerde enfeksiyon oluşması için gereken bakteri sayısı, lokal ya da sistemik problemleri olan hastalara göre çok daha fazladır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda deney grubunun en az %50'sinde hastalık oluşturabilecek bakteri miktarları belirlenebilir. Genelde bu miktar  $10^{6-8}$  cfu/ml olarak hesaplanmıştır. Çalışmalar bu değer için çok daha düşük düzeylerde olduğunu tahmin etmektedir (7). Osteomyelitinin en sık rastlanan etkeni olan S.Aureus; osteoblastlara yerleşip hücre içinde small-colonyvariants olarak adlandırılan bir süreçle metabolizmasını değiştirerek ortama uyum sağlar (37, 38). S.Aureus kemiğin

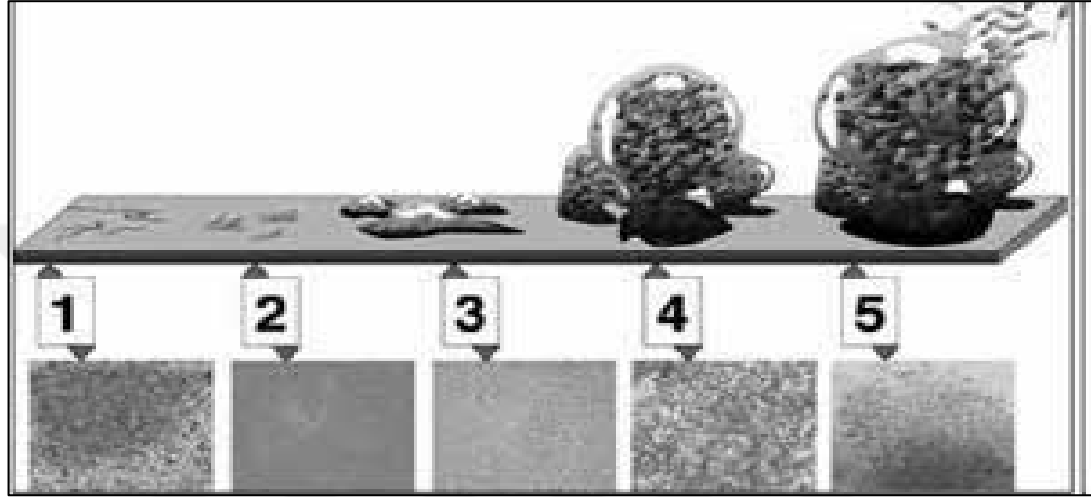
yapısında yer alan kollajen olmayan osteonektin, osteokalsin, proteoglikan ve sialoprotein gibi protein yapıtaşlarını hedef alır. Protein-A salgısı ile kompleman sistemini inhibe eder ve nötrofillerilize uğratan lökosidin adlı maddeyi üretir (1). Kollajen bağlayan protein ve fibronektin bağlayan protein yapıları, S.Aureus ve S. Epidermidis 'in patojenitesini etkiler (39, 40).

Ortopedik cerrahilerden sonra ortaya çıkan enfeksiyonlarda önemli virülans faktörlerinden biri organizmanın biyomateryallere ve organik dokulara adezyon ve biyofilm oluşturma kapasitesi olup, biyofilm, bakterilerin birbirlerine ve materyallere bağlanarak oluşturduğu polisakkarit yapılı, jele benzeyen bir tabakadır (20).

Biyofilm yapısı, konağın immün sistem elemanlarının ve tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklerin organizmalara ulaşmasını engelleyen bir tampon görevi görür (41, 42). Vücuttaki biyofilmlerin çoğu cerrahi sırasında yapılan işlemler sayesinde cilt florasının derin dokulara ve implant üzerine kolayca erişebilmesi sebebiyle stafilokok grubu mikroorganizmalarca üretilir (20). Vücut içinde bulunan yabancı cisimler tanınıp slime faktörü denilen yapıyı oluşturmak üzere laminin, fibronektin, vitronektin, kollajenve fibrinojen içeren bir protein tabakası tarafından çevrilip mikroorganizma hem implanta hem de organik dokulara tutunma becerisi gösterebilir (30, 40, 43-45). Ayrıca stafilokokkal mikroorganizmaların çeperinde “Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules” (MSCRAMM) denen yapı, slime faktörü ile sıkı bir adhezyon yapıp glikokaliks tabaka (biyofilm) oluşur (1). Bu bağlantıda gram pozitif bakterilerin membran yapısında yer alan teikoik asit molekülü büyük yer alır (46, 47). Biyofilm tabakasının ana maddesi temel olarak karbonhidrat grubu üyesi bir madde olan NAGA'dır (N-asetilglukozamin) ve iki farklı polisakkarit yapısı içerir. Polisakkaritinter selüler adhezin (PIA) de denilen tip 2 polisakkarit yapısı interselüleragregasyonu düzenleyip, hidrofilik yüzeylere fizikokimyasal bağlarla tutunma özelliğine sahip olan mikrobiyal komponent olma vasfını taşır (48). Vücuttaki implanta tutunma iki aşamada olur. Birinci aşamada hidrofobik güçler, Van der Waals güçleri gibi fizikokimyasal çekimler ile mikrobun yüzeye adezyonu (yapışma fazı), ikinci aşamada özel protein yapılarla slime faktörü oluşması ve bakterilerin birikmeye devam etmesi (birikme fazı) oluşur (49-51). Her adımda pek çok moleküler yapı rol alırken, “biofilmassociated

protein” her iki süreçteki ana yapıdır. Sonuçta implant yüzeyi çok tabakalı hücre yağınları içeren biyofilm tabakası ile örtülür (52-55).

Biyofilm tabakası düzeni incelendiğinde, arasından kanalların geçtiği mercan kayalıklara benzeyen yapı ve mantar şekilli uzantılı bir oluşum görülmektedir. Bu kanallar aracılığı ile ortamdaki maddelerin kullanımı, atık maddelerin de uzaklaştırılması söz konudur (56-58).



Şekil 2.2. Biyofilm oluşma aşamaları (29)

Aşamaların açıklamaları:

- 1- Dönüşümlü tutunma,
- 2- Geri dönüşümsüz tutunma,
- 3- Koloni gelişimi,
- 4- Biyofilm olgunlaşması,
- 5- Biyofilm hücrelerinin koparak ayrılması

## 2.6. Kronik Osteomyelit Patogenezi

Kemikte nekroza sebep olan ve debridman gerektiren osteomyelit formu kronik osteomyelit olarak adlandırılabilir (59). Kronik olgularda enfekte ve nekroze kemik sekestr olarak tanımlanır. Bu dokunun reaktif olarak gelişen sklerotik kemik dokusuyla çevrelenmesi involukrum olarak tanımlanmıştır. Bu bölge mikroorganizmalar için bir yuva görevi görür. Kemik içindeki enfekte odak, sklerotik, skarlaşmış kas ve cilt altı dokusuyla ve kalınlaşmış periostumla çevrilmiş rölatif olarak avasküler kemikle sarılmıştır. Skar dokusunun bu avasküler kılıfı sistemik antibiyotikleri temelde etkisiz kılar (9). Enfekte zeminde zamanla yeni kemik oluşumu

devam edeceğinden, involukrumun yoğunluğu ve kalınlığı artar. Bu oluşum enfeksiyonun devam ettiği süre boyunca haftalar ve aylarca devam eder. Hem endosteumdaki hem de involukrumdaki yeni kemik oluşumları zaman içerisinde medüller kanalı kapatır. Özellikle çocuklarda; vücut immün sistemi ile ya da cerrahi olarak sekestrumunrezeke edilmesi ile kalan ölü boşluk yeni kemik ile doldurulurken, erişkinlerde ise bu ölü boşluk fibröz doku ile dolar. Erişkinlerde genellikle bir sinüs traktı ile cilt yüzeyine açılım söz konusu olabilir (1).

Kronik osteomyelitte ikincil enfeksiyon görülme oranı yaygındır. Sinüs traktlarından alınan örneklerde genellikle üreme gözlenir (60).Fizik muayenede özellikle yumuşak dokuların durumu, kemik stabilitesi ve etkilenmiş ekstremiteninörovasküler durumu dikkate alınmalıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein çoğu hastada artar ancak laboratuvar bulguları genellikle osteomyelit tanısı koymak için yeterli değildir. Kronik osteomyelit tanısında altın standart yöntem etkilenmiş kemikten histolojik ve mikrobiyolojik tetkikler için alınacak biyopsi materyalleridir (2).

Tanı yöntemlerinden düz radyografiler başvurulacak ilk tetkik olmalıdır. Kemikteki periost reaksiyonları, kortikal yıkım osteomyelit tanısını destekler. Bilgisayarlı tomografi sekestrum dokusunun ayrıntılı incelemesi için çalışılabilir. Sinografi; sinüs traktı varlığında sinüs yolunu detaylı göstermesi açısından aydınlatıcıdır (9). MRG yumuşak doku durumu için kullanışlıdır. Kemik sintigrafisi artmış kan akımı ve osteoblastik aktiviteyi gösterir. Tc-99m kemik taraması spesifik değildir, lökosit işaretlenmiş Galyum taramaları bakterilerin olduğu bölgelerdeki artmış akımı gösterir ve daha spesifiktir. Indiyum-111 işaretli lökosit taramaları teknesyum veya galyum taramalarından daha sensitiftir (9).

Osteomyelit tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavideki ana prensip nekrotik dokuların radikal bir şekilde temizlenmesi ölü boşlukların doldurulması ve uzun süreli uygun antibiyotik tedavisidir (9,41). Apse oluşmuş akut olgularda ve kronik osteomyelitte cerrahi esastır. Amaç sekestr, enfekte ve skar halindeki yumuşak dokuları debride etmek ve kemiğin kanlanması için uygun vasküler yatak oluşturmaktır. Debridmanın yetersiz kalması hastalığın tekrarlamasına, akut olguların kronik hale gelmesine sebebiyet verebilir. Debridmanlar ve geniş yumuşak

doku rezeksiyonları sonrasında rekonstrüksiyon gerektirecek defektler oluşabilir. Böyle bir durum oluşması halinde plastik ve rekonstrüktif cerrahın tedaviye eşlik etmesi gerekecektir. Tedavinin en önemli basamaklarından olan antibiyoterapi için mutlaka enfeksiyon hastalıkları uzmanından görüş alınmalıdır. Enfeksiyon etkeninin ya da etken olabilecek bakterinin antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi, uygun doz ve yeterli süre kullanımı için enfeksiyon hastalıkları uzmanının görüşü tedavide yol gösterici olmaktadır. Kullanılacak antibiyotiğin bakterisidal etkisinin yanı sıra, kemik dokusuna yüksek oranda penetre olabilmesi önemlidir. Yapılan çalışmalarda kemik dokusuna en iyi penetre olan antibiyotik olarak klindamisin gösterilmiştir. Kemiğe geçişi iyi olan diğer antibiyotikler vankomisin, nafsilin, tobramisin, sefazolin ve sefalotindir (7).

Tablo 2.3. S.Aureus osteomyelitinde antibiyoterapi seçenekleri

Etken	Tedavi	Doz
Penisiline duyarlı	Penisilin G	8-12 milyon U/gün; 4 saatte bir i.v
Penisiline dirençli	Nafsilin, oksasilin	150-200 mg/kg/gün; 6 saatte bir i.v
	Sefazolin	75-100 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v
	Klindamisin	15-20 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v
	TMP-SMX	8-10 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v
Metisilin dirençli	Vankomisin	20-30 mg/kg/gün; 12 saatte bir i.v
	Teikoplanin	12 mg/kg/gün; 3 doz 12 saat; daha sonra 24 saat ara ile

i.v: İntravenöz; TMP/SMX: Trimethoprim-sulfamethoxazole.

Tablo 2.4. Diğer bakterilerle ortaya çıkan osteomyelitte antibiyoterapi seçenekleri

Etken	Tedavi	Doz
<i>Streptococcus</i> spp.	Penisilin G	8-12 milyon U/gün; 4 saatte bir i.v
	Sefazolin	75-100 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v
	Klindamisin	15-20 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v
Enterik Gram negatif basiller	Siprofloksasin	1.5 g/gün; 12 saatte bir i.v
	Sefotaksim, seftizoksim	75-100 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v
	Seftazidim, sefoperazon	
	Seftriakson	1-2 g/gün i.v
	Imipenem	2-4 g/gün; 6 saatte bir i.v
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin-tazobaktam	4.5 g/gün; 8saatte bir i.v
	Sefepim	2 g/gün; 8saatte bir i.v
	Imipenem + aminoglikozid*	500 mg/gün; 6 satte bir i.v
	Seftazidim + siprofloksasin	75-100 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v + 400 mg/gün; 12 saatte bir i.v
Anaerob	Metranidazol	2 g/gün; 6 saatte bir i.v
	Klindamisin	2-4 g/gün; 6 saatte bir i.v
Mikst enfeksiyon	Amoksisilin + klavulanat	3-4 g/gün; 8 saatte bir i.v /p.o
	Ampisilin + sulbaktam	8-12 g/gün; 4-6 saatte bir
	Imipenem	2-4 g/gün; 6 saatte bir i.v

i.v: İntravenöz; \*: Aminoglikozidler günde tek doz uygulanır.

Ortopedik cerrahi işlemlerde uygun profilaksi kullanımı ile osteomyelit önlenmektedir ve osteomyelit önlenmesi tedavisinden daha kolay ve ucuzdur. Ameliyat öncesi hazırlıklarda antimikrobiyal yıkama, dezenfektanlı sabunlar ile cildin temizliği, uygun saha temizliği (tırış, parmak araları ve koltuk altı gibi nemli bölgelerin izolasyonu vs.), laminar akımlı ameliyat odaları, profilaktik antibiyotik kullanımı enfeksiyon oranlarını %0,5'e kadar düşürmektedir (61).

Hiperbarik oksijen tedavisi son yıllarda özellikle diyabetes mellitusa bağlı osteomyelit tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve bu yöntemin etkili olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir. Bu tedavide doku oksijen konsantrasyonları artırılır ve böylelikle anaerob bakteriler yaşayamaz, artan oksijen miktarı fibroblast aktivitesine katkıda bulunur (62). İlik içinden oyma (reaming) tedavi için bir seçenek olabilir. Bu yöntem ile lokal kan dolaşımının arttığı ve iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (63). Oyma işlemi sırasında akciğer embolisi riski olduğundan kan dolaşımını artırıcı alternatif cerrahi metodlar tanımlanmıştır (64).

Lokal antibiyotik uygulamaları kronik osteomyelit tedavisinde yardımcı olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda ilk olarak kemik çimentoları içine antibiyotikler katılarak uzun süreli lokal yüksek konsantrasyonda salınım sağlanabileceği gösterilmiştir (65). Kemik çimentosuna hangi antibiyotüğün, hangi miktarda karıştırılacağı konusunda literatürde farklı görüşler mevcuttur. Genelde vankomisin ya da gentamisin kullanılmakla birlikte tobramisin ve daptomisin ile ilgili yapılan çalışmalar bulunmaktadır (66).

Biyolojik sindirilebilir materyaller içine antibiyotik katılması, kalsiyum fosfat gözenekli seramik bloklar içine antibiyotik emdirilerek kemik defekti olan bölgeye uygulanması gibi lokal salınım esaslı yöntemler son zamanlarda artarak uygulanmaktadır. Lokal salınım ile kronik osteomyelit tedavisinde seçilecek olan antibiyotik ile ilgili; sorumlu ajana etkili olmalı, MİC (Minimum inhibitör konsantrasyonu) lokal salınım ile tercihen 10 kat daha fazla sağlanmalı, sistemik dolaşıma geçmemeli, yan etkisi çok az veya hiç olmamalı, vücut ısısında dengeli ve suda çözünebilir olmalı, süper enfeksiyona yol açmamalı gibi kriterler aranmalıdır (67). Tüm bu tedavilere rağmen uzun süreli osteomyelit hastalarında malignite gelişimi, majör arteriyel yetmezlik, majör sinir hasarı ve eklem fonksiyonunu bozan

ciddi eklem sertliđi oluşur ise son çare olarak amputasyon seçeneđi gündeme gelebilir (9).

## 2.7. Osteomyelit Tedavisinde Nanoteknoloji Kullanımı

Latince “nanus” kelimesinden gelen nano kelimesi cüce anlamına gelmektedir. Bilim alanında nano kelimesinin günümüzdeki anlamı ise metrenin milyarda biri anlamına gelen teknik bir ölçü birimidir. Nanometre; bir metrenin milyarda biri ölçüsünde bir uzunluğu temsil eder ve bu da yaklaşık olarak art arda dizilmiş 3 ya da 5 atom kadar eder (68).

Nanoteknoloji yaşayan sistemlere moleküler seviyelerde müdahil olma olanağı yaratabilir. Yaşayan organizmalar ile etkileşime geçebilecek boyutlarda araçlar üretilmesi ile birçok yeni teşhis ve sağaltım yöntemlerinin gelişmesi olasıdır.

Sadece hastalığın bulunduğu ve yayıldığı bölgelere saldırarak ilaç veren makineler, insan vücudu içinde hareket edilmesine imkân sağlayan teşhis araçları, nanoteknolojinin tıp ve sağlık sektörü üzerine potansiyel uygulamaları olarak gösterilebilir (69).

Nanoteknolojik gelişmelere paralel olarak nano boyuttaki materyallerin implant teknolojisinde kullanılması ile yeni jenerasyon ortopedik implantlar üretilmektedir. Bu implantlar antimikrobiyal ve osteokondaktif özellikte olup, böylece daha biyouyumludur. Yine nanoteknoloji sayesinde kemiğin ve kırıkdağın yerini alabilecek materyaller geliştirilmektedir. Nanomateryal implantlar özellikle osteokondaktif bir etki oluştururlar. Nano-seramikler bunun için uygun bir örnektir. Ayrıca nanoteknoloji ile kemiğin nanoboyuttaki yapısı incelenerek kemik benzeri greftler oluşturulmaktadır (70).

Son yıllarda nanoteknoloji ile ilgili yapılan çalışmaların artması ve bu alandaki ilerlemeler sonucunda osteomyelit tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır. Lokal biyobozunur taşıyıcılarda nano boyutlarda yapılan yüzey modifikasyonları ile yeni kemik oluşumu için iskele görevi gören biyoaktif, toksisite riskinin olmadığı ve antibiyotik salınımının çok iyi kontrol edilebildiği sistemler geliştirilmiştir (51,52).

