

33245

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Şişli Etfal Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
Şef: Doç. Dr. Ünal Kuzgun

KRONİK OSTEOMYELITİN
GENTAMİSİN-POLİMETİLMETAKRİLAT
ZİNCİRLERİ İLE
TEDAVİSİ

(Uzmanlık Tezi)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr. Mehmet Tezer
İstanbul, 1993

İÇİNDEKİLER

1. Önsöz ve amaç	1
2. Giriş ve tarihçe	3
3. Osteomyelitin tanımı ve sınıflandırması	7
3.1. Osteomyelitin tanımı	7
3.2. Osteomyelitin sınıflandırması	8
4. Osteomyelitin etyolojisi	15
4.1. Osteomyelitin etyopatogenezi ve patofizyolojisi	15
4.2. Osteomyelit etkeni olan mikroorganizmalar	19
5. Osteomyelitin tanısı	21
5.1. Klinik bulguları	21
5.2. Laboratuvar bulguları	22
5.3. Osteomyelitin tanısal görüntülenmesi	23
6. Osteomyelitin tedavisi	25
6.1. Kronik osteomyelitin tedavi ilkeleri	25
6.2. Kronik osteomyelitin tedavi yöntemleri	26
7. Kronik osteomyelitin gentamisin-polimetilmetakrilat (G-PMMA) zinciri ile tedavisi	33
7.1. G-PMMA zincirlerinin farmakolojik özellikleri	33
7.2. G-PMMA zincirlerinin farmakokinetik özellikleri	42
7.3. G-PMMA zincirleri uygulamasının endikasyonları	46
7.4. G-PMMA zincirleri uygulamasının kontrendikasyonları	49
7.5. G-PMMA zincirlerinin uygulama yöntemleri	49
7.6. G-PMMA zincirleri uygulamasının teknik özellikleri	51
7.7. G-PMMA zincirleri uygulamasının komplikasyonları	53
7.8. G-PMMA zincirleri uygulamasında postoperatif izleme	54

8. Gereç ve yöntem	55
8.1. Gereç	55
8.2. Yöntem	64
8.3. Olgı örnekleri	83
9. Tartışma	99
10. Sonuç	146
Özet	148
Kaynaklar	149

1. ÖNSÖZ VE AMAÇ

Osteomyelit tarihin ilk çağlarından beri insanlığı meşgul eden konulardan olmuştur. Hastalığın kronik olup çok uzun yıllar devam etmesi ve hastaların sürekli olarak akıntılarıyla birlikte yaşamaya mahkum olmaları kaçınılmazken, artık günümüzde modern yöntemlerin uygulanması ile hastaların sağlıklarına kavuşmaları hem daha süratli hem de daha güvenli olmuştur. Tıbbın gelişmesi ile çok değişik yöntemler osteomyelitin tedavisinde kullanılmıştır. Her yöntem keşfedildiği yıllarda birçok ortopedist tarafından büyük bir hevesle kullanılmaya başlanmıştır. Yine de bu yöntemlerin pek çoğu kısa kullanım yıllarından sonra ya tamamen ya da kısmen terkedilmişlerdir.

Klasik yöntemlerin uygulanmasında hastayı ve hekimi rahatsız eden önemli faktörler arasında tedavi süresinin uzun olması, hastaların haftalar boyunca hastanede kalmak zorunda olmaları sayılmaktadır. Geliştirilen yeni yöntemlerle bu dezavantajlı durum ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

"Kronik osteomyelit mezarda iyileşir" sözü tıp tahsilim boyunca beni en çok etkileyen sözlerden biri olmuştur. İhtisasım boyunca, toplum tarafından dışlanmaya yüz tutmuş, hekimlerin adeta köşe bucak kaçmaya çalıştıkları bu talihsiz insanlara biraz olsun yardım edebilmek amacıyla, kronik osteomyeliti ve tedavi yöntemlerini ayrıntılı olarak araştırmayı görev kabul ettim. Bu mütavazi çalışmamda, yukarıda bahsettiğim, adeta bir mahkumiyet kararı niteliğindeki sözün artık geçerliliğini yitirmeye başladığını görmekle çok büyük mutluluk duydum. Tez çalışmamın, bundan sonra ortopedik enfeksiyonlarla uğraşacak olanlara yardımcı bir kaynak olduğunu görmek de benim için ayrı bir sevinç kaynağı olacaktır.

Bu çalışmamda ve tüm asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden ömür boyu yararlanacağım değerli Hocam Doç. Dr. Ünal Kuzgun başta olmak üzere, eğitimimde büyük emekleri olan ağabeylerim Op. Dr. İrfan Öztürk'e, Op. Dr. Mücahit Görgeç'e, Op. Dr. Yavuz Kabukçuoğlu'na, Op. Dr. Ferruh İter'e; rotasyonlarım sırasında klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Doç. Dr. Adil Baykan'a, Dr. Feyza Boneval'e ve Dr. Nebahat Sivrikaya'ya; ihtisasım boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, hepsini ayrı bir sevgiyle hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma; bana her zaman yardımcı olan kliniğimiz tüm çalışanlarına teşekkürü bir borç biliyorum.

Uzun ve yorucu tıp tahsili boyunca hep yanımda olan aileme ve ihtisasım boyunca büyük bir sabır ve anlayışla beni destekleyen, sıkıntılarımı ve sevinçlerimi paylaşıp huzurlu bir çalışma ortamı yaratan sevgili eşim Cemile Tezer'e ayrıca teşekkür etmek istiyorum.



2. GİRİŞ VE TARİHÇE

Osteomyelit tarihin eski çağlarından beri bilinen bir hastalıktır. Kronik osteomyelit lezyonları 4000 yıl önceki Mısır mumyalarında saptanmıştır (12,157). Buna karşın akut hematojen osteomyelitin ancak son yüzyılda anlaşıldığı görülmektedir. 19. yüzyılın sonlarına kadar açık kırık komplikasyonu ve lokal sepsis dışında nadiren tanımlanmıştır (12,47).

Kemik ve eklemlerin sinsi ve inatçı enfeksiyonları insanoğlunun varoluşundan beri süregelen bir problemdir. İlk çağ insanları ve hayvanlarının fosillerinde travmatik osteomyelitin paleopatolojik bulgularına rastlanmıştır. Osteomyelitle ilgili ilk yazılı belgeler Sanskritçe olup, M.Ö. 2500 yıllarında yaşamış Hint'li cerrahlar Charak ve Sushruta'ya aittir (40).

Yapılan araştırmalarda osteomyelitin genel insidansının 100.000'de 15-170 olduğu görülmüştür. Erkeklerde daha sık görüldüğü ve etnik gruplar arasında da insidans farkları bulunduğu saptanmıştır (12,47).

Kronik osteomyelitin tedavisinde değişik zamanlarda çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Yanan odunla hastaları tedavi etmeye çalışan (M.Ö. 1500-800), kavileri antibiyotik karıştırılmış kan pıhtıları ve iyotlu taneciklerle dolduran hekimler olmuştur. Çinliler ve Romalılar, kavileri yakmak ve dağlamak suretiyle tedavi etmeye çalışmışlardır (148). Günümüzde radikal cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı, kronik osteomyelitin tedavisinde kabul gören en seçkin yöntemdir (108).

Hipokrat (M.Ö. 500-400), kemik enfeksiyonu ile travma arasında belirgin bir ilişki olduğunu öne sürmüş ve vücuttan atılan sekestrin ilk tanımlamasını yapmıştır. Ayrıca iyileşmeyen bir fistülün, ancak ölü kemik varlığında bulunabileceğini göstermiştir. M.S. 1. yüzyılda Celsus, kızarıklık (*rubor*), şişlik (*tumor*), sıcaklık (*calor*) ve ağrı (*dolor*) şeklinde iltihabın dört ana belirtisini tanımlamıştır (40).

Roma İmparatorluğu'nun çökmesinden Rönesans'a kadar kemik ve eklem enfeksiyonlarının patofizyolojisinin anlaşılmasında ve tedavisinde önemli bir ilerleme olmamıştır. 14. ve 15. yüzyıllarda Avrupa'da büyük savaşlar yaşanmıştır. Ateşli silahla yaralanmalar sonucu yaraların nitelikleri değişmiş ve kemik enfeksiyonlarında bir artış meydana gelmiştir. Almanya ve İngiltere'de, özellikle kemik hastalıkları ile ilgilenen pek çok pratisyen hekim ortaya çıkmış ve uyguladıkları tedavi yöntemlerini yayınlamışlardır (40).

18. yüzyıla kadar yara antisepsisi amacıyla çeşitli kurtçuklar kullanılmaktaydı. Amerika'da Connors, Avrupa'da Baer ve Eastman bu yöntemi kullanmışlardır. Hatta Baer'in 1928'lere kadar bu yöntemle başarılı sonuçlar elde ettiğini bildiren makaleleri yayınlanmıştır. Sonradan bu yöntemin estetik ve psikolojik hasar meydana getirdiği, bakterilerin bulaşmasına neden olduğu ve diğer cerrahi yöntemlere üstünlüğü olmadığı anlaşıldığından terkedilmiştir (40).

17. ve 18. yüzyıllarda anatomi biliminde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Howship, Havers ve Scarpa'nın çalışmaları ile kemik anatomisi hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilmiştir. 1771'de Percival Pott osteomyelitli bir lezyondan ilk sekestrektomiği yapmıştır. Aynı araştırmacı, periostun sıyrılmasıyla kemikte avasküler olayların meydana geldiği ve sekestrin patofizyolojisinde bunun etkili olduğu savını ortaya atmıştır (40).

1828'de Cragie, ayrı bir klinik antite olarak hematojen osteomyeliti tanımlamıştır. 1830'da Brodie, 9 olguluk kronik kemik absesi serisini yayınlamış, virülansı düşük mikroorganizmalarla meydana gelen osteomyelit tipini ortaya koymuştur (40). Osteomyelit terimini ilk kullanan 1844'te Nelaton olmuştur (12,21,40,123,124,157). 1893'te Garré, sklerozan osteomyelit tipini tarif etmiştir (21).

1874'e kadar osteomyelitte istirahat tedavisi uygulanmakta ve sekestrin kendiliğinden atılması beklenmekteydi. 1874'te Sir W. Howes sekestrektomiği ve yaranın granülasyon dokusu gelişimine bırakılmasını önermiştir. 1. Dünya Savaşı sonrasında sekestrektomi yöntemleri ve açık yara tedavisinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu dönemde Correl ve Dakin yara antisepsisinde kullanılmak üzere Dakin solüsyonunu geliştirmişlerdir (40).

1880'li yıllarda mikroskopun uygulamaya girmesiyle beraber, Virchow gibi bilim adamlarının patolojik araştırmaları yayınlanmaya başlamıştır. Bu araştırmacılar Celsus'un bildirdiği iltihabın 4 kardinal belirtisini tartışmasız olarak kabul etmişlerdir. 1867'de Virchow'un talebesi olan Cohnheim, enflamasyon olan dokulardaki mikroskopik değişiklikleri tanımlamıştır. Rubor'un vazodilatasyon, calor'un kan akımında artış, tumor'un damar geçirgenliğinde artış sonucu meydana geldiğini ve sonuçta dolor -yani ağrının- ortaya çıktığını bildirmiştir. Ayrıca kan akımındaki yavaşlamaya bağlı olarak plasmanın eksüdashyonunu; lökositlerin önce kırmızı kan elemanlarının çevresinde ve damar duvarına dayalı olarak bulunduğunu, daha sonra damar endoteline yapıştıklarını ve diapedes ile damar dışına çıktıklarını göstermiştir. Bu gelişmelerle eş zamanlı olarak antibiyotikler ve fagositoz mekanizması da keşfedilmiştir (40).

Alçının ilk kez 19. yüzyılın sonlarında kemikteki kistik lezyonlarının doldurulmasında kullanılmaya başlanması ve daha sonra rivanol ile penisilin eklenmesi, antibiyotiklerin taşıyıcılar aracılığıyla lokal olarak uygulanması fikrinin temelini oluşturmuştur. İlk olarak alçıya gentamisin eklenmiştir. Zaman içerisinde çok çeşitli antibiyotikler geliştirilerek kronik osteomyelitin lokal tedavisinde kullanılmıştır (28,30,114,165).

1927'de Winnett Orr geniş drenajın ve istirahatın temel ilkelerini ortaya atmıştır. 1930'larda sülfonamidlerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte Orr tekniğinin kullanılması, osteomyelit tedavisinde bir aşama olmuştur. 1940'larda, 2. Dünya Savaşı ile birlikte enfeksiyon tedavisine yönelik yeni çalışmalar yapılmış ve penisilin keşfi ile yeni ufuklar açılmıştır. Çeşitli antibiyotiklerin keşfi, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve osteomyelit patogenezinin daha iyi anlaşılması ile mortalite hemen tamamen ortadan kaldırılmış olmasına karşın; osteomyelit yine de zaman zaman tedaviye cevapsız kalabilmektedir (40).

Osteomyelitte sulfonamidlerin kullanımı 1938'de Mitchell, penisilin kullanımı ise 1941'de Trueta tarafından bildirilmiştir. Böylece daha önceleri hayatı tehdit eden bu hastalıkta kemoterapötiklerin devreye girmesiyle mortalite oranı % 20'lerden % 3.5'lara inmiştir (12,47,123, 124).

1962'de Willenegger, osteomyelitlerin tedavisinde devamlı irrigasyon-drenaj sistemini uygulamaya koymuştur (181). Bu yöntem daha önceleri uygulanmakta olan oluklaştırma, adale flebi çevirme ve spongiozoplasti gibi yöntemlere üstünlük sağlamasına karşın bazı dezavantajları da söz konusu olmuştur (173).

İmplantların ortopedik enfeksiyon riskini arttırdığının anlaşılması üzerine, 1969'larda Buchholz tarafından enfekte total kalça protezlerinin revizyonu sırasında antibiyotikli kemik çimentosu kullanılmaya başlanmıştır (148).

1972'de Klemm, Almanya'nın Darmstadt kentinde gentamisin emdirilmiş polimetilmetakrilat boncuk ve zincirlerini (*Gentamicin impregnated Polymethylmethacrylate beads and chains: G-PMMA*) geliştirmiştir (85,181).

Bundan önce osteomyelit kavitelerinin tedavisinde gentamisin karıştırılmış solid kemik çimentosu bujileri kullanılmıştır (93).

Osteomyelit tedavisinde, hastaların akıntısından etken mikroorganizmayı üretilip aşı haline getirerek bilinen tedavi yöntemlerine yardımcı olmak üzere bu aşığı kullananlar olmuştur (27).

Günümüzde de kronik osteomyelit tedavisi, çok çeşitli tedavi yöntemlerinin varlığına karşın, Ortopedi ve Travmatoloji ile uğraşan hekimlerin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir.

3. OSTEOMYELITİN TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

3.1. Osteomyelitin tanımı

Osteomyelit kemiği tutan enfeksiyonu tanımlamakta kullanılan bir sözcüktür. Kemik anlamına gelen osteon ve ilik anlamına gelen myelo kelimelerinin birleşmesi ve sonuna iltihabı belirten -itis ekinin eklenmesiyle meydana gelmiştir. Bilinen veya bilinmeyen mikroorganizmalarla ya da yabancı cisimlerle, direk veya dolaylı yoldan oluşan, kemiğin ve kemik iliğinin iltihabını tanımlamakta kullanılır (12,27,40,157,161).

Bazı tanımlamalar osteomyelitle birlikte sık olarak kullanılmaktadır. Akut veya kronik tanımlamaları hastalığın süresini, hematojen veya eksojen tanımlamaları ise etkenin kaynağını ifade ederler. Piyojenik veya granülomatöz tanımlamaları da konağın etkene cevabını anlatırlar(40).

Osteomyelitle birlikte çok kullanılan iki terim de sekestr ve involukrumdur. Sekestrler enfeksiyon kaynağının ortasında bulunan nekrotik -genellikle kortikal- mikroskopik veya makroskopik kemik fragmanlardır. Volvere kökünden gelen ve sarmak veya sarmalamak anlamını taşıyan involukrum hastalıklı kemik ve sağlam doku arasında meydana gelen reaktif kemik dokusundan ibarettir (40).

3.2. Osteomyelitin sınıflandırması

Genel olarak osteomyelit hastalığının süresine, enfeksiyonun oluş mekanizmasına ve konağın cevabına göre sınıflandırılır (40,178).

3.2.1. Hastalığın süresine göre sınıflandırma

I. Akut osteomyelit

II. Kronik osteomyelit

a. Aktif kronik osteomyelit

b. İnaktif kronik osteomyelit (40,178)

Akut osteomyelit terimi, bakterinin vücuda girdiği fakat konak cevabının henüz oluşmadığı dönemi ifade eder. Basit inokülasyon döneminden ve bakterilerin mevcut olduğu fakat henüz konak cevabının oluşmadığı kolonizasyon döneminden ayırt edilmelidir. İnokülasyon akut osteomyelitin çok erken bir dönemini ifade eder. Örneğin açık ve kontamine bir kırığın ilk birkaç saatlik dönemi inokülasyon dönemi olarak nitelendirilir. Akut ve kronik osteomyelit çoğu zaman birbirinden kesin olmayan zaman sınırlarıyla ayrılır. Bu konuda kesin olarak belirtilmiş bir anlayış yoktur. Akut osteomyelit enfeksiyonun erken dönemini belirtmesine karşın, kronik osteomyelitte de akut komponentler bulunabilir. Akut osteomyelit terimi genellikle akut enflamasyon bulgularının bulunduğu, periostitin mevcut olduğu ve radyolojik olarak radyolüsan görüntülerin belirdiği ilk 6 hafta için kullanılabilir (40).

Kronik osteomyelit terimi hastalığın daha geç dönemini ifade etmekte kullanılır. Bu dönemde involukrum, sekestr, radyodens doku ile çevrilmiş radyolüsan alanlar, sinüs ve fistüllerin ortaya çıktığı dikkati çeker. Aktif veya durağan bir karakterde olabilir. Akut ve kronik terimleri hastalığın iki ucunu tarif ediyor olsa bile, ikisini histolojik olarak tam ayırt etmek oldukça zordur (40). Subakut terimi kimi araştırmacılar tarafından kullanılmasına (178) karşın, tedavinin planlanması ve sonuçlar açısından çok fazla bir yarar sağlamadığını savunanlar da vardır (40).

3.2.2. Hastalığın oluş mekanizmasına göre sınıflandırma

- I. Eksojen osteomyelit
 - a. Travmatik eksojen osteomyelit
 - b. İyatrojenik (cerrahi) eksojen osteomyelit
 - c. Kontaminasyonla oluşan eksojen osteomyelit
- II. Hematojen (endojen) osteomyelit (40,178).

Hastalık etkeninin bulaşması başlıca iki yoldan olmaktadır. Birincisi travma sonucu veya cerrahi girişim sırasında ya da kontaminasyon yolu ile dışarıdan bulaşma şeklidir. İkincisi ise kan damarları yoluyla organizmanın başka bir yerinden taşınan etkenlerin kemikte yerleşmesi tarzında hematojen veya diğer deyimle endojen bulaşma şeklidir.

3.2.3. Konağın cevabına göre sınıflandırma

- I. Piyojenik osteomyelit
 - a. Gram-pozitif etkenlerle oluşan piyojenik osteomyelit
 - b. Gram-negatif etkenlerle oluşan piyojenik osteomyelit
 - c. Anaerobik etkenlerle oluşan piyojenik osteomyelit
- II. Piyojenik olmayan (granülomatöz) osteomyelit
 - a. Aside dirençli bakterilerle oluşan osteomyelit
 - b. Spiroketlerle oluşan osteomyelit
 - c. Mantarlarla oluşan osteomyelit (40,178).

Enfeksiyon etkeninin cinsine göre organizmada genellikle bu iki cevaptan biri meydana gelmektedir. En sık rastlanan şekli -klasik olarak genellikle stafilokoklarla oluşan- fulminan piyojenik enfeksiyon şeklidir. Diğerisi ise daha az ağırsif, piyojenik olmayan etkenlerle -klasik olarak aside dirençli bakterilerle- oluşan yavaş gidişli, granülomatöz bir enfeksiyon tarzıdır (40).

Günümüzde 3 popüler sınıflandırma daha kullanılmaktadır (12,23,47,157,178):

3.2.4. Waldvogel sınıflandırması

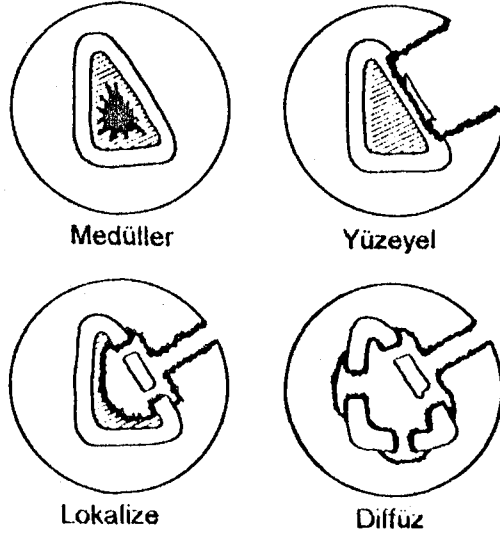
Waldvogel sınıflandırmasında hastalığın oluş şekli, etkenin hangi yoldan bulaştığı ve süresi önem kazanmaktadır. Hastalık 4 gruba ayrılarak incelenir (12,23,47,117):

1. Hematojen osteomyelit (sekonder veya indirek yoldan meydana gelen osteomyelit)
2. Primer osteomyelit (direk yoldan meydana gelen osteomyelit)
3. Vasküler hastalıklarla beraber olan osteomyelit
4. Kronik osteomyelit.

3.2.5. Cierny-Mader sınıflandırması

Bu sınıflandırmada hem hastalığın kemikteki yayılımı hem de hastanın fizyolojik durumu ön plandadır. Genellikle erişkinlerin kronik osteomyelitinin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (12,23,24,47,117, 178).

1. Anatomik durum
 - Tip I. Medüller osteomyelit
 - Tip II. Süperfisyal osteomyelit
 - Tip III. Lokalize osteomyelit
 - Tip IV. Diffüz osteomyelit
2. Fizyolojik durum
 - Sınıf A. Normal konak
 - Sınıf B. Sistemik olarak riskli konak (S)
 - Lokal olarak riskli konak (L)
 - Sınıf C. Hastalığın yetersiz tedavisi



1. Şekil : Cierny-Mader sınıflandırmasına göre erişkin osteomyelitinin anatomik durumu

3.2.5.1. Anatomik durum (1. Şekil)

Tip I'de endosteal veya medüller lezyon vardır. Hematojen osteomyelit ve intramedüller çivilemelerden sonra komplikasyon olarak meydana gelen enfekte kaynamış kırık bu gruptandır (23,24,178).

Tip II'de lezyon kemik yüzeyinde kalacak şekilde sınırlıdır. Sadece çok az olarak yumuşak dokuyu ilgilendirir (23,24,178).

Tip III lokalize lezyonları içerir. Korteksin tam katının sekestize olması ve kavite meydana gelmesiyle karakterizedir. İyi sınırlanmış ve stabil bir lezyon olarak kabul edilir. Tedavisinde tam debridman yapılır ve segmenter bir instabiliteye yol açılmaz. Enfekte kaynamış kırıklar ve dirençli çivi yolu enfeksiyonları bu gruptandır (23,24,178).

Tip IV çevresel olarak yaygın bir durumu ifade eder. İyi bir remisyon sağlayabilmek için çoğu defa aradaki enfekte segmentin eksizyonu gerekir. Enfekte psödoartrozlar ve septik artritis sekelleri gibi durumlar bu gruba girerler. Başvurduğu sırada da, tedaviden sonra da bu lezyonlar stabil kabul edilmezler (23,24,178).

3.2.5.2. Fizyolojik durum

Sınıf A konak, streslere ve travmalara karşı normal cevap veren olgular için kullanılan bir terimdir (24).

Sınıf B konaklarda sistemik (S) veya lokal (L) risk faktörleri söz konusudur. Sistemik riskler malnütrisyon, immün yetmezlik durumları, kronik hipoksi, malignite, sigara kullanımı, diyabet, ilerlemiş yaş, böbrek ve karaciğer yetmezliği şeklinde bildirilmiştir. Lokal risk teşkil eden faktörler de kronik lenfödem, venöz staz, önemli damar hastalıkları, aşırı sikatrize doku oluşması ve radyasyon fibrozisidir (24).

Sınıf C grubuna giren olgular tedaviye aday olmayan olgulardır. Potansiyel morbidite oranı tedaviyle elde edilebilecek yararlardan daha fazla olduğundan radikal tedavi metodları tavsiye edilmez. Uygulanabiliyorsa palyatif tedavi yöntemlerinden yararlanılır (24).

Bu belirlemelere göre olgular 1'den 12'ye kadar klinik evrelere ayrılırlar. Örneğin: Diffüz osteomyeliti olan bir olgu eğer fizyolojik durumu itibariyle sınıf B'ye uyuyorsa EVRE IV-B^{S/L} olarak değerlendirilir (24,178).

3.2.6. Robert sınıflandırması

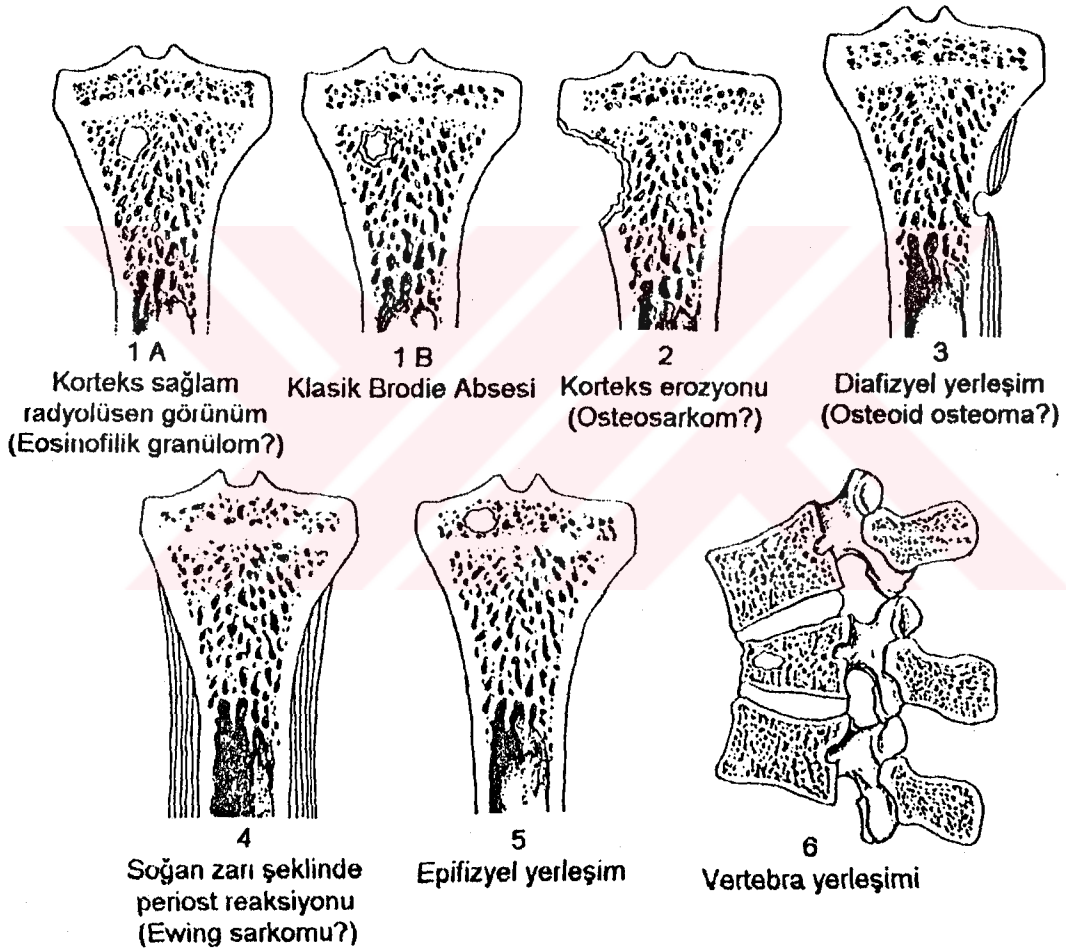
Robert ve arkadaşları tarafından önerilen subakut osteomyelit sınıflandırmasıdır. Sınıflandırma önce Gledhill tarafından yapılmış daha sonra Robert ve Green tarafından modifiye edilerek kullanılmıştır (178). Bu sınıflandırmada 6 alt grup söz konusudur (2. Şekil):

- Tip I. Metafizler bölgede radyolüsan alan vardır, bölgesel korteks sağlamdır.
 - A. Lezyonun çevresinde skleroz yoktur, eozinofilik granülomu andırır.
 - B. Lezyonun etrafında skleroz vardır. Klasik tanımla Brodie absesine karşılıktır.
- Tip II. Metafizler alanda radyolüsan görünümle birlikte korteks harabiyeti vardır. Bu hali ile osteojenik sarkomu andırır.
- Tip III. Diafizler yerleşim gösterir ve periost reaksiyonu ile birliktedir. Osteoid osteomayı andırır.

Tip IV. Diafizel yerleşim gösterir ve subperiosteal yeni kemik yapımı ile birlikte soğan zarı manzarası oluşturur. Ewing sarkomunu andırır.

Tip V. Radyolüsan alan epifizde yerleşmiştir.

Tip VI. Kemik yıkımı ile birlikte vertebra korpuslarına yerleşim gösterir (12,25,47,157,178).



2. Şekil: Subakut osteomyelitin radyolojik sınıflandırması
(Robert sınıflandırması)

3.2.7. Brodie absesi

En çok genç erişkinlerin alt ekstremitelerinin uzun kemiklerini tutan kronik osteomyelitin lokalize bir formudur. Epifizler kapanmadan önce metafizde ortaya çıkar. Erişkinde metafizoepifizler alan tutulur. Hastaların başlıca şikayeti uzun süreli gelip geçici ağrılar ve lokal hassasiyettir. Radyolojik görüntüsü ile tümörlerle karışabilir. Virülansı düşük etkenlerle oluşur. Olguların % 50'sinde *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ürerken, % 20'sinde hiçbir etken izole edilemez. Kesin tanı için genellikle biyopsi gerekir. Tedavide lokal küretaj, antibiyotikli zincirlerle boşluğun doldurulması ve yaranın sıkı bir şekilde kapatılması tavsiye edilmektedir (178).

3.2.8. Garré'nin sklerozan osteomyeliti

Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Kemik kalınlaşmış ve genişlemiştir, fakat sekestr ve abse bulunmaz. Sebebi kesin olarak bilinmemesine karşın, düşük virülanslı -muhtemelen anaerobik- bakterilerin meydana getirdiği bir hastalık tablosu olduğu sanılmaktadır. Hastalar orta derecede şiddetli, gelip geçici ve genellikle uzun süreli ağrılardan yakınır. Hasta bölge üzerinde şişlik ve hassasiyet saptanabilir. Radyolojik olarak kemiğin genişlediği ve yaygın olarak skleroze olduğu görülür. Kültürde genellikle üreme olmamakta ve patolojik incelemede düşük dereceli kronik nonspesifik osteomyelit saptanmaktadır. Kesin çözüm getirecek tedavi henüz belirlenmiş değildir, fakat sklerotik kemikte yapılacak fenestrasyon ve antibiyotik uygulamasının yaralı olabileceği öne sürülmektedir. Osteoid osteoma ve Paget hastalığı ile ayırıcı tanısının yapılması gereklidir (178).

4. OSTEOMYELITİN ETYOLOJİSİ

4.1. Osteomyelitin etyopatogenezi ve patofizyolojisi

Akut hematojen osteomyelit kemikte en sık görülen enfeksiyon tipidir. Hematojen osteomyelitte sıklıkla uzaktaki bir enfeksiyon odağından bakteriyemi olur. Diğer etyolojik faktörlerin başlıcaları lokal travma, kronik hastalık, malnütrisyon ve immün sistem yetersizliğidir (1,12,27,47,59,157,178).

Bunlara ek olarak hastalığın özellikle primer formunun meydana gelmesinde cerraha bağlı olan bazı etkenler de söz konusudur. Bunlar şu başlıklar altında özetlenebilir:

1. Profilaktik antibiyotik kullanımı,
2. Uygun olmayan cilt ve yara bakımı,
3. Ameliyathanedeki çevresel koşullar,
4. Cerrahi teknik,
5. Açık kırıklar gibi enfeksiyon olasılığı yüksek olguların tedavileri (12,177).

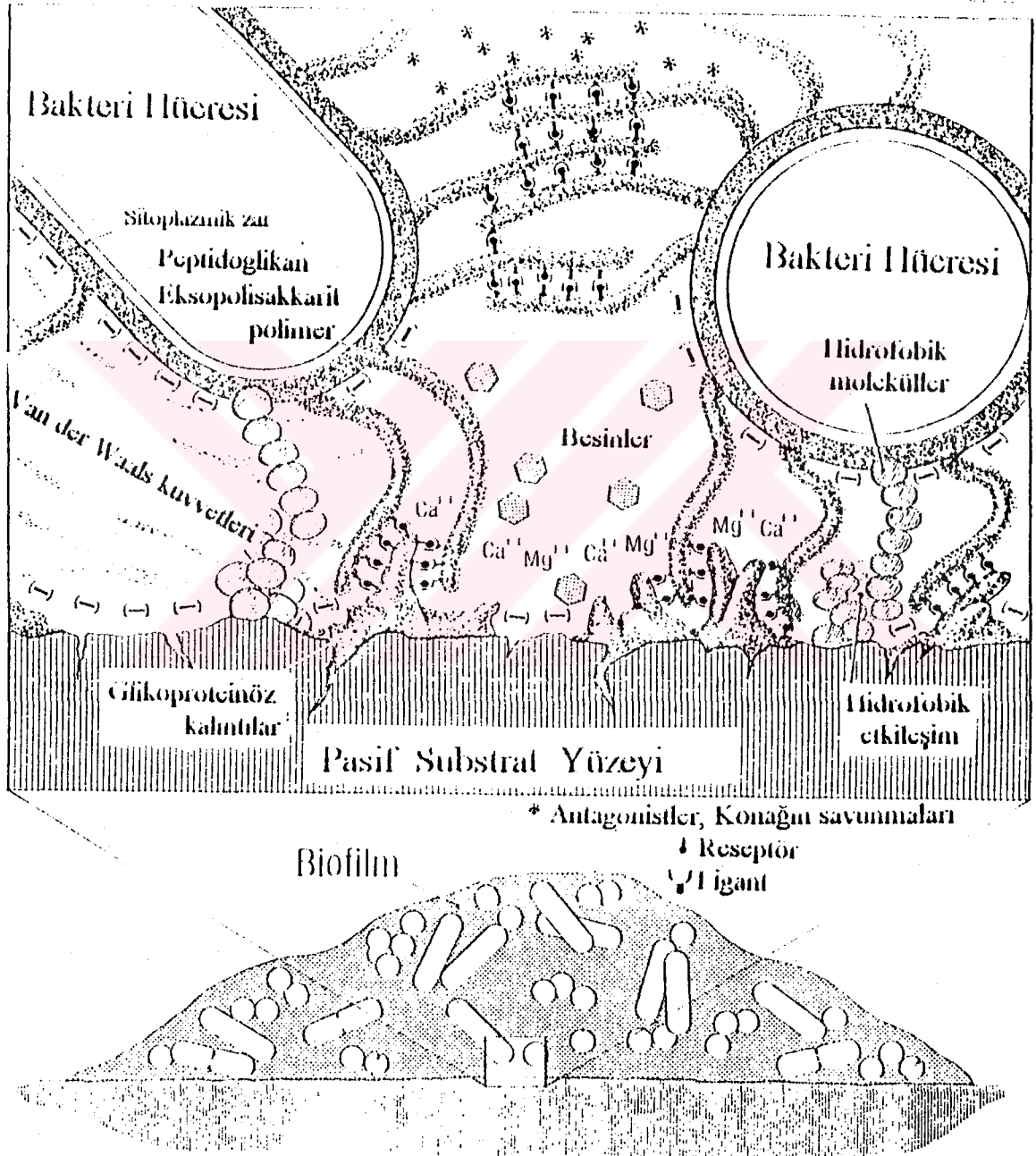
Çocuklarda uzun kemiklerin metafizi akut hematojen osteomyelitin en sık yerleştiği bölgedir (12,27,47,124,157,161,178). Çocukluk çağındaki hematojen osteomyelitin metafizer yerleşiminin sıklığı ve bakterilerin birikim mekanizması hakkında birçok teori ve spekülasyon ileri sürülmüştür (1,12,26,27,47,59,157). Bunlar şöylece özetlenebilir:

Lexer (1894) metafizer dolaşımın (3. Şekil) yapısal özelliklerinin septik emboliyi düşündürdüğünü öne sürmüştür. Koch (1911) metafizde mekanik faktörlerden çok, bakterilerin hayatta kalma ve büyümeleri için uygun olan durumlara dikkat çekmiştir. Hobo (1921) "eğer Lexer'in septik embolizasyon teorisi doğruysa pulmoner abse beklenmelidir" demiştir. Gerçekten bu durum sık görülmemekle beraber, hakkında fazla birşey bilinmemektedir. Hobo, işaretlenmiş partikülleri intravenöz yoldan vererek yabancı cisimlerin akımın yavaşladığı yerde oturmadığını göstermiştir. Fakat yabancı cisimler aktif olarak fagosite edilmektedirler. Trueta (1968) kan akımının yavaşlaması üzerinde durmuştur. Fakat yakın zamanlarda metafizer kan akım hızının korteks, diafizer kemik iliği ve epifizer spongioza ile karşılaştırıldığında daha hızlı olduğuna dair deneysel kanıtlar elde edilmiştir. Park (1896) ve Ogden (1979) farklı metafizlerdeki farklı

Gristina ve arkadaşları, bakteri duvarları ve bir pasif substrat yüzeyi arasında hidrofobik reaksiyonlar meydana geldiğini öne sürmüşlerdir (12,47,59,60). Bu teoriye göre osteomyelitin patofizyolojisi şöyle açıklanmaktadır: Substrat adezyon ve kolonizasyonu bütün bakterilerin davranışlarının temel karakteristiğidir (4. Şekil). Bu özellik, insanlarda hastalık veya sağlıkta doğal çevre içindeki mikroorganizmaların % 90'ından fazlasının gerçek durumudur. İnsanlarda meydana gelen enfeksiyonlarda bakterilerin kolonize olduğu, ürettiği ve konağın savunma mekanizmalarını bozduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (12,58,59,60). Biyomateryal merkezli sepsisin patogenezinin temeli, bir yabancı cisim enfeksiyonunun nedeni olan biyomateryal yüzeyine bakteri kolonizasyonu ve adezyonudur. Akut ve kronik osteomyelitte kemik örneklerinin elektron mikroskopik incelemeleri, mikroorganizmaların kemiği adeziv biyofilm kolonizasyonu için bir substrat gibi kullandığını göstermiştir. Bakteriye adezyonun temel mekanizması ne yalnızca bakterilere, ne de substrat ve konak faktörlerine bağlıdır. Bakteriler biyomateryal yüzeyine, yabancı cisim yüzeyine veya osseöz substrata ya doğrudan veya hematogen yolla gelirler. Hem bakteri ve hem de substrat anyoniktir ve başlangıçta birbirlerini reddederler. Bu başlangıç reddi Van der



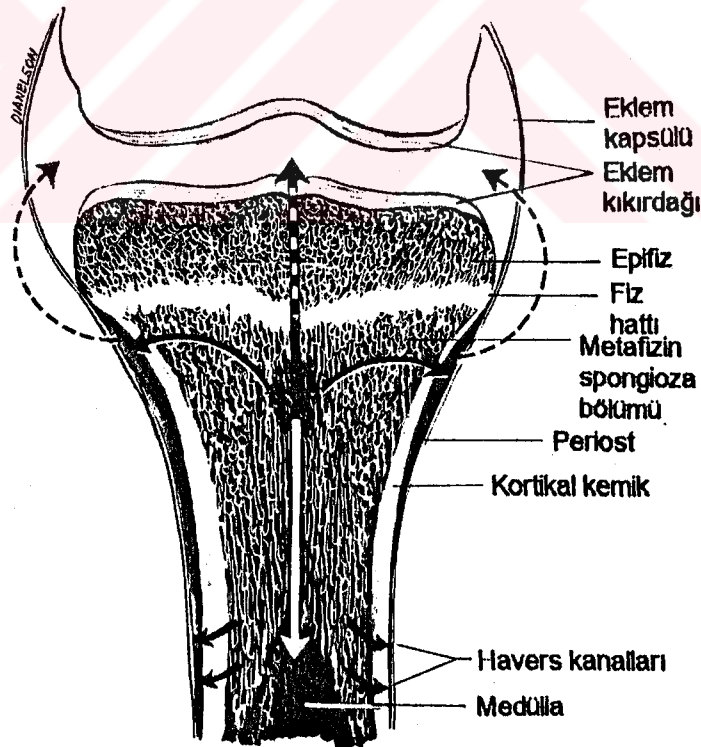
Waals'ın elektromanyetik güçleri ile nötralize olur. Bakteri hücresi ile pasif substrat arasında hidrofobik bağlanma gerçekleşir. Eksopolisakkaridler ya yüzey glikoproteinlerine bağlanır ya da hücrelerin birbirine bağlanarak agregasyonunda rol oynarlar. Eğer diğer çevresel koşullar -besinler, antagonistler, katyon balansı- uygun ise bakteriyel üreme olur (12,58,59,60).



4. Şekil: Bakteriyel adezyon mekanizması

Bağlanma ve adezyondan kısa bir süre -hemen veya 3-4 saat- sonra büyüme ve gelişme hızlanması ve kolonizasyon durumu en uygun hale gelir. Ekstrasellüler polisakkarid polimerler oluşur. Bunlar adezyon ve polimikrobiyal enfeksiyon gelişmesinde rol oynar. Polisakkarid agregatları, aynı veya ayrı tür bakteri kolonileri, çevresel ve konak ürünleri biyofilmi oluşturur. Bu biyofilmin stabilitesi birçok kronik kemik ve eklem enfeksiyonunun dirençli kalmasında önemli bir etkidir (12,58,59,60).

Hematojen osteomyelitte metafizde oluşan abse, Havers ve Volkmann kanalları ile ışınal olarak her yönde ilerler (5. Şekil). Yerçekimi etkisi ile medüller kavite boyunca yayılır. Korteksi harap eder, periost altına çıkar ve periostu kaldırır (*periost reaksiyonu*). Periostal kemik yapımı zamanla bir tabaka haline gelir (*involukrum*). Medüllada bulunan püy endosteal kan akımını bozar, periostun sıyrılması ile korteksin periostal beslenmesi de bozulur ve kemik ölümü meydana gelir. Bu ölü kemiğe *sekestr* adı verilir. Sekestr kanlanmadığı için kalsiyumunu kaybetmez ve radyolojik olarak çevre kemik dokudan daha koyu görünür. Bölgedeki periost, reaksiyonlar olarak kemik yapımını sürdürür. Sekestr, koruyucu amaçla yeni ve sağlam bir kemik tabakası ile çevrelenir. Bu oluşuma da *totenlade* denilir (1,12,25,26,27,157).



5. Şekil: Hematojen osteomyelitte absenin dağılım yolları

Her yaşıta epifiz hattı mikroorganizmaların epifize geçmesine engel teşkil eder. 2 yaşından önce epifizometafizer arteriyel şantlar olduğu için mikroorganizmalar epifize geçebilir. 2-16 yaşlar arasında bu şantlar kapanır ve metafizer absenin epifize geçmesi pek görülmez. Epifizle metafizin birleştiği erişkinlerde metafiz absesi olunca enfeksiyon kolaylıkla epifize geçerek septik artrite neden olabilir (12,27,40,157).

4.2. Osteomyelit etkeni olan mikroorganizmalar

Değişik pek çok mikroorganizma osteomyelite neden olabilir. Bununla beraber olguların % 40 ila % 80'inde sorumlu mikroorganizma *S. aureus* (1,2,7,12,14,24,25,27,32,34, 45,47,54,57,61,63,68,73,79,86,89,97,101,103,111,115,117,118,128,135,138,148,161, 167,174, 184).

S. aureus stafilokoklar arasında en sık rastlanılan suştur. Tosun ve arkadaşlarının ürettiği 150 stafilokok suşundan 110'u *S. aureus* olarak saptanmıştır. Koagulaz negatifler içinde en sık olarak *Staphylococcus epidermidis*'e (*S. epidermidis*) rastlanılır. Sıklık sırasına göre tespit edilen koagulaz negatif stafilokok suşları şunlardır: *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. xylosus* ve *S. haemolyticus* (159).

Dingeldein, 284 olgunun ameliyat sırasında alınan kültürlerinden 313 patojen mikroorganizmayı üretmeyi başarmıştır. *S. aureus* % 61 oranında izole edilmiştir ve en sık rastlanan bakteridir. *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Enterobacter-Klebsiella* grubu bakteriler ise daha az sıklıklarla kültürlerde üremişlerdir. Gram negatif bakteriler % 30 oranında tespit edilmiştir (34).

Kayser, posttravmatik osteomyeliti olan 86 olgudan alınan 300 kültür üzerinde çalışmalar yapmıştır. 63 olguda (% 74) enfeksiyonun tek bakteri tarafından oluşturulduğunu, geri kalan 17 olguda (% 26) ise birden fazla bakterinin olaya karıştığını saptamıştır. Olguların % 77'sinde *S. aureus* ya tek başına ya da baskın bakteri olarak tespit edilmiştir (89).

Grieben, izole edilmiş 1126 patojen bakteri üzerinde yaptığı çalışmalarda, bakterilerin % 69'unun Gram-pozitif, % 30'unun Gram-negatif olduğunu bulmuştur. İzole edilen tüm bakterilerin % 61'i *S. aureus* (661 olgu) ve *Staphylococcus albus* (*S. albus*) (32 olgu) iken, Gram-negatif bakterilerden *Proteus* suşları % 10 (117 olgu) ve *P. aeruginosa* % 9 (104 olgu) oranında olmak üzere predominant bakteriler olarak tespit edilmişlerdir. 10 µg.lık diskler kullanılarak yapılan difüzyon testlerinde tüm suşların % 92'sinin gentamisine karşı duyarlı olduğu saptanmıştır (54).

Augsburg, kronik osteomyeliti olan 79 olguda yine en sık rastlanan etken olarak *S. aureus* saptamıştır. % 66 oranında tek etken izole edilirken, Gram-negatif bakterilerin giderek arttığı ve mikst enfeksiyonlarda en sık rastlanılan etken olmaya başladığı bildirilmiştir. Gram-negatiflerin içinde de *P. aeruginosa* baskın olan bakteridir. Saptanan etkenlerin % 95'inin gentamisine karşı duyarlı olduğu da tespit edilmiştir (7).

Grinmaer ve arkadaşları, kronik posttravmatik osteomyelitte *S. aureus*, *Proteus* cinsi bakteriler ve *P. aeruginosa*'nın en sık rastlanılan etkenler olduğunu bildirmişlerdir. Fakat diğer araştırmacılardan farklı olarak % 59.3 oranında Gram-negatiflerin etken bakteri olduğu sonucuna ulaşmışlardır (57).

Monokültür alınmasının yeterli ve uygun olmayacağı görüşünü savunan araştırmacılar, 23 antibakteriyel ajanın test edildiği droglar içinde etkenlerin en çok gentamisin, rifampisin, biseptol, hidroksikinolinler (5-NOK, enteroseptol) ve furazolidine (*P. aeruginosa* hariç) duyarlı olduklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca *P. aeruginosa* polimiksine, *Proteus*lar ve diğer *Enterobacter*ler nevigramona, *S. aureus* ve diğer Gram-pozitif bakteriler oksasilin, linkomisin, novobiosin ve fusidine karşı duyarlı bulunmuşlardır (57).

5. OSTEOMYELITİN TANISI

Osteomyelitin tanısı fazla zor olmamakla birlikte bazı durumlarda ayırıcı tanıyı yapabilmek için çeşitli laboratuvar metodlarını uygulamak gerekebilmektedir. Öncelikle hastanın ayrıntılı bir anamnezi alınmalı ve dikkatli bir şekilde fizik muayenesi yapılmalıdır. Daha sonra klinik tanıya varmada yardımcı olacak radyolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik metodlara başvurulur.

5.1. Klinik bulgular

Bazı durumlarda zor olmakla birlikte, klinik bulgularla osteomyelit tanısını koymak genellikle mümkün olmaktadır. Çoğunlukla bir açık kırık, internal fiksasyon, geçirilmiş kemik ameliyatı veya hematojen osteomyelit anamnezi vardır. Hastalar doktorlarına kemiklerinin bir zamanlar enfekte olduğunu, pürülan akıntı meydana geldiğini ve bazı antibiyotikleri kullandıklarını söylerler. Bazı hastalar aralıklarla ortaya çıkan veya kronik olarak devam eden aktif fistül nedeniyle baş vurabilir. Tekrarlayan kızarıklık ve şişlik ataklarını takibeden kendiliğinden drenajlar sonrasında antibiyotiklerle olayın baskılanmış olmasından bahsedilir. Bazen geçirilmiş bir veya birden fazla cerrahi girişim söz konusudur (1,17,24,25,26,49,64,157,161).

Klinik veriler birarada değerlendirildiğinde hematojen osteomyelit 3 ana başlık altında toplanabilir:

- I. Akut hematojen osteomyelit**
 - a. Sistemik hastalık var
 - b. Kemik değişiklikleri yok
 - c. Anamnez süresi 10 günden az
 - d. Daha önce geçirilmiş atak yok
- II. Subakut hematojen osteomyelit**
 - a. Sistemik hastalık var fakat akutta olduğu kadar şiddetli değil
 - b. Kemik değişiklikleri var
 - c. Anamnez süresi 10 günden fazla
 - d. Daha önce geçirilmiş atak yok

III. Kronik osteomyelit

- a. Sistemik hastalık var veya yok
- b. Radyolojik olarak kemik değışiklikleri var
- c. Daha önce geçirilmiş enfeksiyon atağı veya atakları var (12,47).

3.2. Laboratuvar bulguları

Klinik olarak tanı konmuş osteomyelit olgularının mutlaka laboratuvar metodları ile desteklenmesi gereklidir. Laboratuvar bulguları tanıyı pekiştirecektir (12,177).

3.2.1. Hematolojik bulgular

Kandaki beyaz küre sayısında ve eritrosit sedimentasyon hızında artış saptanabilir. Bu artışlar akut osteomyelitte belirginken, kronik osteomyelitte her zaman yüksek değerlere ulaşmayabilir (24,127,177).

3.2.2. İmmünolojik bulgular

Kronik osteomyelitte serum immünoglobulinlerinin ölçülmesi yararlı olmaktadır. Çünkü Serum Ig düzeyleri yaşa, piyojenik etkene, antibiyotığın etkisine ve hastalığın süresine göre değışiklikler göstermektedir. Gram-negatif etkenlerle oluşan osteomyelitlerde belirgin bir Ig M yükselmesi gözlenmiştir. Bu durum humoral sistemin sürekli uyarılması ve otoimmünizasyonla açıklanmaktadır. Osteomyelitlerde Ig A düzeyinde değışiklik olmaz, ancak Ig G'nin yükseldiğı bildirilmektedir (82).

3.2.3. Mikrobiyolojik bulgular

Akıntıdan veya ponksiyon yapılarak elde edilen materyalden etkenin izole edilmesi tanıda çok faydalıdır. Enfekte kemikten yapılan kültür de etkeni tam olarak gösterir. Kültür almak için biyopsi yapmak genel anestezi gerektiren özel bir teknik olduğundan, daha az invaziv olan fistüllerden kültür alınarak tanıya varılması tercih edilir. Fistülden gelen akıntının kemikten kaynaklandığı ve kemikteki etkeni göstereceğı varsayılır. Fistülden alınan kültürde S. aureus üremişse S. aureus osteomyeliti olma olasılığı yüksektir. Başka bir bakteri ürettiğinde ise osteomyelitin o etkenle oluştuğuna karar verebilmek için, aynı bakterinin arka arkaya en az 3 kez fistülden alınan kültürlerde üremesi koşulu aranır (89).

Bakteriyolojik araştırmalardan gerçeğe yakın sonuçlar elde edebilmek için bazı ön koşullar yerine getirilmelidir:

1. Operasyondan en az bir hafta önce uygulanmakta olan antibiyotik tedavisi kesilmelidir.
2. Operasyon sırasında iltihap olduğundan kuşkulanılan her yerden örnek alınmalıdır.
3. Özellikle anaerobik bakterilerin izole edilebilmesi için uygun transport vasatları kullanılmalı, tüm örnekler olabildiğince çabuk ve anaerobik şartlarda laboratuvara ulaştırılmalıdır (34).