### 2.7.1. Osteomyelit Tedavisinde İmplant Yüzey Modifikasyonları

Osteomyelitin profilaksi ve tedavisinde ortopedik implantların yüzey uyumluluğunu desteklemek ve osteoindüktif malzemeler üretmek için yüzey modifikasyonları uygulanmıştır. Günümüze kadar implantların yüzeylerindeki bakteri tutunmasını engellemek amacı ile farklı yüzey modifikasyonları araştırılmıştır. Bu modifikasyon yöntemleri arasında istenilen fonksiyonları elde etmek amacı ile yüzeye malzeme ilave edilmesi, yüzeyin kimyasının ve topografyasının değiştirilmesi ve yeni topografya için geçerli yüzeyden malzeme ulaştırılması sayılabilir (49).

Bakteri kolonizasyonunun engellemek amacı ile yüzey modifikasyonlarında hidrofilik poliüretanlar, polietilen glikol ve polietilen oksit gibi polimerlerin kullanımı denenmiştir. Bu polimerler pasif kaplamalardır ve implant yüzeyine bakteri yapışmasını fizikokimyasal özellikleri azaltmaktadır. Ancak etkileri kısıtlıdır.

Birkaç yıldır devam eden çalışmalar ile implantların mikrobiyal kontaminasyonunu kontrol etmek ve engellemek amacı ile yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında en etkin olanı implant yüzeylerine antimikrobiyal özellik kazandırılmasıdır. Birçok farklı yüzey modifikasyonu ve kaplama teknikleri kullanılabilir. İmplant yüzeylerinin antimikrobiyal etkiye sahip olabilmesi için; implant yüzeyine direkt antibiyotik emdirilmesi, antimikrobiyal ajanların immobilizasyonu, nitrikoksit (NO) içeren malzemeler, titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>) filmler ve bakır gibi aktif ve antimikrobiyal etkiye sahip metaller ile kaplanması gibi yöntemler araştırılmıştır (49).

Gümüş antimikrobiyal etkinliği iyi bilinen bir elementtir ve tıpta damar, üriner ve peritonealkateterler, damarsal greftler, kalp kapak protezleri ve dikiş materyalleri gibi malzemelerde kullanılmaktadır. Literatürde bazı yazarların in-vitro başarılı sonuçlar bildirmelerine karşın, bazı yazarlar da çalışmalarında gümüş kaplı tıbbi implantların enfeksiyona karşı başarısının gösterilemediğini bildirmişlerdir. Gümüş kaplı implant yüzeylerinden yetersiz gümüş salınımı ya da hiç salınmaması ile potansiyel gümüş toksisitesinin neden olduğu kısıtlamalar literatürdeki çelişkili sonuçların görülmesinin olası nedenidir (71).

### 2.7.2. Antibiyotik Emdirilmesi

Ortopedi ve travmatolojide enfeksiyon profilaksisinde veya tedavisinde antibiyotikler sistemik olarak kullanılabilceği gibi, lokal olarak da kullanılabilir. Bu sayede hedef dokuda yüksek konsantrasyon sağlanırken sistemik yan etkiler azaltılmış olur. Antibiyotiklerin lokal uygulanmasında taşıyıcı olarak en sık kemik çimentosu kullanılmaktadır (72). Ancak bunun yanında kollajen, apatit-cam seramikler, fibrin örtüleri, polilaktik/ poliglikolikimplantlar kullanılabilir. Ancak bu taşıyıcıların elde edilmesi daha zordur, maliyetleri daha yüksektir ve etkileri sınırlıdır (73).

### 2.7.3. Kalsiyum Fosfat Seramiklerin Kullanımı

Seramikler genellikle inorganik, non-metalik materyaller olarak bilinir. Seramiklerin ortopedideki majör uygulamaları total kalça ve diz replasmanı ile ilgilidir. Bunun dışında seramik kompozitler kemik iyileşmesini arttırmak için tek başlarına ya da osteojenik, osteoindüktif veya osteokondüktif özellikteki başka materyallerle birlikte kullanılabilirler. Ayrıca seramikler antibiyotik taşıyıcısı olarak da kullanılabilirler. Seramiklerin metallere göre en önemli avantajı, konak doku ile biyolojik etkileşime girebilmesidir. Seramiğin biyoaktivitesi, eğer hücre ya da büyüme faktörü taşıyorsa, osteokondüktivite ile sınırlıdır. Gözenekli bozunabilir seramikleri kemiğe implante etmenin temel amacı defektif bölgede doğal doku replasmanını sağlamaktır (74). Hidroksiapatit, trikalsiyumfosfat, oktakalsiyum fosfat bu yapılara örnek olarak verilebilir.

Hidroksiapatit (HAP) ortopedik cerrahide kullanılan metalik implantların biyoaktivitesini arttırmak amacıyla implantların yüzeyine kaplanabilmektedir. HAP ile kaplı implantlarda metal iyon salınımı azalmakta, indüklenen osteointegrasyon sayesinde hızlı kemik oluşumu ve bu sayede güçlü bir kemik-implant tutunma yüzeyi elde edilmektedir (56). Bu avantajların yanı sıra, hidroksiapatit kaplamanın enfeksiyon açısından olumsuz yönlerinin de bulunduğu bildirilmiştir. Birçok çalışma hidroksiapatit kaplamanın yüzey pürüzlülüğu yarattığını, hidrofobik bir ortama neden olduğunu, yüzeyin elektrik yükünü elektropozitifleştirdiği için enfeksiyon riskini arttırdığını bildirmiştir (75). Literatürde bu görüşe karşı çıkan çalışmalar da mevcuttur.

Moroni ve arkadaşları hidroksiapatit kaplı eksternal fiksator çivilerinin çivi yolu enfeksiyonunu azalttığını, bu işlemi implant kemik ara yüzeyini azaltarak sağladığını belirtmişlerdir (76). Yapılan bir başka çalışmada Opalchenova ve arkadaşları invitro ve invivo çalışmalarda kalsiyum fosfat seramiklerin antibakteriyel etkinlikte olduğunu vurgulamışlardır (77).

## 2.8. Gümüş ve Gümüş İçeren Kaplamalar

Gümüş Latince Argentum kelimesinden gelen periyodik cetvelde Ag simgesi ile gösterilen, beyaz, parlak, değerli, metal elementidir. Öz ağırlığı 10,5 g/cm, erime noktası yaklaşık 961,9 derece, kaynama noktası 1950 derece olup çoğu kez +1 değerlikli olarak bileşiklerde yer alır.

Gümüşün antimikrobiyal etkisi ilk olarak Yunan tarihinde Herodot'un yazılarında içme suyunun temizlenmesi amacı ile kullanımı olarak karşımıza çıkmaktadır. Tıp alanında kullanımı ise VIII. Yüzyıldan itibaren yaygınlaşmış, Hipocrates gümüş preparatlarını ülser tedavisi ve yara iyileşmesini desteklemek amacı ile kullanmıştır. Gümüşün medikal kullanımı eskiden beri bilinmektedir. Oftalmianeonatarumproflaksisinde ve yanıklı hastalarda yara yeri bakımında gümüş uzun zamandan beri kullanılmaktadır (78, 79).

Gümüşün tıpta kullanımının böylesine eski bir tarihi olmasına rağmen implantların yüzeylerinin kaplanması için kullanımı özellikle son yıllarda önem kazanmıştır ve bu konuyla ilgili pek çok araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda amaç implant ilişkili enfeksiyonların önüne geçilmesidir. Bu amaca yönelik olarak kataterler ve özellikle ortopedik implantların yüzey kaplamalarında gümüş içeren sistemlerin kullanılması giderek artan oranlarda ilgi çekmektedir.

Gümüşün implant yüzeyi kaplamasında tercih edilmesinin nedenleri, kullanılan dozlarda lokal ve sistemik toksik etkilerinin görülmeşi, etkisinin uzun süre korunabilmesi ve bakteriyel direnç göstermemesidir (73, 80, 81).

İmplant yüzeylerinin gümüş ile kaplanmasındaki amaç özellikle implant ilişkili enfeksiyonların ortadan kaldırılması veya sıklığının azaltılmasıdır. Yapılan birçok

çalışmada metal implant yüzeylerinin gümüş ile kaplanması antibakteriyel etki göstermiş olup, toksik etki görülmemiştir (82, 83).

Gümüşün bir diğer avantajı birçok farklı madde ile kullanılabilmesidir. Literatürde gümüş katkılı hidroksiapatit kaplamalar, gümüş- hidroksiapatit-titanyum kaplamalar, gümüş-titanyum kompozit filmler gibi farklı kombinasyonlarda çalışmalara rastlamak mümkündür (70, 84).

İmplantların gümüş ile kaplanmasının pek çok farklı şekli mevcut olup başlıcaları; elektrolitik gümüş kaplama yöntemi, sol-jel yöntemi, sputter yöntemi, plazma sprej kaplama yöntemi, elektro sprej yöntemi ve daldırma (dip-coating) yöntemidir (85).

Gümüşün yüksek konsantrasyonda kullanımı sonucu oluşan toksik etki neticesinde görülen tabloya “arjiri” denilmektedir. İbni Sina 10. Asrın sonuna doğru gümüş içerikli tabletler halinde gümüş kullanıp bunu da kötü ağız kokusunu önleyici, kan temizleyici, çarpıntı giderici amaçla reçete etmiştir. Diğer taraftan, oral gümüş alımı ertesinde skleral mavimsi diskolorasyon ile beliren belki de kayıtlı ilk arjiri vakasını da bildirmiştir (86).

Tıbbi kullanım ya da mesleki temas sonrası gelişen arjiri irdelenirse, Gettler ve arkadaşlarının, gençliğinde gümüş madeninde çalışan ve tüm vücudu gri-mavi renge büründüğü için sirklerde “mavi adam” olarak sunulan 70 yaşında bir insandan, Blumberg ve Nelson’un, cilt rengi gri-mavi olan bir hastayı kurşun intoksikasyonu öntanısıyla tetkik ettiklerinde, yapılan spektrofotometrik incelemeler neticesinde, kanda 0,5 mikrogram/ml gümüş (normalde 0,5 mg/ml seviyesinde –binde bir oranında- olması beklenir) tespit edilip bu durumun sebebi irdelendiğinde de, bu hastanın anamnezinde gastrointestinal semptomları için günde 3 defa 16 mg’lık gümüş nitrat kapsülleri aldığından bahsettiklerini görmekteyiz (87, 88).

Literatür incelendiğinde gümüşün normal aralıkları şu şekilde verilmiştir (89, 90);

- Serum:  $2,1 \pm 1,5 \mu\text{g/L}$  ( $19,5 \pm 13,9 \text{ nmol/L}$ )
- Plazma:  $0,68 \pm 0,33 \mu\text{g/L}$  ( $6,3 \pm 5,8 \text{ nmol/L}$ )

- Saf trombosit:  $29 \pm 18$  mg/gram (ıslak ağırlık) ( $269 \pm 167$  nmol/gram ıslak ağırlık)
- 24 saatlik idrar:  $< 1 \mu\text{g/gün}$  ( $<9,3$  nmol/gün)
- Saç kılı:  $0,02-1,00$   $\mu\text{g/gram}$  (kuru ağırlık) ( $0,2-9,3$  nmol/gram)

### 2.8.1. Gümüşün Antimikrobiyal Etki Mekanizması

Gümüş iyonlarının antimikrobiyal etkisi onların enzim ve proteinlerindeki tiyol (sülfidril, -SH) gruplarıyla yakın ilişkisine bağlıdır. İntrasellüler gümüş, bakterinin enerji metabolizmasını bloke etmekte olup fosfat, sülfidril, karboksil, amino ve imidazol gruplarına affinitesi olup nihayetinde; prokaryot canlılarda DNA çoğalmasını bloke ederek mitoz bölünmeyi engellemektedir. Sellüler membranın selektif permeabilite özelliğini kaybettirip hücrenin konjesyone olup neticede lizisine yol açar, dokudaki proteinler ile etkileşime girip ya da gümüş klorid kompleksleri oluşturarak, proteolitik bakterilerin mitozu için esansiyel olan çevrenin yapısını bozar (66,72).

*Psuedomonas Aeruginosa*'nın bölünmesini inhibe eder; hücre zarı ve içeriğini bozar. Virüsit etki SH gruplarına bağlanma sonucunda oluşur. Mantar gruplarına bağlanarak bunlar üzerinde etkili olur. Gümüş mikroorganizmalardan potasyum salınımına neden olur; sitoplazma ve sitoplazma membranındaki pek çok enzim gümüş etkisinin hedef yeridir (66,75).

Gümüşün antibakteriyel etkinliği gümüş konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Yüksek gümüş konsantrasyonlarında antibakteriyel etki artmaktadır. Gümüş birçok bakteriye karşı antibakteriyel etki göstermektedir. Kemik ve cerrahi alan enfeksiyonlarından sorumlu olan en önemli bakteri *S. Aureus* bu bakterilerin başında gelmektedir.

Gümüşün stafilokoklar için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC)  $0,5-10$  mg/L ve minimal bakterisidal etki konsantrasyonu (MBC)  $2-20$  mg/L'dir. *Psödomonas* ve *Gonokoklar*, *Stafilokoklara* göre daha kolay etkilenirler. Bunun sebebi, gram (+)'lerin mürein (peptidoglikan) duvarının (10 mm), gram (-)'lerin duvarından (2-3 mm) daha kalın olmasıdır. Gümüş yüksek konsantrasyonda iken bakterisidal etkiyi içeren emilim sürecinde mürein tabakasına geçer, bakterisidal etki gümüş-DNA-şelat

kompleksi oluşmasıyla ortaya çıkar. Giderek artan hidrojen iyon konsantrasyonu bakteriyel müreinde yarışmalı olarak gümüş ile yer değiştirir (91).

Gümüşün antienfektif aktivitesinde, çevreye difüzyon yoluyla yayılan serbest haldeki gümüş iyonları ve gümüş bileşikleri sorumlu tutulmaktadır. Gümüşün kendiliğinden iyon salabilme özelliği mevcut olup, ortamda elektrik akımı varlığı olmasa dahi saf gümüş metali çevresinde zayıf bir antimikrobiyal etkinlik bulundurmaktadır (72).

Gümüş iyonu elektrik kaynağının pozitif (+) ucuna bağlanırsa gümüş anot, negatif (-) ucuna bağlanırsa gümüş katot elde edilir. Bu şekilde gümüşün, ortama saldığı serbest iyon miktarı değişmektedir. Gümüş anot uygulamasında, gümüş elektrot pozitif kutuplandığı için elektrot yüzeyinden ortama salınan gümüş iyonu miktarı artar. Literatür incelendiğinde, gümüşe dirençli bakteri suşları bildirilmişse bile, gümüş anot'a dirençli bir bakteri suşu henüz rapor edilmemiştir (92).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 09.01.2019 Tarih ve E.3642 Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmamızda, kronik kemik enfeksiyonlarında hastalık sürecinde ya da cerrahi debridman sonrasında ortaya çıkacak olan kemik boşlukları dolduracak, aynı zamanda bu alandaki enfeksiyonu tedavi edecek antimikrobiyal özelliğe sahip gümüş iyon katkılı yapay kemik grefti normal kullanım koşullarındaki muhtemel istenmeyen herhangi bir yan etkiyi ve bu etkinin greftin amaçlanan performansı ile kıyaslandığında kabul edilebilir bir risk oluşturup oluşturmadığının değerlendirilebilmesi için kronik osteomyelit, enfektenon-union yada implant ilişkili enfeksiyon tanısı almış ve cerrahi girişim uygulanmasına karar verilmiş olan hastalarda klinik uygulama gerçekleştirilmiştir. Hastalardan alınan kan ve idrarda gümüş seviyeleri de belirlenmiştir. Yapılacak klinik çalışmada gönüllü olmayan hastalara standart tedavi uygulanarak, çalışmanın kontrol grubu oluşturulmuştur.

Kullanılacak olan gümüş iyon katkılı hidroksiapatitin daha önceki yıllarda toz formunda toksikolojik ve antibakteriyel analizleri yapılmıştır (20) Daha sonraki bir hayvan deneyinde bu tozdan elde edilen yapay greftin etkinliği ve klinik olarak toksik olmadığı ortaya konmuştur (24). Yapılmış olan bu ön çalışmalar neticesinde greft formundaki hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat biyomalzemenin hastalarda denenebileceği öngörülmüştür.

Hasta seçimi ve sayısı çalışmada randomizasyon ya da körleme uygulanmamıştır. Kronik osteomyelit, enfektenon-union ya da implant ilişkili enfeksiyon tanısı nedeniyle Osmangazi Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvurup, ameliyat edilmesine karar verilen erişkin hastalar çalışmaya katılmaya davet edilmiştir. Çalışmada yer alacak hasta sayısının belirlenmesinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik bölümüne danışılmıştır. Literatürde gümüşlü implant uygulanan ilk hasta çalışmalarında olduğu gibi toplam 12 hastanın çalışmaya dâhil edilmesinin kullanılacak yapay kemik greftinin güvenilirlik ve etkinlik özelliklerinin ortaya konmasında yeterli olabileceği planlanmıştır (93, 94). Çalışma konusunda gönüllü olmayan, kemik enfeksiyonlu hastalara standart tedavi uygulanmış (cerrahi küretaj+ greftleme+ antibiyotik tedavisi) ve bu hasta grubu çalışmanın kontrol

grubunu oluşturmuştur. Bu grup için yeterli hasta bulunamaması durumunda literatürdeki çalışmalarla karşılaştırma yapılacaktır (95)

### 3.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’nu” okuyup kabul eden, kronik osteomyelit, enfektenon-union ya da implant ilişkili enfeksiyon tanısı almış yapay kemik greft uygulanma endikasyonu olan hastalar.
- 18 yaşından büyük erkek ve kadın hastalar
- Kalp, akciğer, renal veya karaciğer yetmezliği, Epilepsi, serebrovasküler atak veya iskemisi olmayan hastalar
- Antibiyotiklere alerjisi olmayan hastalar
- Malignite, diyabetesmellitus, politravma ve açık kırık gibi ek tanımlı immün savunma mekanizmaları düşük hastalar
- Oral ya da parenteralkortikosteroidler, metotreksat, siklosporin ya da diğer bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar kullanan hastalar

### 3.2. Çalışma dışlama kriterleri

- Tedavi yöntemi açıklanmış ve yöntemi kabul etmemiş olan hastalar.
- Çalışma yaş aralığı dışındaki hastalar
- Hamileler
- Kalp, akciğer, renal, karaciğer yetmezliği, epilepsi, serebrovasküler atak veya iskemisi olan hastalar
- Antibiyotiklere alerjisi olan hastalar
- Gümüş kaplı implant gibi vücudunda başka bir gümüşlü implant olan hastalar
- Gümüşe karşı bilinen alerji ya da aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar

Bu hastaların tedavisinde rutin olarak yapıldığı gibi öncelikle enfekte kemik bölgelerinde cerrahi debridman uygulanmış, var ise enfekte implant çıkartılıp, daha sonra ortaya çıkan kemik boşluklar kalsiyum fosfat temelli yapay kemik grefti (gümüş iyon katkılı) ile doldurulmuştur. Stabilizasyon gereken olgularda internal ya da eksternalfiksasyon uygulanmıştır. Cerrahi girişim esnasında ve ilk 24 saatte olmak

üzere hastalara rutin parenteral antibiyotik profilaksisi uygulanmış, bunun dışında hastalara standart kronik osteomyelit postoperatif protokolü uygulanmıştır. Tüm hastalara, duyarlılık testlerine göre, adjuvan sistemik antibiyotik verilmiştir (96) Kronik osteomyelitin iyileşmesi ve kemik doku rejenerasyonu klinik, hematolojik ve radyolojik olarak değerlendirip, hastalarda toksik çalışmalar yapılmıştır.