5.3. Osteomyelitin tanısai görüntülenmesi

5.3.1. Konvansiyonel radyografi

Akut hematojen osteomyelitin ilk 10 gntnde derin yumuşak doku yoğunluğunda artış görülür. 10. günden itibaren periost reaksiyonu ortaya çıkar. Subakut dönemde kemik harabiyetini gösteren litik alanlar belirir. Aynı zamanda az da olsa sekestrler görülebilir. Kronik osteomyelitte litik alanlar ve belirgin sekestrler vardır. Patolojik kırıklar oluşabilir (12,24,64,127,147,177,180).

5.3.2. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografinin osteomyelit tanısında konvansiyonel radyografiye göre iki avantajı vardır.

1. İntramedüller veya kas içi dem gibi yumuşak doku değişikliklerinin incelenmesinde daha değerli olması
2. Çok sayıda ve değişik planlarda inceleme imkanı vermesi
(12,24,64,127,147,177,180).

Akut osteomyelitte, bilgisayarlı tomografi incelemesi enfekte kemiğin dansitesinin azalması, kemik içindeki hava görüntüsünün veya yumuşak doku kitlelerinin dansitesindeki azalmanın görüntülenmesi esasına dayanır. Aynı zamanda kemik iliği dansitesindeki artışın takibi yapılarak tedavinin izlenmesinde de yardımcı olur. Kronik osteomyelitte, lezyonların tümoral oluşumlardan ayırt edilmesinde, lokalizasyonunun tam olarak belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında yardımcı olmaktadır (12,147,180).

5.3.3. Sintigrafi

Kemik sintigrafisi, osteomyelit düşünöldüğünde uygulanan yöntemlerdendir. Bunun için -Teknezyum (Tc^{99m}), Galyum (Ga^{67}), İndiyum (In^{111}) gibi- çeşitli radyoaktif elementler kullanılır. Tc^{99m} ile yapılan üç fazlı kemik sintigrafilerinde, osteomyelitte artmış tutulum görülür. Fakat dejeneratif, posttravmatik veya ameliyat sonrası değışikliklerden osteomyeliti ayırmak zordur. Galyum sitrat, lokalize enflamatuvar lezyonlarda üç fazlı kemik sintigrafisi ile birlikte uygulanır. Ga^{67} uptake artışı, enflamatuvar aktivite alanlarını gösterir. In^{111} ile işaretli lökositler osteomyelit ile reaktif kemik arasındaki farkı göstermek açısından anlamlıdır. Görüntülemede gecikme olmaz, fakat görüntülemede kazanılan zaman bu kompleks farmasötigin hazırlanması sırasında kaybedilir (12,24,52,64,147,157,177,180).

5.3.4. Manyetik rezonans görüntüleme

Yumuşak doku ve kemik iliğı incelemesinde, konvansiyonel radyografiden ve bilgisayarlı tomografiden çok üstündür. Fakat belirgin kortikal patolojileri göstermede bu yöntemlere göre daha az değerlidir. Bu nedenle osteomyelitin erken döneminde kemik iliğı ödeminin gösterilmesi yönünden uygun ve duyarlı olabilir, fakat periostal reaksiyon veya sekestr gibi geç kemik değışikliklerini göstermede uygun değildir. Bugün için manyetik rezonans görüntüleme tekniğinin osteomyelit tanısında yeri sınırlı kalmaktadır. Çünkü konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi ve sintigrafi yeterli ve doğru bilgiler vermektedir (12,127,147,177,180). Gustilo'ya göre manyetik rezonans görüntüleme özellikle osteomyelitin intramedüller tutulumunu göstermede oldukça faydalı bir metoddur (64).

6. OSTEOMYELITİN TEDAVİSİ

Osteomyelitin tedavisi tipine ve klinik tablonun özelliklerine göre değişik şekillerde yapılmaktadır. Çalışmamızda akut osteomyelitler incelenmediğinden tedavi metodlarına değinilmeyecek; kronik osteomyelitlerin tedavisinde kullanılan çeşitli yöntemlerden söz edilecektir.

6.1. Kronik osteomyelitın tedavi ilkeleri

Uygun ve yeterli drenaj ile debridman, ölü boşluğun doldurulması, yara bakımı ve antibiyotik kullanımı kronik osteomyelit tedavisinin temel bileşenleridir. Farmakoloji, yara fizyolojisi ve rekonstrüktif cerrahideki ilerlemeler kronik osteomyelit tedavisinde yeni ufuklar açmıştır (1,2,12,23,32,47,62,63,64,67,68,86,87,97,103,128,131,148,157).

Biyopsi için insizyon yeri daha sonraki rekonstrüktif girişimler düşünülerek dikkatlice belirlenmelidir. Girişim atravmatik teknikle yapılmalı ve çevre dokuların canlılığı korunmalıdır. Aşırı disseksiyon ve cildi germekten kaçınılmalıdır. Debridman sırasında stabilite sorunu ile karşılaşıldığında greftle ya da eksternal fiksasyonla enfeksiyon bölgesi desteklenmelidir. Debridman agresif olarak yapılmalıdır. Superfisysel osteomyelit dekortikasyon ile, medüller osteomyelit intramedüller oyma ile tedavi edilebilir. Diğer tipler medulla içeriği çevreye geçtiği için debridman ile tedavi edilebilirler. Papineau / Roy-Camille yöntemi uygulanabilir. Tüm korteks ve spongioza doku her tarafta eşit şekilde kanamalar gösterinceye kadar temizlenmelidir. Debridman tamamlandığında yara artık canlıdır, fakat oldukça kontamine olarak nitelendirilir. Bir kaç gün sonra rekonstrüktif girişim yapılacağı zaman yara artık temiz ve az kontamine olarak kabul edilir (23).

6.2. Kronik osteomyelitin tedavi yöntemleri

Kronik osteomyelit, günümüzde eskiden beri bilinen klasik yöntemlerin yanısıra -bir bölümü henüz deneysel aşamada olan- yeni geliştirilmiş yöntemlerle de tedavi edilmektedir.

6.2.1. Klasik yöntemler

6.2.1.1. Sistemik antibiyotik uygulanması

Kronik osteomyelitin tedavisinde oral veya parenteral antibiyotikler kullanılmıştır (64,117,160). Oral yoldan kullanımın da parenteral yol kadar etkili olabildiği bildirilmektedir (117).

Gram-pozitif bakterilerle Gram-negatif bakterilerin çoğuna sefalosporinler etkilidir. *S. aureusa* karşı penisilin etkili bulunmuştur. Fakat penisiline dirençli ise oksasilin ve sodyum metisilin gibi sentetik penisilinler kullanılabilir (64,160). İn vitro olarak etkili olmasa bile, üçüncü kuşak sefalosporinler *S. aureusa* karşı klinik olarak etkili bulunmuşlardır. İmipenem, tikarsilin-klavulonik asit ve diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin de *S. aureusa* karşı etkili olduğu bildirilmiştir (160). Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarında vankomisin tercih edilebilir (18,64,160,185). Teicoplanin, vankomisine yakın spektrumu ve daha uzun yarılanma ömrü olan yeni geliştirilmiş ümit verici bir antibiyotiktir (160). Koagülaz negatif stafilokokların tedavisinde de benzer ilkeler geçerlidir (64,160) *Pseudomonasa* karşı aminoglikozidler etkilidir, fakat potansiyel nefrotoksik ve ototoksik etkilerinden ötürü dikkatle kullanılmalıdırlar (64).

Kronik osteomyelitte 4-6 haftayı geçen uzamış antibiyotik tedavisinin yararı tartışmalıdır. Yayınlarda 4-6 haftayı geçen sistemik antibiyotik tedavisinin kronik osteomyelitte faydalı olduğu ve uzun dönem sonuçları olumlu yönde etkilediği yolunda veri saptanmamıştır (64).

6.2.1.2. Oluklaştırma yöntemi

Oluklaştırma yönteminde, uzun kemiğin diafizi boyunca ve hastalıklı alanı kapsayacak büyüklükte korteksten medüllaya kadar dilim şeklinde kama çıkartılır. Medüllada bulunan nekrotik dokular ve sekestrler temizlenir. Periost kapatılmaz ve kemiğin içine adale dokusunun serbestçe girmesine izin verilir. Antibiyotik içeren irrigasyon sistemi kurularak yöntem tamamlanır (111).

6.2.1.3. Tabaklaştırma (Papineau / Roy-Camille) yöntemi

Üç aşamalı bir tekniktir. Birinci aşamada enfekte olan kısımların tamamen canlı dokuya ulaşana kadar eksizyonu; ikinci aşamada meydana gelen burjon dokusunun üzerine spongiozaplasti yapılır. Son olarak cilt defekti varsa cilt grefti ile örtülür. Kemigin stabilizasyonu tercihan eksternal fiksatörle, olmazsa intramedüller çivileme ya da plak ile sağlanmaya çalışılır. Uzun süreli sistemik antibiyotik tedavisi de uygulanmalıdır (3,24,25,26,33,64,139,140,161,178).

6.2.1.4. Medüllerin oyulması yöntemi

Kronik osteomyeliti olan hastalar istirahat ve/veya hareket halinde tedaviye cevap vermeyen şiddetli ağrılardan yakınır. Yıllar boyunca oluşan fistüllerden iltihap akması, sadece lokal bir problem olarak kalmayıp aynı zamanda hastanın çevresi ile olan sosyal ilişkilerini de etkiler. Kronik diafiz osteomyelitte sıklıkla ciddi şekilde skleroze olmuş ve kanlanması çok bozulmuş kemik yapı söz konusudur. Medüllerin oyulması, intramedüller basıncın azalmasını ve kemigin revaskülarizasyonunu sağlayarak endosteal sirkülasyonu düzeltir. Diafizin tutulduğu kronik osteomyelit olgularında genellikle medüller da tıkanmaktadır. Bu nedenle medüllerin oyucularla kazınması medüller kavitenin tekrar meydana gelmesine ve rekanalizasyonuna yardımcı olur (64,108,127,187).

6.2.1.5. Devamlı irrigasyon-drenaj yöntemi

Devamlı irrigasyon-drenaj sistemi 1962'de Willenegger tarafından geliştirilmiş ve uygulamaya girmiştir. Daha önceleri uygulanmakta olan oluklaştırma, nekrektomi, spongiozaplasti gibi ameliyatlara üstünlüğü vardır. Bunun yanında bazı dezavantajları da söz konusudur (54,62,63,64,67,87,161,173,174,184,188).

Giriş ve çıkış drenleri kapalı emici drenaj sistemine bağlanmıştır. Günde yaklaşık 2 lt. sıvı kullanılır. Genellikle Ringer solusyonu tercih edilir (64,173). Yıkayıcı sıvının içine polimiksin B, neomisin ve basitrasın gibi değişik antibiyotiklerin yanında polividin iyot bileşikleri de ilave edilebilir (87).

6.2.1.6. Lokal kas flebi uygulaması

Kronik osteomyelit tedavisi sırasında kemik stabilitesinde azalma, yumuşak dokuda defekt ve kemikte ölü boşluk meydana gelmesi ile yetersiz kanlanma karşılaşılan en önemli sorunlardır. Yumuşak dokudaki küçük defektler cilt greftleri ile kapatılabilirken; büyük defektlerde çevre yumuşak dokulardan yararlanılamıyorsa serbest fasyakütan, musküllökütan ve serbest adale fleplerinden faydalanılır. Böylelikle hem ölü boşluklar doldurulmakta hem de mükemmel bir revaskülarizasyon kaynağı temin edilmiş olmaktadır (24,100,163).

6.2.1.7. Ampütasyon

Tedaviye yanıt vermeyen hastalığın çok uzun sürdüğü, amiloidoz gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların sınırına geline bazı olgularda amputasyon uygulanabilmektedir. Gustilo çok iyi bir değerlendirme ile erken amputasyon kararı verilebileceğini bildirmiştir. Gustilo'ya göre :

1. Tibianın aktif akıntılı kronik osteomyeliti ile birlikte duyusuz bir ayağın bulunduğu olgularda,
2. Geniş bir alanda kemiğin açıkta bulunduğu, akıntılı kronik osteomyelit ile birlikte ayakta sertlik bulunan, arteriyel dolaşımın yetersizliğinden dolayı lokal veya serbest flep uygulamasının başarısız olacağı olgularda,
3. Başarısızlıkla sonuçlanan multipl cerrahi girişimler sonrası hastanın da amputasyon istediği durumlarda erken amputasyon endikasyonu vardır (64).

Bazı özel durumlarda osteomyelit bir malign olayla birlikte görülebilmekte veya fistüldeki epitel dokudan malign dejenerasyon meydana gelebilmektedir. Fistülden malignitenin geliştiği olgularda tedavi seçeneği genellikle amputasyon olmaktadır. Yassı epitel hücreli karsinom osteomyelite en sık eşlik eden malign tümör tipidir. Retikulum hücreli sarkom ve fibrosarkom sık rastlanan diğer malign tümörlerdir. Arteriyel yetmezlik, majör sinir paralizileri, eklem kontraktürü ve eklem sertliği gibi ekstremitenin fonksiyonel olarak kullanım kapasitesinin çok düştüğü olgularda da amputasyon genellikle endikasyon bulmaktadır (178).

6.2.2. Gelişmekte olan yöntemler

6.2.2.1. Lokal olarak antibiyotik taşıyıcı sistemlerin uygulanması

Enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik sağlanması için bazı taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler sayesinde antibiyotiklerin sistemik uygulama ile meydana gelen toksik etkileri de önlenmektedir.

6.2.2.1.1. Gentamisin-polimetilmetakrilat zincirleri uygulaması

Çalışmamızın konusu olan bu yöntem ileride ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

6.2.2.1.2. Antibiyotik - poli (propilen fumarat) - metilmetakrilat [PPF-MMA] uygulaması

PMMA yerine başka taşıyıcıların kullanılması yönünde çalışmalar da yapılmıştır. Vücutta ayrışabilen bir sement olan PPF-MMA antibiyotik taşıyıcısı olarak tasarlanmıştır (46).

6.2.2.1.3. Antibiyotik-alçı boncukları uygulaması

Alçı insan vücudunda rezorbe olabilme özelliğine sahip olduğundan, kronik osteomyelitte meydana gelen büyük kavitelerin doldurulmasında antibiyotiklerle birleştirilerek uygulanmıştır (28,29,30,114,165). Alçının rezorbsiyonunun immun ve toksik yan etkiler meydana gelmeden haftalar hatta aylar içinde oluştuğu, kemik kaynamasını ve greft konsolidasyonunu değiştirmedığı hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Antibiyotikli alçı boncukları ile tedavi sırasında hayvanlarda oluşan hiperkalsemi insanlarda görülmemektedir (28,29).

6.2.2.1.4. Antibiyotik-kalsiyum hidroksiapatit seramik bileşikler uygulaması

Özellikle biyomateryal kökenli kronik osteomyelitlerin tedavisinde biyomateryalin çıkartılmasına gerek kalmadan enfeksiyonu ortadan kaldırmayı amaçlayan, lokal antibiyotik tedavisi sağlayan bir yöntem olarak öne sürülmüştür (99).

6.2.2.1.5. Biyolojik yapıştırıcı sistemlerin uygulanması

Yüksek yoğunluktaki doğal fibrinojen, trombin ve XIII. pıhtılaşma faktöründen oluşan doğal yapıştırıcı sistemin antibiyotiklerle kombine edilmesi şeklinde tasarlanmıştır. Burada da antibiyotik taşıyıcısı olarak yapıştırıcı sistem kullanılmaktadır. Henüz hayvan deneyleri ile etkinliği kanıtlanma aşamasındadır (162).

6.2.2.1.6. Antibiyotik-kollajen tampon bileşikler uygulaması

Heterolog kollajen tamponlara gentamisin ilave edilerek kronik osteomyelitin lokal tedavisi yapılabilir. Kollajen tamponlardan gentamisin salgılanması daha hızlı ve tama yakın olurken, salgılanma süreleri kısa kalmaktadır. Çıkartılması için ikinci bir ameliyata gereksinim duyulmaması en önemli avantajıdır (6,81,125,169,170).

6.2.2.1.7. Antibiyotik-aminoasit bileşikler uygulaması

Lokal antibiyotik tedavi sağlamak için tasarlanan metodlardandır. Antibiyotik taşıyıcısı olarak sıvı ortamda süratle sertleşen aminoasitler kullanılmaktadır. Henüz in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar yapılmakta olup bu konuda klinik tecrübe yoktur (144).

6.2.2.1.8. Çeşitli antibiyotik taşıyıcı bileşiklerin uygulanması

Antibiyotiklerin monokarboksisellüloz, aljinik asit, modifiye ve modifiye olmamış kollajene ilave edilmesiyle lokal antibiyotik tedavisi sağlamayı amaçlayan sistemlerdir. Hayvan deneyleri ile farmakokinetik çalışmaları yapılmıştır. Klinik kullanımı henüz bildirilmemiştir (125).

6.2.2.1.9. Antibiyotik taşıyıcı olarak pompa sistemlerinin uygulanması

Vücuda yerleştirilen, antibiyotik salıcı özellikteki, boşaldığında dışarıdan tekrar doldurulabilen pompalar kronik osteomyelitin lokal tedavisi için tasarlanan diğer bir methodtur. Yapılan kültür ve antibiyogramlara göre istenildiğinde içerdiği antibiyotigin değiştirilebilmesi en büyük avantajı gibi görünmektedir. Deneysel çalışmaları yapılan ve tasarlayıcısı Perry tarafından klinik uygulamada da başarılı sonuçları bildirilen bir yöntemdir (129,130,131).

6.2.2.2. Diğer lokal antibiyotik uygulamaları

6.2.2.2.1. Gentamisin tabletleri uygulaması

Hayvan deneyleri aşamasında olan metodlardandır. Akrilik reçine ile kaplanan gentamisin tabletlerinin kronik osteomyelitin lokal tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (69).

6.2.2.2.2. Ampisillin anhidrat mikrokapsülleri uygulaması

Vücuda yerleştirildikten sonra eriyebilen ve çıkartılmaları için tekrar ameliyata gerek duyulmayan antibiyotik taşıyıcı sistemlerdendir. Henüz hayvan deneyleri ile etkinliği kanıtlanmaya çalışılan bir methodtur (83).

6.2.2.3. Gümüş iyontoforezi yöntemi

Gümüş iyonlarının elektriksel olarak meydana getirilerek antibakteriyel etkisinden faydalanmayı amaçlayan bir yöntemdir. Geniş spektrumlu olması, dokularda çok az toksik etkisinin görülmesi ve 1 cm. kadar penetrasyon gücünün olması gibi avantajları vardır. Tek dezavantajı iyonların aktif olabildikleri mesafenin kısa olmasıdır. Yardımcı yöntem olarak başvurulmuş bir yöntemdir. Cerrahi debridman bu yöntemin etkisini arttırmaktadır (9).

6.2.2.4. Hiperbarik Oksijen (HBO) uygulaması

HBO uygulaması 1 atmosferden daha yüksek basınçlardaki oksijen solunumunun fizyolojik etkilerinden yararlanmayı amaçlar. Bu tedavi ile tüm vücut sıvılarında parsiyel oksijen basıncı artar. Kronik osteomyelitteki sorunlardan biri de enfeksiyon odağındaki hipoksidir. HBO travmaya uğrayan ve hipoksik hücrelerin oksijen ihtiyacını karşıladığı gibi hipoksik ortamda ortaya çıkan birçok faktörün de azalmasını sağlar. Kronik osteomyelit tedavisinde cerrahi ve medikal tedaviyi destekler (20,102,156).

6.2.2.5. Ilizarov yöntemi

Enfeksiyonla birlikte kemik defektinin bulunduğu olgularda kullanılan bir metottur. Tekniğin asıl adı distraksiyon-kompresyon osteosentezidir. Gerekirse enfekte bölgede geniş debridman ve kemik rezeksiyonu yapılır.Daha sonra buraya uzak bir bölgeden kortikotomi yapılır ve ekstremité bir eksternal fiksatörle tespit edilir. Ara fragmanın erken dönem kallusla tutunması için 5 ila 7 gün beklendikten sonra defektli bölgede kompresyon, kortikotomi bölgesinde distraksiyon yapacak şekilde ara fragman kaydırılmaya başlanır. Bu yöntemde ara fragmandan vaskülarize bir greft gibi faydalanılmaktadır (53,80,122).



7. KRONİK OSTEOMYELITİN GENTAMİSİN-POLİMETİLMETAKRİLAT (G-PMMA) ZİNCİRLERİ İLE TEDAVİSİ

Kronik osteomyelitin değişik yöntemlerle tedavisinin yanısıra, lokal antibiyotik tedavisi sağlayan uygulamalardan G-PMMA zincirleri uygulaması da birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir (2, 4, 5, 8, 10, 16, 21, 24, 25, 32, 42, 50, 55, 63, 68, 76, 78, 86, 94, 95, 97, 103,120,128,135,136,138,141,143,148,168,174,186).

7.1. G-PMMA zincirlerinin farmakolojik özellikleri

7.1.1. G-PMMA zincirlerinin bileşimi

Her zincir 10, 30 veya 60 boncuktan oluşmuştur. Boncuklar multiflaman tarzında düzenlenmiş krom-nikel karışımı olan tel üzerine tespith gibi dizilmiş ve tespit edilmişlerdir (121,172,176).

Boncuklar, metilmetakrilat-metilakrilat kopolimeri (polimetilmetakrilat = PMMA), gentamisin ve kontrast vasat sağlayan zirkonyum oksitten oluşmuşlardır (121,172,176).

Her bir metilmetakrilat-metilakrilat kopolimer boncuğu 7 mm. çapında olacak şekilde üretilmektedir. Her boncuk 0.2 g. ağırlığında olup, 4.5 mg. gentamisin bazına eşdeğer 7.5 mg. gentamisin sülfat içerir. Ayrıca radyolojik olarak kontrast vasat sağlamak için 20 mg. zirkonyum oksit eklenmiştir. Çok az olarak glisin ve yine çok az olarak katalizör vazifesi gören dibenzol peroksit içerir (121,172,176).

Antibiyotiklerin lokal olarak salınması için taşıyıcı olarak boncuk hale getirilmiş PMMA'nın yanında, henüz polimerize olmamış kemik çimentosu da kullanılabilir. Gentamisin-akrilik kemik çimentosu kompozitlerinin geliştirilmesindeki amaç, enfekte endoprotezlerin tedavisini ve primer protez uygulamasında profilaksiyi sağlayabilmektir. Bu uygulama Buchholz ve arkadaşlarının çalışmaları ile başlamıştır.

Toz halindeki 40 g.lık steril kemik çimentosu

1. Metilmetakrilat-metil akrilat kopolimeri
(% 84.5-% 84.9),
2. Benzil peroksit (% 0.2-% 0.5),
3. Zirkonyum dioksit (% 15),
4. Klorofil (% 0.02) içermektedir.

20 ml.lik bir sulandırma ampulü ise

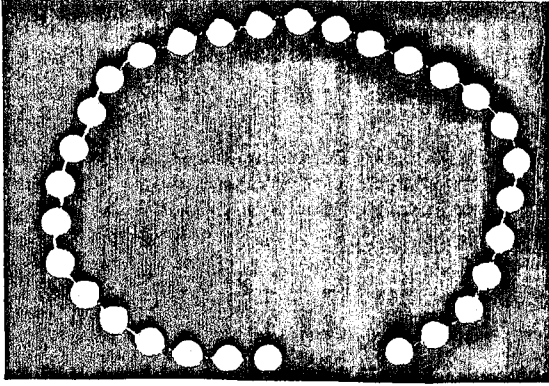
1. Metilmetakrilattan oluşmuş steril likit kompoziti (%98),
2. NN-diametil-p-toluidin (% 2.0),
3. Klorofil (% 0.025),
4. Hidrokinon (% 0.0066) içerir (121).

7.1.2. G-PMMA zincirlerinin ticari formu

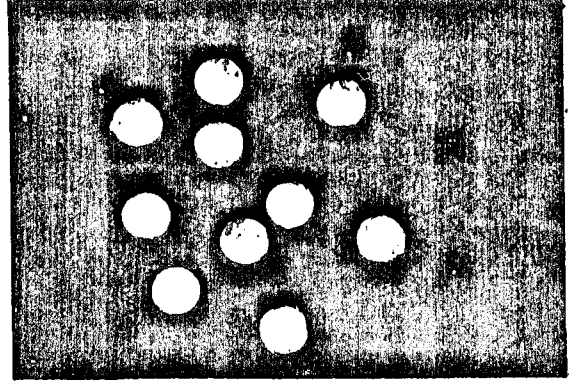
Piyasada zincirler veya serbest boncuklar halinde *Septopal* adı altında üretilip satılmaktadır. Almanya'nın Darmstadt kentinde Merck firması tarafından üretilmektedir (121).

Her bir Septopal zinciri 10, 30 veya 60 boncuk içermektedir. Her bir üretim kutusunda ise bu zincirlerden 1 veya 5 adet bulunur. Almanya dışında 30'luk zincirlerden başka formları temin edilememektedir (121,176). 6., 8., 9., ve 11. Şekillerde 30'luk zincirler, 10. Şekilde de 10'luk zincir görülmektedir.

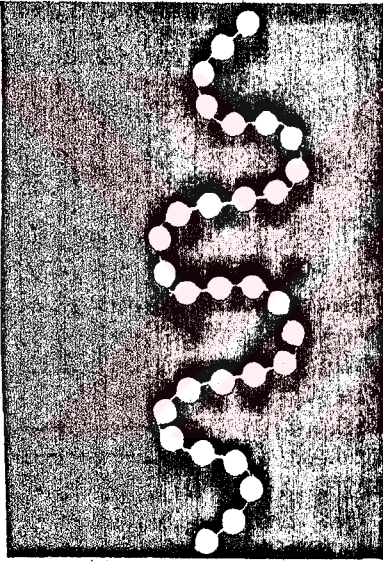
Her bir Septopal boncuğu paketi 10 adet steril boncuk içermektedir. Her bir üretim kutusunda da 1 veya 5 paket bulunmaktadır. Almanya dışında bu üretim şekli de temin edilememektedir (121). 7. Şekilde G-PMMA boncukları görülmektedir.



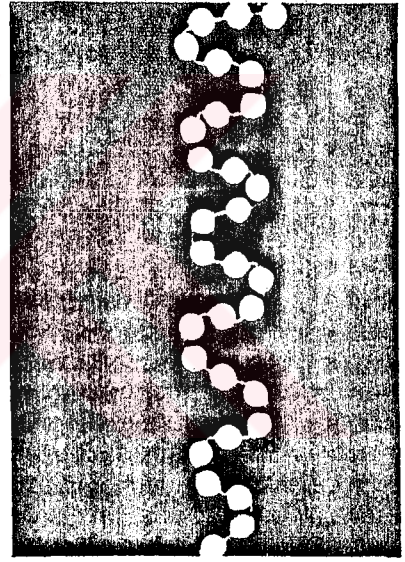
6 . Ş e k i l



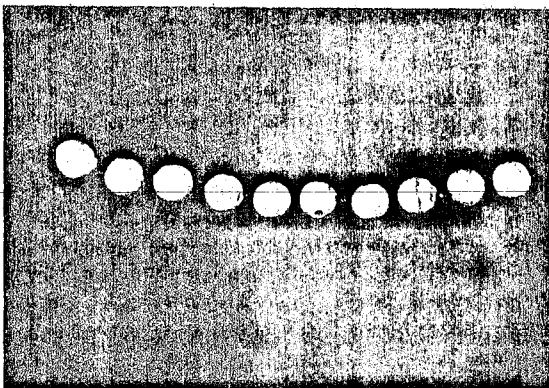
7 . Ş e k i l



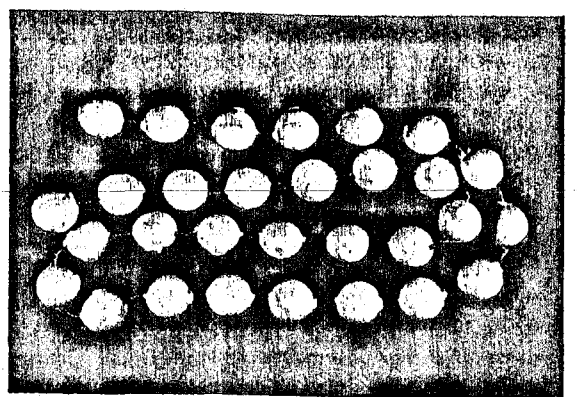
8 . Ş e k i l



9 . Ş e k i l



10 . Ş e k i l



11 . Ş e k i l

7.1.3. Polimetilmetakrilatın (PMMA) özellikleri

PMMA, ortopedide ve tıbbın diğer alanlarında sıkça kullanılan polimer grubu biyomateryallerdendir. Polimerlerin ucuz ve kolay işlenebilir olmaları kullanımlarını arttırmaktadır. Primer bir molekül yapının (monomer), zincirler halinde ardışına bağlanması ile oluşurlar. Monomerlerin çoğunun ana yapısını karbon atomu oluşturmakta ve üretimleri metan ile başlamaktadır. Monomerler, birbirlerine belirli ısı derecelerinde sabit olan kovalent bağlarla bağlanırlar.

Kemik çimentosu olarak adlandırılan PMMA'nın monomeri metilmetakrilat (MMA)'dır. Polimerizasyon, adisyon polimerizasyonu şeklinde meydana gelmektedir. Yani, zincirler monomerlerin birbiri ardına lincer bir şekilde sıralanmasıyla oluşmaktadır. Bu tarzda polimerizasyon gösteren PMMA gibi polimerlere termoplastik polimerler denir. Farklı monomerlerden oluşan polimerlere ise kopolimer adı verilir. PMMA'nın polimerizasyonu sırasında 12-14 kcal/100 g. ısı ortaya çıkmaktadır. PMMA organizmada rezorbsiyona uğramayan biyomateryallerdendir (106).

7.1.4. Gentamisin'in farmakolojik özellikleri

Gentamisin aminoglikozid grubundan bir antibiyotiktir. Diğer aminoglikozidler gibi bakteri ribozomlarının 30S alt gruplarına bağlanıp, protein sentezini bozarak bakterisit etki gösterir (155). Bu grup antibiyotikler en fazla aerobik, Gram-negatif mikroorganizmalara etkilidirler. Gentamisin, stafilokoklar gibi Gram-pozitif bakteriler ile -E. coli, Klebsiella, Enterobakter, Pseudomonas ve Proteus gibi klinik önemi giderek artan ve diğer antibiyotiklere dirençli- Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkili, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (116,121). Aminoglikozidler aynı zamanda enterokoklara ve diğer streptokoklara karşı da penisilin ve vankomisinle birlikte kullanıldığında sinerjik etki yaparlar. Anaerobiklere etkili değildirler. Gram-negatif bakterilere karşı etkili yeni ve daha az toksik antibiyotikler keşfedilmiş olmasına karşın, aminoglikozidler, P. aeruginosa enfeksiyonları, ciddi enterokok enfeksiyonları, multipl direnç gösteren nosokomial enfeksiyonlar ve Gram-negatif enfeksiyonu olup da penisilin allerjisi bulunan olguların tedavisinde önemini korumaktadır (155).

Gentamisin geniş spektrumuna ek olarak şu özelliklerinden dolayı da PMMA ile kombine edilebilecek ideal antibiyotiklerdendir:

1. Gentamisine karşı primer dirençli organizma sayısı çok azdır.
2. Gentamisine karşı direnç gelişme ihtimali oldukça düşüktür.
3. Gentamisine karşı allerji fenomeni ile sık karşılaşılmaz.
4. Yüksek ısılarda bile stabildir.
5. Suda eriyebilirliği fazladır.
6. Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı düşük konsantrasyonlarda bakterisit etki gösterir (2,21,61,101,121,128,133,172,181).

7.1.4.1. Gentamisin düzeylerinin ölçüm yöntemleri

Gentamisin salgılanmasının kantitatif olarak tayini başlıca 3 yöntemle yapılır:

1. **Konvansiyonel bioassey metodu:** Bir disk diffüzyon metodudur. Test organizması olarak *Bacillus subtilis* ATCC-6633 kullanılır(145,172).
2. **Radyoaktif C^{14} ile işaretleme yöntemi:** Bu yöntemde gentamisin, atom numarası 14 olan radyoaktif karbon atomu ile birleştirilir. Daha sonra sıvıların radyasyonunu ölçen bir cihaz ile işaretli gentamisinler kantitatif olarak belirlenir (145).
3. **Radioimmünoassey metodu:** Bioassey metodlarla ölçülemeyecek kadar düşük miktarları tespit edebilir. Böylece in vivo olarak serum, idrar ve dokulardaki gentamisin miktarları ölçülebilir. Buradada atom numarası 125 olan radyoaktif iyot atomları (I^{125}) ile gentamisin antikorları işaretlenir ve radyoimmünoassey metodu ile bunlar kantitatif olarak tayin edilir. Bu metodun duyarlılığı 100 pg/ml. olacak kadar ileri düzeydedir (145).

7.1.4.2. Gentamisine karşı duyarlılık ve direnç gelişmesi

Hastalığın tedavi olabilmesi için etkenin gentamisine duyarlı olması gerekmektedir. Pek çok bakteri belirli konsantrasyonlardaki gentamisine karşı direnç göstermektedir. Ancak lokal tedavide salınan gentamisin miktarı oldukça yüksek olduğundan, bakterinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunu (MİK) geçmektedir. Kayser ve Eberle 445 *S. aureus* suşundan duyarlı olarak nitelediği 435'inde ortalama 0.04 µg/ml. MİK değeri bulmuşlardır. Dirençli olarak niteledikleri 10 suştan ise sadece birinde MİK değeri 400 µg/ml. bulunmuştur. Dirençli 10 suştan 9'u 50 µg/ml. nin altında MİK değerlerine sahiptir. 30 ila 180 boncuk konmasıyla yarada 5 gün süre ile 50-80 µg/ml. konsantrasyonlar elde edildiği düşünülürse tedavinin ne kadar etkin olduğu anlaşılabacaktır. Aminoglikozidlere doğal bir direnç gösteren streptokoklar da 50 µg/ml. nin üzerindeki konsantrasyonlarda duyarlı bulunmuşlardır. Aynı çalışmada 381 enterokok suşu incelenmiş ve % 98'inin gentamisinin 50 µg/ml. lik konsantrasyonu ile inhibe olduğu gösterilmiştir. Gentamisine yüksek konsantrasyonlarda direnç gösteren (MİK > 1000 µg/ml.) bakteri tespit edilmemiştir. Tüm *S. pyogenes* suşları ve diğer β-hemolitik streptokoklar 50 µg/ml. MİK değerlerine duyarlı bulunmuşlardır (89).

Droğun 4 µg/ml.'sinden daha fazlası ile inhibe edilebilen suşlar dirençli olarak kabul edilirler. Dirençli suşların oranı *S. aureus* için % 15, enterik bakteriler için % 34, *S. epidermidis* için % 18 ve *P. aeruginosa* için % 14'tür. Streptokoklar gentamisine % 80 duyarlıdır. Sistemik uygulamada 2 mg/kg. dozda İntra Musküler (İM) enjeksiyonla 6-8 µg/ml.'lik serum düzeyleri elde edilirken, G-PMMA zincirleri uygulamasıyla çok daha düşük serum düzeyleri ile yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşılmaktadır. Böylece dirençli olma sınırı olarak kabul edilen 4 µg/ml. üzerindeki dozlarla bu bakteriler de inhibe edilebilmektedir (34).

7.1.4.3. Gentamisinin yan etkileri

Gentamisinin sistemik veya lokal uygulanması ile serumda ulaşılan konsantrasyonlara bağlı olarak bazı önemli yan etkiler meydana gelebilmektedir.

7.1.4.3.1. Gentamisinin nefrotoksik yan etkileri

Birçok araştırmacı İntra Venöz (İV) uygulamayla meydana gelecek nefrotoksisite ile ilgili araştırmalar yapmışlardır. Bazı araştırmacılar, serum pik düzeylerinin nefrotoksik etki için önemli olduğunu söylerken, bazıları İV uygulamada serumda ulaşılabilecek 2 µg/ml.'lik limitin emniyetli sınır olduğunu öne sürmüşlerdir. Bazı araştırmacılar da serum gentamisin düzeylerinin nefrotoksik etki için sınırlı bir önemi olduğunu

savunmuşlardır. Antibiyotiğin sürekli uygulanmasının aralıklı uygulamaya oranla daha fazla toksik etkili olabileceği de bilinmektedir (174,176).

Gentamisin böbrek nefronlarından devamlı olarak itrah edilmesine karşın, tubulus fonksiyonları β_2 -mikroglobulin ile tayin edildiği gibi normal kalmaktadır. Gentamisin itrahi, proksimal tubulusların rezorbsiyon fonksiyonunu etkilememektedir. Gentamisin tedavisi süresince, kreatinin ve gentamisin klirensleri değişmez. Böbreklerin glomerüller fonksiyonları da değişikliğe uğramaz (48,77,95,116,142,155,176).

Gentamisinin vücuttan atılımı böbreklerden itrah yolu ile olmaktadır. Vücuttan atılım yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saattir. % 94.5'inin atılması için 30 saat geçmektedir (175). Aminoglikozid alan olguların % 4 ila % 29'unda nefrotoksik yan etki meydana gelebilir. Son zamanlarda etkinin takip edilebildiği monitörize tetkiklerin gelişmesi ile bu oran % 5 ila % 10'lara inmiştir (155).

Aminoglikozidler glomerülden süzöldükten sonra negatif yük kazanırlar ve proksimal tubulusun fırçası kenarında fosfolipidlerle birleşirler. Daha sonra lizozomlarda ve diğer hücre organellerinde birikerek hücresel fonksiyon bozukluğuna yol açarlar. Sonuçta tübüler nekroz meydana gelir. Bu olay ilacın kesilmesiyle geri dönebilecek kadar basit olabilirken, sürekli diyaliz makinalarına bağlı kalmayı gerektirebilecek kadar komplike de olabilmektedir (155).

Aminoglikozid nefrotoksisitesine yol açabilecek bazı risk faktörleri de vardır. Hastanın ileri yaşta ve kadın olması, böbrek bozukluğu olması, daha önce aminoglikozid tedavisi görmüş olması, karaciğer hastalığı bulunması, total dozun çok fazla ve tedavinin çok uzun sürmüş olması, tedavinin sık aralıklarla tekrarlanması, yüksek pik düzeyleri, birlikte diğer nefrotoksik ilaçların (diüretikler, kontrast maddeler, vankomisin, amfoterisin-B, metoksifloran, sisplatin, siklosporin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar gibi) kullanılması ve hastanın şokta olması risk faktörleri olarak sayılmaktadır (77,95,116,155).

7.1.4.3.1.1. β_2 -mikroglobulinin nefrotoksik etkiyi tanımadaki rolü

Gentamisin nefrotoksisitesini tanımada β_2 -mikroglobulinin böbreklerden atılımı yardımcı olmaktadır. Bu madde molekül ağırlığı 11.800 olan endojen bir proteindir. Glomerüllerden % 99.9 oranında salgılanır ve amino asitlere metabolize olduktan sonra proksimal tubulus hücrelerinden geri emilir. İnsanlarda alkali idrarlarda böbreklerden salgılanması 100 ± 60 ng/dakika oranındadır. Gentamisin, kompetitif inhibisyon yolu ile β_2 -mikroglobulinin tübüler geri emilimini etkiler. Gentamisin

salgılanım oranı 150 µg/ml.'lik böbrek eşiğini aştığı zaman β₂-mikroglobulinin böbrekten atılımını arttırmaktadır. β₂-mikroglobulinin idrarla atılımının artmasının 2 nedeni olabilir:

1. Glomerüler filtrasyon oranının değişmediği fakat sentezinin veya tubulus hücrelerinden salgılanmasının arttığı durumlar,
2. Glomerüler filtrasyon oranının, sentez ve salgılanma miktarlarının aynı olduğu, fakat proksimal tubulustan geri emiliminin azaldığı durumlar.

β₂-mikroglobulin itrah oranının ölçülmesi bize proksimal tubulus fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir. Gentamisin veya diğer aminoglikozid türevi antibiyotikleri kullanan olgularda yüksek doz ve/veya uzun süreli tedavi uygulanması ile nefrotoksik etki uyarılmış olmaktadır. Bu da kreatinin klirensinin azalması ve β₂-mikroglobulin ve alaninaminopeptidaz gibi endojen bileşiklerin idrarla atılımlarının artması ile tanınabilir (175).

7.1.4.3.1.2. Nefrotoksik etkiyi tanımda kullanılan diğer kriterler

Gentamisinin dokulardaki konsantrasyonu ölçülür. Eğer dokulardaki konsantrasyonu artmışsa böbreklerden yeteri kadar atılamadığının ve nefrotoksik etkinin başlamış olabileceğinin habercisi olarak kabul edilir. Gentamisin serum düzeyinde de nefrotoksik etki meydana geldiğinde yükselme olmaktadır. Bu nedenle, nefrotoksik etkiden şüphelenildiğinde serum düzeyleri ölçülmelidir. Serum kreatinin düzeyinde artış görülmektedir, fakat ne yazık ki bu artış bir kaç gün sonra meydana gelmektedir (142,155). Kreatinin düzeyinde artış çoğunlukla 0.5 mg/dl. veya üstünde olmaktadır. Kreatinin klirensinde ise glomerüler filtrasyonun azalmasına paralel olarak azalma saptanmaktadır (142). İdrar sedimentinde granüler silindirler, proteinüri ve idrar sodyum konsantrasyonlarında artış görülebilir. Daha az sıklıkta ise serum elektrolit dengesi bozukluğu ve buna eşlik eden semptomlara rastlanabilir (155).

7.1.4.3.2. Gentamisinin ototoksik yan etkileri

Kronik osteomyelitli olgularda risk, tedavinin uzun sürmesinden ve gerekli total doz miktarının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Gentamisinin kulaktaki perilenf sıvısındaki yarılanma ömrü serumdakine oranla çok daha uzun olup yaklaşık 15 saattir. Koklear veya vestibüler disfonksiyonun ilk belirtileri görüldüğünde ilaç hemen kesilmelidir. Kulak-burun-boğaz hastalıklarıyla ilgili yayınlarda ototoksisite sıklığı % 2 ila % 5 oranında bildirilmektedir (39,77,95,116,155,175).

Aminoglikozidlerin ototoksik yan etkiler oluşturmada bazı risk faktörleri de işe karışmaktadır. Bunlar arasında böbrek fonksiyon bozukluğunun bulunması, drog uygulamadaki süre ve total doz miktarı, ilacın yüksek serum düzeylerine ulaşması, ateş, sıvı kaybının olması, ileri yaş ve ototoksik diğer ilaçların (etakrinik asit, furosamid, bumetanid gibi) birlikte kullanılması sayılabilir (155).

Koklear fonksiyon bozukluğu % 0.5 ila % 5 oranında görülmektedir. Korti organında hasar meydana gelmektedir. Koklear fonksiyonun bozulmasına ait çeşitli semptomlar arasında işitme kayıpları, kulak çınlaması, kulakta dolgunluk hissi ve işitmenin giderek azalması sayılabilir. Tek taraflı veya bilateral olabilen işitme kaybı Korti organındaki hasardan ötürü kalıcıdır (155). Fakat Esterhai'ye göre olguların % 50'sinde geri dönüş mümkün olabilmektedir. Erken dönemde farkedilip uygun bir şekilde tedavi edilirse geri dönme oranı yükselmektedir (39).

Vestibüler fonksiyon bozukluğu % 0.4 ila % 6 oranında görülmektedir. Patofizyolojisi koklear hasardaki gibidir. Olgular tedavi sırasında yatak istirahatinde olduklarından ambulatuara hale gelinceye kadar semptomlar gözden kaçabilir. Vestibüler bozukluğun semptomları bulantı, kusma, baş dönmesi, sersemlik hissi ve yürüyüşte denge kusuru şeklinde sıralanabilir. Fakat olguların en az % 50'sinde düzelme görülmektedir (155).

7.1.4.3.3. Gentamisinin nöromusküler yan etkileri

Aminoglikozidler, hem asetilkolinin presinaptik sinir uçlarından salgılanmasını inhibe ederler hem de postsinaptik asetilkolin reseptörlerini bloke ederler. Hayvan çalışmalarında bu etki sıklıkla ortaya çıkarken, hastalarda ancak belli bazı risk faktörleri ile birlikte olduğunda görülmektedir. Bunlar arasında miyastenia gravis, botilizm, nöromusküler blok yapacak -süksinil kolin veya magnezyum gibi- başka ilaçların birlikte kullanılması bildirilmiştir (155).

7.1.4.3.4. Gentamisin'in diğ er yan etkileri

Daha az sıklıkla görülen yan etkiler ciltte raş, anafilaksi, karaciğ er enzimlerinde yükselme, anemi, granülositopeni, trombositopeni, eosinofili ve toksik psikozdur. Aminoglikozidler anne sütüne geçebilmektedirler. Anne sütünde az miktarlarda bile bulunması, anne sütü ile beslenen süt çocuklarında kranial sinirlerde hasara yol açabilmektedir (155).

7.2. G-PMMA zincirlerinin farmakokinetik özellikleri

Gentamisin bütün antibiyotik-PMMA kombinasyonlarında olduğı gibi boncuklardan difüzyon yolu ile salgılanır. Su, PMMA'nın makro moleküllerine ağırlığının % 2 ila % 5'i oranında bağlanmaktadır. Bu nedenle suda çözünen maddeler kemik çimentosundan etraf dokulara doğru difüzyona uğrayabilmektedirler. Salgılanan antibiyotik miktarı şunlara bağlıdır:

1. Kemik çimentosunun yüzey miktarı
2. Antibiyotiğ in kemik çimentosundaki konsantrasyonu
3. Çimentonun etrafındaki suyun miktarı ve bu suyun değ işme sıklığı. Bu değ erler ile salgılanım doğru orantılıdır (176,183).

Hematomdan semente su akışı olurken, gentamisin de boncuklardan hematomun içine geçer. Gentamisin, hematomdan çevredeki dokuya da gradient farkından faydalanarak ulaşır. Gentamisinin difüzyon özelliğ inden dolayı, postoperatif birinci günde ki yara sekresyonunda ve boncuklara komş u çevre dokularda yüksek antibiyotik konsantrasyonları elde edilir. Bu yolla elde edilen konsantrasyonlar sistemik tedavi ile elde edilenlerden çok daha yüksektir (2,4,5,8,16,21,24,25,42,45,50,55,61,63,68,76, 77,94,95,97,120,125,128,138,148,153,172,176,186).

Boncukların uygulama özelliklerine ve lokal çevre koş ullarına bağlı olarak, etken bakteriye ait MİK değ erleri 10 ila 100 misli fazla olabilmektedir. Bu yüksek lokal konsantrasyonlara karş ın plasma gentamisin konsantrasyonları oldukça düşük kalmakta ve genellikle 1 µg/ml.'nin altında bulunmaktadır (2,21,24,25,55,61,76,97,128,138,148). Buna ö rnek olarak enfekte bir total kalça protezi olgusunda uygulanan 360 boncukluk zincir gösterilebilir. Bu olguda lokal konsantrasyon 200-300 µg/ml. olarak tespit edilmiş ken, sistemik konsantrasyon sadece 0.5 µg/ml. olarak ölç ülmüş tür (176). Wahlig ve arkadaşlarının çalış malarında da, 80-180 boncuk uygulanan olgularda serum gentamisin düzeyi asla 0.5µg/ml.'yi aşmamıştır (172).

PMMA gentamisin taşıyıcısı olarak görev yapar ve antibiyotiğin yavaş yavaş salınımını sağlar. G-PMMA zincirleri ile sağlanan ana bakteriyolojik, farmakolojik ve klinik avantajlar şunlardır:

1. Gentamisin enfeksiyon bölgesinde bakterisit konsantrasyonlarda salgılanır.
2. Çok yüksek lokal konsantrasyonlar sağlanmasına karşın, sadece çok düşük düzeyde serum konsantrasyonuna ulaşılır.
3. Kemikteki boşluğun doldurulması ile sekresyonun boşalması engellenmez ve kemik biyomekaniği bozulmaz (2,16,21,24,32,61,86,97,103,120,121,126,128,148,168,172,174, 176,181,186).

Bütün tedavi süresince zincirlerden salgılanan total gentamisin miktarının, implante edilen gentamisinin % 20 ile % 70'i oranında olduğu saptanmıştır. Yumuşak dokuya implante edildiğinde salgılanan gentamisin oranı artmaktadır. Gentamisin salgılanması in vivo yarı ömür ile de açıklanmaya çalışılmıştır. Yarılanma ömrü denilince, yaradan salgılanan ve dolaşıma giren gentamisin miktarının, implante edilmiş total gentamisin miktarının yarısına eşit olduğu süre anlaşılmaktadır. Buna göre, gentamisinin yarılanma ömrü 5.7 ile 10 gün arasındadır. Gentamisinin kısa olan yarılanma ömrü, total olarak salgılanan miktarın artmasını sağlamaktadır. In vivo ölçülen yarılanma ömrünün in vitro ölçülenlerden daha uzun olduğu tespit edilmiştir (176). Wahlig ise, yarılanma ömrünü 3.3 gün olarak tespit etmiştir (171).

7.2.1. Gentamisin salgılanmasının in vitro araştırılması

In vitro çalışmalarda boncuklardan antibiyotik salınımının yavaş yavaş olduğu ve uzun bir dönemde gerçekleştiği gösterilmiştir. G-PMMA boncukları pH'sı 7.4 olan bir tampon çözeltiye daldırılmış ve mikrobiyolojik olarak sıvıda erimiş halde bulunan gentamisin konsantrasyonu araştırılmıştır. 80 günden daha uzun süreyle salgılandığı tespit edilmiştir. Salgılanan miktar başlangıçta pik düzeylerdeyken giderek azalmaktadır (121,181). Zincirlerde bulunan antibiyotiğin % 5'i ilk 24 saat içerisinde salgılanmaktadır (77).

7.2.2. Gentamisin salgılanmasının in vivo araştırılması

7.2.2.1. Hayvan deneyleri ile yapılan farmakokinetik araştırmalar

G-PMMA zincirlerinin klinik tedavi etkinliğini araştırmak için hayvan deneyleri yapılmıştır. Bunun için köpek femurunun medüllasına β - hemolitik koagülaz pozitif *S. aureus* yerleştirilerek deneysel bir enfeksiyon oluşturulmuştur. 5-7 hafta sonra klinik olarak osteomyelit ortaya çıkmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızında ve lökosit sayısında artış saptanmıştır. Radyografik olarak enfeksiyonun olduğu bölümde kortekste harabiyet, periost reaksiyonu gözlenmiştir. Sintigrafi, enfeksiyonun olduğu alanda bariz radyoaktivite artışı göstermiştir (121,171,172).

Osteomyelitin kesin olarak oluştuğuna bu şekilde karar verildikten sonra kemikteki odağın kürete edilmesi ve G-PMMA zincirlerinin uygulanması ile lokal antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Birkaç hafta sonra klinik parametreler normalleşmiş, birkaç ay sonra ise kemikteki tahribatın azaldığı ve osteolitik alanların kaybolduğu gözlenmiştir. Sintigrafi ile enfeksiyon bölgesinde radyoaktivite artışı saptanmamıştır (121,171,172).

Başlangıçta her bir boncuktan günde 400-600 μg . gentamisin bazi salgılanır. 10. gün civarında günlük salgılanan gentamisin miktarı 120 μg .dır. 20. günde bu miktar 50 μg ., 80. günde ise 10 μg . olarak saptanmıştır (61,148,171,172).

Deney bu şekilde izlenirken, değişik zamanlarda dokulardaki gentamisin miktarları ölçülmüştür. Köpeklerin femur medüllasına G-PMMA zincirlerinin konmasından 6 ay sonra, başlangıçtaki gentamisin miktarının % 70'lik bölümünün salgılanmış olduğu saptanmıştır (121,171).

Hayvanlardaki farmakokinetik çalışmalar sonucu serumda ve idrarda çok düşük gentamisin düzeyleri tespit edilmiştir. İmplantasyonu takip eden 2-4. saatler arasında 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.lik pik serum düzeyi saptanmıştır. Yine aynı süreler sırasında pik idrar konsantrasyonu 1.5-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$.dir (171,172).

Hayvan deneylerinde, zincirlerin implantasyonundan çok uzun süreler sonra bile idrar örnekleri toplanarak böbreklerden salgılanım araştırılmıştır. 117 gün sonra yapılan idrar analizlerinde bile gentamisin bulunmuştur. Bu da gentamisinin, boncuklardan yavaş bir şekilde ve uzun süre salgılanmaya devam ettiğinin bir kanıtıdır (172).

İdrar ve serumda düşük düzeyler saptanmışken, enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyonlar elde edilmiştir. Alınan biyopsi örneklerinde boncuklara yakın bölgedeki spongios kemikte 5-24 µg/g., kortikal kemikte 2-20 µg/g. gentamisin saptanmıştır. Başlangıçta gelişen hematoma antibiyotik düzeyi 100-200 µg/g. olarak ölçülmüştür. İmplantasyondan sonraki 6. ayda bile ortalama doku konsantrasyonları, fibröz dokuda 9.3 µg/g. ve spongios dokuda 4.5 µg/g. düzeylerindedir (171,172,181).

Giuliano ve arkadaşları sıçanların periton boşluğuna bir adet G-PMMA boncuğu yerleştirerek serum ve idrarlarındaki antibiyotik konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. İmplantasyondan sonraki ilk gün serum ve idrar antibiyotik miktarı en yüksek düzeyde olmuştur (implantasyondan 3 saat sonra serumda 0.6 µg/ml., 24 saatlik idrarda total 525 µg.). Daha sonraki günlerde konsantrasyonlar giderek azalmıştır (48).

7.2.2.2. Klinik olarak yapılan farmakokinetik araştırmalar

G-PMMA zincirlerinin tatbikinden sonra olguların serumunda, idrarında ve yara sekresyonlarında gentamisin miktarları ölçülmüştür. Serumda sadece operasyondan sonraki birkaç gün eser miktarda gentamisin bulunmuştur. Hiçbir olguda serum konsantrasyonu 0.5 µg/ml.'yi geçmemiştir. Bu nedenle toksik yan etkiler beklenmez (121,172,176).

G-PMMA zincirleri ister kemiğe isterse yumuşak dokuya uygulansın, serumda oldukça düşük gentamisin düzeylerine yol açmaktadır (121,172)

İdrarda gentamisin daha uzun süre tespit edilebilir, fakat daima 10 µg/ml. nin altında ölçülür. Bu miktar operasyondan sonraki ilk günde de bu kadar düşük düzeylerdedir (121,172).

Konsantrasyon tayin etmek için bir grup olguda 22. ve 141. günler arasında idrar örnekleri toplanmış ve gentamisin salınmasının devam ettiğine işaret eden 1.8 µg/ml.'ye varan değerler saptanmıştır. Buna göre, gentamisin -implante edilen boncuk sayısına bağlı olarak- 4 aydan daha fazla bir süre salgılanmaya devam etmektedir (121).

Enfeksiyon bölgesindeki gentamisin konsantrasyonunu tayin etmek için drenaj yara sekresyonu toplanmıştır. Postoperatif 1. günde ortalama gentamisin konsantrasyonları 50-80 µg/ml. bulunmuştur (121,171,172). Zincirlerin uygulanmasından sonraki pik serum gentamisin düzeyleri ilk 50 saat içinde ölçülmüştür (176). Bazı olgularda, boncukların implantasyonundan 16-70 gün sonrası gibi geç dönemlerde -özellikle çevre konnektif dokuda olmak üzere- doku örneklerinde yüksek gentamisin konsantrasyonları

ölçülmüştür (171,181). Osteomyelitli olgularda böbrekler yoluyla itrah edilen total gentamisin miktarı, implante edilen gentamisinin 9.günde % 20'si oranında iken 14. günde % 70'i düzeylerine ulaşır. Total kalça protezi revizyonu yapılan ve 360 boncuk implante edilen olguda bu oran % 70 olarak bulunmuştur (176).

Dokularda ne düzeylerde bulunduğunu saptamak için, olgulardan 30 ila 70 günlük implantasyon periyodundan sonra doku örnekleri alınmıştır. Tüm miktarlar yüksek düzeylerde dir. Zincirleri çevreleyen konnektif dokuda 9.1-33.5 µg/g.; boncuklardan 5-10 mm. mesafedeki spongiozda 1.6-4.3 µg/g.; kortikal kemikte 0.6-3.0 µg/g.'lık konsantrasyonlar ölçülmüştür. Daha kısa süre sonra yapılan ölçümlerde bu konsantrasyonlar daha yüksek düzeyde bulunmuştur (171).

7.3. G-PMMA zincirleri uygulamasının endikasyonları

Genel ilkelere uyularak ve cerrahinin gerekleri yerine getirilerek, G-PMMA boncuk ve zincirleri ile lokal antibiyotik tedavisi yapılabilir. Gentamisin, osteomyelit etkeni patojenleri inhibe etmeye yetecek konsantrasyonların daha üzerindeki miktarlarda, alloplastik taşıyıcı vazifesi gören PMMA'dan difüzyonla yavaş yavaş salgılanır (93).

1973'te G-PMMA zincirlerinin geliştirilmesinden önce osteomyelit kavitelerinin tedavisinde gentamisin karıştırılmış solid kemik çimentosu bujileri kullanılmıştır. Solid dolgu materyalleri ile kıyaslandığında G-PMMA zincir ve boncuklarının aşağıda sıralanan bazı avantajları söz konusudur:

1. Antibiyotik salgılanması alloplastik materyalin alanına bağlıdır. Solid bir cisme oranla, belirgin şekilde yüzey alanı fazlalığı gösteren boncuklardan antibiyotikler daha yüksek oranda salgılanırlar.
2. Pürülan sekresyonu olan akut alevlenmelerde drenaj boncuklar tarafından engellenmez. Boncuklar daha uzun süre yerinde bırakılırsa araları granülasyon dokusu ile dolar.
3. Enfeksiyonun gerilemesinden sonra boncuklara gerek kalmaz. Çünkü sadece taşıyıcı vazifesi yapmaktadırlar. Boncuklar özellikle bir tel çevresine tespîh gibi dizildiklerinde çıkartılmaları oldukça kolaydır.
4. Fotoelastik çalışmalarla gösterildiği gibi , kemiğin biyomekanik özellikleri boncuklar tarafından değiştirilmez.

5. Boncuk tipinde olanlarda PMMA vücudun dışında sertleştiğinden dokulara zararlı termal etki beklenmez. Solid yapıdaki çimento kullanımında ise termal etkinin zararları ile karşılaşılabılır (93,148,176).

G-PMMA zincirleri ile tedaviyi avantajlı kılan unsurlar olarak,

1. Ekonomik maliyetin ucuz olması,
2. Yaranın primer kapatılabilmesi,
3. Hastanın kısa sürede ayağa kalkabilmesi,
4. Zincirler alınmadan bile hastanın taburcu edilebilmesi
5. Ameliyattan sonra, en fazla 1 ila 2 hafta süreyle sistemik antibiyotik uygulamasının yeterli olabilmesi bildirilmiştir (79,118).

7.3.1. G-PMMA zincirlerinin kemik-eklem enfeksiyonlarındaki endikasyonları

Kemik ve eklem enfeksiyonlarındaki endikasyonlar başlıca şu başlıklar altında toplanabilir:

1. Subakut veya kronik hematogen osteomyelitler
2. Primer kronik posttravmatik osteomyelitler
3. Enfekte osteosentezler
4. Enfekte psödoartrozlar
5. Enfekte artrodezler
6. Enfekte alloplastik eklem replasmanları
7. Girdlestone artroplastileri
8. Lokalize iyatrojenik osteomyelitler
9. Eklemlerin postoperatif enfeksiyonları
10. Potansiyel olarak enfekte kabul edilen Tip III açık kırıklar
11. Ampütasyon cerrahisi
12. Enfekte olmuş ampütasyon güdükleri
13. Vertebra cerrahisi
14. Küçük lokalizasyonlarda mini zincirlerin kullanılması
(2,6,8,16,21,24,25,31,42,62,63,65,66,67,68,75,78,85,90,91,93,94,95,
96,97,109,119,121,125,126,128,138,148,149,167,174,181,186).

7.3.2. G-PMMA zincirlerinin diğer endikasyonları

Diğer endikasyonlar da şu şekilde özetlenebilir:

- 1. Abse formasyonu ile birlikte olan yumuşak doku enfeksiyonlarının bütün formları**
 - a. Primer yumuşak doku enfeksiyonları**
 - b. Postoperatif yara enfeksiyonları**
 - c. Fistülize abseler**
 - d. Kronik süpüratif fistüller**
 - e. Bası yaraları**
 - f. Enfeksiyonla birlikte olan yumuşak doku defektleri**
 - g. Postoperatif enfekte yara açılması**
 - h. Postoperatif enfekte hematom**
- 2. Damar cerrahisi**
- 3. Replantasyon cerrahisi**
- 4. Plastik ve rekonstrüktif cerrahi**
- 5. Abdominosakral rektal ampütasyonlar**
- 6. Koksigeal fistüller**
- 7. Apandektomi sonrası meydana gelen yara enfeksiyonları**
- 8. Toraks cerrahisinde plevral ampiyem sonrası gelişen residüel kaviteler ve enfekte sternotomiler**
- 9. Maksillofasial enfeksiyonlar**
- 10. İnce barsak perforasyonları**
- 11. Kaşektik malign tümörlü hastalarda mide rezeksiyonları**
- 12. Şişman hastalarda sentetik ağ kullanılarak yapılan herniorafi gibi yüksek riskli abdominal cerrahi girişimler**
- 13. Nöroşirürjikal enfeksiyonlar (13,19,36,43,54,71,85,109,138).**

Yumuşak doku enfeksiyonlarında G-PMMA zincirleri kullanılırken mümkün olduğu kadar enfekte ve nekrotik dokular çıkartılmalıdır. Adale, sinir, tendon ve damarlar gibi daha fonksiyonel yapılar çevre enfekte dokulardan iyice sıyrılarak muhafaza edilebilirler. Yara debridmanı yapıp meydana getirilen kavite G-PMMA zincirleri ile doldurulur. İntraoperatif olarak beta-laktamaz stabil sefalosporin yara kapatılırken parenteral yolla verilir. Bu kullanım için parenteral formdan oral forma dönülebilen sefradin seçilebilir. Cerrahi enfeksiyonlarda stafillokoklar en sık rastlanan etkenler olduklarından, bakteriyolojik tanı kesinleşinceye kadar lokal gentamisin ve sistemik sefalosporin tedavisi kombine olarak uygulanmalıdır. 24 saat süreyle pasif dren kullanılır. Mümkün olduğu kadar çok gentamisinin yara yerinde bulunması için yara

elden geldiğince kapatılmalıdır. Küçük kavitelerde birkaç boncuk dışarıda bırakılır ve ikinci bir ameliyata gerek kalmadan çıkartılabilir. Ancak büyük kavitelerde boncuklar tamamen cilt altında bırakılır. Daha sonra -plastik ve rekonstrüktif girişim yapılırken- zincirler de çıkartılır (71).

7.4. G-PMMA zincirleri uygulamasının kontrendikasyonları

G-PMMA zincirleri uygulamasını engelleyen çok önemli ve çok sık rastlanan komplikasyonlar olmamakla birlikte şu durumlarda kontrendikasyondan söz edilir:

1. Gentamisin allerjisi
2. Kemik çimentosuna karşı allerji
3. Boncukların dizildiği tellerdeki krom ve nikel karşı lokal reaksiyonların olması (121).

Aşağıdaki durumlarda da G-PMMA zincirlerinin kullanılmaması önerilmektedir:

1. Sekresyonun bloke edilme riskinden dolayı akut enflamasyonlarda
2. Çok parçalı kırıklarda enfeksiyon profilaksisi amacıyla
3. Stabil olmayan kırıklarda
4. Cerrahi sanitasyonun tam yapılmadığı olgularda
5. Osteosentez materyali ile birlikte
6. Aşırı antibiyotik kaybı olacağından yaranın kapatılmasının olanaksız olduğu olgularda (181).

7.5. G-PMMA zincirlerinin uygulanma yöntemleri

G-PMMA zincirlerinin kısa süreli geçici uygulanması daha geniş kullanım alanı bulmaktadır. Daha sonra spongiozaplasti gibi ikinci bir girişim gerektirecek olgularda, ikinci operasyonda çıkartılmak üzere uzun süreli olarak da dokuda bırakılabilir. Bazı nadir olgularda daha sonra çıkartılması faydadan çok zarar verecekse, çıkartma ameliyatının çok önemli riskleri varsa uzun süreler kalabilir, hatta ömür boyu bırakılabilir (93,121,172).

Kullanılacak zincir ve boncuk miktarı tamamen lezyonun ve defektin büyüklüğüne bağlıdır. Burada önemli olan defektin tamamen boncuklarla doldurulması ve mümkün olduğu kadar az boşluğun bırakılmasıdır (121,174).

Genel kullanım açısından akılda tutulması gereken iki önemli nokta da G-PMMA zincirlerinin kullanma tarihi bitiminden sonra kullanılmaması ve paket açıldıktan sonra sterilizasyon işlemi uygulanmamasıdır (121).

Kronik osteomyelitte geçici ve kalıcı olmak üzere başlıca iki uygulama biçimi vardır.

7.5.1. G-PMMA zincirlerinin geçici olarak uygulanması

Geçici uygulama zincirlerin yerleştirilmesinden bir süre sonra çıkartılması şeklinde yapılmaktadır. Kısa veya uzun süreli geçici uygulamalar yapılabilmektedir.

7.5.1.1. G-PMMA zincirlerinin kısa süreli geçici uygulanması

Ameliyatla oluşturulan kaviteye zincirler çıkartma kolaylığı sağlayacak biçimde S harfi gibi veya uzun kemik medüllasına boyu boyunca yerleştirilirler. 1-2 boncuk cildin dışında bırakılır ve üzeri pansumanla kapatılır. 7. ile 10. günlerden itibaren boncuklar koparılmadan sürekli ve dikkatli bir traksiyonla çıkartılmaya başlanır. Günde 1-2 boncuk çıkartılır. Eğer bu işlem 15 günden fazla geciktirilirse boncukların çevresi granülasyon dokusu ile kaplanacağından traksiyonla zincirin çıkartılması imkansız hale gelir. Genelde 2 ile 3 hafta sonunda zincir tamamen çıkartılır (2,16,24,25,62,63,67,68, 148,174).

Zincirin çıkartılması genellikle anesteziye ihtiyaç göstermez. Ancak boncuğun fasya tarafından boğulması, hastanın ağrı eşiğinin düşük olması ve hatalı çekimden dolayı cildin dışındaki boncukların sıyrılması veya telin kopması gibi nedenlerle kısa süreli anesteziye gerek duyulabilir (93,121,172,174,181).

7.5.1.2. G-PMMA zincirlerinin uzun süreli geçici uygulanması

Zincir cerrahi işlemin tamamlanmasından sonra oluşan boşluğa küme halinde yerleştirilir ve tamamıyla cildin altında bırakılır. 1 ile 3 ay sonra 2. bir cerrahi girişimle çıkartılır. Böylelikle enfeksiyondan arınmış bölgeye planlanan spongiozoplasti gerçekleştirilir (121,172). Walenkamp 2 veya 3 haftalık süreyi ikinci operasyonlar için emniyetli sınırlar içinde kabul etmekte ve beklemeye gerek duymamaktadır (174).

7.5.2. G-PMMA zincirlerinin kalıcı olarak uygulanması

Bu uygulamada, G-PMMA zincirleri yerleştirildikten sonra boncuklar cildin dışına çıkartılmadan tamamen dokunun içinde bırakılır. İkinci bir cerrahi işlem düşünülmeyen olgularda, kalça eklemi gibi derin lokalizasyonlarda, zincirlerin çıkartılmasının hastaya faydadan çok zarar vereceği düşünülen durumlarda G-PMMA zincirleri çok uzun süreler yerinde bırakılabilir. Herhangi bir yan etki ve lokal komplikasyon oluşturmada yıllarca yerinde kalabilmektedir (121,172).

Zincirler hangi biçimde kullanılırsa kullanılsın cildin tamamen kapatılması önemlidir (16,61,97,103,120,128,141,148,174). Aşırı hematoma oluşumunun ve ödemin cildi germemesi ve nekroza yol açmaması için aşırı birikimi önleyen negatif basıncı olmayan, aspirasyon yapmayan bir dren konulur. Bu dren aspirasyon yapmaz, yalnızca sekresyonun aşırı bölümünü drene eder, böylelikle enfeksiyon bölgesinde daha fazla miktarda antibiyotik kalmış olur. Hematomun aspire edilmesi kontrendikedir. Burada 2 önemli amaç söz konusudur:

1. Enfeksiyon bölgesinden aşırı antibiyotik kaybının önüne geçilmesi
2. Daha sonra granülasyon dokusuna dönüşerek defektin kapatılmasında rol oynayacak hematomun korunması (121,174).

7.6. G-PMMA zincirleri uygulamasının teknik özellikleri

Kronik osteomyelit tedavisinde G-PMMA zincirleri uygulamasının başarılı olabilmesi için aşağıda söz edilecek ilkelere eksiksiz olarak uyulması önerilmektedir.

7.6.1. Debridman ve yabancı materyallerin çıkartılması

Başarılı olmanın temel koşulu uygun ve yeterli debridmandır. G-PMMA zincirleri sekestrlerin tam olarak çıkartılmadığı, sement artıklarının kaldığı bir bölgeye, enfekte bir protezin yanına veya gözden kaçmış bir abse poşuna implante edilirse başarı beklenilmesi yanlış olacaktır. G-PMMA zincirleri cerrahinin temel ilkelerini göz ardı ettirecek sihirli birer değnek değildirler (2,16,25,36,54,55,61,62,63,68,70,73, 85,87,93,94,95,97,103,148,173,174).

Ölü dokuların ayırt edilmesinde disulphine blue ile canlı boyama oldukça yararlıdır. Boya operasyondan yaklaşık 1 saat önce IV olarak enjekte edilir. Yeterli kan dolaşımı olan vital dokuların boyanması dakikalar içinde gerçekleşir. Dişler gibi dolaşımı

olamayan dokular ve kendi doğal kan dolaşımını kaybetmiş dokular kendi renklerinde görüldürler. Disulphine blue ile vital boyama ameliyat süresince sekestrize olmuş kemiğin tanınması için diagnostik bir yol olarak kullanılabilir. Ameliyat esnasında boyanmış kan ile sahanın kirlenmemesi için turnike konulmalıdır (93).

7.6.2. Boncukların yerleştirilmesi

1-2 boncugun cildin dışında bırakılmasının amacı zincirlerin çıkartılması için ikinci bir ameliyata gerek kalmamasının sağlanmasıdır. Walenkamp'ın bugünkü görüşü, zincirlerin ikinci bir ameliyatla çıkartılması ve enfeksiyon bölgesinin bu sırada bir kez daha gözden geçirilme fırsatının elde edilmesi şeklindedir. Böylece derin dokulardan tekrar kültür ve antibiyogram yapılabilir ve daha sonra ameliyat gerekip gerekmeyeceğine karar verilebilir. Bu uygulama, boncuklar cildin dışında kalmadan cilt tamamen kapatılabildiği için hijyenik ve bakteriyolojik avantajlar da sağlamaktadır (173).

7.6.3. Sistemik antibiyotik uygulaması

Bazı araştırmacılar tarafından aşırı yumuşak doku disseksiyonu yapılacak olgularda profilaktik olarak sistemik antibiyotik uygulaması önerilmektedir. Antibiyotik uygulamasına ancak peroperatif kültür örnekleri alındıktan sonra başlanmalıdır. Sistemik antibiyotik uygulaması için diğer endikasyonlar sepsis ve hastanın immünitesinin zayıf olmasıdır (128,173).

7.6.4. Dren uygulaması

Geniş hematomların toplanmasının önüne geçilmesi için dren kullanılması gereklidir. G-PMMA zincirlerinin uygulanmasından sonra normale oranla daha fazla sekresyon drenajı olduğu ve daha uzun süre devam ettiği saptanmıştır. Bu durum gentamisin boncuklarının granülasyon dokusu oluşumunu stimüle etmesi ile açıklanabilir. G-PMMA zincirlerine karşı doku toleransı veya muhtemelen hafif derecede yabancı cisim reaksiyonu da ilişkili olabilir. Teorik olarak mümkün olduğunca az sıvı kaybı ve yeterince yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlanabilmesi açısından, aspiratif drenaj uygun değildir. Ancak fazla akımın önüne geçilebilmesi amacıyla pasif drenaj önerilir (54,173,174).

7.6.5. Yara tedavisi

Yaranın açık kalması sekresyonun kaybına ve dolayısıyla enfeksiyon bölgesindeki antibiyotik konsantrasyonunun düşmesine neden olur. Açık yaralardaki sekresyonun 4 ila 5 gün sonra azaldığı bildirilmektedir. Cerrahi plastik materyallerle yaranın kapatılmaya çalışılmasının sadece parsiyel yarar sağlayabildiği ve daima yara kenarlarında maserasyona yol açtığı öne sürülmüştür (97,173).

7.6.6. Tedavi süresinin belirlenmesi

Tedavinin etkinliği gentamisin başlangıçtaki çok yüksek lokal konsantrasyonudur. Zamanla ve mesafeye bağlı olarak bu konsantrasyon azalmaktadır. Genellikle 10. günden sonra elde edilen konsantrasyon , parenteral yoldan gentamisin uygulanmasıyla elde edilecek konsantrasyondan çok daha fazla değildir. Gentamisin konsantrasyonu boncukların 1 veya 2 cm. uzağında hızla düştüğünden debridmandan sonra mümkün olduğu kadar çok sayıda boncuk implante etmenin önemi ortaya çıkmaktadır. Oluşturulan kavite mümkün olduğu kadar çok sayıda boncukla doldurulmalıdır. 2 haftalık tedavi süresinden sonra çok fazla yararlanım olmayacaktır. Bu durumda zincirler çıkartılmalı, redebridman yapılmalı, yeniden zincir uygulanmalı ve gerekirse bu işlem birkaç kez tekrarlanmalıdır (173).

7.7. G-PMMA zincirleri uygulamasının komplikasyonları

G-PMMA zincir ve boncuklarının kullanılmasından sonra serumda çok düşük gentamisin konsantrasyonlarına ulaşıldığı için antibiyotiğe bağlı sistemik yan etkiler beklenmez (121,172,174). Buna karşın bazı olgularda oldukça nadir olarak aşağıdaki komplikasyonlar görülebilmektedir:

1. Kontakt dermatit: Romaguera tarafından göz kapağı ödemi, pruritus, uyluk, toraks ve karın duvarında kontakt dermatit olan bir olgu bildirilmiştir. Sorumlu olarak PMMA'nın bir kopolimeri bulunmuştur.
2. Geniş hematomlar
3. Zincirin son boncuğunun sıyrılarak doku içinde kalması
4. Aşırı gergin duruma karşın cildin sıkı sıkıya kapatılmaya çalışılmasından dolayı cilt nekrozu oluşması (21,97,103,137,174).

7.8. G-PMMA zincirleri uygulamasında ameliyat sonrası dönemde izleme

De Groote olguları takipte 4 gruba ayırmıştır:

- Grup 1: Primer yara iyileşmesi olan ve 2 ay içinde enfeksiyon belirtilerinin normale döndüğü olgular**
- Grup 2: 2 ay içinde sekonder yara iyileşmesi olan ve aynı sürede enfeksiyon belirtilerinin normale döndüğü olgular**
- Grup 3: G-PMMA zincirleri uygulamasından sonra fistül oluşumunun devam ettiği olgular**
- Grup 4: Primer yara iyileşmesi gerçekleşen fakat ameliyattan 1 ay veya daha fazla süre sonra fistülizasyon olan olgular(31).**

İlk iki gruptaki olguların tedavi sonuçları başarılı olarak alınmış, 3. ve 4. gruptaki olgularda ise tedavi yetersiz olarak değerlendirilmiştir.

Majid, olguların değerlendirilmesinde aşağıdaki 4 kriteri göz önüne almıştır:

- 1. 4 hafta içinde yaranın iyileşmiş olması**
- 2. Ağrının ve toksik belirtilerin kaybolması**
- 3. Progressif radyolojik bulguların kaybolması**
- 4. Fistüllerin kapanması.**

4 kriteri de gerçekleştiren olgular başarılı, diğerleri başarısız olarak kabul edilmiştir (118).

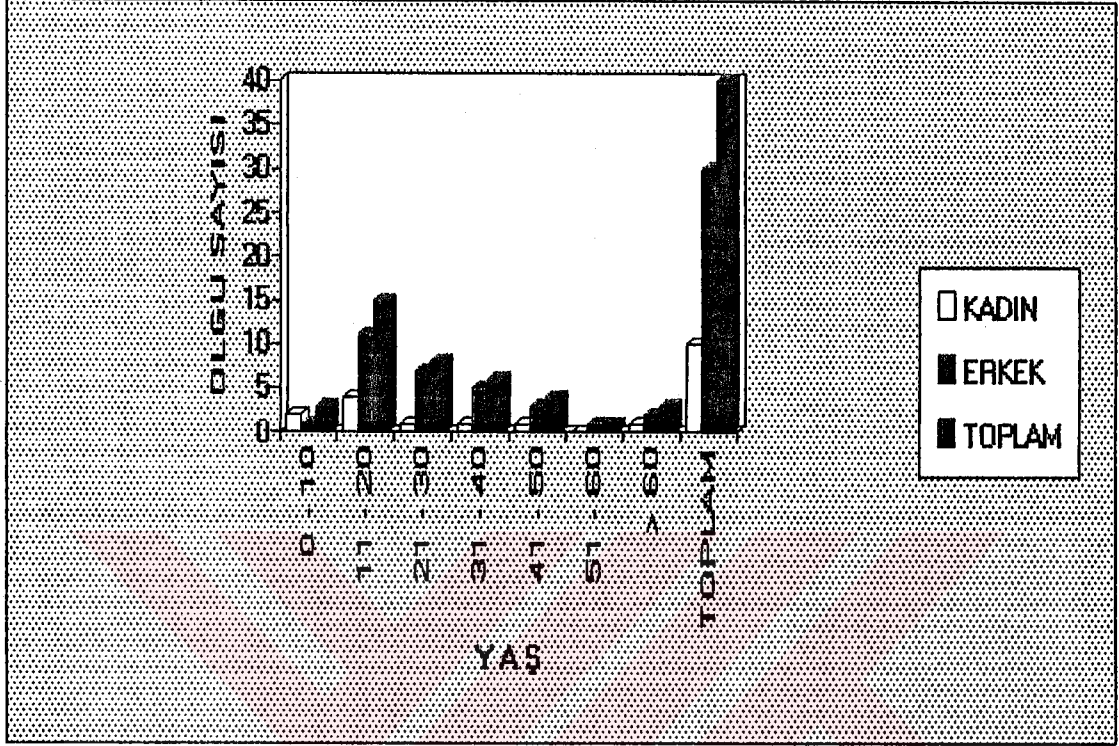
8. GEREÇ VE YÖNTEM

8.1. Gereç

Araştırmanın gerecini; 1985 yılı Haziran ayı ile 1992 yılı Aralık ayı arasında, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde tedavi edilen -30'u erkek (% 75), 10'u kadın (% 25) olmak üzere- toplam 40 kronik osteomyelitli hastaya tatbik edilen 42 G-PMMA zinciri uygulaması oluşturmaktadır. Hastaların en genci 7 yaşında, en yaşlısı 67 yaşındadır. Ortalama yaş 27.9'dur. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları 1. Tablo ve 1. Grafikte verilmiştir.

YAŞ	KADIN	ERKEK	TOPLAM	YÜZDE
0 - 10	2	1	3	7.5
11 - 20	4	11	15	37.5
21 - 30	1	7	8	20.0
31 - 40	1	5	6	15.0
41 - 50	1	3	4	10.0
51 - 60	0	1	1	2.5
> 60	1	2	3	7.5
TOPLAM	10	30	40	100.0

1. Tablo: Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı



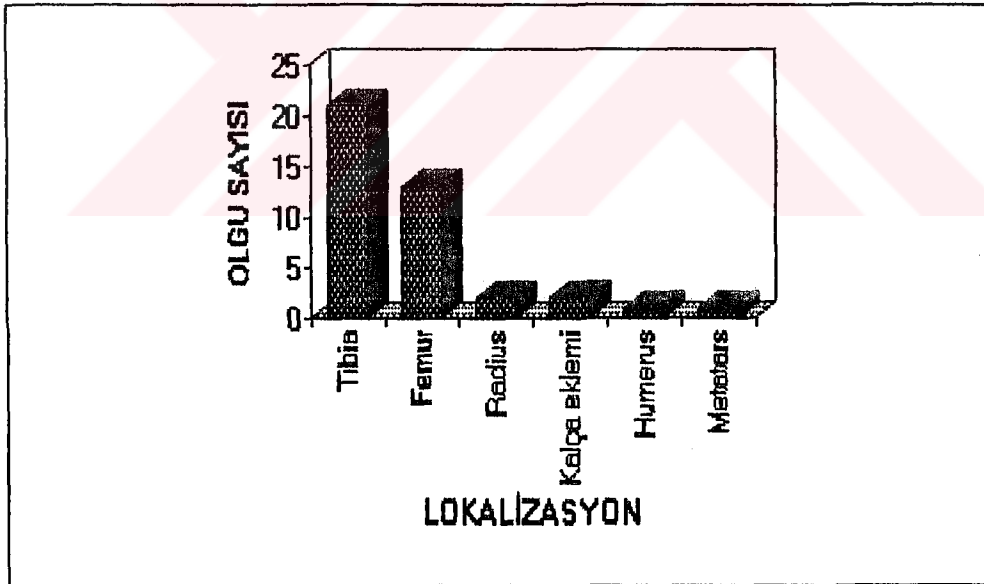
1. Grafik: Olguların yaş ve cinsine göre dağılım grafiği

Hastaların % 72.5'i 11 ile 40 yaşları arasındadır. Bu gruptaki hastaların % 79.3'ünü erkekler, % 20.7'sini kadınlar oluşturmaktadır. En yoğun hasta grubu 11 erkek (% 73.3), 4 kadın (%26.4) olmak üzere toplam 15 hasta (% 37.5) ile 11-20 yaş grubunda bulunmaktadır.

40 olgunun 18'inde (% 45) sağ, 22'sinde (% 55) sol tarafa G-PMMA zinciri uygulanmıştır. 21 olguda (% 52.5) tibiaya; 13 olguda (% 32.5) femura; 2 olguda (% 5) radiusa; 2 olguda (% 5) kalça eklemine; 1 olguda (% 2.5) humerusa ve 1 olguda (% 2.5) metatarsa G-PMMA zinciri tatbik edilmiştir (2. Tablo ve 2. Grafik).

LOKALİZASYON	OLGU SAYISI	YÜZDE
Tibia	21	52.5
Femur	13	32.5
Radius	2	5
Kalça eklemi	2	5
Humerus	1	2.5
Metatars	1	2.5
TOPLAM	40	100.0

2. Tablo: Osteomyelitin yerleştiği kemiklere göre dağılımı

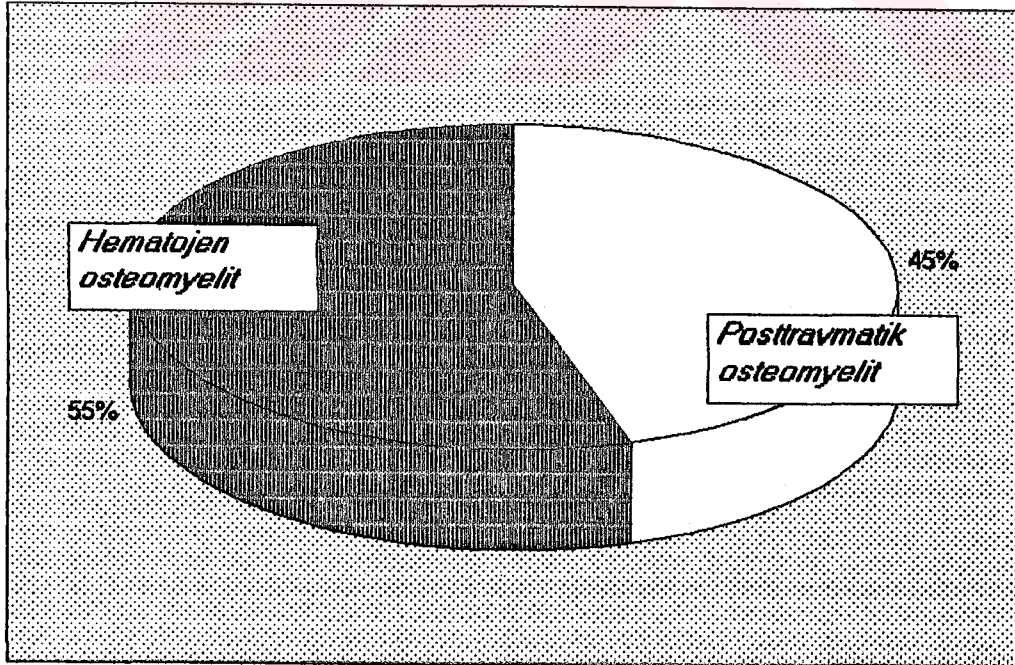


2. Grafik: Osteomyelitin yerleştiği kemiklere göre dağılım grafiği

Toplam 18 olgumuzda (% 45) enfeksiyonun meydana gelmesine sebep olan primer lezyonlar, çeşitli kazalar sonucu oluşmuş iskelet sistemi travmalarıdır (3. Tablo ve 3. Grafik). Bunların 10'u (%55.5) trafik kazası, 5'i (% 28) düşme, 2'si (% 11) ateşli silahla yaralanma ve 1'i (% 5.5) yanık sonrasıdır. Kazalar sonucu meydana gelen 17 kırığın 6'sı (% 35.3) açık kırık, 11'i (% 64.7) kapalı kırıktır. Yanıklı olgumuzda, ayakındaki duyu kaybı sebebiyle meydana gelen yanık sonrası metatars kronik osteomyeliti gelişmiştir. Osteomyelitle sonuçlanan travmaların dağılımı da 4. Tablo ve 4. Grafikte verilmiştir.

	OLGU YÜZDESİ	OLGU SAYISI
POSTTRAVMATİK OSTEOMYELIT	45	18
HEMATOJEN OSTEOMYELIT	55	22
TOPLAM	100	40

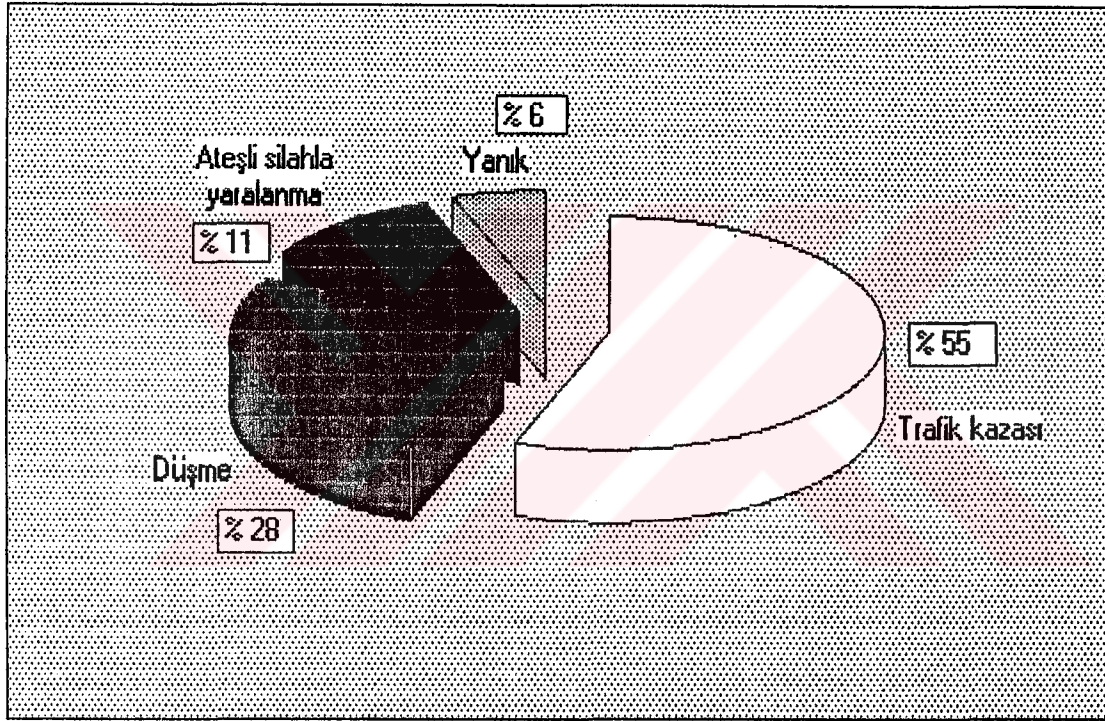
3. Tablo: Hematojen ve posttravmatik osteomyelitlerin dağılımı



3. Grafik: Hematojen ve posttravmatik osteomyelitlerin dağılım grafiği

	OLGU SAYISI	OLGU YÜZDESİ
Trafik kazası	10	55
Düşme	5	28
Ateşli silahla yaralanma	2	11
Yanık	1	6
TOPLAM	18	100

4. Tablo: Posttravmatik osteomyelitlerin etyolojilerinin dağılımı



4. Grafik: Posttravmatik osteomyelitlerin etyolojilerinin dağılım grafiği

22 olgumuzda ise (% 55) enfeksiyon kaza dışı sebeplerle meydana gelmiştir. Bunlar içinde 19 olgu ile (% 86.3) kronik hematojen osteomyelit başta gelmektedir (1 olgunun - % 4.5 - daha sonra tüberküloz olduğu anlaşılmıştır). 1 olgu (% 4.5) doğumsal kalça çıkığı ameliyatı sonrası gelişen kalça eklemleri septik artriti ve femur üst uç osteomyelitidir. 1 olgu (% 4.5) soliter kemik kisti için yapılan ameliyattan sonra enfeksiyon gelişen olgumuzdur. 1 diğer olgumuzda (%4.5) dizdeki instabilite ve valgus deformitesi nedeniyle yapılan femur alt uç osteotomisi sonrası tespitite kullanılan Kirschner teline bağlı olarak gelişen çivi yolu enfeksiyonu osteomyelit nedeni olmuştur.

Olgularımızın etyolojik sebebe göre dağılımı şu şekildedir: Kronik hematojen osteomyelit 19 olgu (% 47.5); enfekte osteosentez 10 olgu (% 25); enfekte psödoartroz 5 olgu (% 12.5) -2 ateşli silah yaralanması sonucu (% 5), 3 osteosentez materyali yetmezliğine bağlı olarak (% 7.5)- ; çivi yolu enfeksiyonu 2 olgu (% 5) -1 iskelet traksiyonu sonrası (% 2.5), 1 Kirschner teli tespiti sonrası (% 2.5) - ; ameliyat sonrası eklem enfeksiyonu 2 olgu (% 5) -1 doğumsal kalça çıkığı ameliyatı sonrası kalça eklemi septik artriti (% 2.5), 1 travmatik kalça çıkığı ve asetabulum kırığı için osteosentez ameliyatı sonrası kalça eklemi septik artriti (% 2.5)- ; kemik greftinin enfekte olması 1 olgu (% 2.5); yanık sonrası 1 olgu (% 2.5). Olguların etyolojilerine göre dağılımları 5. Tabloda verilmiştir.

	OLGU SAYISI	YÜZDESİ
Kronik hematojen osteomyelit	19	47.5
Enfekte osteosentez	10	25.0
Enfekte psödoartroz	5	12.5
A. Ateşli silah yaralanması	2	5.0
B. Osteosentez materyali yetmezliği	3	7.5
Çivi yolu enfeksiyonu	2	5.0
A. İskelet traksiyonu sonrası	1	2.5
B. Minimal osteosentez sonrası	1	2.5
Ameliyat sonrası septik artriti	2	5.0
A. DKÇ ameliyatı sonrası	1	2.5
B. TKÇ ameliyatı sonrası	1	2.5
Kistik lezyon greftonajı sonrası	1	2.5
Yanık sonrası	1	2.5

5. Tablo: Olguların etyolojilerine göre dağılımı

Enfeksiyonun başlangıç tarihinden ameliyat tarihine kadar geçen süre en az 52 gün, en çok 20 yıldır. Ortalama olarak tüm olgular, ameliyat olmadan önce 35.5 ay enfeksiyona maruz kalmış durumdaydılar. 17 olguda (% 43.6) 1 yıl veya daha fazla süreyle enfeksiyon mevcuttu.

Ameliyattan önce 40 olgunun 33'ünde (% 82.5) fistül mevcutken, 7 olguda (% 17.5) başlangıçta fistül saptanmamıştır.

Olguların Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniğine başvurusu birkaç şekilde olmuştur. Daha önceden hastalığının tanısı konmamış olan bir kısım olgumuz ya doğrudan ya da başka bir poliklinikten konsültasyon talebi ile başvurmuştur. Daha önceden hastalığını bilen olgular ise doğrudan polikliniğimize başvurmuşlardır.

Başvuru sırasında olguların başlıca iki şikayeti ağrı olması ve akıntının bulunmasıdır. Ağrılı tablo olguların bir kısmında akıntısız olabilirken, akıntılı tablolar genellikle ağrı ile birlikteydiler. Ayrıca kronik iltihabi olayların klasik anamnez bulguları da olgularda gözlenmiştir. Bunlar iştah kaybı, zayıflama, ateşin bulunması ve uzun süre devam etmiş olması gibi bulgulardır.

Olgularda eğer akıntı bulunuyorsa -daha önceden antibiyotik kullanıp kullanmaması, pansuman yapılmış olup olmaması ve yaranın açık veya örtülü olup olmamasına bakılmaksızın- akıntıdan kültür ve antibiyogram için -tercihan anaerob kültür için de daha iyi besi yeri olan- disposable tüplerdeki besiyerine örnek alınmıştır. Bu kültürler, gerektiğinde kullanılan antibiyotikler kesildikten 5-7 gün sonra ve pansuman hiç açılmadan bir veya birkaç kez tekrarlanmıştır.

Olgu -laboratuvar tetkiklerin alınması için aç olmak gibi- uygun halde olmasa bile acil olarak hemogram ve eritrosit sedimentasyon hızı tayinleri yapılmıştır. Daha sonra uygun olan en kısa sürede, rutin tetkik olarak kabul ettiğimiz hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı tekrarlanmış, C-reaktif protein (CRP), asit-alkali fosfataz (ACP-ALP) tetkikleri ve tam idrar tahlili yapılmıştır. Gerektiğinde, yaşlı hastalarda dahiliye, çocuk hastalarda pediatri konsültasyonları yapılmıştır.

Hastalığın tanısında önemli yeri olan radyolojik tetkikler hastanemiz radyoloji kliniğinde yapılmıştır. Ağrı ve/veya akıntının bulunduğu ekstremitenin bir alt ve bir üst eklem de dahil olacak şekilde anterior-posterior ve lateral pozisyonlarda radyografileri alınmıştır. Lezyonu daha iyi tanımlayabilmek için gerektiğinde oblik grafilerin de istendiği 4 yönlü radyografiler temin edilmiştir.

Sintigrafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi tanıda kullanılan diğer görüntüleme teknikleri birkaç olgu dışında kullanılamamıştır. Çünkü, osteomyelit hastaları genellikle ekonomik gelir düzeyleri düşük ya da uzun süren hastalıktan dolayı bozulmuş olan hastalardır. Oldukça pahalı sayılabilecek bu yöntemler fakir hastalarda bu nedenle kullanılamamıştır. Ancak sosyal güvencesi olan ve tanı için gerekli gördüğümüz olgularda bu yöntemlerden yararlanılmıştır.

Böylece poliklinikte osteomyelit ön tanısı konan hastalar, hastalıkları ve ameliyatları hakkında gerekli açıklamaları da yapılmak suretiyle Ortopedi ve Travmatoloji Servisine yatırılmıştır.

40 olgumuzun 28'inde (% 70) G-PMMA zincirlerinden önce, osteomyelit için başka tedaviler uygulanmıştır. 10 grup halinde toplanan ve 6. Tabloda verilen bu tedavi şekillerinden % 29.1 oranla küretaj en sık uygulanan formu oluşturmaktadır. Devamlı irrigasyon-drenaj % 16.4, medikal tedavi % 10.9, debridman % 10.9, drenaj % 10.9, osteosentez materyali çıkartılması % 9.1, sekestrektomi % 5.5, G-PMMA zinciri uygulaması % 3.6, thiersch grefonaj % 1.8 ve spongiozoplasti % 1.8 oranla uygulanan diğer tedavi şekilleridir. Olgulara bu tedavi şekillerinden biri veya birkaçı birlikte uygulanmış olup hiçbiri ile etkili olunamamıştır. Daha önce G-PMMA zinciri uygulanıp başarılı olunamayan olgu sayımız 2'dir.

TEDAVİ YÖNTEMİ	UYGULAMA SAYISI	UYGULAMA YÜZDESİ
Küretaj	16	29.1
Devamlı irrigasyon-drenaj	9	16.4
Medikal tedavi	6	10.9
Drenaj	6	10.9
Debridman	6	10.9
Plak-vida ekstraksiyonu	5	9.1
Sekestrektomi	3	5.5
G-PMMA zinciri	2	3.6
Thiersch grefonaj	1	1.8
Spongiozoplasti	1	1.8
TOPLAM	55	100.0

6. Tablo: G-PMMA zincirlerinden önce uygulanan diğer yöntemlerin dağılımı

OLGU SAYISI	G-PMMA ZİNCİRİ UYGULANAN LEZYON	EŞLİK EDEN LEZYON
2	Tibia osteomyeliti	Aynı taraf ayak bileği septik artriti
1	Tibia osteomyeliti	Karşı taraf femur osteomyeliti
1	Tibia osteomyeliti	Multifokal osteomyelit Batında sterkorale fistül Karşı taraf kalça septik artriti
1	Radius osteomyeliti	Aynı taraf omuz periartiküler yumuşak doku enfeksiyonu
1	Femur osteomyeliti	Aynı taraf humerus osteomyeliti
1	Humerus osteomyeliti	Karşı taraf humerus osteomyeliti

7. Tablo: G-PMMA zinciri uygulanan lezyona eşlik eden diğer enfeksiyonlar

G-PMMA zincirlerini uyguladığımız olgulardan bazılarında, başka bölgelerde de ilave enfeksiyon odakları görülmüştür (7. Tablo). 2 tibia osteomyeliti olgusunda aynı taraf ayak bileği septik artriti, 1 tibia osteomyeliti olgusunda karşı taraf femur osteomyeliti, tibia osteomyeliti olan 1 diğer olguda değişik yerlerinde -karşı taraf kalça septik artriti ve batında sterkorale fistül- enfeksiyon odakları, radius osteomyeliti olan 1 olguda aynı taraf omuz periartiküler yumuşak doku enfeksiyonu, femur osteomyeliti olan bir olguda aynı taraf humerus osteomyeliti, humerus osteomyeliti olan 1 olguda karşı taraf humerusunda da osteomyelitik odak tespit edilmiştir.

8.2. Yöntem

Olgular Ortopedi ve Travmatoloji servisine yatırıldıktan sonra hemen yakın takibe alınmıştır. Takip tabelası ile ateş, giren ve çıkan sıvı miktarı, nabız dakika sayısı, arteriel tansiyon izlenmiş ve genel durum takibi yapılmıştır.

Uzun süren enfeksiyonun neden olduğu sıvı kayıpları ve protein eksiklikleri nedeniyle, olgularımıza proteinden zengin, kalori değeri yüksek yiyecekler verilmiş ve oral ve/veya parenteral sıvı replasmanı yapılmıştır.

Ateş yüksek bulunmuşsa öncelikle alkol friksiyonu ile düşürülmeye çalışılmıştır. Yüksek kalmaya devam ediyorsa antipiretik droglardan faydalanılmıştır. Hasta daha önceden herhangi bir antibiyotik kullanıyorsa ameliyattan 5-7 gün önce bu antibiyotik kesilmiştir. Aksi takdirde enfeksiyon etkeninin kültürlerde üreme şansı azalacaktır.

Laboratuvar tetkiklerden eksik olanlar varsa ya da konsültasyonlar sonucu ilave tetkik istenmişse ameliyat öncesi dönemde tamamlanmışlardır. G-PMMA zinciri ile tedavinin ameliyat öncesi planlanması serviste tamamlandıktan sonra, hastanemiz eczanesinden temin edilmektedir. G-PMMA zincirleri, hastane eczanemiz tarafından ithalatçı firmadan belirli sayılarda alınmakta ve kullanıldıkça yeniden temini yoluna gidilmektedir.

Ameliyatlar genellikle turnike altında yapılmasına karşın, bazı hallerde geniş debridmana gerek duyulması ve ameliyatta turnikenin açılarak küretajın yeterliliğinin test edilmesi gibi sebeplerle kanama fazla olabilmektedir. Bu nedenle hastalarımıza, kan tablosu yeterliyse 1 ünite, yeterli değilse daha fazla izograptan kan temin edilmiştir.

Hastaların ameliyat bölgesinin traşı, gece değil daha çok ameliyathanede ve ameliyattan hemen önce yapılmıştır.

Olguların 36'sında hastaneye yattıkları tarihten ameliyat olana kadar 1 ila 36 günlük (ortalama 11.2 gün) preoperatif hazırlık dönemi geçirilmiştir. 4 olguda ise G-PMMA zinciri uygulamasından önce başka cerrahi girişimler yapıldığından, bu süre 36 ila 67 gün arasında olmuştur.

Olgular gerekli premedikasyonu yaptıktan sonra ameliyathaneye alınmışlardır. Öncelikle bölgenin traşı kontrol edilmiş ve gerekiyorsa traş edilmiştir. Bütün olgularımız genel anestezi ile ameliyat edilmişlerdir. Genel anestezi ile hasta uyuduktan sonra bölgedeki krutlar, akıntılı kısımlar, ciltteki pullanmalar savlon veya rivanol gibi bir antiseptik solusyon ile temizlenmiştir. Girişimin yapılacağı bölge uygun ise ekstremiteye pnömatik turnike tatbik edilmiştir. Humerus alt uç, dirsek çevresi, ön kol, femur alt uç, diz çevresi, tibia ve ayakta yapılacak ameliyatlarda turnike kullanılmıştır. Turnikeyi koyarken ekstremitenin venöz kanı elevasyonla drene edilmiştir veya osteomyelitik odağın proksimalinden itibaren Esmarch bandı sarılmıştır. Asıl cilt temizliği iyotla gerçekleştirilmiştir. 3 ila 5 dakika sonra alkol ile dekolore edilerek iyotun yakıcı özelliği önlenmiştir.

Hasta örtümü yapıldıktan sonra steril dreyp ile insizyon bölgesi kaplanmıştır. Femur ve humerusta lateral, radiusta dorsoradial, kalçada anterolateral veya posterolateral, tibiada anterolateral, metatarsta dorsomedial insizyonlar kullanılmıştır. Bütün insizyonlar longitudinal yapılmıştır (12. Şekil).

Cilt bu şekilde açıldıktan sonra cilt altı ve fasya da cilt insizyonuna paralel olacak şekilde geçilmiştir. Bu sırada herhangi bir düzeyde pü ile karşılaşılırsa hemen kültür için örnek alınmıştır. Kas fasyası bisturi ile insize edilip, kasın kendisi künt diseksiyonla yarılarak kemiğe ulaşılmıştır. Periostun, kemiğin ve çevre yumuşak dokuların canlılığı, kanlanma özellikleri, yapışıklık olup olmadığı makroskopik olarak gözlenmiştir.

Çevre dokulardaki canlılığını yitirmiş enfekte kısımlar eksize edilmişlerdir. Eğer alloplastik implant mevcutsa çıkartılmıştır. Plak ve vida ile osteosentez yapılmış bir olgumuzda tüm sistem çıkartılmadan sadece bir vida çıkartılmış ve G-PMMA boneukları yerleştirilmiştir. Sonucun başarılı olduğu bu olguda, plak-vida sisteminin tamamen çıkartılmamasının sebebi stabiliteye hizmet etmesidir.

Radyolojik olarak fuayenin görüldüğü yerden -lokalizasyonu uygulanan bölgeye ve kemiğe göre değişmek kaydıyla- perforatör ve drill yardımıyla yaklaşık olarak 1.5 x 4 cm.'lik pencere oluşturulacak şekilde delikler açılmıştır (13. Şekil). Osteotomla bu delikler birleştirilmiş ve korteks tamamen kaldırılmıştır (14. Şekil). Önceden drilllenmesinin amacı istenmeyen boyutlarda ve şekillerde pencere açılmasının ve oluşabilecek kırıkların önüne geçebilmektir.



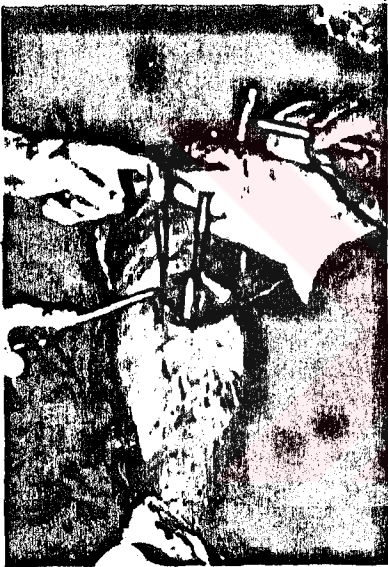
12. Şekil



13. Şekil



14. Şekil



15. Şekil



16. Şekil



17. Şekil



18. Şekil



19. Şekil



20. Şekil

Kemiğin medüllasından pü geldiyse gelen pü'den, gelmediyse medüllanın küretaj materyalinden kültür için örnek alınmıştır (15. Şekil). Periost, korteks, spongioza dokudan ve medülladan histopatolojik tetkik için biyopsi örnekleri alınmış ve formol içinde saklanarak patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Bölgede ne kadar sekestr varsa çıkartılmıştır. Bütün enfekte ve nekrotik dokular kürete edilmiştir (16. Şekil). Medüllada küçük bir sekestrin gözden kaçmaması için azami gayret sarfedilmiştir. Medülladaki basıncı azaltmak ve kanlanmayı arttırmak için lezyonun proksimalinde ve distalindeki kısım kürete edilerek medülla tam olarak açılmıştır. Medüllada taze kanama gösteren kısma kadar agresif olarak küretaj yapılmıştır. Turnike altında ameliyat edilen olgularda, küretajın yeterli olup olmadığına karar verebilmek için turnike çözülmüş ve kanama değerlendirilmiştir. Ameliyat alanının her tarafında aynı canlılıkta kanama görüldüğünde yeteri kadar küretaj yapıldığına karar verilmiştir. Küretaj işlemi ile G-PMMA zincirlerinin yerleştirileceği kavite de yapılmış olmaktadır.