Hastalarda operasyon öncesi tam kan sayımı, C-Reaktif Protein, Sedim seviyeleri, total bilirubin, alanine amino transferase (ALT), aspartate amino transferase (AST), kreatinin, üre seviyeleri ile serum ve idrar gümüş seviyesi belirlenmiştir. Ameliyattan sonra aynı ölçümler karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını izlemek için 2,4,6,10,14,21,28 günler daha sonra aylık olmak üzere bir yıl süresince izlenmiştir. Bu dönemde aylık radyolojik değerlendirme de yapılmıştır.

Uygun hastalardan Mass spektrometri ve atomik absorpsiyon spektrometri yöntemleri kullanılarak doku örneklerinde gümüş iyon ölçümleri yapılmıştır. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası kan ve idrar örnekleri toplanıp, örneklerdeki gümüş miktarlarını belirlemek için yetkin bir laboratuvardan hizmet alınmıştır.

Hastaların hastanede yatış süresi kaydedilip, post op 12. ayda hastanın hareket sistemi işlevleri, enfeksiyonu ve greft osseo integrasyonu klinik muayene ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir.

Enfeksiyonun eradikasyonu, kemik iyileşmesinin sağlanması ve yapay kemiğin osseo integrasyonu uygulanan tedavi sonucunun başarılı olduğunu gösteren parametreler olarak kabul edilmiştir.

Laboratuar bulguları ile, akıntılı yara ve sinüs oluşumunun iyileşmesi, enfeksiyonun sistemik bulgu ve semptomlarının ortadan kaybolması, enfekte bölgedeki ağrının sonlanması enfeksiyon eradikasyonu olarak kabul edilmiştir.

İki yönlü düz grafide en az 3 kortekste köprüleşme görülmesi, kırık iyileşmesi (ünion) olarak kabul edilmiştir. Yapay kemiğin osseointegrasyonu da radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Böylece, gümüş katkılı yapay kemik greft kullanımının, hastanın klinik izleminde (gidişinde) ve sonuçlarında etkisinin olup olmadığı, tespit edilen gümüş iyon konsantrasyonlarının hasta için toksik olup olmadığı araştırılmıştır.

### 3.3. Araştırmanın sonlanım noktası

- Araştırmanın primer sonlanım noktası enfekte kemik dokusunun debridmanı sonrası ortaya çıkan kemik boşluklarına doldurulmuş yapay greftlerin konsolidasyonu, radyolojik iyileşmenin tespitidir.
- Gümüş katkılı yapay kemik grefti uygulaması sonrası 12 aylık takip döneminin tamamlanması
- WHO (worldhealthorganization) Grade III ve IV yan etki saptanması
- Hastanın çalışmadan ayrılma talebi

### 3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmamız da istatistiksel analizler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İstatistik bölümü tarafından yapılmıştır. Verilerin analizi IBM SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki orantı karşılaştırmaları Shapiro-Wilk normallik testik ullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak rapor edildi. Normal dağılmayan değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (min-maks) olarak sunuldu. İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılımına bağlı olarak Bağımsız t testi veya kıkare testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ki kare analizleri (Yates ve Fisherexact) ile değerlendirildi. Ölçümlerden elde edilen nicel değerler Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA) ile değerlendirildi. Ana etkiler (grup ve ölçüm zamanları) ile etkileşim teriminin (grup\*zaman) önemliliği değerlendirildikten sonra, anlamlı çıkan faktörlere ait alt grupların karşılaştırılması Bonferroni testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık %95 güven aralığında  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.1. Hastalara ait cinsiyet ve sigara kullanımlarına ait veriler

		Deney Grubu (n:12)		Kontrol Grubu (n:12)		Toplam(n:24)	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	6	50,00	1	8,30	7	29,20
	Erkek	6	50,00	11	91,70	17	70,80
	Toplam	12	100,00	12	100,00	24	100,00
Sigara Kullanımı	Evet	10	83,30	7	58,30	17	70,80
	Hayır	2	16,70	5	41,70	7	29,20
	Toplam	12	100,00	12	100,00	24	100,00

Tablo 3.2. Hastaların klinik takiplerine ait veriler

		Deney Grubu (n:12)		Kontrol Grubu (n:12)		p
		n	%	n	%	
Operasyon öncesi ağrı/ısı artışı var mı?	Evet	12	100,00	12	100,00	P<0,01
	Hayır	0	0,00	0	0,00	
Operasyon sonrası ağrı/ısı artışı var mı?	Evet	1	8,33	10	83,30	P<0,01
	Hayır	11	91,67	2	16,70	
Operasyon öncesi akıntı/fistül traktı var mı?	Evet	9	75,00	10	83,30	P<0,01
	Hayır	3	25,00	2	16,70	
Operasyon sonrası akıntı/fistül traktı var mı?	Evet	1	8,33	11	91,67	P<0,01
	Hayır	11	91,67	1	8,00	
Operasyon sonrası olağan yaşamına dönüş süresi 6 aydan uzun mu?	Evet	1	8,33	11	91,67	P<0,01
	Hayır	11	91,67	1	8,33	

Tablo 3.3. Hastaların laboratuvar takiplerine ait veriler

		Deney Grubu		Kontrol Grubu		p
		(n:12)		(n:12)		
		n	%	n	%	
Operasyon sonrası takiplerde böbrek fonksiyon testlerinde (üre, kreatinin) yükselme var mı?	Evet	0	0,00	0	0,00	P<0,01
	Hayır	12	100,00	12	100,00	
Operasyon sonrası takiplerde karaciğer fonksiyon testlerinde (AST,ALT) yükselme var mı?	Evet	0	0,00	0	0,00	P<0,01
	Hayır	12	100,00	12	100,00	
Operasyon sonrasında lökosit sayısında düşüş var mı?	Evet	10	83,30	3	25,00	P<0,01
	Hayır	2	16,70	9	75,00	
Operasyon sonrasında sedimentasyon zamanında düşüş var mı?	Evet	10	83,30	2	16,70	P<0,01
	Hayır	2	16,80	10	83,30	
Operasyon sonrasında c-reaktif protein (CRP) düşüş var mı?	Evet	11	91,67	2	16,70	P<0,01
	Hayır	1	8,33	10	83,30	

Tablo 3.4. Hastaların radyolojik takiplerine ait veriler

		Deney Grubu		Kontrol Grubu		p
		(n:12)		(n:12)		
		n	%	n	%	
Operasyon öncesi x-ray litik lezyon var mı?	Evet	12	100,00	12	100,00	P<0,01
	Hayır	0	0,00	0	0,00	
Operasyon sonrası x-ray litik lezyon var mı?	Evet	1	8,33	10	83,30	P<0,01
	Hayır	11	91,67	2	16,70	
Operasyon sonrası oluşan x ray da ölü boşluk doldurulmuş mu?	Evet	9	75,00	10	83,30	P<0,01
	Hayır	3	25,00	2	16,70	
Operasyon sonrası 1. yıl da yapay kemik doku greftlerin derezorbsiyon var mı ?	Evet	1	8,33	11	91,67	P<0,01
	Hayır	11	91,67	1	8,33	

#### 4. BULGULAR

Bu bölümde çalışmada yer alan hastaların klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulgularına ait verilere yer verilmiştir.

##### Hasta 1

**Yaş:** 32

**Cinsiyet:** Erkek

**Anamnez:** Araç içi trafik kazası

**Şikâyet:** sağ uylukta akıntı, ağrı, üzerine basamama, ısı artışı

**Tanı:** Sağ femur shaft osteomyelit

Ameliyat öncesi x ray ve sağ uylukta akıntı, 2017

**Sintigrafi** (2019): Osteomyelit lehine tutulum mevcut.

**Kültür:** Üreme mevcut

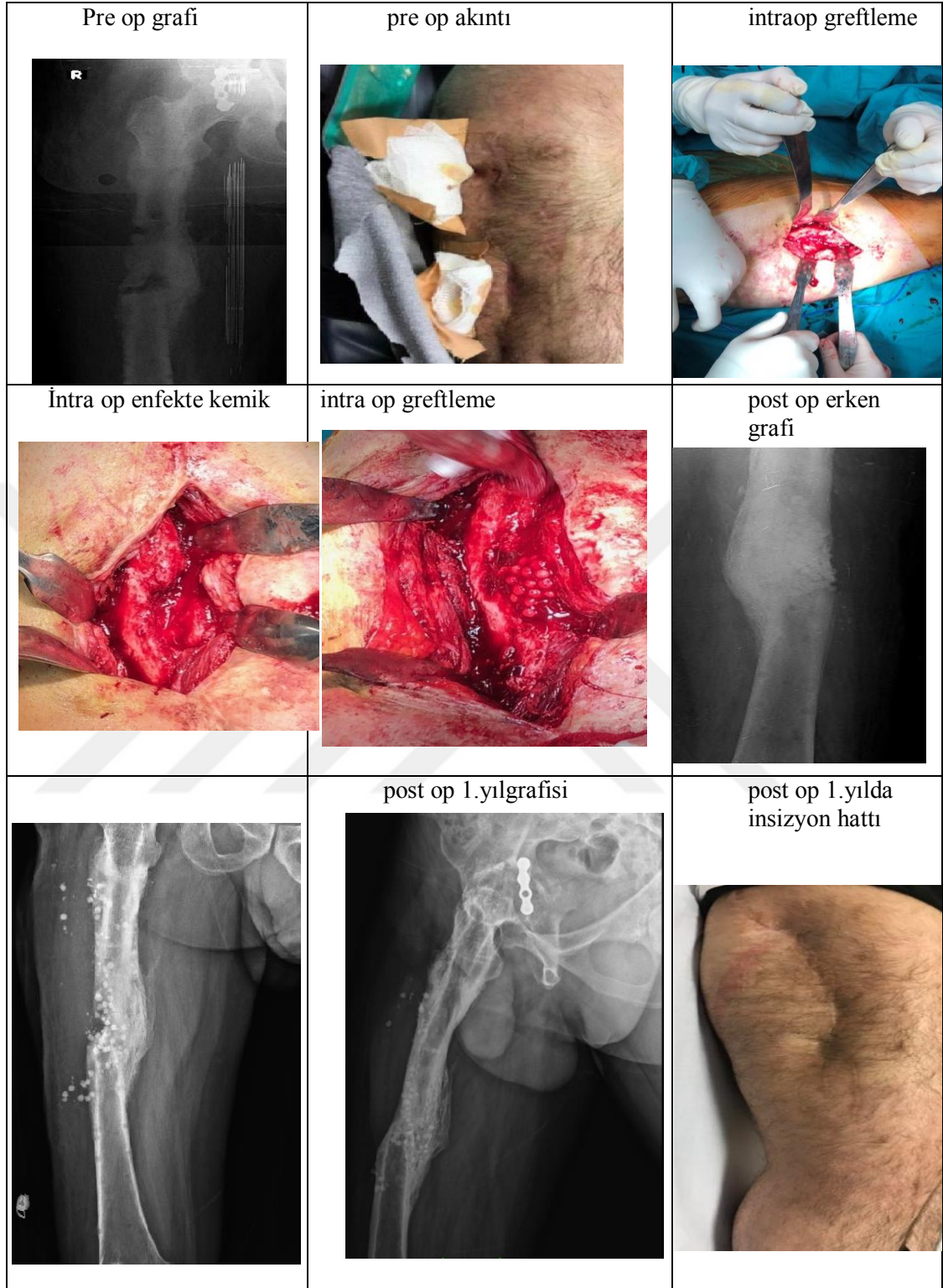
Akut faz reaktanları yüksek

26/03/2019 cerrahi operasyon

Tablo 4.1. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	4,9	3,1	1,2	2,1	1,1	1,4
sedim	26	31	19	14	7	7
ast/alt	17/18	19/18	23/33	13/13	18/13	15/13
bun/cre	15/0,7	11/0,9	12/0,9	18/0,7	14/0,7	13/0,8
ag	2,714	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35
sintigrafi			KRONİK ENFLAMASYON İLE UYMLUDUR			
kültür			KLEBSİELLA, PROTEUS MIRABILIS			
patoloji			KRONİK ENFLAMASYON İLE UYMLUDUR			
antibiyoterapi	teikoplanin+ertapenem(2017)/meropenem+vankomisin (2018)/ertapenem+tmp-smx(2019)					

1.ayından itibaren yara yerinde akıntısı olmadı. Sağ alt ekstremitesine 6.aydan itibaren yük verebilmekte günlük yaşamına 6.aydan itibaren geri dönmüş olup, klinik olarak gümüş toksisitesi görülmemiştir. Laboratuvar sonuçlarında böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve akut faz reaktanlar olağan olarak değerlendirilmiştir. Hastanın 12.ayda çekilen x ray da gümüş iyon katkılı yapay kemik doku greftlerin derezorbsiyon görülmedi.



Resim 4.1. 1 no 'lu hastaya ait görüntüler

Tablo 4.2. 1 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları

Tarih	15.01.2018 09:31
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(PÜY)
Sonuç	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae üredi. ESBL POZİTİF
<b>Detay:</b>	
Orta Duyarlı	- AMİKASIN - Piperacillin/Tazobactam - SEFEPİM - SİPROFLOKSASIN
Dirençli	- AMOKSİSİLİNKLAVULANİK ASİT (DİGER) - AMPİSİLİN - GENTAMİSİN - SEFTAZİDİM - SEFTİRİAKSON - SEFUROKSİM AKSETİL - SEFUROKSİM - TRİMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL
Duyarlı	- ERTAPENEM - KOLİSTİN - MEROPENEM - TİGESİKİLİN
	- AMOKSİSİLİNKLAVULANİK ASİT (İDRAR)
<hr/>	
Tarih	23.01.2018 17:20
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(PÜY)
Sonuç	Proteus mirabilis üredi.
<b>Detay:</b>	
Orta Duyarlı	- AMİKASIN
Dirençli	- AMPİSİLİN - KOLİSTİN - SEFEPİM - SEFTAZİDİM - SEFTİRİAKSON - SEFUROKSİM AKSETİL - SEFUROKSİM - SİPROFLOKSASIN - TİGESİKİLİN - TRİMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL
Duyarlı	- AMOKSİSİLİNKLAVULANİK ASİT (DİGER) - AMOKSİSİLİNKLAVULANİK ASİT (İDRAR) - ERTAPENEM - GENTAMİSİN - MEROPENEM - Piperacillin/Tazobactam
<hr/>	
Tarih	08.04.2019 02:21
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(PÜY)
Sonuç	PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ.

**Hasta 2****Yaş:** 34**Cinsiyet:** Erkek**Anamnez:** Kırık

**Şikâyet:** Kırık sonrası 2.yılda parmakta ağrı, hassasiyet, ısı artışı, fonksiyon kaybı, akıntı



**Tanı:** Sağ el 5.parmak proksimalfalanksenfektenounion

2018 yılında Sağ el 5.proximal falanksenfektenonunion tanısıyla hastaya operasyon önerildi.

Hasta poliklinik takiplerine adli nedenlerden dolayı gelememiştir.1.yıl sonunda yara yeri problemi yoktu, ancak parmakta psödoartroz gelişmiş durumdaydı.

Tablo 4.3. 2. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	21,8	10,6	11,3	*	*	12
sedim	39	33	35	*	*	10,9
ast/alt	25/33	25/37	20/26	*	*	22/27
bun/cre	7/0,8	11/0,9	10/0,8	*	*	10/0,8
ag	<0,35	<0,35	<0,35	*	*	4,9
preop sintigrafi			*			
kültür		staph.epidermidis/staph.haelmyliticus				
intra op patoloji		kronik enflamasyon				
antibiyoterapi		klindamisin+siprofloksasin/moksifloksasin/teikoplanin(2019)				
yara yeri	3.ayda akıntı durdu,sonrasında psödöartroz gelişti,adli nedenlerden dolayı takibe gelmedi					

<p>Pre op akıntı</p> 	<p>pre op akıntı</p> 	<p>intraop greftleme</p> 
<p>intraop greftleme</p> 	<p>Post op grafi</p> 	<p>Post op grafi</p> 
<p>post op 1.yıl grafi</p> 	<p>post op 1.yıl grafi</p> 	<p>post op 1.yılda insizyon hattı</p> 

Resim 4.2. 2 no 'lu hastaya ait görüntüler

Tablo 4.4. 2 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları

## BAKTERİYOLOJİ

Tarih	29.04.2019 08:00
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMİDİS ÜREDİ. RM_GP_BL RM_MRSA RM_STA_MLS
Tarih	03.05.2019 12:34
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMİDİS ÜREDİ. RM_GP_BL RM_MRS RM_STA_MLS
Tarih	03.05.2019 12:35
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMİDİS ÜREDİ. RM_GP_BL RM_MRSA RM_STA_MLS STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS ÜREDİ. RM_GP_BL RM_MRS RM_STA_MLS
Tarih	09.04.2019 16:41
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	ÜREME OLMADI.
Tarih	09.04.2019 16:42
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ.
Tarih	29.04.2019 08:00
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMİDİS ÜREDİ. RM_GP_BL RM_MRSA RM_STA_MLS
Detay:	
Dirençli	- AMPİSİLİN - ERİTROMİSİN - FUSİDİK ASİT - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOFLOKSASİN - MOXİFLOKSİN - OKSASİLİN - RİFAMPİN - SİPROFLOKSASİN
Duyarlı	- AMİKASİN - DAPTOMİSİN - FOSFOMİYCİN W/G6PD - LINEZOLİD - TEİKOPLANİN - TETRACYCLINE - TRİMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL - VANKOMİSİN
Tarih	03.05.2019 12:34
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	CLOSTRIDIUM SP. ÜREDİ(OLASI KONTAMİNASYON?) ÖRNEĞİN TEKRARI UYGUNDUR.
Tarih	03.05.2019 12:34
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMİDİS ÜREDİ. RM_GP_BL RM_MRS RM_STA_MLS
Detay:	
Orta Duyarlı	- TETRACYCLINE

**Hasta 3****Yaş:**46**Cinsiyet:** Kadın

**Anamnez:**46 y kadın,2014,aitk,sağ humerus cisim spiral oblik kırığı, konservatif takip

**Şikâyet:** Kırık sonrası 2.yılda sağ kolda ağrı, hassasiyet, ısı artışı, fonksiyon kaybı

**Laboratuvar:** Crp:4.2 Sedimentasyon:19 Lökosit:12500

**Mr:** Osteomyelit ayırt edilememiştir

**Sintigrafi:** Geç fazda tutulum, osteomyelit?

Tablo 4.5. 3. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	4,2	2,4	3,5	3,8	2,8	4,1
sedim	19	16	11	13	12	16
ast/alt	18/21	15/16	18/18	15/16	15/23	18/18
bun/cre	13/0,7	8/0,7	11/0,8	14/0,7	9/0,6	10/0,6
ag	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35
preop sintigrafi	GEÇ FAZDA ATMIŞ AKTİVİTE TUTULUMU(SİNTİGRAFI)					
kültür	ÜREMESİ OLMADI					
intra op patoloji	DEJENRATİF DEĞİŞİKLİKLER İÇEREN KEMİK FRAGMANLARI					
antibiyoterapi	SEFAZOL					
takip	HASTADA YARA YERİ AKINTISI OLMADI.			3.AYDA AKTİF İŞ YAŞAMINA DÖNDÜ.		
	X RAY DA GÜMÜŞ İYON KATKILI ALLOGREFTLER REZORBE OLMADI.					

Humerus shaft osteomyelit olan hastamızın post op akıntısı olmadı.3.ayda aktif olarak iş yaşamına geri döndü. Post op 1.yıl takiplerinde gümüş iyon katkılı kemik doku allogreftlerirezorbe olmadı. Hastanın ağrı, hassasiyet, fonksiyon kaybı şikayetleri sonlandı.

<p>Pre op grafi</p> 	<p>pre op</p> 	<p>intraop greftleme</p> 
<p>intra op greftleme</p> 	<p>Erken post op yara yeri</p> 	<p>post op 1.yıl</p> 
<p>post op 1.yıl</p> 	<p>post op 1.yılda insizyon hattı</p> 	<p>post op 1.yılda insizyon hattı</p> 

Resim 4.3. 3 nolu hastaya ait görüntüler

**Hasta 4****Yaş:** 29**Cinsiyet:** Erkek**Tanı:** Sol el 2.metakarp osteomyelit**Anamnez:** 29 yaş, erkek hasta,2018 de el ezilme yaralanma(iş kazası), sonrasında tekrarlayan Debridmanlar yara yerinde akıntı**Şikâyet:** parmakta akıntı, ağrı, hassasiyet, ısı artışı, fonksiyon kaybı**Laboratuvar:** Crp:2,9 Sedimentasyon: 12 Lökosit:13000**Sintigrafi:** Enfeksiyon ile uyumludur.

Tablo 4.6. 4. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	2,9	1,1	2,2	1,4	1	1,6
sedim	12	10	4	5	3	3
ast/alt	58/105	80/84	28/33	24/29	30/43	30/41
bun/cre	10/0,7	9/0,6	8/0,6	11/0,8	10/0,7	10/0,7
ag	<0,35	<0,35	<0,35	0,927	7,5	*
preop sintigrafi	enfeksiyon ile uyumludur					
kültür	ENTEROBACTER CLOACAE, ENTEROCOCCUS AVIUM, ESHERICHIA HERMANII					
intra op patoloji	osteomyelit ile uyumludur					
antibiyoterapi	meropenem/klindamisin+bactrim forte/teikoplanin/ertapenem(2019)					
takip	1.ay sonunda yara yerinde akıntı kesildi.x ray da gümüş katkılı allogreftler rezorbe olmadı. kaynama gerçekleşti.aktif olarak iş yaşamına döndü.					

Hasta operasyon sonrasında enfeksiyonu eradike edildi. 3.ayda aktif iş yaşamına geri dondu, gümüşe bağlı yan etki görülmedi. osteomyelit bulguları son buldu.

<p>Pre op</p> 	<p>pre op</p> 	<p>Preop akıntı</p> 
<p>Preosteomyelit</p> 	<p>İntraopsekestre kemik dokusu</p> 	<p>İntraopsekestre kemik dokusu</p> 
<p>post op 1.yıl</p> 	<p>post op 1.yılda grafisi</p> 	<p>post op 1.yılda insizyon hattı</p> 

Resim 4.4. 4 nolu hastaya ait görüntüler

Tablo 4.7. 4 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları

Tarih	05.02.2019 15:11
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	ENTEROCOCCUS AVIUM ÜREDİ. ENTEROBACTER CLOACAE ÜREDİ.
Detay:	
Dirençli	- AMOXICILLIN/CLAVULANATE (F) - AMPISILIN - AZTREONAM - CEFTRIAXONE - GENTAMISIN - NETILMICIN - PIPERACILLIN - SEFEPİM - SEFTAZİDİM - SİPROFLOKSASİN - TRIMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL
Duyarlı	- AMİKASİN - AMOXICILLIN/CLAVULANATE - AMPISİLİN - ERTAPENEM - GENTAMİCİN-SYN - İMİPENEM - LINEZOLID - MEROPENEM - Piperacillin/Tazobactam - STREPTOMYİCİN-SYN - TEİKOPLANİN - TİGESİKİLİN - VANKOMİSİN
Tarih	05.03.2019 15:29
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	ESCHERICHIA HERMANNII ÜREDİ. RM_ALERT_PCP ENTEROBACTER CLOACAE ÜREDİ.
Detay:	
Orta Duyarlı	- GENTAMİSİN - İMİPENEM - Piperacillin/Tazobactam - SİPROFLOKSASİN
Dirençli	- AMOXICILLIN/CLAVULANATE (F) - AMPISILIN - AZTREONAM - CEFTRIAXONE - GENTAMİSİN - NETILMICIN - PIPERACILLIN - Piperacillin/Tazobactam - SEFEPİM - SEFTAZİDİM - SİPROFLOKSASİN - TRIMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL
Duyarlı	- AMİKASİN - AZTREONAM - ERTAPENEM - İMİPENEM - MEROPENEM - TİGESİKİLİN
Tarih	20.05.2019 08:55
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	ENTEROBACTER CLOACAE ÜREDİ.
Detay:	
Dirençli	- AMOXICILLIN/CLAVULANATE (F) - AMPICILLIN/SULBACTAM (F) - AMPISILIN - CEFTRIAXONE - GENTAMİSİN - LEVOPLOKSASİN - SEFEPİM - SEFTAZİDİM - SİPROFLOKSASİN - TRIMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL
Duyarlı	- AMİKASİN - CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM - ERTAPENEM - İMİPENEM - MEROPENEM - Piperacillin/Tazobactam - TİGESİKİLİN
Tarih	11.12.2018 12:03
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(ÇİLT SÜRÜNTÜ)
Sonuç	ENTEROBACTER CLOACAE ÜREDİ.

**Hasta 5****Yaş:** 32**Cinsiyet:** Erkek**Tanı:** Sağ humerus şaft osteomyelit

**Anamnez:** 32 y e hasta 2017 yılında ırakta bomba patlaması sonrasında açık kırık, radial sinir arazı, eksternalfiksator ile takip edilen hasta post op 9.ayında akıntı ve kaynamama olması üzerine tarafımıza başvurdu.

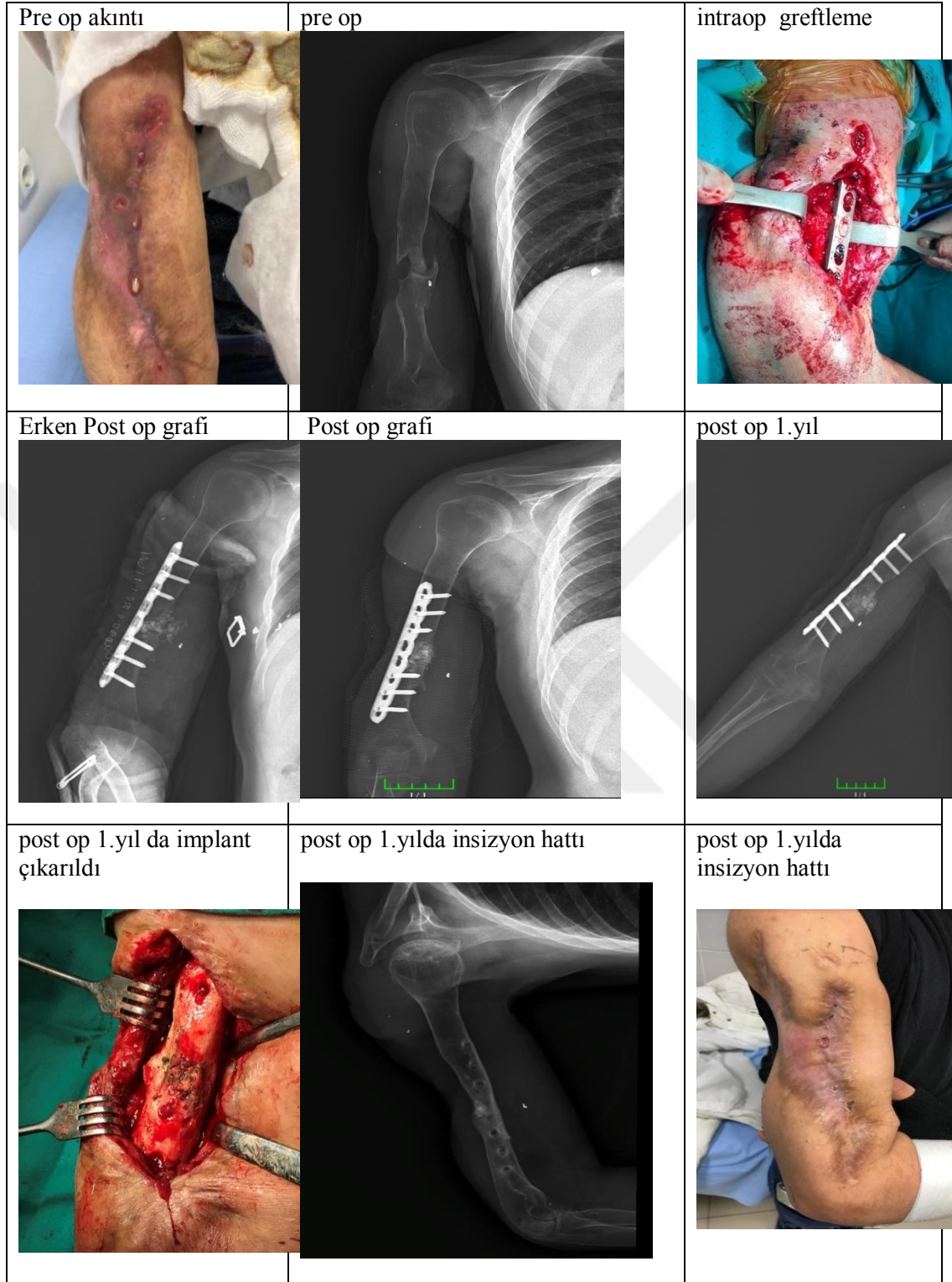
**Şikâyet:** sağ kolda akıntı,ağrı,hassasiyet,ısıartışı,fonksiyon kaybı**Laboratuvar:** Crp:2,9 Sedimentasyon: 12 Lökosit:13000**Sintigrafi:** enfeksiyon ile uyumludur**Pet ct:** enfeksiyon ile uyumludur

Hasta klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi ve sağ humerus Osteomyelit tanısıyla osteomyeliticerrahisi+gümüş iyon katkılı kemik allogreft uygulaması cerrahisi gerçekleştirildi.

Tablo 4.8. 5. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takibi

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	14	2,2	8,3	*	*	1,8
sedim	42	29	10	*	*	17
ast/alt	19/13	17/13	25/27	*	*	16*10,5
bun/cre	17/0,8	14/0,8	10/0,7	*	*	15/0,8
ag	<0,35	<0,35	<0,35	*-	*	2,600
preop sintigrafi	ARTMIŞ TUTULUM(SİNTİGRAFI) - ENFEKSİYON İLE UYUMLUDUR (PET CT)					
kültür	Psödomonas auroginosa,staph.aureus					
intra op patoloji	İLTİHABİ GRANÜLASYON DOKUSU					
antibiyoterapi	Psödomonas auroginosa,staph.aureus					
takep	HASTA POST OP 2.YILINDA YARA YERİ İYİLEŞMESİ VE KAYNAMA GERÇEKLEŞMİŞ İDİ. ANCAK TRAVMA SONRASINDA REFRAKTÜR GELİŞTİ.					

Hasta post op 1.yılında yara yeri iyileşmesi ve kaynama gerçekleşti, takip sonunda aktif şikâyeti olmadı. Osteomyelite yönelik bulguları sonlandı.



Resim 4.5. 5nolu hastaya ait görüntüler

Tablo 4.9. 5 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram

## BAKTERİYOLOJİ

Tarih	11.04.2019 10:14
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL_RM_MRSA RM_mecA
Detay:	
Dirençli	- ERİTROMİSİN - FUSİDİK ASİT - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOPLOKSASİN - MOXİFLOKASİN - OKSASİLİN - PENİSİLİN G - RİFAMPİN - SİPROFLOKSASİN - TETRACYCLINE - TRİMETOPRİM / SULFAMETAKSAZOL
Duyarlı	- AMİKASİN - DAPTOMİSİN - FOSFOMİYCİN WİGBPD - LINEZOLID - TEIKOPLANİN - VANKOMİSİN
Tarih	14.03.2019 14:28
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	PSEUDOMONAS AERUGINOSA ÜREDİ. RM_CBPN
Tarih	14.03.2019 14:29
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	PSEUDOMONAS AERUGINOSA ÜREDİ. RM_CBPN
Tarih	18.05.2019 11:28
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL_RM_MRSA RM_mecA
Tarih	18.05.2019 11:28
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL_RM_MRSA RM_mecA
Tarih	28.05.2019 10:47
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL_RM_MRSA RM_mecA
Tarih	18.12.2020 07:38
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	YOK PUN MİKTARDA STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL_RM_MRSA RM_mecA
Tarih	18.12.2020 07:39
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS INTERMEDIUS ÜREDİ. PSEUDOMONAS SP ÜREDİ
Tarih	18.12.2020 07:39
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ? RM_GP_BL
Tarih	14.03.2019 14:28
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	PSEUDOMONAS AERUGINOSA ÜREDİ. RM_CBPN

**Hasta6****Yaş:** 24**Cinsiyet:** Erkek**Tanı:** Sol ayak bileği osteomyelit

**Anamnez:** 24 y e hasta 28.09.2018 tarihinde yüksekten düşme sonrasında pelvis kırıkları ve sol ayak bileğinde kapalı kırıklı çıkık ile cerrahi yapılan hasta post op 8.ayda akıntı başlamış, daha sonra tarafımızabaşvurmuştur.

**Şikâyet:** Ayak bileğinde akıntı, kızarıklık, hassasiyet ve fonksiyon kaybı**Laboratuvar:** Crp:10,7 Sedimentasyon: 39 Lökosit:12000**Sintigrafi:** Enfeksiyon ile uyumludur

Hasta klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi ve sol ayak bileği Osteomyelit tanısıyla osteomyelitcerrahisi+gümüş iyon katkılı kemik allogreft uygulaması cerrahisi gerçekleştirildi.

Tablo 4.10. 6. Hastanın 1 yıllık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	10,7	7,6	5,1	5,8	5,5	4,4
sedim	39	16	16	10	14	8
ast/alt	13/19	13/20	22/53	15/32	13/14	23/26
bun/cre	10/0,6	9/0,8	10/0,7	12/0,8	13/0,7	14/0,7
ag	<0,35	<0,35	<0,35	2,800	3,700	*
preop sintigrafi	ARTMIŞ TUTULUM ,ENFEKSİYON İLE UYMLUDUR(SİNTİGRAFI)					
kültür	STAPH. AUREUS					
intra op patoloji	OSTEOMYELİT İLE UYUMLU BULGULAR					
antibiyoterapi	moksiflokasasin/moksifloksasin+amoksisilin+klavunik asit(2019)					
takip	HASTA 1. AYINDAN SONRA AKINTISI OLMADI.X RAY DA GÜMÜŞ İYON KATKILI					
	KEMİK ALLOGREFTLER REZORBE OLMADI.HASTA AKTİF YAŞAMINA 6.AYDA GERİ DONDU					

Hasta 6.ayından itibaren aktif yaşamına geridöndü. Gümüş toksitesi görülmedi. Kemik doku allogreftleri x ray da rezorbe olmadı.

<p>Pre op grafi</p> 	<p>pre op grafi</p> 	<p>Preop yara yeri akıntısı</p> 
<p>İmplantlar çıkarıldıktan sonra</p> 	<p>intra op greftleme</p> 	<p>Post op 1.yıl grafisi</p> 
<p>Post op 1.yıl grafisi</p> 	<p>Post op 1.yıl yara yeri</p> 	<p>Post op 1.yıl yara yeri</p> 

Resim 4.6. 6 nolu hastaya ait görüntüler

Tablo 4.11. 6 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları

Tarih	02.09.2019 13:32
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL
Tarih	02.09.2019 13:32
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL
Tarih	02.09.2019 13:35
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL İZLEMİ BİTTİ.
Tarih	02.09.2019 13:32
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL
Detay:	
Dirençli	- AMPİSİLİN - PENİSİLİN G
Duyarlı	- AMİKASİN - DAPTOMİSİN - ERİTROMİSİN - FOSFOMYİN W/G8PD - FUSİDİK ASİT - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOFLOKSASİN
Tarih	02.09.2019 13:32
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL
Detay:	
Dirençli	- AMPİSİLİN - PENİSİLİN G
Duyarlı	- AMİKASİN - DAPTOMİSİN - ERİTROMİSİN - FOSFOMYİN W/G8PD - FUSİDİK ASİT - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOFLOKSASİN
Tarih	02.09.2019 13:32
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ. RM_GP_BL
Detay:	
Dirençli	- AMPİSİLİN - PENİSİLİN G
Duyarlı	- AMİKASİN - DAPTOMİSİN - ERİTROMİSİN - FOSFOMYİN W/G8PD - FUSİDİK ASİT - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOFLOKSASİN
Tarih	01.10.2019 17:31
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ.
Tarih	01.10.2019 17:32
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ.