Osteomyelitik bölge küretaj işleminden sonra polividin iyot ilave edilmiş serum fizyolojik ile birkaç kez bolca yıkanmıştır. Enjektöre aynı irrigasyon sıvısı çekilerek medülla da basınçlı bir tarzda yıkanmıştır. Bu şekilde yıkama ile büyük partiküller halindeki küretaj materyalinin uzaklaştırılması sağlanmıştır.

Kavite hazırlandıktan sonra, steril paket açılarak G-PMMA zinciri ameliyat masasına alınmıştır (17. Şekil). Zincirler kaviteye S harfi şeklinde, birbiriyle kesişmeyecek tarzda yerleştirilmiştir. Bundaki amaç, zincirin çıkartılacağı zaman birbiri üzerine çakışıp takılmaması ve ağrısız bir şekilde anesteziye gerek kalmadan kolayca çıkartılabilmesidir (18. Şekil).

Olgularımızda G-PMMA zincirleri 3 değişik şekilde uygulanmıştır. Bu uygulamaların olgulara göre dağılımları 8. Tablo ve 5. Grafikte verilmiştir.

1. Kısa süreli geçici uygulama: Zincir kaviteye yerleştirildikten sonra 1-2 boncuk cildin dışında bırakılmıştır. Boncuklar fasyadan geçirilirken, geçmelerine müsaade edecek kadar insizyon yapılmıştır. Cildin dışındaki boncukları fikse etmek üzere tespit sütürü kullanılmamıştır. Dışarıda kalan boncuklar steril pansuman malzemesiyle kapatılmıştır.

Çalışmamızda 30 olguya (% 75) 1-2 boncuğun cildin dışında bırakılması suretiyle kısa süreli geçici uygulama yapılmıştır.

2. Uzun süreli geçici uygulama: Boncuklar cildin dışında bırakılmadan tüm zincir paket şeklinde kürete edilmiş kaviteye yerleştirilmiştir. Katlar anatomisine uygun olarak tamamen kapatılmıştır. Bu uygulama şeklinde, 1 ila 3 ay sonra enfeksiyondan arındırılmış bir alan elde edilmiştir. Grefonaj gibi sekonder ortopedik girişimler bu sürenin sonunda yapılmıştır.

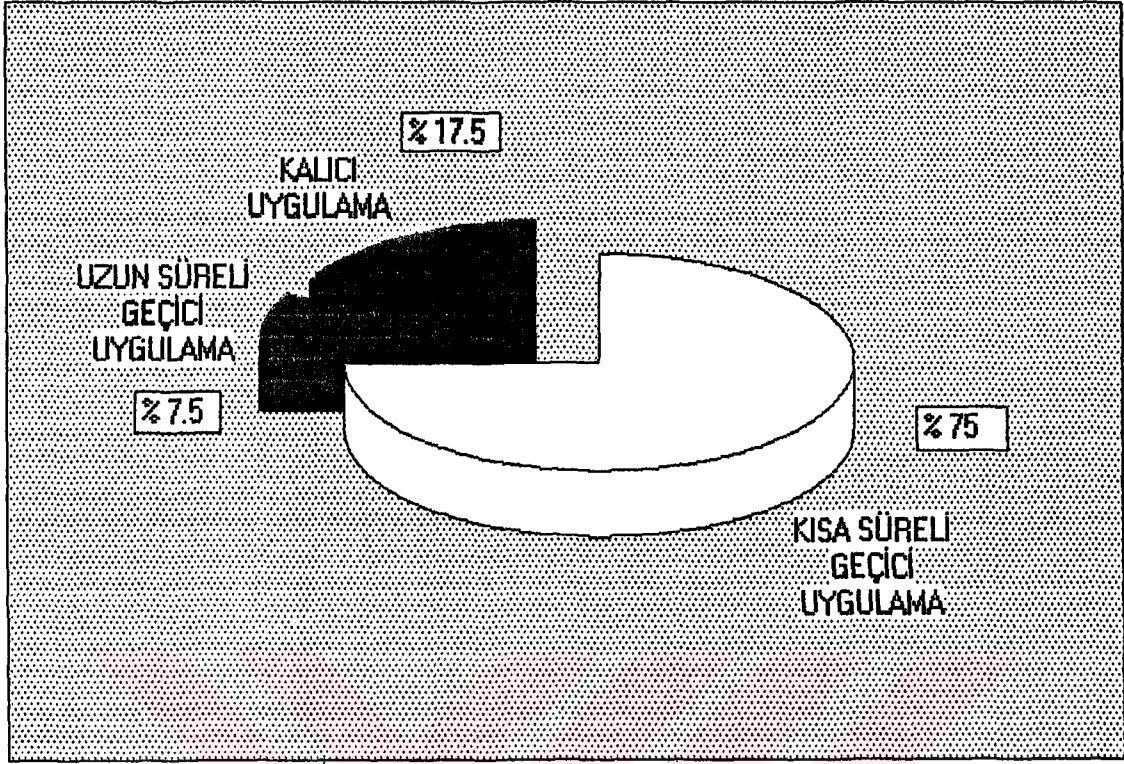
Çalışmamızda 3 olguya (% 7.5) uzun süreli geçici uygulama yapılmıştır. Bu olgulardan 2'sine G-PMMA zincirleri çıkartılıp spongiozaplasti uygulanmış; diğer olguya ise devamlı irrigasyon-drenaj sistemi kurulmuştur.

3. Kalıcı uygulama: Bazı özel durumlarda kullanılan uygulama biçimidir. Endikasyonlardan birisi otojen kemik greftleri ile oluşan boşluğun doldurulamadığı kavitelerin bulunduğu olgulardır (tibia üst uç ve kalkaneus gibi).

Çalışmamızda 7 olguya (% 17.5) kalıcı uygulama yapılmıştır.

	OLGU SAYISI	OLGU YÜZDESİ
KISA SÜRELİ GEÇİCİ UYGULAMA	30	75.0
UZUN SÜRELİ GEÇİCİ UYGULAMA	3	7.5
KALICI UYGULAMA	7	17.5
TOPLAM	40	100.0

8. Tablo: Olguların uygulama tipine göre dağılımı



5. Grafik: Olguların uygulama tipine göre dağılım grafiği

Olgularımızın tümünde aspirasyon yapmayan pasif drenaj uygulanmıştır. Hematomun ve drenajın fazla olduğu 1 olgumuzda (% 2.5) 4 gün, diğer 1 olgumuzda (% 2.5) da 3 gün süreyle dren çalıştırılmıştır. Diğer tüm olgularımızda (% 95) pasif drenler postoperatif 2. günde çıkartılmışlardır. Kullanılan dren hiçbir zaman aspirasyon yapma özelliğinde değildir (20. Şekil). Aksi durumda elde edilen yüksek antibiyotik konsantrasyonu hızla azalacaktır. Pasif dren konulmasında amaç, bölgede meydana gelebilecek aşırı hematomun pasif drenajını sağlamaktır. Geniş hematomların bası yapmak suretiyle ciltte beslenme bozukluğu hatta nekroz yapma olasılığı önlenmiş olmaktadır.

Yöntemin en önemli gereklerinden biri cildin tamamen kapatılmasıdır (19. Şekil). Yaradan hematomun dışarıya akması tedavi şansını tehlikeye sokmaktadır. Ancak cilt kapatıldığında ileri derecede gergin oluyorsa, nekroz oluşma ihtimali nedeniyle, kapatılmadan bırakılabilir. Bu durumlarda Epigard gibi sentetik yüzey örtücü materyallerle cilt kapatılmalı ve yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik içeren hematomun kaybının önüne geçilmelidir.

Kavitenin her yerinde eşit ve etkili miktarlarda antibiyotik konsantrasyonu elde edebilmek için boşluğun zincirlerle sıkı sıkıya doldurulması gereklidir. 2 zincirle doldurulabilecek bir kaviteye sadece 1 zincir konması halinde tedavinin başarı şansı azalacaktır.

Olgularımızda 30 boncukluk standart G-PMMA zincirleri kullanılmıştır. Toplam kullanılan zincir sayısı 45, boncuk sayısı 1510'dur. 2 olgumuzda zincirler ilk kez uygulandıklarında başarılı sonuç alınamamış ve ikinci kez G-PMMA zinciri uygulaması yapılmıştır. Uygulama başına ortalama 1.1 zincir ve 37.7 boncuk kullanılmışken; olgu başına ortalama 1.2 zincir ve 39.7 boncuk tatbik edilmiştir (9. Tablo). Bir olgumuzda serbest boncuklar kullanılmıştır. Diğer tüm uygulamalarımızda zincir şeklindeki preparatlar tatbik edilmiştir. Bir defada en az 1 zincir (10 boncuk), en çok 2 zincir (60 boncuk) kullanılmıştır. 5 olgumuza aynı ameliyatta 2 zincir (60 boncuk) uygulanmıştır.

	ZİNCİR SAYISI	BONCUK SAYISI
UYGULAMA SAYISINA GÖRE	1.1	37.7
OLGU SAYISINA GÖRE	1.2	39.7

9. Tablo: Kullanılan boncuk ve zincir sayıları

Olgularımızda G-PMMA zincirlerinin uygulanması sırasında gerçekleştirilen diğer girişimler ve sıklıkları da şöyledir: % 98.4 olguda küretaj (38 kez); % 66.7 olguda sekestrektomi (26 kez); % 56.4 olguda fenestrasyon (22 kez); % 17.9 olguda plak ve vida ekstraksiyonu (7 kez); % 15.4 olguda debridman (6 kez); % 7.7 olguda fistülektomi (3 kez); % 2.6 olguda vida ekstraksiyonu (1 kez); % 2.6 olguda medüllerin oyulması (1 kez); % 2.6 olguda Girdlestone ameliyatı (1 kez) uygulanmıştır (10. Tablo). Patolojik kırığı da olan 1 olguda Kirschner teli ile minimal osteosentez yapılmıştır. Kemik stabilitenin bulunmadığı 3 olguda eksternal fiksator tatbik edilmiştir. 1 olguda AO tipi, 1 olguda Ilizarov tipi sirküler ve diğer 1 olguda ise Orthofix tipi eksternal fiksator kullanılmıştır.

YÖNTEMİN NİTELİĞİ	UYGULAMA SAYISI	UYGULAMA YÜZDESİ
Küretaj	38	98.4
Sekestrektomi	26	66.7
Fenestrasyon	22	56.4
Plak-vida ekstraksiyonu	7	17.9
Debridman	6	15.4
Fistülektomi	3	7.7
Vida ekstraksiyonu	1	2.6
Medüllerinin oyulması	1	2.6
Girdlestone ameliyatı	1	2.6

10. Tablo: G-PMMA zincirleri ile birlikte eş zamanlı olarak uygulanan diğer yöntemler

Olgularımızın bir kısmında ameliyat sonrası sistemik antibiyotik uygulanmıştır. 42 uygulamadan 19'unda (% 45.2) ameliyattan sonra antibiyotik kullanılmıştır. 1990 yılı öncesinde yapılmış 22 uygulamanın 12'sinde (% 54.5) ameliyat sonrası antibiyotik kullanılmışken, 1990 yılı ve sonrasında yapılan 20 uygulamanın 6'sında (% 30) tercih edilmiştir. 1991 ve 1992 yıllarında yaptığımız toplam 13 G-PMMA uygulamasının sadece 2'sinde (% 15.3) antibiyotik kullanılmıştır. Ameliyat sonrası dönemde antibiyotik kullanılan 19 olgudan 12'sinde (% 63.2) tekli, 7'sinde ise (% 36.8) ikili antibiyotik kullanılmıştır.

Ameliyat sonrası sistemik antibiyotik kullanılan olgularda 12 değişik antibiyotik tercih edilmiştir. Antibiyotikler içinde en fazla (% 34.8) trimetoprim-sülfametoksazol tercih edilmiştir. % 15.5 oranında gentamisin, % 15.5 oranında da ampisilin-sulbaktam kullanılmıştır. Rifampisin, tobramisin, eritromisin, tetrasiklin, tiamfenikol, amikasin, sefazolin ve klindamisin % 3.8 oranlarında tercih edilmişlerdir.

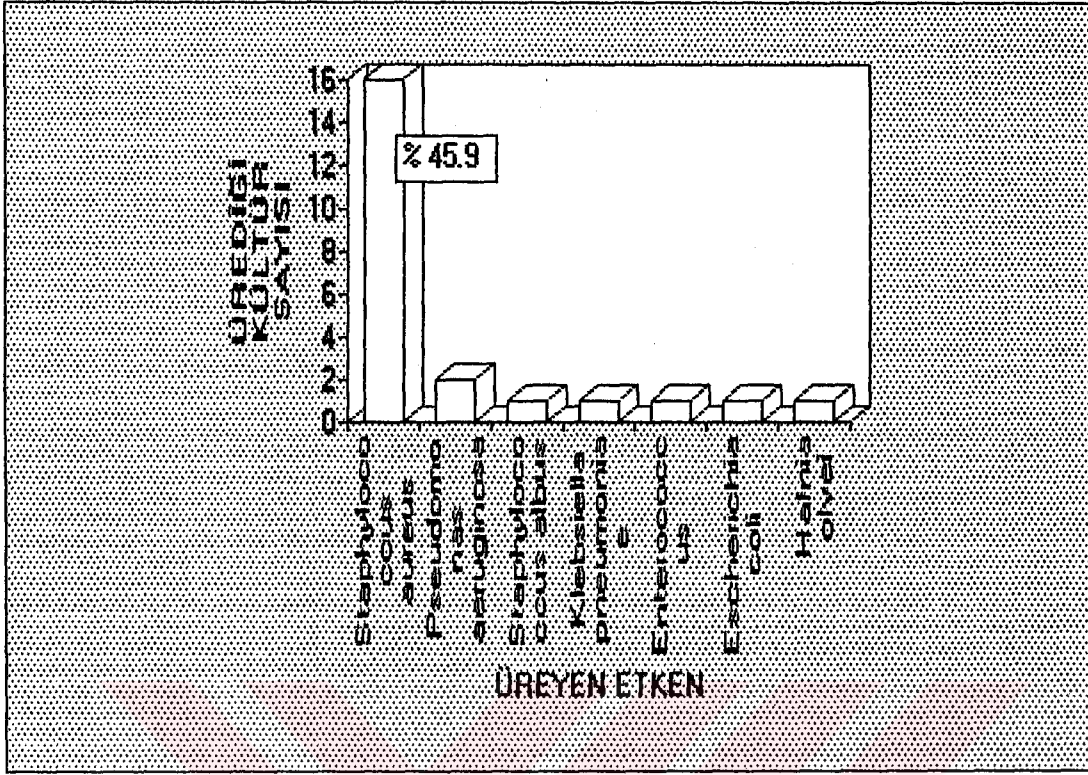
Hastaların yatağa bağı kalma süreleri değışiklik göstermektedir. Üst ekstremitte lezyonlarında ayağa kalkma süresi hastanın anestezi maddelerin etkisinden kurtulduğı en kısa zamandır. Bu süre olgularımızda en geç bir gündür. Alt ekstremitte lezyonlarında pasif dren alınıncaya kadar hastaların ayağa kalkmasına izin verilmemiştir. Bu hastalar ikinci günde ayağa kaldırılmıştır. Alçı veya atel uygulanan ya da ilave lezyonları nedeniyle yatağa bağı kalması gereken hastalarda süre uzamaktadır.

40 olgunun 36'sında (% 90) ameliyat sırasında kültür için örnek alınmıştır. Kültür çalışması yapılmayan 5 olgunun 4'ü (% 10) daha önce ameliyat olmuş ve etkenleri bilinen olgulardır.

Ameliyatta alınan kültürlerden 12'sinde (% 34.5) üreme elde edilememiştir (11. Tablo). Üreme olan kültürlerin tümünde tek bakteri izole edilmiştir. 16 olguda (% 45.9) *S. aureus* üremiştir. 2 olguda (% 5.6) *P. aeruginosa*; 1'er olguda (% 2.8) *S. albus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Hafnia olvei* üremiştir (6. Grafik). Bütün stafilokokların oranı % 48.7'dir.

ÜREYEN ETKEN	ÜREDİĞİ KÜLTÜR SAYISI	ÜREDİĞİ KÜLTÜR YÜZDESİ
Üreme yok	12	34.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	45.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5.6
<i>Staphylococcus albus</i>	1	2.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2.8
<i>Enterococcus</i>	1	2.8
<i>Escheichia coli</i>	1	2.8
<i>Hafnia olvei</i>	1	2.8
TOPLAM	35	100.0

11. Tablo: Kültür sonuçlarının dağılımı

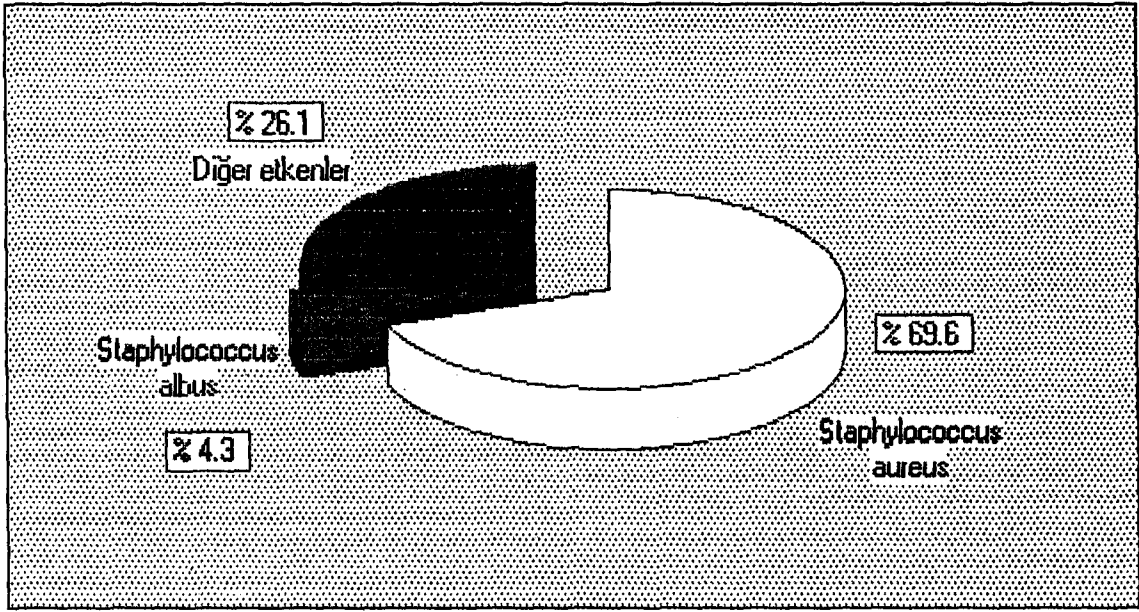


6. Grafik: Kültürlerde üreyen etkenlerin dağılım grafiği

Üreme elde edilen kültürler dikkate alınarak değerlendirme yapıldığı zaman bakterilerin rastlanma oranları artmaktadır (12. Tablo). *S. aureus*, üreme elde edilen 23 kültürün 16'sında (% 69.6) izole edilmiştir. *S. albus*, 1 olguda (% 4.3) üremiştir (7. Grafik). Toplam olarak stafilokokların üreme elde edilen kültürlerde rastlanma oranı % 73.9'dur.

	ÜREDİĞİ KÜLTÜR SAYISI	YÜZDE
Staphylococcus aureus	16	69.6
Staphylococcus albus	1	4.3
Diğer etkenler	6	26.1
TOPLAM	23	100.0

12. Tablo: Kültürlerde üreyen stafilokokların dağılımı



7. Grafik: Stafilokokların diğer etkenlere oranla dağılım grafiği

Ameliyat sırasında alınan örneklerde yapılan kültürlerde üreme elde edilmeyen 12 olgudan 3'ünün (% 25) ameliyattan önce antibiyotik baskısı altında olduğu saptanmıştır. Olguların 5'i (% 41.7) ameliyattan önce antibiyotiklerinin kesilmesine karşın, ameliyata yakın zamana kadar yoğun antibiyotik kullanmış olgulardır. 3 olgu (% 25) Brodie absesi bulunan olgudur. 1 olguda (% 8.3) ise preoperatif alınan kültürlerde de üreme elde edilmemiştir.

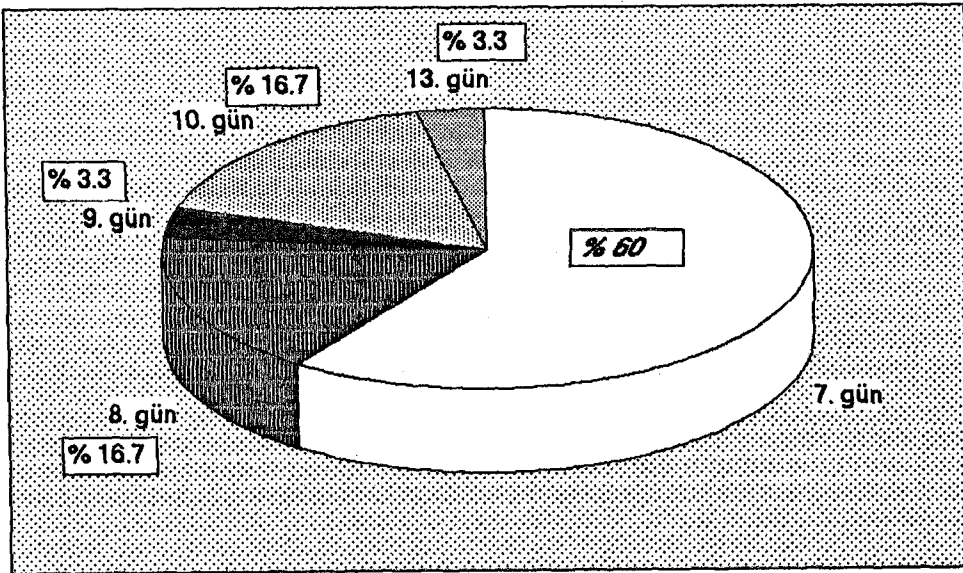
Kültür-antibiyogram için örnek aldığımız olgularda, antibiyogramlarda yetersiz sayıda disk kullanılması sorunu ile karşılaşmıştır. Ameliyat materyalinde üreme elde edilen 23 kültürün 8'inde (% 34.8) gentamisin duyarlılığına bakılmamıştır. Gentamisin duyarlılığına bakılan 15 antibiyogramın 11'inde (% 73.3) üreyen etken mikroorganizma gentamisine duyarlı bulunmuştur. 2'sinde *S. aureus*un, 1'inde *S. albus*un ürettiği toplam 3 kültürün (% 20) antibiyogram sonuçlarına göre etkenler orta derecede duyarlı olarak tespit edilmişlerdir. *P. aeruginosa*nın ürettiği sadece 1 kültürde (% 6.7) antibiyogram sonucu dirençli olarak gelmiştir.

Kültürlerde üretilen 16 *S. aureus*un sadece 2'si (% 12.5) gentamisine karşı orta derecede duyarlı olarak saptanmıştır. Geriye kalan 14 *S. aureus* suşu (% 87.5) gentamisine duyarlı bulunmuştur. Bir kez üremiş olan *S. albus* da gentamisine karşı orta derecede duyarlıdır. Bütün stafilokokların % 82.3'ü gentamisine karşı duyarlı, % 17.7'si orta derecede duyarlı olarak tespit edilmiş olup dirençli stafilokok suşu tespit edilmemiştir.

ÇIKARTILMAYA BAŞLANDIĞI GÜN	OLGU SAYISI	YÜZDE
7. gün	18	60.0
8. gün	5	16.7
9. gün	1	3.3
10. gün	5	16.7
13. gün	1	3.3
TOPLAM	30	100.0

13. Tablo: Zincirlerin çekilmeye başladıkları günlerin olgulara göre dağılımı

Kısa süreli geçici uygulama yaptığımız 30 olguda zincirler en erken 7., en geç 13. günde çekilmeye başlanmıştır (13. Tablo). Zincirler 18 olguda (% 60) 7. günde, 5 olguda (%16.7) 8. günde, 1 olguda (% 3.3) 9. günde, 5 olguda (% 16.7) 10. günde ve 1 olguda (% 3.3) 13. günde çekilmeye başlanmıştır (8. Grafik).

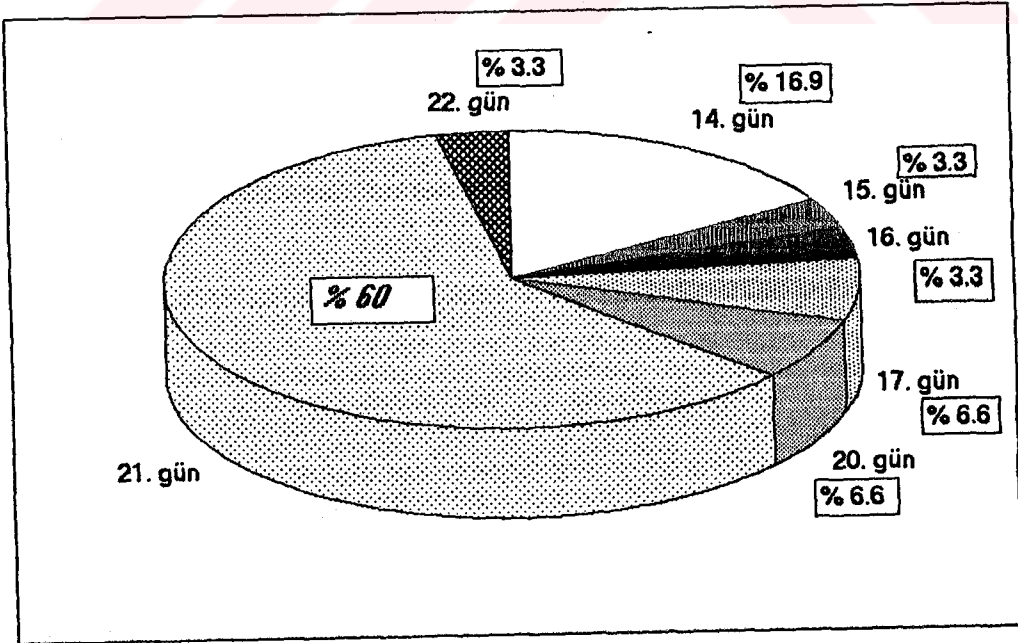


8. Grafik: Zincirlerin çekilmeye başladıkları günlerin dağılım grafiği

ÇIKARILDIĞI GÜN	OLGU SAYISI	YÜZDE
14. gün	5	16.9
15. gün	1	3.3
16. gün	1	3.3
17. gün	2	6.6
20. gün	2	6.6
21. gün	18	60.0
22. gün	1	3.3
TOPLAM	30	100.0

14. Tablo: Kısa süreli geçici uygulamalarda zincirlerin tamamen çıkarıldıkları günlerin dağılımı

Kısa süreli geçici uygulamalarımızda zincirler en erken 14. günde ve en geç 22. günde tamamen çekilerek çıkartılmışlardır (14. Tablo). Zincirlerin ortalama çıkartılma süresi 19 gündür. Olguların 18'inde (% 60) zincirler 21. günde tamamen çıkartılmışlardır. 5 olguda (% 16.9) 14. günde, 2'şer olguda (% 6.6) 17. ve 20. günlerde çıkartılırlarken, 1'er olguda (% 3.3) 15., 16. ve 22. günde çıkartılmışlardır (9. Grafik).



9. Grafik: Zincirlerin kısa süreli geçici uygulamalarda çıkarıldıkları günlerin dağılım grafiği

Uzun süreli geçici uygulama yaptığımız 3 olguda (% 7.5) zincirler ikinci bir ameliyatla çıkartılmıştır. Bunlardan biri ateşli silah yaralanması sonucu meydana gelmiş enfekte psödoartroz olgusudur ve 150 gün sonra zincirler çıkartılıp spongiozoplasti yapılmıştır. Enfekte psödoartroz olan diğer bir olguda 23 gün sonra zincirler çıkartılmış, grefonaj ve eksternal fiksator tatbiki yapılmıştır. Üçüncü olguda G-PMMA zincirleri ile tedavi başarısız sonuç vermiştir. Sekresyonun daha da artması ve genel durumunun bozulması nedeniyle ikinci bir ameliyatla zincirler çıkartılarak sekestrektomi ve küretaj yapılmış, devamlı irrigasyon-drenaj yöntemine geçilmiştir.

Kalıcı uygulama yaptığımız 7 olguda (% 17.5) başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu olguların sadece 1'inde (% 2.5) ameliyattan 2 yıl sonra, PMMA'ya karşı reaksiyon olarak değerlendirilen akıntı ortaya çıkmıştır. Kronik osteomyelit nüksüne ait bir belirti bulunmayan olguda, zincirlerin çıkartılmasıyla akıntı 3 hafta içinde dramatik olarak gerileyerek tamamen iyileşmiştir.

Zincirlerin kısa süreli geçici olarak uygulandığı 30 olgunun sadece 2'sinde (% 6.7) zincirleri çıkartmak için anesteziye gerek duyulmuştur. Bu olguların 1'inde zincirlerin çıkartılmasına 13. günde başlanmış, ancak ağrılı olduğu için hasta bu işlemi tolere edememiş ve genel anestezi altında zincirler çıkartılmıştır. Diğer olguda ise zincir 7. günde çekilmeye başlanmış, 10. günde zincirden bir kısım daha çıkartılmaya çalışılırken cildin dışındaki boncuklar telden sıyrılmıştır. Bu olgumuzda da zincirin genel anestezi altında çıkartılması gerekmiştir. Diğerinden farklı olarak bu olguda cildin dışında boncuk kalmadığından 3 cm.lik küçük bir insizyon yapılmıştır. İçerideki boncukların fasya tabakasında sıkıştığı görülmüştür. Fasya da insize edilerek tüm boncuklar çıkartılmıştır.

Olguların hastaneye yatış ve taburcu oluş tarihleri arasında geçen süre 11 ila 81 gündür. Hastanede 81 gün yatan olgu, zincir uygulamasından önce başka ameliyatlara yapılan ateşli silah yaralanması sonucu meydana gelmiş enfekte tibia psödoartrozu olgusudur. Sadece zincir tedavisinin uygulandığı hastalar içinde en geç taburcu olma süresi ilk olgumuzdadır ve 50 gündür. Hastanede kalma süresi ortalama 31.9 gündür.

Olguların ameliyattan sonra hastanede kalma süresi en az 3 gündür. En uzun süre, uzun süreli geçici uygulama yaptığımız ve aynı yatışta -1 ay sonra- zincirlerin çıkartılıp grefonaj ve eksternal fiksatorle tespitinin yapıldığı olguda olup, 64 gündür. Aynı yatışta segment kaydırma ameliyatı da yapılan diğer bir olgumuzda bu süre 51 gündür. Ameliyattan sonra taburcu olana kadar hastanede geçen ortalama süre 17.9 gün olmuştur.

Olgular taburcu olduktan sonra poliklinikte takibe alınmışlardır. Kısa süreli geçici uygulama yapılanlardan zincirleri tamamen çıkartılmayanların zincirleri belirlenen günde çıkartılmıştır. Zincirler çıkartıldıktan sonra olgular bir kez daha kontrole çağırılmışlar ve bu sırada hemogram ve eritrosit sedimentasyon hızı kontrolleri yapılmıştır. Yara problemi ortadan kalkan ve tetkikleri normal gelen olgular daha seyrek aralıklarla kontrollere çağırılmıştır. Kemikteki pencerenin genişçe açıldığı alt ekstremitte ameliyatlarında ve çocuklarda yük verme 1 ay kadar geciktirilmiştir. Fakat eklem açıklığını korumak için aktif ve pasif tüm egzersizler verilmiştir.

Ameliyattan önce fistül oluşumu gösteren 33 olgudan 30'unda (% 90.3) ameliyat sonrası erken dönemde iyileşme saptanmıştır. İlk 1 aylık takibi bulunan bir olgumuzda akıntının kesilmediği, fistülün iyileşmediği görülmüştür. Bu olgumuzun geç takipleri, çağrılarımıza cevap vermediği için yapılamamıştır. 1 olgumuzda fistül ameliyattan sonra hiç iyileşmemiştir. Bu olgumuzda hastalığın sistemik belirtilerinin olmamasına karşın şu anda da fistülden akıntı devam etmektedir. 1 olgumuzda da ameliyattan 1 ay sonra fistül tekrar ortaya çıkmış olup halen sebat etmektedir. Böylece ameliyattan sonra 3 olguda (% 9.7) fistüllerin iyileşmediği saptanmıştır.

Ameliyat öncesi aktif fistülü bulunup yeterli erken dönem takibi yapılabilen 27 olguda, akıntı en erken 2 en geç 120 günde kesilmiştir. Bu olgularda akıntının ortalama kesilme süresi 11.4 gündür.

Ameliyat öncesi fistülü bulunmayan kronik hematojen osteomyelitli bir olguda, kısa süreli geçici G-PMMA zincirleri uygulaması yapıldıktan sonra 6 aylık bir salih dönemi olmuştur. Fakat 6. aydan sonra zaman zaman alevlenen fistül teşekkülü meydana gelmiştir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen bu akıntı nedeniyle hastaya tekrar ameliyat önerilmiştir.

1992 yılı Kasım ayı içerisinde tüm olgular dosya kayıtlarında bulunan adreslerine gönderilen çağrı mektupları ile kliniğimize davet edilmişlerdir. Kontrole gelmeyen olgular ikinci bir mektup ve telefon aracılığıyla ısrarla kontrole çağırılmıştır. 1 olgunun kontrol tarihinden 6 ay önce, evinde yaşlılığa bağlı olarak kalp yetmezliğinden vefat ettiği öğrenilmiştir. 13 olgu (% 32.5) çağrımıza cevap vermemiştir.

40 olgudan 26'sı (% 65) kontrole gelmiştir. Kontrol çağrımıza cevap vermeyen ancak 2 ay ile 57 ay arasında yeterli dosya takipleri bulunan 10 olgu (% 25) da değerlendirmeye alınmıştır. Böylece 40 olgumuzdan 36 sı (% 90) değerlendirilmiştir.

1 olguya kronik osteomyelit ön tanısı konduktan sonra G-PMMA zinciri uygulanmış ve patolojik tetkik ve kültür için örnek alınmıştır. Patolojik sonuç kronik osteomyelit olarak gelmiş ve kültürde S. aureus üremiştir. Enfeksiyonu düzelmeyen hastadan, ikinci kez yatışında tekrar kültür için örnek alınmış ve yine S. aureus üremiştir. Tam olarak iyileşmeyen hasta üçüncü kez hastaneye yatırılıp G-PMMA zincirleri çıkartılmış ve devamlı irrigasyon-drenaj sistemi kurulmuş, tekrar patoloji ve kültür için örnek alınmıştır. Kültürde yine S. aureus üremiş ancak bu kez patolojik tetkik tüberküloz sonucunu vermiştir. Bu olgu klasik tüberküloz tedavisine alınmıştır. Tanı ve tedavide kaçınılmaz yardımcı yöntemlerden olan kültür-antibiyoqram ve patolojik incelemelerin yanılması üzerine G-PMMA zinciri uygulanan olgu, bu uygulamanın tüberküloz tedavisinde herhangi bir yeri ve değeri olmadığından, değerlendirme dışında tutulmuştur.

Değerlendirme dışı bırakılan diğer 3 olgu nonspesifik kronik osteomyelit olmalarına karşın, kontrol çağrımıza cevap vermeyen ve yeterli dosya takibi olmayan olgulardır. Böylece 4 olgu (% 10) değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Olgularda takip süresi en kısa 2 ay, en uzun 7 yıl 4 ay 20 gündür. Tüm olgular göz önüne alındığı zaman ortalama takip süresi 28.3 aydır. 17 olguda (% 47.2) 2 yıl veya daha fazla; 22 olguda (% 61.1) 1 yıl veya daha fazla süreli takip yapılmıştır.

G-PMMA zincirleri ile tedavi sonuçları; hastanın ağrı şikayetinin olup olmaması; ameliyattan önce mevcut olan fistülün ve akıntının devam edip etmemesi; daha önce mevcut olan kırıkta kaynama, yeni patolojik kırık, sekestr, periost reaksiyonu, involukrum oluşumu gibi radyolojik belirtilerde düzelme olup olmaması; lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızında artış olup olmamasına göre değerlendirilmiştir.

Akıntısı devam eden 3 olguda (% 8.4) zaman zaman orta dereceye varan ağrı şikayeti saptanmıştır. 2 olguda (% 5.6) ise uzun süreli yürüyüşlerde, uzun süre ayakta durmayı gerektiren durumlarda hafif düzeyde ağrı olduğu tespit edilmiştir. Olguların 31'inde (% 86) herhangi bir şekilde ağrı yakınması olmamıştır.

İster osteomyelitin bir kırık sebebiyle başladığı olgular olsun, isterse osteomyelit nedeniyle patolojik kırığın olduğu olgular olsun, kırığın mevcut olduğu tüm olgularımızda kaynama elde edilmiştir. Kaynama elde edilmiş tüm olgularımızdan sadece 1'inde halen akıntı devam etmektedir. Akıntının devam etmesi nedeniyle, kaynama elde edilmiş olmasına karşın bu olgu başarısız olarak kabul edilmiştir. Başarısız olarak kabul ettiğimiz diğer bir olguda da, G-PMMA zincirleri uygulaması sonrasında akıntı kesilmemiş ve kaynama elde edilememiştir. Bu olguya daha sonra

Harmon tekniği ile grefonaj uygulanmış ve kaynama elde edilmiş ve fistülsüz kapanıp akıntısı kesilmiştir.

Tedaviden yararlanan olgularda sekestr oluşumu, periost reaksiyonu ve totenlade gibi radyolojik belirtiler süratle normale dönmüştür. Akıntısı devam eden 2 olguda sekestr mevcuttur. Periost reaksiyonu hiçbir kontrol olgusunda tespit edilmemiştir. Uzun süreli enfeksiyonun etkisiyle kemiklerde meydana gelen deformasyonlar, klinik olarak herhangi bir şikayete sebep olmamaktadır. Tibia alt uç kronik osteomyeliti olan bir olguda, ayak bileği eklemi septik artriti de oluşmuş ve bunun sonucu olarak da ayak bileği hareketlerinde kısıtlılık sekel olarak kalmıştır.

Femur kronik osteomyeliti olan 1 olguda patolojik kırık sonrası kırık iyileşmiş, fakat frontal planda 10 derecelik varus angulasyonu sebat etmiştir. Aynı olgunun aynı taraf diz ekleminde başka nedene bağlı olan valgus instabilitesi nedeniyle, meydana gelen angulasyonun klinik olarak tam bir değerlendirilmesi yapılamamıştır. Ancak 10 derecelik varus angulasyonunun fazla önemli olmadığı düşünülmüştür. Hasta da, eski durumuna oranla daha fazla şikayetçi olmadığını bildirmiştir.

Olgular kontrol muayenelerinde kısalık açısından da değerlendirilmiştir. Sol kalçasına Girdlestone ameliyatı yapılan olguda 3 cm., sol femur enfekte defektli psödoartrozu olan olguda 4 cm. sağlam tarafa kıyasla gerçek kısalık meydana gelmiştir. Diğer olgularda kısalık problemi saptanmamıştır.

Kontrol muayenelerinde hemogram ve eritrosit sedimentasyon hızı tetkikleri yaptırılmıştır. Son kontrollerde lökosit sayısında artış tespit edilmemiştir. Ancak akıntısı devam eden 2 olguda sedimentasyonda orta derecede yükselme saptanmıştır. Akıntısı olan diğer olguda ise sedimentasyon normal sınırlarda bulunmuştur.

Erken dönem sonuçları için ameliyattan sonraki ilk 1 ay göz önüne alınmıştır. Bu süre içinde klinik olarak akıntının kesildiği, fistüllerin kapandığı, hastanın ağrı şikayetinin ortadan kalktığı veya azaldığı, sedimentasyonun ve lökosit sayısının normale dönmeye başladığı olgular iyi, bu şartları gerçekleştirmeyen olgular yetersiz sonuç olarak değerlendirilmiştir. Buna göre G-PMMA zincirlerinin uygulanma sayısına göre hesaplandığında (42 uygulama); erken dönemde yetersiz sonuç alınan uygulama yüzdemiz % 19 (8 uygulama), başarılı sonuç alınan uygulama yüzdemiz % 81 (34 uygulama) olarak bulunmuştur (15. Tablo). 2 olgumuzda zincir uygulaması 2'şer kez yapıldığı için, bu olguların son durumu kriter olarak ele alındığı zaman, erken dönemde yetersiz sonuç aldığımız olgu yüzdemiz % 15 (6 olgu), başarılı sonuç aldığımız olgu yüzdemiz % 85 (34 olgu) olarak hesaplanmıştır (16. Tablo).

	OLGUSAYISI	OLGU YÜZDESİ
YETERSİZ	8	19.0
BAŞARILI	34	81.0
TOPLAM	42	100.0

15. Tablo: Erken dönem sonuçlarının uygulama sayısına göre değerlendirilmesi

	OLGU SAYISI	OLGU YÜZDESİ
YETERSİZ	6	15.0
BAŞARILI	34	85.0
TOPLAM	40	100.0

16. Tablo: Erken dönem sonuçlarının olgulara göre değerlendirilmesi

Geç dönem sonuçları için ameliyatından sonra en az 3 aylık takibi olan olgular dikkate alınmıştır. Geç dönem sonucunu bildirdiğimiz olgu sayısı 36'dır. Buna göre yetersiz sonuç alınan olgu oranı % 11.1 (4 olgu) , başarılı sonuç alınan olgu oranı ise % 88.9 (32 olgu) olarak saptanmıştır.

	OLGU SAYISI	OLGU YÜZDESİ
YETERSİZ	4	11.1
BAŞARILI	32	88.9
TOPLAM	36	100.0

17. Tablo: Geç dönem sonuçlarının olgulara göre değerlendirilmesi

Tibia enfekte psödoartrozu olan 1 diğer olguya kaynama elde edilemediği ve akıntı sürdüğü için daha sonra Harmon tekniği ile posterior grefonaj yapılmıştır. Bu olgu tamamen iyileşmiş durumdadır. Ancak yöntemin uygulanmasından sonra iyileşme sağlanamadığı için başarısız kabul edilmiştir.

Geç dönem takip ettiğimiz olgulardan başarısız kabul ettiklerimizden 3'ünde halen akıntı devam etmektedir.

1 olgumuz tibia açık kırığı sonrası oluşmuş kronik osteomyelit olgusudur. Bir çok kez küretaj ameliyatları geçiren hastaya G-PMMA zincirleri de uygulanmış, ancak akıntı problemi düzelmemiştir. Ancak hastanın akıntı dışında önemli bir şikayeti yoktur. Sedimentasyonunda orta derecede yükselme tespit edilmiştir. Hemogramı normal sınırlardadır. Zaman zaman istirahat durumuna bağlı olarak ağrı şikayetleri olabilmektedir.

Kalça septik artriti nedeniyle ameliyat edilen 1 olguda da akıntı devam etmektedir. Girdlestone ameliyatı uygulanan bu olguda kısıklık ve instabiliteye bağlı ağrı şikayetleri devam etmektedir. Bu olguda da orta derecede sedimentasyon yüksekliği vardır, hemogramı normal sınırlardadır.

Femur alt uç kronik osteomyeliti tanısı ile ameliyat edilen 1 olguda ameliyattan 6 ay sonra zaman zaman tekrarlayan akıntı ortaya çıkmıştır. Halen çok küçük bir fistülden akıntısı devam etmektedir. Hemogramı ve sedimentasyonu normal sınırlarda olan olgunun radyografisinde, dana önce kürete edilen bölgeye uyan yerde 1x2 cm.'lik fuaye görüntüsü vardır.

Akıntısı devam eden bu 3 olguya tekrar ameliyat tavsiye edilmiştir.

8.3. Olgu örnekleri

1. Olgu

S. Z. (26), K

Prot. no : 92/501
Etyoloji : Brodie absesi
Lokalizasyonu : Sol tibia üst uç
Yapılan ameliyat : Fenestrasyon + küretaj + 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarılı

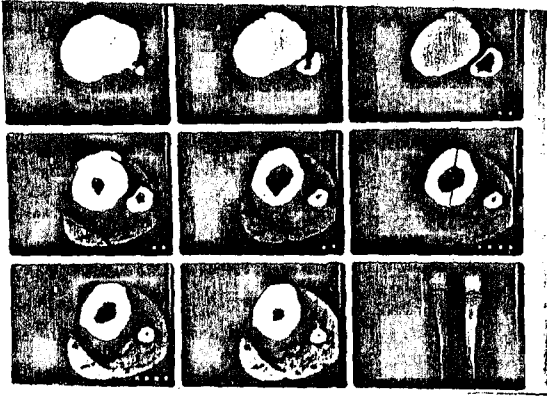
5 yıl önce düşme sonucu belinde ve sol dizinde ağrı ortaya çıkmış. Ağrı zaman zaman artıp azalıyormuş. İlk kez polikliniğimizde görülen hastada çekilen konvansiyonel radyografilerinde (23. Şekil) sol tibia üst uçta dansite artışı, kortekste kalınlaşma tespit edilmiştir. Ayırt edici tanı için bilgisayarlı tomografi (21. ve 22. Şekil) yapılan hastada tomografi raporu osteoid osteoma olarak gelmiştir. Klinik bulgularla kronik osteomyelit tam olarak ekarte edilemediğinden ameliyata G-PMMA zincirleri ile birlikte girilmiştir. Ameliyatta periost ve korteks kalınlaşmış olarak tespit edilmiştir. 1x2 cm.lik penece açıldığında medülladan nekrotik metaryal kürete edilmiştir. Kronik osteomyelit olarak değerlendirilen hastaya 30'luk G-PMMA zinciri (24. Şekil) tatbik edilmiştir. Kısa süreli geçici uygulama yapılan hastanın zincirleri ameliyattan 21 gün sonra estrakte edilmiştir. 4 ay sonraki kontrolünde (25. Şekil) ağrısının geçtiği şikayetinin olmadığı tespit edilmiştir.

2. Olgu

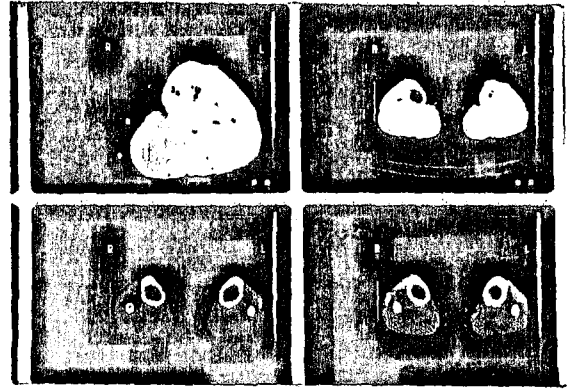
K. Ö. (62), K

Prot. no : 92/403
Etyoloji : Enfekte osteosentez
Lokalizasyonu : Sağ tibia diafiz
Yapılan ameliyat : Fistülektomi + fenestrasyon + küretaj + 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarılı

6 ay önce düşme sonucu sağ tibia kapalı diafiz kırığı için başka bir merkezde plak-vida ile osteosentez ameliyatı (26. Şekil) olan hastanın ameliyat sonrası 15. günde akıntısı ortaya çıkmış. Fistül halinde akıntısı geçmeyen hasta ilk olarak poliklinikte görülmüştür. Ameliyatta plak-vida sistemi ekstrakte edilmiştir. Yeteri kadar kaynama tespit edilen hastaya. Küretaj ve 30'luk G-PMMA zinciri (27.Şekil) tatbik edilmiştir. Kısa süreli geçici uygulama yapılan hastanın zincirleri 21. günde çıkartılmıştır. 5.5 ay sonraki kontrolünde (28. Şekil) akıntının kaybolduğu, ağrı şikayetini geçtiği ve hastanın tam fonksiyonuna kavuştuğu tespit edilmiştir.



21. Şekil



22. Şekil



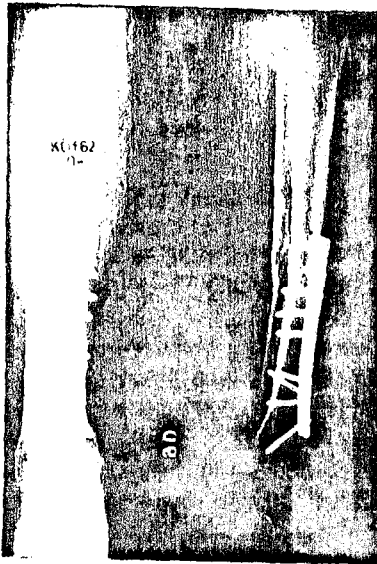
23. Şekil



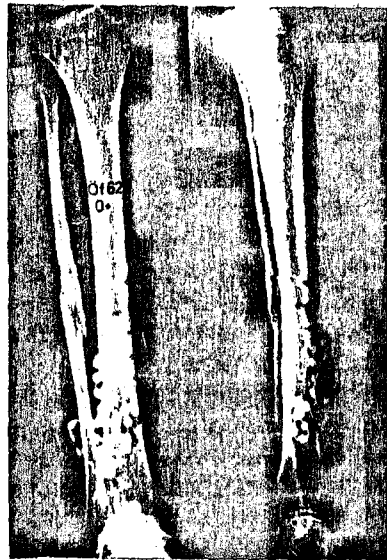
24. Şekil



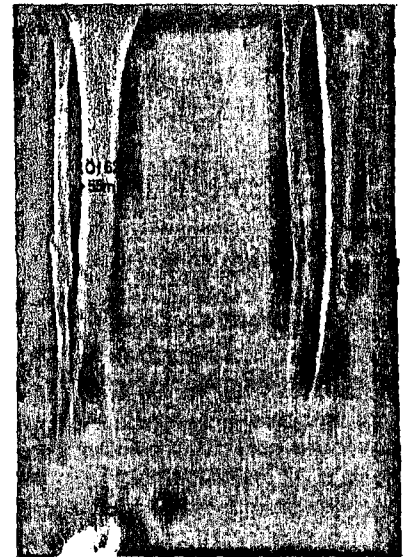
25. Şekil



26. Şekil



27. Şekil



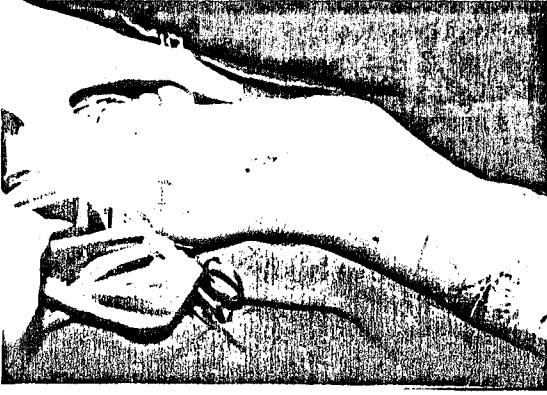
28. Şekil

3. Olgu

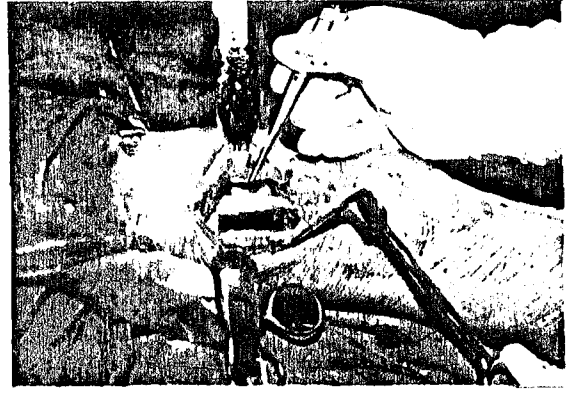
G. K. (13), K

Prot. no : 92/134
Etyoloji : Kronik hematojen osteomyelit
Lokalizasyonu : Sağ femur alt uç
Yapılan ameliyat : Fistülektomi + fenestrasyon + küretaj + sekestrektomi +
30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarılı

3 yıl önce düşme tanımlayan hastanın sağ dizinde daha sonra kızarıklık ve şişlik meydana gelmiş. Bir süre sonra akıntı ortaya çıkmış. Başka merkezlerce de giden hasta değişik ilaçlar kullanmış. Polikliniğimizde kronik hematojen osteomyelit (33. Şekil) tanısı konularak yatırılan hastanın ameliyatında, lateral insizyonla (29. Şekil) girilmiş, fenestrasyon, küretaj ve sekestrektomi (30. Şekil) yapılmış ve 30'luk G-PMMA zinciri yerleştirilmiştir (31., 32. ve 34. Şekil). Kısa süreli geçici uygulama yapılmıştır. 9 ay sonraki kontrolünde (35. Şekil), hastanın hiçbir şikayetini kalmadığı, akıntısının kesildiği saptanmış ve sağ diz eklemini hareket açıklığı tam bulunmuştur.



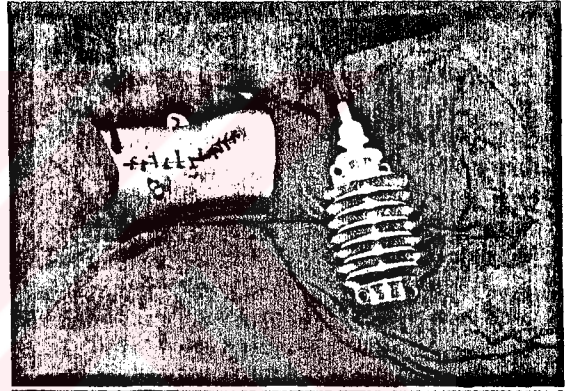
29. Şekil



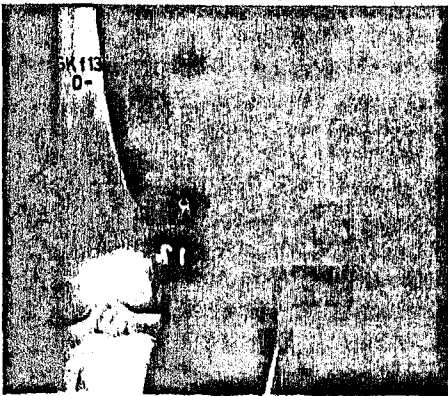
30. Şekil



31. Şekil



32. Şekil



33. Şekil



34. Şekil



35. Şekil

4. Olgu

Ö.G. (14), E

Prot. no : 90/245
Etyoloji : Kronik hematojen osteomyelit
Lokalizasyonu : Sol humerus diafiz
Yapılan ameliyat : Fistülektomi + fenebtrasyon + küretaj + 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarılı

Sol kolunda 2 yıl önce ağrı şikayeti başlamış. Daha sonra akıntı ortaya çıkmış. Çeşitli merkezlerde tedavi görmüş. İyileşme elde edemeyip polikliniğimize baş vurmuş. Kronik hematojen osteomyelit (36. Şekil) tanısı konularak yatırılmış. Ameliyatında fistül çıkartılıp, 4x4 cm. lik pencere açılmış ve küretaj yapılmıştır. Kısa süreli geçici tedavi (37. Şekil) yapılmıştır. Akıntısı süratle azalarak kaybolmuştur. 2 yıl 7 ay sonraki kontrolünde akıntı ve şikayetlerinin tekrarlamadığı, durumunun rahat olduğunu ifade eden hastada radyolojik olarak da (38. Şekil) tam bir iyilik hali saptanmıştır.

5. Olgu

M.S. (37), K

Prot. no : 85/268
Etyoloji : Enfekte osteosentez
Lokalizasyonu : Sağ tibia diafiz
Yapılan ameliyat : Vida ekstraksiyonu + küretaj + 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kalıcı
Sonuç : Başarılı

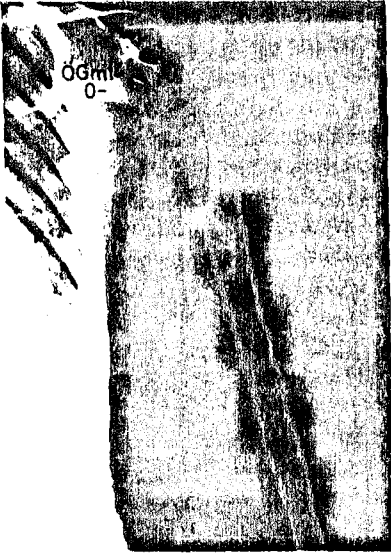
4 ay önce düşme sonucu cruriste kırık oluşmuş. Plak-vida ile osteosentez ameliyatı yapılmış (39. Şekil). Daha sonra ağrı ve akıntı ortaya çıkınca tekrar ameliyat edilen hastanın kırığının henüz kaynamadığı ve plağın stabilizasyona hizmet ettiği görülerek yerinde bırakılmış sadece dibinden pü gelen bir 1 vida ekstrakte edilerek küretaj yapılmıştır. 10'luk serbest boncuk implanta edilmiştir (40. Şekil). İlk G-PMMA zinciri uygulanan hastamız olma özelliğini taşıyan olgunun 7.5 yıl sonraki kontrolünde ağrı, akıntı, şişlik ve kızarıklık gibi herhangi bir şikayetinin olmadığı saptanmıştır (41. Şekil).

6. Olgu

S.T. (25), E

Prot. no : 92/325
Etyoloji : Enfekte psödoartroz (Ateşli silah yaralanması)
Lokalizasyonu : Sol tibia alt uç
Yapılan ameliyat : Küretaj + sekestrektomi + sirküler tipte eksternal
fiksator tatbiki + 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki +
segment kaydırma ameliyatı
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarılı

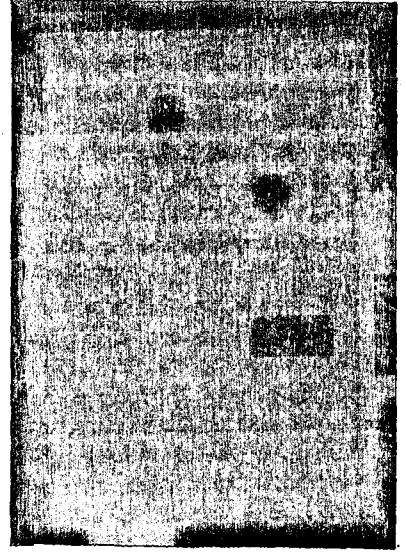
8 ay önce ateşli silah yaralanması sonucu sol crus tipIII açık kırığı (42. Şekil) olan hasta, başka bir merkezde tedavi altına alınmış. Konservatif tedavi görmüş. Akıntısı geçmeyen hasta polikliniğimize baş vurmuş. İlk ameliyatta, küretaj, sekestrektomi, sirküler tipte eksternal fiksator ve 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki (43. Şekil) yapılan hastanın zinciri 21 günde çıkartılmış ve ikinci bir ameliyatla tibia proksimalinden kortikotomi yapılmıştır. Daha sonra segment kaydırma işlemi uygulanmıştır. 6 ay sonraki kontrolünde kortikotomi ve kırık hattında kaynamanın iyi olduğu (44. Şekil) enfeksiyonun kontrol altına alındığı tespit edilmiştir.



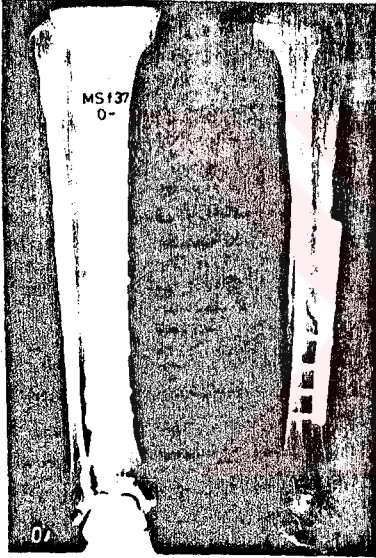
36. Şekil



37. Şekil



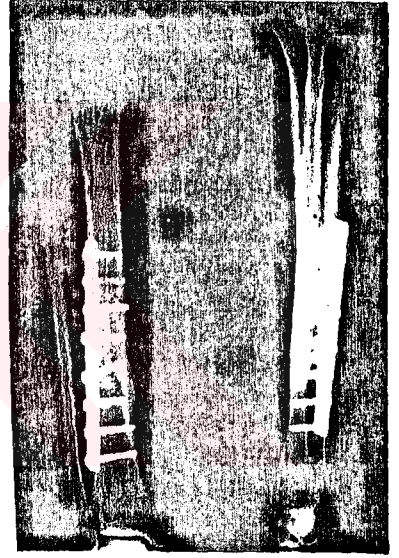
38. Şekil



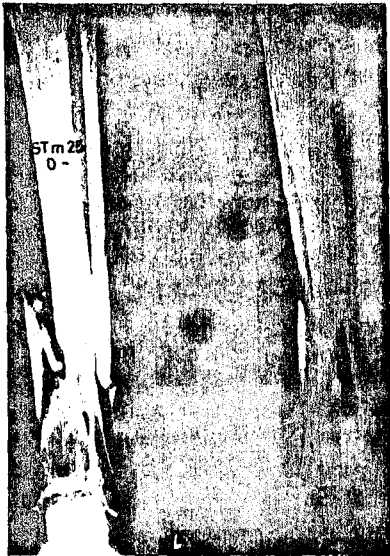
39. Şekil



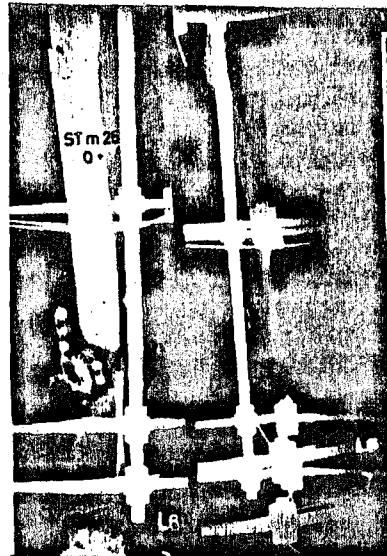
40. Şekil



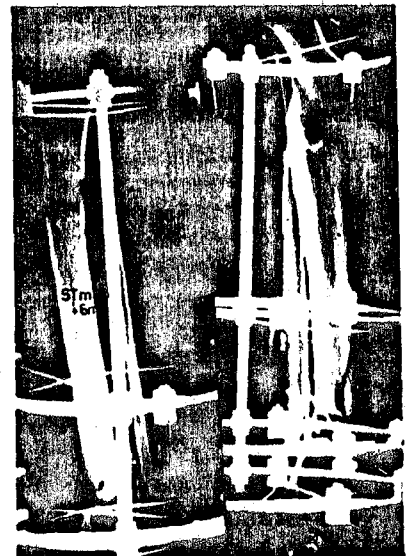
41. Şekil



42. Şekil



43. Şekil



44. Şekil

7. Olgu

H. Y. (20), K

Prot. no : 92/620
Etyoloji : Kronik hematojen osteomyelit
Lokalizasyonu : Sağ radius alt uç
Yapılan ameliyat : Fenestrasyon + küretaj + 10'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarılı

Hastanın şikayetleri 6 yıl önce sağ el bilginde ağrı ile başlamış. Başka merkezlerde aralıklı olarak 3 kez çeşitli ameliyatlara yapılmış. Kliniğimizde fistüllü, akıntılı sağ radius distal uç kronik osteomyelit tanısı ile (45., 46., 47. ve 48. Şekil) fenestrasyon, sekestrektomi ve G-PMMA zinciri uygulaması ameliyatı yapılmıştır (49. Şekil). Kısa süreli geçici uygulama yapılan hastanın zinciri 21. günde çıkartılmıştır. 1 yıl sonraki kontrolünde klinik ve radyolojik olarak (50., 51., 52. ve 53. Şekil) ağrı, akıntı ve şikayetlerinin ortadan kalktığı ve tam bir iyileşmenin elde edildiği tespit edilmiştir.



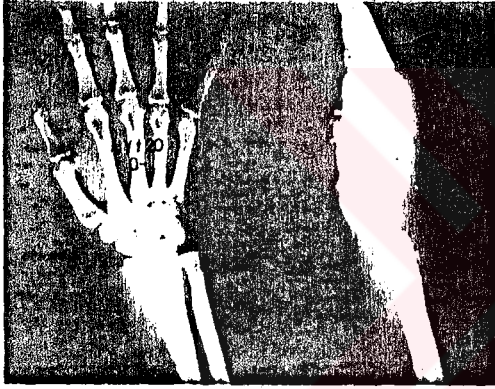
45. Şekil



46. Şekil



47. Şekil



48. Şekil



49. Şekil



50. Şekil



51. Şekil



52. Şekil



53. Şekil

8. Olgu

K.S. (21), E

Prot. no : 86/565
Etyoloji : Enfekte psödoartroz (Ateşli silah yaralanması)
Lokalizasyonu : Sol tibia diafiz
Yapılan ameliyat : Küretaj + sekestrektomi + 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Uzun süreli geçici
Sonuç : Başarılı

Ateşli silahla yaralanma sonucu sol krus tip III açık kırığı (54. Şekil) olan hasta acil polikliniğimizden yatırılmıştır. 3 kez debridman ve küretaj uygulanmasına rağmen enfeksiyon gerilememiştir. 4. ameliyatında küretaj, sekestrektomi ve G-PMMA zinciri uygulaması (55. Şekil) yapılmıştır. Uzun süreli geçici uygulama yapılan hastada, 3 ay sonra ikinci bir operasyonla zincir ekstraksiyonu ve spongiozoplasti ameliyatı yapılmıştır. 5 yıl 10 ay sonraki kontrolünde (56. Şekil) enfeksiyonun işileşip bir daha tekrarlamadığı ve kemik kaynama ile birlikte tam bir fonksiyonel sonuç elde edildiği saptanmıştır.

9. Olgu

K.T. (33), E

Prot. no : 89/415
Etyoloji : Enfekte osteosentez, enfekte psödoartroz
Lokalizasyonu : Sol femur üst uç
Yapılan ameliyat : Plak-vida ekstraksiyonu + küretaj + sekestrektomi +
30'luk 2 adet G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kalıcı
Sonuç : Başarılı

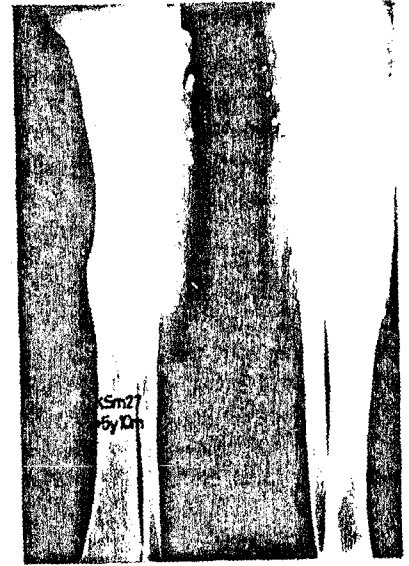
Düşme sonucu sol femur diafiz fraktürü (57. Şekil) olan hastaya başka bir merkezde plak vida ile internal fiksasyon uygulanmış. Kaynama olmayan ve akıntılı enfeksiyon gelişen (58. Şekil) hasta, kliniğimize başvurmuş ve yatırılmıştır. Küretaj, sekestrektomi ve 2 adet G-PMMA zinciri uygulaması (59. Şekil) yapılmıştır. Kalıcı zincir uygulanması yapılan hastanın, 3 yıl 5 ay sonraki kontrolünde kemiğin tamamen kaynadığı (60. Şekil) ve enfeksiyonun iyileştiği tespit edilmiştir.



54. Şekil



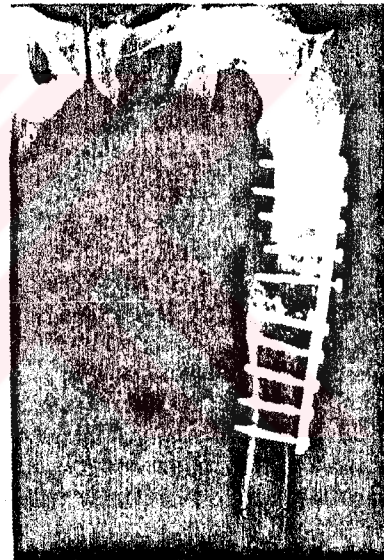
55. Şekil



56. Şekil



57. Şekil



58. Şekil



59. Şekil



60. Şekil

10. Olgu

A. Ö. (19), E

Prot. no : 92/560
Etyoloji : Yanık sonrası kronik osteomyelit
Lokalizasyonu : Sol ayak 1. metatars
Yapılan ameliyat : Küretaj + sekestrektomi + 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarılı

1.5 yaşında iken miyelomeningosel ameliyatı yapılan hastada sekel olarak sol ayakta duyu kusuru meydana gelmiş. 17 yaşında meydana gelen sol ayağında yanık sonrası akıntılı enfeksiyon gelişmiş. Başka merkezde 1 kez küretaj yapılan fakat iyileşmeyen hasta kliniğimize başvurmuş. Sol ayak 1. metatars kronik osteomyeliti (64. Şekil) tanısı ile ameliyat edilen ve küretaj ve sekestrektomiye ilave olarak kısa süreli geçici G-PMMA zinciri uygulanan (61., 62., 63. ve 65. Şekil) hastanın akıntısı 10 gün sonra kesilmiştir. 21. günde zincirleri çıkartılmıştır. 4 ay sonraki kontrolünde akıntının kesildiği ve yeni sekestr oluşmadığı saptanmıştır (66. Şekil).



61. Şekil



62. Şekil



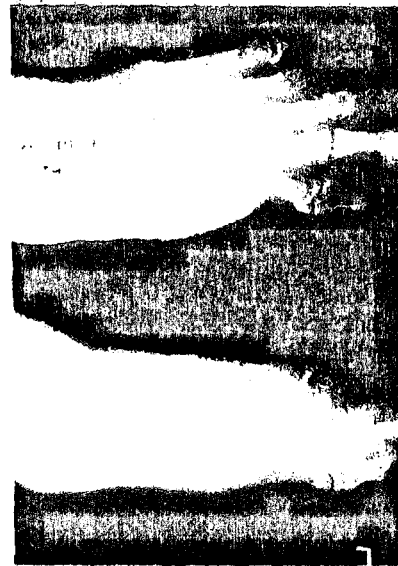
63. Şekil



64. Şekil



65. Şekil



66. Şekil

11. Olgu

K.K. (67), E

Prot. no : 91/21
Etyoloji : Kronik hematojen osteomyelit
Lokalizasyonu : Sol tibia alt uç
Yapılan ameliyat : Fenestrasyon + küretaj + 30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarılı

20 yıl önce sol ayak bileğinde 2 yıl süren akıntılı enfeksiyon meydana gelmiş. Enfeksiyon zaman zaman tekrarlanmış. 2 ay kadar önce krus alt uçta ağrı ve kızarıklık oluşmuş. Polikliniğimizde kronik osteomyelit tanısı konularak yatırılmış (67.Şekil). Ameliyatında fenestrasyon, küretaj ve kısa süreli geçici G-PMMA zinciri uygulaması (66. Şekil) yapılmıştır. 11 ay sonraki kontrolünde ağrının kaybolduğu, klinik ve radyolojik olarak (69. Şekil) iyileşme elde edildiği tespit edilmiştir.

12. Olgu

H.K. (57), E

Prot. no : 89/212
Etyoloji : Enfekte osteosentez
Lokalizasyonu : Sağ femur
Yapılan ameliyat : Küretaj + sekestrektomi + 30'luk 2 adet G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kalıcı
Sonuç : Başarılı

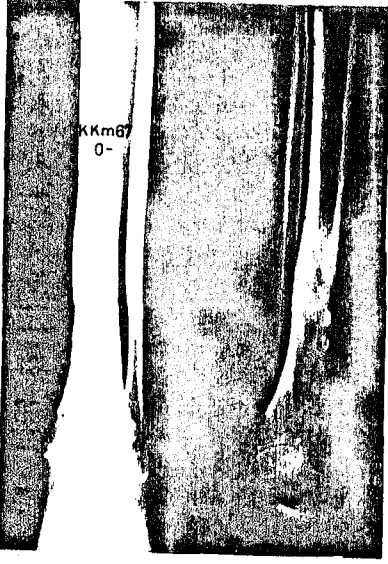
5 yıl önce üzerine tomruk yuvarlanması sonucu sağ femur fraktürü olan hastaya başka bir merkezde Küntscher çivisi ile intramedüller fiksasyon yapılmış (70. Şekil). 2 ay öncesine kadar hiç bir şikayeti olmayan hastada ani olarak kızarıklık ağrı meydana gelmiş ve akıntı ortaya çıkmış. Kliniğimize baş vuran hastada önce Küntscher çivisi ekstraksiyonu ve devamlı irrigasyon-drenaj yöntemi ile tedavi denemiştir. Enfeksiyon kontrol altına alınamayınca ikinci bir ameliyatla küretaj, sekestrektomi ve 2 adet G-PMMA zinciri uygulaması yapılmıştır (71. Şekil). 3 yıl 5 ay sonraki kontrolünde (72. Şekil) hastanın hiç bir şikayetinin olmadığı, akıntının kesildiği ve bir daha tekrarlamadığı saptanmıştır.

13. Olgu

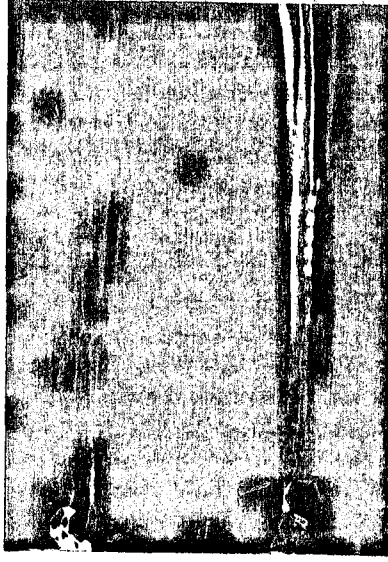
Z.E. (44), E

Prot. no : 88/255
Etyoloji : Enfekte osteosentez
Lokalizasyonu : Sağ tibia
Yapılan ameliyat : Fistülektomi + fenestrasyon + küretaj + sekestrektomi +
30'luk G-PMMA zinciri tatbiki
Uygulama şekli : Kısa süreli geçici
Sonuç : Başarısız

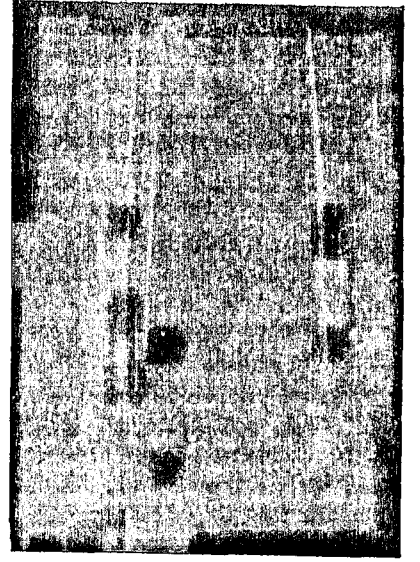
14 yıl önce trafik kazası sonucu tip III krus açık kırığı meydana gelen ve başka bir merkezde plak-vida osteosentezi yapılan hastada akıntı ile birlikte enfeksiyon tablosu (73. Şekil) gelişmiş. Daha önce birçok kez küretaj ameliyatlari geçirmiş. Kliniğimize baş vuran ve kronik osteomyelit tanısı ile yatırılan hastaya sekestrektomi ve küretaj yapılp, G-PMMA zinciri (74. Şekil) tatbik edilmiştir. Kısa süreli geçici uygulama yapılmıştır. Akıntısı azalan hastanın yapılan kontrollerinde tam olarak iyileşmeyip fistülün sebat ettiği ve çok az miktarlarda deşarjın sürdüğü saptanmıştır (75. Şekil).



67. Şekil



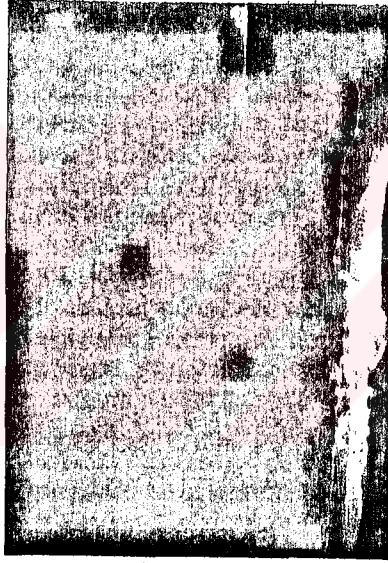
68. Şekil



69. Şekil



70. Şekil



71. Şekil



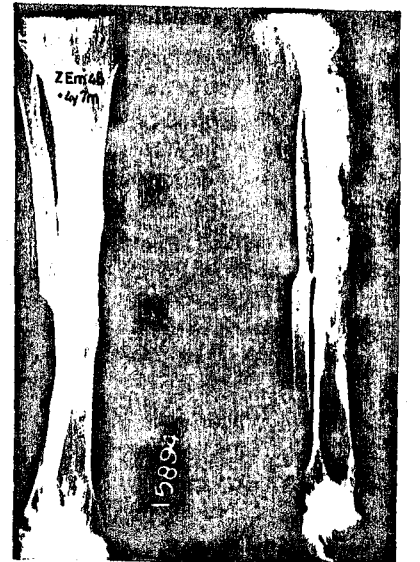
72. Şekil



73. Şekil



74. Şekil



75. Şekil

9. TARTIŞMA

Kronik osteomyelit ülkemizde tedavisi hala problem olan bir hastalıktır. Genellikle genç yaştaki insanları etkiler. Erkeklerde ve hareketli aktif bir hayat sürenlerde daha sık görülür. Bunun en önemli nedeni bu gruptaki insanların travmayla daha sık karşılaşmalarıdır.

Eberle'ye göre osteomyelit, açık kırıkların veya cerrahi tedavisi gereken kırıkların en ciddi komplikasyonlarından biridir. Günümüzdeki kaza istatistiklerine bakıldığında yakın gelecekte de posttravmatik osteomyelit insidansında bir azalma beklenmemektedir (36).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da, tibia kırıklarında en sık rastlanılan komplikasyonlardan birinin enfeksiyon gelişmesi olduğu tespit edilmiştir. Bulut, 64 tibia kırığı olgusunu içeren çalışmasında % 31 oranında enfeksiyon geliştiğini, yüzeysel olan bir kısım enfeksiyonun tedaviyle iyileşmesine karşın % 14 oranında kronik osteomyelite dönüştüğünü bildirmektedir (15).

Ülkemizde kronik osteomyelitin lokalizasyon, yaş, cinsiyet ve tedavi seçeneklerine göre dağılımını bildiren en büyük seri Göksan ve arkadaşlarının 1972'de yayınladıkları 1002 olguluk seridir. Bu seride yaş gruplarına göre kronik osteomyelit en sık % 24.9 oranında 6-10 yaş grubunda, en seyrek % 1.5 oranında 61-73 yaş grubunda ve % 1.0 oranında 1 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. Erkeklerde (% 67.2) kadınlardan (% 32.8) daha sık rastlanmıştır. Alt ekstremitede 837 olgu (% 83.5), üst ekstremitede 129 olgu (% 12.9) tespit edilmiştir. Uygulanan tedavi yöntemlerinin oranları da şu şekildedir. Küretaj (% 50.8), sekestrektomi (% 41.1), amputasyon veya rezeksiyon (% 2.4), trepanasyon (% 1.0) ve sekel tedavisi (% 4.7) (51).

Bizim çalışmamızda da, osteomyelit oranı erkeklerde (% 75) kadınlardan (% 25) daha yüksek tespit edilmiştir. En yoğun (% 37.5) hasta, 11-20 yaş grubunda bulunmaktadır.

Pek çok etken kronik osteomyelite yol açabilmektedir. Bunların başında *S. aureus* gelmektedir. Enfeksiyon tek etkenle oluşabileceği gibi, mikst enfeksiyonlar da söz konusu olabilir.

Augsburg, kronik osteomyelit etkenlerini incelediği 79 olguluk çalışmasında *S. aureus*un dominant mikroorganizma olduğunu tespit etmiştir. Tek etkenle meydana gelen kronik osteomyelit oranı % 66 olup; ikinci etken olarak daha sık Gram-negatif bakterilere rastlanmıştır. Gram-negatif mikroorganizmalar içinde en sık *P. aeruginosa* görülmüştür. Bu çalışmada saptanan etkenlerin % 95'ine karşı gentamisin etkili bulunmuştur (7).

Härle, enfekte olmuş total kalça protezlerini irdelediği serisinde en sık enfeksiyon etkeni olarak % 77 oranında *S. aureus*u saptamıştır. İkinci en sık rastlanan etken *P. aeruginosa* olmuştur. Daha sonraki sıklıklarda *S. epidermidis* ve enterokoklar gelmektedir (73).

Majid, kültürlerde üreme olmamasını ameliyattan önce uygulanan antibiyotiklerin bakteri konsantrasyonunu azaltmasına ve alınan kültürlerin bu bakterileri toplamaya yetecek duyarlılıkta olmamasına bağlamakta; kültürün lezyonun aktif olmayan yerinden alınması durumunda da üreme olmayacağına dikkat çekmektedir. Majid'in serisinde, olguların % 50'sinde *S. aureus* tespit edilmiş ve bunların % 80'i gentamisine duyarlı bulunmuştur. Başarısız kalan olgularda etkenin gentamisine dirençli olmasından daha çok cerrahi uygulamanın yetersizliği sorumlu tutulmuştur (118).

Metisiline ve gentamisine dirençli *S. aureus* suşları, ilk olarak 1976'da Dublin hastanelerinde izole edilmiştir. Bu suşlar kısa sürede yayılmıştır. Dirençli *S. aureus*'un ilk izolasyonundan 1 yıl sonra minör enfeksiyonlarda kolonizasyonu mutad iken; bakteriyemi, derin yara enfeksiyonu ve osteomyelit gibi ağır ve ciddi enfeksiyonlara neden olmasına ender olarak rastlanıyordu. Ancak daha sonraları bakteriyemi ve başka ciddi enfeksiyonu olan pek çok hastada, dirençli *S. aureus* suşlarının daha sık görülmeye başlandığı bildirilmiştir (18).

Dingeldein, Gram-negatif bakterilerin % 30 oranında etken olduklarını tespit etmiştir (34). Bulut, kliniğimizde yaptığı çalışmasında tibia kırıkları sonrası gelişen enfeksiyonlarda Gram-negatif bakterilerin giderek önem kazandıklarını ve olguların içinde % 71 oranında karşılaşıldığını bildirmiştir (15). Bizim çalışmamızda da kronik osteomyelit etkeni olarak Gram-negatif etkenlerle % 26.1 oranında karşılaşılmıştır.

Değirmencioğlu % 78, Kayser ve Eberle % 77, Dingeldein % 61, Grieben % 61, Vecs i % 60, L k % 58, Foldyna % 48.5, H  k % 47, Mackowiak % 44 oranında olmak üzere en sık karşılaşılan etken mikroorganizmanın *S. aureus* olduğunu bildirmişlerdir (32,34,45,54,79,89,111,115,167). Bizim çalışmamızda da, ameliyat

kültürlerinde üreyen etkenlerin % 69.6'sı S. aureus, % 4.3'ü de S. albus olarak saptanmıştır.

Kronik osteomyelitteki önemli sorunlardan biri de etkenin izolasyonudur. Mümkünse etkenin ameliyattan önce -fistüllerden sürüntü alınarak- tanımlanması amaçlanır. Mackowiak ve arkadaşları, 40 kronik osteomyelit olgusunda fistülden alınan örneklerle ameliyatta alınan örneklerin kültürlerini karşılaştırmışlardır. Ameliyatta alınan örneklerde, 35 olguda (% 87.5) tek bir patojen ajan tespit edilmiştir. Fistülden alınan kültürlerden elde edilen patojenlerin sadece % 44'ü ameliyatta elde edilenlerle aynı bulunmuştur. S. aureus osteomyeliti olan olguların yarısından çoğunda fistülden alınan kültürlerde S. aureus tespit edilmemiştir. Fistülden S. aureus dışında bir bakteri izole edildiğinde, kemikteki etkenle aynı etken olması ihtimali oldukça düşüktür. Buna karşın fistülden S. aureus izole edilmişse, S. aureus osteomyeliti olduğuna karar verilebilir. Mackowiak'a göre, S. aureus dışında sık rastlanan patojenlerin fistülden izolasyonuna dayandırılan kronik osteomyelit tanıları, mutlaka ameliyat kültürleri ile teyid edilmelidir (115).

Aktif fistüllerden yapılan kültürlerle bakteriyolojik tanıya varılması bazı sakıncaları da beraberinde getirmektedir. Dingeldein, 121 olgunun 113'ünde fistülden, 118'inde ameliyat sırasında alınan kültürlerde üreme tespit etmiştir. Sadece 60 olguda (% 50), fistül ve ameliyat kültürlerinin sonuçları uyumlu bulunmuştur. Bu olgularda toplam 192 farklı bakteri türü saptanmıştır. Fistüllerden alınan kültürlerde birden fazla sayıda bakteriye rastlanmasının nedeni, muhtemelen S. epidermidis veya Gram-negatif bakterilerle bulaşmadır. Bundan dolayı kesin bakteriyolojik tanı için patojenlerin doğrudan kemikteki lezyonlardan üretilmesi gereklidir (34).

Burri, kronik osteomyelitin, süpürasyonun ve fistülün meydana gelmesi, radyolojik değişikliklerin ortaya çıkması ve eritrosit sedimentasyon hızındaki artış ile tanınabileceğini savunmaktadır (17).

Antibiyotik çağı olarak adlandırılan dönemde, antibiyotiklerin aşırı kullanımı osteomyelit tedavisinde gerekli cerrahi girişimlerin ihmal edilmesine yol açmıştır. Kemik destrüksiyonu ve sekestrizasyonun yerleşmesinden önceki erken dönemde hematogen osteomyeliti kontrol etmede tek başına antibiyotik tedavisi yeterli olabilir. Bunun dışında kalan tüm subakut ve kronik kemik ve eklem enfeksiyonlarında, sistemik veya lokal antibiyotik tedavisi sadece cerrahi tedaviye yardımcı olup cerrahi tedavinin yerini tutamaz (89,93).

Osteomyelitin tedavisi için aşı uygulanması konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Çulhaoğlu'nun çalışmasında, hastaların akıntılarından etken mikroorganizma üretilmiş ve uygun besiyerlerinde çoğaltılarak aşı elde edilmiştir. Bu aşı uygulanan diğer tedavi yöntemlerine ek olarak hastalara tatbik edilmiştir. Aşı sonrası gama globulinlerde artış meydana geldiği saptanarak aşının diğer tedavi yöntemlerine yardımcı olarak uygulanabileceği bildirilmiştir (27).

Osteomyelit tedavisinde başarılı olabilmek için cerrahi ilkelere eksiksiz uyularak hastalık odağının radikal olarak temizlenmesi, sekestrlerin ve yabancı cisimlerin çıkartılması, oluşan kavitenin otolog spongios kemik greftleriyle doldurulması ve yumuşak dokunun rekonstrüksiyonu gereklidir. Hiçbir ortopedist enfeksiyonun bir daha kesinlikle tekrarlamayacağını ileri sürmemelidir (36).

Sıklıkla kullanılan devamlı irrigasyon-drenaj sistemlerinde drenler yoluyla asandan enfeksiyonlar meydana gelerek mikst enfeksiyonlara yol açabilir. Sistemik antibiyotikler ise enfeksiyon bölgesinde patojen bakterileri yok etmeye yetecek kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşamazlar. Bu nedenlerden dolayı G-PMMA zincirleri ile tedavi, osteomyelitin geleneksel tedavisine alternatif bir yöntem olarak gündeme gelmiştir (54).

Burri, posttravmatik osteomyelit olgularında lezyonun aktivitesine göre tedaviyi değişik biçimlerde planlamaktadır. Aşırı pürülan akıntısı olan olgularda tedavi olarak,

1. Debridman yapılmasını,
 2. Stabilitenin kurulmasını,
 3. Devamlı irrigasyon-drenaj sisteminin kurulmasını veya kollajen-gentamisin bileşiklerinin kullanılmasını
 4. Kemikteki defektlerin otolog greftlerle doldurulmasını
 5. Yumuşak dokudaki hasarların ise lokal pediküllü veya serbet kas flepleri ile onarılmasını tavsiye etmektedir
- (17).

Aynı araştırmacı posttravmatik osteomyelit olgularında süpürasyon fazla değilse tedavi yöntemi olarak,

1. Debridman,
2. Stabilitenin kurulması,
3. Lokal antienfeksiyöz tedavi,
4. Gerekliyse kemik transplantasyonu uygulamaktadır.

Araştırmacı, enfeksiyon bulunan bir ekstremitede kendiliğinden ortaya çıkan ve düzeltilemeyen dolaşım problemi ile karşılaşıldığında, ayrıca olaya nörolojik defisitler eklendiğinde amputasyon yapılmasını önermektedir (17).

Kronik osteomyelitin tedavisinde sistemik antibiyotik uygulamasını tavsiye eden araştırmacılar vardır. Mader, kronik osteomyeliti olan 14 olguya günde iki kez 750 mg. siprofloksasin verilirken, yine kronik osteomyelitli 12 olguya nafsillin, klindamisin veya gentamisin parenteral yoldan uygulanmıştır. Ortalama 38 gün antibiyotik tedavisi uygulanmış ve ortalama 30 aylık takiplerde oral siprofloksasinin en az parenteral antibiyotikler kadar etkili ve emniyetli olduğu sonucuna varılmıştır (117).

Kronik osteomyelitte en sık rastlanan etkenin *S. aureus* olduğu düşünülürse hangi antibiyotığın kullanılabileceği konusunda Tosun ve arkadaşlarının çalışması yardımcı olacaktır. Tosun ve arkadaşları ürettikleri 150 stafilokok suşunu tiplemişler ve antibiotik direncini araştırmışlardır. Siprofloksasin % 90, ampisilin-sulbaktam % 86.5 ve trimetoprim-sulfametaksazol % 81.9 oranında olmak üzere en etkili antibiyotikler olarak tespit edilmişlerdir (159).

Dirençli mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonlarda vankomisin oldukça etkilidir, ancak pahalı olması ve toksik etkilerinin varlığı kullanım alanını daraltmaktadır. Kinolon bileşiklerine karşı da giderek direnç gelişmeye başladığı in vivo ve in vitro çalışmalarda saptanmıştır. Trimetoprim-sulfametoksazolün ise in vitro çalışmalarda metisilin, gentamisin ve kinolon türevlerine dirençli mikroorganizmalara karşı oldukça etkin olduğu tespit edilmiştir. Yeldandi ve arkadaşları, metisilin ve gentamisine dirençli *S. aureus* ile meydana gelen enfeksiyonlarda ve osteomyelitte trimetoprim-sulfametaksazolü önermektedirler. Bu drogun farmakokinetik çalışmalarda hızlı olarak bakterisit etki gösterdiği saptanmıştır. Trimetoprim-sulfametaksazol ucuz ve dirençli mikroorganizmalara karşı etkili alternatif bir drog olarak önerilmektedir (185).

Laky ve arkadaşları, kronik posttravmatik osteomyelit tedavisinde antibiyotiklerin İ.V. veya intra arteriyel (İ.A.) verilmesinin etkinliği konusunda hayvan deneyleri yapmışlar ve sonuçları klinik çalışmalarla desteklemişlerdir. Tavşanların tibiasında deneysel olarak osteomyelit oluşturup gentamisin ve sefalotini her iki yoldan uygulayarak enfeksiyon odağında antibiyotik konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. İ.V. uygulamada, sefalotinle sadece çok kısa bir dönem için terapötik düzeyde antibiyotik konsantrasyonu ölçülürken, gentamisine terapötik düzeyde bir konsantrasyon elde edilmemiştir. İ.A. uygulamada ise, her iki antibiyotikle de enfeksiyon odağında 3 saat süreyle etkili ve terapötik düzeyde antibiyotik konsantrasyonları temin edilmiştir.

Araştırmacılar, klinik çalışmalarda 38 osteomyelit olgusunda 43 İ.A. tedavi uyguladıklarını ve bunların 39'unda başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (104).

Kronik osteomyelit tedavisinde sistemik antibiyotik tedavisi ve G-PMMA zincirleri uygulaması arasında bazı farklılıklar vardır.

1. Sistemik antibiyotik tedavisi hasta açısından zahmetli bir yöntemdir. G-PMMA zincirleri uygulamasında ise hastaya bir hayli rahatlık sağlanarak uzun süreli yüksek konsantrasyonlarda gentamisin salgılanımı elde edilir.
2. Sistemik antibiyotik tedavisinde yeterli kemik ve doku konsantrasyonları için yüksek kan düzeylerine ulaşmak gerekirken; G-PMMA zincirleri uygulamasında ihmal edilebilir kan düzeyleri ile yüksek lokal konsantrasyon sağlanır.
3. Sistemik antibiyotik tedavisinde hematoma ve granülasyon dokusunun meydana gelişi, antibiyotiklerin yaranın içine doğru olan difüzyonunu engeller. Buna karşın G-PMMA zincirleri uygulamasında hematoma ve granülasyon dokusu - antibiyotiklerin difüzyonla yara dışına çıkışına engel olarak- yüksek terapötik düzeyde lokal antibiyotik konsantrasyonları sağlar.
4. Sistemik yoldan antibiyotik uygulamasında toksik yan etki riskleri yüksekken, lokal uygulamada herhangi bir toksik yan etki yoktur (54).

Saighi-Bouaouina ve arkadaşları, 122 kronik hematogen tibia osteomyelitini kemikte drille delikler açarak, sekestrektomi uygulayarak veya oluklaştırma yöntemiyle tedavi etmişler; 2 olguda kemikte rezeksiyon yapmışlardır. Cerrahi tedaviye ek olarak 10 ila 60 gün süreyle sistemik antibiyotik tedavisi uygulamışlardır. 97'si 1 yıldan fazla olmak üzere olgular 4 ila 288 ay süreyle takip edilmiştir. İlk cerrahi girişimi takiben 102 olgu (% 85) iyileşmiş, 20 olgu (% 15) nüks etmiştir. Son kontrollerde 110 olgunun (% 91.6) iyileştiği tespit edilmiştir (139).

Lök ve arkadaşları, oluklaştırma yöntemini kullanarak tedavi ettikleri 7 olguda -1 ila 4 yıllık takip sonunda- nüks görmediklerini bildirmişlerdir (111).

Kronik osteomyelit tedavisinde Papineau/Roy-Camille metodu da kullanılmıştır (3,24,25,26,33,64,140,161,178). Arıtamur ve arkadaşları, enfeksiyonun uzaklaştırılması, cildin kapatılması ve kemik kaynamanın elde edilebilmesi için bu yöntemi önermişlerdir

(3). Demirel ise uzun süren klasik yöntem yerine küretaj ve sekestrektomi ile birlikte - aynı seansta- spongiozoplasti yapmayı yeğlemiştir (33).

Medüllerin oyucularla kazınması ile uzun kemiklerin kronik osteomyelitlerinin tedavisi ilk olarak Lidgren ve Törholm tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar medüllerin oyulmasına ek olarak diğer konvansiyonel yöntemleri de eş zamanlı olarak uygulamışlardır. 18 olgunun 9'una kapalı intramedüller irrigasyon sistemi kurulmuş. 3'üne Küntscher ve 1'ine Zickel çivisi uygulanan 4 psödoartroz olgusuna sadece vakum drenajı yapılmış ve 5 olguya G-PMMA zincirleri tatbik edilmiştir. Tüm olgular ameliyat öncesi 6 hafta süreyle antibiyotiksiz bırakılmış ve ameliyat sırasında kültür alındıktan sonra yaklaşık 10 ay süre ile oral antibiyotik -15 olgu kloksasilin ve 3 olgu sefalotin- kullanmışlardır. Ortalama 28 aylık takiplerde 2 olguda nüks görülmüştür (108).

Sklerotik kemikte medüllerin oyulması kolay bir işlem değildir. Ancak Lidgren, sadece 1 olguda -ameliyattan 3 hafta sonra- meydana gelen kırık dışında komplikasyon bildirmemiştir. Bu yöntem şiddetli ağrısı olan hastalarda dramatik bir rahatlama sağlamaktadır (108).

Ochsner ve arkadaşları, medüllerin oyulması yöntemini 25 olguya uygulamışlardır. Bu olgular intramedüller çivileme sonrası kanal enfeksiyonu, çivi yolu enfeksiyonu, plak enfeksiyonu, enfekte total kalça protezi veya primer kronik hematojen osteomyeliti olan olgulardır. Olguların tümüne medüllerin oyulmasından sonra G-PMMA zincirleri tatbik edilmiş ve antibiyogram sonuçlarına göre ameliyattan sonra 6 hafta süreyle İ.V. antibiyotik verilmiştir. Ortalama 26 aylık takip süresi sonunda 21 olgu tamamen iyileşmiş, başarı oranı % 80.8 olmuştur (127).

Zwipp ve arkadaşları 10 olguya benzer yöntemi uygulamışlardır. Kemik stabilitesi bozulmamış femur ve tibia kronik osteomyelitli olgular ortalama 10.5 yıllık hastalıkları süresince birçok kez çeşitli ameliyatlara geçirmişlerdir. Tüm olgulara ameliyattan sonra 8 gün süreyle sistemik antibiyotik verilmiştir. 6 olguya intramedüller G-PMMA zinciri tatbik edilmiştir. Çok şiddetli istirahat ağrıları olan 8 olgu, ameliyattan hemen sonra dramatik olarak rahatlamışlardır. Kronik fistülleri bulunan 3 olgudan sadece 1'inde alevlenme olmuştur. Bu olguda medüllerin yetersiz oyulmasına bağlanan alevlenme ikinci bir girişimle tedavi edilmiştir. 12 ila 32 aylık takipler sonunda olguların hiçbirinde ağrı ve enfeksiyon nüksüne rastlanmamıştır (187).

Gustilo da, uzun kemiklerin diafiz kronik osteomyelitlerinin medüllerin oyulması yöntemi ile tedavi edilebileceği kanısındadır. Oyma işlemi ile avasküler kemik bölümü ve sekestrize dokular çıkartılmakta ve endosteal dolaşım yeniden düzenlenmektedir.

Gustilo, 2 ila 3 gün sonra genel anestezi altında işlemin tekrar edilmesini ve birikmiş, yeniden oluşmuş sekestrize dokuların debridmanını gerekli görmektedir. 18 ila 24 aylık takipler sonunda akıntının kesildiğini ve % 80 oranında cesaret verici başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmektedir (64).

Kronik kemik-eklem enfeksiyonlarının tedavisinde devamlı irrigasyon-drenaj yöntemi antibiyotik zincirleri bulunmazdan önce oldukça sık kullanılmaktaydı. Günümüzde de uygun endikasyonlarda uygulama devam etmektedir. Devamlı irrigasyon-drenaj sistemlerinin çevrenin kirlenmesi, hastanın yoğun hemşirelik bakımına ihtiyaç göstermesi, drenlerin tıkanabilme ihtimali nedeniyle tekrarlayan girişimlere gerek duyulabilmesi, hastanın uzun süre yatağa bağlı kalması gibi bazı dezavantajları söz konusudur (54,62,63,64,67,87,173,174,184,188).

Yanat, 45 olguda bu yöntemi uygulamış ve takip edebildiği olguların 12'sinde iyileşme, 16'sında nüks saptamıştır. Aynı araştırmacı, tedavi süresinin tartışmalı olduğu bu yöntemde, arka arkaya alınan kültürlerden 3 tanesinin steril gelmesi halinde tedaviye son verilebileceğini bildirmektedir (184).

Kabukçuoğlu ve arkadaşları, devamlı irrigasyon-drenaj yöntemini 13 nonspesifik septik artrit, 21 akut osteomyelit ve 10 kronik osteomyelit olmak üzere toplam 44 olguda uygulamışlardır. Kültürlerde üreme olmayan olgularda, uygulama 1 ila 3 haftada sonlandırılmıştır. Nonspesifik septik artritlerde ve akut osteomyelitlerde % 85 başarılı sonuç alınırken; kronik osteomyelit olgularının 4'ünde üreme devam ettiğinden başka bir yöntemle geçilmiş ve başarı oranı % 60 olarak bildirilmiştir (87).

Birçok endikasyonu bulunan G-PMMA zincirleri uygulaması devamlı irrigasyon-drenaj yöntemine ve sistemik antibiyotik tedavisine alternatif bir yöntemdir (34,85). Bu yöntemde tıbbi tedavi, cerrahi girişim ile desteklenmektedir. Bu lokal tedavinin asıl amacı, enfeksiyon bölgesinde çoğu patojenin MİK değerlerini aşan gentamisin konsantrasyonları elde etmektir (34,54).

Devamlı irrigasyon-drenaj yöntemi ile karşılaştırıldığında G-PMMA zincirleri uygulamasının şu avantajları vardır:

1. Postoperatif dönemde hastada belirgin rahatlık
2. Enflamatuvar semptomlarda hızlı bir azalma ile birlikte ağrının süratle hafiflemesi
3. Uzun süreli yatak istirahati gerekmemesi ve hastanın erken mobilizasyonu
4. Hemşirelik hizmetlerinde belirgin kolaylık

5. Devamlı irrigasyon-drenaj yönteminde gerek duyulan yoğun takibe ihtiyaç olmaması
6. Sistemik antibiyotik tedavisine sadece -yumuşak dokunun infiltratif septik olayları gibi- özel durumlarda gerek duyulması
7. Zincirlerin implantasyonunu takiben, kemik grefonajı gibi ameliyatların çok az bir riskle gerçekleştirilebilmesi
8. Ameliyat yarasının primer kapatılması ile, septik bir hastadan bulaşma ihtimalinin ortadan kalkması ve hastane hijyeninin yükselmesi
9. Dışarıdan bulaşma ile -özellikle Gram-negatiflerin etken olduğu- sekonder enfeksiyonların görülmemesi
10. Hastanede kalma süresinin kısılması
11. Tedavi maliyetlerinin oldukça azalması
12. Nüks oranının düşmesi
13. Lokal olarak yüksek bakterisit antibiyotik konsantrasyonu elde edilmesi
14. Boncuklar arasındaki boşlukların konnektif doku ile dolarak küçülmesi sonucu sekresyonun azalması
15. Geçici uygulamalarda, G-PMMA zincirlerinin çevre dokuya zarar vermeden kolayca çıkartılabilmesi
16. Kemikte biyomekanik bozukluğa ve yorgunluk kırıklarına neden olmaması (13,21,54,61,62,63,64,67,71,84,85,86, 87,93,97,121,166,167,173,174,179,181,184,186,188).

Özellikle alt ekstremitede, erken ve uygun yumuşak doku rekonstrüksiyonu çok önemlidir. Yeni oluşmuş veya onarımı gecikmiş yumuşak doku kayıplarının bir an önce yumuşak doku flepleri ile örtümü enfeksiyonu önleyecektir. Aynı zamanda flep çevrilmesi, osteomyelit tedavisinde iyileşme için gerekli olan kanlanmanın artışı sağlar (41,100,163). Bu yöntemin uygulanabilmesi için, debridman sonrası ölü boşluğun varlığı, lezyon bölgesinin lokal kas flebi uygulamasına uygunluğu ve kemik yapının mekanik bütünlüğü önem kazanmaktadır. Uygun endikasyonlarda yapılan lokal kas flebi uygulaması, ölü boşlukların kapanması, cilt örtümünün sağlanması ve artan dolaşımdan dolayı sistemik antibiyotiklerin kemiğe daha rahat ulaşması gibi avantajlar sağlayabilmektedir (100).

Scharnagl, defektli enfekte olgularda kemikte kanayan taze ve canlı dokuya ulaşmaya kadar küretajı izleyerek G-PMMA zincirleri yerleştirilmesiyle birlikte flep çevrilmesini önermektedir. İkinci aşamada, gerekliyse zincirler çıkartılıp spongizoplasti yapılmaktadır (141).

Köstem ve arkadaşları, bu yöntemle 7 kronik osteomyelit olgusunun 6'sında -6 ay ila 2.5 yıllık takipler sonunda- başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (100).

Ünsaldı ve arkadaşları, 13 tibia kronik osteomyeliti olgusuyla 5 tibia-fibula açık enfekte kırığı olgusunda sekestrektomi, oluklaştırma ve lokal kas flebi uygulamışlar; 18 olgunun 17'sinde ağrı ve akıntı şikayetlerinin kaybolduğunu saptamışlardır. Ancak takip süreleri kısıtlı olduğundan başarı oranı verilmemiştir. Çalışmada sekestrektomi, oluklaştırma ve lokal kas flebi uygulamasının erken dönem sonuçlarına göre başarılı bir yöntem olduğu; tibianın açıkta olduğu durumlarda flep uygulamasının kemik kaynamasını hızlandığı ve kronik kemik enfeksiyonlarını tamamen tedavi etmek mümkün olmasa bile nüks oranlarının belirgin olarak düştüğü öne sürülmüştür (163).