**Hasta 7****Yaş:** 34**Cinsiyet:** Kadın**Tanı:** Sağ KalkaneusOsteomyelit

**Anamnez:** 34 y k hasta bilinen pyodermagangrenosum hastası olup; sağ ayak topuk iç kısmında son 6 yıldır kapanan yara yeri (1-2 cm)var imiş. Daha sonrasında akıntı artışı, ateş olması üzerinetarafımıza başvuran hasta

**Şikâyet:** sağ ayak topuğunda akıntı, kızarıklık, hassasiyet, yük verememe, fonksiyon kaybı










**Ek hastalık:** pyodermagangrenosum**Laboratuvar:** Crp:7,6 Sedimentasyon : 126 Lökosit:12500**Sintigrafi:** artmış tutulum , enfeksiyon ile uyumludur.

Hasta klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi ve sağ kalkaneus Osteomyelit tanısıyla osteomyelit cerrahisi+gümüş iyon katkılı kemik allogreft uygulaması cerrahisi gerçekleştirildi.

Tablo 4.12. 7. Hastanın bir yıllık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	7,6	1,9	1,5	2,1	3,8	0,9
sedim	127	78	63	87	66	79
ast/alt	13/13	38/56	30/37	35/41	14/13	14/14
bun/cre	20/1,02	23/0,9	26/1,1	35/1,9	24/1,7	35/1,8
ag	0,468	<0,35	<0,35	6,500	3,400	2,400
preop sintigrafi	ARTMIŞ TUTULUM ,ENFEKSİYON İLE UYMLUDUR(SİNTİGRAFi)					
kültür	ENTEROCOCCUS FAECALIS,KLEBSIELLA PNEUMONIA					
intra op patoloji	KRONİK ENFLAMASYON					
antibiyoterapi	moksiflokasasin/moksifloksasin+amoksisilin+klavunik asit(2019)					
takip	HASTA 1. AYINDAN SONRA AKINTISI OLMADI.X RAY DA GÜMÜŞ İYON KATKILI					
	KEMİK ALLOGREFTLER REZORBE OLMADI.HASTA AKTİF YASAMINA 6.AYDA					GERİ DONDU

Hasta 1 yıllık takibini tamamlamış olup, ayakta uzun süre durması gerektiren işlerde çalışabilmekte, gümüş toksisitesi yaşamadı. antibiyoterapi almamaktadır.

<p>Pre op sağ ayak lateralinde akıntı</p> 	<p>pre op sağ topukta fistül</p> 	<p>Preop sağ calcanealosteomyelit</p> 
<p>Preop sağ calcanealosteomyelit</p> 	<p>Post op erken donem yara yeri</p> 	<p>Post op 1.yıl grafisi</p> 
<p>Post op 1.yıl grafisi</p> 	<p>post op 1.yıl yara yeri</p> 	<p>Post op 1.yıl yara yeri</p> 

Resim 4.7. 7 nolu hastaya ait görüntüler

Tablo 4.13. 7 nolu hastaya ait kültür ve antibiyogram sonuçları

Tarih	24.12.2019 13:42
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ
Sonuç	KIRLENME (DİFTERÖİD+BASİL), FARKLI BARKOT GİRİŞİ İLE TEKRARI UYGUNDUR
Tarih	01.11.2019 15:21
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	KLEBSIELLA PNEUMONIAE ÜREDİ. İZLEMİ BİTTİ.
Tarih	01.11.2019 15:21
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ENTEROCOCCUS FAECALIS ÜREDİ.
Tarih	10.08.2020 12:21
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMİDİS ÜREDİ.
Tarih	01.11.2019 15:21
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	ENTEROCOCCUS FAECALIS ÜREDİ.
Detay:	
Duyarlı	- AMOXICILLIN/CLAVULANATE - AMPİSİLİN - GENTAMİCİN-SYN - LINEZOLİD - STREPTOMYCİN-SYN - TEİKOPLANİN - VANKOMİSİN
Tarih	01.11.2019 15:23
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ.

**Hasta 8****Yaş:** 48**Cinsiyet:** Kadın**Tanı:** Sağ tibiaproximalmetafizeroosteomyelit**Anamnez:** 48 Y K hasta sağ dize yakın bölgede bacağına ağrı nedeniyle ortopedi polikliniğine başvuran hastanın, çekilen x ray sonrasında kitle ? nedeniyle biyopsi planlanmış olup;










20.09.2019 da biyopsi yapılan hastanın patoloji sonucu kronik osteomyelit ile uyumludur olarak raporlanmıştır.

**Şikâyet:** sağ bacakta ağrı, şişlik, hassasiyet, yürümede zorlanma**Laboratuvar:** Crp:5,2 Sedimentasyon: 22 Lökosit:10000**Mr:** Enfeksiyon lehine yorumlanabilir**Sintigrafi:** Enfeksiyon ile uyumludur**Pet ct:** Kronik enfeksiyon ile uyumludur.

Tablo 4.14. 8. Hastanın 12 aylık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	5,2	9,4	2,1	9,3	4,2	3,7
sedim	22	36	19	21	17	15
ast/alt	26/33	13/13	17/19	13/15	14/15	13/15
bun/cre	16/0,6	19/0,6	14/0,5	14/0,6	19/0,6	20/0,7
ag	<0,35	<0,35	<0,35	0,716	2,400	3,800
preop sintigrafi	KRONİK ENFEKSİYON İLE UYUMLUDUR (PET CT)					
kültür	ÜREME OLMADI.					
intra op patoloji	KRONİK OSTEOMYELIT İLE UYUMLUDUR					
antibiyoterapi	imipenem/imipenem+meropenem(2019)					
takip	HASTANIN POST OP AKINTISI OLMADI.2.AYDAN SONRA GÜNLÜK YAŞAMINA DÖNDÜ. GÜMÜŞ İYON KATKILI KEMİK ALLOGREFTLER REZORSİYON X RAYDA GÖRÜLMEDİ.					

Hastanın 1 yıllık takipleri tamamlanmış olup akıntısı olmadı. Operasyon sonrası 3. ayda günlük yaşamına geri döndü. Gümüş intoksikasyonu belirtileri görülmedi.

<p>Pre op sağ tibiaproksimalosteomyelit</p> 	<p>Pre op sağtibiaproksimalosteomyelit</p> 	<p>İntraopgreftleme</p> 
<p>Erken post op grafisi</p> 	<p>Post op erken dönem yara yeri</p> 	<p>Post op 1.yıl grafisi</p> 
<p>Post op 1.yıl grafisi</p> 	<p>post op 1.yıl yara yeri</p> 	<p>Post op 1.yıl yara yeri</p> 

Resim 4.8. 8 nolu hastaya ait görüntüler

## Hasta 9

**Yaş:** 36

**Cinsiyet:** Kadın

**Tanı:** Sağ tibiaproximalmetafizerosteomyelit

**Anamnez:** 36 Y K Hasta sağ dize yakın bölgede bacağına ağrı nedeniyle ortopedi polikliniğine başvuran hastanın, çekilen x ray sonrasında kitle ? nedeniyle açık biyopsi planlanmış olup;

açık biyopsi yapılan hastanın cerrahi esnasında pürülan akıntı görülmüştür ayrıca kültüre gönderilen materyalde Staph. Aureus üremiştir. Patoloji sonucu kronik osteomyelit ile uyumludur olarak raporlanmıştır.

**Şikâyet:** Sağ bacakta ağrı, şişlik, hassasiyet, yürümede zorlanma

**Laboratuvar:** Crp:122 Sedimentasyon: 101 Lökosit:9000

**Mr:** Enfeksiyon/malignite ayrımı yapılamamıştır

**Sintigrafi:** Enfeksiyon ile uyumludur

**Pet Ct:** Kronik enfeksiyon ile uyumludur.

Hasta klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi ve sağ tibiaproximal Osteomyelit tanısıyla osteomyelit cerrahisi +gümüş iyon katkılı kemik allogreft uygulaması cerrahisi gerçekleştirildi.

Tablo 4.15. 9. Hastanın 12 aylık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	122	13	0,8	1,1	1,3	0,7
sedim	101	64	36	36	25	23
ast/alt	19/23	22/38	21/28	20/19	*	21/18
bun/cre	9/0,5	12/0,5	12/0,6	12/0,6	*	11/0,6
ag	<0,35	<0,35	<0,35	1,256	1,492	0,927
preop sintigrafi						
kültür	STAPH. AUREUS					
intra op patoloji	KRONİK OSTEOMYELIT İLE UYUMLUDUR					
antibiyoterapi	setriakson/siprofloksasin(2019)					
takip	HASTANIN POST OP AKINTISI OLMADI. 2. AYDAN SONRA GÜNLÜK YAŞAMINA DÖNDÜ.					
	GÜMÜŞ İYON KATKILI KEMİK ALLOGREFTLER REZORSİYON X RAYDA GÖRÜLMEDİ.					

Hastanın post op akıntısı olmadı. 2.aydan sonra aktif yaşamına geri dondu. X rayda allogreftlerde rezorbsiyon görülmedi. Gümüş toksikasyonu belirtileri görülmedi.

<p>Pre op sağ tibia proksimal osteomyelit</p> 	<p>Pre op sağ tibia proksimal osteomyelit</p> 	<p>İntra op greftleme</p> 
<p>İntraop greftleme</p> 	<p>Post op erken dönem yara yeri</p> 	<p>Post op 1.yıl grafisi</p> 
<p>Post op 1.yıl grafisi</p> 	<p>Post op 1.yıl yara yeri</p> 	<p>Post op 1.yıl yara yeri</p> 

Resim 4.9. 9 nolu hastaya ait görüntüler

Tablo 4.16. 9 nolu Hastaya ait kültür üreme ve antibiyogram sonuçları

## BAKTERİYOLOJİ

Tarih	25.11.2019 14:14
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Tarih	25.11.2019 14:14
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Tarih	25.11.2019 14:15
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Tarih	25.11.2019 14:16
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Tarih	10.12.2019 11:12
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ.
Tarih	18.12.2019 11:42
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ

**Hasta 10****Yaş:** 65**Cinsiyet:** Erkek**Tanı:** Sol tibiadistalosteomyelit

**Anamnez:** 65 y e hasta Ocak 2019 da düşme sonrasında sol ayak bileği trimalleoler kırık opere edilmiş olup, hastanın post op 8.ay muayenesinde yara yerinde ısı artışı, kızarıklık, cilde fistulize akıntısı olmuştur.

**Şikâyet:** ısı artışı, kızarıklık, cilde fistulize akıntı, yürümede zorlanma,

**Laboratuvar:** Crp:27 Sedimentasyon : 58 Lökosit:11000

**Sintigrafi:** Enfeksiyon ile uyumludur

**Pet Ct:** Kronik enfeksiyon ile uyumludur.

Hastanın akıntı bölgesinden alınan kültürde Staph. Aureus üremesi olmuştur daha sonrasında hastaya çekilen tüm vücut kemik sintigrafi ve pet ct osteomyelit ile uyumludur olarak raporlanmıştır.

Hasta klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi ve sol tibiadistalOsteomyelit tanısıyla osteomyelit cerrahisi +gümüş iyon katkılı kemik allogreft uygulaması cerrahisi gerçekleştirildi.

Tablo 4.17. 10. Hastanın 12 aylık laboratuvar takibi

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	27,4	9	14,7	*	2	7,1
sedim	58	14	6	*	13,2	8,3
ast/alt	16/5,5	19/18	23/16	22/18	21/14	24/12,5
bun/cre	6/0,6	4/0,6	8/0,6	6/0,6	9/0,7	7/0,6
ag	<0,35	<0,35	2,350	0,745	*	1,870
preop sintigrafi	KRONİK OSTEOMYELIT İLE UYUMLUDUR.(PET CT+SİNTİGRAFI)					
kültür	STAPH.AUREUS					
intra op patoloji	KRONİK ENFLAMASYON					
antibiyoterapi	sefazol,stafine+siprpfloksasin(2019)					
takip	HASTANIN POST OP 1.AY SONRASINDA AKINTISI OLMADI.HASTA 6.AYDAN SONRA İŞ YAŞAMINA GERİ DÖNDÜ.X RAY DA GÜMÜŞ İYON KATKILI ALLOGREFTLER REZORBE OLMADI.					

Hasta 6.aydan sonra aktif olarak iş yaşamına geri dönmüştür. X-ray, kemik allogreftlerin rezorbsiyonu görülmedi. Hastada gümüş toksikasyonu görülmedi.



Resim 4.10. 10 nolu hastaya ait görüntüler

Tablo 4.18. 10 nolu Hastaya ait kültür üreme ve antibiyogram sonuçları

BAKTERİYOLOJİ	
Tarih	11.10.2019 12:37
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ
Sonuç	NORMAL CİLT FLORASI ÜREDİ
Tarih	14.10.2019 11:32
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Detay:	
Duyarlı	-AMİKASİN - DAPTOMİSİN - ERİTROMİSİN - FOSFOMİYİN W69PD - FUSİDİKASİT - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOFLOKSASİN - LINEZOLID - MOXİFLOKACİN - OKSASİLİN - SİPROFLOKSASİN - TEİKOPLANİN - TETRACYCLİNE - TRİMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL - VANKOMİSİN
Tarih	29.07.2020 11:30
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Detay:	
Duyarlı	-DAPTOMİSİN - ERİTROMİSİN - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOFLOKSASİN - LINEZOLID - MOXİFLOKACİN - OKSASİLİN - RİFAMPİN - SİPROFLOKSASİN - TETRACYCLİNE - TRİMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL - VANKOMİSİN
Tarih	14.10.2019 11:32
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Tarih	14.10.2019 11:41
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Tarih	17.12.2019 19:07
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Tarih	29.07.2020 11:30
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Tarih	17.12.2019 19:07
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Detay:	
Duyarlı	-AMİKASİN - DAPTOMİSİN - ERİTROMİSİN - FOSFOMİYİN W69PD - FUSİDİKASİT - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOFLOKSASİN - LINEZOLID - MOXİFLOKACİN - OKSASİLİN - SİPROFLOKSASİN - TEİKOPLANİN - TETRACYCLİNE - TRİMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL - VANKOMİSİN
Tarih	31.01.2019 17:34
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(CİLT SÜRÜNTÜ)
Sonuç	PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ.
Tarih	14.10.2019 11:41
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(PÜY)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ÜREDİ.
Detay:	
Duyarlı	-AMİKASİN - DAPTOMİSİN - ERİTROMİSİN - FOSFOMİYİN W69PD - FUSİDİKASİT - GENTAMİSİN - KLİNDAMİSİN - LEVOFLOKSASİN - LINEZOLID - MOXİFLOKACİN - OKSASİLİN - SİPROFLOKSASİN - TEİKOPLANİN - TETRACYCLİNE - TRİMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL - VANKOMİSİN

**Hasta 11****Yaş:** 44**Cinsiyet:** Kadın**Tanı:** Sol tibia distal osteomyelit

**Anamnez:** 44 Y k, HASTA 13 Yaşında iken kırık sonrası deformite gelişmiş, düzeltme amacıyla rekonstrüktif cerrahi geçirmiş ve implant konulmuş ve daha sonrasında akıntı gelişmiş tarafımıza başvurmuştur.

**Şikâyet:** Isı artışı, kızarıklık, cilde fistulize akıntı,yürümede zorlanma**Laboratuvar:** Crp:27 Sedimentasyon : 58 Lökosit:11000**Sintigrafi:** Kronik enfeksiyon ile uyumludur

Hasta klinik, aboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi ve sol tibia distal Osteomyelit tanısıyla osteomyelit cerrahisi +gümüş iyon katkılı kemik allogreft uygulaması cerrahisi gerçekleştirildi.

Tablo 4.19. 11. Hastanın 12 aylık laboratuvar takipleri

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	1,2	4,3	2,5	0,9	2,3	2,3
sedim	16	50	11	12	21	14
ast/alt	15/13	37/26	34/28	17/13	30/24	17/13
bun/cre	9/0,8	12/0,5	11/0,4	12/0,6	12/0,6	9/0,6
ag	<0,35	<0,35	2,610	3,810	3,320	1,941
preop sintigrafi	KRONİK OSTEOMYELIT İLE UYUMLUDUR					
kültür	ESCHERİCHİA COLİ					
intra op patoloji	KRONİK OSTEOMYELIT İLE UYUMLUDUR					
antibiyoterapi	tigesiklin/ertapenem/gentamisin(2019)					
takip	HASTANIN YARA YERİNDE 2*3 CMLİK ALAN 6.AYDA PRC TARAFINDAN CILT GREFTİ İLE KAPATILDI. GÜMÜŞ İYON KATKILI KEMİK ALLOGREFTLER REZORSİYON X RAYDA GÖRÜLMEDİ.					

Hastanın post op 6.ayında yara yerinde 2\*3 cm lik alan PRC tarafında greftlendi. Hasta 8.ay sonrasında günlük yaşamına geri döndü. Cilde fistulize olan akıntısı sonlandı ve gümüş toksikasyonu görülmedi.

 <p>preop ayka bileği akıntı</p>	<p>Preop grafi</p> 	<p>Preop grafi</p> 
<p>İntraop enfekte sinus traktı</p> 	<p>İntraop greftleme esnasında</p> 	<p>Post op 1.yilda yara yeri</p> 
<p>Post-op 1.yilda yara yeri</p> 	<p>Post-op 1.yıl grafisi</p> 	<p>Post-op 1.yıl grafisi</p> 

Resim 4.11. 11 nolu Hastaya ait görüntüler

Tablo 4.20. 11 nolu Hastaya ait kültür üreme ve antibiyogram sonuçları

Tarih	07.08.2020 15:09
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	Bakteri Üremesi Olmadı NORMAL CİLT FLORASI ÜREDİ.
Tarih	10.12.2019 14:13
Test Adı	GENİLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (ESBL)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL
Tarih	10.12.2019 14:13
Test Adı	GENİLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (ESBL)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL 2
Tarih	31.12.2019 13:59
Test Adı	GENİLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (ESBL)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL
Tarih	22.09.2020 14:50
Test Adı	GENİLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (ESBL)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL
Tarih	28.05.2020 14:07
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(CİLT SÜRÜNTÜ)
Sonuç	NORMAL CİLT FLORASI İLE KONTAMİNASYON
Tarih	17.11.2020 10:43
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(CİLT SÜRÜNTÜ)
Sonuç	NORMAL CİLT FLORASI ÜREDİ
Tarih	31.12.2019 13:59
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(PÜY)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL
Detay:	
Direnç:	-AMOKSİSİLİNKLAVULANİKASİT - AMPİSİLİN - GENTAMİSİN - SEFAZOLİN - SEFEPİM - SEFTAZİDİM - SEFTRIAKSON - SEFUROKSİN-SODYUM - TRİMETHOPRİM / SULFAMETAKSAZOL

**Hasta 12****Yaş:** 37**Cinsiyet:** Kadın**Tanı:** Sağ tibia distal osteomyelit

**Anamnez:** 37 Y K Hasta 20/08/2018 de suisid amaçlı olarak yüksekten düşme sonrasında hastanemiz acil servise getiriliyor. Sağ asetabulum on kolon+sağ sacrum+sol on kol çift kırığı + tibia distal+sol medial malleol kırıkları gelişen hasta; 29/08/2018 de sağ tibia distalde ex fix çıkarılıyor ve arif yapılıyor 1 yıl boyunca hastada sağ tibia distalde kaynama gerçekleşmiyor. 07/08/2019da sağ tibia distal için psödo artroz cerrahisi+oto greft+plak değişimi yapılıyor.