Vecséi'ye göre, hangi nedenden olursa olsun kronik osteomyelit tedaviye dirençli ve hala doktorlara meydan okumaya devam eden bir hastalıktır. Modern tedavi anlayışı, nekrotik ve enfekte tüm kemik ve yumuşak doku kısımlarının radikal eksizyonu şeklindedir. Ancak yalnız cerrahi yöntemlerle de bakterileri tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir. Kronik osteomyelit kemigin kronik iskemisi ile birlikte olduğundan -toksik etki yapabilecek düzeylere çıkılsa bile- sistemik antibiyotik tedavisinin bir yararı olmayacaktır (167).

Gentamisin -özellikle başlangıçta- kemik çimentosundan bakterisit konsantrasyonlarda lokal olarak salgılanır (172). Gentamisin, PMMA sertleşirken meydana gelen yüksek ısıdan etkilenmeden aktivitesini devam ettirebilen nadir antibiyotiklerdendir. Bundan yola çıkılarak, nekrektomi ile birlikte G-PMMA zincirleri uygulaması devamlı irrigasyon-drenaj yöntemine alternatif olarak geliştirilmiştir. Bu yöntemle kanda gentamisin düzeyleri belirgin olarak yükselmez ve sistemik yan etkiler de görülmez. Zincirler kolayca çıkartılabildiğinden kemik biyomekanigine zarar vermezler. Ayrıca bu uygulamada yatağa bağlı kalma süresi belirgin olarak kısalmıştır (167).

Rittmann ve arkadaşları, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında sistemik ve lokal antibiyotik kullanımını araştırmışlardır. Açık ve kapalı kırıkların her ikisinin de ameliyattan hemen önce başlanan ve en az 24 saat süre ile devam edilen profilaktik antibiyotik tedavisinden faydalandığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bunun için izoksazolil-penisilini tercih ettiklerini, çünkü erken enfeksiyonun en sık etkenleri olan

S. aureus ve S. epidermidisin bu droga karşı duyarlı olduklarını bildirmişlerdir. Lokal antibiyotik tedavisi için devamlı irrigasyon-drenaj sistemini önermezken, G-PMMA zincirleri uygulanmasını tavsiye etmektedirler (135).

Grieben, G-PMMA zincirleri uygulamasının klasik yöntemlere göre bazı avantajları olduğunu öne sürmüştür. Araştırmacıya göre, 2 hafta içinde yaranın ve enflamasyonun durumuna göre cevap alınıp alınmadığı belli olacağından, eğer nüks düşünülüyorsa hasta fazla vakit kaybetmeden tekrar ameliyata alınabilecektir. Oysa klasik yöntemlerde nüks görüldüğüne ve tekrar ameliyata karar verebilmek için bir kaç aylık sürenin geçmesi gerekir. Grieben, hastalığın daha kısa sürelerde tedavi edilebilme ihtimalinin diğer yöntemlere göre yüksek olmasının, kronik osteomyelit gibi süregen bir hastalıkta son derece önemli olan hastanın moral ve cesaretini de yükselteceğini öne sürmektedir (54).

Alçıya antibiyotik eklenerek kemik enfeksiyonlarının tedavi edilmesi üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Alçı haftalar veya aylar içinde rezorbe olur ve iyi tolere edilir. Rezorbsiyondan sonra yerinde kemik dokusu gelişerek eski yapı oluşur. Rijit duvarları olan kaviterlerin doldurulması ile hematoma oluşabilecek çok küçük boşluk kalması avantajları arasında yer alır (28,29,30,114,165).

Mackey ve arkadaşları, alçıya fusidin ve gentamisin ekleyerek uzun süreli lokal salınım ve yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonları elde etmişlerdir. İn vitro çalışmalar dikkate alındığında, kemik enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik ile yüklenmiş alçı uygulaması, cerrahi debridmana yardımcı olan ve uygulaması basit bir yöntemdir. Alçı-antibiyotik bileşiklerinin antibiyotikli akrilik çimentolara üstünlüğü, rezorbe olabildiklerinden çıkartılmaları için ikinci bir ameliyat gerekmemesidir (114).

Varlet ve Dauchy, antibiyotik yüklenmiş alçı granülleri ile 15 olgunun 13'ünde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Gentamisin, fusidin, sefazolin ve daha sonraları netilmisin, amikasin, rifamisin ve rifampisin kullanılmıştır. Granüller -fusidin ve sefazolin haricindeki antibiyotikler kullanıldığında- gamma ışınları ile sterilize edilmişlerdir. Bir kaç yüz granül aynı anda kullanılabilir. İdrardaki konsantrasyonlar ölçülerek drogların eliminasyonu da araştırılmıştır. Antibiyotiklerin alçıya eklenmesi ile dokularda etkili düzeylerde antibiyotik konsantrasyonlarının elde edilebileceği sonucuna varılmıştır (165).

Dahners ve Fundenburg, alçıya gentamisin ekleyerek, tavşanların uzun kemiklerinde deneysel olarak oluşturdukları stafilokok osteomyelitindeki tedavi etkinliğini araştırmışlardır. Hayvanlar öldürüldükten sonra patolojik ve mikrobiyolojik olarak

enfeksiyonun meydana gelip gelmediği incelendiğinde, 10 hayvanın sadece 2'sinde enfeksiyon geliştiği saptanmıştır. Araştırmacıların vardığı sonuç, antibiyotik yüklenmiş alçının -ileri araştırmalara ihtiyaç olmakla birlikte- ölü boşlukların ortadan kaldırılmasında -içerdiği antibiyotik doku sıvıları tarafından absorbe edildiğinden- yararlı olabileceği şeklindedir (30).

Dacquet ve arkadaşları, alçı boncuklarına düşük bakteriyel direnç özellikleri olan -aerobik ve anaerobik Gram-pozitif bakterilere etkili- vankomisin grubundan yeni bir anti-stafilokoksik ajan olan teicoplanini ekleyerek salgılanım özelliklerini in vitro olarak incelemişlerdir. İlk 3 günde masif ve hızlı bir salınımı izleyerek, daha yavaş olarak 30 gün boyunca salındığı tespit edilmiştir. Salınan miktar, 21 gün boyunca S. aureusun MİK'unun üstünde olmuştur. Alçı, PMMA'nın aksine rezorbe olabilir ve ölü boşlukları doldurma özelliğine sahiptir. Bu nedenle alçı boncuklarının kronik osteomyelitler ve enfekte protezlerin çıkartılmasından sonra meydana gelen büyük kavitelerin tedavisinde önemli bir alternatif yöntem olduğu öne sürülmüştür. Ancak bu yöntemle ilgili olarak -enfekte kemiğin lokal şartlarının oluşturulduğu- hayvan deneyleri uygulama aşamasında olduğundan, in vivo sonuçları henüz bildirilmemiştir (28,29).

Gerhart ve arkadaşları, gentamisin ve vankomisini PPF-MMA ve PMMA ile karıştırarak sıçanların cilt altına uygulamışlar ve 14 gün süreyle kandaki ve yara sıvılarındaki antibiyotik konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Araştırmacılar, PPF-MMA ile PMMA'dan daha yüksek lokal antibiyotik düzeyleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. Vankomisin için PPF-MMA ile elde edilen düzey, PMMA ile elde edilenden 20 kez daha yüksek bulunmuştur. Her iki sement ile de serum antibiyotik düzeyleri parenteral tedavi ile ulaşılan düzeyden daha düşük -emniyet sınırı dahilinde- bulunmuştur. Biyomekanik deneylerde, PPF-MMA'nın % 3'ünün antibiyotik ile yüklenmesi halinde herhangi bir yan etkiye yol açabilecek defekt yaratmadığı saptanmıştır. Bu şekilde PPF-MMA ile PMMA'da olduğu gibi, yüksek lokal antibiyotik düzeyleri elde edilirken, serum antibiyotik düzeyleri daima daha düşük kalmaktadır. Vücutta eriyebilir olduğundan çıkartılma işlemine gereksinim duyulmaması da PPF-MMA'nın önemli bir avantajı olarak bildirilmiştir (46).

Biyomateriyal kökenli kronik osteomyelitlerin tedavisi amacıyla geliştirilen antibiyotik-kalsiyum hidroksiapatit seramik bileşikleri ile -özellikle implantın çıkartılmasına gerek kalmadan- enfeksiyon iyileştirilmeye çalışılmaktadır. Kalsiyum hidroksiapatit seramik bileşiği, insan vücudunda en az yabancı doku reaksiyonu yapan materyallerdendir. Korkusuz ve arkadaşları, bunun içine gentamisin, sefaperazon ve flomoksef yerleştirerek in vitro olarak antibiyotiklerin salgılanmasını incelemişlerdir. Bu çalışmada en az 90 gün süreyle S. aureusun MİK'nun üzerinde antibiyotik düzeyinin

sağlandığı, antibiyotiklerin kimyasal olarak stabilitelerini devam ettirdikleri ve antibakteriyel aktivite gösterdikleri gözlenmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan hayvan deneylerinde de, kemikteki antibiyotik konsantrasyonlarının parenteral tedaviye oranla 25 kez fazla olduğu, buna karşın böbrek, plazma ve karaciğer konsantrasyonlarının çok düşük olduğu saptanmıştır. Sıçanlarda oluşturulan biyomateryal kökenli osteomyelit bu yöntemle tedavi edilerek sonuçlar parenteral tedavi ve G-PMMA zincirleri uygulaması ile karşılaştırılmıştır. İlk hafta sonunda seramik bileşikler ile tedavi edilen deneklerde enfeksiyon iyileşmişken, diğerlerinde iyileşme tespit edilmemiştir. Yöntem, enfeksiyonun kronik döneme girdiği deneklerde de başarılı sonuç vermiştir. Biyolojik olarak dokularla geçimli olan bileşiklerin çıkartılması gerekmemektedir. Aksine kemik hücreleri kalsiyum hidroksi apatitin içinde ilerleyerek kemik iyileşmesi hızlanmakta ve mekanik stabilite artmaktadır. Diğer yandan antibiyotige termal hasar vermediğinden kültüre uygun termolabil antibiyotiklerin kullanımına da uygundur. Antibiyotiklerin büyük çoğunluğu (% 70) kompozitlerin içinden süzölmektedir (99).

Antibiyotik taşıyıcısı olarak biyolojik yapıştırıcı sistemler de düşünülmüştür. Hayvan deneylerinde, ancak çok kısa süreler için yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonları sağlanabildiği görölmüştür. Antibiyotik aktivitesi hızla azalmakta ve 36 saatten sonra tamamen kaybolmaktadır (162).

Kronik osteomyelitin tedavisinde kullanılan antibiyotik emdirilmiş çeşitli implantlar arasında heterolog kollajen tamponlar da sayılabilir (6,81,91,125,169,170). Tassler ve Imhoff, bu tedavi yöntemini uyguladıkları olgularında, yaradan alınan örneklerde antibiyotik konsantrasyonunda hızlı bir artış saptamışlardır. Ancak bu artış ameliyatı izleyen 4. günden sonra ortadan kalkmıştır. 4 günlük süre içinde kollajende absorpsiyon görölmemiştir (170).

Von Hasselbach, kemik enfeksiyonlarının lokal tedavisinde kullanılan ve yeni bir taşıyıcı olarak tasarlanan kollajene gentamisin ekleyerek 72 olguda elde ettiği sonuçların klinik, farmakokinetik, bakteriyolojik, immünolojik ve histolojik özelliklerini incelemiştir. 3 aylık takip sonunda 58 olgunun sadece 4'ünde (% 6.9) nüks saptanmıştır. Araştırmacı, 29'u 1 yıldan daha fazla takipli olmak üzere toplam 54 olguda enfeksiyon belirtisine rastlamadığını bildirmiştir. Bakteriyolojik değerlendirmede alışılmıştan daha yüksek oranda (% 28.2) gentamisine dirençli *S. aureus* suşu ile karşılaşmıştır. 26 olguda yaradan alınan örneklerde ve idrarda gentamisin ölçülebilmştir. Kollajen tamponlar günler içinde rezorbe olmakta, ancak yine de rezorpsiyon bir kaç haftadan önce tamamlanmamaktadır. Tüm olgularda başlangıçta dirençli olan suşlar için bile bakterisit konsantrasyonlarda olmak üzere oldukça yüksek lokal gentamisin düzeyleri saptanmıştır. Sistemin sağladığı en büyük avantaj gentamisinin yetersiz

konsantrasyonlara düşmemesidir. Kollajenin vücut tarafından rezorbe edilmesi ve uygulamanın basit olması da diğer avantajlarıdır (169).

Ipsen ve arkadaşları da benzer yöntemle gentamisin içeren sığır kollajen tamponlarını kronik osteomyelitin tedavisinde kullanmışlardır. 1 yıllık takibi olan 10 olguda herhangi bir yan etki veya nüks ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Gentamisinin tamponlardan salgılanması, hızlı ve tama yakın olmaktadır (81).

Ascher ve arkadaşları, gentamisin-kollajen bileşimini postoperatif osteomyelitte olduğu kadar posttravmatik osteomyelitte ve ayrıca -hemostaz sağlaması ve enfeksiyon profilaksisi amacıyla- sementsiz endoprotez uygulamalarında da kullanmışlardır. Lokal olarak yüksek konsantrasyonlar elde etmelerine karşın, serumda ancak ölçülebilecek düzeylerde antibiyotik saptadıklarını bildirmişlerdir. 67 olgunun 63'ünde klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyonu kontrol altına almayı başarmışlardır (6).

Kemoterapötik ajanları taşıyıcı olarak PMMA'nın yanı sıra başka materyallerin de kullanılması düşünülmüştür. Schultheis ve arkadaşları, sıvı ortamda çabuk sertleşen aminoasidin bu amaçla kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Aminoasit kemoterapötik ajanların taşınması için hayli uygun bulunmuştur. İn vitro deneyler, antibiyotik aktivitesinin en az 41 gün sürdüğünü göstermiştir. Sıçanların kemiklerine antibiyotik-aminoasit kombinasyonu yerleştirilerek yapılan in vivo deneylerde, antibiyotik yavaş yavaş salgılandığı saptanmıştır. Bu taşıyıcı aynı zamanda kaviterin doldurulmasında da çok uygun bulunmuştur. Antibiyotiklerle kombine edilmiş -süratle sertleşme özelliğine sahip- amino asit uygulamasının, kronik osteomyelit tedavisinde yeni bir tedavi protokolü oluşturabileceği öne sürülmektedir (144).

Nazarov ve arkadaşları, gentamisinin değişik taşıyıcılara yüklenerek sıçanlara implante edilmesi suretiyle farmakokinetik çalışmalar yapmışlardır. PMMA'ya 4.5 mg.; vücutta ayrışabilen materyallerden olan monokarboksisellüloz, aljinik asit, modifiye ve modifiye olmamış kollajene 1 ve 5 mg. gentamisin eklenmiştir. Dokudan alınan örneklerden elde edilen konsantrasyon/zaman eğrisinde ayrışabilen materyaller içinde modifiye kollajen, aljinik asit ve monokarboksisellülozun etkiyi en uzun süre devam ettirdikleri tespit edilmiştir. 1. saatte alınan örneklerdeki konsantrasyon 10 µg/g. olarak saptanmıştır ki, bu oran pek çok enfeksiyon etkeninin MİK'nun üzerinde bir değerdir. Aynı zamanda MİK'nun üzerindeki antibiyotik değerlerinin 14 gün süreyle devam ettiği belirlenmiştir (125).

Bazı drogların pompalarla depolanması ve sürekli salınması üzerine çalışmalar yapılmaktadır. İçine antibiyotik konularak karın duvarına implante edilen pompadan antibiyotikler kateterler aracılığıyla enfeksiyon bölgesine ulaştırılmaktadır. Pompa istenilen aralıklarla dışarıdan perkütan olarak doldurulabilmektedir (129,130,131). Perry ve arkadaşları, pompalara vankomisin, amikasin, netilmisin, tobramisin, gentamisin, klindamisin ve aztreonam koyarak 37°C'de 3 hafta inkübasyonda tuttuktan sonra stabilitelerini incelemişlerdir. Her gün her pompadan örnekler alınmış ve 3 hafta sonunda pompalar çıkartılarak kontrol edilmişlerdir. Vankomisin ile olumsuz sonuç alınmıştır. Amikasin, netilmisin, tobramisin, gentamisin, klindamisin ve aztreonam pompayı bozmamışlar ve 3 haftadan daha uzun süre biyolojik aktivitelerini devam ettirmişlerdir (130).

Perry diğer bir çalışmasında, tavşanlarda sistemik uygulama ile pompa uygulaması arasındaki serum ve kemik gentamisin düzeylerini karşılaştırmıştır. Sistemik uygulamada gentamisinin kemik konsantrasyonları 1-3.6 µg/g. iken, pompa uygulanan hayvanlarda 10.8-64.0 µg/g. olarak bulunmuştur. Deneysel olarak 10 tavşanda *S. aureus* osteomyeliti oluşturulmuş ve bunların 5'ine amikasin doldurulmuş pompa takılmıştır. 7 gün sonra bu 5 tavşanda klinik olarak enfeksiyon gözlenmemiştir. Tedavi edilmeyen diğer 5 hayvan ise klinik olarak belirgin enfeksiyon bulguları göstermiştir. Pompa uygulananlarda yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonu elde edilirken, serumda düşük antibiyotik konsantrasyonları saptanmıştır. İskelet sistemi enfeksiyonlarında antibiyotik salgılayan pompa sistemi ile tedavinin alternatif bir yöntem olarak hatırlanabileceği bildirilmiştir (129).

Perry, pompa sisteminin inatçı osteomyelitlerde, erken ve geç dönem enfekte artroplastilerde kullanılabileceğini bildirmiştir. Osteomyelit tedavisinin temel bileşenleri olan nekrotik dokuların uzaklaştırılması, yumuşak doku örtümünün sağlanması, ölü boşluğun ortadan kaldırılması ve kırığın tedavisi gerçekleştirilirken antibiyotik tedavisi de bu sistemle yapılabilir. Perry'ye göre lokal antibiyotik tedavisi amacıyla yaygın olarak kullanılan G-PMMA zincirlerinin bazı sakıncaları vardır. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Belirli ve sınırlı miktarda antibiyotiğin uygulanması
2. Başlangıçtaki yüksek lokal antibiyotik düzeylerinin hızla azalması ve tedavi edici düzeyin altına düşmesi,
3. Antibiyotiği değiştirmenin veya tedaviyi sonlandırmanın zinciri çıkartmaktan başka yolunun olmaması
4. Bileşiğin kendisinin yer kaplamasından ötürü ölü boşluğun sebat etmesi (131).

Perry, pompa sistemi ile bu dezavantajların giderildiğini öne sürmektedir. Sistemin en önemli avantajı, başlangıçtan uzun süre sonra bile lokal antibiyotik konsantrasyonlarının hala yüksek düzeylerde kalabilmesidir. Amikasin uygulanan bir olguda başlangıçtan 6 hafta sonra, lokal olarak sinovyal sıvıda 1100 µg/ml. konsantrasyon saptanmıştır. Hastalardan elde edilen sonuçlara göre, amikasin bu sistemde kullanılabilir en etkin antibiyotik olarak kabul edilmektedir. Sefalosporinlerin stabilitesi zamanla ortadan kalkmaktadır. Bu sistemde, parenteral uygulamayla meydana gelebilecek yan etkiler düşük serum düzeyleri sayesinde önlenmektedir. Perry, bu yöntemle 42 dirençli osteomyelit olgusunun 30'unda, 37 akut enfekte artroplasti olgusunun 30'unda ve 10 kronik enfekte artroplasti olgusunun 7'sinde başarılı sonuç elde etmiştir. Sistemin tek komplikasyonu pompanın ve kateterlerin bulunduğu yerlerde meydana gelebilecek lokal enfeksiyonlar olarak bildirilmektedir (131).

Çeşitli yöntemlerin yanı sıra lokal antibiyotik tedavisi için gentamisin tabletleri de geliştirilmiştir. Hanamura, tavşanlar üzerinde bu yöntemin farmakokinetik çalışmalarını yapmıştır. Gentamisin tabletlerinin bir tipi akrilik reçine ile kaplanmış diğerinde ise reçine kullanılmamıştır. Kemik medüller boşluğuna bu iki tip gentamisin tableti yerleştirilmiş, idrar ve serum konsantrasyonları ölçülerek histolojik çalışmalar yapılmıştır. Reçine ile kaplı tabletlerin yerleştirildiği hayvanların idrarında 10 ila 14 gün süre ile devamlı gentamisin tespit edilmesi tabletlerden yavaş ve sürekli gentamisin salınmasının delili olarak kabul edilmiştir. Bu hayvanlarda serum konsantrasyonları ise düşük düzeylerde bulunmuştur. Reçine ile kaplı olmayan tabletlerin implantasyonundan sonra, serumda ilk 1 saat içinde pik düzeyde yükselme ve hemen sonra hızlı bir düşüş görülmüştür. Bu durum drogun İ.M. uygulanmasıyla elde edilen düzeylere benzemektedir. Akrilik reçine in vivo abzorbe olmayan bir materyal olduğundan histolojik incelemeler de yapılmıştır. Tabletlerin implantasyonundan 3 hafta, 6 hafta ve 6 ay sonra yapılan histolojik çalışmalarda belirgin doku reaksiyonunun saptanmaması reçinenin iyi tolere edildiğini göstermektedir (69).

Kronik osteomyelit tedavisinde, vücutta eriyebilen ve çıkartılmasına gerek duyulmayan antibiyotik taşıyıcıları tasarlanmıştır. Jacop ve arkadaşları, ampisilin anhidrat mikrokapsüllerini bu amaçla hayvanlar üzerinde denemişlerdir. % 30.7 ampisilin anhidrat içeren, vücutta eriyebilen poli-DL-laktid-ko-glikolid mikrokapsüller (ampicillin anhydrate/poly-DL-lactide-co-glycolide) tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan *S. aureus* osteomyelitinin tedavisinde kullanılmıştır. Deneyin bir bölümünde, etken *S. aureus*lar tibia metafizine yerleştirilir yerleştirilmez hemen antibiyotik tedavisine başlanmış ve 100 mg. ampisilin anhidrat mikrokapsülü intramedüller olarak enjekte edilmiştir. Bu uygulama 7 hayvanın 7'sinde de en az 2 haftalık parenteral ampisilin tedavisi kadar etkili olmuştur. Antibiyotik tedavisi 7 gün kadar geciktirildiğinde,

ampisilin mikrokapsülü ile tedavi edilen 8 hayvanın 4'ünde (% 50), parenteral ampisilin ile tedavi edilen 8 hayvanın 6'sında (% 75) osteomyelit gelişmiştir. Antibiyotik tedavisinin 7 gün geciktirildiği ancak öncesinde debridman yapılan 10 hayvan, mikrokapsül formundaki ampisilin anhidrat ile tedavi edildiğinde % 100 başarı sağlanıp osteomyelit tedavi edilebilirken, kapsüle olmayan toz formundaki ampisilin kullanıldığında başarı oranı sadece % 70 olmuştur. Araştırmacılar, vücutta eriyebilen, antibiyotik ile yüklenmiş mikrokapsüllerin kronik osteomyelit tedavisinde etkili olacağını savunmaktadırlar (83).

Kronik osteomyelitlerin tedavisinde elektriksel olarak meydana getirilen gümüş iyonlarının bakterisit etkilerinden faydalanılması da düşünülmüştür. Bu yöntem de diğer klasik yöntemlere yardımcı olma özelliğindedir. Becker ve Spadaro, kronik osteomyelit bulunan 15 olgunun 12'sinde bu yöntemle başarılı sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Bu yöntemin diğer antibiyotik uygulamalarına karşı bazı üstünlükleri vardır:

1. Kronik osteomyelit etkeni olabilen bütün bakterilere karşı etkilidir
2. Lokal toksik etkileri ihmal edilebilecek düzeydedir
3. Kanlanması zayıf olan dokularda bile yaklaşık 1 cm. kadar doku içine penetrasyon gösterebilir.

Başlıca dezavantajı ise penetrasyon mesafesinin sınırlı olmasıdır. Bu nedenle gümüş iyontoforezi uygulamadan önce mutlaka çok iyi bir debridman yapılması gerekmektedir (9).

Dueland ve arkadaşları, gümüşün antibakteriyel etkisini deneysel olarak araştırmışlardır. Polimerize olmamış PMMA'ya % 1 oranında gümüş sülfat (Ag_2SO_4) ve % 2.5 oranında gentamisin eklenerek deneysel olarak *S. aureus* osteomyeliti meydana getirilmiş tavşan tibiasında gümüşlü, gentamisinli veya herhangi bir şey eklenmemiş PMMA ile tedavi etkinliği incelenmiştir. 6 hafta sonunda mortalite oranı kontrol grubunda % 61, gümüş-PMMA ile tedavi edilenlerde % 22 ve G-PMMA ile tedavi edilenlerde % 6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuç, gümüşün antibakteriyel özellikleri nedeniyle PMMA'ya veya başka bir taşıyıcıya bağlanarak kemik enfeksiyonlarının profilaksisi veya tedavisinde kullanılabileceğidir (35).

Kronik osteomyelit hiperbarik oksijen uygulamak suretiyle de tedavi edilmeye çalışılmıştır. Hiperbarik oksijen uygulaması cerrahi tedavi ve antibiyotik uygulamasına yardımcı bir yöntem olarak ele alınmalıdır (20,102,156). Aminoglikozidler ve vankomisin düşük oksijen basıncında bakterilere yeterince etkili olamamaktadır. Doku

oksijenizasyonunun artması ile bu droglar, çok daha yüksek oranda bakterisit etki göstermektedirler (155).

Ülkemizde Kuşkucu ve arkadaşlarının bu konuda çalışmaları vardır. Araştırmacılar, 6 kronik osteomyelit olgusunun 4'ünde şifa elde ettiklerini, diğer 2'sinde ise takiplerinin sürdüğünü bildirmişlerdir (102).

Ülkemizde G-PMMA zincirleri ile tedavi sonuçlarını ilk yayımlayan -8 olguluk serileri ile- Özger ve arkadaşları olmuştur. Olgularında kısa ve uzun süreli geçici uygulamaları tercih etmişlerdir. Osteomyelit tedavisinde geçerliliğini koruyan radikal eksizyon kurallarına uymak koşuluyla -lokal tedavi yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen- G-PMMA zincirleri uygulamasının başarılı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (128).

Değirmencioglu, 21 kronik osteomyelit olgusunu kapsayan serisinde fabrikasyon olarak üretilmiş zincirler yerine, kemik çimentosunu antibiyotiklerle ameliyathanede karıştırarak elde ettiği boncukları kullanmıştır. 1 yıllık takipler sonunda başarı oranının % 86 olduğunu bildirmiştir (32).

Candemir, 10 osteomyelit ve açık kırık olgusunda G-PMMA zincirlerini uyguladığını ve ortalama 22.4 aylık takip sonunda % 90 başarılı sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir. Vücut direncinin düşük olduğu 1 olguda ulna kronik osteomyeliti iyileşmemiştir. Araştırmacı, devamlı irrigasyon-drenaj yöntemine göre G-PMMA zincirlerinin lokal tedavide daha etkili olduğunu öne sürmüştür (21).

Alpaslan, 16 kronik osteomyelit olgusunda nekrektomi ve G-PMMA zincirleri uygulaması ile başarılı sonuçlar elde ettiğini bildirmiş; zincirlerin geçici olarak uygulanmasını önermiştir (2).

Er ve Boyacıoğlu, kronik hematojen osteomyelit, posttravmatik osteomyelit, enfekte osteosentez veya enfekte psödoartroz bulunan 26 olguya kısa veya uzun süreli geçici G-PMMA zinciri uygulamışlardır. 21 aylık ortalama takip süresi sonunda, kısa süreli uygulamalarda % 69, uzun süreli uygulamalarda % 92, tüm seride % 80 genel başarı oranı bildirmişlerdir (138).

Kliniğimizde de kronik osteomyelit tedavisinde G-PMMA zincirleri uygulamasına 1985 yılında başlanmıştır. 1988 yılında 12 olgunun sonuçları X. Türk Milli Ortopedi ve Travmatoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. Çalışmamızın başlangıcını oluşturan bu olguların 8'inin ortalama 1 yıllık takipleri sonunda tamamen semptomlardan arınmış

olduğu tespit edilmiştir (103). 1991 yılındaki XII. Türk Milli Ortopedi ve Travmatoloji Kongresinde de 24 olgumuzun sonuçları yayınlanmıştır (86).

Kronik kemik-eklem enfeksiyonlarında G-PMMA zincirleri uygulaması çok etkili bir lokal antibiyotik tedavisi sağlar. Lokal antibiyotik tedavisinin bu yeni şekli, radikal debridman ve alloplastik implantların çıkartılması gibi asıl cerrahi önlemlere destek sağlar. Tek başına G-PMMA zincirlerinin uygulanması klasik cerrahi yöntemlerin yerini tam olarak dolduramaz (31,54,93).

Majid ve arkadaşları, 50 olguda G-PMMA zincirlerini uygulamışlardır. Kaviterleri hipertonic salin solusyonu ve hidrojen peroksit ile yıkamışlardır. 48 olguda kısa süreli geçici uygulama, 2 olguda uzun süreli geçici uygulama yapılmıştır. Antibiyotik kullanan hastaların kullandıkları antibiyotik ameliyattan 7 gün önce kesilmiş; ameliyattan hemen sonra tüm olgulara 2-12 ay (ortalama 3 ay) süre ile ampicilin ve kloksasilin kombinasyonu uygulanmıştır. Ortalama 14 aylık takip süresi sonunda olgular değerlendirilmiştir. Araştırmacı genel başarı oranını % 86 olarak bildirmiştir (118).

Kronik nonspesifik osteomyelit gelişmekte olan ülkelerde oldukça yaygın, tedavisi oldukça zor ve genellikle kalıcı sakatlıklara yol açan bir hastalık grubudur. Hôök, Nepal'de 45 olguda 49 kez G-PMMA zincirlerini uygulamış, geç dönem takiplerde % 81 başarı oranı bildirmiştir. Araştırmacı Nepal'deki olguların kaviterlerinin daha büyük olduğunu ve hastalar uzun süre hastaneye gitmedikleri için enfeksiyonlarının batıdakilerle oranla daha aktif olduğunu bildirmiştir (79).

Boda, gentamisinle kemik çimentosunu karıştırmak suretiyle elde ettiği antibiyotik-sement karışımını ve G-PMMA boncuklarını ayrı ayrı olgularda kullanmıştır. Araştırmacı, takip süresi kısa olduğundan çalışmasının erken sonuçlarını değerlendirmiş, her iki seride de primer iyileşme oranını eşit bulmuştur (10).

Foldyna ve arkadaşları, 29 olguda G-PMMA zincirlerini uygulamışlardır. Tedavide başarılı olabilmek için radikal cerrahi girişimi, yumuşak doku örtümünün tam yapılmasını ve etkenin antibiyotik duyarlılığının belirlenmesini gerekli görmekte-dirler. En sık etken olarak S. aureusu (% 48.3) tespit etmişlerdir. Primer iyileşmeyi % 41, sekonder iyileşmeyi % 28 oranında saptamışlardır. Genel olarak tedavide başarı oranı % 69 olarak bildirilmiştir. Lokal veya genel toksik ve/veya allerjik yan etkiler olmadan, gentamisinin 3 ay süreyle yüksek lokal konsantrasyonlarda salgılandığını saptamışlardır. Araştırmacılar yan etki olmamasına karşın, 8 hafta sonra çıkartılmasını önermektedirler (45).

Vecséi, 20 olgunun (% 80) tamamen iyileşme gösterdiğini, 2 olguya ikinci kez G-PMMA zinciri tatbik edilip başarılı sonuç alındığını ve sonuç olarak başarı oranının % 88 olduğunu bildirmiştir. Araştırmacı, postoperatif, posttravmatik veya primer hematojen kronik osteomyelitte etyolojinin tedavinin sonucunu etkilemesi yönünden anlamlı bir fark saptamadığını açıklamıştır. Etken mikroorganizma açısından da *S. aureus* ve Gram-negatif bakterilerin tedavinin sonuçlarını etkilemede anlamlı bir fark bulunmamıştır (167).

Antibiyotiklerin kemik çimentosuna karıştırılıp solid bir kitle şeklinde uygulanmasının bazı sakıncalı yanları vardır:

1. Bütün kavitenin tam olarak doldurulamaması ve sement kitlesinin bitişiğinde residüel enfeksiyon odaklarının kalabilmesi
2. Tek parça halindeki sementin çıkartılmasının güç olması
3. Zararlı biyomekanik etkilerinden ötürü beklenmeyen kırıkların oluşabilmesi
4. Yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanım kolaylığının olmaması.

Bu nedenlerden ötürü antibiyotik-PMMA zincirleri birer bezelye büyüklüğünde olacak şekilde hazırlanmaya başlanmıştır. Boncuk şeklindeki yapısı nedeniyle çok daha kolay uygulanmakta ve çıkartılmakta; difüzyon olayının daha iyi gerçekleştiği daha geniş bir yüzey elde edilmektedir (148).

Sementin lokal etkilerinden biri, polimerize olmamış PMMA'nın polimerizasyonu sırasında 130 kalori/g. ısı ortaya çıkmasıdır. Aynı zamanda sement polimerize olurken kullanılan monomerlerin çok az bir kısmı dolaşıma geçmektedir. Dolaşıma geçen bu monomerlerin iki türlü yan etkisi söz konusu olmaktadır. Birincisi, özellikle ameliyat öncesi dönemde hidrasyonu iyi sağlanamayan hastalarda vazodilatasyona bağlı olarak oluşabilen hipotansiyon atağıdır. İkincisi de, dolaşıma geçen monomerlerin neden olduğu düşünülen olası hepatotoksik tehlikedir. G-PMMA zincirlerinin kullanılmasında sement vücut dışında polimerize olduğu için bu iki önemli ve tehlikeli yan etkiden korunulmuş olduğu bildirilmiştir (37).

Petty ve arkadaşları, çeşitli implantların enfeksiyon oluşturma ihtimallerini hayvan deneyleri ile araştırmışlardır. Kullandıkları implantlar paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımı, yüksek dansiteli polietilen, polimerize olmamış PMMA ve in vivo polimerize olmuş PMMA'dır. Kontrol grubunda hiç bir implant kullanılmamıştır. 187 köpeğin femur medüllalarına bu materyaller bir grup bakteri ile birlikte yerleştirilmiştir. *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *E. coli* kullanılan etkenlerdir. İmplantların tümü -kontrol

grubuna göre- S. aureus ile enfeksiyon oluşturma ihtimali yönünden daha riskli bulunmuştur. İn vivo polimerize olmuş PMMA'nın, S. epidermidis ve E. coli ile enfeksiyon oluşturma ihtimali yönünden diğer implantlara oranla belirgin olarak daha riskli olduğu tespit edilmiştir (132).

Lyons ve arkadaşları, kemik enfeksiyonlarının profilaksisi ve tedavisinde güncel olarak çok sık kullanılan antibiyotik-PMMA zincirlerini antibiyotiksiz PMMA zincirleri ile karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Deneysel olarak osteomyelit oluşturulan deneklerde -elektron mikroskopik tetkiklerle- bakterilerin düz PMMA zincirlerine yapıştıklarını tespit etmişlerdir. Oysa tobramisinle yüklenmiş PMMA boncukları kullanıldığında, bakterilerin boncuklara yapışmadıkları görülmüştür. Bu bakterilerin antibiyogramlarında tobramisine duyarlı oldukları saptanmıştır. Çalışmada varılan sonuç şu şekilde özetlenebilir: Bir yabancı cisim olan PMMA'ya bakteriler adezyon kuvveti ile yapışmaktadır. Eğer bakteriler kullanılan antibiyotiğe duyarlıysa, antibiyotikli kemik çimentosuna yapışmayacaklardır. Böylelikle antibiyotik hem profilaksiye hem de tedaviye daha iyi hizmet edecektir (113).

Genel olarak -topikal uygulananlarda daha sık olmak üzere- herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında dirençli bakteri gelişiminde değişiklik meydana gelebilir. Dingeldein ve Klemm, G-PMMA zincirleri gibi özgün antibiyotik rejimlerinin dirençli bakterilerde değişiklik yapıp yapmadığını bulmak için, osteomyelit olan 544 hasta üzerinde 3 yılı aşan süre boyunca mikrobiyolojik araştırmalar yapmışlardır. Araştırmanın sonucunda, dirençli ve duyarlı suşların oranı yıldan yıla hafif olarak değişmesine karşın, dirençli bakteri oranında herhangi bir artış olmadığı tespit edilmiştir (34). Vecs i de, uzun süreli takip ve gözlemleri sonucunda klinik olarak anlamlı bir direnç gelişimi görmediğini bildirmiştir (166).

Dingeldein, bakteriolojik çalışmalarına ve klinik tecrübelerine dayanarak dirençli patojenlerin gelişimini önlemek için şu önerilerde bulunmuştur:

1. Debridman tam ve mükemmel olarak yapılmalı,
2. Yara tamamen kapatılmalı,
3. Yaradan olabilecek aşırı sekresyonun birkaç gün boyunca drenajı sağlanmalı,
4. Yabancı cisimler tamamen çıkartılmalı,
5. Antibiyotikli zincirler 2 ila 3 hafta sonra çıkartılmalı,
6. Dikkatli ve sıkı bir hijyenik bakım sağlanarak asepsi kurallarına uyulmalıdır (34).

G-PMMA zincirleri ile tedavide patojen mikroorganizmaları duyarlı ve dirençli şeklinde alılgelmiş bir sınıflandırmaya tabi tutmak doğru değildir. Bu ayırım sistemik tedavi uygulananlarda elde edilen serum konsantrasyonlarına göre yapılmıştır. G-PMMA zincirleri uygulananlarda sistemik tedavi ile elde edilen lokal gentamisin konsantrasyonlarının 10 ila 100 misli fazlası elde edilmektedir. Bu düzeyler rutin antibiyogramda dirençli olarak sınıflandırılan patojenler için bile bakterisit etki göstermektedirler (121,149).

Kayser, yaptığı in vitro çalışmalarına dayanarak enterokokların gentamisine karşı çok yüksek derecede dirençli olmadıklarını ve G-PMMA zincirleri uygulamasının başarılı olabileceğini bildirmiştir. 400 enterokok suşunda gentamisinin MİK'u yaklaşık olarak 25 µg/ml. bulunmuştur. Araştırmacı, bazı suşların oldukça yüksek direnç gösterebileceklerini kabul etmekle birlikte, genellikle enterokokların gentamisine karşı düşük derecelerde direnç gösterdiğini savunmaktadır (164).

Härle, enterokokların etken olduğu enfeksiyonlarda G-PMMA zincirleri uygulamasının kontrendike olmadığı kanaatindedir. Ancak bu etkenin sorun yaratabileceğine dikkat çekerek, yeşilimtrak pürülan bir akıntı görüldüğünde ek olarak ampisilin tedavisini önermektedir (164).

Klemm, enterokokların sebep olduğu osteomyelitlerin genellikle G-PMMA zincirleri ile tedavi edilmesinin uygun olmadığını savunmaktadır. Bu yöntemle tedavi etmeye çalıştığı birkaç enterokok osteomyeliti olgusunda spesifik siyah-yeşilimtrak renkteki akıntının kesilmediğini bildirmiştir. Lidgren de, enterokokların etken olduğu enfeksiyonlarda G-PMMA zincirleri uygulamasının kontrendike olduğu görüşündedir (164).

Kayser, anaerobik bakterilerin tamamının gentamisine dirençli olduğunu kabul ederek, anaerobik sellülit olgularının G-PMMA zincirleri ile tedavi edilmemesini tavsiye etmektedir (164).

Dingeldein, 284 olgunun sadece 2'sinde anaerob bakteri izole edildiğini ve bu 2 olguda üretilen bakterilerin oldukça dirençli -MİK>128 µg/ml.- olduklarını saptamıştır. Lindberg, enfekte bir endoprotez olgusunda peptostreptokok üretildiğini ve gentamisin içeren sement ile tedavi edildiğini bildirmiştir. Peptostreptokokların gentamisine karşı orta derecede dirençli oldukları öne sürülmüştür (164).

Lidgren de, anaerobik bakterilere enfekte total kalça protezi ve enfekte osteosentez olgularında oldukça sık (% 30) rastladıklarını; septik artrit ve hematogen osteomyelit olgularında ise çok nadir (% 1) gördüklerini bildirmiştir. Buna rağmen iyi bir cerrahi tedavi ve antibiyotik uygulamasıyla anaerob enfeksiyonların çoğunun kolayca tedavi edilebileceğini öne sürmektedir (164).

Kliniğimizde, kültürler 1992 yılına kadar steril enjektöre veya Bakteriyoloji Kliniğinden temin edilen jelöz besiyerine alınmaktaydı. Ancak 1 yıldan fazla süreden beridir -anaerobik bakterilerin daha iyi üredikleri öne sürülen- disposable tüplere alınmaktadır. Ameliyat sırasında da steril enjektöre alınan örnekler, iğnenin ucu bükülerek en kısa zamanda laboratuvara ulaştırılmaktadır. Yeni kültür tüpleri ile anaerobik bakterilerin üreme şansları daha çok olmasına karşın, bizim çalışmamızda da etken bakteri olarak anaerobik bakteri izole edilmemiştir.

Gentamisin'in çok yüksek lokal konsantrasyonlarına karşın, sistemik konsantrasyonları düşük olduğundan böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda bile toksik yan etkiler beklenmez. Walenkamp, G-PMMA zincirlerini 1 olguda normal sayıların üzerinde -360 adet- antride olan diğer 1 olguda ise -150 adet- uygulamıştır. Bu 2 olguda dahi herhangi bir toksik yan etki görülmediğini bildirmiştir (173,174).

G-PMMA zincirleri ile tedavi esnasında çok düşük serum gentamisin düzeyleri saptanmıştır. Böbreklerden gentamisin'in salgılanımı takip edildiğinde, zincirlerin gentamisini yavaş yavaş salma özelliğine sahip olduğu görülmüştür. Çok duyarlı analitik yöntemlerle yapılan çalışmalarda böbrek tubulus ve glomerul fonksiyonlarının bozulduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır (176).

Aminoglikozidler parenteral yoldan kullanıldığında, anne sütüne çok az miktarlarda olsa bile geçmekte ve kranial sinirlerde hasara yol açabilmektedirler (155). Bu nedenle bebeğini emziren annelerde, G-PMMA zincirleri kullanılması halinde anne sütüne geçip geçmediği ve yeni doğana zararlı olup olmadığı merak konusu olmuştur. Boda, süt veren bir anneye femur osteomyeliti nedeni ile 90 boncukluk bir G-PMMA zinciri uygulamıştır. Tedavi sırasında anne sütündeki gentamisin konsantrasyonları sürekli olarak ölçülmüş, ölçümlerde anne sütündeki gentamisin konsantrasyonunun çok minimal olduğu ve yeni doğana herhangi bir zarar verme ihtimalinin bulunmadığı tespit edilmiştir (11).

Antibiyotikli kemik çimentosunun kullanıldığı hayvan deneylerinde, uzun süreler boyunca çok az miktarlarda da olsa gentamisin'in salgılanmaya devam etmesi, gentamisine karşı allerji meydana gelme olasılığını da arttırmaktadır. Buna karşın

gentamisinine karşı allerjik reaksiyon meydana gelme ihtimalinin çok düşük olduğu bildirilmiştir. Schurman, yaptığı hayvan deneylerinde hiç allerjik reaksiyon tespit etmediğini bildirmiştir (145).

G-PMMA zincirleri enfeksiyon bölgesinde, hematoma ve çevre dokularda çok yüksek gentamisin konsantrasyonu sağladığı için lokal olarak etkili oldukça değerli bir tedavi yöntemidir. Çünkü bu yüksek lokal konsantrasyonlara karşı sistemik yüklenme görülmemektedir. Sistemik antibiyotik tedavisi uygulanırken olumsuz etkileri bulunan kan-kemik bariyeri, lokal antibiyotik tedavisinde sistemik yan etkilere yol açmaksızın çok yüksek lokal konsantrasyonlar elde edilmesini sağlayan bir yardımcıya dönüşmektedir (176).

Kemik çimentosuna antibiyotik eklendiğinde, etkinliği ve emniyetli olması en önemli 2 faktördür. Schurman, çalışmalarında kemik çimentosunun standart miktarına karıştırılacak 1 g.lık gentamisin bazı ile toksik serum antibiyotik düzeylerine ulaşamayacağını tespit etmiştir. Tedavi edici antibiyotik düzeylerinin serumda sadece birkaç saat, idrarda ise birkaç gün devam ettiği gösterilmiştir. Sementten 100 µm. mesafelere antibiyotikğin süratle salgılandığı ancak daha uzaklara pek ulaşmadığı bildirilmektedir (145). Bu bulgu, Wroblewski'nin bildirdiği gibi, salgılanımın sementin kitlesiyle ilgili değil yüzey miktarı ile ilgili olduğu görüşünü desteklemektedir (145,183). Birinci haftadan sonra sementten çok az antibiyotik salgılanmasına karşı, gözleme alınan hayvanların idrarlarında 6 ay sonra bile gentamisin tespit edilmiştir (145).

Schurman ve arkadaşları, antibiyotikli akrilik kemik çimentoları ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Hemiartroplasti uygulanan ve eklem içine E. coli yerleştirilen bir tavşan modeli üzerinde, gentamisinli ve gentamisinli sement kullanarak antibakteriyel etkiyi araştırmışlardır. Gentamisin içeren sementin kullanıldığı olgularda, E. coli veya başka etkenlerle meydana gelebilecek enfeksiyonlara karşı koruyuculuk elde edilmiştir. Serum düzeyleri daima düşük kalırken, sinovyal sıvıda ve idrarda üç gün süreyle antibiyotik konsantrasyonları tedavi edici düzeylerde kalmıştır (145). İn vitro çalışmalarda salgılanan antibiyotik miktarının sementin yüzeyine bağlı olduğu saptanmıştır (145,183).

Fitzgerald, köpeklerin tibialarında deneysel olarak S. aureus, bir yabancı cisim ve sement yerleştirerek subakut osteomyelit oluşturmuştur. Çalışmanın sonucunda şu değerlendirmeleri yapmıştır:

1. Tüm hayvanlardan alınan doku örneklerinden *S. aureus* üremiştir.
2. Radyolojik değişiklikler zamana göre değişiklikler göstermişlerdir. İmplantasyondan bir hafta sonra yumuşak doku şişliği görülürken, sementin etrafında tam olmayan ve düzensiz radyolüsen hatlar olguların yarısında bir hafta sonra ortaya çıkmıştır. 4 hafta sonra kemik ve sement arasındaki karakteristik radyolüsen hat tamamen belirginleşmiş ve 6. haftaya kadar genişlemiştir. Göve yeniği manzarası, sementi çevreleyen kortekste izlenmiştir. Periost reaksiyonu iki hafta sonra görülmüştür. Sement kitlesine komşu olan spongiosanın sklerozu olarak tanımlanan involukrum oluşumu ameliyattan sonraki 6. haftada belirmiştir.
3. Gentamisinli PMMA uygulanan 10 köpeğin 9'unda 12 hafta sonra alınan örneklerde üreme tespit edilmemiştir. Yüzeysel ve derin dokularında üreme olan diğer köpekten ise *B-hemolitik streptokok* izole edilmiştir. Buradan elde edilen belirgin sonuç, derin enfeksiyonların profilaksisi için sade sement yerine gentamisinli sement kullanılmasının yararlı olduğudur. Bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlıdır.
4. Gentamisinli çimentonun tedavi edici değerinin pek fazla olmadığı ortaya çıkmıştır. 5 köpekten 3 ünde enfeksiyon devam etmiştir (44).

Farmakokinetik çalışmalar, fabrikasyon olarak üretilen boncuklarla elde yapılan boncuklara oranla iki kez daha fazla antibiyotik konsantrasyonu elde edildiği gösterilmiştir. Boncuk başına ilk 24 saatte 400-600 µg. gentamisin salgılanmaktadır. Köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda, en yüksek serum konsantrasyonlarına uygulamadan 2 ila 4 saat sonra ulaşılmaktadır. Bu konsantrasyon da en çok 0.3 µg/ml. olmaktadır. İdrardaki konsantrasyon ise yine köpek çalışmalarında 1.5-20 µg/ml. olarak saptanmıştır. Gentamisin konsantrasyonu 12 gün sonra serumda, 115 gün sonra ise idrarda ölçülemez düzeylere inmektedir. Bu durum, gentamisinin serumda saptandığı sürelerden daha geç dönemlerde bile boncuklardan salgılanmaya devam ettiğini göstermektedir (176).

Tomczak ve arkadaşları, tavşan femurunda deneysel olarak oluşturulan psödomonas osteomyelitinin tedavisi için PMMA boncuklarına seftazidim eklemişlerdir. Zincirlerin implantasyonundan belli süreler sonra tavşanlar öldürülerek tedavi sonuçları incelenmiştir. 15 gün veya daha sonra öldürülen tavşanlarda yapılan, bakteriyolojik ve histolojik tetkiklerde enfeksiyon belirtisine rastlanmamıştır. Hayvanlarda serum antibiyotik düzeyleri de minimal düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak , araştırmacılar, özellikle gentamisine dirençli P. aeruginosa enfeksiyonlarda gentamisine alternatif olarak seftazidimi önermektedirler (158).

Scott ve arkadaşları, PMMA'ya gentamisinden başka antibiyotikler ilave ederek etkinliğini araştırmışlardır. 3 olguda vankomisin ve/veya tobramisin kullanmışlar; boncukları önceden hazırlamamışlardır. 2 olguda lokal tobramisin konsantrasyonu başlangıçta 400 mg/l. miktarını aşmıştır. Vankomisin kullanılan diğer olguda başlangıçta elde edilen lokal konsantrasyon 100 mg/l.nin üzerinde bulunmuştur. Tedavi boyunca yüksek lokal konsantrasyonlar sürerken, sistemik antibiyotik konsantrasyonları ölçülemeyecek düzeylerde kalmıştır. Bu çalışmada lokal antibiyotik tedavisinin, uzun süren pareteral antibiyotik tedavisine göre etkinliği ağır basan alternatif bir yöntem olduğu sonucu elde edilmiştir. Ayrıca vankomisin ve tobramisin gibi diğer antibiyotiklerin de PMMA ile birleştirilerek kullanılabileceği sonucu cesaret verici olmuştur (146).

Wilson ve arkadaşları, sefotaksim-PMMA ve tobramisin-PMMA zincirlerinden antibiyotik salgılanmasını incelemişlerdir. Agar besiyerinde ve kanlı vasatlarda 4 hafta boyunca bakterisit konsantrasyonlarda antibiyotik serbestleşmiştir. İlk 3-5 günde antibiyotiklerin lokal konsantrasyonları sonraki 28 güne oranla daha yüksek olmuştur. Çalışmanın sonucunda sefotaksim ve tobramisinin PMMA'dan 4 hafta boyunca ölü bir boşlukta bile bakterisit konsantrasyonlarda difüzyona uğradığı anlaşılmıştır (182).

Kuechle ve arkadaşları, PMMA'ya vankomisin, daptomisin ve amikasin ilave ederek etkinliklerini deneysel olarak araştırmışlardır. Enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkenler olan Gram-pozitif koklar ve difteroid basillere karşı vankomisin ve -yeni bir lipopeptid antibiyotik olan- daptomisin etkili bulunmuştur. Daptomisinin etki spektrumu vankomisinden biraz daha geniş ve güçlüdür. Genellikle ikinci sıklıkta rastlanan ve % 12 oranında gentamisine direnç gösteren Gram-negatif basiller de amikasinine karşı duyarlı bulunmuşlardır. Bu çalışmada araştırılan ikinci konu da PMMA'nın porozitesinin antibiyotik salgılanması üzerine olan etkisidir. Antibiyotik - PMMA bileşiğinin negatif atmosfer basıncı altında yapılması poroz yapıyı azaltmakta ve antibiyotik salgılanmasını % 50 oranında düşürmektedir. Bileşime % 25 oranında dekstran katılması ile, poroz yapı artarken antibiyotik salgılanması da yükselmektedir (101).

Laky ve arkadaşları, gentamisin, tobramisin ve sefalotini PMMA ile birleştirerek elde ettikleri boncukları tavşan kemiklerinin medüllasına yerleştirmişler ve antibiyotik salgılanımını ölçmüşlerdir. Komşu kemik dokuda, G-PMMA ve tobramisin-PMMA boncukları için 120 ila 150 gün, sefalotin-PMMA boncukları için ise 30 ila 50 gün süre boyunca 1 µg/ml.lik antibiyotik konsantrasyonu tespit edilmiştir (105).