Post op akıntısı başlayan hasta prc tarafında alınıyor ve intraop alınan kültürlerde e.coli üremesi olması üzerine tarafımıza danışıldı.

**Şikâyet:** Isı artışı, kızarıklık, cilde fistulize akıntı, yürümede zorlanma**Laboratuvar:** Crp:21,8 Sedimentasyon : 38 Lökosit:10000**Sintigrafi:** Kronik enfeksiyon ile uyumludur

Hasta klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi ve sağ tibia distal Osteomyelit tanısıyla osteomyelit cerrahisi +gümüş iyon katkılı kemik allogreft uygulaması cerrahisi gerçekleştirildi.

Post op 8.ayda yara yerinde fistulize akıntı devam etmekte idi. Grafilerde impaksiyon olduğu görüldü. Greftlerin rezorbe olamadığı görüldü. İnstabilite ve enfeksiyon göz önüne alınarak hastaya ilizarov artrodez planlandı.

09/09/2020 gümüş greft cerrahisi sonrası post op 10.ay ilizarov cerrahisi yapılan hastanın tibiadistalde eksize edilen 3 cm lik kemik patolojiye gönderildi. Gümüş greft cerrahisi sonrası 15.ayda ilizarov cerrahisi sonrasında 6.ayda hasta yük veriyor yara yeri temiz, hasta antibiyoterapi almıyor. Daha sonrasında ilizarov çıkarıldı ve plak konuldu hasta post op 2,5 yılda yara yerinde akıntısı yok.

Tablo 4.21. 12. Hastanın 12 Aylık Laboratuvar ve Klinik Takibi

	preop	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
crp	21,8	8	7,3	2,3	2,8	9,8
sedim	37	62	39	37	39	54
ast/alt	9/5,5	26/28	11/6,5	11/8,5	9/9,3	16/9,5
bun/cre	9/0,4	11/0,4	6/0,4	7/0,5	5/0,4	7/0,6
ag	<0,35	<0,35	2,120	2,390	0,984	0,754
preop sintigrafi		KRONİK OSTEOMYELIT İLE UYUMLUDUR				
kültür		ESCHERİCHİA COLİ				
intra op patoloji		KRONİK OSTEOMYELIT İLE UYUMLUDUR				
antibiyoterapi		tigesiklin/ertapenem/gentamisin(2019)				
takip	HASTANIN AYAK BİLEĞİNDE YARA YERİ PROBLEMİ 1YIL KADAR SURDU.DAHA SONRASINDA					
	İLİZAROV İLE AYAK BİLEK ARTRODEZ YAPILDI.					

<p>Sağ tibiadistalosteomyelitfistülize</p> 	<p>R</p> 	<p>İntraoprezekeedilen enfekte kemik</p> 
<p>İntraopenfektessinustraktı</p> 	<p>İntraopgreftleme esnasında</p> 	<p>intra op exfix + greftleme</p> 
<p>Post op 1.yılda yara yeri</p> 	<p>Post op 1.yılında eklemdede impaksiyon</p> 	<p>Post op 1.yılında eklemdede impaksiyon</p> <p>R</p> 

Resim 4.12. 12 nolu Hastaya ait görüntüler

Tablo 4.22. 12 nolu Hastaya ait kültür üreme ve antibiyogram sonuçları

BAKTERİYOLOJİ	
Tarih	11.08.2020 13:33
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ
Sonuç	CORNEBACTERIUM ÜREDİ
Dinçlik	- GENTAMİSİN - KLINDAMİSİN - PENİSİLİN G - RIFAMPİSİN - SİPROFLOKSASİN - TETRACYCLINE
Duyarlı	- LINEZOLID - VANKOMİSİN
Dinçlik	- AMPİSİLİN - CLORAMFENİKOL - DAPTOMİSİN - ERİTROMİSİN - GENTAMİSİN DİRENÇİ - LEVOPLOKSASİN - MOXFLOKASİN - NITROFURANTOİN - NORFLOKASİN - QUINUPRİSTİN/DALFOPRİSTİN - RIFAMPİN - STREPTOMİSİN DİRENÇİ - STREPTOMİSİN - TEIKOPLANİN - TRIMETOPRİM / SULFAMETAKSAZOL
Tarih	10.12.2019 14:13
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL
Tarih	10.12.2019 14:13
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL 2
Tarih	31.12.2019 13:29
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL
Tarih	24.02.2020 18:01
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS ÜREDİ. RM_OP_BL
Tarih	11.08.2020 13:33
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	CORNEBACTERIUM ÜREDİ
Tarih	22.09.2020 14:50
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL
Tarih	10.11.2020 19:40
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS ÜREDİ. RM_OP_BL_RM_MRS
Tarih	10.12.2019 14:13
Test Adı	YARA KÜLTÜRÜ(YARA YERİ)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL 2
Dinçlik	- Piperacillin/Tazobactam
Dinçlik	- AMOKSİSİLİNLAVULANİK ASİT - AMPİSİLİNSULBACTAM (F) - AMPİSİLİN - GENTAMİSİN - LEVOPLOKSASİN - SEFEPİM - SEPTAZOM - SEPTİTRAKSON - SEFUROKSİM-SODYUM - SİPROFLOKSASİN - TRIMETOPRİM / SULFAMETAKSAZOL
Tarih	19.11.2019 14:29
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL_RM_CBPN
Tarih	19.11.2019 14:30
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL_RM_CBPN
Tarih	24.11.2019 08:33
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL_RM_CBPN
Tarih	20.11.2019 11:08
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL_RM_CBPN
Tarih	03.12.2019 18:12
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL_RM_CBPN
Tarih	10.12.2019 15:07
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL_RM_CBPN
Tarih	30.12.2019 14:48
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL_RM_ALERT_PCP
Tarih	03.01.2020 09:08
Test Adı	BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUyarLILIK TESTİ (OTOMATİK)
Sonuç	ESCHERICHIA COLI ÜREDİ. RM_ESBL_RM_ALERT_PCP

Tablolarda (\*) ile belirtilen hastalar poliklinik takiplerine çeşitli nedenlerden dolayı (covid 19 pandemisi, adli süreçler vb.) gelememişlerdir. Toplamda 12 osteomyelit hastasına osteomyelit cerrahisi+gümüş iyon katkılı yapay kemik doku greft uygulama cerrahisi yapılmış olup, 1 yıllık takip sonuçlarında enfekte akıntısı devam eden 1 hasta (12 no'lu hasta), geri kalan 11 hastada enfeksiyon tablosu hem klinik hem de akut faz reaktanlarında düşüş gözlemlenmiştir. Hastaların hiçbirinde gümüş toksisitesi düşündürecek bir yan etki oluşmadı ve kan gümüş seviyesi takipleri laboratuvar takipleri tablolarında mevcuttur.

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde iskelet sistemini ilgilendiren travmalar, kemik enfeksiyonları, konjenital anomaliler, kas iskelet sistemi tümör cerrahisi, revizyon artroplastisi cerrahisi ve spinal cerrahi gibi rekonstrüktif işlemler sırasında oluşan kemik defektlerini tedavi etmek amacıyla kemik greftleri ve kemik yerini tutabilecek maddeler artan sıklıkla kullanılmaktadır. Dünyada her yıl yaklaşık 2,2 milyon kemik greft uygulaması yapıldığı tahmin edilmektedir (97). Dünyada yapay kemik greftlerinin kullanımı, doğal kemik greftlere göre daha hızlı artmaktadır. 2010 yılında yapay kemik greftleri için Amerika Birleşik Devletleri'nde harcanan para, 246 milyon dolar olmuştur. Kronik osteomyelit olarak bilinen kemik enfeksiyonları kas-iskelet sistemi cerrahisinde en önemli sorunlardan birisidir ve sadece gelişmekte olan toplumların sorunu değildir. %1-50 arasında enfekte olabilen açık kırık olguları, implant ilişkili enfeksiyonlara bağlı osteomyelit olguları ve diyabetik ayak ülserleri de dikkate alınırsa, bu sorunun tüm dünyada yaygın olduğu görülecektir (98, 99).

Kemik enfeksiyonlarında en sık görülen patojen, *Staphylococcus Aureus* ve epidermidis tir. Biyofilm tabakası oluşturabilen bu fırsatçı patojenlerin tedavisi oldukça güçtür (99,100). Mikroorganizmalar tarafından oluşturulan kemik enfeksiyonları sıklıkla oluşturdukları enflamatuvar reaksiyonlar nedeniyle kemik yıkımına yol açarlar. Akut kemik enfeksiyonları bazen kronikleşebilmektedirler (kronik osteomyelit). Rutin sistemik antibiyotikler çoğu zaman akut kemik enfeksiyonların tedavisinde yeterli iken, kronik kemik enfeksiyonlarının (kronik osteomyelit) tedavisi her zaman kolay olmamaktadır. Nekrotik ve enfekte dokuların radikal debridmanı ve sistemik antibiyotik uygulaması enfeksiyonun eradikasyonu ve kemik doku iyileşmesi için temel tedavi yaklaşımıdır. Buna rağmen başarılı sonuç elde etmek çoğu olguda mümkün olmayabilmektedir. Özellikle implant ilişkili cerrahilerden sonra görülen kronik enfeksiyonlarda bu durum daha sık görülmektedir.

Bir hastada cerrahi olarak oluşturduğumuz tüm yaralar ve açık kırıklar mikroorganizmalar tarafından kontamine edilir. Söz konusu mikroorganizmalar sahip oldukları virülans ile hastanın savunma mekanizmalarının üstesinden gelip belli bir sayıya ulaşırsa yara enfeksiyonu, kemik enfeksiyonu ya da implant ilişkili enfeksiyon

ortaya çıkacaktır. Uygulanan cerrahi ve çevresel faktörler kadar, hastanın bağışıklıkla ilgili faktörleri de enfeksiyonun klinik olarak ortaya çıkıp çıkmamasında önemlidir. Diyabet, romatoidartrit, sigara, immunsupresyon (steroid, kemoterapi), kötü beslenme, yaşlılık, operasyon öncesi hastanede uzun kalma, obezite, vücutta enfeksiyon varlığı, burunda Staphkolonizasyonu olanlar cerrahi alan enfeksiyonu yönünden risklidirler.

Cerrahi yaralarda serbest olarak yüzen planktonik bakteriler uygun sistemik antibiyotiklerle kolayca öldürülebilirler. Ancak bakteriler implant yüzeyine ya da ölü kemik yüzeylerine yapışıp biyofilm tabaka oluşturursa bu durumda direnç gelişecektir. Enfekte ortopedik implantlarda en fazla tespit edilen mikroorganizmalar, Staphylococcus Aureus ve Staphylococcus epidermidistir. Bu bakteriler normal koşullarda cildimizde zarar vermeden yaşarlar; ancak bunlar cerrahi yaraya invaze olunca sorunlar başlar. Cerrahi yaraya invaze olan bakteriler çoğalır; daha sonra fiziksel ve kimyasal faktörler arasındaki etkileşime bağlı olarak bu mikroorganizmalar implantın yüzeyine ya da canlı olmayan kemik dokularına ulaşır. Lokal biyolojik dokularda bulunan proteinler, bu mikroorganizmaların implant yüzeyine ya da kemik yüzeyine tutunmasını kolaylaştırır. Yüzeyde birikmeye başlayan bakteriler, polisakkaritmatriks ve proteinlerden oluşan biyofilm tabaka tarafından çevrenir. 24 saat içerisinde bir implant yüzeyinde ya da ölü kemik yüzeyinde tam bir biyofilm tabakası oluşabilir. Bu biyofilm tabakası içindeki mikroorganizmalar yavaş yavaş çoğalırlar ve hücrel ve humoral bağışıklık sistemlerine karşı koyarlar. Buna ek olarak bu halleri ile antibiyotiklerin penetrasyonunu engelleyerek antibiyotiklere karşı çok daha dirençli olurlar veminimal inhibitör konsantrasyondeğerleri 1000 kat artar (101).

Kemik enfeksiyonları için ideal antimikrobiyal ajan sistemik toksisite oluşturmadan yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmelidir. Ayrıca bakterilerin sesil formlarına karşı da etkili olabilmeli, kemik rejenerasyonu ve implantın biyolojik dokularla bütünleşmesini bozmamalıdır. İmplant ilişkili enfeksiyonlarda ve kronik osteomyelitte klasik yaklaşım antibiyotiklerin sistemik olarak hastaya verilmesidir. Günümüzde hastalıklı, enfekte kemik ve yumuşak dokuların geniş eksizyonu sonrası ortaya çıkan ölü boşlukların antibiyotik salgılayacak geçici biyomalzemelerle

doldurulması ya da vaskülarize doku transplantasyonları uygulamasına ek olarak parenteral sistemik antibiyotik verilmesi (2-4 hafta) daha sonra mikrobun tam eradikasyonu amacıyla 8-10 hafta oral antibiyotik verilmesi birçok merkezde kronik osteomyelitte uygulanmakta olan tedavidir (102-104).

Çok yüksek dozlarda antibiyotik kullanımına rağmen hedef bölgede nispeten daha düşük ilaç konsantrasyonu elde edilir ve başarı oranı yüksek olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca bu kadar yüksek dozda verilen antibiyotiklerin toksik yan etkileri ortaya çıktığı ; tekrarlanan cerrahi girişimler, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve yüksek maliyetler tüm hastaları ve toplumları etkilemektedir. Örneğin eklem protezi revizyon olgularının %37'sinde enfeksiyon gelişmekte ve buna bağlı olarak hastaların hastanede yatma süreleri 24 güne kadar uzamaktadır. Hastane masrafları ise 5 kat artmaktadır (105).

Çalışmamızda kullanılan gümüş iyon katkılı antimikrobiyal etkili yapay kemik doku greftleridebridman sonrası oluşacak olan ölü boşluğu doldurmakta ve greft yapısındaki kalsiyum hidroksiapatitin normal kemik dokusu ile zamanla osteointegrasyonu oldukça ortama antimikrobiyal etkili gümüş salınımı gerçekleşmiş olup bu açıdan düşünüldüğünde antimikrobiyal etkinin saatler-günler içinde değil de aylara yayıldığını böylece günümüzde kullanılan PMMA üzerine uygulanan lokal antibiyotiğin ortama saatler içinde salınması göz önüne alındığında çalışmanın amacı daha da iyi anlaşılacaktır. Çalışmanın bu yönüyle antimikrobiyal etki osteointegrasyon sürdükçe devam etmesi enfeksiyonu azaltmada ön çıkmaktadır. Ayrıca oluşan ölü boşluğa uygulanan kalsiyum hidroksiapatitin mevcut defekte başlangıçta skafold görevi görmekte zamanla osteointegrasyon gerçekleştikçe kemik çatı gelişmekte ve kaynama bu iskelet üzerine oluşmaktadır (23,24).

Kronik osteomyelitin lokal tedavisinde bir zamanlar altın standart olarak kabul edilen antibiyotikli kemik çimentoları enfeksiyonun önlenmesinde etkili iken, enfeksiyonun tedavisinde başarısı tartışmalıdır(106). Kemik çimentolarında oluşan sıcaklık nedeniyle her antibiyotiğin kullanılamaması, kullanılan antibiyotik salınımındaki ve etkinliğindeki değişkenlik ve yüklenen antibiyotiğin çok az bir kısmının ortama salınması gibi sıkıntılara ek olarak bu implantlarınbiyoyumlu olmaması da önemli bir sorundur. Bu nedenle enfeksiyon eradikasyonundan sonra

vücuttan çıkarılması gerekir (106,107). Çıkarılmayıp yerinde bırakılan vücutta erimeyen malzemelerin uzun dönemde bakteri kolonizasyonu için substrat olarak görev yaptığını bildiren çalışmalar da vardır (108, 109).

Enfekte ya da hasar görmüş kemik dokularda kemik rejenerasyonunu sağlamak için kemik greftlerine gereksinim olacaktır. Kronik osteomyelit tedavisinde antibiyotik emdirilmiş doğal kemik greftlerinin kullanımı da etkinliğin kısa süreli olması ve antibiyotik direnci gibi nedenlerle sorunun çözümünde yeterli olamamıştır (110). Bu konuda güncel araştırmalar antimikrobiyal özelliğe sahip yeni biyomalzeme sistemlerinin geliştirilmesi yönünde olmaktadır. En büyük başarı enfeksiyonu ortadan kaldırırken aynı zamanda kemik rejenerasyonunu katkı sağlayacak biyomalzeme sistemlerinin geliştirilmesi ile olacaktır. Kemik doku ağırlığının yaklaşık %50 sini oluşturan inorganik mineral faz hidroksiapatittir. İtokazu ve arkadaşları 1995 yılında yayınladıkları in-vitro çalışmada antibiyotik emdirilmiş gözenekli hidroksiapatit blokların osteomyelit tedavisinde başarılı olduğunu bildirmişler ve yedi hastada bunu test etmişlerdir. Hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat kemik mineral kompozisyonuna benzerliği ve kemik dokusu gibi gözenekli, biyolojik olarak parçalanabilir olma, biyoaktif ve osteokondüktif olma özelliğine sahip kalsiyum fosfat bileşikleridir. Günümüzde farklı özelliklere sahip antibiyotik emdirilmiş yapay kemik greftleri vardır (111-114).

McKee ve arkadaşları (2010) yılında antibiyotikli kemik çimentosu ile antibiyotikli yapay kemik implantlarını 30 kronik osteomyelit hastasında prospektif olarak yaptıkları bir klinik çalışmada kıyaslamışlar ve etkinliğinin benzer olduğunu bildirmişlerdir(96) Bu antibiyotikli yapay kemikler antibiyotikli kemik çimentolarına kıyasla farklı antibiyotiklerin uygulanabilmesi ve emilebilir olmaları nedeniyle üstün olmakla birlikte, sonuçta antibiyotiklerle birlikte kullanıldığından, bu antibiyotiklerin salınımı matriksindegradasyonuna değil difüzyon kontrolüne bağlı olmaktadır. Bu malzemelerden antibiyotik salınımı, kullanılan malzemenin formülasyonuna bağlı olmakla birlikte genellikle günlerle sınırlı olmaktadır (115). Buna ek olarak mikroorganizmaların bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimi çok önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Ayrıca bu biyoçözünür malzemelerin de yük taşıyamama, uygulama sonrası içsel kimyasal uyumsuzluk

nedeniyle sertleşememe ve bozunmaları sırasında ortaya çıkan yan ürünler nedeniyle olguların bir kısmında inflamasyon ve buna bağlı fistüle yaralara neden olma olasılığı gibi olumsuzluk görülebileceği bildirmiştir. Bu nedenlerle etkinlikleri sınırlı olmaktadır (96, 111).

Antibiyotik yüklü greftler ile ilişkili antibiyotik direncinin büyük bir risk oluşturması göz önüne alındığında, antibiyotik olmayan maddeler çok daha cazip alternatif oluştururlar. Çeşitli maddeler arasında, gümüş, bakteriyel tutunmayı önlemesi, geniş antibakteriyel spektrumu (hem gram negatif hem pozitif bakteriler) uzun süreli antibakteriyel etkisi ve direnç gelişimine daha az eğilimli olması ile ve düşük yan etkisiyle bilinen bir maddedir. Hidroksiapatit gibi biyoaktif bir materyal ile gümüş kullanılırsa hem osteointegrasyonu yüksek hemde antimikrobiyal etkinliği olan bir implant elde etmiş oluruz. Gümüş iyonunun ( $Ag^+$ ) antibakteriyel özelliği metal halinden ( $Ag$ ) çok daha etkilidir. Bakteriyel DNA'ya bağlanarak fosfat ve süksinatuptake'i gibi birçok önemli transport yolunu engeller ve hücrel oksidasyonu bozar. Hücre zarı ve içeriğini bozar. Bakteriler yanında mantar ve virüsler üzerine de etkilidir.

Vasküler, üriner, peritoneal kateterler, vasküler greftler, kalp kapak protezleri, süturlar ve kırık fiksasyon implantları gibi birçok tıbbi implant yüzeyine uygulanmıştır (116).

Ortopedi literatüründe gümüş kullanımı daha çok implantlarinelemental gümüş ile kaplanması biçiminde hastaya uygulanması şeklinde olmuştur. Hayvan çalışmalarında gümüş kaplanmış protez ve implant uygulamalarının enfeksiyon görülme olasılığını azalttığı, hem literatür çalışmalarında hem de üniversitemizde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur(117, 118) Titanyum üzerine uygulanmış gümüş içeren hidroksiapatit (HAP) kaplamaların osteoblast ve epitel hücrelerin aktivitelerini bozmadan bakteri adezyonu ve çoğalmasını etkili bir biçimde inhibe edebildiği gösterilmiştir (119, 120). Gümüş kaplanmış titanyum vidaların implant ilişkili derin kemik enfeksiyonlarını önlediği gösterilmiştir (121,122).

Literatürde gümüşün antimikrobiyal etkinliği ve toksisitesi ile ilgili çelişkili yayınların görülmesinin olası nedeni, gümüşün dozu ve verilmiş biçimi (metalik

gümüş, iyonik gümüş, nanopartikül yapıda gümüş) olması ile ilişkilidir. Guo ve arkadaşları 2016 yılında farelerde yaptıkları çalışmalarında intravenöz olarak enjekte ettikleri gümüş iyonunun değil, nanogümüş partiküllerin vaskülerendotel hücrelerinde ROS (serbest/reaktif oksijen radikalleri) seviyesinin artışıyla uzun dönemli organ toksisitesine yol açtığını göstermişlerdir (123).

Son yıllarda yapılan osteomyelit tedavi çalışmalarını ele alan metanaliz çalışmasında 1985 ila 2020 yılları içinde 37 çalışma değerlendirilmiş tedavinin başarı oranları %67- %90 oranında bildirilmiştir (128).

Yukarda belirtilen nedenlerle uygulanan bölgeye bağlı olarak mekanik özellikleri, antimikrobiyal etkinliği ve kemik doku rejenerasyonuna katkısı optimum olacak yenilikçi yapay kemik greftlerine gereksinim vardır. Sağlık sektöründe henüz ileri teknolojik yaklaşımlarla üretilmiş gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli, antimikrobiyal özellikli yapay kemik greft kullanımı yoktur. önceki çalışmalarda ortopedik implantların yüzeylerine uygulayarak implantların hem kemiğe daha iyi tutunmasını sağlamak, hem de bakteriler tarafından istilasını önlemek amacıyla gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat esaslı antimikrobiyal seramik toz geliştirildi (19, 20, 118). Bu tozun hazırlanmasında yaş kimyasal yöntem ve nanoteknoloji kullanılmıştır. Toz üretimi ve implant yüzeylerinin kaplanma deneylerinin başarılı olması üzerine gerekli etik kurul izinleri alındıktan sonra hayvan deneylerinde enfeksiyonun azalttığı görülmüştür(24)Diz protez modelinde, eksternalfiksator modelinde ve açık kırık intrameduller çivi modelinde bu kaplamanın antibakteriyel etkinliği ve implant-kemik bütünleşmesi (biyoyumluluğu) araştırılmıştır. Deneklerden alınan kan, karaciğer, dalak, beyin, kalp ve böbrek örneklerinin hiçbirinde gümüş saptanmamıştır (19, 20, 22).

Daha önce kliniğimizde yapılan hayvan deneyi çalışmasında, deneklerden osteomyelit modeli oluşturulmuş antimikrobiyal etkili gümüş iyon katkılı yapay kemik doku greftler ile deneklerde enfeksiyonun azaldığı gösterilmiştir(24) Ayrıca yine kliniğimizde gümüş iyon ile kaplanan eksternalfiksator, parsiyel protez implantlarının klinik olarak hastalar üzerinde uygulanmış olup etkinlik ve güvenirligi kanıtlanmıştır (23). Daha önceki çalışmalarımızdan yola çıkarak gümüş iyon katkılı antimikrobiyal etkili yapay kemik doku greftlerinin klinik çalışması için Eskişehir

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniğine başvuran osteomyelit tanılı hastalardan gönüllü olanlara uygulanması planlandı. Hastalara önceki çalışmalarımız ve planladığımız klinik çalışma hakkında detaylı bilgi verildi. Kendi hazırlamış olduğumuz aydınlatılmış onam formu ile 12 adet osteomyelit hastası çalışmamıza dahil edildi.

Kronik osteomyelit tedavisinde, debridman cerrahisi sonrasında enfeksiyonun eradikasyonu takiben oluşacak olan ölü boşluğun doldurulması tedavinin esasını oluşturmakla birlikte; enfekte bölgeye aynı seansda kemik grefti konulması durumunda greftin implantasyonu genellikle başarısızlık ile sonuçlanmaktadır(124) Çalışmamızda ise aşamalı cerrahi olmaksızın aynı seans da geliştirmiş olduğumuz yapay kemik grefleri kullanılmış ve greftimplante olduğu, rezorbe olmadığı, hastanın radyolojik takiplerinde görülmüştür. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız osteomyelit tedavisinde literatürde yeni gelişmeler içerisinde özgünlüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda yer alan 12 osteomyelit hastasının operasyon öncesi, operasyon sonrası 0, 3, 6, 9 ve 12 ay karaciğer fonksiyon testleri ALT, AST değerleri çalışılmış olup hiçbir hastada yüksek değerler görülmemiştir. Kontrol grubundaki hastaların değerleri ile kıyas edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ayrıca literatürde hayvan modellerinde osteomyelit oluşturulan ve gümüş fosfat patikülleri kullanılan çalışmalarında, çalışmamızda olduğu gibi olağan dışı karaciğer fonksiyon test parametrelerine rastlanmamıştır (125). Çalışmamızın sonuçlarının bu anlamda literatüre benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların tamamının operasyon öncesi, operasyon sonrası 0, 3, 6, 9 ve 12. ay böbrek fonksiyon testleri üre,kreatin değerleri çalışılmış olup kontrol grubu hastalarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).Literatürdeki osteomyelit cerrahisinde gümüş kullanılan çalışmalarda da sonuçlarımız benzer olup bu yönüyle literatür ile çalışmamız uyum göstermektedir (125).

Kronik Osteomyelit tanı ve tedavi takibinde birkaç laboratuvar parametresi kullanılmaktadır. Enflamatuvar bir belirteç olan c-reaktif protein (CRP)artışı, eritrosit sedimentasyon hızı artışı,ayrıca serumda artmış beyaz kan hücre sayısı tanı ve tedavi

takibinde yardımcı olmaktadır (126,127). Bu değerlerin artmış olaması tanıyı destekler iken, normal olması da tanıyı dışlamamaktadır (128).

Çalışmamızda da bu parametreler tanı ve tedavi takibinde yardımcı olarak kullanılmıştır. 12 hastanın 10'un da 1 yıllık takip sonrasında c-reaktif protein, sedimentasyon hızı ve serum beyaz kan hücre sayısı(lökosit) değerleri anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0,05$ ). Enfektif parametrelerin düşmediği 2 hastadan biri olan 12 nolu hastamız da osteomyelit kür edilememiş ancak enfeksiyon azalmıştır, bir diğer hastamız ise dermatoljik bir hastalık olarak piyodermagangrenosum tanısı bulunmaktadır. Bu hastamız da klinik olarak akıntı, ağrı ve ısı artışı sonlanmış 1 yıl sonunda radyolojik olarak kaynama görülmemiş, greftrezorbsiyonu görülmemiştir.

Laboratuar enfeksiyon parametrelerinin post op 1 yıl sonunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüş olduğu istatistikel olarak ortaya konmuştur ( $p<0,05$ ).

Tablo da çalışmamıza ait kültür sonuçları yer almış olup, 12 hastadan alınan mikrobiyoloji kültür örneklerinde 10 hasta da etken üremesi olmuştur. Son yıllarda yayınlanan osteomyelit metanaliz çalışmalarında da en fazla üretilen suş S.aureus'dur (128). Çalışmamızda güncel literatüre uygun olarak S.aureus üremesi en fazla üyen mikroorganizmadır.

Osteomyelit tedavisine cerrahi tedavi yanında iv antibiyotik kullanımı da yapılmaktadır. Literatürde 12 aya kadar süren iv antibiyotik kullanımı bildirilse de ortalama bu süre minimum 12 hafta ile 6 ay arasındadır(128) Çalışmamızda ise 12 hastanın sadece 1'inde 12 aya varan antibiyotik kullanımı oluş ve bu hastada osteomyelit kür olmamış ancak enfeksiyon azalmıştır.

Geriye kalan 11 hastamızda ortalama iv antibiyotik kullanım süresi ortalama 3 ay olup, osteomyelit ile başarılı olarak mücadele edilmiştir. Uzun süre iv antibiyotik kullanımının doğurduğu sistemik yan etkiler ve rezistans gelişimi literatürde vurgulanmıştır(5,6) Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda iv antibiyotik kullanım süresi literatüre oranla daha az sürede olup, sistemik yan etki daha az görülmüştür. Daha az sürede iv antibiyotik kullanımıyla çalışmamız osteomyelit ile mücadelede ön plana çıkmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Hastalarımızın Laboratuvar takiplerinde 12 hastamızın tamamında karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatin) değerlerinde kontrol grubu baz alınarak cerrahi sonrası göz önüne alındığında olağan dışı değer saptanmamıştır.

- Hastalarımızın klinik takiplerinde en geç 3.hafta yara yeri süturleri poliklinikte alındı. 1 yıl boyunca her ay poliklinikte klinik olarak değerlendirildi. 12 no'lu hasta dışında tüm hastalarımızın enfekte sinüs traktı ya da yara yeri akıntısı sonlandı.12 no'lu hastamızda yara yeri akıntısı 6.aya kadar devam etti ve sonrasında tekrarlayan cerrahiler geçirdi.12 no'lu hasta dışında tüm hastalarımızın ilgili ekstremitte bölgesinde ısı artışı ve ağrı kayboldu Tüm hastalarımız enfeksiyon hastalıkları bölümünce İV antibiyoterapi almış olup 12 no'lu hasta dışında diğer hastalarımızın ortalama antibiyoterapi süresi 3 ay idi.

- Hastalarımızın radyolojik olarak takipleri 1 yıl boyunca aylık olarak çekilen 2 yönlü (ön arka –yan) x ray da değerlendirilmiştir. Enfeksiyonun azalması; kemik kaynamasının 3 kortekste gerçekleşmesi, yapay kemik doku greftlerininosteointegrasyonu ile debridman sonrası oluşan ölü boşluğun doldurulmuş olması ve x ray de greftlerderezorbsiyon olmaması kriterleri baz alındı. Buna göre 12 no'lu hastamız dışında tüm hastalarımızda ortalama 3-6 ay arasında kemik kaynaması 3 kortekste görülmüştür. Debridman sonrası oluşan ölü boşluk yapay kemik doku greftleri ile doldurulmuş ve 1.yıl sonunda greftlerde 12 no'lu hastamız dışında tüm hastalarımızda rezorbsiyon görülmemiştir.

- 12 hastanın tamamında kemik enfeksiyonu azalmıştır.11 hastada kür edilmiştir. Ayrıca gümüş değerlerinde toksik dozlara ulaşılmamış olup,12 hastanın hiçbirinde intoksisite bulgusu görülmemiştir. Sonuç olarak kemik enfeksiyonlarının tedavisinde antimikrobiyal etkili yapay kemik doku greftlerinin kullanımı etkili olduğu görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Cobb LH, McCabe EM, Priddy LB. Therapeutics and delivery vehicles for local treatment of osteomyelitis. *J Orthop Res.* 2020;38 (10):2091-103.
2. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ, 3rd, Huddleston PM, 3rd. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(10):837-45.
3. Lin SY, Lin CL, Tseng CH, Chang YJ, Wang IK, Yeh HC, et al. Association between chronic osteomyelitis and risk of end-stage renal disease: A nation wide population-based cohort study. *Baltimore, 2015;94(27):e1141.*
4. Huang CC, Tsai KT, Weng SF, Lin HJ, Huang HS, Wang JJ, et al. Chronic osteomyelitis increases long-term mortality risk in the elderly: a nation wide population-based cohort study. *BMC Geriatr.* 2016;16:72.
5. Öztuna V. Osteomyelit patofizyolojisi ve tedavi prensipleri. *TOTB\_D (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi.* 2005;4(1-2).
6. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bones. *JBJS.* 2004;86(10):2305-18.
7. Calhoun JH, Manring MM. Adult osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(4):765-86.
8. Arias C, Tamayo Betancur MC, Pinzón MA, Cardona Arango D, Capataz Taffur CA, Correa Prada E. Differences in the clinical outcome of osteomyelitis by treating specialty: Orthopedics or infectology. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144736.
9. Bahrs C, Schnabel M, Frank T, Zapf C, Mutters R, vonGarrel T. Lavage of contaminated surfaces: an in vitro evaluation of the effectiveness of different systems. *J Surg Res.* 2003;112(1):26-30.
10. Qin CH, Zhang HA, Chee YH, Pitarini A, Âdem Ali A. Comparison of the use of antibiotic-loaded calcium sulphate and wound irrigation-suction in the treatment of lower limb chronic osteomyelitis. *Injury.* 2019;50(2):508-14.
11. Panteli M, Giannoudis PV. Chronic osteomyelitis: what the surgeon needs to know. *EFORT Open Rev.* 2016;1(5):128-35.

12. Yenice İ, Çalış S, Kaş H, Özalp M, Ekizoğlu M, Hıncal A. Biodegradable implantable teicoplanin beads for the treatment of bone infections. *Int J Pharm*. 2002;242(1-2):271-5.
13. Sanchez E, Baro M, Soriano I, Perera A, Evora C. In vivo-in vitro study of biodegradable and osteointegrable gentamicin bone implants, *European Journal of Pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2001;52(2):151-8.
14. Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y, Araki N, Inoue K, Ono K. Experimental implant-related osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxy apatite ceramic composites. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1993;75(1):111-4.
15. vanVugt TA, Geurts J, Arts JJ. Clinical application of antimicrobial bone graft substitute in osteomyelitis treatment: A systematic review of different bone graft substitutes available in clinical treatment of osteomyelitis. *Biomed Res Int*. 2016;6984656.
16. Flierl MA, Culp BM, Okroj KT, Springer BD, Levine BR, DellaValle CJ. Poor outcomes of irrigation and debridement in acute periprosthetic joint infection with antibiotic-impregnated calcium sulfate beads. *J Arthroplasty*. 2017;32(8):2505-7.
17. Itokazu M, Sugiyama T, Ohno T, Wada E, Katagiri Y. Development of porous apatite ceramic for local delivery of chemotherapeutic agents. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials*. 1998;39(4):536-8.
18. Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect*. 2005;60(1):1-7.
19. Kose N, Çaylak R, Pekşen C, Kiremitçi A, Burukoglu D, Koparal S, et al. Silver ion doped ceramic nano-powder coated nails prevent infection in open fractures: In vivo study. *Injury*. 2016;47(2):320-4.
20. Kose N, Otuzbir A, Pekşen C, Kiremitçi A, Doğan A. A silver ion-doped calcium phosphate-based ceramic nanopowder-coated prosthesis increased infection resistance, *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(8):2532-9.

21. Celebi H, Gurbuz M, Koparal S, Doğan A. Development of antibacterial electrospun chitosan/poly(vinyl alcohol) nanofibers containing silver ion-incorporated HAP nanoparticles, *Composite Interfaces*. 2013;20:799-812.
22. Bostancıoğlu RB, Peksen C, Genc H, Gürbüz M, Karel FB, Koparal AS, et al. Analyses of the modulatory effects of antibacterial silver doped calcium phosphate-based ceramic nano-powder on proliferation, survival, and angiogenic capacity of different mammalian cells in vitro. *Biomed Mater*. 2015;10(4):045024.
23. Köse N, Bayrak Çh, Köse Aa, Sevensan A, Toktaş Ag, Doğan A, Editors. The use of orthopaedic implants with silver ion-doped ceramic coating in the prevention of implant-related infections. *Orthopaedic Proceedings*; 2020: The British Editorial Society Of Bone & Joint Surgery.
24. Köse N, Asfuroğlu ZM, Köse A, Şahintürk V, Gürbüz M, Doğan A. Silver ion-doped calcium phosphate-based bone-graft substitute eliminates chronic osteomyelitis: An experimental study in animals. *Journal of Orthopaedic Research®*. 2021;39(7):1390-401.
25. O'reilly T, Mader J. Rat model of bacterial osteomyelitis of the tibia. *Handbook of animal models of infection*: Elsevier; 1999. p. 561-75.
26. ST C. Campbell's operative orthopaedics. St Louis: Mosby. 2003;1:318.
27. Evans RP, Nelson CL, Lange TA: Pathophysiology of Osteomyelitis. In: *Surgery of the musculo skeletal system*, Mc Collister Ewerts (ed), Churchill Livingstone, 1990, s:19-35.
28. Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. SLACK Incorporated Thorofare, NJ; 1984.
29. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infection and immunity*. 1996;64(7):2371-80.
30. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernández- Luna JL, et al. Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10(3):439-46.
31. Ishihara Y, Nishihara T, Maki E, Noguchi T, Koga T. Role of interleukin-1 and prostaglandin in in vitro bone resorption induced by *Actinobacillus*

- actinomycetemcomitans lipopolysaccharide, *Journal of periodontal research*. 1991;26(3):155-60.
32. Franchi-Miller C, Saffar J. The 5-lipoxygenase inhibitor BWA4C impairs osteoclastic resorption in a synchronized model of bone remodeling. *Bone*. 1995;17(2):185-91.
  33. Norden CW. Experimental chronic staphylococcal osteomyelitis in rabbits: treatment with rifampin alone and in combination with other antimicrobial agents. *Reviews of infectious diseases*. 1983;5(Supplement\_3):S491-S4.
  34. Mader JT, Adams K, Morrison L. Comparative evaluation of cefazolin and clindamycin in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(10):1760-4.
  35. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT. Internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured osteoblasts, *Microbial pathogenesis*. 1995;19(6):409-19.
  36. Götz F. *Staphylococcus* and biofilms. *Molecular microbiology*. 2002;43(6):1367-78.
  37. Rydén C, Yacoub A, Maxe I, Hemegård D, Oldberg Å, Franzén A, et al. Specific binding of bone sialoprotein to *Staphylococcus aureus* isolated from patients with osteomyelitis. *European journal of biochemistry*. 1989;184(2):331-6.
  38. Nilsson M, Frykberg L, Flock J-I, Pei L, Lindberg M, Guss B. A fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus epidermidis*. *Infection and immunity*. 1998;66(6):2666-73.
  39. Baselga R, Albizu I De La Cruz M, Del Cacho E, Barberan M, Amorena B. Phase variation of slime production in *Staphylococcus aureus*: implications in colonization and virulence. *Infection and Immunity*. 1993;61(11):4857-62.
  40. Gracia E, Lacleriga A, Monzon M, Leiva J, Oteiza C, Amorena B. Application of a rat osteomyelitis model to compare in vivo and in vitro the antibiotic efficacy against bacteria with high capacity to form biofilms. *Journal of Surgical Research*. 1998;79(2):146-53.
  41. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D, Auckenthaler R, Lew PD, Perdreau FS, et al. Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical

- staphylococcal isolates to foreign material. *Journal of Infectious Diseases*. 1988;158(4):693-701.
42. Hussain M, Heilmann C, Peters G, Herrmann M. Teichoic acid enhances adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to immobilized fibronectin, *Microbial pathogenesis*. 2001;31(6):261-70.
  43. Galliani S, Viot M, Cremieux A, Van der Auwera P. Early adhesion of bacteremic strains of *Staphylococcus epidermidis* to polystyrene: influence of hydrophobicity, slime production, plasma, albumin, fibrinogen, and fibronectin. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1994;123(5):685-92.
  44. Doç. Dr. Serhan Sakarya . Biyofilm yapısı ve infeksiyon hastalıklarının virülans ve tedavisindeki rolü. *Kli. Mik. Journal Cilt: 18 Özel Sayı: 1 Kasım 2005*.
  45. Ecem A, Kınık Ö. Biyofilm oluşum mekanizması ve biyofilmlerin gıda güvenliğine etkisi. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi*. 2014;(14).
  46. Lahiji A, Esterhai J. Principles of treatment of infection and antimicrobial therapy. *Chapman's Orthopaedic Surgery Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins*. 2001:3505-32.
  47. Lambe Jr D, Ferguson K, Mayberry-Carson K, Tober-Meyer B, Costerton J. Foreign-body-associated experimental osteomyelitis induced with *Bacteroides fragilis* and *Staphylococcus epidermidis* in rabbits, *Clinical orthopaedics and related research*. 1991(266):285-94.
  48. Sonnen GM, Henry NK. Pediatric bone and joint infections. Diagnosis and antimicrobial management. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(4):933-47.
  49. Prober CG. Current antibiotic therapy of community acquired bacterial infections in hospitalized children: bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis*, 1992;11:156-9.
  50. Syrogiannopoulos G, Nelson J. Duration of antimicrobial therapy for acute suppurative osteoarticular infections, *The Lancet*. 1988;331(8575-8576):37-40.
  51. Steer AC, Carapetis JR. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatric Drugs*. 2004;6(6):333-46.
  52. Starr CL, Peltier LF. THE CLASSIC: Acute Hematogenous Osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. 2005;439:13-6.

53. Dabov GD. Osteomyelitis. In: Canale ST, editor. Campbell's operative orthopaedics. 10th ed. Philadelphia: Mosby; 2002. p. 661-84. Çeviri editörü: Akgün I. Ankara: Hayat Tıp Kitapçılık; 2007.s. 661-84.
54. Stott NS, Zions LE, Holtom PD, Patzakis MJ. Acute hematogenous osteomyelitis. An unusual cause of compartment syndrome in a child. *Clinical orthopaedics and related research*. 1995(317):219-22.
55. Akçay, S. Uzun kemiklerde kronik osteomyelitin debridman ve antibiyotikli küreler ile tedavisi ve erken dönem klinik sonuçları, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2007.
56. Unkilo-Kallio L, Kallio MS, Eskola, Peltde H: Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children, *Pediatric*, 1994,93:59-62.
57. Browner BD. Chronic osteomyelitis In: Browne BD, Levine AM, Jupiter JJ, Trafton PG, Krettek C, editors. *Skeletal trauma basic science, mangement, and reconstruction*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009 p.589-614.
58. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnosticvalue of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *Jama*. 1978;239(26):2772-5.
59. Alonge T, Ogunlade S, Salawu S, Fashina A. Microbialisolates in open fractures seen in the accident and emergency unit of a teaching hospital in a developing country. *West African journal of medicine*. 2002;21(4):302-4.
60. Wang J, Li F, Calhoun J, Mader J. The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculo skeletal disorders. *Journal of post graduate medicine*. 2002;48(3):226.
61. Walenkamp GH. Chronic osteomyelitis. *Acta Orthop Scand* 1997;68:497-506.
62. Veli L, Emin B, Aydinok H. Long-term results of treatment including creation of a gutter and muscle transposition for chronic sclerosing osteomyelitis. *Acta orthopaedica et traumatologic aturcica*. 2009;43(6):510-4.
63. Buchholz H. Depot effects of various antibiotics with Palacosresins. *Chirurg*. 1970;11:511-5.
64. Schade VL, Roukis TS. The role of polymethylmethacrylate antibiotic-loaded cement in addition to debridement for the treatment of soft tissue and osseous

- infections of the foot and ankle. *The Journal of foot and ankle surgery*. 2010;49(1):55-62.
65. Rushton N. Applications of local antibiotic therapy. *Eur J Surg Suppl* 1997; 578:27-30.
  66. International Organization for Standardization (ISO 1000:1992: SI unit sandre commendations fort he use of their multiplesand of certainother units. Geneva. Switzerland: ISO:1992.
  67. Silva GA. Introduction to nano technology and its applications to medicine. *Surg. Neurol.* 2004;61:216-20.
  68. Catledge SA, Fries MD., Vohra YK., Lacefield WR. Nano structured ceramics for biomedical implants. *J Nanosci Nanotech* 2002;2:1-20.
  69. Bosetti M, Masse A, Tobin E, Cannas M. Silver coated materials for external fixation devices: in vitro biocompatibility and genotoxicity. *Bio materials*. 2002;23,887-92.
  70. Evans RP, Nelson CL. Gentamicin impregnated polymethylmethacrylate beads compared with systemic antibiotic therapy in the treatment of chronic osteomyelitis, *Clin Orthop Relat Res*. 1993:295,37-42.
  71. Kanellakopoulou K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs*. 2000;59(6):1223-32.
  72. Korkusuz F, Korkusuz P. Kalsiyum hidroksiapatit seramiklerin ortopedide kullanımı. *Acta Ortop TraumatolTurc* 1997;31:63-7.
  73. Laure B, Besnier J.M, Bergemer-Fouquet A.M, Marquet-Van Der Mee, Damie F, Quentin R, Favard L, Rosset P. Effect of hydroxy apatite coating and polymethylmethacry late on stainless steelimplant-site infection with *Staphylococcus epidermidis* in a sheep model. *J Biomed Mater Res*. 2008;84(1): 92-98.
  74. Moroni A, Heikkila J, Magyar G, Toksvig-Larsen S, Giannini S. Fixation strength and pintract infection of hydroxy apatite-coatedt aperedpins. *Clin Orthop RelatRes*. 2001(388):209-17.
  75. Opalchenova G, Dyulgerova E, Petrov OE. Effect of calcium phosphate ceramics on gram-negative bacteria resistant to antibiotics, *J Biomed Mater Res*. 1996;32(3):473-9.

76. Nablo BJ, Prichard HL, Butler RD, Klitzman B, Schoenfisch MH. Inhibition of implant-associated infections via nitric oxide release. *Biomaterials*. 2005;26(34):6984-90.
77. Frost MC, Reynolds MM, Meyerhoff ME. Polymers incorporating nitric oxide releasing/generating substances for improved biocompatibility of blood-contacting medical devices, *Biomaterials*. 2005;26(14):1685-93.
78. Valappil SP, Pickup DM, Carroll DL, Hope CK, Pratten J, Newport RJ, et al. Effect of Silver Content on the Structure and Antibacterial Activity of Silver-Doped Phosphate-Based Glasses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(12):4453-61.
79. Zhao G, Stevens SE, Jr. Multiple parameters for the comprehensive evaluation of the susceptibility of *Escherichia coli* to the silver ion. *Biometals*. 1998;11(1):27-32.
80. Alt V, Bechert T, Steinrücke P, Wagener M, Seidel P, Dingeldein E, et al. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. *Biomaterials*. 2004;25(18):4383-91.
81. Shimazaki T, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Yonekura Y, Kawano S, et al. In vivo antibacterial and silver-releasing properties of novel thermal sprayed silver-containing hydroxy apatite coating. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010;92(2):386-9.
82. Page K, Palgrave RG, Parkin IP, Wilson M, Savin SLP, Chadwick AV. Titania and silver–titania composite films on glass—potent antimicrobial coatings. *Journal of Materials Chemistry*. 2007;17(1):95-104.
83. Evcin, A. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Kaplama Teknikleri Ders Notları. 2006.
84. Wadhera A, Fung M. Systemic argyria associated with ingestion of colloidal silver. *Dermatol Online J*. 2005;11(1):12.
85. Gettler AO, Rhoads CP, Weiss S. A Contribution to the pathology of generalized argyria with a discussion of the fate of silver in the human body. *Am J Pathol*. 1927;3(6):631-52.15.

86. Blumberg H, Carey Tn. Argiremia: Detection of unsuspected and obscure argyria by the spectrographic demonstration of high blood silver. *Jama*. 1934;103:1521-4.
87. Norbert W. Tietz (Ed) *Clinical Guide to laboratory tests*. 3rd edition. W.B. Saunders Company Pennsylvania, 1995, pp:560.
88. Seçinti K.D., Gümüş Anot Uygulaması ve Gümüş Kaplı Anti Bakteriyel Vertebra İmplantları, Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2010.
89. Schierholz JM, Lucas LJ, Rump A, Pulverer G. Efficacy of silver-coated medical devices. *J Hosp Infect*. 1998;40(4):257-62.
90. Dr Spardaro JA. Silver Anodeinhibition of bacteria. *Proceedings of the First International Conference on Gold and Silver in Medicine*, Bethesda, MD, May 1987; 13-14.
91. 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*. 2014;27:196-212.
92. Perry CR, Pearson RL, Miller GA. Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(5):745-9.
93. Harges J, Ahrens H, Gebert C, Streitberger A, Buerger H, Erren M, et al. Lack of toxicological side-effects in silver-coated mega prostheses in humans. *Biomaterials*. 2007;28(18):2869-75.
94. Lindfors N, Hyvönen P, Nyysönen M, Kirjavainen M, Kankare J, Gullichsen E, et al. Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis. *Bone*. 2010;47(2):212-8.
95. McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH, Waddell JP. The use of an antibiotic-impregnated, osteoconductive, bioabsorbable bone substitute in the treatment of infected long bone defects: early results of a prospective trial. *Journal of orthopaedic trauma*. 2002;16(9):622-7.
96. McKee MD, Li-Bland 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. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2010;24(8):483-90.
97. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005;36 Suppl 3:S20-7.
  98. Teterycz D, Ferry T, Lew D, Stern R, Assal M, Hoffmeyer P, et al. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci, *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(10):e913-e8.
  99. Darouiche RO. Treatment of infection associated with surgical implants. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(14):1422-9.
  100. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(16):1645-54.
  101. Gristina AG, Hobgood CD, Webb LX, Myrvik QN. Adhesive colonization of biomaterials and antibiotic resistance. *Biomaterials*. 1987;8(6):423-6.
  102. Calhoun JH, Manring M, Shirliff M, editors. *Osteomyelitis of the long bones. Seminars in plastic surgery*; 2009: © Thieme Medical Publishers.
  103. Gogia JS, Meehan JP, DiCesare PE, Jamali AA, editors. *Local antibiotic therapy in osteomyelitis. Seminars in plastic surgery*, Thieme Medical Publishers. 2009; 23(2): 100-107
  104. Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobials in orthopaedic surgery. *Drugs*. 2006;66(8):1089-106.
  105. Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extracost. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2002;23(4):183-9.
  106. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone—cement. *The Journal of arthroplasty*. 1996;11(8):939-44.
  107. BeltHvd, Neut D, Schenk W, HornJRv, MeiHCvd, Busscher HJ. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements: a review. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2001;72(6):557-71.

108. Mariconda M, Ascione T, Balato G, Rotondo R, Smeraglia F, Costa GG, et al. Sonication of antibiotic-loaded cements pacers in a two-stage revision protocol for infected joint arthroplasty. *BMC musculo skeletal disorders*. 2013;14(1):1-8.
109. Schmolders J, Hischebeth GT, Friedrich MJ, Randau TM, Wimmer MD, Kohlhof H, et al. Evidence of MRSE on a gentamicin and vancomycin impregnated polymethyl-methacrylate (PMMA) bone cement spacer after two-stage exchange arthroplasty due to periprosthetic joint infection of the knee, *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):1-5.
110. Buttaro M, Pusso R, Piccaluga F. Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hiparthroplasty: two-stage revision results. *The Journal of bone and jointsurgery British volume*. 2005;87(3):314-9.
111. Ferguson J, Dudareva M, Riley N, Stubbs D, Atkins B, McNally M. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases. *The bone & joint journal*. 2014;96(6):829-36.
112. Fleiter N, Walter G, Bösebeck H, Vogt S, Büchner H, Hirschberger W, et al. Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis. *Bone & joint research*. 2014;3(7):223-9.
113. Romanò C, Logoluso N, Meani E, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, et al. A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis: a retrospective comparative study. *The bone & joint journal*. 2014;96(6):845-50.
114. Takigami I, Ito Y, Ishimaru D, Ogawa H, Mori N, Shimizu T, et al. Two-stage revision surgery for hip prosthesis infection using antibiotic-loaded porous hydroxyapatite blocks. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2010;130(10):1221-6.
115. Inzana JA, Trombetta RP, Schwarz EM, Kates SL, Awad HA. 3D printed bioceramics for dual antibiotic delivery to treat implant-associated bone infection. *Eur Cell Mater*. 2015;30:232-47.
116. Gordon O, VigSlenters T, Brunetto PS, Villaruz AE, Sturdevant DE, Otto M, et al. Silver coordination polymers for prevention of implant infection: thiol

- interaction, impact on respiratory chain enzymes, and hydroxyl radical induction, *Antimicrob Agents Chemother*, 2010;54(10):4208-18.
117. Gosheger G, Hardes J, Ahrens H, Streitburger A, Buerger H, Erren M, et al. Silver-coated mega endoprostheses in a rabbit model—an analysis of the infection rate and toxicological side effects. *Biomaterials*. 2004;25(24):5547-56.
  118. Köse N, Köse AA, Toktaş AG, Doğan A. Presenting and Treating Bone Infections Using Silver Ion Containing Nano-hydroxyapatite. In: Sağlam N, Korkusuz F, Prasad R, editors. *Nanotechnology Applications in Health and Environmental Sciences*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 257-67.
  119. Ewald A, Glückermann SK, Thull R, Gbureck U. Antimicrobial titanium/silver PVD coatings on titanium. *Biomedical engineering online*. 2006;5(1):1-10.
  120. Chen W, Liu Y, Courtney H, Bettenga M, Agrawal C, Bumgardner J, et al. Invitro anti-bacterial and biological properties of magnetronco sputtered silver containing hydroxy apatite coating. *Biomaterials*. 2006;27(32):5512-7.
  121. Secinti KD, Ayten M, Kahilogullari G, Kaygusuz G, Ugur HC, Attar A. Antibacterial effects of electrically activated vertebral implants. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008;15(4):434-9.
  122. Spadaro J, Berger T, Barranco S, Chapin S, Becker R. Antibacterial effects of silver electrodes with we akdirect current. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1974;6(5):637-42.
  123. Guo X, Li Y, Yan J, Ingle T, Jones MY, Mei N, et al. Size-and coating-dependent cytotoxicity and genotoxicity of silver nano particles evaluate dusing in vitro standardas says. *Nano toxicology*. 2016;10(9):1373-84.
    - a. Panteli, M. and P. V. Giannoudis (2016). "Chronicosteomyelitis: whatthe surgeon needs to know." *EFORT Open Reviews* 1(5): 128-135.
    - b. Zhang, D., et al. (2019). "Efficacy of novelnano-hydroxyapatite/poly urethane composite Scaffolds with silver phosphate particles in chronic osteomyelitis." *Journal of Materials Science: Materialsin Medicine*30(6): 59.
  124. Mouzopoulos, G., et al. (2011). "Management of bone infections in adults: the surgeons and microbiologist's perspectives." *Injury* 42: S18-S23

125. Hatzenbuehler, J. and T. J. Pulling (2011). "Diagnosis and management of osteomyelitis." *American family physician* 84(9): 1027-1033.
126. Arshad, Z., Lau, E. J., Aslam, A., Thahir, A., & Krkovic, M. (2021). Management of chronic osteomyelitis of the femur and tibia: a scoping review. *EFORT openreviews*, 6(9), 704–715. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200136>