Gruninger ve arkadaşları, PMMA'ya tobramisin, amikasin, klindamisin ve vankomisin ekleyerek boncuklardan salgılanmalarını ve farmakokinetiklerini incelemişlerdir. Tobramisin-PMMA zincirleri 47 osteomyeliti veya enfekte protezi olan olguya uygulanmıştır. Boncuklar 7 ila 113 gün tutulmuş ve tüm olgularda -peroperatuar kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre- 6 hafta süreyle parenteral antibiyotik uygulamışlardır. Sekresyonda antibiyotik düzeylerini 4 gün süreyle serum terapötik düzeylerinin üzerinde bulmuşlardır. Bakteriler dirençli olsalar bile bu yüksek konsantrasyonlarda inhibe oldukları düşünülmüştür. Lokal antibiyotik kullanımının komplikasyonlarından olan süper enfeksiyon sadece 2 olguda görülmüştür. Birinde *C. albicans*, diğerinde ise *Bakteroides* türü bakteriler üremiştir. Tobramisin de gentamisin gibi termostabil antibiyotiklerden olup allerji ihtimali oldukça düşüktür. Beta-laktam penisilinler, sefalosporinler ve eritromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler termolabil olduklarından PMMA ile birlikte kullanılmalarının etkili olmayacağını öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar, antibiyotikli PMMA zincirleri uygulamasında, sistemik antibiyotik tedavisini de birlikte kullandıkları için, kesin başarı oranını vermemişlerdir. Yaranın bütünüyle kapatılması, hastanede kalma süresinin azalması, ölü boşluk yerine antibiyotikten yoğun bir ortam meydana gelmesi, hemşirelik hizmetlerinin azalmış olması, düşük serum düzeylerinden ötürü yan etki ihtimalinin bulunmaması ve kombine olarak sistemik antibiyotik tedavisinin de uygulanabilir olması gibi nedenlerle, yöntemin kronik kemik enfeksiyonlarının tedavisinde faydalı olduğunu kabul etmektedirler (61).

ibne bilgisayar

Levin, çeşitli antibiyotiklerin PMMA'daki etkilerini incelemiştir. *S. aureus* ve *S. epidermidisin* test organizmaları olarak seçildiği grupta eritromisin, gentamisin, sefalotin, tetrasiklin ve metisilin; Gram-negatif mikroorganizmalar olan *E. coli* ve *P. aeruginosa*nın test organizması olarak seçildiği grupta ise gentamisin, kolimisin, kanamisin, neomisin, polimiksin-B ve karbenisilinin etkinlikleri araştırılmıştır. İn vitro gerçekleştirilen bu çalışmada, klindamisin ve daha düşük oranda sefalotin, *S. aureus* ve *S. epidermidise* karşı etkili bulunmuşlardır. Ancak Gram-negatif bakterilere karşı denenen antibiyotiklerle etkili bir inhibisyon sağlanamamıştır. 40 g. semente karıştırılan ortalama 3 g.lık antibiyotik miktarının, sementin polimerize olurken genişlemesi üzerine herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiştir (107).

Antibiyotikle yüklenmiş kemik çimentosu, kronik osteomyelit tedavisinde ve başlangıç atağından sonra meydana gelecek nüksleri önlemede çok faydalı yardımcı bir yöntemdir. Aynı zamanda normalin üzerinde granülasyon dokusu oluşumunda uyarıcı etkisi vardır (84).

Hedstrom ve arkadaşları, osteomyelit ve bakteriyel septik artritten oluşan 48 olguluk serilerinde, G-PMMA zincirleri ile lokal antibiyotik tedavisini ve devamlı irrigasyon-drenaj yöntemini kullanmışlar ve iki yöntemi karşılaştırmışlardır. Ortalama 2 yıllık takip sonunda her iki yöntemde de nüks oranını aynı bulmuşlardır. Ancak zincirlerle tedavi edilen hastaların bakımının daha kolay yapıldığını açıklamışlardır. Araştırmacılar, G-PMMA zincirlerinin, derinde yerleşmiş ve sistemik antibiyotiklerle tedavi olabilmesi için toksik serum düzeylerine çıkılması gereken kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında endikasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (76).

Schuckmann, nonspesifik septik artrit ve osteomyeliti bulunan 74 olgunun tedavisinde G-PMMA zincirlerini kullanmıştır. Seride 20 enfekte kalça artroplastisi, 11 kalça septik artrit, 10 diz septik artrit ve 33 osteomyelit olgusu bulunmaktadır. Araştırmacı tedaviden başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için erken tanı koymanın önemli bir faktör olduğunu bildirmiştir. G-PMMA zincirleri uygulamasının septik artrit ve osteomyelit tedavisinde oldukça etkili yardımcı bir yöntem olduğu görüşündedir (143).

Grieben, çeşitli kliniklerde, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonu için G-PMMA zinciri uygulanan, 1500 olguluk serisini yayınlamıştır. Tedavi edilen osteomyelit olgu sayısı 1247'dir. Ameliyat sonrası erken sonuçlara göre başarı oranı % 90.8 olarak bildirmiştir. % 9.2'lik nüks oranının sebepleri arasında sekestrlerin tamamen çıkartılmaması ve osteosentez materyali kalması sayılmıştır. Bu, aynı zamanda iyi bir cerrahi teknik uygulamanın gerekliliğini de göstermektedir. Ameliyat sonrası 3 ile 54 aylık takipleri yapılan 355 olgunun sadece 27'sinde (% 7.6) nüks tespit edilmiştir. Aynı zamanda yumuşak doku enfeksiyonu da olan 361 olguda iyi sonuçlar alındığı, herhangi bir yan etki saptanmadığı bildirilmiştir (55).

Weise ve Weller, kronik osteomyelitlerde lokal G-PMMA tedavisinin yanısıra nekrektomi, stabilizasyonun sağlanması ve sekonder olarak boşluğun spongios greftlerle doldurulmasının gerekli olduğunu bildirmişlerdir. G-PMMA zincirlerinin klasik uygulanma yönteminden farklı olarak, ilk ameliyattan 10 ila 14 gün sonra G-PMMA zincirlerinin çıkartılmasını ve tekrar ameliyat yapılmasını tavsiye etmektedirler. İkinci ameliyatta enfekte ve nekrotik dokuların tekrar temizlenmesini önermektedirler. Araştırmacılara göre G-PMMA zincirleri septik cerrahi için tek başına % 100 etkili olan altın bir çare değildir. Araştırmacılar akut posttravmatik

osteomyelitin G-PMMA zincirleri için bir endikasyon teşkil etmediğini bildirmektedirler. En iyi sonuçlarını 10 ila 14 günlük G-PMMA zincirleri tedavisini takiben ikinci bir ameliyatla spongioz grefonajın yapıldığı olgularda aldıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar tek başına cerrahi tedavinin mi, yoksa ek olarak gentamisin antibiyotığının kullanılması mı kronik osteitin iyileşmesinde etkili olduğunun tam olarak ayırt edilemediğini; ancak G-PMMA zincirleri yerinde kullanıldığında son derece etkili yardımcı bir araç olduğunun belirlendiğini açıklamışlardır (181).

Jenny ve Taglang, kronik hematojen osteomyelitli 5 olgunun 4'ünde başarısız sonuç almışlardır. Fistül oluşumu ile birlikte, kemikte aşırı skleroz ve kalınlaşmanın olduğu, çok uzun sürelerden beri devam eden kronik osteomyelitlerin endikasyon dışında tutulması gerektiğini saptamışlardır (85).

Fen, 9 osteomyelit ve 1 karın duvarı fistülü olgusunda cerrahi debridmanı takiben G-PMMA zincirlerini tatbik etmiştir. 7 ila 35 gün sonra tüm olgularda semptomlar ortadan kalkmıştır. Araştırmacı, G-PMMA zincirlerinin iyi tolere edildiği sonucuna varmıştır (42).

Çocukluk çağı kronik osteomyelitinde de G-PMMA zincirleri kullanılabileceği bildirilmiştir. Ritter, cerrahi debridman ve G-PMMA zincirleri uyguladığı 15 çocuğun 13'ünde (%86.6) başarılı sonuç elde ettiğini; diğer 2 olguda ise tekrar cerrahi debridmana gerek duyulduğunu açıklamıştır (136).

Bacı ve Olaru, lokomotor sistem enfeksiyonlarında G-PMMA zincirlerinin sistemik antibiyotik tedavisine, antibiyotik pudra ve solusyonlarının instilasyonuna oranla üstün olduğu kanısındadırlar. Gentamisinin, boncuklardan uzun süre ve devamlı olarak yüksek bakterisit konsantrasyonlarda salgılandığını saptamışlar ve G-PMMA zincirleri ile tedavi sonucunda % 75.5 oranında başarılı sonuç aldıklarını açıklamışlardır (8).

Vecsél, G-PMMA zincirlerini posttravmatik osteomyelit tedavisinde kullanmıştır. Birçok araştırmacı bu yöntemle başarılı sonuçlar bildirmiştir. Tedavide başarılı olmanın gerekleri tedaviye erken başlamak, uygun cerrahi debridman ve etkili drenaj yapmaktır. Primer kötü sonuçların doğru olmayan yetersiz cerrahi tekniğin uygulanması ile meydana geldiği bildirilmiştir. Nüksler daima etken bakterilerin canlı kalabilmesiyle açıklanabilir. Araştırmacı, G-PMMA zincirleri ile tedaviye, buna benzer veya daha iyi sonuçlar verebilecek alternatif yöntemler gösterilinceye kadar devam edilmesini tavsiye etmiştir (166).

Gustilo, erken dönemde enfeksiyon gelişmiş açık kırıklarla, açık redüksiyon ve internal fiksasyon yapılmış kapalı kırıkların tedavisinde radikal cerrahi girişimlere ve diğer önlemlere ek olarak antibiyotikli PMMA zincirlerini de kullanmıştır. Antibiyotik olarak gentamisin yerine başka bir aminoglikozid olan tobramisin tercih etmiştir. 60 ila 90 boncukluk tobramisin-PMMA zincirlerini intramedüller olarak veya yara içine uygulamıştır. Zincirleri 2 ila 3 hafta yerinde bırakmış, grefonaj veya intramedüller çivileme yapılacağı zaman çıkartmıştır. En az 1 yıllık takipler sonunda % 87'lik başarı oranı elde ettiğini bildirmiştir (62,67).

Vecséi ve Starlinger, 34'ü osteomyelit, 4'ü yumuşak dokuda olan 40 posttravmatik enfeksiyon olgusunu G-PMMA zinciri kullanarak tedavi ettikleri serilerinde yöntemi etkili bulduklarını açıklamışlardır. 3 olgu tedavinin erken döneminde başka nedenlerle ölmesiyle kalan 37 olgunun 34'ünde (% 91.8) enfeksiyon belirtilerinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir (168).

Goudarzi, posttravmatik kronik osteomyelitte ve yumuşak doku enfeksiyonlarında G-PMMA zincirlerini kullanan araştırmacılardandır. Cerrahi debridmandan sonra tedavide yardımcı bir yöntem olduğu düşüncesindedir. Araştırmacı devamlı irrigasyon-drenaj sistemlerine alternatif yöntem olarak kabul ettiği G-PMMA zincirleri ile 70 olguyu tedavi etmiştir. Ateşli silah yaralanması olan 18 olguda % 66.6 oranında primer, % 33.4 oranında sekonder iyileşme elde ettiğini, genel olarak başarı oranının % 90 olduğunu bildirmiştir (50).

Bizim çalışmamızda da, ateşli silah yaralanması sonucu meydana gelen 2 enfekte psödoartroz olgusu G-PMMA zincirleri ile tedavi edilmiştir. Eksternal tespit olarak 1 olguda alçı, diğerinde ise sirküler tipte eksternal fiksator kullanılan 2 olguda da başarılı sonuç alınmıştır.

Jenny ve Taglang, 19 enfekte osteosentez olgusunun 11'inde (% 58) başarılı olurken; 8 olguda (% 42) tedavi yetersiz kalmıştır. Burada önemli olanın enfekte kemik ile plak arasında yeterli antibiyotik konsantrasyonuna ulaşılabilmesi için osteosentez materyalinin çıkartılmasının gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Plakın çıkartılmadığı olgularda başarısızlık oranı yüksek bulunmuştur (85).

Antibiyotik çağında bile kronik kemik enfeksiyonları ve akut postravmatik kemik enfeksiyonları problem teşkil etmeye devam etmektedirler. Enfekte psödoartroz, açık veya kapalı kırıkların özellikle cerrahi tedavisinden sonra karşılaşılabilen en önemli lokal komplikasyonu olarak belirtilmiştir (15,16). Bu konuda eksternal fiksatorle kırığın stabilizasyonu ve lokal olarak G-PMMA zincirlerinin tatbik edilmesi şeklinde

uygulanan tedavi yöntemi ilgi çekmiştir. Antibiyotikli zincirler 3 hafta kadar tutulmaktadır. Bu süre içinde yer kaplayıcı olarak da vazife görmektedirler. PMMA'nın yabancı madde olarak kabul edilmesi gerektiği ve grefonaj sırasında çıkartılmasının uygun olacağı tavsiye edilmektedir (16).

Klemm, femur ve tibianın intramedüller fiksasyonlarından sonra oluşan 131 enfekte psödoartroz olgusunun tedavisinde G-PMMA zincirlerini kullanmıştır. 64 olguda intramedüller çivileri çıkartarak eksternal fiksatör tatbik etmiştir. Enfeksiyonun tedavisi amacıyla da G-PMMA zincirleri uygulamıştır. % 90.1 oranında kemikte kaynama ve % 89.3 oranında osteomyelitte iyileşme elde etmiştir. Araştırmacı bu uygulamayla psödoartroz ve enfeksiyonun eş zamanlı olarak tedavi edilebileceğini bildirmektedir (94,96).

Intramedüller fiksasyon yapıldıktan sonra kanal enfeksiyonu tarzında osteomyelit gelişen 1 olgumuzda, önce Küntscher çivisinin çıkartılması ve devamlı irrigasyon-drenaj yöntemi ile tedavisine çalışılmıştır. Herhangi bir iyileşme saptanmayan hasta, ikinci kez ameliyata alınmış ve redebridman, sekestrektomi yapılarak G-PMMA zincirleri tatbik edilmiştir. 2 hafta içinde semptomlar süratle gerilemiştir. Son kontrollerinde tam bir iyileşme tespit edilmiştir.

Kempf ve arkadaşları, enfekte olmayan femur ve tibia psödoartrozlarını kilitlenebilen intramedüller çivileme yoluyla tedavi ederken, komplikasyon olarak enfeksiyonla karşılaştıkları 5 olguda debridman ve G-PMMA zincirleri uygulaması yaptıklarını bildirmişlerdir. Olguların 4'ünde intramedüller çiviye yerinde bırakırken sadece 1'inde çıkartmışlar ve eksternal fiksatör tatbik etmişlerdir. Olguların tümünde başarılı sonuç aldıklarını açıklamışlardır (90).

Hofmann ve Probst, eski kırıklarda, refraktürlerde, psödoartrozlarda ve enfekte psödoartrozlarda eksternal fiksatör uyguladıklarını ve enfekte psödoartrozlarda G-PMMA zincirleri eklenmesi ile daha başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (78).

Eksternal fiksatör kullanılarak yapılan ayak bileği artrodezlerinde, çivi yolu enfeksiyonu gelişmesi önemli bir problemdir. Enfeksiyon ne kadar uzun sürerse artrodez kaynama süresi de o kadar uzayacaktır. Enfekte olan bir bölgenin internal fiksasyonla tespitinin riskli olduğu bilinmektedir. Härle, bunları dikkate alarak iki aşamalı uygulamaya yönelmiştir. Önce mevcut implantları çıkartıp, yeterli ve uygun bir debridman yapmış ve sonra G-PMMA zincirlerini tatbik etmiştir. Daha sonra plak ile osteosentez gerçekleştirmiştir. 42 olgunun 3'ünde amputasyon yapıp, geri kalan 39 olgunun 36'sında uzun dönemde enfeksiyonun kontrol altına alındığı ve 39 olgunun

tümünde tam bir kaynama elde edildiği bildirilmiştir (75).

Enfekte total kalça protezlerinde tek seanslı revizyon artroplastileri uygulanmaktadır. Bu önemli gelişme antibiyotikli sementlerin kullanılmaya başlanması ile elde edilmiştir. Bu uygulamayı ilk başlatan Buchholz'dur. Yöntem, tek seansta, yumuşak dokuların eksizyonu, implantın ve sementin çıkartılması, antibiyotikli sementle yeni ve uygun bir protezin implantasyonu ve daha sonraları karar verilen sistemik antibiyotik tedavisi şeklinde uygulanır. Araştırmacı, sistemik antibiyotik tedavisinin kullanılmadığı ilk 10 yıllık enfekte total kalça protezi revizyonu serisinde % 77'lik başarı oranı elde etmişken, daha sonraları oluşturduğu ve yeni değişiklikleri eklediği serisinde % 90'lık başarı oranına ulaştığını bildirmiştir. Enfeksiyonun kontrol altına alınması, stabil bir artroplasti elde edilmesi ve gevşeme görülmemesi ile hastanın fonksiyonel kapasitesinin yükselmesi başarılı sonuç olarak kabul edilmiştir. Bunun dışında kalan olgular başarısız olarak nitelendirilmiştir. Başarısızlıkta özellikle bazı etkenlerin meydana getirdiği (Pseudomonas grubu, grup D streptokoklar, proteuslar ve E. coli gibi) enfeksiyonun varlığı, ameliyat endikasyonunda gecikilmesi ve sementte uygun olmayan dozda antibiyotik bulunması etkili görülmüştür (14).

Lynch ve arkadaşları, Charnley tipi kalça endoprotezi uygulanan 1542 olguyu, antibiyotiksiz veya antibiyotikli kemik çimentosu kullanılmasıyla oluşabilecek derin enfeksiyon riski açısından retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Primer ameliyatlardan sonra ikisi arasında belirgin bir fark saptamamışlardır. Antibiyotiksiz kemik çimentosu kullanılan olgularda derin enfeksiyon oranı % 1.72 iken, antibiyotikli kemik çimentosu kullanılanlarda % 1.65 bulunmuştur. Oysa revizyon ameliyatlarından sonraki derin enfeksiyon oranlarını karşılaştırdıklarında gentamisinli kemik çimentosu kullanılan olgularda, enfeksiyon oranı istatistiki olarak anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır. Gentamisinli kemik çimentosu kullanılan olgularda enfeksiyon oranını % 0.81, antibiyotiksiz kemik çimentosu kullanılanlarda ise % 3.46 olarak bildirmişlerdir (112).

Gustilo, enfekte total kalça protezi ve enfekte total diz protezinin tedavilerinde ve revizyon artroplastilerinde tobramisinli kemik çimentosu ve tobramisinli zincirleri kullanmıştır. Tobramisin toz formunda elde edilebildiğinden farmakokinetik testlerle uygunluğu kanıtlandıktan sonra kullanmaya başlamıştır. Kullandığı tobramisin-PMMA boncukları 6 mm. çapındadır. Çimento olarak 40 g.'a karşılık 2.4 g. tobramisin eklemiştir. (65,66).

Akrilik sementler içinde antibiyotiklerin depo olarak uygulanması total eklem artroplastileri için hem koruyucu hem de tedavi edici olarak yardımcı bir yöntem

olarak tavsiye edilmektedir (22,44,172). Tedavide bütün nekrotik dokuların eksizyonu çok önemlidir. Çünkü eklem içine yeterli miktarda gentamisin geçmesine karşın G-PMMA'dan uzakta bulunan nekrotik dokular enfeksiyonun devam etmesine sebep olmaktadır (44). Bunu önlemeye yardımcı olmak için gentamisinli çimentonun hacimli olarak değil, yüzeyin daha artmasını sağlayacak şekilde boncuklar halinde uygulanmasının yararlı olacağı bildirilmiştir (172,183).

Düşük viskoziteli kemik çimentoları spongioza içine daha fazla girdikleri için, prostetik materyallerin fiksasyonunu daha iyi sağladıkları kabul edilmiştir. Enfeksiyon nedeniyle yapılan revizyon ameliyatlarında kemik kalitesi de bozulmuş olduğundan fiksasyonun sağlanması çok daha zor olmaktadır. Lindberg ve arkadaşları, total kalça protezi uygulanan 41 olguda düşük ve yüksek viskoziteli kemik çimentolarından salgılanan gentamisin miktarlarını karşılaştırmışlardır. Serumda, yaradan alınan ve idrardan toplanan örneklerde gentamisin konsantrasyonları ölçülmüştür. İn vitro çalışmalarda düşük viskoziteli çimentodan olan difüzyonu, yüksek viskoziteli çimentoya oranla daha düşük bulunmuştur. Ancak düşük viskoziteli kemik çimentosu kullanılan olgularda enfeksiyon bölgesindeki gentamisin konsantrasyonu yaklaşık 3 kez daha yüksek ölçülmüştür. Bunun nedeni düşük viskoziteli çimentonun kemiğin spongiozasına daha fazla nüfuz edebilmesinden dolayı yüzey genişliğinin artması ve salgılanan gentamisin miktarının da çoğalmasındır. Mekanik fiksasyonda artış ve yüksek gentamisin konsantrasyonları, özellikle derin enfeksiyon olan ve revizyon yapılan olgularda düşük viskoziteli kemik çimentosu kullanımını güncel hale getirmiştir (110).

Lokal etkisinden faydalanmak üzere, gentamisin kemik çimentosuna karıştırılarak enfekte kalça protezlerinin aynı seansta tedavisinde kullanılmıştır. Carlsson ve arkadaşları, 77 olguluk enfekte total kalça protezi serilerinde, gentamisinli kemik çimentosu kullanarak aynı seansta enfekte protezin çıkartılıp yeni bir protezin çakılması şeklinde uygulama yapmışlardır. Postoperatif dönemde 6 ay süreyle sistemik antibiyotik uygulamışlardır. Olguları ameliyat sonrası 6 ay ila 3.5 yıl arasında değişen sürelerde izlemiş ve Merle d'Aubigné ve Postel kriterlerine göre değerlendirmişlerdir. 60 olguyu (% 78) radyolojik bulgular, sedimentasyon hızı ve klinik bulgulara dayanarak iyileşmiş kabul etmişlerdir. 9 olguyu (% 11.7) enfeksiyonun eradike edilmesine karşın yüksek sedimentasyon hızı ve geçmeyen ağrıları nedeniyle şüpheli; 8 olgu (% 10.3) ise enfekte olarak kabul edilmiştir. Antibiyotikli sement kullanımında herhangi bir allerjik reaksiyon veya yan etki saptamamışlardır. Antibiyotığın eklenmesiyle sementin mekanik gücünde herhangi bir değişiklik tespit etmediklerini bildirmişlerdir (22).

Enfekte total kalça protezlerinde erken tanı ve uygun tedavi iyi sonuç elde etmenin başlıca gerekleridir. Eğer enfeksiyon kendini implantasyondan sonraki ilk 6 saatte belli ederse lokal debridman ile yeterli iyi sonuç alınabilir ve protezin çıkartılmasına gerek kalmayabilir. Ancak 6 hafta gibi daha geç dönemde ortaya çıkan enfeksiyon olgularının çoğunda protezin çıkartılması ve bir süre enfeksiyonun kontrol altına alınması için beklenilmesi gerekir. Klinik bulgular ve laboratuvar tetkikler normale indiğinde çok az nüks ihtimali ile tekrar protez konabilir. Burada önemli olan konu, protezin ve sementin çıkartılmasında ancak dikkatli ve titiz bir cerrahi yöntem uygulamasının başarı için son derece gerekli olduğunun akıldan çıkarılmamasıdır (73).

Schurman ve arkadaşları da antibiyotikli sementlerin, enfekte protez olgularının revizyon ameliyatlarında faydalı olduklarını ve enfeksiyonun tekrarlamasını önleyebildiklerini bildirmişlerdir (145).

Jenny ve Taglang, postoperatif eklem enfeksiyonu bulunan 9 olguda başarılı sonuçlar almışlardır. Kalça eklemi enfeksiyonu olan 2 olguda zincirlerin çıkartılıp endoportez tatbik edilmesinden sonra 20 ila 26 aylık takiplerde nüks görülmediğini bildirmişlerdir (85).

Septik artrit olgularında da G-PMMA zincirleri kullanıldığı bildirilmektedir. Eberle, 2 olgu bildirmiştir. Nonspesifik sakroileit tablosu gösteren 1 olguda önce drenaj ve G-PMMA zincirleri uygulanmış ve 1 ay sonra zincirler çıkartılarak spongios grefonaj ile artrodez yapılmıştır. Diğer olgu el bombası ile yaralanmadan yaklaşık 30 yıl sonra diz eklemine ortaya çıkan ciddi pürülan bir enfeksiyon tablosudur. Bu olguda primer artrodez yapılmış ve enfeksiyonu önlemek amacıyla aynı seansta G-PMMA zincirleri tatbik edilmiştir. Her 2 olguda da tedavi yöntemleri başarılı olmuş ve nüks görülmemiştir (36).

Bizim çalışmamızda da, doğumsal kalça çıkığı ve asetabulum kırığı için yapılan ameliyatlardan sonra kalça eklemine enfeksiyon gelişen 2 olguda G-PMMA zincirleri kullanılmıştır. Kısa süreli geçici uygulama yapılan 1. olguda enfeksiyon iyileşmiştir. Girdlestone artroplastisi de yapılan diğer olguda ise zincirler kalıcı yöntemle uygulanmış, ancak takipler sonunda fistülün iyileşmediği saptanmıştır. Hastane enfeksiyonu olan bu olguya 2. kez ameliyat önerilmiş ancak hasta kabul etmemiştir.

G-PMMA zincirlerinin Tip III açık kırıklarda morbiditeyi azaltmak için kullanımı giderek önem kazanmaktadır (149).

Jenny ve Taglang, potansiyel olarak enfekte olduğu düşünölen 5 Tip III açık kırık olgusunda profilaktik uygulama yapmışlar ve hiçbirinde enfeksiyonun ortaya çıkmadığı bildirmişlerdir (85).

Jenny ve Taglang, 6 enfekte olmuş amputasyon güdüğünün tümünü başarı ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (85).

Diabetik veya iskemik gangrenlere bağı olarak yapılan amputasyonlarda, eş zamanlı olarak G-PMMA zincirlerinin kullanılması ile alt ekstremitte amputasyonlarında olguların % 50'sinde seviyenin bacakta kalması sağlanmıştır. Yaranın tamamen kapatıldığı bu olguların çoğunda flegmonöz enflamasyon veya iskemik ülserasyon söz konusudur. Eberle'nin 26 olgusunun 19'unda (% 73) primer iyileşme temin edilmiştir. Genellikle dolaşımın seviyesi tam olarak tayin edilemediğinden başarısız kalanlarda seviye yükseltilerek G-PMMA zincirleri ile birlikte amputasyon uygulanmış ve başarıyla sonuçlanmıştır (36).

Vertebra cerrahisinde yara enfeksiyonu oluştuğı zaman implantları çıkartmadan enfeksiyonu kontrol altına almak gereklidir. Çünkü, implantların çıkartılmasıyla redüksiyonu yapılmış deformitelerin nüks etmesine ve instabiliteye yol açabilmektedir. Härle ve Van Ende sekonder bakteriyel enfeksiyon tehlikesinden dolayı devamlı irrigasyon-drenaj yöntemini tercih etmediklerini, lokal tedavi olarak G-PMMA zincirlerini kullandıklarını bildirmişlerdir. Vertebra cerrahisinden sonra yara enfeksiyonu oluşan 53 olgunun 50'sinde başarı elde ettiklerini bildirmektedirler (74).

G-PMMA zincirleri septik kemik ve yumuşak doku cerrahisinde her lokalizasyonda her zaman kolayca uygulanamayabilirler. Kavitenin küçük olması ve anatomik yerleşim nedeniyle 7 mm. çaplı klasik boncuklar yerine daha küçük mini boncukların kullanılması gerekebilir. Mini zincirlerin uygulanma endikasyonları aşağıdaki durumlarda söz konusudur:

1. El cerrahisi,
2. Ayak cerrahisi,
3. Ağız ve çevresinde yapılan cerrahi girişimler,
4. Çocuklarda uygulanan cerrahi girişimler (4,5,98,134,154).

Mini zincirlerin uygulanma tekniğı, standart zincirlerin uygulanma tekniğinden farklı değildir. Knaepler ve arkadaşları, 63 olguluk serilerinde 25 el enfeksiyonu, 10 ayak enfeksiyonu, 8 yumuşak doku enfeksiyonu ve 20 küçük kaviteli enfeksiyonu mini zincirlerle tedavi etmişlerdir. 51 olguda primer iyileşme, 9 olguda sekonder iyileşme

tespit edilmiştir. Genel başarı oranı % 95.2 olup, sadece 3 olguda enfeksiyon devam etmiştir (98).

Quell ve Vecs i, 10 posttravmatik osteomyelit olgusunda G-PMMA mini zincirlerini kullanmışlardır. 8 olguda enfeksiyon tamamen kontrol altına alınmış, 1 olguda ek sistemik antibiyotiğe gereksinim olmuş ve 1 olguda primer olarak gentamisine dirençli  -hemolitik streptokok etken olduğu için enfeksiyon devam etmiştir. Bu olguda zincir çıkartılıp sistemik antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. 3 ila 9 aylık takiplerde enfeksiyonun bütün olgularda kontrol altına alındığı saptanmıştır (134).

Elin yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında uzun süreli tespitler gerektiğinden ankilo  meydana gelmekte ve fonksiyonel sonuçlar pek i  açıcı olmamaktadır. Enfeksiyon süresi, erken dönemde dikkatlice yapılan sekestrektomiyle birlikte G-PMMA zincirlerinin geçici olarak uygulanması ile kısalmıştır (4,5,154). Steinig ve Asche tedavisinde G-PMMA mini zincirlerini kullandıkları 200 olguluk serilerinde bu tedavi yöntemi ile iyi sonuçlar aldıklarını bildirmektedirler (4,5,154).

G-PMMA zincirleri son zamanlarda vasküler cerrahi, plastik cerrahi ve replantasyon cerrahisi gibi spesifik alanlarda da kullanıma girmiştir. Sirkülasyon problemi nedeniyle yapılan amputasyonlarda amputasyon düzeyi distale doğru yer değiştirmiş, komplikasyon oranı azalmış ve geniş bölgesel enfeksiyonların önüne geçilmiştir. Replantasyon cerrahisinde ve plastik cerrahide G-PMMA zincirlerinin kullanılması daha çok profilaktik amaçlıdır. Çünkü replantasyon uygulamalarında her zaman aseptik şartlar sağlanamamaktadır. Azalmış dolaşım da enfeksiyona eğilimi arttırmaktadır. Bu durumlarda G-PMMA zincirleri gelişme ihtimali olan enfeksiyonları önleyebilmek için profilaktik amaçlarla kullanılmaktadır. Eberle, spesifik alanlarda G-PMMA zincirleri kullanılmasının enfeksiyon oranını azalttığını bildirmektedir. Olgularında herhangi bir allerjik veya toksik komplikasyon saptamamıştır (36).

Eskiden beri bilinen abse = drenaj anlamına gelen «Ubi pus, ibi evacua» cerrahi kuralı, bugün de geçerliliğini korumaktadır. Bir yerde abse meydana geldiği zaman drenajın sağlanması eskiden olduğu gibi şimdi de başlıca tedavi şansıdır. B tticher ve Stretz, G-PMMA zincirlerini tedavi edici ve koruyucu olarak iki ana endikasyon grubunda kullanmışlardır:

1. Yumuşak doku abseleri
2. Enfekte olmuş dakron by-pass greftler
3. Fenestrasyonla birlikte olan plevral ampiyemlerden sonraki residüel kavitelerde tedavi edici amaçlarla kullanmışlardır.

Profilaktik amaçlarla da,

1. Daha sık karın duvarında rastlanıldığı gibi yoğun bir şekilde kontamine olmuş ameliyat yaralarında
2. Rektum amputasyonlarından sonra oluşan sakral kavitelerde kullanmışlardır (13).

Yumuşak doku enfeksiyonlarında da G-PMMA zincirleri kullanılmaktadır. Herhangi bir yerde enfeksiyon oluştuğunda, tedavi edilebilmesi insizyon, drenaj ve antibiyotik tedavisini gerektirir. Dolaşımın bozulması ve bir doku reaksiyonu olarak oluşan fibröz-kollajen duvarın difüzyonu engellemesinden dolayı sistemik antibiyotikler etkili olmamaktadır. Wasner, yumuşak doku tutulumu da olan 29 kemik enfeksiyonu olgusunun 26'sında (% 89) başarılı sonuç aldığını ve 3 olguda (% 11) nüks saptadığını bildirmiştir (179).

Yumuşak dokudaki kullanımında G-PMMA zincirleri yaranın derinine yerleştirilmekte ve kuvvetli sütürlerle takviye edilmektedir. Zincir genellikle 14 gün tutulmaktadır. Ancak bazı durumlarda 3 hafta da tutulabilmektedir. 3 haftalık uygulamada 10 ila 14. günlerde başlamak üzere her gün 2 boncuk çekilmek suretiyle zincirin mobil olması sağlanır. Böylece zincirin granülasyon dokusu içinde hapsolmesi engellenmiş ve çıkartılması için tekrar ameliyat olması ihtimali ortadan kaldırılmış olmaktadır. Yara enfeksiyonunun tedavisi konusunda, enfeksiyon bölgesinde yüksek gentamisin konsantrasyonları sağlayarak çok daha iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (179).

Härle, yumuşak doku enfeksiyonlarının G-PMMA zincirleri kullanılarak yapılan cerrahi tedavisinde, ilk cerrahi uygulamadan sonra % 70'in üzerinde başarı elde ettiğini bildirmektedir. Yumuşak dokunun tam örtümü, tedavide başarının bir kriteri olarak ele alınmaktadır. Oysa önceden, septik cerrahi kurallarına göre yaralar drene olsun diye açık bırakılır, sıkı bir kapatma yapılmazdı (71).

Yumuşak doku enfeksiyonlarında G-PMMA zincirleri kullanılmasıyla -çoğunluğu primer olmak üzere- daha hızlı bir yara iyileşmesi ve çok daha iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Bötticher, yarada yaygın kontaminasyon düşünülen olgularda G-PMMA zincirleri uygulanmasının yararlı olacağını savunmaktadır. Zincirlerin tahrip edici etkisini göz önüne alarak, batin içi abselerde ve enfeksiyonlarda kullanılmasını sakıncalı bulmaktadır. Yara iyileşmesinde hızlanma, daha fazla oranda primer iyileşmenin elde edildiği, fonksiyonel ve kozmetik sonuçların çok daha iyi olduğu bildirilmiştir (13).

Stabile ve Jacobs, ayağın yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarının tedavisinde G-PMMA zincirlerini kullanmışlardır. 27 yumuşak doku ve/veya kemik enfeksiyonu içeren 26 olguluk serilerinde, ortalama olarak 16 aylık takip süresi sonunda başarı oranını % 95 olarak bildirmektedirler. Araştırmacılar, yüksek bir başarı oranı elde etmelerine karşın, yöntemin her derde deva olacak bir çözüm olmadığı kanaatindedirler. Fizyolojik durumu ve dolaşım kapasitesi düşük hastalarda, periferik yaralarının ve/veya enfeksiyonlarının tedavisinde G-PMMA zincirleri uygulansa bile başarılı olma ihtimalini azaltacağını tespit etmişlerdir (152).

Jenny ve Taglang, 23 yumuşak doku enfeksiyonunun 21'ini başarı ile tedavi etmişler, sadece 2 olguda nüks saptamışlardır (85).

Arter rekonstrüksiyonu için yapılan ameliyatlarda da G-PMMA zincirleri son zamanlarda endikasyon bulmaktadır. Eberle, bir çalışmada arter rekonstrüksiyonu yapılan 3 olguda, eş zamanlı olarak zincirlerin de kullanıldığını bildirmiştir (36).

Travmatik amputasyonlarda ve kirli yarası bulunan olgularda replantasyon yapıldıktan sonra profilaktik olarak G-PMMA zincirleri kullanılabilir. Eberle'nin serisinde böyle bir olgu bildirilmektedir. Bir olgu dolayısıyla kesin kaniye varmak oldukça zordur, fakat yine de ilerisi için kullanıma açık bir alan olarak görülebilir (36).

Plastik cerrahinin uğraşı alanı olan yumuşak doku rekonstrüksiyonlarında reseptör bölge her zaman aseptik koşullarda olmamaktadır. Bu tip olgularda G-PMMA zincirlerinin eş zamanlı olarak uygulanması önerilmektedir. Eberle'nin serisinde bu şekilde 3 olgu bildirilmektedir ve flepler herhangi bir komplikasyon olmaksızın iyileşmişlerdir (36).

Plastik cerrahide kullanım alanı olarak son zamanlarda yanıklar da dikkati çekmektedir. Yine Eberle'nin serisinde yüz yanığı olan bir olgu bildirilmiştir. Bu olgunun her iki kulağına enfeksiyonu iyileştirmek amacıyla 4 adet G-PMMA boncuğu uygulanmış ve başarılı sonuç alınmıştır (36).

G-PMMA zincirlerinin, primer yara kapatılması ile birlikte uygulandığı abdominosakral rektal amputasyonlar ve koksigeal fistül eksizyonu sonrası gelişen perineal kavitelerin ve perforasyonlu apandisit ameliyatlarından sonra gelişen karın duvarı yaralarının önlenmesinde de başarılı olduğu bildirilmiştir. Bu uygulama şekli henüz sınırlı sayılarda denebilecek ameliyatlardan sonra yapılmıştır. Lokal enfeksiyon oranının sakral yaralarda % 70'den % 20'ye, pilonidal yaralarda % 44'ten % 13'e ve apendektomi yaralarında % 33'ten % 12'ye düştüğü saptanmıştır. Sekonder yara iyileşmesi olan

olgularda da enfeksiyon çok hafif seyretmiş ve sepsisemi görülmemiştir. Tedaviye direnç gösteren fistül sayısının düştüğü ve tüm hastaların hastanede kalma sürelerinin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (138).

Calhoun ve Mader, cerrahi enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik-PMMA boncuklarını başarıyla kullanmışlardır (19).

G-PMMA zincirleri tıbbın pek çok branşında farklı bölgelerde kullanılmıştır. Kinnard, sternotomi yapılmış ve enfeksiyon gelişmiş 1 olguda G-PMMA zincirlerini uyguladığını ve başarılı sonuç aldığını bildirmiştir (92). Mandibulanın primer kronik osteomyelitinde de enfekte kemiğin küretajı ve G-PMMA zincirleri uygulanmaktadır (56). Kırıklardan sonra oluşan mandibula osteomyelitinde ise cerrahi revizyon ve kesin immobilizasyon esastır. Bunlara ek olarak G-PMMA zincirlerinin de kullanılabileceği bildirilmiştir (43).

Nöroşirürjide baş ve omurga enfeksiyonlarının tedavisi oldukça uzun süren ve hasta için çok sıkıntılı prosedürlerdir. Günümüzde bu alanda da G-PMMA zincirlerinin kullanılmasına başlanmıştır (91,119,125,186).

Kharitonova ve arkadaşları, jelatin tamponlara antibiyotik ekleyerek nöroşirürji ameliyatlarında süpüratif komplikasyonların profilaksisi ve tedavisinde kullanmaktadırlar. Özellikle kanamisin veya gentamisin tercih etmektedirler. Antibiyotikli tamponları sadece planlanmış ameliyatlarda değil, aynı zamanda beyine نافız kirli penetran yaralanmalarda da kullanmaktadırlar. Tedavi edici olarak, beyin absesi ve kafatasının osteomyeliti gibi lokal süpüratif hastalıklarda lokal küretaj ve drenajı takiben uygulamaktadırlar (91).

Nöroşirürjide, PMMA kullanımı özellikle sekonder enfeksiyonlara yol açabileceği kanısı ile tercih edilmemektedir. Özellikle frontal kemikteki defektlerin giderilmesinde teorik olarak kullanılması mümkün olan materyal bu riskinden ötürü bir kenara bırakılmışken, antibiyotik eklenmiş PMMA'nın ortaya çıkmasından sonra tekrar güncel hale gelmiştir. Gentamisin eklenmiş PMMA, frontal kemik osteomyelitlerinde etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Mann ve el-Khatieb, 3 olguda bu yöntemi uygulamışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (119).

Lokal anesteziik droglar ve opium bileşikleri, uzun süreli analjezi elde etmek amacıyla -ciddi ağrı problemleri olan hastalıklarda ve arteriyel tıkanmalarda- peridural kateter aracılığıyla uygulanmaktadır. Peridural kateterizasyonda enfeksiyon gelişme ihtimali % 20'nin üzerindedir (151). Sollmann ve arkadaşları, böbrek yetmezliği, arteriyel

tıkanma ve fantom ekstremitte ağrıları nedeniyle 6 hafta süre ile peridural kateterden analjezik tedavisi gören hastada 6 ay sonra ortaya çıkan spinal abseyi tedavi etmek için drenajı takiben G-PMMA zincirlerini uygulamışlardır. Hastada siyatalji tarzında ağrılar kalmasına karşın enfeksiyon tamamen kontrol altına alınmıştır (151).

Zumkeller ve Gaab, nöroşirürjikal enfeksiyonu olan 16 olguda G-PMMA zincirlerini uygulamışlardır. 6 ila 12. günde zincirler yavaş yavaş çekilmiştir. 14 olguda hemen, 2 olguda gecikmiş olarak iyileşme elde edilmiştir. G-PMMA zincirleri ile elde edilen lokal antibiyotik konsantrasyonları çok yüksek olduğundan etkenlerin gentamisine dirençli veya duyarlı olup olmadıklarına göre konvansiyonel sınıflandırmasının fazla önemi kalmaktadır. Gentamisine dirençli olan etkenlerle meydana gelen enfeksiyonlarda bile yara iyileşmesi sağlanmıştır. Yara tam olarak kapatıldığından sekonder etkenlerle süper enfeksiyon meydana gelme ihtimalinin olmaması, tedavi süresinin kısalmış olması, hastanın stres yükünün hafiflemiş olması ve erken mobilizasyon imkanı yöntemin avantajlı yanlarıdır (186).

Härle, çocukluk çağı hemetojen osteomyelitinin G-PMMA zincirleri ile tedavisini önermektedir. Akut hematojen osteomyelit hemen hemen daima ekstremitelerde meydana gelmekte ve genellikle çocukluk çağında ve adolesan dönemde görülmektedir. 1. yaşta ve daha sonra 8 ve 14 yaşları arasında pik yapar. Hematojen osteomyelit günümüzde antibiyotik tedavisinin gelişmiş ve çeşitlilik kazanmış olmasına ve eski önemini biraz kaybetmiş olmasına karşın hala ciddi bir hastalık olarak görünmeye devam etmektedir. Erken dönemde antibiyotikler yararlı olabilirken, abse formasyonu meydana gelince cerrahi tedavi ön plana geçmektedir. Röntgenlerde osteolizis varsa veya pü drenajı oluyorsa erken cerrahi tedaviye baş vurmak gerekir. Araştırmacı, enfekte bölümleri tam olarak tanımlayabilmek için soğuk ışık kaynağı kullanmıştır. Olguların % 90'ında etken bakteri olarak *S. aureus* saptandığından 5 gün parenteral ve daha sonra eritrosit sedimentasyon hızı normale ininceye kadar oral yoldan B-laktamaza karşı stabil olan sefradin verilmiştir. Tanıya varmak kronik osteomyelit kadar kolay değildir. Çünkü birkaç kemik veya eklem olaya katılabilmektedir. Tek cerrahi uygulamayla metafizer veya diafizer osteomyeliti olan çocukların % 82'sinde kemik ve eklem enfeksiyonu tedavi edilmiştir. % 18'inde ise enfeksiyonun kontrol edilebilmesi redebridman ve G-PMMA zincirleri tatbiki ile mümkün olmuştur. Ameliyattan sonraki 10 gün süreyle yaradan akıntı izlenmemiştir. Ortalama 26 aylık takipten sonra kronik osteomyelite geçiş görülmemiştir. Tedaviye ne kadar erken başlanılırsa sonuçlar o kadar başarılı olmaktadır. Kemikteki enfeksiyon kontrol altına alındığı zaman dokunun regenerasyonunun çok hızlı olduğu ve ortalama 6 ay sonra eski durumuna kavuştuğu bildirilmiştir (70).

Lök ve arkadaşları, G-PMMA zincirleri ile kronik osteomyelit tedavisine olumlu bakmamaktadırlar. Gentamisine direnç kazanmış bakterilere bu yöntemin etki yapmasının güç olduğunu ve PMMA boncuklarının aynı sekestr gibi mikroorganizmalar için iyi bir barınak olabileceğini savunarak antibiyotikli zincir tedavisini önermemektedirler (111).

Klemm, G-PMMA zincirlerinin uzun süreli geçici uygulamalarında ek olarak kaviteye gaz tampon da yerleştirmektedir. Böylece hem aşırı kanamanın önüne geçildiğini, hem de boncuklar ve doku arasında bir mesafe oluşturulduğunu belirtmektedir. Fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğunu ve 2-4 hafta sonra gaz tamponun zincirlerle birlikte çıkartılmasının gerektiğini bildirmektedir (164).

Grieben, G-PMMA zincirleri uygulamasının etkili olabilmesi için şu işlemlerin tam olarak yapılmasını tavsiye etmektedir:

1. Debridman yapılan kavite G-PMMA zincirleri ile tamamen doldurulmalı ve boşluk kalmamasına azami dikkat gösterilmelidir.
2. Bir pasif dren uygulanmalıdır. Aspirasyona sadece drende obstrüksiyon olduğunda kısa bir süre için izin verilebilir.
3. Primer olarak yara kapatılmalıdır. 10 ila 14 günlük kısa süreli uygulamalarda son boncuk cildin dışında bırakılabilir ve anestezi veya kısa süreli anestezi verilerek tedavi sona erdiğinde zincirler kolayca ekstrakte edilmelidir. Eğer gerekiyorsa G-PMMA zincirlerinin çıkartılmasından sonra sekonder grefonaj uygulanır. 1 ile 3 ay gibi uzun süreli uygulama yapılacak olgularda, tüm boncuklar cilt altında bırakılabilir. Sürenin bitiminde grefonaj yapılırken G-PMMA zincirleri de çıkartılmalıdır (54).

Härle, enfeksiyon olgularında bütün nekrotik materyalleri ve sement artıklarını çıkartabilmek için ososkop adı verilen ve medüllerinin içini ayrıntılı bir şekilde gösteren soğuk ışık kaynaklı endoskopu kullandığını bildirmiştir (72,73). Ososkop, uzun kemiklerin medüllerini görüntüsel olarak monitöre aktaran yardımcı bir aygıttır. Bu enstrüman ile kemikte biyomekanik bozukluklara yol açacak büyük pencereler açılmaksızın kavitelerin gerçek renkte görüntüleri elde edilir. Araştırmacı enfekte total kalça protezi olgularında olduğu gibi kronik osteomyelit olgularında da bu enstrümanın kullanılmasını tavsiye etmektedir (72).

Klemm, Girdlestone artroplastisi yaparak G-PMMA zinciri uyguladığı olgularından 2'sinin daha sonra zincirlerin çıkartılmasını reddettiğini bildirmiştir. Araştırmacı, hareketli bir bölge olan kalça eklemünde, zincirlerin kırılma ve kopma olasılıklarını göz önüne alarak çıkartılmalarını önermektedir (164).

Härle, çok sayıda zincir konulan ve kısa süreli geçici uygulama yapılan olgularda, zincirlerin çıkartılmasının ağrı vereceğini öne sürmekte ve mutlaka genel anestezi altında çıkartılmaların önermektedir. Walenkamp da, kısa süreli geçici uygulamalarda, zincirlerin çıkartılmaya başlanmasında 2 hafta veya daha fazla gecikildiğinde çıkartma işleminin ağırlı olacağını bildirmekte ve genel anestezi uygulanmasını tavsiye etmektedir (164).

Bizim çalışmamızda, kısa süreli geçici uygulama yapılan 30 olgunun 2'sinde (% 6.7) zincirlerin çıkartılması için genel anestezi gerekmiştir. Olgulardan birinde zincirler çekilmeye 13. günde başlanmış, ancak granülasyon dokusu ile çevrelediği için çıkartma işlemi ağırlı olmuş ve hasta tolere edememiştir. Diğer olguda ise, zincirlerin çekilmesine 7. günde başlanmasına karşın -3 gün ara verilince- 10. günde çıkartılması imkansız hale gelmiştir. Çıkartmaya çalışılırken boncuklar telden sıyrılarak kopmuştur. Sonuç olarak, zincirlerin 7. günde çıkartılmaya başlanmasının ve ara verilmeden günde 1-2 boncuk çekilmesinin komplikasyonları önleyeceği ve genel anesteziye duyulacak ihtiyacı ortadan kaldıracığı tespit edilmiştir

Lidgren, derin pseudomonas enfeksiyonları dışında gentamisin zincirlerinin yanı sıra tüm olgularda ek olarak sistemik antibiyotik uygulanmasını önermektedir (164).

Majid, ameliyattan hemen sonra tüm olgulara 2-12 ay (ortalama 3 ay) süre ile ampisilin ve kloksasilin kombinasyonu uygulamıştır (118).

Vecsési, G-PMMA zinciri uygulamasına ek olarak, geniş kemik tutulumunun olduğu ve yaygın yumuşak doku enfeksiyonunun bulunduğu olgularda, ameliyattan sonra sistemik antibiyotik kullanılmasını tercih etmektedir. Sistemik antibiyotikleri lokal odaktan bakterilerin yayılarak sepsis oluşturmalarını ve yara iyileşmesinde meydana gelebilecek aksaklıkları engelleyebilmek amacıyla kullandığını bildirmektedir. Araştırmacı, ameliyat sonrası devrede tedavinin sonuçları üzerinde etkin bir rol oynamayacağı görüşünü savunmaktadır (167).

Vecsési, osteomyelitin tanısında klinik, radyolojik, laboratuvar bulgular ve bakteriyolojik yöntemlerden yararlandığını bildirmiştir. Cerrahi prosedür olarak:

1. Disülfin mavisi ile canlı boyama

2. Nekrektomi
3. Stabilizasyonun sağlanması (gerekli olduğu yerde
-özellikle- eksternal fiksator kullanılarak)
4. G-PMMA boncuk veya zincirlerinin tatbik edilmesi
5. Aspiratif olmayan, pasif dren konması ve yaranın tam
olarak kapatılması şeklinde bir yol izlemiştir (167).

Ameliyattan sonraki dönemde eksize edilen yumuşak doku ve kemikten bakteriyolojik tanının kesinleşmesi için kültür ve antibiyogramı tekrar etmiştir. 4. veya 5. günlerde dreni çıkartmıştır. 8. günden başlayarak 14. günde tamamlanmak üzere, günde 1-2 boncuk çekmek suretiyle G-PMMA zincirinin tamamını çıkartmıştır. Eğer kemikte büyük bir defekt kalmışsa, zincirleri -ilk ameliyattan 4 ila 6 hafta sonra- 2. bir ameliyatla çıkartmayı tercih etmiş ve aynı seansta kaviteyi otolog kemik greftleri ile doldurmuştur. Eğer yeterli kemiksel stabilite oluşmuşsa mevcut implantları da çıkartmıştır. Ameliyattan sonra ek olarak sistemik antibiyotik tedavisini de ancak geniş yumuşak doku enfeksiyonuyla birlikte olan ve bakteriyel sepsisten korkulan olgularda, en fazla 1 hafta süreyle antibiyograma uygun antibiyotik kullanmak suretiyle uygulamıştır. Eğer antibiyogram yapılmamışsa ampicilin ve oksasilin kombinasyonunun tercih edilebileceğini bildirmiştir (167).

Eberle, geçici uygulamaların tercih edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Enfeksiyon olan bölgelerde yabancı cisimlerin bırakılması durumunda enfeksiyonun iyileşmesinin güçleşeceği bilinmektedir. Araştırmacı bu nedenle antibiyotik etkileri kaybolduğu veya azaldığında yabancı cisim gibi davranacakları düşünülen zincirlerin çıkartılmalarının gerekli olduğunu savunmaktadır. Weise de bu düşünceye katılmaktadır. Klinik uygulamalarda spongioza rekonstrüksiyonu yapılacak olgularda zincirlerin vücutta kalış süreleri uzun tutulmaktadır. Araştırmacı, kısa süreli geçici uygulamalarda zincirlerin çıkartılması için en geç 14. günü önermektedir (164).

Murri, enfekte kalça protezlerinde protezin çıkartılarak 3 ila 5 aylık bir süre geçtikten sonra G-PMMA zinciri uygulaması yaptığı olgularında bir komplikasyonla karşılaşmadığını bildirmiştir. Aynı araştırmacı, geçici uygulama yaptığı 60 olgunun 2'sinde ise cilt nekrozu geliştiğini belirlemiştir (164)

Vecs i ve Lidgren, G-PMMA zinciri uyguladıkları osteomyelit olgularında cilt nekrozu komplikasyonu ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir (164).

Çalışmamızda da kalıcı ve geçici uygulama yapılan olgularda ciltte herhangi bir nekroz problemi ile karşılaşmamıştır.

Gentamisin uygulamalarında meydana gelebilecek allerjik komplikasyonlardan daima endişe duyulmasına karşın, Grieben, kendi uygulamalarında gentamisin allerjisi tespit etmediğini bildirmiştir (164).

Gelişmekte olan bir ülke olarak kabul edilen Nepal'de G-PMMA zincirleri uygulamanın avantajlarına bir yenisi eklenmiştir. Bu da zincirlerin çıkartılmadan hastanın taburcu edilebilmesidir. Çünkü yatak kapasitesinin düşük, buna karşın doluluk oranının yüksek olduğu Nepal gibi gelişmekte olan veya geri kalmış ülkelerde, hastanın kısa sürelerde taburcu edilebilmesi çok önem kazanmaktadır (79).

Benzer sebepler ülkemiz için de geçerli görülmektedir. Ortopedi yatakaları genellikle boş kalmamakta ve Ortopedi Klinikleri çalışmalarını % 100'ün üzerinde doluluk oranları ile sürdürmektedirler. Kronik osteomyelit klasik yöntemlerle tedavi edildiğinde, hastaların uzun süre hastanede kalmaları gerekirken; G-PMMA zincirleri ile tedavide bu süre çok kısalmaktadır. Çalışmamızda ameliyat sonrası hastanede kalma süresi ortalama 17.9 gün olarak tespit edilmiştir.

G-PMMA zincirleri ile tedavide başarısız sonuçların ve enfeksiyonun tekrarının sebebini her zaman tayin etmek mümkün olmayabilir. Sıklıkla, yetersiz sonuçlar yöntemin kendisi ile ilişkili bulunmamıştır. Eğer sekestrize olmuş kemik kısımları ameliyat sırasında gözden kaçarsa enfeksiyon er ya da geç tekrarlayacaktır. Klemm, önkolda plak enfeksiyonu olan 1 olgusunda plakların çıkartılmasından ve G-PMMA zincirleri uygulanmasından 3 ay sonra radiusta yeniden fistül oluştuğunu bildirmiştir. Radyolojik muayenede tedavideki bu yetmezliğin sebebini, ilk ameliyatta gözden kaçan sekestrize bir kemik parçasının olduğu anlaşılmıştır (93).

Grieben, G-PMMA zincirleri uygulamasında ortaya çıkan başarısızlıkların nedenlerini şöyle açıklamıştır:

1. Yetersiz debridman, enfeksiyon bölgesinde sekestrize kemik dokusu kalması.
2. Stabilizasyona hizmet etmesi amacıyla enfeksiyon bölgesinde plak, çivi ve vida gibi yabancı materyallerin bırakılması. Bu konu tedavide karşılaşılan yetersizliklerin en büyük nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Bu nedenle, eğer G-PMMA zincirleri uygulanacaksa, tüm yabancı materyaller çıkartılmalı ve stabilizasyonun da eksternal fiksatör gibi başka şekillerde sağlanması tavsiye edilmektedir.

3. İrrigasyon yapılması veya emici özellikte dren uygulanması. Yıkama yoluyla ve aspirasyonla enfeksiyon bölgesinden fazla miktarda gentamisin kaybı olacağı için başarısızlığa yol açacaktır.
4. Yaranın tam kapatılmaması. Difüzyonla boncuklardan salgılanan gentamisin, bir bariyer olmadığı için hızla ve büyük miktarlarda kaybedilecektir.

Birçok olguda bu nedenlerin bir veya birkaçı yetersizlikte etken olarak rol oynarlar. Ancak bir kez başarısızlığa uğranıldığında tümüyle sistemi yetersiz olarak nitelemek yanlıştır. Yetersizliğe yol açan neden dikkate alınarak 2 kez veya daha fazla G-PMMA zincirleri uygulaması yapılabilir. Sonuç olarak, araştırmacı, birinci ameliyattan sonra nüks görüldüğünde hayal kırıklığına uğranılmaması gerektiğini bildirmektedir (54).

Jenny ve Taglang, G-PMMA zincirleri uyguladıkları olgularda erken ve geç sonuçları ve başarısızlığa yol açan nedenleri açıklamışlardır. Kirschner teli, Steinmann çivisi ve eksternal fiksator uygulanıp lokalize osteit gelişmiş olgularda erken dönemde yetmezliğe yol açan nedenler olarak % 5.8 oranında yetersiz debridmanı, % 5.8 oranında mikroorganizmanın dirençli olmasını ve % 11.7 oranında yarada açılmayı saptamışlardır. Posttravmatik osteomyelit olan olgularda, % 5 oranında osteosentez materyalinin çıkartılmamış olmasını, % 5 oranında debridmanın eksik yapılmasını, % 1.6 oranında zincirin kaviteyi tam doldurmamasını, % 3.3 oranında gentamisine dirençli mikroorganizma bulunmasını ve % 11.6 oranında cilt nekrozu meydana gelmesini başarısızlığa yol açan sebepler olarak tespit etmişlerdir. Enfekte psödoartrozların tedavisinde başarısız kalınmasında da benzer sebepleri saptadıklarını bildirmişlerdir (85).

Eberle, kronik posttravmatik osteomyelitte G-PMMA zincirlerinin enfeksiyon iyileştirilene kadar bir veya birkaç kez kullanılabileceğini bildirmektedir. Lokal olarak çok yüksek konsantrasyon elde edildiği için bakteriyel direnç gelişmediğini tespit etmiştir. Bu nedenle nüks etmiş olgularda, devamlı irrigasyon-drenaj sistemi uygulamak gibi tedavi planını değiştirmeyi gereksiz görmektedir. Zincirlerin 2 hafta sonra çıkartılmasını tavsiye etmektedir. Ancak, daha sonra grefonaj gibi ikinci ameliyat planlanıyorsa aylarca kalmasında bir sakınca olmadığını bildirmektedir (36).

Çalışmamızda zincirler ortalama 19 günde çıkartılmıştır. Kısa süreli geçici uygulamalarda zincirlerin en geç 3 hafta sonra çıkartılmalarının uygun olacağı tespit edilmiştir. İki olgumuzda aynı lokalizasyona ikişer kez G-PMMA zincirleri tatbik edilmiştir. Birinci ameliyatların yetersiz kalmasına sebep olarak gözden kaçmış sekestrlerin varlığı saptanmıştır. İkinci ameliyatlarda yeterli debridman, sekestrektomi

yapılmış ve G-PMMA zincir tatbikinden başarılı sonuçlar alınmıştır.

Tedavinin yetmezliğine ait en önemli nedenlerden biri olarak da, uzun süren enfeksiyonlar sonucu meydana gelen skleroz gösterilmiştir. Kan dolaşımı çok zayıf olan yoğun ve kalsifiye kemik dokusu da aynı sekestr gibi davranır. Bu sklerotik kemiğin derinlerinde yerleşmiş bir bakterinin, antibiyotik tedavisi ile yok edilebilmesinin çok zor olduğu bildirilmiştir (93).

Osteomyelitin tedavisi sürerken, tedavinin bitip bitmediğine, hastanın iyileşip iyileşmediğine karar vermek her zaman kolay olmamaktadır. Graham ve arkadaşlarının çalışmalarında, sintigrafinin bu konudaki önemi belirtilmiştir. Graham ve arkadaşları, tavşanlarda *S. aureus* ve sodyum morhuat enjekte etmek suretiyle deneysel tibia osteomyeliti oluşturmuşlardır. 66 tavşanın 43'ünde osteomyelit meydana gelmiş ve bunlara antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. 10 haftaya kadar, 2 haftada bir hastalıklı tavşanlara galyum-67 ile sintigrafisi yapmışlardır. Tedavi süresince negatif sintigrafi gösteren 25 tavşanı öldürmüşler ve kültürlerde üreme olmadığını saptamışlardır. 10 hafta sonunda pozitif sintigrafi özellikleri gösteren 18 tavşanı da öldürmüş ve bunların 11'inde pozitif bakteriyolojik kültürler elde etmişlerdir. Araştırmacılar, osteomyelitin tedavisi sırasında aralıklarla yapılacak galyum-67 sintigrafisinin hastalığın iyileşip iyileşmediğine karar verebilmek için yararlı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (52).

Grieben, enfeksiyonun kontrol altında olduğuna, 3 haftalık postoperatif dönem sonunda yaranın iyileşmesi ve enflamasyon belirtilerinin kaybolması ile karar verilebileceğini savunmaktadır (54).

Walenkamp da, nüks olduğuna dair bulgu ve belirtilerin görülmediği sürece hastalığın tedavisinin gerçekleştiği düşüncesini savunmaktadır (174).

Vecsői, ortalama 3.8 yıllık takip süresi sonunda, olgularını yaranın iyileşmesine, ağrının ve toksik belirtilerin kaybolmasına göre değerlendirmiştir (167).

Eberle, hastalığın takibinde sadece eritrosit sedimentasyon hızını kontrol etmenin yanılgılara yol açabileceğini, bütün klinik bulgu ve belirtilerin normal değerlere inmesine kadar hastalığın iyileşmiş sayılamayacağını bildirmektedir. Vecsői de, hastalığın takip kriterleri arasında eritrosit sedimentasyon hızının yeri olduğunu savunmaktadır (164).

G-PMMA zincirleri ile osteomyelitin tedavisi yanısıra, gelecekte kemik büyümesini sağlayan hormonları içeren ve anti tümör özellik taşıyan zincirlerin kullanılması ile ilgili düşünceler de geliştirilmektedir (148).

Kronik osteomyelit hastalarda psikolojik problemler de yaratmaktadır. Lidgren, bu durumun hastalarının yarısından çoğunda geçerli olduğunu bildirmiştir. Bu hastalarda ameliyattan sonra belirgin düzelme gözlenmiştir (108). Kronik osteomyelitin yassı epitel hücreli karsinoma dönüşme ihtimali çok az olmasına karşın -Lidgren % 0.5 oranında bildirmektedir- fistüllerin süresi ne kadar uzun olursa ihtimal de o kadar artmaktadır. Bu nedenle osteomyelitli hastalarda enerjik biçimde tedavi yolları araştırılmalıdır (108).

Kronik osteomyelit olgularında G-PMMA zinciri uygulamasıyla Vecs i ve Starlinger % 91.8, Grieben % 90.8, Goudarzi % 90, Candemir % 90, Vecs i % 88, Değirmenciog lu % 86, Majid % 86, Er ve Boyacıog lu % 80, Foldyna % 69 başarı oranı bildirmişlerdir.

Kliniğımızde daha önce 12 ve 24 olgu halinde iken değ rlendirilen kronik osteomyelitlerde G-PMMA zincirleri uygulamasında başarı oranının giderek arttığı dikkati çekmiştir (86,103).

Bu çalışmada da, 1985 yılında başladığımız, kronik osteomyelit olgularında G-PMMA zincirleri uygulamasında başarı oranı erken dönem takipler sonunda % 85, geç dönem takipler sonunda ise % 88.9 olarak bulunmuştur.

10. SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçları aşağıdaki kısa başlıklar halinde toplamak mümkündür:

1. Kemik iliğinin ve kemiğin enfeksiyon etkenleri ile temas edip, uzun süreli iltihaplanmasını ifade eden kronik osteomyelit, tedavisi oldukça uzun, zor ve sabır gerektiren bir hastalık tablosudur.
2. Gentamisin, PMMA ile bozulmadan taşınabilen, kendisine karşı direnç gelişme ihtimali son derece düşük olan, lokal olarak kullanıldığı için toksik yan etkileri görülmeyen osteomyelit etkenlerinin pek çoğuna bakterisit etkisi olan ideal antibiyotiklerdendir.
3. Gentamisin, G-PMMA zincirlerinden lokal olarak yüksek konsantrasyonlarda salgılanmaktadır.
4. Elde edilen yüksek lokal gentamisin konsantrasyonları, osteomyelit etkenlerinin büyük çoğunluğu için bakterisit düzeydedir.
5. Gentamisin, lokal olarak çok yüksek konsantrasyonlara ulaşırken, sistemik dolaşımdaki ve idrardaki konsantrasyonları daima toksik sınırların çok altında kalmaktadır.
6. Düşük serum ve idrar düzeyleri nedeniyle yan etki ihtimali yoktur.
7. Gentamisinin çoğu ilk birkaç günde salgılanmasına karşın, uzun süreler salgılanmaya devam etmektedir.
8. G-PMMA zincirleri uygulaması, kemik biyomekanikine zarar vermemekte, patolojik kırıklara yol açmamaktadır.
9. Bu yöntemle ameliyat yaraları tamamen kapatılmaktadır. Bu şekilde hastadan dışarıya, dışarıdan ameliyat yarasına kontaminasyon engellenmektedir. Sekonder enfeksiyonlar ortadan kalkmakta, hastane hijyeni yükselmektedir.

10. Hastaların ameliyat sonrası yatağa uzun dönem bağlı kalmaları önlenmiş olup, kısa sürede mobilize olmaları ve ayağa kalkmaları mümkün olmaktadır.

11. Ameliyat sonrası hastanede kalma süresi belirgin olarak azalmaktadır.

12. Yaygın yumuşak doku enfeksiyonu olması, sepsis ihtimalinin bulunması gibi nadir durumların dışında sistemik antibiyotik tedavisi gibi ilave tedbirlere gerek kalmamaktadır.

13. Hastanın konforunda artış sağlanırken, hemşirelik hizmetlerinde ve yoğun bakım gereksiniminde azalma temin edilmektedir.

14. G-PMMA zincirleri uygulaması ile kronik osteomyelitin nüks etme oranı azalmaktadır.

15. G-PMMA zincirleri ile tedavi, kronik osteomyelitin tedavi maliyetlerini oldukça azaltmaktadır.

16. Kronik osteomyelitin tedavisinde pek çok yöntem uygulanmasına karşın, G-PMMA zincirleri ile tedavi yöntemi en etkili ve en kullanışlı yöntemlerden biridir.

ÖZET

Tıbbın -hekim ve hasta açısından- en önemli sorunlarından biri olan ve tüm yeni gelişmelere karşın önemli bir sorun olmaya devam eden, kronik osteomyeliti ve tedavi yöntemlerini araştırmaya yönelik bu çalışmanın gereğini, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde 1985 yılı Haziran ayı ile 1992 yılı Aralık ayı arasında 40 osteomyelit olgusunda 42 kez uygulanan gentamisin-polimetilmetakrilat uygulaması oluşturmaktadır

40 olgunun 30'u erkek, 10'u kadındır. Hastalık en sık 11-40 yaş grubunda görülmektedir. Bunun en önemli sebebi posttravmatik osteomyelitin kazalara daha fazla maruz kalan hareketli bir hayat süren genç popülasyonda daha sık görülmesidir.

Olgularımızda G-PMMA zincirleri kısa va uzun süreli geçici ve kalıcı olmak üzere 3 değişik şekilde uygulanmıştır. Erken dönemde alınan sonuçlara göre başarı oranı % 85, geç dönemde alınan sonuçlara göre başarı oranımız % 88.9 olarak hesaplanmıştır.

Herhangi bir tedavi yöntemi ile tam olarak şifaya kavuşması zor bir hastalık olan kronik osteomyelitin G-PMMA zincirleri ile tedavisi oldukça etkili bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Akalın, Y.: Kemik ve eklem enfeksiyonları. Ortopedi ve Travmatoloji, Eko Matbaası, İstanbul, 1981.
2. Alpaslan, B., Gürcan, A.: Kronik osteomyelitin G-PMMA antibiyotik zincirleri ile tedavisi. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:541, Emel Matbaacılık, Ankara, 1989.
3. Arıtamur, A., Kuzgun, Ü., Akalın, Y.: Osteositlerin tedavisinde Papineau Roy-Camille metodunun uygulanması. V. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:538, Yargıçoğlu Matbaası, İstanbul, 1978.
4. Asche, G.: Erfahrungen mit gentamicin-PMMA miniketten bei infektionen an der hand. Hand Chirurgie. 12:257,1980.
5. Asche, G.: Behandlung und behandlungsergebnisse von infektionen der hand mit gentamicin-PMMA-miniketten. Zentralbl Chir. 108:641,1983.
6. Ascherl, R., Stemberger, A., Lechner, F., Flaumann, L., Rupp, G., Machka, K., Erhardt, W., Sorg, K.H., Blumel, G.: Behandlung der chronischen osteomyelitis mit einem kollagen-antibiotika-verbund- Vorlaufige mitteilung. Unfallchirurgie. 12:125,1986.
7. Augsburg, J.: Flora und deren resistenz bei osteomyelitis: 2-Jahres. Analyse 1978 und 1979. Zentralbl Chir. 106:449,1981.
8. Baciú, C., Olaru, I.: Tratatamentul infectiilor cronice posttraumatice ale aparatului locomotor cu perle de polimetacrilat de metil gentaminizat (*Treatment of chronic posttraumatic infections of the locomotor apparatus with methyl-polymethacrylate pearls containing gentamicin*). Rev. Chir. 31:103,1982.
9. Becker, R.O., Spadaro, J.A.: Treatment of orthopaedic infections with electrically generated silver ions. A preliminary report. J. Bone Joint Surg. 60-A:871,1978.
10. Boda, A.: Hazai tapasztalatok a PMMA (polimetilmetakrilat=Palacos) és gentamycin kombináció alkalmazásával osteomyelitis kezelésében (*Experiences with the combined use of PMMA [polymethylmethacrylate-Palacos] and gentamycin the management of osteomyelitis. [author's transl.]*). Magyar Traumatol. Orthop. Helyreallito Sebesz. 23:213,1980.
11. Boda, A.: Sepptopal-lanc beültetéssel kezelt anya tejének gentamicin tartalma (*Gentamycin concentration in the milk of a mother after treatment by implantation of a Septopal chain*). Orv-Hetil. 131:2263,1990.
12. Bölükbaşı, S.: Osteomyelit. Artroplasti Artroszkopik Cerrahi. 5:39,1992.

13. *Böttcher, R., Stretz, H.W.*: The treatment of infected tissues with the aid of local administrations of gentamicin-PMMA chains - a new therapeutic concept. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:184,1981.
14. *Buchholz, H.W., Elson, R.A., Engelbrecht, E., Lodenkämper, H., Röttger, J., Siegel, A.*: Management of deep infection of total hip replacement. J. Bone Joint Surg. 63-B:342,1981.
15. *Bulut, G.*: Tibia cisim kırıklarının eksternal fiksasyon yöntemi ile tedavisi. Uzmanlık tezi, İstanbul, 1992.
16. *Burny, F., Rasquin, C., Schuind, F.*: Adapted elastic external fixation in the treatment of infected fractures and pseudoarthrosis. In: Orthopaedic Infections. (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:150,1989.
17. *Burri, C.*: Die chronische posttraumatische osteitis. Helv. Chir. Acta. 56:845,1990.
18. *Cafferkey, M.T., Hone, R., Falkiner, F.R., Keane, C.T., Pomeray, H.*: Gentamicin and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Dublin hospitals: Clinical and laboratory studies. J. Med. Microbial. 16:117,1983.
19. *Calhoun, J.H., Mader, J.T.*: Antibiotic beads in the management of surgical infections. Am. J. Surg. 157:443,1989.
20. *Calhoun, J.H., Cobos, J.A., Mader, J.T.*: Does hiperbaric oxygen have a place in the treatment of osteomyelitis? Orthop. Clin. North. Am. 22:467,1991.
21. *Candemir, A.*: Osteomyelit ve açık kırıklarda gentamicin PMMA uygulaması. Acta Orthop. Traum. Turc. 21:117,1987.
22. *Carlsson, A.S., Josefsson, G., Lindberg, L.*: Revision with gentamicin-impregnated cement for deep infections of total arthroplasties. J. Bone Joint Surg. 60-A:1059,1978.
23. *Cierny, G., Mader, J.T.*: Adult Chronic osteomyelitis: An overview. In: Orthopaedic Infections. (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:31,1989.
24. *Cierny, G.*: Classification and treatment of adult osteomyelitis. In: Surgery of the Musculoskeletal System. (Ed) Evarts, C.M., New York, Churchill Livingstone, vol:5,4337,1990.
25. *Cole, W.G.*: The management of chronic osteomyelitis. Clin. Orthop. 264:84,1991.
26. *Çakırgil, G.S.*: Kemiklerin ve mafsalların infeksiyonları. Ortopedi ve Travmatoloji, Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 1982.
27. *Çulhaoğlu, M.*: Osteomyelit tedavisinde aşının yeri. Uzmanlık tezi, Ankara, 1973.

28. *Dacquet, V., Varlet, A., Tandoğan, N.R., Bascoulergue, G.*: Teicoplanin emdirilmiş alçı boncuklarının in vitro antibiyotik salınım özelliklerinin araştırılması. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:919, THK Basımevi, Ankara, 1991.
29. *Dacquet, V., Varlet, A., Tandoğan, N.R., Takon, M.M., Fournier, L., Jehl, F., Monteil, H., Bascoulergue, G.*: Antibiotic-impregnated plaster of Paris beads. Trials with teicoplanin. Clin. Orthop. 282:241,1992.
30. *Dahners, L.E., Fundenburg, C.H.*: Gentamicin-loaded plaster of Paris as a treatment of experimental osteomyelitis in rabbits. Clin. Orthop. 219:278,1987.
31. *De Groot, W., Van Dooren, J., Verdonk, R., Vytendaele, D., Vercauteren, M., Vandendriessche, F., Claessens, H.*: The use of gentamicin-PMMA beads in the treatment of the osteomyelitis. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:44,1981.
32. *Değirmencioğlu, F.*: Osteomyelit tedavisinde antibiyotik ilave edilmiş bone-cement implantasyonu. VIII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:166, Emel Matbaacılık, Ankara, 1984.
33. *Demirel, Z.A.*: Kronik osteomyelitlerde spongios greftle tedavi sonuçları. V. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:526, Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 1978.
34. *Dingeldein, E.*: Bacteriological studies in patients treated with gentamicin-PMMA beads. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:18,1981.
35. *Dueland, R., Spadaro, J.A., Rahn, B.A.*: Silver antibacterial bone cement. Comparison with gentamicin in experimental osteomyelitis. Clin. Orthop. 169:264,1982.
36. *Eberle, H.*: Experiences in the treatment of posttraumatic osteomyelitis and soft tissue infection, especially in vascular surgery, with gentamicin-PMMA chains. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:127,1981.
37. *Ekin, A., Tiner, M., Fadiloğlu, M., Tatari, H.*: PMMA'nın karaciğer fonksiyonları üzerine olan etkileri. XI. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre kitabı, s:447, Emel Matbaacılık, Ankara, 1990.
38. *Er, T., Boyacıoğlu, M.*: Kronik osteomyelitlerin tedavisinde uygulanan gentamisin zinciri aplikasyonunun sonuçları. XI. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:453, Emel Matbaacılık, Ankara, 1990.
39. *Esterhai, J.L., Bednar, J., Kimmelman, C.P.*: Gentamicin-induced ototoxicity complicating treatment of chronic osteomyelitis. Clin. Orthop. 209:185,1986.

40. **Evans, R.P., Nelson, C.L., Lange, T.A.:** Pathophysiology of osteomyelitis. In: *Surgery of the Musculoskeletal System.* (Ed) Evarts, C.M., New York, Churchill Livingstone, vol:5,4301,1990.
41. **Faust, D.C.:** Flap coverage for orthopaedic infections In: *Orthopaedic Infections.* (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:191,1989.
42. **Fen, G.:** Gentamicin-PMMA-kugeln und-ketten in der behandlung von osteomyelitis und weichteil-infektionen. *Fortschr. Med.* 98:1267,1980.
43. **Fischer-Brandies, E., Diekert, E.:** The infected mandibular fracture. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 103:337,1984.
44. **Fitzgerald, R.H.:** Experimental osteomyelitis: Description of a canine model and the role of depot administration of antibiotic in the prevention and treatment of sepsis. *J. Bone Joint Surg.* 65-A:371,1983.
45. **Foldyna, K., Torsova, V., Kundrat, J., Strokovsky, J.:** Pouziti septopalu pri lecbe kostnich infektu (*Use of Septopal in the treatment of bone infections*). *Acta. Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 56:219,1989.
46. **Gerhart, T.N., Roux, R.D., Horowitz, G., Miller, R.L., Hanff, P., Hayes, W.C.:** Antibiotic release from an experimental biodegradable bone cement. *J. Orthop. Res.* 6:585,1988.
47. **Gillespie, W.J.:** Haematogeneous osteomyelitis. In: *Orthopaedic Infections.* (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:1, 1989.
48. **Giuliano, R.A., Verpooten, G.A., De-Broe, M.E.:** Renal cortical kinetics of gentamicin after implantation of gentamisin-polymethylmethacrylate beads in rats. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 30:385,1986.
49. **Goldie, B.S., Jones, N.F., Jupiter, J.B.:** Recurrent compartment syndrome and Volkmann contracture associated with chronic osteomyelitis of the ulna. *J. Bone Joint Surg.* 72-A:131,1990.
50. **Goudarzi, Y.M.:** Zur behandlung der postraumatischen knochen- und weichteilinfektionen mit gentamicin-PMMA-ketten. Ein erfahrungsbericht aus dem Iran. *Aktuel. Traumatol.* 11:7,1981.
51. **Göksan, M.A., Alturfan, A., Kokino, M., Tanaçan, H.:** Kronik osteomyelit ve cerrahi tedavisi. *Acta. Orthop. Traum. Turc.* 10:54,1975.
52. **Graham, G.D., Lundy, M.M., Frederick, R.J., Berger, D.E., O'Brien, A.W., Brown, T.J.:** Predicting the cure of osteomyelitis under treatment: Concise communication. *J. Nucl. Med.* 24:110,1983.
53. **Green, S.A.:** Osteomyelitis. The Ilizarov perspective. *Orthop. Clin. North. Am.* 22:515,1991.

54. **Grieben, A.:** Clinical results of septopal in bone and soft tissue infections. A survey of clinical trials. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:144,1981.
55. **Grieben, A.:** Treatment of bone and soft tissue infections with gentamicin-polymethyl-methacrylate-chains. A review of clinical trials involving 1500 cases. S. Afr. Med. J. 60:395,1981.
56. **Grime, P.D., Bowerman, J.E., Weller, P.J.:** Gentamicin impregnated polymethylmethacrylate (PMMA) beads in the treatment of primary chronic osteomyelitis of the mandible. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 28:367,1990.
57. **Grinmaer, T.V., Chernomordik, A.B., Panchenko, M.K., Ozerlanskaya, N.M., Bulicheva, N.P.:** Chuvstvitel'nost'k khimoterapevticheskim preparatam mikroflory, vydelaemoi u bol'nykh khronicheskim posttravmaticheskim osteomielitom (*Sensitivity to chemotherapeutic preparations of microflora isolated chronic posttraumatic osteomyelitis*). Antibiotiki. 26:280,1981.
58. **Gristina, A.G., Barth, E., Weeb, L.X.:** Microbial adhesion and the pathogenesis of biomaterial-centered infections. In: Orthopaedic Infections. (Eds) Gustilo, R.B., Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Philadelphia, WB Saunders Company, p:3,1989.
59. **Gristina, A.G., Costerton, J.W., Weeb, X.L.:** Microbial adhesion, biofilm and the pathophysiology of osteomyelitis. In: Orthopaedic Infections. (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:49,1989.
60. **Gristina, A.G., Naylor, P.T., Myruik, Q.N.:** Mechanism of musculoskeletal sepsis. Orthop. Clin. North. Am. 22:363,1991.
61. **Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Wicklund, B.:** Antibiotic-impregnated PMMA beads in bone and prosthetic joint infections. In: Orthopaedic Infections. (Eds) Gustilo, R.B., Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Philadelphia, WB Saunders Company, p:66,1989.
62. **Gustilo, R.B.:** Management of acutely infected fractures. In: Orthopaedic Infections. (Eds) Gustilo, R.B., Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Philadelphia, WB Saunders Company, p:123,1989.
63. **Gustilo, R.B.:** Management of infected nonunion. In: Orthopaedic Infections. (Eds) Gustilo, R.B., Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Philadelphia, WB Saunders Company, p:139,1989.
64. **Gustilo, R.B.:** Management of chronic osteomyelitis. In: Orthopaedic Infections. (Eds) Gustilo, R.B., Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Philadelphia, WB Saunders Company, p:155,1989.
65. **Gustilo, R.B., Leagogo, L.A.C.:** Management of infected total hip replacement. In: Orthopaedic Infections. (Eds) Gustilo, R.B., Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Philadelphia, WB Saunders Company, S:224,1989.

66. *Gustilo, R.B.*: Management of infected total knee replacement. In: Orthopaedic Infections. (Eds) Gustilo, R.B., Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Philadelphia, WB Saunders Company, p:234,1989.
67. *Gustilo, R.B.*: Management of infected fractures. In: Surgery of the Musculoskeletal System. (Ed) Evarts, C.M., New York, Churchill Livingstone, vol:5,4429,1990.
68. *Gustilo, R.B.*: Management of infected nonunion. In: Surgery of the Musculoskeletal System. (Ed) Evarts, C.M., New York, Churchill Livingstone, vol:5,4455,1990.
69. *Hanamura, T.*: Experimental study of acrylic resin coated gentamicin tablets for local antibiotic therapy. Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 58:555,1984.
70. *Härle, A.*: Treatment of hematogeneous osteomyelitis in children by application of gentamicin-PMMA beads. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:62,1981.
71. *Härle, A.*: Surgical techniguc and results in the treatment soft tissue infections with septopal. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:172,1981.
72. *Härle, A.*: Die optisch kontrollierte markausräumung bei der osteomyelitis-behandlung. Z. Orthop. 123:388,1985.
73. *Härle, A.*: Infection managements in total hip replacement. Arch. Orthop. Trauma Surg. 108:63,1989.
74. *Härle, A., Van Ende, R.*: Management of wound sepsis after spinal fusion surgery. Acta. Orthop. Belg. 55:242,1991.
75. *Härle, A.*: Treatment of infected arthrodesis of the ankle. Acta. Orthop. Belg. 57:16,1991.
76. *Hedstrom, S.A., Lidgren, L., Torholm, L., Onnerfalt, R.*: Antibiotic containing bone cement beads in the treatment of deep muscle and skeletal infections. Acta. Orthop. Scand. 51:863,1980.
77. *Henry, S.L., Seligson, D., Mangino, P., Popham, G.J.*: Antibiotic-impregnated beads. Part I: Bead implantation versus systemic therapy. Orthop. Rev. 20:242,1991.
78. *Hofmann, G., Probst, J.*: Anwendungsmöglichkeiten des fixateur externe am Oberschenkel-indikationen. Ergebnisse. Aktuel. Traumatol. 12:62,1982.
79. *Höök, M., Lindberg, L.*: Treatment of chronic osteomyelitis with gentamicin-PMMA beads. A prospective study in Nepal. Trop. Doct. 17:157,1987.
80. *Ilizarov, G.A., Ledyev, V.I.*: The replacement of long tubuler bone defects by lengthening distraction osteotomy of one of the fragments. Clin. Orthop. 280:7, 1992.

81. *Ipsen, T., Jorgenson, P.S., Damhoul, V., Torholm, C.*: Gentamicin-collagen sponge for local applications. 10 cases of chronic osteomyelitis followed for 1 year. *Acta. Orthop. Scand.* 62:592,1991.
82. *Işıkan, U.E., Cengiz, A.T.*: Kronik osteomyelitisli olgularda serum IgA, IgG ve IgM bulguları. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:545, Emel Matbaacılık, Ankara, 1989.
83. *Jacob, E., Setterstrom, J.A., Bach, D.E., Heath, J.R., Mc Niesh, L.M., Cierny, G.*: Evalution of biodegradable ampicillin anhydrate microcapsules for local treatment of experimental Staphylococcal osteomyelitis. *Clin. Orthop.* 267:237,1991.
84. *Jacobs, A.M., Seifert, A.M., Kirisits, T.J., Protzel, H.R.*: Use of antibiotic-loaded bone cement in the management of common infections of the foot and ankle. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 7:523,1990.
85. *Jenny, G., Taglang, G.*: Clinical experiences use of gentamicin-PMMA chains and beads in 200 cases of bone and soft tissue infections; early and late follow-up results. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:112,1981.
86. *Kabukcuoğlu, Y., Tezer, M., Aksoy, B., Kuzgun, Ü.*: Kronik osteomyelitlerin gentamisin emdirilmiş PMMA zinciri ile tedavisi. XII: Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:915, THK Basımevi, Ankara, 1991.
87. *Kabukcuoğlu, Y., Kuzgun, Ü., Tezer, M.*: Nonspesifik septik artritler ile akut ve kronik osteomyelitlerin tedavisinde polividin iyot ile irrigasyon uygulanması. *Acta Orthop. Traum. Turc. dergisinde yayınlanmak üzere kabul edilmiştir*,1993.
88. *Kawashima, M., Tamura, H., Takao, K.*: Closed suction irrigation. In: Orthopaedic Infections. (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:87,1989.
89. *Kayser, F.H., Eberle, H.*: Bacteriological aspects of chronic posttraumatic osteomyelitis. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings of a symposium.(Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser,F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:1,1981.
90. *Kempf, I., Grosse, A., Rigaut, P.*: The treatment of noninfected pseudoarthrosis of the femur and tibia with locked intramedullary nailing. *Clin. Orthop.* 212:142,1986.
91. *Kharitonova, K.I., Rodlukova, E.N., Simonovich, A.E., Stupak, V.V.*: Expenimental'noe i Klinicheskoe Primenenie Zhelatinovykh gubok s kanamitsinom i gentamisinom dlia profilaktiki i lecheniia gnoinykh oslozhnenii v neirokhirurgii (*The experimental and clinical use of gelatin sponges with kanamycin and gentamycin for the prevention and treatment of suppurative complications in neurosurgery*). *Zh. Vopr. Neurokhir.* 3:9,1990.
92. *Kinnard, P., Tran Van, B., Teijeire, F., Trias, A.*: The orthopedic approach in infected median sternotomy. *Can. J. Surg. May.* 27:297,1984.

93. *Klemm, K.*: Septopal - a new way of local antibiotic therapy. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:24,1981.
94. *Klemm, K.*: Indikation, technik und ergebnisse bei anwendung des fixateur externe bei infizierten frakturen und infizierten pseudoarthrosen. Langenbecks Arch. Chir. 358:119,1982.
95. *Klemm, K., Borner, M.*: Behandlung der chronischen osteomyelitis mit gentamicin-PMMA-ketten. Unfallchirurgie. 12:128,1986.
96. *Klemm, K.*: Treatment of infected pseudoarthrosis of the femur and tibia with an interlocking nail. Clin. Orthop. 212:174,1986.
97. *Klemm, K.*: Clinical application of gentamicin-PMMA beads. Infection in the orthopaedic patient, p: 167, 1989.
98. *Knaepler, H., Klemm, K., Dingeldein, E., Wahlig, H.*: Gentamicin-PMMA-miniketten in der septischen knochen, und weichteil chirurgie. Unfall Chirurg. 88:457,1985.
99. *Korkusuz, F., Shinto, Y., Uchide, A., Ono, K.*: Biyomateryal kökenli kronik osteomyelitin tedavisinde yeni geliştirilmiş uzun süreli lokal ilaç tedavisi sistemi. (Antibiyotik,kalsiyum hidroksiapatit seramik kompozitleri) XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:905, THK Basımevi, Ankara, 1991.
100. *Köstem, L., Bora, A., Ada, S., Öztop, F., Barutçu, A., Önal, Y.*: Alt ekstremitenin kronik osteomyelitlerinde lokal kas flebi uygulaması. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:549, Emel Matbaacılık, Ankara, 1989.
101. *Kuechle, D.K., Landon, G.C., Musher, D.M., Noble, P.C.*: Elution of vancomycin, daptomycin and amikacin from acrylic bone cement. Clin. Orthop. 264:302,1991.
102. *Kuşkucu, M., Kiral, A., Kaplan, H., Elbüken, E., Kaya, T., Sarıoğlu, A.*: Hiperbarik oksijen uygulamasının ortopedik tedavideki yeri ve erken sonuçlarımız. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:922, THK Basımevi, Ankara, 1991.
103. *Kuzgun, Ü., Erdat, O., Uluğtekin, S.*: Kronik osteomyelitlerin tedavisinde PMMA+gentamisin sülfat uygulamasının yeri ve değeri. IX. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. Alanya, 1988.
104. *Laky, R., Kocsis, B., Szittyai, B.*: Intrarterielle antibiotikatherapie in der behandlung der chronischen postraumatischen osteomyelitis der extremitäten (Experimentelle und klinische untersuchungen). Z. Exp. Chir. 14:128,1981.
105. *Laky, R., Kocsis, B., Kubatov, M., Szittyai, B.*: Modellversuche zur antibiotikaabgabe von gentamycin-tobramycin- und cephalotin-polymethylmethacrylatekugeln in vivo. Z. Exp. Chir. Transplant Kunstliche Organe. 16:306,1983.

106. *Leblebicioğlu, G., Muşdal, Y.*: Ortopedide kullanılan biyomateryaller. Hacettepe Ortop. Dergisi. 2:105,1991.
107. *Levin, P.D.*: The effectiveness of various antibiotics in methyl methacrylate. J. Bone Joint Surg. 57-B:234,1975.
108. *Lidgren, L., Törholm, C.*: Intramedullary reaming in chronic diaphyseal osteomyelitis: A preliminary report. Clin. Orthop. 151:215,1980.
109. *Lidgren, L.*: Basics in the treatment of orthopaedic infections with special reference to septic arthritis. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:41,1981.
110. *Lindberg, L., Önerfält, R., Dingeldein, E., Wahlig, H.*: The release of gentamicin after total hip replacement using low or high viscosity bone cement. A prospective randomized study. International Orthopaedics (SICOT). 15:305,1991.
111. *Lök, V., Sebik, A., Bora, A., Barın, E.*: Kronik osteomyelitte oluklaştırma yöntemi. IX. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:417, Emel Matbaacılık, Ankara, 1987.
112. *Lynch, M., Esser, M.P., Shelley, P., Wroblewski, B.M.*: Deep infections in Charnley low-friction arthroplasty. Comparison of plain and gentamicin-loaded cement. J. Bone Joint Surg. 69-B:355,1987.
113. *Lyons, V.O., Henry, S.L., Faghri, M., Seligson, D.*: Bacterial adherence to plain and tobramycin - laden polymethylmethacrylate beads. Clin Orthop 278:260,1992.
114. *Mackey, D., Varlet, A., Debeaumont, D.*: Antibiotic loaded plaster of Paris pellets. An in vitro study of possible method of local antibiotic therapy in bone infection. Clin. Orthop. 167:263,1982.
115. *Mackowiak, P.A., Jones, S.R., Smith, J.W.*: Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. JAMA. 239:2772,1978.
116. *Mader, J.T., Calhoun, J.*: Antimicrobial treatment of musculoskeletal infections. In: Surgery of the Musculoskeletal System. (Ed) Evarts, C.M., New York, Churchill Livingstone, vol:5,4323,1990.
117. *Mader, J.T., Cantrell, J.S., Calhoun, J.*: Oral ciprofloxacin compared with standard parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. J. Bone Joint Surg. 72-A:104,1990.
118. *Majid, S.A., Lindberg, L.T., Gunterberg, B., Siddiki, M.S.*: gentamicin-PMMA beads in the treatment of chronic osteomyelitis. Acta Orthop. Scand. 56:265,1985.
119. *Mann, W., El-Khatip, A.A.*: Cranioplasty with palacos R in reconstruction of frontal sinus defects. J. Laryngol. Otol. 102:824,1988.
120. *Marcinko, D.E.*: Gentamicin-impregnated PMMA beads: An introduction and review. J. Foot Surg. 24:284,1985.

121. *Merck*: Septopal chain - septopal beads. Darmstadt, F.R.Germany, 1981.
122. *Morandi, M., Zembo, M.M.*: The Ilizarov compression-distraction osteosynthesis. A method of treatment for infected pseudoarthrosis and segmental bone defects. In: *Orthopaedic Infections*. (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:163,1989.
123. *Muşdal, Y.*: Akut hematogen osteomyelitinin tedavisi. Hacettepe Ortopedi Dergisi. 1:23,1991.
124. *Nade, S.*: Acute haematogenous osteomyelitis in infancy and childhood. *J. Bone Joint Surg.* 65-B:109,1983.
125. *Nazarov, A.D., Firsov, A.A., Navashin, P.S., Fomina, I.P., Rudenko, T.G.*: Farmakokinetik heskoc izuchenie implantirvemykh preparatov gentamitsina. I. Farmakokinetika antibiotikov v zone implantatsii i otsenka prolongirvushchego effekta preparatov (*Pharmacokinetic study of implantable gentamycin preparations. I. Antibiotic pharmacokinetics in the implantation area and an evaluation of the prolonged effect of the preparations*). *Antibiot. Khimoter.* 33:605,1988.
126. *Nelson, C.L.*: Prevention of infection. In: *Surgery of the Musculoskeletal System*. (Ed) Evarts, C.M., New York, Churchill Livingstone, vol:5,4313,1990.
127. *Ochsner, P.E., Gösele, A., Buess, P.*: The value of intramedullary reaming in the treatment of chronic osteomyelitis of long bones. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 109:341,1990.
128. *Özger, H., Temelli, Y., Çabuk, M.K., Ertürk, H.*: Kronik kemik enfeksiyonlarının tedavisinde PMMA-gentamisinli zincirlerin kullanımı. VIII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:210, Emel Matbaacılık, Ankara, 1984.
129. *Perry, C.E., Rice, S., Ritterbusch, J.K., Burdge, R.E.*: Local administration of antibiotics with an implantable osmotic pump. *Clin. Orthop.* 192:284,1985.
130. *Perry, C.R., Ellington, L.L., Becker, A., Vossen, M.K., Burdge, R.E., Greenberg, R.N.*: Antibiotic stability in an implantable pump. *J. Orthop. Res.* 4:494,1986.
131. *Perry, C.R., Pearson, R.L.*: Local antibiotic delivery in the treatment of bone and joint infections. *Clin. Orthop.* 263:215,1991.
132. *Petty, W., Spanier, S., Shuster, J.J., Silverthorne, C.*: The influence of skeletal implants on incidence of infection. Experiments in a canine model. *J. Bone Joint Surg.* 67-A:1236,1985.
133. *Popham, G.J., Mangino, P., Seligson, D., Henry, S.L.*: Antibiotic-impregnated beads. Part II: Factors in antibiotic selection. *Orthop. Rev.* 20:331,1991.
134. *Quell, M., Vecsét, V.*: Mittelfristige Ergebnisse über die Behandlung der posttraumatischen osteitis und osteomyelitis mit gentamycin-PMMA-miniketten. *Aktuel. Traumatol.* 16:158,1986.

135. *Ritmann, W.W., Schawalder, K., Engler, M.*: Stellenwert systemischer und lokaler antibiotika-anwendung bei weichteil-und knocheninfekten. *Helv. Chir. Acta.* 56:879,1990.
136. *Ritter, G.*: Die heutige therapie der chronischen osteomyelitis (Osteitis) im kindesalter. *Z. Kinderchir.* 37:106,1982.
137. *Romaguera, C., Grimalt, F., Villeplana, J., Mascaro, J.M.*: Dermatitis de contacto por septopal (Contact dermatitis caused by Septopal). *Med. Cutan. Ibero. Lat. Am.* 14:43,1986.
138. *Sachweh, D.*: The use of gentamicin-PMMA chains in soft tissue surgery. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:158,1981.
139. *Saighi-Bouaouina, A., Daoud, A., Martini, M.*: Résultats du traitement chirurgical des ostéomyélites hémotogènes chroniques du tibia. Une série de 122 cas. *International Orthopaedics (SICOT).* 15:127,1991.
140. *Sanders, M., Allbright, J.A.*: Saucerization and the Papineau technique. In: Orthopaedic Infections. (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:133,1989.
141. *Scharnagl, E.*: Haut-Weichteilersatz am unterschenken- Therapie und prophylaxe der osteomyelitis. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 18:128,1986.
142. *Schentag, J.J., Plaut, M.E., Cerra, F.B., Wels, P.B., Walczak, P., Buckley, R.J.*: Aminoglycoside nephrotoxicity in critically ill surgical patients. *J. Surg. Res.* 26:270,1979.
143. *Schuckmann, P., Schuckmann, W.*: Unsere erfahrungen der behandlung bakterieller arthritiden und osteomyelitiden. *Beitr. Orthop. Traumatol.* 36:428,1989.
144. *Schulthels, K.H., Schulz, A., Schiefer, H.G.*: Fast hardening aminoacid-solution as potential carrier of chemotherapeutic agents in the treatment chronic osteomyelitis. *Unfallchirurgie.* 7:324,1981.
145. *Schurman, D.J., Trindade, C., Hrishman, P., Moser, K., Kajiyama, G., Stevens, S., Stevens, P.*: Antibiotic acrylic bone cement composites. *J. Bone Joint Surg.* 60-A:978,1978.
146. *Scott, D.M., Rotschafer, J.C., Behrens, F.*: Use of vancomycin and tobramycin polymethylmethacrylate impregnated beads in the management of chronic osteomyelitis. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 22:480,1988.
147. *Scott, J.A., Mc Kusick, K.A.*: Radionucleid and other imaging procedures in the diagnosis of osteomyelitis. In: Orthopaedic Infections. (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:71,1989.
148. *Seligson, D., Klemm, K.*: Antibiotic bone cement combinations. In: Orthopaedic Infections. (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:385,1989.

149. *Seligson, D., Henry, S.L.*: Treatment of compound fractures. *Am. J. Surg.* 161:693,1991.
150. *Shcherbin, F.G., Makhson, N.E., Petrakov, A.A.*: Antibakterial'naja khimioterapiia anaerobnykh ognestrel'nykh osteomielitov (*Antibacterial chemotherapy in anaerobic osteomyelitis caused by gun shot wounds*). *Antibiot. Khimioter.* 35:40,1990.
151. *Sollman, W.P., Gaab, M.R., Panning, B.*: Lumbales epidurales hamatom und spinaler abszess nach peridural anaesthesie. *Reg. Anaesth.* 10:121,1987.
152. *Stabile, D.E., Jacobs, A.M.*: Local antibiotic treatment of soft tissue and bone infections of the foot. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 80:345,1990.
153. *Stabile, D.E., Jacobs, A.M.*: Development and application of antibiotic-loaded bone cement beads. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 80:354,1990.
154. *Steining, H.J., Asche, G.*: Gentamicin-PMMA-miniketten bei infektionen der hand. *Unfallchirurgie.* 12:132,1986.
155. *Stiefeld, S.M., Graziani, A.L., Mac Gregor, R.R., Esterhai, J.L.*: Toxicities of antimicrobial agents used to treat osteomyelitis. *Orthop. Clin. North. Am.* 22:439,1991.
156. *Straus, M.B.*: Hyperbaric oxygen in the management of orthopaedic infections. In: *Orthopaedic Infections.* (Eds) D'Ambrosia, R.D., Marier, R.L., New Jersey, Slack Incorporated p:118,1989.
157. *Tachdjian, M.O.*: Infections of bone. In: *Pediatric Orthopedics.* (Ed) Wickland Jr., E.H., Philadelphia, W.B. Saunders Company, Vol.2,1081,1990.
158. *Tomczak, R.L., Dowdy, N., Storm, T., Lane, J., Calderella, D.*: Use of ceftazidime-impregnated polymethyl methacrylate beads in the treatment of *Pseudomonas* osteomyelitis. *J. Foot. Surg.* 28:542,1989.
159. *Tosun, D., Türker, M., Vardar, İ., Kurultay, N., Ulusoy, M.*: İzmir Devlet Hastanesinde izole edilen 150 stafilokok suşunun tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıkları. *İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi.* s:67, XXX,1,1992.
160. *Tsukayama, D.T., Guay, D.R.P., Peterson, P.K.*: Antibiotic therapy of chronic osteomyelitis. In: *Orthopaedic Infections.* (Eds) Gustilo, R.B., Gruninger, R.P., Tsukayama, D.T., Philadelphia, WB Saunders Company, p:166,1989.
161. *Turek, S.L.*: Ortopedi ilkeleri ve uygulamaları. Çev: Rıdvan Ege. Yargıçoğlu Matbaası, Vol:1,218,1980.
162. *Ulatowski, L., Meier, M., Goymann, V., Thumler, P.*: Zur wirkung eines fibrin-antibiotikum-verbundes bei knochen-und weichteil-infektionen. *Fortschr. Med.* 99:864,1981.
163. *Ünsaldı, T., Barutçu, A., İnanoğlu, Y., Salman, Ü.*: Tibia kronik osteomyelitlerinin ve tibia yumuşak dokudan yoksun açık yaralanmalarının lokal, kas flebi ile tedavisi. *Acta. Orthop. Traum. Turc.* 21:113,1987.

164. *Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H.*: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. Amsterdam, Excerpta Medica, ICS:556,1981.
165. *Varlet, A., Dauchy, P.*: Billes de platre de Paris aux antibiotiques dans le traitement de l'infection osseuse. Nouvelles associations platre-antibiotiques. Rev. Chir. Orthop. 69:239,1983.
166. *Vecsét, V.*: Long-term results in the treatment of septic bone soft tissue disease with gentamicin-PMMA chains and beads. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:50,1981.
167. *Vecsét, V., Barguet, A.*: Treatment of chronic osteomyelitis by necrectomy and gentamicin-PMMA beads. Clin. Orthop. 159:201,1981.
168. *Vecsét, V., Starlinger, M.*: Gentamycin-PMMA bead chains in the treatment of posttraumatic osseous and tissue infections. Arch. Orthop. Trauma. Surg. 99:259,1982.
169. *Von Hasselbach, C.*: Klinik und pharmakokinetik von kollagen-gentamicin als adjuvante lokalthérapie knocherner infektionen. Unfallchirurg. 92:459,1989.
170. *Von Tassler, H., Imhoff, M.*: Gentamicin-haltiges kollagenvlies. Ein erfahrungsbericht. Fortschr Med. 106:571,1988.
171. *Wahlig, H.*: Gentamicin-PMMA beads, a drug delivery system basic results. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:9,1981.
172. *Wahlig, H., Dingeldein, E., Bergmann, R., Reuss, K.*: The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. J. Bone Joint Surg. 60-B:270,1978.
173. *Walenkamp, G.A.I.M.*: Experiences in the treatment of osteomyelitis and infected endoprosthesis with chains of gentamicin-PMMA beads. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:96,1981.
174. *Walenkamp, G.A.I.M.*: Gentamicin-PMMA beads. A clinical, pharmacokinetic and toxicological study. Thesis, s:76. University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, 1983.
175. *Walenkamp, G.A.I.M., Vree, T.B., Guelen, P.J.M., Jongman-Nix, B.*: Interaction between the renal excretion rates of β_2 -microglobulin and gentamicin in man. Clin. Chim. Acta. 127:229,1983.
176. *Walenkamp, G.A.I.M., Vree, T.B., Van Rens, T.J.G.*: Gentamicin-PMMA beads. Pharmacokinetic and nephrotoxicological study. Clin. Orthop. 205:171,1986.
177. *Warner, W.C.*: General principles of infection. In: Campbell's Operative Orthopaedics. (Ed) Crenshaw, A.H., St. Louis, Mosby Year Book, Vol.1,109,1992.

178. *Warner, W.C.*: Osteomyelitis. In: Campbell's Operative Orthopaedics. (Ed) Crenshaw, A.H., St. Louis, Mosby Year Book, Vol.1,131,1992.
179. *Wassner, U.J.*: Principals and results of the treatment of soft tissue infections with septopal. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556: 165,1981.
180. *Wegener, W.A., Alavi, A.*: Diagnostic imaging of musculoskeletal infection. Orthop. Clin. North. Am. 22:401,1991.
181. *Weise, K., Weller, S.*: Indication and use of septopal in chronic osteitis. In: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceedings a symposium. (Eds) Van Rens, T.J.G., Kayser, F.H., Amsterdam, Excerpta Medica. ICS:556:82,1981.
182. *Wilson, K.J., Cierny, G., Adams, K.R., Mader, J.T.*: Comparative evaluation of the diffusion of tobramycin and cefotaxime out of antisiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. J. Orthop. Res. 6:279,1988.
183. *Wroblewski, B.M.*: Leaching out from acrylic bone cement. Expenimental evaluation. Clin. Orthop. 124:311,1978.
184. *Yanat, A.N., Altinel, E.*: Non-spesifik kemik enfeksiyonlarının tedavisinde uyguladığımız devamlı irrigasyon-drenaj yöntemi ve sonuçları. VII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, s:177, Emel Matbaacılık, Ankara, 1983.
185. *Yeldandi, V., Strodtman, R., Lentino, J.R.*: In-vitro and in-vivo studies of trimethoprim-sulphamethoxazole against multipl resistant Staphylococcus aureus. J. Antimicrob. Chemoter. 22:873,1988.
186. *Zumkeller, M., Gaab, M.R.*: Die lokale behandlung von infektionen in der neurochirurgie mit gentamicin-PMMA-ketten (Septopal). Neurochirurgie. 30:143,1987.
187. *Zwipp, H., Gotzen, L., Haas, N.*: Die markraumaufbohrung bei chronischer osteomyelitis des stabilen femur und tibiaschaftes. Chirurg. 55:260,1984.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi