



TÜRKİYE BİLİMSEL VE  
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL  
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

1997-955

MİKROBİYAL KÖKENLİ POLİHİDROKSİALKANOAT  
İMLANTLARDAN OSTEOMİYELIT TEDAVİSİ İÇİN  
KONTROLLÜ ANTİBİYOTİK SALIMI

PROJE NO: SBAG-1536

Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu  
Health Sciences Research Committee

1997-955

MİKROBİYAL KÖKENLİ POLİHİDROKSİALKANOAT  
İMLANTLARDAN OSTEOMİYELİT TEDAVİSİ İÇİN  
KONTROLLÜ ANTİBİYOTİK SALIMI

PROJE NO: SBAG-1536

Y. DOÇ. Dr. İHSAN GÜRSEL  
DOÇ. Dr. FEZA KORKUSUZ

ODTÜ Biyolojik Bilimler Bl.  
Biyomateryal Arast. Lab.

KASİM 1997  
ANKARA

Say. 86

Ref. 56

## ÖNSÖZ

'Mikrobiyal kökenli polihidroksialkanoat implantlardan Osteomyelit tedavisi için kontrollü antibiyotik salımı' isimli bu projenin ilk aşamasında bakteriyel kökenli, biyoyumlu, ve biyoyıkımlı bir polimer olan, genel grup adı polihidroksialkanoatların bir üyesi olan polihidroksibütirat-ko-hidroksivaleerat (PHBV) kullanılarak antibiyotik yüklü implant çubuklar hazırlanmıştır. Bunların in vitro salım koşulları optimize edilerek, model hayvan deneylerindeki performanslarına, (implanta bağlı deneysel osteomyelit ortamında) deneklerin arka ayak tibialarına implante edilerek bakılmıştır. Denekler belli sürelerde kurban edilerek tedavi düzeyi, makroskopik, radyolojik ve histopatolojik yöntemlerle belirlenmiştir.

Bu projede yer alan verilerin tamamı, TÜBİTAK-SBAG grubu tarafından (Proje No. 1536) sağlanan destekle elde edilmiştir. Deneysel çalışmalar ise ODTÜ, Biyoloji Bölümü, Biyomateryal Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Katkılarından dolayı her iki kurumumuza da teşekkürü bir borç bilirim.

Raporun ilk bölümünde konuya yönelik literatür bilgisi, ikinci bölümünde Materyal ve Metodlar, üçüncü bölümde ise sonuçlar sunulmaktadır.

Projenin hayvan deneyleri aşamasındaki ameliyatların gerçekleşmesinde rol alan Doç. Dr. Feza Korkusuz'a, Opr. Dr. Fırat Yağmurlu'ya, Histopatolojik incelemeleri yürüten Dr. Petek Korkusuz'a in vitro salım deneylerinin bir kısmını yürüten Füsün Türresin'e katkılarından dolayı içten teşekkür ederim.

Son olarak da bu projenin gerçekleştirilmesi esnasında her aşamadaki değerli katkılarıyla ve tecrübesiyle rol alan Prof. Dr. Vasıf Hasırcı'ya en derin duygularımınla çok teşekkür ederim.

Dr. İhsan Gürsel  
Proje Yöneticisi  
Kasım 97, Ankara

## ÖZ

Bu projenin esas amacı, biyoyıkımlı, biyoyumlu, ve zararsız olduğu bilinen bakteriyel kökenli polihidroksialkanoatlardan tasarlanan yeni bir ilaç salım sistemi geliştirerek, implanta bağlı kronik osteomyelit'in tedavisini sağlamaktır.

Çalışmanın ilk aşamasında implant çubuklar, (1.0x0.3x0.3 cm<sup>3</sup> boyutlarında) hazırlanarak içlerine en çok %50 olacak şekilde Sulperazone™ (Sulbactam:Cefaperazone, 1:1 % ağırlık) antibiyotiği yüklenmiştir. İn vitro salım koşullarının optimizasyonu sonrası (sabit hızda yaklaşık 8 hafta ilaç salımı elde edildi), çubukların model hayvan deneylerinde kullanılmasına geçildi.

Tavşan tibiasında, implanta bağlı osteomyelit modeli oluşturuldu, bunun için, 0.5-1.0x10<sup>7</sup>CFU/mL *S.aureus*, Kirchner çubuklarının yerleştirildiği intramedullar bölgeye açılan kortikal pencereden enjekte edildi. Üç hafta sonunda osteomyelit oluşumu, makroskopik, radyolojik, ve histopatolojik tetkiklerle saptandı ve antibiyotikli polihidroksibütirat-kohidroksivalerat (PHBV) çubukları kortikal pencereden enfeksiyon bölgesine implante edildi. Denekler belli dönemler sonunda (2. ve 4. haftalarda) sakrifiye edilerek tedavi düzeyi radyolojik, histolojik, makroskopik ve mikrobiyolojik incelemelerden sonra tayin edildi. Çubuklarda ayrıca in vivo ilaç salımı sonucu morfolojik değişikliklerin elektron mikroskopisiyle belirlenmesi için deneklerden geri alınarak incelendi.

Enfeksiyona ait bulguların 2. hafta sonunda azaldığı, 4. haftadan sonra da tamamen ortadan yok olduğu belirlendi. 4. Hafta sonunda kemik enfeksiyonu izine rastlanmamıştır, bu bulgular histolojik ve radyolojik incelemelerle desteklenmiştir. İmplant bölgesinde ayrıca, yabancı cisim reaksiyonuna minimum düzeyde rastlanmıştır. Bu bulgular, antibiyotik yüklü çubukların vücut tarafından iyi tolere edildiğini ve doku ile ters etkileşime girmediğini işaret etmektedir.

Enfeksiyonun tamamıyla ortadan kalkması, antibiyotik yüklü çubuklardan ilacın kontrollu bir şekilde salımıyla mümkün olmuştur. Ayrıca kemik iyileşmesi de implant malzemesinin piezoelektriksel ve osteoindüktif özellikleri sayesinde gerçekleşmiştir. Sonuç olarak, bu yeni geliştirilen implant kronik osteomyelit'in tedavisi için potansiyel bir gelecek vaad etmektedir.

## ABSTRACT

The utmost aim of this study was to construct a novel drug delivery system, made up of a bacterial originated polyhydroxyalkanoate (PHA) polyester, which is biodegradable, biocompatible and non-toxic and to prevent implant related osteomyelitis (IRO).

The implant rods were constructed in  $1.0 \times 0.3 \times 0.3 \text{ cm}^3$  dimensions and loaded with (maximum of 50% w/w) the antibiotic Sulperazone™ (Sulbactam:Cefaperazone, 1:1 wt, %). Following in vitro drug release optimization, that gave a constant release for ca. 8 weeks, the rods were used in model animal experiments.

Rabbit tibial model was used to mimic the implant related experimental osteomyelitis (IRO). *S. aureus* ( $0.5-1.0 \times 10^7 \text{ CFU/mL}$ ) was inoculated into intramedullar region together with a medical grade K-wire (ca.  $0.2 \text{ cm}^3$ ) through the cortical aperture. The establishment of chronic osteomyelitis (IRO) at the end of three weeks was confirmed by macroscopy, radiography and microbiologically. Poly(3-hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) (PHBV) rods were implanted into the right tibial intramedullary cavity. The animals were sacrificed at specific intervals (2<sup>nd</sup>, and 4<sup>th</sup> wks) and were examined radiographical, histological, macroscopic and microbiologically. Rods retrieved from the animals were also assessed by electron microscopy (SEM), and morphologies following *in vivo* release was determined.

Finding of infection was reduced at the end of 2<sup>nd</sup> wk and almost complete eradication was observed at the end of 4<sup>th</sup> wk (judged by the histological and radiological grading system). Investigations at the end of 4<sup>th</sup> wk revealed that no signs of bone infection is present. This was further supported by the radiological and histopathological examinations, where there was minimal foreign body reaction at the implant site. The results indicated that the antibiotic loaded PHA rods were well tolerated and there was no adverse tissue reaction.

Our results showed that the eradication of the infection is due to the local controlled release of the loaded antibiotic, and the extent of bone healing is probably due to the piezoelectric and osteoinductive properties of the implant material. This study showed that the novel implant used seems to be a promising biomaterial in the treatment of IRO.

## İÇİNDEKİLER:

1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgi.....	3
2.1. Tanımlar.....	3
2.2. Tarihçe.....	4
3. Patofizyoloji.....	6
4. Teşhis ve İlk Değerlendirme.....	14
4.1. Hikaye ve Fizik Muayene.....	15
4.2. Kronik Osteomyelitin Bakteriyolojisi.....	16
4.3. Laboratuvar Değerleri.....	17
4.4. Görüntüleme Yöntemleri.....	18
4.4.1. Radyografi.....	18
4.4.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	20
4.4.3. MRI.....	21
4.4.4. Sintigrafi.....	22
4.5. Klasifikasyon.....	24
5. Tedavi.....	31
5.1. Hastanın Değerlendirilmesi.....	31
5.2. Cerrahi Tedavi.....	31
5.3. Antimikrobiyal Tedavi.....	35
5.3.1. Antibiyotik Özellikleri.....	36
5.3.2. Tedavinin Uzunluğu.....	39
5.3.3. Kemik Konsantrasyonu.....	39

6. Kontrollü İlaç Salımı.....	40
6.1. İlaç Dağıtım Sistemleri.....	40
6.2. Polihidroksialkalonatlar.....	43
6.3. İdeal Biyobozumlu Salım Sistemi.....	45
7. Gereç ve Yöntem.....	46
7.1. Salım Sistemi.....	46
7.2. Rodların İn Vitro Salım Davranışı.....	47
7.3. Denekler.....	47
7.4. Mikroorganizmanın Hazırlanması.....	47
7.5. Enfeksiyonun Oluşturulması.....	48
7.6. Enfeksiyon Oluşumunun Gösterilmesi.....	49
7.6.1. Radyografi.....	49
7.6.2. Mikrobiyoloji.....	49
7.7. PHBV Rodlarının Yerleştirilmesi.....	50
7.8. Tedavinin Değerlendirilmesi.....	50
7.9. Işık Mikroskopik İnceleme.....	54
7.10. İstatistik.....	54
8. Sonuçlar.....	54
8.1. İn vitro Salım Profili.....	54
8.2. Enfeksiyon Oluşumu.....	56
8.2.1. Mikrobiyoloji.....	56
8.2.2. Radyoloji.....	56
8.2.3. Klinik.....	56
8.3. 15. Gün Sonuçları.....	58
8.3.1. Mikrobiyoloji.....	58

8.3.2. Radyoloji.....	58
8.3.3. Klinik.....	59
8.3.4. Histopatoloji.....	59
8.4. 30. Gün Sonuçları.....	63
8.4.1. Mikrobiyoloji.....	63
8.4.2. Radyoloji.....	63
8.4.3. Klinik.....	63
8.4.4. Histopatoloji.....	67
8.5. PHBV Rod Yıkımı.....	67
9. Tartışma ve Sonuç.....	69
10. Kaynaklar.....	80



## 1.GİRİŞ:

Ortopedik enfeksiyon, cerrahın karşı karşıya kalabileceği en önemli sorunlardan biridir. Kronik osteomyelitin ana tedavi prensipleri kas iskelet sisteminin diğer enfeksiyonları ile aynıdır: Yeterli drenaj, uygun debridman, ölü boşluğun doldurulması yaranın korunması, immobilizasyon ve uygun antibiyotik uygulanmasıdır. Bu uygulamalar, özellikle uzun kemiklerin iltahabında cerrahi yaklaşımların zorluğu, yaraların karmaşıklığı ve mekanik stabilitenin sağlanıp, korunmasının güçlüğü nedeni ile zorlaşabilmektedir. Ayrıca hastanın bağışıklık tepkileri de tedaviyi doğrudan etkileyebilmektedir. Farmakoloji, yara fizyolojisi ve rekonstrüktif cerrahideki gelişmeler bu hastalığın tedavisinde yeni ve etkili seçeneklerin oluşmasına yardım etmektedir(3).

Osteomyelit günümüzde, artan açık kırıklar, osteosentez ve protez ameliyatlarının çoğalması dolayısı ile önemini korumaktadır.

Kemiği diğer dokulara nazaran kronik enfeksiyona daha meyilli kılan bazı özellikler mevcuttur. Kemik sınırlı yumuşak doku boşluğuna sahiptir. Bu, kendini özellikle enfeksiyon kemiğin medullasında oluştuğunda gösterir. Böyle bir durumda enfeksiyon, en az dirençle karşılaşacağı yolda ilerler ve medüller boşluğu doldurarak dokuya zarar verir ve zaten hassas kan akımı olan kemiği, kansız bırakabilir. Kemik, özel yapısı ve sınırlı yumuşak doku boşluğu nedeniyle nekroza yatkın bir kan akımına sahiptir. Sonuçta oluşan avasküler sahalar enfeksiyona karşı koyamazlar(3,51).

Bununla beraber, avasküler kemiğin rezorpsiyonu azalacağından bakteriyel büyüme için ideal ortam sağlanmış olmaktadır. Bu açıdan kütesine göre daha fazla yüzeye sahip ve rezorpsiyonu daha yavaş olan trabeküler kemik, kortikal kemiğe oranla daha az probleme neden olur. Rezorpsiyonun gerçekleşebilmesi için granülasyon dokusu, kemiğin yüzey alanıyla temas halinde olmalıdır. Çok miktarda kortikal kemik bulunması iyileşmeyi geciktirdiği gibi kronikleşmeyi de arttırır(3).

Dolaşımın bozulması dolayısı ile klasik yöntemlerle uygulanan antibiyotikler ve vücudun ürettiği antikorlar bu sahalara ulaşamazlar; Bu sebeplerden dolayı travması, implantı ya da kırığı ile birlikte enfeksiyonu olan hastalar veya osteomyelit hastalarında bulunan avasküler kemik, enfeksiyonla savaşmaya muktedir değildir. Nekrotik kemiğin bölgeden uzaklaştırılması tedavi için zorunludur(3).

1950'lerden başlayarak osteomyelit tedavisinin vazgeçilmez bir unsuru olan antibiyotik kullanımı, tedavisi zor olan hastalığın mortalite ve morbiditesinin azalmasına sebep olmuştur. Yine de yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ve devreye girmesine rağmen bu ajanların avaskülerize olmuş enfeksiyon bölgesine ulaştırılması sorun olmaya devam etmiştir. Bu amaçla sistemik antibiyotik tedavisine alternatif olarak antibiyotiği doğrudan enfeksiyon bölgesine ulaştıracak yeni yöntemler araştırılmaya başlanmıştır. Bu çabalar, günümüzde artan hızlarla devam etmektedir(8).

Bu çalışmanın amacı, daha önce çeşitli tıbbi alanlarda kullanılmış bir polimer olan, polihidroksibitürat kovalerat polimerinin,

biyodegradabl bir antibiyotik taşıyıcı sistemi olarak, deneysel implanta bağlı osteomyelit tedavisinde kullanımının araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Tanımlar

*Osteomyelit* kemiği içeren enfeksiyon için kullanılan bir terimdir. Osteon (kemik) ve myelo (ilik) köklerinin sonuna enfeksiyonu belirten -itis sonekinin gelmesi ile oluşur.

Osteomyelit terimi klasik olarak akut, kronik ya da hematojen, eksojen gibi ek tanımlayıcı terimlerle kullanılır. Bünyenin verdiği cevaba göre pyojenik ya da granülomatöz olarak ta tanımlanabilir<sup>(32)</sup>.

Osteomyelitle birlikte sık kullanılan iki ek terimse sekestrum ve involukrumdur. Sekestrum kemiğin içindeki enfeksiyonun çekirdeğinde yer alan mikroskopik ya da makroskopik, genelde kortikal, nekrotik kemik fragmanıdır. Genelde püy ve enfekte granülasyon dokusuyla çevrilidir, başlangıçta korteksin bir parçasıyken bakterial toksinler, enzimler, intraosseöz basınç veya travma sonucu hastalığın akut evresinde devitalize olur. Bir kısım kemik revaskülarize bir kısmı da rezorbe olduğundan tüm devitalize kemikler sekestrum haline gelmezler. Bazen sekestrumun kendiliğinden dışarı atılması veya cerrahi olarak çıkartılması iyileşme ya da remisyona neden olur. Cerrahi implantlar ya da yabancı cisimler de benzer şekilde davranabilir. Daha sıklıkla sekestrize olmamış nekrotik kemiğin geride kalması sonucu enfeksiyon devam eder.

Fizyolojik olarak çocukların, sekestrize fragmanı, tamamen rezorbe etmeye daha uygun oldukları saptanmıştır. Bu, kronik osteomyelitin çocuklarda daha seyrek görülmesinin bir nedeni olarak değerlendirilebilir. Fakat çocuklarda görülen osteomyelitin kendini sınırlayıcı olduğu asla düşünülmemelidir(3).

İnvolutrum terimi ise latince sarmak anlamındaki volvere sözcüğünden türemiştir. İnvolutrum, yeni oluşmuş reaktif kemikten meydana gelir ve hastalıklı kemik ile sağlıklı doku arasında yer alır. Radyografik olarak radyodens olarak görüldüğünden skleroze kemikle karıştırılabilir. Fizyolojik olarak involukrum kemik hasarı tarafından başlatılabilir ve osteoblast ve osteoklastların kemik indükleyici cytokinler tarafından arttırılmış metabolizması ile sonuçlanır(32).

## 2.2 Tarihçe

Kemik ve eklem enfeksiyonları insanlığın başlangıcından beri insani ve inatçı bir problem olmuştur. Prehistorik insan ve hayvan fosil kalıntılarında posttravmatik osteomyelitin izleri bulunmuştur. Osteomyelit hakkındaki ilk yazılı kayıtlara ise Hindu cerrahları Charaka ve Sushutranın M.Ö 2500'lerdeki yazıtlarında rastlanmaktadır(10).

M.Ö 500-400 yılları arasında yaşayan Hippocrates, kemik hastalıklarını yaralanmaya bağlamış , enfekte sekestrumun atılışını doğru olarak tanımladığı gibi bunun hızlandırılması için de cerrahi bir girişim tanımlamıştır. İyileşmeyen sinüs akıntısı ile içerideki ölü

kemik arasındaki bağlantıyı kuran da odur. 1. yy'da romalı Celcus hastalık patolojisinin anlaşılması için ilk girişimlerde bulunmuş ve dört sıvının birikmesi sonunda ortaya çıktığını düşündüğü dört enflamasyon bulgusunu tanımlamıştır. Kemik patolojisini ise çürüme, ülserasyon, siyahlık, fistüller ve gangrenle açıklamaya çalışmıştır<sup>(10)</sup>.

14. ve 15.yy'da Avrupa'yı saran savaşlar ve ateşli silahların yaygın olarak kullanılması yara karakterinde değişmelere ve kemik enfeksiyonlarının görülme sıklığında artışa sebep olmuştur. Bunun sonucunda kalifiye olmayan pratisyenlerden oluşan ve Almanya'da "Wundsärtze" ve İngiltere'de "bonesetters" denen sınıflar ortaya çıkmış, patoloji ve tedavi konusunda kendi görüşlerini içeren kitapçıklar yazmışlardır<sup>(10)</sup>.

17. ve 18.yy'da anatomi bilgisinde önemli gelişmeler olmuştur. Kemik anatomisi, Howship, Havers ve Scarpa tarafından tanımlanmıştır. 1771'de Pott osteomyelit lezyonundan sekestrumun çıkartılmasını tanımlamış ve sekestrumun sebebi olarak periosteumdan ayrılan kemiğin beslenmesinin bozulmasını ileri sürmüştür<sup>(10,52)</sup>.

1867'de Cohnheim enflamasyonlu dokudaki mikroskobik değişimleri tanımlamıştır. 1828'de Carige hematojen osteomyeliti ayrı bir klinik antite olarak tanımlamış, 1830'da ise Brodie kronik kemik abseli dokuz vakasını yayınlamıştır. 1834'te Nelaton osteomyelit terimini kullanmıştır. 1874'te kadar sekestrumun kendiliğinden atılmasına kadar istirahat ve yara merhemleri ile tedavi edilen osteomyelit için, Howes, bu tarihte sekestrektomi ve yaranın

granülasyonla iyileşmesine izin verilmesini savunmuştur. 1.Dünya savaşı boyunca sekestrektomi ve açık yara bakımı görüşü daha da gelişmiştir. Correl ve Dakin, Dakin solüsyonunu kullanarak yaraların akut klinik sterilizasyonu için etkin bir yöntem geliştirmişlerdir(10).

18.yy'da başlayan sülük kullanımı, Baer 1928'de mükemmel sonuçlar bildirmesine karşın, diğer yara bakım metodlarına üstün olmaması, sülüklerin yarayı başka bakterilerle kontamine etme riski ve kötü estetik ve psikolojik etkileri yüzünden terk edilmiştir.

1927'de Orr geniş drenaj ve istirahatın temel prensiplerini yeniden düzenlemiştir. 1930'larda antibiyotik çağının başlangıcını müjdeleyen sülfonamidlerin, Cerrahi yöntemler ile birlikte kullanılması osteomiyelitin tedavisindeki en büyük ilerlemelerden biri olmuştur. 2.Dünya savaşı boyunca antibiyotikler çeşitlenmiş, cerrahi teknikler iyileşmiş ve osteomiyelitin patogenezi daha iyi anlaşılmıştır. Bütün bunlara rağmen, osteomiyelit modern tedavi yöntemlerine her zaman cevap vermemekte ve mortalite hemen hemen ortadan kaldırılmış olmasına rağmen, osteomiyelit, morbidite ve sakatlık nedeni olmaya devam etmektedir(32,10).

### 3.PATOFİZYOLOJİ

Osteomiyelitin ayırdedici özelliği, bozulmuş yumuşak doku ile kaplı enfekte kemik dokusudur. Enfeksiyonun nedeni değişkendir. Bakteri hematogen yolla bulaşabildiği gibi doğrudan ya da çevre dokulardan yayılma yolu ile de bulaşabilmektedir. Bakteri dokuya

girdikten sonra enfeksiyon ihtimali, bakterinin içinde bulunduğu çevre tarafından belirlenir; çoğunlukla belirtildiği gibi, osteomyelit konusunda "bakteri hiç, çevre ise herşeydir"<sup>(32)</sup>. Bakteri uygun ortama girdikten sonra, enflamatuvar tepki başlar, bu aşamada enfeksiyonun başlayıp başlamayacağı inoküle olmuş mikroorganizmanın sayısına, virülansına ve hastanın genel ve lokal direncine bağlıdır. Mikroorganizma dokuya iyice yerleştikten sonra enflamatuvar tepki yetersizse mikroorganizma lenf yolu ile yayılım gösterir, böylelikle ilk enfeksiyon sahasına ek olarak hasta septisemik hale gelebilir.

Eksojen kaynaklı osteomyelit genelde travma veya cerrahi sonrası bakteri inokülasyonunu takip eder. Travma açık kırıklara yol açan yüksek enerjili travmadan, delici yaralanmalara, yara kontaminasyonu da aşırı kirli tarla yaralanmalarından, steril cerrahi yaralara kadar değişiklik gösterir. Eksojen osteomyelit, komşu dokulardaki bir enfeksiyondan, kemiğe direkt bulaşmadan da kaynaklanabilir<sup>(4,51)</sup>.

Eksojen osteomyelit, hematojen osteomyelitten

1. bulaşma yolu

2. tutulumun anatomik yeri

3. hastalığa yol açan mikroorganizmaların türü,

açılarından farklılık gösterir. Mekanizma ve inokülasyonun anatomik sahası genellikle belirgindir. Anatomik tutulum bölgeleri, cerrahi yaraları da içermekle birlikte diyafizeal kemiğin bulunduğu ve travmaya en çok maruz kalanlar en sık tutulan sahalardır. Klasik olarak en sık açık kırığa maruz kalan tibia, travmatik osteomyelitin de

en çok görüldüğü bölgedir. Kontamine edici bakteri grubu genelde piyojenik ve polimikrobiyaldir. Bulaşma çeşitli miktarlarda yabancı cisimle birlikte olabilir. Bu hematogen yolla bulaşan metafizeal yerleşim gösteren ve s.aureus gibi tek bir patojen içeren hematogen osteomyelitten, oldukça farklıdır. Akut enfeksiyon bulguları, travma belirtilerince maskelendiğinden eksojen osteomyelit hematogen osteomyelitten daha geç teşhis edilebilir<sup>(32)</sup>.

Eksojen osteomyelitte, inoküle olan bakteri direkt olarak, fizyolojik açıdan kötü durumda olan bölgesel bir çevreye yerleşir. Travma ile kan akımının kesilmesi, parçalanmış, avaskülarize ve nekrotik yumuşak dokuya , periosta ve kemiğe yol açar. Tüm bunlar zengin bir kültür ortamı sağlar. Kan akımının yokluğu mikroorganizmayı çevre dokulardan ve dolayısıyla etkili ve acil bünye reaksiyonunudan izole eder. Travmatik osteomyelit, cerrahi enfeksiyon ve septik artritten, çok daha fazla yumuşak doku hasarı ve avaskülarizasyon içermesi ile ayrılır. Yumuşak dokudaki şiddetli bir enfeksiyon da lokal kan akımını keserek yumuşak doku ve kemik nekrozuna yol açabilir. Böyle uygun bir ortamda bakteri tamamen debride edilmedikçe prolifer olma imkanı bulacak ve bu da akut enfeksiyonla sonuçlanacaktır<sup>(32)</sup>.

Kemik, travma ve enfeksiyon oluştuğunda, kan akımının bozulabileceği bir yapıya sahiptir. Cerrahi veya travmatik kırık, kemiğin endosteal beslenmesini, parçalanma ise periosteal beslenmesini bozar. Bu, ölü kortikal ve kansellöz kemikle sonuçlanır. Enfeksiyonun olmadığı durumlarda, ölü kortikal kemik yumuşak



dokulara oranla yavaş ta olsa revaskularize, rezorbe ve remodelize olur. Enfeksiyonun varlığında ise bölgesel savunma ve tamir mekanizmaları yeniden yönlendirilerek enfeksiyon sarılmaya ve mümkünse sonlandırılmaya çalışılır. Sarılarak normal doku ile bağlantısı kesilen ölü kemik segmenti bakterilerin barınmasına ve çoğalarak toksinleri ve basınçlarıyla etraftaki yaşayan dokulara saldırmasına izin veren biyolojik bir besi yerine dönüşür. Basınç altında biriken pü, etraftaki sağlam dokuyu, periosteal elevasyon ve endosteal ve intramedüller boşluklara yayılma yolu ile avaskularize eder<sup>(10)</sup>.

Bünye, başlangıçta lokal doku hasarına enflamatuvar ve bağışıklık mekanizmalarını harekete geçirerek cevap verir<sup>(32)</sup>. Enflamasyon, yaralanmayı tamir ederken, bağışıklık cevabı, işgalci mikropları nötralize eder. Aynı mikrobun gelecek saldırısına karşı bağışıklık oluşturmaya çalışır. İlk safhada, kalikrein-kinin sistemi aktive olur ve aminler salınır. Bu, vazodilasyon, artmış kan akımı ve vasküler geçirgenlikte artmaya sebep olur. Vasküler geçirgenlik, hümmoral ve hüccresel immünolojik elemanların yaralı bölgeye akımını sağlar. Hümmoral elemanlar, ödem sıvısıyla beraber kapiller duvarlarını aşan kompleman, immünglobulin ve opsoninlerden oluşur. İlk birkaç saatteki hüccresel cevap önce kapiller duvarlara yapışan ve sonra yaralı dokuya geçen polimorfonükleer lökositlerden oluşur. Hasarlı dokuda lökositler mikrop ve nekroze dokuları fagosite ederler. 24-48 saat içinde ortama gelen monosit ve histeositler nekrotik doku ve antikorla kaplı

bakterileri yokederler. Bu akyuvarlar ortamda biriktikçe püy sıvısı oluşur<sup>(3)</sup>.

Hücrel bağışıklığın yönlendiricileri arasında bir hücreden diğerine sinyal taşıyan polipeptit mediatör grubu olan sitokinler bulunur. Sitokinlerin arasında tümör nekroz faktörü, interferon, interleukin, osteoklast aktive edici faktör ve diğer bazı maddeler yer alır. Bunlar, enflamatuar ve immün cevabı yönetirler. Tümör nekroz faktörü, granüositlerin damar çeperine yapışmasını artırır, hasarlı dokuya geçişlerine yardım eder ve lizozomal enzimlerin üretimini stimüle eder. Ayrıca kemik oluşumunu inhibe eder ve kırıldak rezorbsiyonunu artırırken diğer sitokinlerin, T lenfositlerini aktive edilmesi, T ve B hücrelerinin büyümesi , B hücrelerindeki antikor salımının kontrolü, fibroblast büyümesinin uyarılması ve ek sitokinlerin üretimi etkilerine yardım eder<sup>(3,10,53)</sup>.

Erken dönemde enflamatuar ve bağışıklık mekanizmaları enfeksiyonu yok etmeye çalışırken, enfeksiyonu izole etme amacı ile hastalıklı bölgenin etrafında granülasyon dokusu oluşur. Bu doku yeni antikor oluşumunu artırır. Kemik ve yumuşak dokudaki nekrotik sahayı çevreleyen granülasyon dokusu daha sonra yerini rölatif olarak avasküler fibröz doku zarına bırakır. Bu yapı bünyeyi daha iyi koruyabilmek için enfeksiyöz prosesi iyice izole eder. Membranın çevrelediği kavitede, abse içeriği, enfekte kemik ve sekestrum yer alır. Haversian kanalları, medüller boşluklar ve daha da yaygın olarak periost altındaki ilkel mezenşimal hücreler uyarılarak abse dokusunun etrafında yeni reaktif kemiği oluşturmaya başlar. Bu yeni oluşum

involukrum olarak adlandırılır ve aslında Brodie absesinde de açık şekilde görüldüğü üzere enfeksiyonun izolasyonu için başka bir çabadır. Fibröz ve kemik enkapsülasyon oluştuktan sonra, vücudun savunma mekanizmalarının enfeksiyonu yok edebilmeleri için bu duvarı geçmeleri gerekir. Vücudun enfeksiyonun izolasyonu amacıyla yaptığı bu çalışma, mikroorganizmayı bünyenin savunma reaksiyonundan koruyan bakteriel bir savunma duvarına dönüşebilir.

Bakteriler, bünyenin savunma mekanizmalarına değişik virülans faktörleri ile cevap verir. Çeşitli ekzotoksin enzim ve endotoksinler sentezlenir. Oksijen basıncı, pH ve doku beslenmesi azaldığından etraftaki sağlam dokular, ve enflamasyon, bağışıklık ve tamir hücreleri olumsuz olarak etkilenir. Mikroorganizmaların çoğunun yaşamlarını sürdürmek için çok çeşitli toksinler ürettiği bilinmektedir.

Bakteri tarafından sentezlenen bir hidrate mukopolisakkarit olan glikokaliks, virülans faktörlerinin en önemlilerinden biridir. Bakterinin ürettiği, bu yapışkan madde, bakteriel tutunmayı artırır ve bazen o kadar büyük miktarlarda sentezlenir ki antikor, antibiyotik ve fagositoza karşı bariyer görevi görür. Bu bariyer sayesinde bakteriler rahatlıkla çoğalır. Bakteri, nekrotik kemik, cerrahi implant veya yabancı bir cisme tutunduğunda glikokaliks sentezinin büyük miktarlarda arttığı saptanmıştır<sup>(15,16)</sup>.

Bakterinin, hayatta kalmak için pekçok savunma mekanizması vardır. Mikroorganizma, sentezlediği ekzotoksin, endotoksin ve enzimleri saldırı silahı olarak kullanır. Bakterinin etraftaki dokuları

beslenmesi için kullanabilmesi için bu dokuların ölü olmaları gereklidir. Buna ek olarak, bünyenin savunma mekanizmasına karşın dört aşamalı bir savunmaya sahiptir. Bunlardan en dışta olanı bünye tarafından oluşturulan ve vasküler enflamatuar immün tepkilerle antibiyotiklerin bakteriye ulaşmasını engelleyen involukrumdur. Abse kavitesindeki oksijen basıncı ve besin maddesi konsantrasyonu düşüktür ve bu kavite, nekrotik doku artıkları, bakteriyel toksinler, sekestrum ve ölü enflamatuar hücrelerden açığa çıkan enzimlerle doludur. Sekestrum, cerrahi implant ya da yabancı cisim bakterinin tutunmasına izin vererek çoğalması için sağlam bir zemin hazırlar. Çevreleyici glikokaliksse sadece bakteriyel tutunmayı sağlamakla kalmaz aynı zamanda koruyucu mekanik bir bariyer olarak davranır. Bu çoklu kimyasal ve mekanik savunma ve saldırı sistemi, hastalığın tedavisi için neden tüm ölü doku, yabancı cisim ve bakterilerin ortamdaki temizlenmesi gerektiğini açıklar<sup>(16)</sup>.

Eğer anatomik yerleşim ve bünye cevabı, bu çeşitli virülans faktörlerinin üstesinden gelinmesine uygunsa, bünye, enfeksiyonu yok eder ve iyileşme olur. Ancak bölgesel doku durumunun kötü olması veya bünyesel cevabın yetersizliği durumlarında ise yaygın enfeksiyon kaçınılmazdır. Böyle durumlarda hastalık, ölümle dahi sonuçlanabilir. Genel olarak bünye ve mikroroganizma, kronik durağan bir duruma ulaşırlar bu durumda da iyileşme olmaz. Bazen sekestrum ve bakteri yok edilememesine rağmen inaktif kronik osteomyelit şekline dönüşebilir. Bu durumda aktif osteomyelit belirtileri gözlenmez. İnaktif osteomyelit yıllarca hatta onyıllarca devam edebilir. Daha

sıklıkla hastalığın dinamik bir seyir izlediği görülür. Oluşan bir sinüsten gelen akıntı bakterinin ve ürettiği toksinlerin bünyede birikmesine mani olur. Ancak, bu durumda da hastalığın yok edilmesi tüm enfekte kemik ya da yabancı cisim atılmadan mümkün olmaz. Hem eksojen hem de hematojen osteomyelitin kronik osteomyelitle sonuçlanması mümkündür(3,4,10).

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı hematojen osteomyelit komplikasyonlarını azaltmış olmasına karşın implanta bağlı osteomyelit tedavisinde aynı başarı sağlanamamaktadır. Yoğun cerrahi ve parenteral antibiyotik tedavilerine rağmen sık rekürrensler görülebilmektedir(53).

Implanta bağlı osteomyelit, kronik osteomyelitin en sık sebebi haline gelmiştir. Büyük yabancı cisimler olan cerrahi implantlar hastalığın patogenezi önemli ölçüde değiştirmiştir. Özellikle perioperatif parenteral antibiyotik kullanımı bu çeşit enfeksiyonların akut fulminan bir seyir izlemek yerine düşük dereceli ancak inatçı karakter kazanmalarına yol açmaktadır. Örneğin total kalça artroplastisinden sonra enfeksiyon gelişen hastaların %40'ından daha azında drenaj görülmektedir. Bu tip enfeksiyonların en belirgin bulguları ekstremitte ağrısı, kemik implant ara yüzeyinde görülen radyografik değişiklikler ve patolojik kırıklar olmaktadır(11).

Kronik osteomyelitin komplikasyonları arasında kaynama yokluğu, malunion, epifizeal büyüme plağı rahatsızlıkları ve daha nadir olarak sinüs yolunun epitelial karsinomu ve amiloidoz sayılabilir(3).

#### 4. TEŞHİS VE İLK DEĞERLENDİRME

Osteomiyelitli hastaya herhangi bir tedavi önermeden önce hekim neyi tedavi edeceği ve hastaya bir zararı dokunup dokunmayacağı, hastanın, ameliyatlardan doğacak metabolik stresi kaldırıp kaldıramayacağı, sıkı postoperatif protokole uyum gösterip gösteremeyeceği ve sağlanacak yararın hastanın çekeceği sıkıntılara deyip deymeyeceği sorularını net şekilde cevaplandırabilmelidir

Tedavinin uzun ya da büyük yassı kemiklerden birinde geniş rezeksiyona ihtiyaç göstermesi durumunda masif kansellöz kemik greftlerine, mikrovasküler transplantlara ve veya pediküllü fleplere ihtiyaç doğacaktır. Bir dizi debridman ve rekonstrüksiyon işlemlerine ihtiyaç duyulması nadir değildir. Bu ağır cerrahi, hastayı büyük metabolik ve nütrisyonel yüklerle maruz bırakacaktır. Genel durumu kötü olan bir hastada bu yükler hastanın kapasitesini aşabilir. Semptomlar ve drenaj, minimal ağrı tolere edilebilir düzeyde ise, rekonstrüksiyondan elde edilebilecek potansiyel fayda kesin değilse, agresif tedavi kontraendikedir. Böyle durumlarda endikasyonlar değişene değin hasta eğitimi ve destekleyici tedavi tavsiye edilir<sup>(4)</sup>.

Cierny, başvuran hastalardan %10-15'inde rekonstrüktif tedavinin yan etkilerinin sağladığı avantajlardan fazla olduğunu bildirmiştir. Diğer bir %10'luk hasta grubunda ise amputasyonun en iyi fonksiyonel sonuçları verdiği saptanmıştır<sup>(3,4)</sup>.

#### 4.1. Hikaye ve fizik muayene

Sistemik hastalıkların ve kas iskelet sistemi tutulumunun dökümanante edilmesi için tam bir fizik muayene, sistemlerin gözden geçirilmesi ve ayrıntılı anamnez gereklidir. Altta yatan herhangi bir hastalık hastayı cerrahi için riskli duruma sokabilir. Gelecek değerlendirmeler için hastanın mevcut semptomları dikkatlice kaydedilmelidir. Hasta daha önce osteomyelit tedavisi gördüyse alerji ve ilaç toksisitesi öykülerine dikkat etmelidir. Özellikle dirençli osteomyelitlerde daha önce başarısız olunmuş antibiyotik tedavisi gelişmiş rezistansı akla getirmelidir. Yine de tedavideki başarısızlıklar dikkatle araştırılmalıdır; gerekli biopsi ve kültürler yapılmaksızın hastalığın dirençli mi devamlı mı olduğu anlaşılabilir<sup>(4)</sup>.

Genel fizik muayene de hastanın nütrisyonel durumuna özel ilgi gösterilmelidir<sup>(27)</sup>.

Ekstremitte muayenesinde, staz hipoksi ve endürasyonun lokal işaretleri not edilmelidir. Drenaj, ödem, eritem, ısı artışı, endürasyon, hassasiyet ve önceki travmanın kanıtları mutlaka araştırılmalıdır. Hastalıklı segmentin üstündeki ve altındaki eklemlerin hareket aralıkları ve preoperatif nörolojik ve vasküler durum kaydedilmelidir. Saptanan eski skarlar önceki ameliyat işlemleri kullanılan flep dizaynları ve elde kalan rekonstrüktif işlemler için referans olarak kullanılmalıdır<sup>(3,27)</sup>.

Bütün bunların yanında kronik osteomyelitli hastaların psikolojik durumlarının diğer ortopedik hastalardan daha kötü olduğu

akılda tutulmalı ve hastanın tekrar bir seri ameliyatı kaldırıp kaldıramayacağı dikkate alınmalıdır<sup>(26)</sup>.

#### 4.2. Kronik osteomyelitin bakteriyolojisi

Enfekte kemikten yapılacak bir kültür osteomyelitin bakteriel etiolojisini açığa çıkaracaktır. Ancak kemik biopsisinin alınması özel bir işlemdir ve tecrübenin yanında genel anestezi verilmesine de ihtiyaç gösterir. Bu nedenle alternatif tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Çogu araştırmacı bu amaçla sinüs ağzından alınan kültürleri kullanmaktadır<sup>(28)</sup>. Ancak sinüs ağzından ve cerrahi spesimenlerden yapılan kültürlerin karşılaştırılması sonucunda sinüs ağız kültürlerinin çok fazla güvenilirliğe sahip olmadığını göstermiştir. Şayet sinüs ağzından alınan kültürde üreyen mikroorganizma s. aureus ise osteomyelite yol açan ajanın bu patojen olduğu teşhisi konulabilir. Ancak üreyen mikroorganizma s. aureustan başka ise teşhisin doğru olarak kabul edilebilmesi için izleyen üç ayrı kültürde aynı patojenin üremesi gereklidir<sup>(29)</sup>.

Enfeksiyondan sorumlu olan bakteri güvenilir olarak iki şekilde izole edilebilir, preoperatif biopsiler veya debridman sırasında elde edilen dokuların kültüründen. Elde edilen tüm granülasyon dokusu ve nekroze parçalar ayrı ayrı örneklenmeli ve kültürü yapılmalıdır<sup>(28,29,33)</sup>.

Tüm debridmanlarda elde edilen örnekler aerobik ve anaerobik kültür yapılmak ve histolojik olarak incelenmek üzere gönderilmelidir. Tedavi sürerken antibiyotik, klinik bulgulara, seri



debridmanlardan alınan örnekler ve bunların duyarlılığına, yeterli serum bakterisidal konsantrasyonunun elde edilememesine, tedavinin toksik etkilerinin görülmesi ve veya hastanın dayanamamasına göre değiştirilebilir. Serum bakterisidal konsantrasyonuna ulaşıldıktan ve yara durumu müsaade ettikten sonra hastalara ayaktan parenteral tedavi uygulamasına geçilebilir<sup>(28)</sup>.

Seçilen antibiyotik, en az toksisiteye sahip, en ucuz, en etkili, doku penetrasyonu en fazla ve spekturumu en dar olanı olmalıdır. Parenteral tedavi uygulanacaksa antibiyotiğin MIC ve MBC değerleri beklenen serum seviyesinden en fazla dört ile altı kat az olmalıdır. Bu şekilde gereksiz antibiyotik uygulaması, hasta toksisitesi ve tedavide gecikme önlenir. Hastanın toleransının anlaşılması ve operasyon sırasında gereken koruma seviyesinin sağlanması için antibiyotikler preoperatif olarak başlanmalıdır<sup>(29)</sup>.

Debridman öncesinde, selektif kemoterapinin etkinliğinin artırılması için hastadaki immünolojik ve metabolik yetmezlikler olabildiğince giderilmeye çalışılmalıdır. Tüm hastalar ek beslenme ile desteklenmelidir. Tedavi boyunca sigara içilmesine kesinlikle izin verilmemelidir.

#### 4.3. Laboratuvar değerleri

Hemogram, trombosit sayımı ve sedimentasyon değerleri elde edilmeli ve tedavi boyunca takibe alınmalıdır. ESR özellikle akut vakalarda artış göstermekle birlikte subakut vakalarda düşük kalabilmektedir. Tedavinin değerlendirilmesinde, normale geç

dönmesi sebebiyle klinik değerlendirmeye göre daha az değere sahiptir. Artmış beyaz küre sayısı, fulminan osteomyelit dışında nadirdir. Serum CRP değeri akut kas iskelet sistemi enfeksiyonlarının teşhisi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ESR'ye göre daha çabuk yükselmesi ve normale daha erken dönmesi sebebiyle daha duyarlı bir testtir. Son yıllarda özellikle akut hematojen osteomyelit teşhisi ve tedavinin izlenmesinde kantitatif CRP değerleri kullanılmaktadır. Biyokimyasal olarak renal ve karaciğer fonksiyonlarını gösteren diğer laboratuvar sonuçları özellikle minimal ilaç toksisitesi açısından izlenmelidir. Hastanın nütrisyonel durumunun izlenebilmesi için albümin, transferin ve lökosit sayıları takibe alınmalıdır. Malnütrisyonun, osteomyelit nedeniyle hospitalize edilen hastaların %50'sine kadar çıkabileceği akılda tutulmalıdır<sup>(21)</sup>.

#### 4.4. Görüntüleme yöntemleri

Teknolojik gelişmeler osteomyelitinin teşhisinde kullanılan noninvazif yöntemlerin sayısını arttırmıştır. Osteomyelitte oluşan patolojik değişiklikler farklı görüntüleme sistemleri ile değerlendirilebilir. Örneğin düz radyografi en fazla kemik yapıdaki büyük değişimlere duyarlı, yumuşak dokudaki değişimlere ise nisbeten duyarsızdır. Bundan dolayı sadece hastalığın ilerlemiş dönemlerinde teşhis değerine sahiptir<sup>(45)</sup>.

##### 4.4.1. Radyografi

Görüntüleme yöntemleri içinde en az duyarlı ancak en ucuz olanı düz radyografidir. Bu teknikte teşhis demineralizasyon, periosteal reaksiyon ve diğer kemik değişimlerinin (ör. involukrum) saptanmasına dayanır. Ödem oluşumu gibi yumuşak doku değişiklikleri bu teknikte görülebilir olmasına karşın daha az bir güvenilirlikle saptanabilir. Radyografik dansitede azalmanın radyografide saptanabilmesi için kemik mineral içeriğinde en az %30-40'luk azalma olması gerektiğinden, ve yeni oluşan kemik matriksinin mineralizasyonu için en az on gün gerektiğinden düz radyografi ile teşhis en erken enfeksiyonun başlangıcının on, ondördüncü gününde mümkün olacaktır<sup>(2)</sup>. Bundan dolayı pozitif radyografi akut osteomyelit tanısında çok değerli bir bulgu olmasına karşın negatif radyogramın hastalığın ekarte edilmesi yönünden bir değeri yoktur. Kalın involukrum ve belirgin medüller destrüksiyon görülebildiğinden kronik osteomyelitin düz radyografi ile teşhisi daha kolaydır. Hastaların tedavilerinin değerlendirilmesi için düz radyografi kullanılmamalıdır. Radyografik bulgular genelde tedaviye cevabı gecikme ile takip ederler. Hastalardan %30'unda klinik iyileşmeye rağmen radyografik kötüleşme saptanmıştır<sup>(2,55)</sup>.

Yüksek rezolüsyonlu radyografilerde saptanabilen trabeküler değişimlerin teşhis açısından değer taşıdığı söylenmiştir<sup>(42)</sup>. Ancak bu değişimler akut osteomyelite spesifik değildir ve hızlı büyüme veya metabolik hastalıklarda görülebilir. dikkatli bir teknikle ışının çivi yoluna tam dik verilmesi ile çekilen grafilerde görülen "halka

sekestrumu"nun çivi yolu enfeksiyonları için tanı koydurucu olduğu bildirilmiştir(35).

#### 4.4.2. Bilgisayarlı Tomografi

Düz radyografiye göre BT'nin iki önemli avantajı vardır: ilk olarak BT, intramedüller ya da kas ödemi gibi yumuşak doku değişikliklerine daha duyarlıdır. İkincisi, çok düzlemleri görüntülemeye izin verir.

Osteomyelitin BT ile teşhisi için intraosseöz gaz, enfekte kemikte dansite azalması veya birlikte görülen yumuşak doku kitlelerinin saptanması gerekir. Ancak her iki normal ekstremitede arasında bile farklı olabildiğinden teşhis sadece dansite azalmasına dayandırılmamalıdır(2).

Kattapuram ve ark. seri BT görüntülemenin tedavinin izleminde faydalı olabileceğini öne sürmüşler ve başarılı tedavi ile birlikte ilik dansitesinde artış saptamışlardır(23). BT'nin çocuklarda görülen akut ya da kronik yassı kemik osteomyelitlerinin saptanmasında ve kronik osteomyelitin cerrahi tedavisinin planlanmasında faydalı olduğu bulunmuştur(19).

BT özellikle düz grafi ya da sintigrafi ile önceden osteomyelit teşhisi konulan hastalarda tutulumun tam anatomisinin belirlenmesinde yararlıdır. BT ile diğer metodlarla saptanamayan, sinüs yolları, abseler, kloaka ve sekestrum gösterilebilir.

#### 4.4.3. MRI

Bu metodun en önemli avantajı iyonize radyasyon kullanılmamasıdır. Ancak bu güne kadar yan etkisi gösterilmediyse de manyetik alanın etkileri henüz tam olarak anlaşılmış değildir<sup>(2)</sup>.

MR, BT'ye oranla yumuşak dokuları ve kemik iliğini çok daha iyi görüntülemesine karşın, kortikal lezyonların saptanmasında BT ya da radyografi kadar etkili olamamaktadır. Kemik iliği ödemi gibi erken dönem osteomyelit bulgularını çok iyi gösterir. Fakat periost reaksiyonu veya sekestrum oluşumu gibi kemik değişikliklerini iyi saptayamaması MR'ın geç dönemde kullanımını gereksiz kılmaktadır.

İlik ödemine bağlı su miktarında oluşan artmanın yol açtığı anormal MR görüntülerinin akut osteomyelitle alakalı olduğu ileri sürülmüştür<sup>(12)</sup>. Ancak olmasına karşın bu bulgulara pek çok kas iskelet sistemi rahatsızlığında rastlandığından özelliği düşüktür. Akut osteomyelitte oluşan sinyal değişiklikleri ile ilgili literatürdeki tartışmalar devam etmektedir. Vertebral osteomyeliti olduğundan şüphelenilen 37 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada MR'ın duyarlılığı %96 spesifitesi ise %92 olarak bildirilmiştir<sup>(31)</sup>. Vertebra için bildirilen spesifitenin iskelet sisteminin diğer bölgeleri için daha düşük olması beklenmelidir. MRI'ferromanyetik fiksasyon materyali veya artroplastisi olan hastalarda kullanılamaz.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar MR'ın sadece cerrahi planlamada yumuşak dokuların detaylı anatomik değerlendirilmesi için diğer görüntüleme yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak MR'ın ekonomik maliyeti de

mutlaka gözönünde bulundurulmalı ve osteomiyelitte rutin kullanılmamalıdır.

#### 4.4.4. Sintigrafi

Osteomiyelitin teşhisi için standart görüntüleme yöntemi kemik sintigrafisidir. Bunun için teknesyum-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) fosfonat türevleri, gallyum-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) sitrat ve indiyum-111 ( $^{111}\text{In}$ )'le işaretlenmiş lökositler gibi çeşitli maddeler kullanılabilir(2).

Kemik sintigrafisi genelde  $^{99m}\text{Tc}$  fosfonat türevleri ile yapılır. Bölgesel kan akımı da rol oynamasına rağmen bu maddelerin alımı öncelikle osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Bu ajanlar kandan kısa sürede temizlenerek kemik tarafından emilir, azami alınimleri ise enjeksiyondan sonraki bir saat içinde olur. Görüntüleme ise absorbe edilmeyen materyalin üriner atılımının gerçekleşmesi için üç saat kadar geciktirilir. Osteomiyelitten şüphelenilen vakalarda kemik sintigrafisi üç fazlı olarak gerçekleştirilir:

1. enjeksiyon esnasında kan akımının artış gösterdiği bölgelerin anlaşılması için bir akım çalışması yapılır. Genelde alınan görüntüler aşağıda tartışılacak olan denge çalışması ile benzerlik gösterir. Akım çalışmasındaki görüntüler teşhis açısından denge çalışması kadar iyi olmamakla beraber denge safhasındaki anormalliklerin onaylanması bakımından önem taşır.

2. Denge safhası radyoizotopun ekstraselüler dağılımını kaydetmek için yapılır. Bu bölümde artan ancak gecikmiş görüntüde

olmayan alım yüzeyel kemik dışı ya da eklem enfeksiyonlarının osteomiyelitten ayırdedilmesini sağlar.

3. Gecikmiş safha radyoizotopun enjeksiyonundan iki ila dört saat sonra yapılır. Bu zaman zarfında renal atım aktif osteoblastik aktivite ile alınanların dışındaki tüm aktiviteleri elimine eder. Bu safha artmış osteoblastik aktiviteyi yansıtır ve osteomiyelitle birlikte tümör, dejeneratif eklem hastalıkları travma ve cerrahi sonrası değişimlerde de pozitif olabilir. Selülitin bu safhada pozitif sonuç vermesi beklenmez. Genelde gecikmiş görüntüde alımda artış gösteren bir odak görünümü mevcuttur. Bazı durumlarda yenidoğanda intramedüller damarların ödem sonucunda tıkanması sonucu alımın azalmasından dolayı "soğuk" bir bölge görülebilir.

Üç fazlı kemik sintigrafinin en önemli güçlüğü ayırıcı teşhiste yukarıda adı geçen hastalıkların ekarte edilememesidir. Seldin ve ark yaptıkları bir çalışmada arteriyel fazda artmış akımın osteomiyeliti, dejeneratif kemik hastalıklarından ayırabileceğini bildirmişlerdir.(2,46)

<sup>67</sup>Ga sitrat sintigrafisi enflematuvar lezyonların lokalize edilmesinde kullanılır. Ancak postoperatif ve posttravmatik değişimlerde de pozitif sonuç verdiği için <sup>99m</sup>Tc sintigrafisi ile kombine kullanılmalıdır. Sadece kemik reaksiyonunun olduğu durumlarda <sup>99m</sup>Tc 'un alım yoğunluğu <sup>67</sup>Ga'dan bir miktar daha fazladır. Bu yöntemle osteomiyelit steril kemik reaksiyonundan ayırdedilebilir ancak <sup>67</sup>Ga'un yumuşak doku ve gastrointestinal sistemden klerensi için 24 ile 72 saat beklemek gereklidir(2).

In111'le işaretlenmiş lökositler osteomyelit ve reaktif kemik hastalıklarının ayrımını uzun süreler beklemeksizin gerçekleştirmenin bir yoludur. Bu yöntemde hastadan alınan 50ml. kandaki lökositler ayrıldıktan sonra in vitro olarak işaretlenir. İşaretlenen lökositlerin hastaya tekrar verilmesinden 18-24 saat sonra görüntüleme yapılır. Lokal birikim normal değerin üzerinde olduğunda sonuç pozitif olarak yorumlanır. Özellikle kronik osteomyelitte enflamatuvar eksüdadaki lenfosit hakimiyeti yüzünden negatif görüntülere rastlanabilmektedir. Schauvecker ve ark. yaptıkları bir çalışmada, In111'le işaretlenmiş lökosit sintigrafisinin akut osteomyelitte %100 sensitif olduğunu ancak bunun kronik osteomyelitte %60'a düştüğünü saptamışlardır. Aynı çalışmada spesifite %96 olarak bulunmuştur(44).

Yapılan çalışmalarda galyum sintigrafisinin teknesyum sintigrafisinden daha erken pozitif sonuç verdiği saptanmıştır.

#### 4.5. Klasifikasyon

Osteomyelit için evrensel olarak kabul edilen bir sınıflandırma bulunmamaktadır(4).

Osteomyelit ve septik artritis klasifikasyonu hastalığın süresine, etiyolojik mekanizmasına ve bünyenin enfeksiyona cevabına göre yapılabilir(Tablo1). Enfeksiyonu tanımlayan bu açılardan herbiri enfeksiyonun karakteri, tedavisi ve sonuç beklentisi hakkında bilgi verir.



Süre	Mekanizma	Bünyesel cevap	
Akut	Eksojen	Pyojenik	
	Travmatik	Gram-pozitif	
	Cerrahi	Gram-negatif	
	Bulaşıcı	Anaerobik	
Kronik	Hematojen	Granülomatöz	
		Aktif	Asit-fast basil
		İnaktif	Spiroketler
			Mantar

Tablo1. Osteomiyelitin süre, mekanizma ve bünyesel cevaba göre sınıflandırılması

Süre açısından enfeksiyon akut ya da kronik olarak tanımlanabilir. Akut enfeksiyon basit bakterial inokülasyon ya da kolonizasyondan bünyenin tepkisinin varlığı ile ayrılır. Akut ve kronik osteomiyeliti birbirinden ayırdetmedeki en önemli kriter zamandır. Akut osteomiyelit hastalığın erken evrelerine işaret etse de kronik durumun içinde de akut bileşenler bulunabilir. Akut osteomiyelit, akut enflamasyon bulguları olan periostit ve radyolüsensi mevcut olduğunda ve genellikle hastalığın ilk altı haftasında tanımlanır. Kronik osteomiyelit ise hastalığın daha sonraki safhalarında ortaya çıkar. İnvolutrum, sekestrum, radyodansite ile çevrili radyolüsensi, sinüs ve fistül formasyonu görülür. Aktif ve inaktif olarak da

tanımlanabilir. Bu iki durumun histolojik ayrımı zor olabilir. Bazen kullanılan subakut osteomyelit terimi ise tedaviye ve prognoza ait herhangi bir bilgi vermediğinden kullanılması gereksizdir.

Waldvogel (1970)	Hematojen osteomyelit Bulaşıcı odak osteomyeliti Majör Damarsal hastalıkla birlikte görülen osteomyelit
Kelly (1975)	Kronik hematojen Kırık kaynaması ile birlikte Nonünyonla birlikte Postravmatik veya postoperatif Vertebral Ayak küçük kemiklerini tutan kranyum,yüz kemikleriveya falanksları tutan

**Tablo 2. Erişkin osteomyeliti için etiyolojik veya bölgesel sınıflandırma sistemleri**

Bakterinin bölgeye ulaşması eksojen veya hematojen yolla olmaktadır. Hastalığın buna göre sınıflandırılması da mümkündür.

Enfekte eden mikroorganizmaya bağlı olarak bünyede genel olarak iki tip cevap oluşur. En yaygın cevap klasik olarak gram pozitif stafilokoklar tarafından oluşturulan piyojenik bakteriler tarafından yol

açılan fulminan enfeksiyondur. İkinci cevap türü ise daha az agresifliği olan ve sinsi ilerleyen enfeksiyona yol açan nonpiojenik organizmaların yol açtığı granüloamatöz enfeksiyondur.

Dirençli osteomyelitin tedavisi, patofizyolojik işlem klasifikasyon ve gerekli tedaviye bağlandığında, mantıklı bir algoritmayı izler. Geçen yirmi yıl boyunca bu alanda öncülük yapan Waldvogel ve Kelly'nin klasifikasyonları, (tablo 2) bu karmaşık hastalığın anlaşılabilmesi için yetersiz kalmıştır.

Tedaviyi ve prognozu etkileyen dört ana faktör: nekrozun derecesi, tutulum bölgesi, yaygınlığı ve bünyenin durumudur. Tedavi hastalığın "şimdiki" durumuna göre planlanmalıdır. Bu ise kemik yumuşak doku ve hastanın durumuna göre değerlendirilir. Bu faktörlerin değerlendirilmesi, tedavinin basit ya da kompleks, küratif ya da palyatif veya ekstremitte koruyucu ya da feda edici olup olmayacağını belirler.

Yüksek ve düşük risk gruplarındaki hastaların ayırdedilebilmesi için, bünyenin durumu ve hastalık tarafından yaratılan rölatif yetmezlik için fizyolojik bir skora sistem geliştirilmiştir. (Tablo3).A sınıfı

Sistemik (Bs)	Lokal (Bl)
Malnütrisyon	Kronik lenfödem
Böbrek,Karaciğer yetmezliği	Venöz staz
Diabet	Majör damar bozuklukları
Kronik hipoksi	Arterit
İmmün yetmezlik	Yaygın skarlaşma
Malinite	Radyasyon fibrozisi
Yaşlılık	Küçük damar hastalıkları
İmmün Supresyon	Bölgesel duyunun komplet
Tütün alışkanlığı	kaybı
İ.v ilaç kullanımı	

Tablo 3 . Bünyeyi tehdit eden lokal ve sistemik faktörler

hastalar strese normal reaksiyon verenlerdir. B sınıfı ise, lokal (IVBL), sistemik (IVBS) veya hem lokal hem de sistemik (IVBL/S) tehdit altındadır. C grubu hastalar ise kesinlikle tedaviye uygun değildir, bunlarda herhangi bir nedene bağlı olarak denge yetmezlik lehine bozulduğundan tedavinin getireceği potansiyel morbidite sağlayacağı faydadan daha büyüktür. Bu son gruptaki hastalara rekonstrüktif prosedürler tavsiye edilmez ve uygun olduğunda palyatif önlemler alınır. Metodlar, tecrübeler ve teknikler oldukça standardize olmuş olmasına rağmen hasta seçimi tedavi merkezinden tedavi merkezine değişiklik göstermektedir.

Persistan erişkin osteomyeliti birkaç istisna dışında cerrahi bir hastalıktır. Nekrotik kemik ve yumuşak dokunun debridmanı tedavinin hayati noktası olduğundan, nekrozun derecesi ve yayılımını gösteren bir sınıflamanın cerrahi yaklaşıma dahil edilmesi doğru olacaktır. Böyle bir sistem oluşturulurken hastalığın anatomik olarak tanımlanması gerekir: Medüller, yüzeysel, lokalize ve yaygın. Hastanın durumu, anatomik yerleşimi ve nekrozun yaygınlığı hem prognozu hem de tedavi yönteminin seçimini etkiler.

<b>Anatomik Tip</b>	Evre I	Medüller osteomyelit
	Evre II	Yüzeysel osteomyelit
	Evre III	Lokalize Osteomyelit
	Evre IV	Yaygın Osteomyelit
<b>Fizyolojik Tip</b>	A	Normal Bünye
	B	Sistemik bozulma (Bs)
		Lokal bozulma (Bl)
	C	Hastalık tedaviye tercih edilmeli

Tablo 4. Cierny ve Mader'in Sınıflandırma sistemi

Medüller osteomyelit: Birincil lezyon endostealdır. Etiyoloji değişken olmakla beraber nidus formasyonu her vakada görülür.

İskemik skarlaşma kronik granülasyon, ve medüller kanalda sekestrize trabeküller bu tipin karakteristik özellikleridir.

Yüzeyel osteomyelit: Problem kemik yüzeyindedir. Genelde bir kirlenme odağı lezyonudur. Kötü durumdaki yumuşak doku patojenin kemikle karşılaşmasını ya başlatır ya da zemin hazırlar. Tutulan yüzey eski sekestrizasyonun, deepitelize papineu greftinin, derin venöz staz lezyonunun veya nöropatik plantar ülserdeki, metatars başının içinde olabilir.(4)

Lokalize osteomyelit: Belirgin özelliği, korteksin tam kat sekestrizasyonu ve stabil kemik segment içinde yer alan ayrı lezyondur. Lokalize osteomyelit genelde travmaya bağlıdır. Medüller ve yüzeyel tiplerin özelliklerinin kombinasyonu şeklindedir ve bunlardan herhangi birinden gelişebilir. Karakteristik olarak tüm lezyon içinde bulunduğu kemiğin stabilitesi bozulmaksızın etrafında sağlam dokudan bir kılıf olduğu halde eksize edilebilir.

Yaygın osteomyelit: Yumuşak doku ve kemiğin çevresel, boydan boya ve geçişli şekilde yaygın olarak tutulduğu bir hastalıktır. Çekirdek dokuların çıkarılabilmesi için tutlan iskelet bölümünün her iki korteksi içeren segmentinin eksize edilmesi gereklidir. Debridman öncesi veya sonrasında segmental instabilite mevcuttur. Stabilizasyon, yaygın lezyonun tedavisinin önemli bir parçasını oluşturur. Bu tip enfeksiyonun örnekleri, enfekte nonunyonlar, son safha septik eklemler ve boydan boya tutulum gösteren epifizyometafizeal proksimal femur lezyonlarıdır(Tablo4).

Cierny sistemine göre osteomyelitin dört anatomik tipi hastalığın ve veya tedavinin karmaşıklığına göre sıralanır: Tip I medüller, Tip II yüzeysel, Tip III lokalize ve Tip IV yaygın osteomyelit. Daha sonra bu numaralara hastanın fizyolojik durumunu belirten A ile C arası harfler konularak oniki evreli bir sistem oluşturulur. Bu sisteme göre enfekte nonunyonu olan diabetik bir hasta IVBL/S olarak ifade edilir. Klinik evrelemesine göre hastaya uygulanacak tedaviye karar verilir.(4)

## 5. TEDAVİ

### 5.1. Hastanın değerlendirilmesi

Yara iyileşmesindeki bünye faktörleri, tedavi seçeneklerini, prognozu ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini etkiler(Tablo4).

Özellikle agresif tedavinin metabolik yükü tedavi seçeneğini etkilediğinden, hastalık tarafından yol açılan fonksiyonel bozukluk ile bununla karşılaştırılması gereken rekonstrüktif seçeneğin sonuçları arasındaki denge önem kazanmaktadır. Bazı durumlarda, hastalığı durdurmak ya da semptomları azaltmak için yapılan tedavi hastanın genel durumunun kötülüğü nedeni ile fonksiyon, ekstremitte ve hatta yaşamın kaybına yol açabilir.

### 5.2. Cerrahi tedavi

Kas iskelet sistemi enfeksiyonu olan tüm hastalarda cerrahi tedavinin prensipleri aynıdır. Yeterli drenaj, tam bir debridman, ölü

boşlukların doldurulması ve spesefik antibiyotik uygulaması tedavinin esasını teşkil eder. Başlangıç tedavisinin amacı kontamine ancak yaşayan dokunun ortaya çıkarılmasıdır. Daha sonraki adımlar yaranın, rekonstrüksiyona hazır, temiz bir yara haline getirilmesidir. Enfekte bölgedeki implantın çıkartılması, hem yabancı cisim etkisinin ortadan kaldırılması hem de implantın altındaki ölü dokuların çıkartılabilmesi yönünden gerekli görülmektedir<sup>(6)</sup>.

Preoperatif değerlendirmede amaç fonksiyonel ve kozmetik olarak kabul edilebilir ekstremiteler hedeflenmelidir. Her vakada tedavi, tutulum sahasına, tutulumun miktarına ve hasta ile ilgili diğer faktörlere göre değişiklik gösterir.

İnsizyonlar mümkün olduğunca muskülökütanöz bölgelerden yapılmalıdır. Eski insizyon skarları ve immatür sinüs ağızları genellikle en etkin yaklaşım için dikkate alınmazlar. Bir yıldan fazla süredir bulunan sinüs ağızları eksize edilmeli ve malign rejenerasyon yönünden araştırılmak üzere patolojiye gönderilmelidir. Kemik ve periostun yumuşak doku bileşkelerine mümkün olduğu kadar zarar verilmemelidir. Debridmanın gidişine göre cerrahi yaklaşımın genişletilebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Yaranın subperiosteal değil de ekstraperiosteal genişletilmesi kemiğin yaşayabilirliği açısından daha yararlı olacaktır<sup>(4)</sup>.

İnvolutrum penetre edildikten sonra debridman merkezden perifere doğru olmalıdır. Bu teknikte, kemiğin yumuşak doku ile ilişkideki dış yüzeyi korunacağından geride kalan kemiğin beslenmesi daha az bozulacaktır. Yaşar durumundaki bu ince kabuk üste konulacak



greftler için ideal yüzeyi oluştururken, kemik devamlılığın sağlanması ve geniş debridman defektinin çökmesinin önlenmesi de sağlanacaktır. Kemiğin tanjensiyel olarak eksizyonu için havalı tur kullanılabilir. Debridman yüzeyi düzgün ve düzenli olmalıdır. Bu, kemiğin hayatiyetinin yani homojen haversiyen kanamanın değerlendirilmesini mümkün kılar. Debridmanın ilk bölümünde turnike kullanılabilir ancak ölü kemiğin çıkarılmasından sonra haversiyen kanamanın görülebilmesi için turnike serbestleştirilmelidir. Tüm yüzeylerde arter kökenli kanama görülene değin debridmana devam edilmelidir. Fistül ağzından verilecek metilen mavisi ölü bölgeleri boyayacağından debridmanda yardımcı olabilecek bir yöntemdir<sup>(6)</sup>.

Eksize edilecek kısım kabaca preoperatif olarak belirlenmelidir. Şayet debridman sonrasında hareket sistemini destekleyecek kadar kemik kalmayacaksa debridman öncesinde bir immobilizasyon sistemi uygulanmalıdır. Bu iyatrojenik instabilite ve alinman kaybını önler. Yara bakımını güçleştirmeyecek durumlarda operasyonlar kısmi atel ya da eksternal fiksator desteğinde gerçekleştirilebilir. Debridmanlar sırasında bakteriyolojik değerlendirme için örnek alınmalıdır. İlk debridman sonrasında yaraya yaklaştırma sütürleri konmalı ve yumuşak doku uzunluğunun korunması ve yara drenajının sağlanması için bolus stent konulmalıdır<sup>(4)</sup>.

Genelde ilk debridmandan beş ile yedi gün sonra ikinci bir debridman yapılır. İki prosedür arasında ilk debridmandan alınan kültür sonuçları ile antibiyotik koruması düzenlenir. Drenin

çıkarılmasından sonra yapılacak hafif küretleme, kanamayı ve ek debridmana ihtiyacı olan bölgeleri gösterecektir.

Debridman sonrasında oluşan ölü boşluğun tedavisi mutlak yapılması gereken ve beceri isteyen bir konudur. Dört temel rekonstrüksiyon yöntemi vardır: açık kansellöz kemik greftleme, basit yaklaştırmalar, Lokal dokuların transpozisyonu ve vaskülarize doku transplantasyonudur. Kemik defektleri serbest vaskülarize veya kansellöz greftlerle doldurulur. Bu defektin biyomekanik bir önemi yoksa sadece yumuşak doku ile doldurulması da yeterlidir. Mümkün olduğunda rekonstrüksiyon ikinci bir kontrol operasyonu ile sağlanmalıdır . Belirgin boşluk oluşan durumlarda kullanılan kansellöz kemikler çevre ya da transfer edilmiş dokuların altına ya da çevresine yerleştirilmelidir.(4)

Son yıllarda yaygınlık kazanan bir rekonstrüksiyon yöntemi kavitenin doldurulması ve yaranın kapatılmasında pediküllü miyokütenöz fleplerin kullanılmasıdır. Bu yöntemle yaralar ve kemik enfeksiyonunun daha hızlı iyileştiği ve ikincil prosedürlere daha nadir gerek duyulduğu saptanmıştır.(48)

Cierny ve ark. yaptıkları çalışmada TipI, II, III osteomiyelitlerde kemik rekonstrüksiyonunun yumuşak doku örtünmesinden üç ile altı ay sonrasında yapılmasının fiksasyon ve greftleme tekniklerini olumsuz yönde etkilediğini, aynı zamanda hastaların sakatlık süresinin uzadığını, buna rağmen kaynamanın daha iyi olmadığını ve komplikasyon oranlarında azalma görülmediğini belirterek tek seanslı rekonstrüksiyonun uygun olduğunu savunmuşlardır(4). Buna karşı

debridman ve rekonstrksiyonun aynı seansta yapıldığı TipIIA lezyonlarda yara komplikasyonunda önemli derecede artış olduğu saptanmıştır.

Erişkin osteomiyelitte oluşan granülasyon dokusunun kalın ve avasküler tabiatı nedeni ile bu yaklaşım benimsenmez. Bu yöntemde hastalıklı doku yine rölatif olarak avasküler doku ile yer değiştireceğinden yara iyileşmesi problem olacak, yüksek rekürrens oranları görülecektir. Geç sekeller yarada bozulma ve yüzeysel osteomiyelit şeklinde olur.

### 5.3. Antimikrobiale tedavi

Kas-iskelet sistemi enfeksiyonunun tedavisi için uygun antibiyotik kullanımı şarttır. Uygun antibiyotiğin seçiminde enfeksiyonun tipi, enfekte eden ajan, sensitivite sonuçları, hasta ile ilgili faktörler ve antibiyotiğin özellikleri göz önüne alınır. Başlangıçta antibiyotik etken olduğu düşünülen organizmaya göre seçilir. Sebep olan mikroorganizma kültürde izole edildikten ve sensitivitesi belirlendikten sonra antibiyotik değiştirilebilir(28).

Organizma belirendikten sonra çeşitli antibiyotiklerin antibakteriyel etkileri uygun duyarlılık teknikleri ile araştırılabilir. Duyarlılık için en sık kullanılan yöntem disk-difüzyon yöntemidir. Bu yöntemde antibiyotik emdirilmiş kağıt diskler besi yerine gömülerek etraflarında oluşturdukları bakteri üremesini inhibe ettikleri alanlara bakılır. İnhibisyon alanının çapı yorumlanarak sensitiviteye karar verilir. Oldukça basit ve ucuz bir yöntem olmasına karşın

organizmanın duyarlılığı konusunda sadece semikantitatif ve kalitatif bilgi sağlar. Kantitatif sensitivite ise dilüsyon testleri ile yapılabilir bu testlerde izole edilen mikroorganizmaya göre antibiyotiğin ortalama inhibe edici konsantrasyon (MIC) ve ortalama bakterisidal konsantrasyon (MBC) değerleri belirlenir. Klinik olarak seçilen antibiyotiğin MIC/MBC değerinin beklenen serum konsantrasyonundan düşük olması beklenir. Kantitatif testler zor ve aerobik organizmaların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır. Bu durumlarda en iyi antibiyotik ya da antibiyotik kombinasyonunun bulunması şarttır. Kantitatif testler anaerobik organizmalarda güvenilir sonuç vermediklerinden kullanılmamaktadırlar(28,29).

### 5.3.1 Antibiyotik özellikleri

Tedavi için antibiyotik seçilirken, enfeksiyonun tipi, hastanedeki duyarlılık-dirençlilik durumu ve yan etkiler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hiçbir antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonunun tüm klinik durumlarda başarılı olduğu düşünülmemelidir.

Antibiyotikler intravenöz uygulamadan kısa bir süre sonra dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Sürekli intravenöz yolla ya da intramüsküler yolla uygulanan antibiyotikler ise daha düşük doku antibiyotik seviyelerine yol açarlar. Oral tedavi ise hafif enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Ancak oral tedavide asidite koşulları ve her

antibiyotik için ayrı olan emilim değerleri gözönünde bulundurulmalıdır. (28,29)

Parenteral antibiyotiğin yarı ömrü ne kadar bir süre yeterli plazma düzeyinin sürdürülebileceği konusunda fikir verir. Doz aralığı basit olarak antibiyotiğin yarı ömrünün dörtle çarpılmasıyla bulunabilir. (29)

Antibiyotiğin proteine ve dokuya bağlanma gibi özellikleri de dikkate alınmalıdır. Antibiyotiğin albümine bağlanma katsayısı, salınım hızını doğrudan belirler. Sadece serbest durumdaki antibiyotikler mikroorganizmalara karşı etkilidir. Dokudaki serbest antibiyotik konsantrasyonu serumdakini geçemeyeceğinden proteine bağlanma bu seviyeyi etkiler. Proteine bağlanma antibiyotiğin eliminasyonunu ve etkinlik süresini belirler. Proteine bağlı antibiyotikler glomerüler filtrasyonla değil tübüler salınım ile elimine olurlar. Proteinlere yüksek oranda bağlanan antibiyotikler serum ve dokuda yüksek serbest antibiyotik konsantrasyonları sağlayamama dezavantajına sahiptirler. Ancak bu antibiyotikler serumda uzun süreler boyunca yüksek proteine bağlı konsantrasyona sebep olur. Bundan dolayı kısa süreli yüksek serbest antibiyotik konsantrasyonu ile uzun süreli yüksek bağlı antibiyotik seviyesi arasında bir seçim yapmak gereklidir. Proteine bağlı antibiyotiklerin tam çalışma mekanizmaları henüz anlaşılamamıştır. %90 ya da daha fazla proteinlere bağlanma gösteren antibiyotikler özellikle dirençli ve yüksek sayıda patojenler söz konusu olduğunda dikkatle kullanılmalıdır. Antibiyotiklerin dokuya bağlanmaları da teorik açıdan önemlidir. Bazı dokular

antibiyotikleri bağlayarak inaktifleştirebilir ve bunları yavaş olarak salabilir. Örneğin amino glikozitler asidik proteinlere ve nükleik asitlerce bağlanırlar.(29)

Doku bağlanmasının dışında, bazı diğer faktörler de antibiyotik aktivitesini etkiler. Bunların arasında pH değerinin düşmesi, prulan materyalin varlığı ve kan akım seviyesindeki azalma sayılabilir. Örneğin gentamisin, tobramisin ve netilmisin gibi aminoglikozitler aerobik, asidik ve hiperkapnik durumlarda daha az etkinlik gösterirler. Proteine bağlanması az olan bu ajanlar dokuya iyi nüfuz etmelerine karşın enfeksiyon bölgesindeki koşullar bunların kendilerine duyarlı bakterileri yok etme kabiliyetini önemli ölçüde azaltır.(29)

Kas iskelet sisteminin enfeksiyonlarının tedavisinde organizma ile ilgili faktörlerde düşünölmelidir. Bu enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan organizma *S. aureus*dur. Bu bakteri bilinen üç tip stafilokokal dirence sahiptir:  $\beta$ -laktamaz üretimi, içsel direnç ve tolerans.

$\beta$ -laktamaz üretimi birincil olarak plazmidler tarafından yönlendirilir. Bu enzim saptanmış *S. aureus* tiplerinden %85'inin penisiline direncinden sorumludur. *S. aureus*un ürettiği  $\beta$ -laktamaz'a dirençli olduklarından penisilin grubundan penisilinaza dirençli semisentetik penisilinler bu ajana karşı tercih edilen ilaçlar haline gelmişlerdir.(29)

İçsel direnç kromozomlar tarafından yönlendirilir ve heterojenite gösterir. Bu tip rezistans sadece küçük bir grup *S. aureus*ta bulunur. Metisiline dirençli *S. aureus* ve metisiline dirençli

S.epidermidis bu içsel rezistansa sahip en belirgin bakterilerdir. Bu suşlar penisilinlere ve sefalosporinlere karşı direnç gösterirler.(29)

Tolerans son zamanlarda tanımlanmış ve henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bu invitro olgu bakterisidal olduğu bilinen bir antibiyotiğin öldürücü etkisine karşı direnç görülmesidir. Antibiyotiğin bakteri için hesaplanan MIC ve MBC seviyeleri arasında belirgin uyumsuzluk vardır. Toleransın klinik önemi şimdilik çelişkilidir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar yüksek toleransa sahip S.aureusla enfekte olmuş hastaların tedaviden daha az faydalandığını göstermiştir(28,29).

### 5.3.2. Tedavinin uzunluğu

Antibiyotik tedavisinin uzunluğu ampiriktir ve hastanın verdiği cevaba göre belirlenir. Özellikle osteomyelit hastalarında tedavinin süresi tartışmalıdır. Altı haftalık tedavi geleneksel olarak standart kabul edilmesine karşın diğer zaman aralığına karşı belirgin üstünlüğü gösterilmemiştir. Cierny yaptığı bir çalışmada debride edilen kemiğin revaskülarize doku tarafından korunmaya başlaması için dört ile altı hafta zaman geçmesi gerektiğini saptamıştır(29).

### 5.3.3. Kemik konsantrasyonu

Pekçok antibiyotiğin serum ve kemik konsantrasyonunu karşılaştıran pekçok çalışma yapılmıştır. Özellikle oral ve parenteral olarak uygulanan sistemik antibiyotiklerin enfekte kemiğe düşük konsantrasyonlarda ulaştığı ve etkin konsantrasyona ulaşabilmeleri

için kimi zaman sistemik toksisiteye ulaşabilecek serum konsantrasyonlarına ihtiyaç gösterdikleri bulunmuştur. Bu konudaki metodolojik tartışmalar halen devam etmektedir. (29)

## 6. KONTROLLÜ LOKAL İLAÇ SALIMI

### 6.1. İlaç dağıtım sistemleri.

Geleneksel ilaç uygulama şekilleri intravenöz, subkutan, intramusküler enjeksiyonları, sıvılar, solventler tabletler gibi oral, aerosoller gibi intranazal, merhemler, jeller gibi topikal şekilleri içerir. Son zamanlarda bunlara ek olarak yeni ilaç dağıtım sistemleri eklenmiştir. Bunlar biyoaktif maddelerin kimyasal yollarla modifiye edilmesi ile elde edilir. Örneğin, ilacın bir bağlayıcı (ligand) veya doğal moleküllere benzeyen karbonhidratlara bağlanması, fizyokimyasal özelliklerini ve dolayısıyla farmakokinetiğini değiştirecektir. Herhangibir ilacın fosfolipid veziküller içine yerleştirilerek enjekte edilmesi yarı ömrünün uzamasına neden olur. Pompalar veya polimerik materyaller içine konulan ilaçlarınsa istenen vücut kompartmanlarına yerleştirilmesi mümkündür.

Bu sistemler arasında polimer kontrollü ilaç dağıtım sistemleri belli özellikleri dolayısı ile artan bir ilgiyle karşılanmaktadır;

1. Hem kullanımdaki değerini ispatlamış hemde yeni etken maddeler bu yöntemle daha güvenli olarak uygulanmanın yanında yeni tedavi şekillerinde de kullanılabilir.



2. özellikle makromoleküllerden oluşan ve kolay bozunabilen ilaçlar bu yöntemle işlev görecekları sahaya bozunmadan iletilebilmektedir.

3. Bu sistemlerle pulsatil yerine sürekli ilaç salımı mümkün olmakta ve bu bazı hastalıkların tedavisinde önem taşımaktadır.

Polimer kontrollü salım sistemleri etken maddeleri hedef bölgeye istenen konsantrasyonda iletilemekte, burada istenen düzeyde salınım yapabilmekte ve birkaç günden birkaç yıla kadar bu salım ve konsantrasyon seviyesini sürdürebilmektedir. Bu kontrollü salım geleneksel ilaç uygulamalarından farklılıklar göstermektedir. Kontrollü salım sisteminde ilaç polimerik materyalle kaplanır (enkapsüle edilmektedir). Maddenin salımı ilacın ve polimerin fiziksel ve kimyasal özelliklerine olduğu kadar salım sisteminin tasarımına ve çevresel faktörlere de bağlıdır<sup>(18)</sup>.

Geleneksel metodlar ilacın dağıtımını konusunda bazı dezavantajlara sahiptir. Etkinlik için sık ve tekrarlayan kullanımlara ihtiyaç gösterirler. Bu uygulamalar sonrasında plazma ilaç seviyesi dalgalı değişimler gösterir.

Kontrollü salım sistemlerinin ana avantajları:

1. Artmış aktivite süresi ve stabilite
2. Daha az ilaç kullanımı dolayısı ile tasarruf
3. Kullanım kolaylığı
4. İlaç uygulaması ile ilgili hasta uyum problemlerinin olmaması

Genel olarak bakıldığında makromoleküler, destek maddeleri, ilaçları difüzyon ve kimyasal reaksiyon mekanizmalarıyla salarlar.

Diffüzyon konveksiyon mekanizmasında ilaç, destek materyalindeki porlardan konsantrasyon farkı dolayısıyla salınır. Diffüzyon kontrollü sistemler rezervuar ve matriks olmak üzere iki çeşittir. (18)

Kimyasal mekanizmada ise, destek sisteminin bozunması veya ilacın depo ya da destek materyalinden kimyasal bir reaksiyonla ayrılması rol oynar(18).

Kontrollü salım sistemlerinde bozunabilme özelliğinin olması istendiğinde, her zaman biyobozumlu olan ve sentetik polimerlerden daha biyouyumlu ve daha az toksik olan doğal makromoleküller (biyopolimerler) kullanılmaktadır. Sentetik materyaller arasında da biyodegradabl olanları bulunmaktadır. Kimyasal açıdan bakıldığında üç bozunma mekanizmasından söz edilebilir.

1. Suda çözünen polimerler bozunabilen bağlarla bağlanarak çözünmez hale getirilir

2. Suda çözünmeyen polimerler hidrolizle, iyonizasyonla veya yan gruplarına bir hidrojen bağlanmasıyla çözünür.

3. Suda çözünmeyen polimerler suda çözünebilen daha küçük moleküllere parçalanarak bozunur.

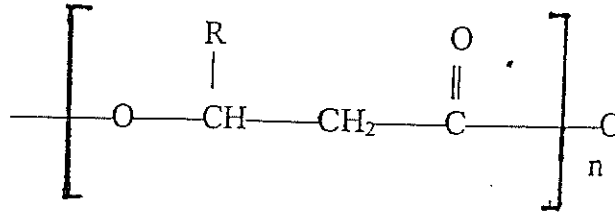
Bu hadiseler in vitro enzimatik ya da nonenzimatik şekillerde oluşabilir.

Biyobozumlu bir kontrollü salım sisteminin diğerlerine göre bazı avantajları vardır. İmplant olarak kullanıldığında böyle bir sistemin çıkartılması için ikinci bir operasyona ihtiyaç duyulmaması bu avantajlar içinde en önemlisidir. Diğer yandan biyopolimerden imal

edilmiş böyle bir implantın rahatsız edici doku reaksiyonları yaratma şansı daha azdır.(18)

## 6.2. Polihidroksialkaloatlar

Poli(3-β-hidroksibütirat) (PHB), ve bunun değişik hidroksi valerat (HV) içeren hidroksivalerat kopolimerleri poli hidroksialkaloatlar grubunun en fazla bulunan mikrobiyal polimerleridir. Bu materyaller biyobozumlu ilaç dağıtım sistemlerinin yapımında kullanılabilir. Bu materyaller, kendilerine özgü özelliklerinden dolayı, uzmanlık polimerleri olarak tanımlanmakta ve çeşitli bilim alanlarından giderek artan oranlara alaka toplamaktadır. Bunlar mikrobiyal kökenli monomerik üniteleri D-β-3hidroksibütirat olan poliesterlerdir. Bekleneceği üzere tüm polihidroksi alkaloatlar in vivo olarak su ve karbondioksite indirgenir .



Şekil 1. PHA'ların genel yapısı

Son zamanlara kadar PHA'ların sadece mikrobiyal kaynaklı olduğu zannedilirken yapılan araştırmalar bitki , hayvan hatta insanlarda bile bu maddelerin varlığı gösterilmiştir.

PHA'ların doğal kaynaklı, biyobozumlu, biyouyumlu, nontoksik, stereospesifik, piazoelektrik , optik olarak aktif ve termoplastik olmaları bu polimer grubunu çeşitli tıbbi uygulamalar için uygun kılmaktadır(18).

PHA'ların tıbbi kullanımı:

Cerrahi çivi, sütün, u çivisi,

yara pansumanı

damar replasmanı,

kemik replasmanı ve plaklar,

kemik büyümesinin piazoelektrik özelliklerle uyarılması

uzun süre kullanılması gereken ilaçlar için biyobozumlu ilaç dağıtım sistemlerinin yapımı.

Biyobozunum:

Genelde polimerik materyalin biyodegradasyonu ve ömrü bir seri olay tarafından etkilenir. Bunlar ortamın tipi, mikroorganizma popülasyonunun tipi ve aktivitesi, ortamdaki su miktarı ortamın sıcaklığı, pH'sı, polimerik materyalin kalınlığı, yüzey dokusu, porozitesi ve materyale eklenen maddeleri içerir. PHB'nin bozunumu değişik koşullarda çalışılmıştır. PHB hidrolizle yıkılır.(18)

#### 6.2.1 PHA'nın biyomedikal uygulamalar:

PHA ilaç taşıyıcısı olarak kullanımının yanında Ortopedide de kullanılmıştır. Kemik oluşumu için oluşturduğu piazoelektrik uyarı ile ideal bir greft adayı olan polimer, kemik bağlayıcı ya da ortopedik implant olarak da umut vericidir. PHA yavaş salım sistemi olarak

çeşitli materyallerle kullanılmıştır. 7-hidroksiteofilin taşıyan PHB tabletleri ile yaptığı çalışmada Korsatko et.al. ilacın in vitro salımının in vivo salımdan üç kat yavaş olduğunu saptamışlardır. Aynı grup prednisolon ve midorin taşıyan tabletleri polimerle kaplayarak denemeler yapmış ve kaplamanın kalınlığına bağlı olarak salım zamanının 1 ile 7 gün arasında değiştiğini göstermişlerdir. PHB ve PHB-ko-HV kopolimerlerinden matrisler, hapçıklar, mikropartiküller ve mikrokürecikler hazırlanarak bunlardan aclarubicin, lomuticine ve fluorodeoxyuridine gibi antikanser ilaçların ve progesteron, Buserelin, metoklopramid gibi hidrofobik ilaçların salınımı araştırılmıştır. Uygulanan ilaçların salım oranlarının ilacın özelliklerine yüklenen miktara, formülasyona, polimerin tipine ve salımı kolaylaştırıcı madde eklenmesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Suphаметiazolün 53 ile 2000mm boyutundaki polimer partiküllerinden 12 saate salındığı saptanmıştır. Akhtar ve ark. salımda polimerin kalınlığının ve HV oranının etkin olduğunu bildirmişlerdir<sup>(18)</sup>.

### 6.3. İdeal biyobozumlu salım sistemi

Görelî olarak hidrofobik olmalı ancak suyla dayanıksız bağlar yapmalıdır böylelikle bozunum sistemin yüzeyi ile sınırlı olacağından içsel bütünlük korunabilecektir.

Yıkım artıkları zararsız olmalı ve kolaylıkla metabolize edilmelidir.

Monomer ve polimerde yapılacak basit değişikliklerle sistemin ömrü ve bozunum oranı ayarlanabilmelidir.

Arzulanan zaman sonunda sistem geride artık bırakmadan tamamı ile degrede olmalıdır.

Şişme olmamalı ve salım prosesini etkilememelidir

Polimer ya da yıkım materyali dokuda yan etki oluşturmamalıdır.

Günümüze kadar bu koşulların tamamını karşılayabilecek bir polimer geliştirilememesine karşın PHA bu koşulların hepsini olmasa da çoğunu karşılamaktadır. Bunların arasında, biyobozunum, tamamı ile zararsız indirgenme ürünleri, biyouyumluluk , gözardı edilebilecek toksisite ve özelliklerinin modifiye edilebilmesi en önemlileridir.(18)

## 7.GEREÇ VE YÖNTEM

### 7.1. Salım sistemi:

Bu çalışmada kullanılacak PHBV polimeri üç değişik polimer arasından çalışmada hedeflediğimiz salım ve bozunumu en iyi şekilde karşılayacak şekilde seçildi. molekül ağırlıkları 400000-750000d. arasında değişen üç polimer arasından(%7-14 ve 22 mol) PHBV22 (Aldrich,USA) polimeri kullanıldı. 1,5gr. PHBV kloroformda çözüldürüldü ve buna 0,3gr. Sulbactam sefaperazon (sulperazon,Pfizer.) eklendi. Bu karışım homojenize hale gelene değin karıştırıldıktan sonra hamur halini aldıktan sonra kalıplara dökülerek çubuk biçiminde şekillendirilmek üzere kurumaya bırakıldı.

## 7.2. Rodların invitro salım davranışı

PHBV rodları içlerine 2ml fosfat buferli salin (PBS) (1M, pH:7,4) eklenen dializ torbalarına konuldu. Bu torbalarda 100ml PBS bulunan kaplar içine yerleştirildi. Kaplar uygun sıcaklıkta tutuldu ve manyetik karıştırıcı ile sürekli olarak karıştırıldı. İlaç salımı dışarıdaki solüsyondaki antibiyotik miktarının spektrofotometrik (Schimadzu, Model No:1201, Japonya) olarak değerlendirilmesi sonucunda bulundu.

## 7.3. Denekler

Deney için 4 aylık, 14 erkek, 16 dişi 30 adet beyaz yeni zellanda tavşanı kullanıldı. deneyde kullanılan tavşanların ortalama ağırlığı 1700 gr.'dı. Tavşanlar T.C. Tarım Bakanlığı Tavukçuluk ve Kütmes Hayvanları Araştırma Enstitüsünden temin edildi.

## 7.4. Mikroorganizmanın hazırlanması

Enfeksiyonunun oluşturulmasında kullanılacak mikroorganizmanın hazırlanması için Ankara Numune Hastanesi 3. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne Ameliyat sonrası üç aydır Tibiada akıntı şikayeti ile başvuran ve kronik osteomyelit tanısı konan erkek hastadan alınan kültürde üreyen s. aureus 52/52b bakterisi kullanıldı. İlk olarak kanlı agara ekilen mikroorganizma ODTÜ Tıp merkezinde izole edilerek sıvı pasajlarla üretildi. Deneye başlanmasından hemen

nce aktivasyon için sıvı besi yerine alınan bakterilerden  $5 \times 10^6$  cfu/cc. derişiminde solüsyon hazırlandı.

#### 7.5. Enfeksiyonun Oluşturulması

İlk safhada, deneklere 2cc. ketamin hidroklorür (Ketalar) ve 1cc.Xsylazine hidroklorür (Rompun) sol arka bacağın adeleli kısmına i.m. olarak enjete edilerek anestezi uygulandı. Deneklerin sağ arka ekstremitelemi traşlandıktan sonra Betadinle boyanarak steril şekilde örtülerek ameliyata hazırlandı.

Tüm deneklerin sağ tibiaları ön yüzden yapılan 3-4 cm.'lik insizyonla ekspozede edildi. Tibia ön yüzlerine 1,2mm.'lik drill ucu ile kortikal pencere açıldı. Açılan kortikal pencereden 1x1x5mm. boyutundaki ve silindir şeklindeki paslanmaz çelik implant intramedüller olarak yerleştirildi. Bu işlemle bakteriyel tutunmayı artıracak yabancı cisim etkisinin oluşturulması ve implanta bağı osteomyelit modelinin oluşturulması amaçlandı. İmplant yerleştiriminden sonra hazırlanan  $5 \times 10^6$  cfu/cc.'lik S. aureus solüsyonundan 5 cc. intramedüller olarak enjekte edildi. Bu işlem esnasında etraf dokuların bakteri solüsyonu ile kontamine olmamasına dikkat edildi. Operasyon sonrasında kemik dışına kortikal pencereden bakteri solüsyonunun sızmasının önlenmesi amacı ile bu pencere eticon bone wax ile kapatıldı. Ameliyat sahası 10'ar cc. SF ile yıkandı. Deneklerin ciltleri 00 atravmatik ipek sütünle kapatıldıktan sonra denekler kafeslerine alınarak serbest hareketlerine izin verildi.



Bu aşama sonrasında bölgede enfeksiyonun oluşabilmesi için deneklere 21 gün süreyle hiçbir tedavi uygulanmadı.

### 7.6. Enfeksiyon oluşumunun gösterilmesi

Enfeksiyon oluşumunun gösterilmesi için mikrobiyolojik radyografik ve klinik değerlendirme yapıldı.(Resim 1,2)

#### 7.6.1. Radyografi

İlk operasyondan 21 gün sonra denekler ikinci ameliyata alınmadan önce anestezi verildikten sonra her birinin sağ tibia radyografileri alındı.

#### 7.6.2. Mikrobiyoloji

İlk ameliyattaki şekilde hazırlanan deneklerin sağ tibia anterior yüzlerinden insizyon yapıldı. Ekspoze edilen tibia önyüzünde ilk ameliyatta açılan kortikal defekt 2mm'lik bir Steinman çivisi yardımı ile genişletilerek intramedüller bölgeden sürüntü yöntemi ile kültür alındı. Bunun yanında enfekte olduğu düşünülen bölgelerden kemik kültürü için örnekler alındı.

Alınan sürüntü kültürleri kanlı agara ekilerek 37°C'de inkübe edilerek 2. gün sonunda üreme yönünden değerlendirildi. Kemik örnekleri ise ezilip SF içinde homojenize edildikten sonra kanlı agara ekim yapılarak 36°C'de inkübe edildi ve 2. gün sonunda koloni sayımı yapıldı. (Resim 2)

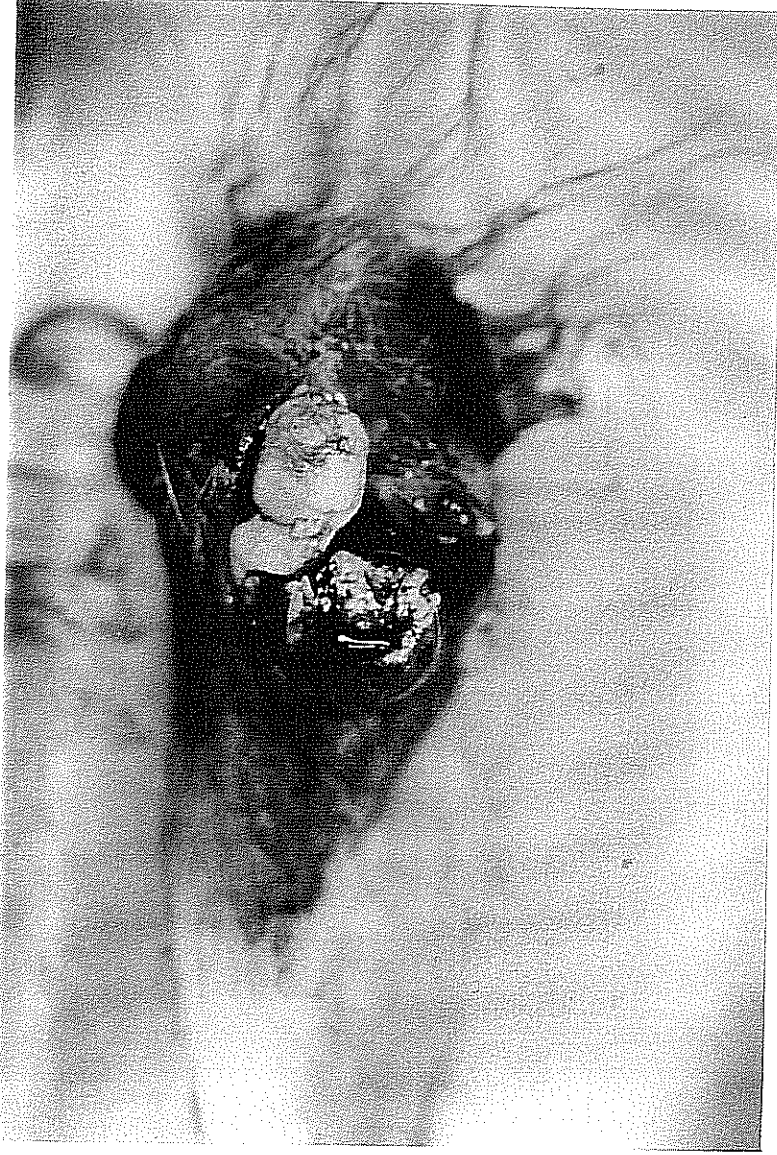
### 7.7. PHBV Rodlarının yerleştirilmesi

Radyografileri ve kültürleri alınan denekler rastgele olarak ikiye ayrıldı. 1. gruptaki deneklere Sefaperazon sodyum (sulperazon) yüklü PHBV rodları ikinci gruba ise boş PHBV rodları uygulandı. Uygulama için deneklerin tibialarındaki kortikal pencereler genişletilerek 1,5x1,5x5mm. boyutunda ve dikdörtgen prizma şeklindeki PHBV rodları intramedüller olarak yerleştirildi. İkinci operasyon yapılırken daha önce intramedüller olarak yerleştirilmiş olan paslanmaz çelik implantlar yerlerinde bırakıldı. Ek debridman yapılmadı. İşlemin tamamlanmasından sonra denekler ciltleri 00 ipek sütürle kapatıldıktan sonra serbest dolaşımları için kafeslerine alındı. (Resim3)

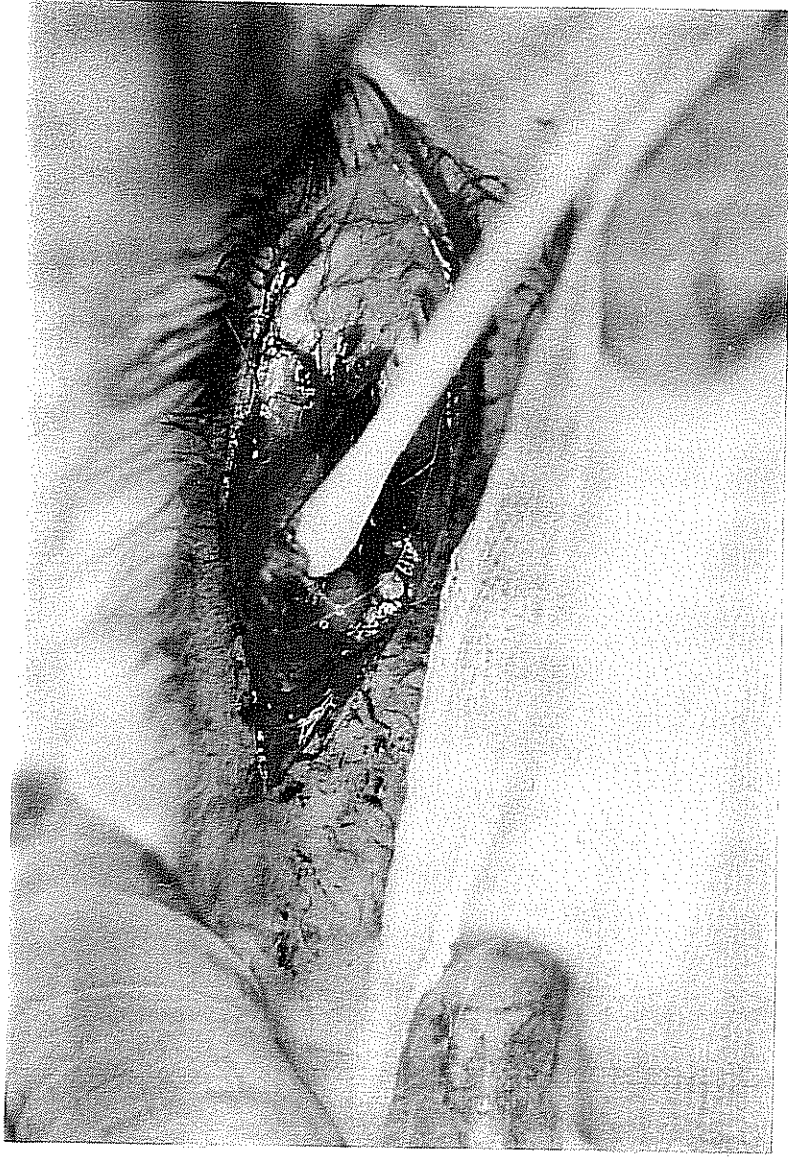
### 7.8. Tedavinin değerlendirilmesi

Tedavinin değerlendirilmesi iki aşamada yapıldı. PHBV+sefaperazon sodyum grubundan sekiz adet boş PHBV grubundan da sekiz adet olmak üzere onaltı tavşan ikinci operasyondan 15 gün sonra sakrifiye edilerek klinik, radyografik, mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildiler. Bu incelemelerin dışında, deneklere yerleştirilen antibiyotik yüklü ve boş PHBV rodları da çıkarılarak degradasyon ve antibiyotik salımları yönünden değerlendirmeye alındı.

Rodların yerleştirilmesinden sonraki 30. günde ise geriye kalan yedi PHBV+ antibiyotik grubu ve yedi tane de boş PHBV grubu denek sakrifiye edilerek klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik



**Resim 1:** Deneklerin tibiasına bakteri aşılandıktan 21 gün sonra oluşan enfeksiyon.



**Resm 2:** Osteomyelitli tibiadan sürüntü yöntemi ile kültür alınması.



**Resim 3:** Açılan kortikal pencereden antibiyotik yüklü PHBV rodun yerleştirilmesi.

değişimler yönünden ve implantın degradasyonu ve antibiyotik salımı açısından değerlendirildi.

#### 7.9. Işık mikroskopik inceleme

Elde edilen doku örnekleri önce tesbit amacı ile %10'luk formaline alındılar. Dokulara daha sonra %10'luk formik asit ile dekalsifikasyon yapılarak rutin ışık mikroskobu takibi uygulandı. Hazırlanan parafin bloklardan 5-7µm'luk kesitler alınarak Hematoksilen eosin boyama yöntemi ile boyandı. Kesitler BH 7 model Olympus mikroskopta incelenip değerlendirildi.

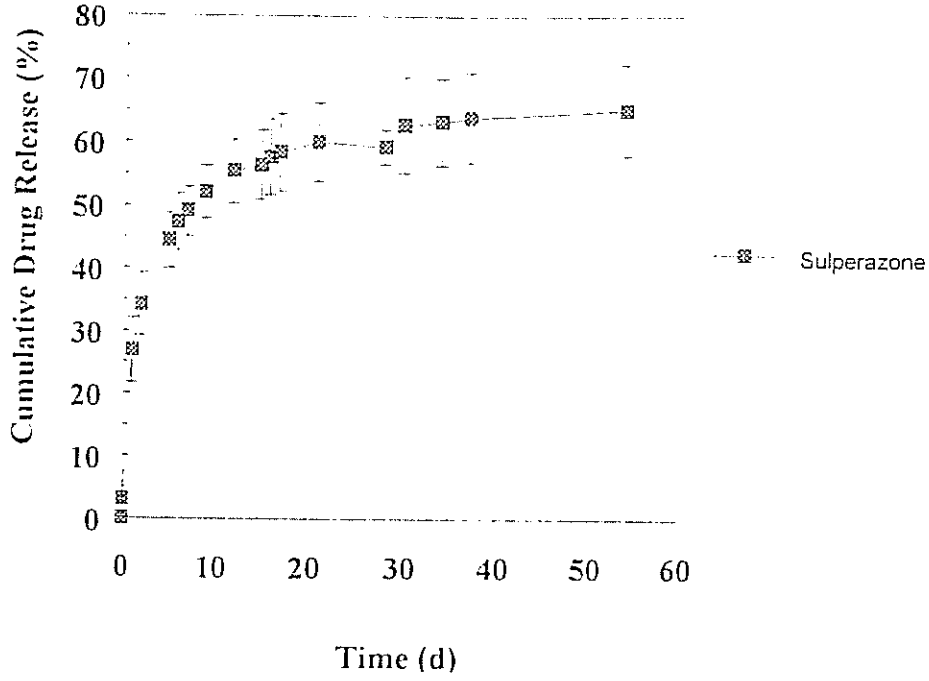
#### 7.10. İstatistik

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS for windows programı kullanıldı. Gruplar Fisher'in kesin ki kare testi ile analiz edildi.

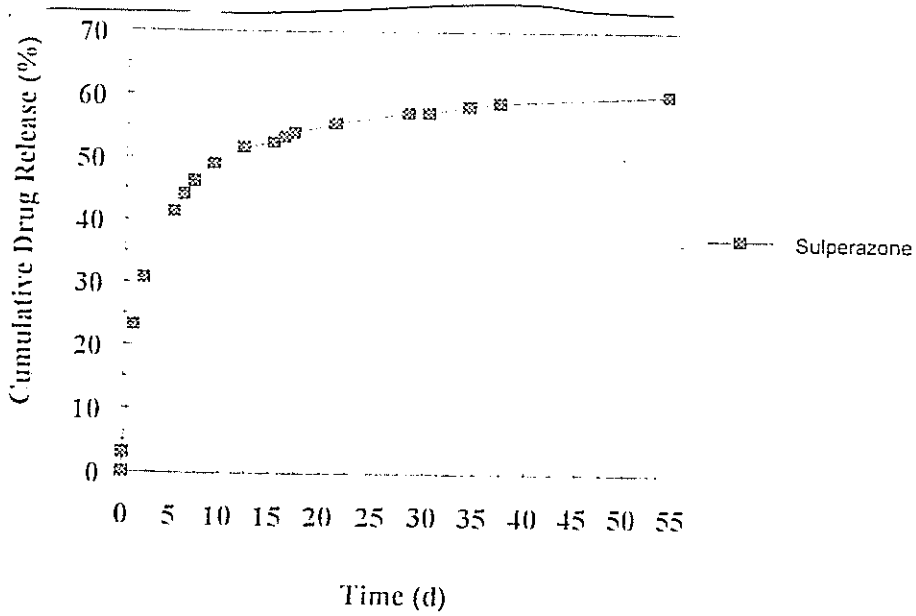
### 8. SONUÇLAR

#### 8.1. İnvitro salım profili

Rodların in vitro salımı 6hafta(54gün) izlendi. Başlangıçtaki hızı salım gözönüne alınmadığında ortalama salım 0,146mg/gün olarak gerçekleşti. 54. gün sonun da yapılan değerlendirmede toplam ilaç salımı antibiyotik miktarının %67±7,2'si oldu. 54 günlük salım gözönüne alındığında ortalama salım 0,29mg/gün olarak saptandı.(Tablo 5,6,)



Tablo 5. PHBV rodlarının in vitro 55 günlük kümülatif antibiyotik salımı (% olarak)



Tablo 6. PHBV rodlarının in vitro 55 günlük ortalama antibiyotik salımı (% olarak)

## 8.2.Enfeksiyon oluşumu

### 8.2.1.Mikrobiyoloji

Bakteri inokülasyonundan yirmibir gün sonra proksimal tibiaları açılan tüm deneklerden sürüntü ve kemik biopsi yöntemleri ile kültür alındı. Alınan örneklerin kanlı agara ekimi ve inkübasyonu sonucunda değerlendirme yapıldı.

Sürntü yolu ile alınan örneklerden 27 kültürde S. aureus 2 kültürde s.aureus+ E. coli ürerken bir denekte üreme olmadı.

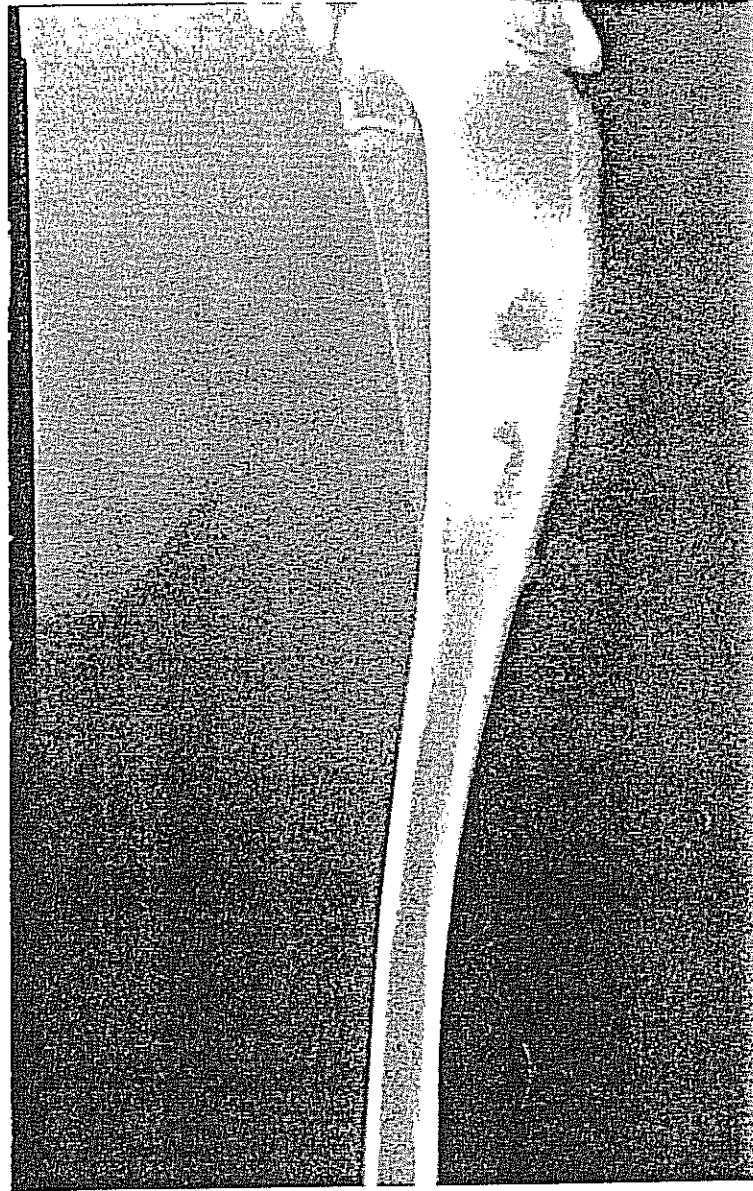
### 8.2.2.Radyoloji

Deneklerin anestezi altında alınan ön,arka tibia grafileri değerlendirildi. Bu grafilerde yumuşak doku gölgesinde artış, bazı dansite azalmaları ve hafif periost reaksiyonu saptandı. (Resim 4)

### 8.2.3.Klinik

inokülasyonu takibeden 15.günde açılan tibialardan 23'ünde yumuşak dokuda abse formasyonu, 24'ünde sinüs formasyonu, 27'sinde kemik kalitesinde bozulma saptandı. bir vakada tibiada iatrojenik kırık saptandı ve enfekte olduğu görüldü.





Resim 4: Bakteri aşılamaından 21 gün sonrasında deneklerin tibialarından elde edilen radyografilerde, yumuşak doku gölgesinde artma ve hafif periost reaksiyonu gözlenmektedir.

### 8.3. 15.gün sonuçları:

#### 8.3.1.Mikrobiyoloji

Antibiyotik yüklü PHBV rodu yerleştirilen ve 15. günde sakrifiye edilen 8 denekten önceki kültürlerinde S.aureus üreyen 6 ve S.aureus+E.coli üreyen 1'inde üreme olmadı. İlk kültüründe S.aureus üreyen bir deneğin 15. gün kültüründe ise aynı mikroorganizmanın tekrar ürediği saptandı.

Boş PHBV rodu yerleştirilerek 15. günde sakrifiye edilen 8 denekten ilk kültüründe S.aureus üreyen 5 deneğin ikinci kültürlerinde aynı mikroorganizma yeniden saptanırken, S.aureus +E.coli üreyen bir denekte aynı bakteriyolojik sonucun tekrarlandığı saptandı. İlk kültüründe S.aureus üreyen bir deneğin ikinci kültüründe S.aureus+E.coli ürerken ilk kültüründe sadece S.aureus üreyen bir denekte ikinci kültürde üreme saptanmadı.

Antibiyotikli ve boş PHBV uygulanan grupların iyileşme yönünden istatistiksel farklılıkları Fisher kesin ki kare testine göre barizdi ( $p \geq 0,5$ ).

#### 8.3.2.Radyoloji

15. günde alınan radyografilerde PHBV+ antibiyotik grubunda periost reaksiyonunda ve yumuşak doku gölgesinde azalma saptandı. Boş PHBV uygulanan deneklerin radyografilerinde ise yumuşak doku gölgesinde artış devam ederken yer yer sekestrize kemik oluşumu ve reaksiyoner yeni kemik formasyonu saptandı. (Resim 5,6)

### 8.3.3.Klinik

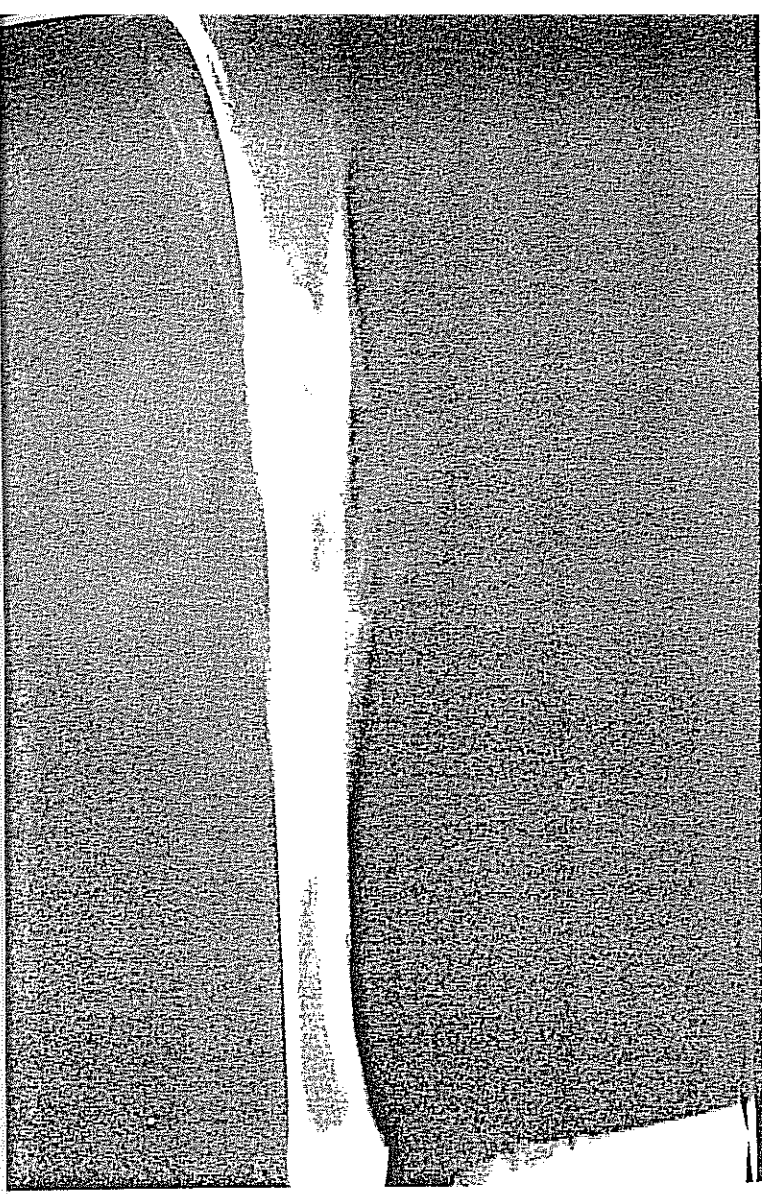
PHBV+antibiyotik rodu yerleştirilen ve15. gün sakrifiye edilen 8 denekten kültüründe de S.aureus üreyen bir tanesi hariç hiçbirinde makroskopik enfeksiyon belirtisine rastlanmadı. Bir vakada ise sinüs formasyonu ve abse mevcuttu.

Boş PHBV rodu yerleştirilerek 15. gün sakrifiye edilen 8 denekte abse, sinüs formasyonu, akıntı, kemik kalitesinde bozulma gibi lokal belirtilerin yanında kilo kaybı, jeneralize lenfadenopati gibi genel sepsis bulguları de dikkati çekmekteydi.

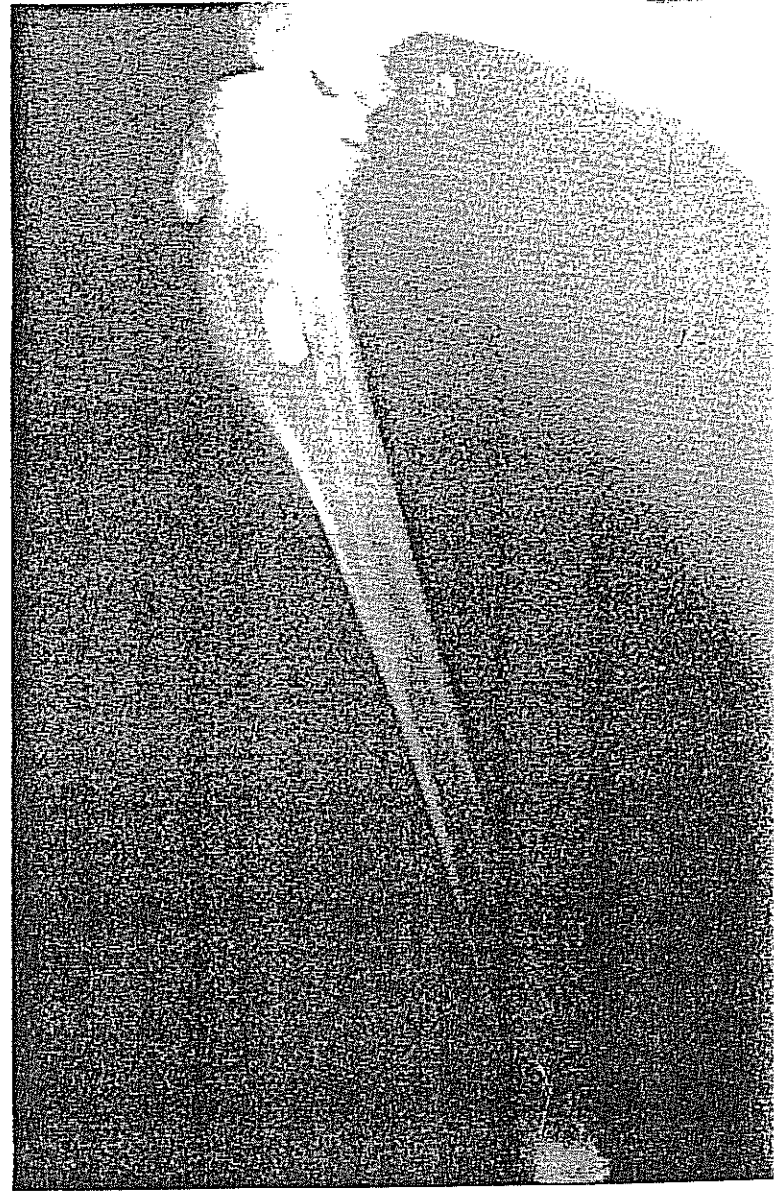
### 8.3.4.Histopatoloji

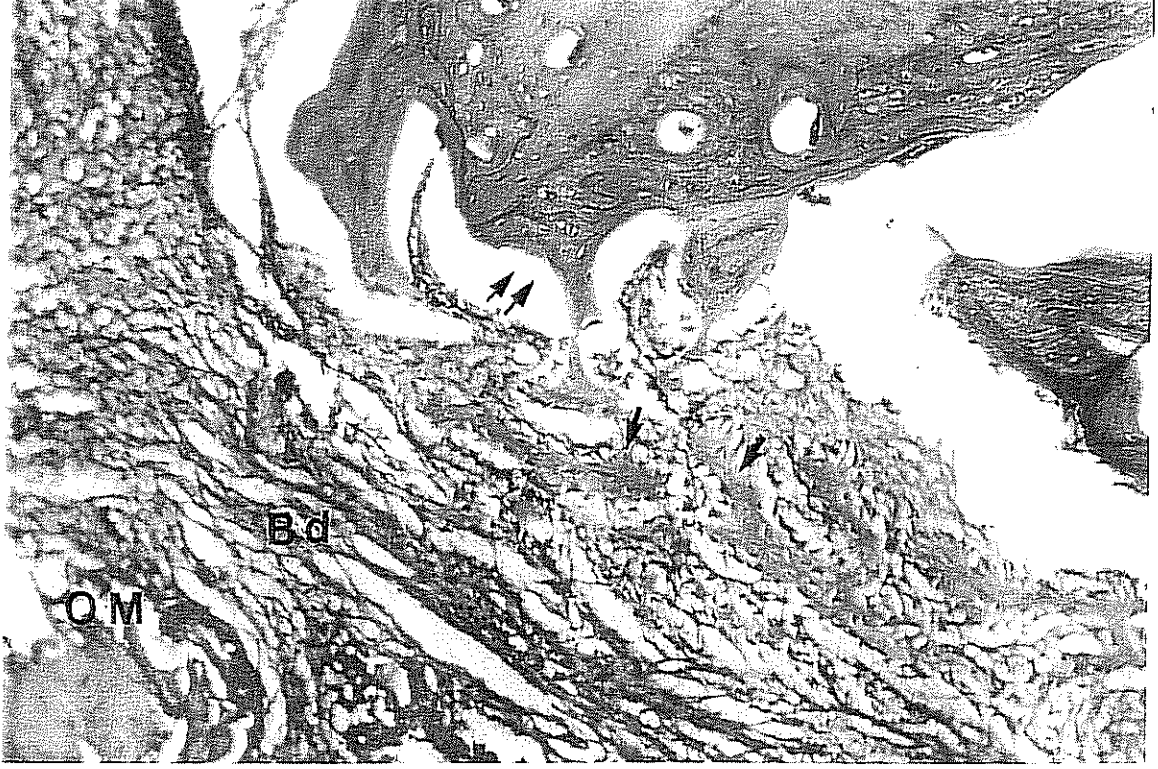
15. gün değerlendirmesinde antibiyotikli rod kullarılan gruptan alınan örneklerde, özellikle implant çevresinde enfeksiyonun temizlendiği, sekestrumun mevcut olduğu ve bölgede polimorfonükleer hücrelerden oluşan implant reaksiyonu saptandı. İmplantın kemik iliği hücrelerinde birmiktar azalmaya sebep olduğu görüldü. Yine yeni immatür kemik oluşumunun başladığı da saptanan bulgular arasındaydı. (Resim 7)

Antibiyotiksiz rod konulan deneklerden alınan örnekler incelendiğinde belirgin enfeksiyona bağlı doku reaksiyonu, geniş sekestrum oluşumu, antibiyotikli rod konulan deneklere nazaran daha az immatür kemik formasyonu saptandı. (Resim 8)



Resim 5: (üst) Antibiyotikli rod yerleştirilen bir deneğin 15. gün deki tibia grafisi. Yumuşak doku gölgesinde azalmaya rağmen periost reaksiyonu devam etmektedir. Resim 6: (yan) Antibiyotiksiz rod konan deneğin tibiasında ise hem yumuşak doku gölgesinde artışla beraber reaksiyoner kemik oluşumu ve sekestrum oluşumu mevcuttur.





Resim 8: Antibiyotiksiz rod uygulanan bir deneğin 15. günde elde edilen doku örneği kesitinde, enfeksiyon bölgesine bitişik bağ dokusu (Bd) ve gelişmekte olan kemik ve hemen komşuluğunda yer yer olgun, yer yer yeni kemik dokusu görülmektedir. (OM)= osteomiyelit, (⇒)= gelişmekte olan kemik, (↓ ↓)= daha olgun kemik. Boya H.E, x10

#### 8.4. 30.gün sonuçları

##### 8.4.1 Mikrobiyoloji

Antibiyotik+ PHBV rod yerleştirilen ve 30. gün sakrifiye edilen 7 denekten hiçbirinin 30. gün kültürlerinde bakteri üremesine rastlanmadı.

Boş PHBV rodu konulan deneklerden 2'si 26. günde öldüğü için bu denekler 30. gün değerlendirmesine alınamadı. Kalan ve ilk kültürlerinde S. aureus üreyen 5 deneğin alınan 30. gün kültürlerinde ise 4 vakada S. aureus ve 1 vakada S.aureus+E. coli üredi.

İki grup arasındaki farklılık fisher kesin ki kare testine göre anlamlıydı ( $p \geq 0.5$ )

##### 8.4.2 Radyoloji

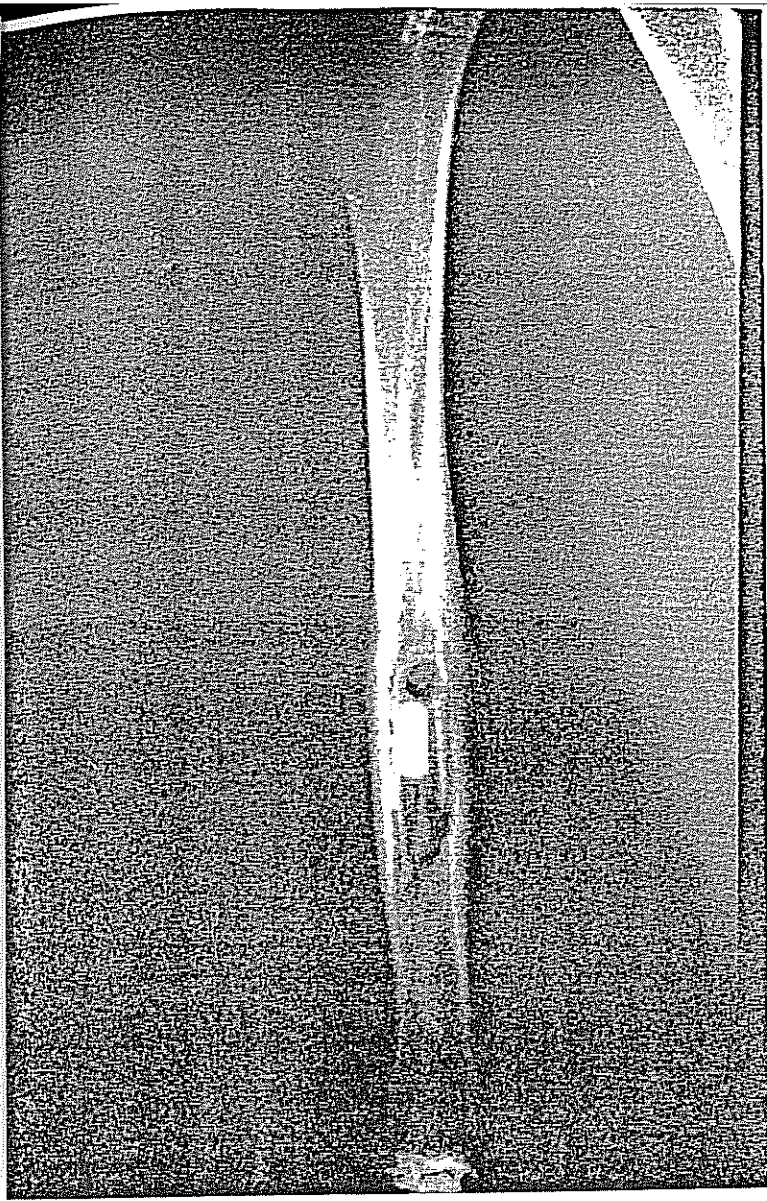
Tedavi amacı ile antibiyotik yüklü PHBV rodu uygulanan deneklerin 30. gün radyografilerinde anormal bulguya rastlanmadı.Boş PHBV rodu konulan ve 30. güne kadar yaşayabilen 5 denegin grafilerinde ise sekestrum ve involukrum oluşumu saptandı. (Resim9, 10)

##### 8.4.3 Klinik

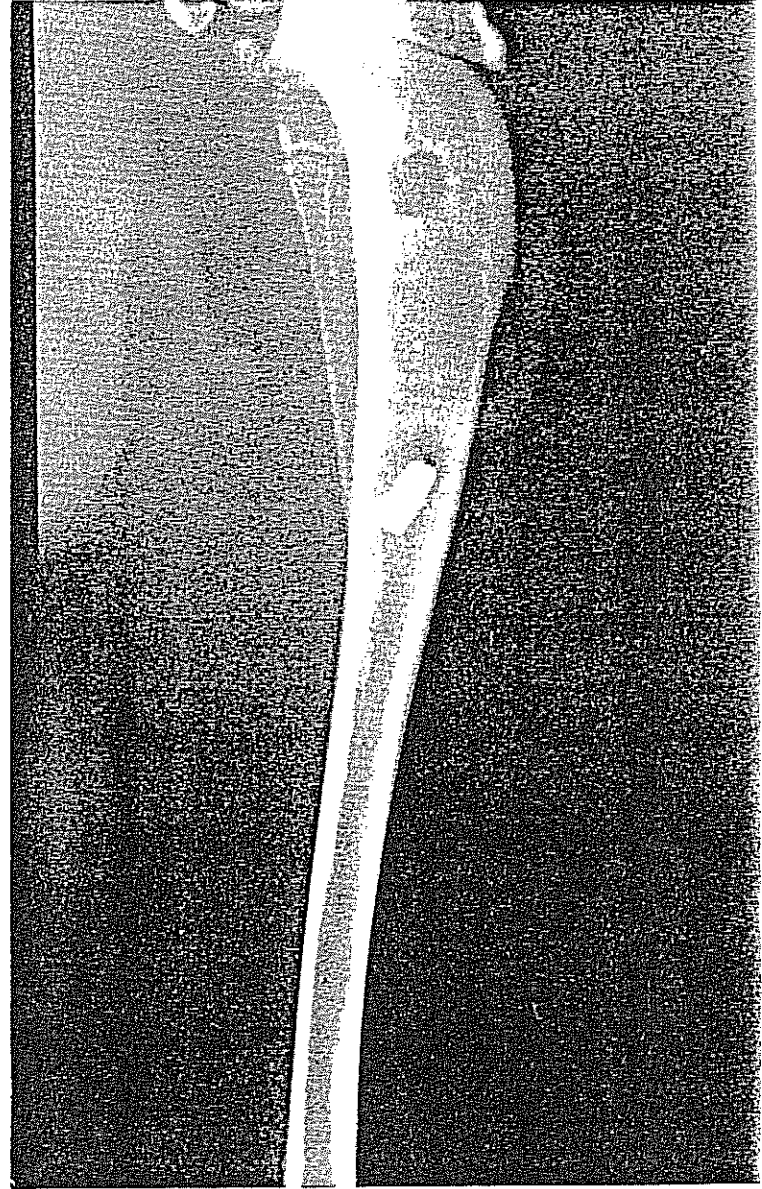
30. günde sakrifiye edilen ve antibiyotik yüklü PHBV rodla tedavi uygulanan 8 denekten hiçbirinde lokal ya da genel enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

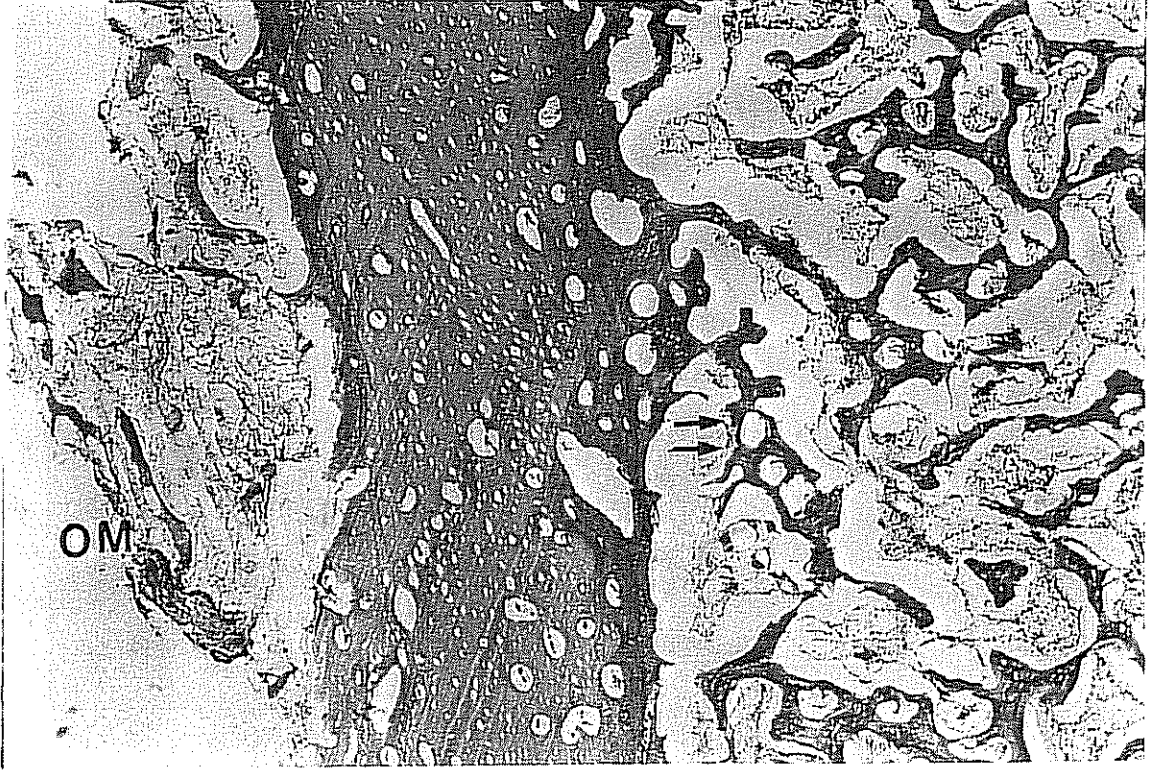
Boş PHBV rod uygulanan gruptaki 5 denekte 30. gün sonunda aktif akıntılı sinüs oluşumunun yanında generalize LAP , çeşitli





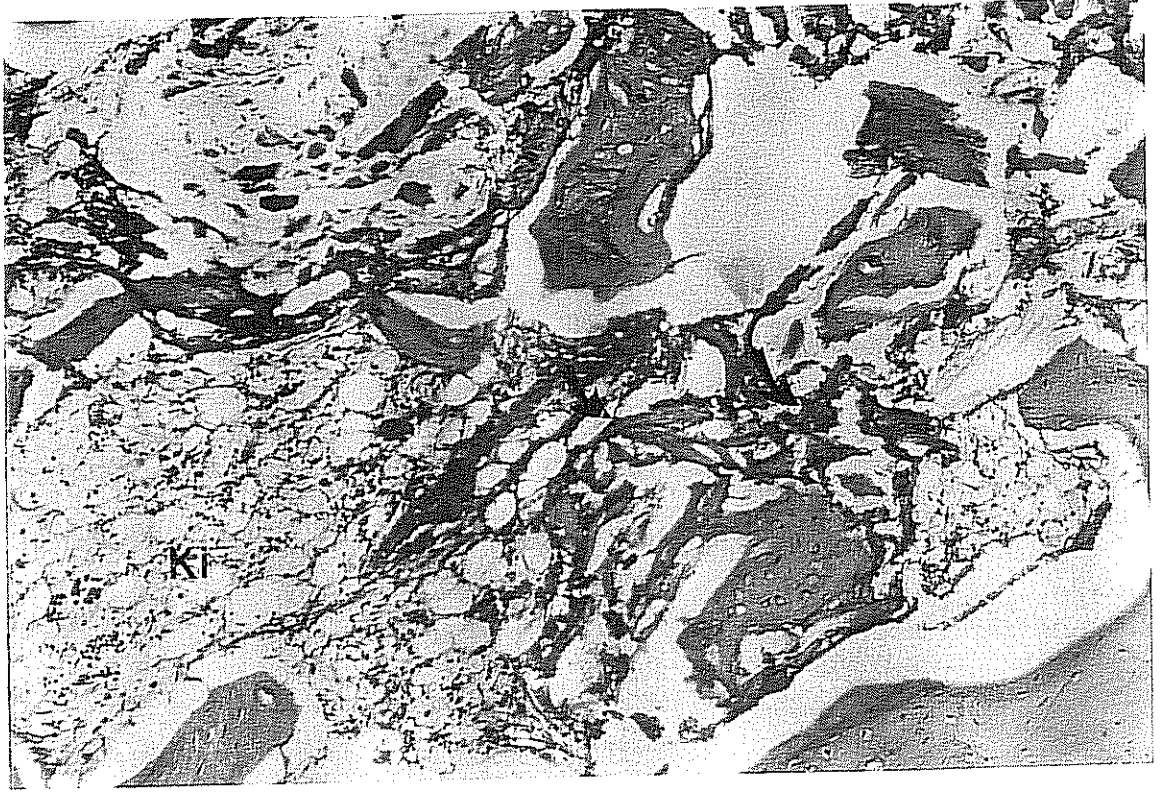
Resim 9: (üst) antibiyotiksiz rod konulan bir deneğin 30. gün grafisinde belirgin sekestrum ve involukrum oluşumu izlenmektedir. Resim 10: (yan) Antibiyotikli rod yerleştirilen deneğin 30. gün grafisinde ise enfeksiyon bulgularının iyice azaldığı görülmektedir.





**Resim 11** : Antibiyotikli çubuk uygulanan bir denekten 30. gün sonunda elde edilen doku örneği kesitinde kemik iliğine bitişik osteomyelitli (OM) alanda sınırlanma ve gelişmekte olan kemikte (↯↯) artıma saptanmıştır. Boya H.E x4





**Resim 12 :** Antibiyotiksiz rod uygulanan denekten 30 gün sonunda elde edilen doku örneği mikrografisinde, kemik iliğinde kompakt kemiğe komşu bölgede çeşitli büyüklükte nekrotik kemik parçaları (⇒) ve bitişiğinde yağ hücreleri içeren kemikiliği gözlenmektedir. Bu bulgular yaygın enfeksiyonu düşündürmüştür. Boya H.E, x10

LAP'den püý drenajı, diaere ve kilo kaybı gibi genel sepsis bulguları saptandı. Bu gruptaki iki denek 26. günde genel sepsis sonucu oluşan diare sonucu öldüler.

#### 8.4.4.Histopatoloji

Antibiyotikli rod konulan deneklerden alınan örneklerde küçük sekestrumlar dışında enfeksiyon bulgusu görülmedi. Saptanan önemli bir bulgu ise periferden merkeze doğru ileleyen oldukça kalın yapılı geniş kemik formasyonuydu. Kemik iliği supresyonunda azalma da gözlemlendi. (Resim 11)

Boş rod uygulanan deneklerde yapılan histopatolojik inceleme enfeksiyonun tüm şiddeti ile devam ettiğini, geniş enflamatuvar reaksiyon ve sekestrum oluşumunu ve involukrum yapısını ortaya koydu. (Resim 12)

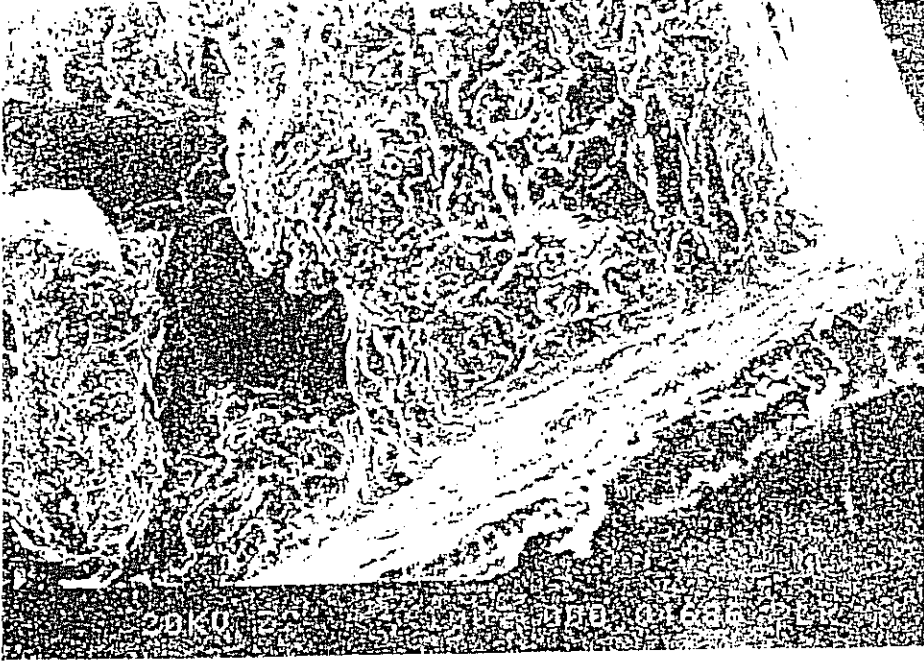
#### 8.4.5.Rod degradasyonu

İmplantlar implantasyon önce ve implantasyon sonrasında elektron mikroskopisi ile incelendi. Sonuç olarak implantasyon sonrasında sistemin yüzeydeki antibiyotik kristallerinin tamamını saldığı ve PHBV de bozunumun gerçekleştiğı saptandı.(Resim 13,14)

İmplantasyon öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde 30 gün sonunda implantın %30-45 oranında yıkıma uğradığı ve bu süre içinde içerdiği antibiyotiğin %50-75'ini saldığı saptandı.



Resim 13 : Antibiyotik yüklü PHBV rodunun yüzeyinin elektron mikroskopik görüntüsü. Yüzeyde kristal halinde antibiyotikler izlenebilmektedir.



Resim 14 : Aynı rodun 30 günlük implantasyon sonrasındaki elektron mikroskopik görüntüsü. Roddaki yıkımla beraber antibiyotik kristallerinin yok oluşu dikkati çekmektedir.

## 9.TARTIŞMA VE SONUÇ

İmplant cerrahisi sonrasındaki enfeksiyon insidansı düşük olmasına karşın, bu enfeksiyonların genelde çok kötü sonuçlara yol açabilmesi, enfeksiyonları, önemli komplikasyonlar haline getirmektedir. Kısa süreli izlemlerde, %1-2 veya daha az olarak bildirilen kalça ve diz artroplastisi sonrası enfeksiyon insidansının takip süresinin uzamasıyla birlikte artış gösterdiği saptanmıştır. S.aureus ve S. epidermidis iskelet implantlarını içeren ameliyatlardan sonra enfeksiyona en fazla yol açan patojenlerdir<sup>(40)</sup>. Bu enfeksiyon oluşumu için S.aureusu seçmemizin en önemli nedenidir.

Yapılan çalışmalar S. aureusun özellikle paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımları, polietilen, prepolimerize PMMA ve invivo polimerize edilen PMMA'nın ortamda bulunduğu diğer vakalara oranla çok daha düşük enfekte edici dozlarda enfeksiyona yol açabildiğini göstermiştir. Özellikle in vivo polimerizasyonu yapılan PMMA 1000 cfu'dan daha düşük kontaminasyonlarda bile enfeksiyona yol açabilmesi dolayısı ile ilgi çekmektedir<sup>(40)</sup>.

Kronik osteomyelitin tedavisindeki zorunlu adım tüm nekrotik dokunun ve ölü kemiğin eksizyonu ve bölgede bulunan implant, protez ve yabancı cisimlerin çıkartılmasıdır. Ancak bu işlemler mikroorganizmanın ortamdan yok edilmesi için yeterli değildir. özellikle antibiyotiklerin ulaşamadığı bölgelerdeki bakteriler enfeksiyonu kaçınılmaz olarak yeniden başlatır. Bu nedenle bölgeye yeterli antibiyotiği taşıyacak antibiyotik depo sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan farmakokinetik çalışmalar antibiyotik

depolarının sistemik antibiyotik uygulamasının 200 katı lokal konsantrasyon sağlayabildiğini göstermiştir. Bu yüksek konsantrasyonun dirençli kabul edilen mikroorganizmaları da etkileyebildiği ortaya çıkmıştır.

Lokal antibiyotik tedavisinin ilk denenen şekillerinden birisi kapalı drenaj ve irrigasyondur. Ancak bu yöntemin önemli dezavantajları mevcuttur. Bu yöntemde hasta uzun süre yatağa bağlı kalmakta, Drenajın sürekli akım halinde olması sağlanmalı, bu nedenle sürekli hemşire bakımı yapılmalıdır. Drenaj esnasında drenlerde oluşacak gram-negatif bakteri yerleşimi hastalığı tedavi edememekle kalmaz daha da kompleks bir hale getirebilir<sup>(50)</sup>.

Antibiyotik depoları son yıllarda ortopedik cerrahlar arasında giderek artan bir ilgiyle karşılanmıştır. Çeşitli klinik durumlarda yararlılığı kanıtlanmış başarıları olan bu klinik yöntem uğruna çaba harcamaya değer bir konudur<sup>(8)</sup>.

Perry ve ark. lokal antibiyotik tedavisi için implante edilebilen bir osmotik pompa geliştirmişlerdir. Bu sistemin uygulanması sonucu düşük sistemik ve yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşılmış ve pompanın osteomyelit ve artroplasti sonrası enfeksiyonların tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir. Bu sistemin iki büyük dezavantajı iplant çıkarımı için ikinci bir operasyon gerektirmesi ve %8 oranında görülebilen pompa bölgesi veya kateter enfeksiyonudur<sup>(38,39)</sup>.

Prensip olarak, antibiyotik depoları antibiyotiklerin enfeksiyon sahasına konvansiyonel yöntemlerden daha yüksek

konsantrasyonlarda ulaşmasını sağlar. Bakterileri öldürmek için gerekli olan minimum inhibitör konsantrasyondan kat kat fazlası sistemik absorpsiyonun çok düşük olması dolayısı ile kolayca ve hasta için herhangi bir risk olmaksızın ulaşılabilir. Bu özellikle rezistans kazanmış veya glikokaliks kozası içinde korunan bakterilerin tedavisi için çok önemlidir.

İdeal olarak antibiyotik deposu, antibiyotiğin salım hızını enfekte dokudaki konsantrasyonunu ve istenilen süre boyunca aktif durumda olmasını sağlamalıdır. Salınım oranını direkt olarak etkilediğinden, ilgi son yıllarda antibiyotiklerden taşıyıcının özelliklerine bir kayma göstermiştir.

Bu alandaki ilk çabalar, bundan 65 yıl kadar önce içine antibiyotik ve antisptikleri eklendiği alçıyı kullanan Petrova'ya dayanır. Buchholz ve ark.'nın polimetilmetakrilatı depo olarak kullanması, eklem replasmanlarının hızla gelişip yaygınlık kazandığı döneme de rastlaması sonucu popülerite kazanmış ve geniş kullanım alanı bulunmuştur. Bu yöntem ilk kez uygulanan prortezlerde profilaktik amaçla kullanıldığı gibi enfekte protezlerin tedavisinde "direkt replasman" yöntemiyle denenmiştir<sup>(7,56)</sup>. Buchholz ve Engelbrecht profilaktik olarak kullandıkları antibiyotik yüklü sement uygulanan hastalarda derin enfeksiyon insidansını %0 ile %0,8 arasında bildirmişlerdir. Bu oran boş sement konulan hastalarda %5 olarak bulunmuştur.<sup>(8)</sup> Joefsson antibiyotikli sement kullanılan ve profilaktik antibiyotik verilen total kalça artroplastili hastaları enfeksiyon yönünden karşılaştırdığı çalışmasında profilaktik

antibiyotik kullanılan grupta derin enfeksiyon oranının %1,6, gentamisin yüklü sement kullanılan grupta ise %0,4 olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada yüzeysel enfeksiyonların profilaktik antibiyotik kullanılan grupta daha az olduğunu ortaya koymuştur<sup>(22)</sup>.

Antibiyotikle yüklü akrilik sement (ALAC) bundan hemen sonrasında kas iskelet sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde yaygınlık kazanmış ve boncuk, kürecik, blok ve boşluk doldurucu formlarında kullanılmıştır. Klemm, radikal debridman sonrası oluşan osteomyelitik kaviteleri gentamisin-PMMA kombinasyonu ile doldurmaya başlamış ancak bu yöntemin iki önemli dezavantajı dolayısıyla başarısız olmuştur. Bu dezavantajlar: (1) sementin, baskılı doldurulma esnasında enfekte materyali antibiyotik konsantrasyonunun düşük olduğu doku tabakalarına itmesi (2) Sement tıkaçının, sürmekte olan enfeksiyonun drenajına engel olmasıdır. Bunun üzerine kaviteye gevşek olarak yerleştirilebilecek, enfekte materyali derin ve ulaşamayacak tabakalara itmeyecek, ve yara drenajını engellemeyecek antibiyotik boncukları geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. Bundan sonraki adım ise antibiyotik yüklü boncukların kullanım sonrasında çıkartılmalarını kolaylaştıracak , çelik bir telle birbirlerine bağlanmaları olmuştur<sup>(24)</sup>.

Ticari olarak üretilen gentamisin-PMMA zincirleri kemik greftlemesi öncesinde kemik defektinin tedavisi için kullanılmıştır<sup>(37)</sup>. Yine bu zincirler enfekte artroplastilerin tedavisinde revizyon protezi öncesinde enfeksiyonun eradike edilmesi için kullanılmış ve

parenteral antibiyotiklere nazaran iki kat daha başarılı bulunmuştur<sup>(34)</sup>.

Antibiyotikli PMMA boncuklarının kontamine yaralarda enfeksiyon oluşumunu önlediği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir<sup>(41)</sup>. Yine açık kırığı olan hastalar üzerinde antibiyotik yüklü PMMA boncuklarının profilaktik olarak başarılı olduğu gösterilmiştir<sup>(36)</sup>.

Ancak akrilik sementin, taşıyıcı olarak bazı dezavantajları ortaya çıkmıştır. Çimentoya yüklenen antibiyotiğin çoğu akriliğin içinde kalmakta ve kullanılamamaktadır. Antibiyotiğin salınımı hızla azaldığından implante edilen materyal sekonder bakteriyel yerleşime karşı görece olarak savunmasız kalmakta ve çıkarılması gerekmektedir. Öte yandan polimetilmetakrilatın polimerizasyonu sırasında ulaşılan yüksek sıcaklık dereceleri termolabil antibiyotiklerin inaktivasyonuna yol açtığından sadece belli antibiyotiklerle beraber kullanılabilir. Bir başka dezavantaj ise akrilik çimentonun tam açıklanamayan bir nedenle glikokaliks üreten mikroorganizmaların kolonizasyonuna eğilim göstermesidir. Laboratuvar testlerinde glikokaliks üreten bakterilerin duyarlı antibiyotikle yüklü olan polimetilmetakrilata yapışabildikleri saptanmıştır. Bütün bunlardan dolayı polimetilmetakrilatın yapısal özelliklerinin zorunlu olmadığı durumlarda kullanılabilir, akrilik çimentonun dezavantajlarından arındırılmış, yeni antibiyotik depo sistemlerine ihtiyaç vardır.

İdeal taşıyıcı kendisine yüklenen antibiyotiğin tamamını salmalı, etraf dokularla yan etkileşimlere girmemeli ve çıkarılma



zorunluluğunun ortadan kalkması için biyodegradable olmalıdır. Etraf dokularla reaksiyona giren bir materyale, osteoindüksiyon veya osteokondüksiyonla iyileşmeyi hızlandırıcı etkisi olması tercih edilecektir. Ayrıca güvenli, maliyeti uygun ve kullanımının kolay olması aranan diğer özelliklerdir.

1988'de Gerhart ve ark. biyodegradable bir semet geliştirmişlerdir. Aşıkara avantajlara sahip olmasına rağmen bu sistemin degradasyonu esnasında salınan maddelerin potansiyel sitotoksik etkileri çekince oluşturmaktadır(14).

Ascherle ve ark'ın geniş çalışmaları 1986'da gentamisin ve netilmisinle kombine edilebilen bovin tip I kollajen taşıyıcının geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır. Bu kombinasyonun farmakokinetiğinin çok iyi olduğu saptanmıştır. Yüklenen bütün antibiyotik kullanılabilen ve sistem tamamen degrades olabilmektedir. Materyalin üretimi esnasında kontrolde dikkatli olunması immün reaksiyonların önlenmesi açısından önemlidir. Erken dönem klinik deneylerin sonuçları bu depo sisteminin güvenli ve etkin olduğunu göstermesine rağmen diğer depo sistemlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Kollajenin yumuşak doku iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olmasına karşın, osteokondüktif veya osteoindüktif etkisi yoktur. Bu sisteme kemik iliği aspiratı veya kemik morfojenik protein eklenmesi ile bu özelliklerin kazandırılması mümkün olacaktır(8).

Lokal olarak yerleştirilen implantların antibiyotik salımı hakkında yaptığı bir araştırmada Miclau, Kansellöz kemik grefti,

Diafizeal kemik matriksi, alçı(plaster of paris)ve PMMA'yı karşılaştırmıştır. Bunlardan kemik greftinin taşıdığı antibiyotiğin %70'ini 24 saate saldığı hesaplanmıştır, 1 hafta sonunda ise bu sistemin ancak ihmal edilebilir düzeyde antibiyotik salabildiği bildirilmiştir. Diafizeal kemik matriksi ise içerdiği antibiyotiğin %45'ini ilk 24 saate salmakta ve 1 hafta sonrasında salım, ihmal edilebilir düzeye inmektedir. Alçı ise ilk gün içinde içerdiği antibiyotiğin %17' sini salmakta ve salım 21. güne değin etkin olarak sürmektedir. PMMA ise antibiyotiğinin %6,7'sini ilk 24 saate salmakta ve 14 gün boyunca yeterli salımı sürdürmektedir. Bu sistemlerden, kemik grefti veya diafizeal kemik matriksi 7. günden sonra bütünlüklerini kaybetmeye başlamaktadır. PMMA boncukcukları ise 3. haftanın sonunda görülebilir çözünme belirtileri göstermelerine rağmen bütünlüklerini korumaktadırlar<sup>(30)</sup>.Bizim kullandığımız PHBV ise 54 gün sonunda taşıdığı antibiyotiğin %%65±7,2'si gibi büyük birmiktari salabilmekte ve bütün bu süre boyunca tedavi için yeterli antibiyotik konsantrasyonunu sağlamaktadır.

Salımdaki bu farklılıkta, polimer ilaç oranının 5:1 gibi yüksek bir değere çıkmış olmasının önemli bir yeri vardır.Ayrıca PHBV'deki yüksek hidroksivalerat oranı yapıyı daha amorf hale getirerek yüzeyde daha fazla ilaç dağılımını sağlamakta ve hidrofiliği ve implantın bozunumunu yükselterek ilacın iplant dışına çıkışını kolaylaştırmaktadır. Suyun implant içine girişi antibiyotiği hidrate ederek difüzyonunu artırmaktadır.

PMMA'nın bir başka önemli dezavantajı ise Polimorfonükleer fagositlerin bakterileri fagosite etme ve öldürme yeteneğini azaltmasıdır(38).

Jakob ve ark. biyobozumlu sefazolin mikro kürelerini açık kırıklarda profilaktik olarak kullanarak başarılı sonuç almışlar ancak profilaktik açıdan lokal olarak kullanılan sefazolin sodyum tozundan bir farkı olmadığını bulmuşlardır(20).

Seramikler, içinde antibiyotiklerin de bulunduğu pekçok terapötik ajanın, potansiyel taşıyıcısı olarak geniş bir şekilde araştırılmıştır(1). 1985'te Eitenmüller ve ark. flucloxacilin veya fosfomycin taşıyan hidroksiapetit moleküllerini köpek modeli ve insanda denemiş ve ümit verici sonuçlar almışlardır(9). 1992'de Shinto ve ark. gentamisin taşıyan hidroksiapetit bloklarının ideal antibiyotik deposunun pekçok özelliğini taşıdığını göstermişlerdir. 1993'te Korkusuz ve ark. antibiyotik yüklü seramik, antibiyotik yüklü akrilik çimento ve debridman artı sistemik antibiyotikle osteomyelit tedavilerini bir hayvan modeli üzerinde karşılaştırmışlardır. Bu yöntemler arasında seramik depo, enfeksiyonu yok etmede en iyi ve bilinen osteokondüktif etkisi ile en başarılı metod olarak bulunmuştur(25,47,49). Cornell de deneysel osteomyeliti benzer bir depo ile tedavi etmiş ve benzer sonuçlara ulaşmıştır(5). Antibiyotik yüklü hidroksiapetitle kaplı protez parçalarının potansiyel rollerinin düşünülmesi hiçde zor değildir.

Pekçok potansiyel taşıyıcınının araştırılmasına devam edilmektedir. Bunlar kan, fibrin, kemik gibi doğal materyalleri, selüloz,

jelatin, monoklonal antikorlar gibi doğal maddelerden geliştirilen depoları ve polilaktik asit, poliglikolik asit gibi sentetik polimerleri içermektedir. Silikon elastomeri, enfekte küçük eklem replasmanlarının ve tendon rekonstrüktif prosedürlerinin tedavisinde denenmektedir. Yeni yapılan çalışmaların çoğu henüz yayınlanmamıştır. Halen bir yandan akrilik çimentonun dezavantajlarının giderilmesine çalışılırken, yeni taşıyıcılar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir<sup>(8)</sup>.

Günel ve ark. Ksenogreftlerin antibiyotik deposu olarak özelliklerini invitro olarak değerlendirmişler ve 10 gün boyunca etkin konsantrasyonda antibiyotik salındığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar ksenogreftin diğer taşıyıcı sistemlere karşı önemli bir avantajının kemik defektlerini doldurmadaki başarısı olduğunu bildirmişlerdir<sup>(17)</sup>.

Biyodegradable polimerler, ortopedik fiksasyon gereçlerinin yapımında kullanılmaya başladıktan sonra bu maddelerin antibiyotik taşıma, salma ve biyodegradabilite özelliklerinden faydalanılması yönünde de çalışmalar başlatılmıştır. En sık kullanılan polimer polilaktik asit (PLA) veya Laktik/glikolik kopolimeridir (PLGA). PLA kopolimerleri ve bunların doğal yada sentetik materyallerle karışımları ilaç dağıtım sistemleri olarak kullanılmışlardır. Wei ve ark D-L-laktik asit oligomerini antibiyotik deposu olarak kullandıkları çalışmalarında, çevre dokulardaki antibiyotik konsantrasyonunun 6 hafta boyunca etkin seviyede kaldığını saptamışlar ve implant materyalinin 9 hafta sonunda yerleştirildiği bölgedeki dokulara zarar

vermeksizin büyük ölçüde degrede olduğunu göstermişlerdir<sup>(54)</sup>. Garvin ve ark.PGLA'yı antibiyotik deposu olarak kullanarak deneysel osteomyelit tedavisindeki yerini araştırmışlardır.Bu çalışmalarında sistemik tedavi ile 16 denekten 10'u tedavi olurken antibiyotik deposu kullanılan tüm deneklerde iyileşme bildirilmiştir. Aynı yazarlar antibiyotik depolarının doku reaksiyonuna yol açmadığını bildirmişlerdir<sup>(13)</sup>. Ancak PLA ve PGA immünolojik olarak inert materyaller olmalarına karşın hafif spesifik olmayan lenfosit aktivasyonuna yol açmakta ve bunun uygulandığı hastalarda %5 oranında noninfeksiyöz efüzyonlar görülebilmektedir <sup>(43)</sup>.

Antibiyotik depolarının sağladığı en önemli avantajlardan birisi özellikle implanta bağlı osteomyelitlerde implantın çıkartılmasına gerek kalmaksızın bakteriel eradikasyonun sağlanabilmesidir<sup>(24)</sup>. Bizim deneyimizde de enfeksiyon implantlar çıkartılmaksızın eradike edilebilmiştir.

Özellikle yara iyileşmesi açısından kısa süreli sistemik antibiyotik kullanımı antibiyotik depoları için tavsiye edilmektedir. Biz deneyimizde profilaktik antibiyotik kullanmamamıza rağmen yara iyileşmesi problemi ile karşılaşmadık. Muhtemelen bunun en önemli nedeni tibianın hemen deri altına yerleşmiş olması sebebiyle antibiyotik depomuzdan salınan antibiyotiğin etraf yumuşak dokuda da enfeksiyona karşı koruyucu bir şemsiye oluşturmasıydı.

Antibiyotik deposunun bir başka özelliği ise yaranın kapatılmasına ve dolayısı ile morbiditenin azalmasına imkan vermesidir. Uzun süreli parenteral antibiyotik tedavisinin gerektirdiği

hospitalizasyon zorunluluğunun ortadan kaldırılması hastayı hem ekonomik hem de psikolojik açıdan rahatlatacaktır<sup>(24)</sup>.

Sonuç olarak PHBV antibiyotik taşıyıcı sisteminin deneysel olarak gerçekleştirilmiş osteomyelitin tedavisinde sağladığı yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonu yolu ile başarılı olduğu saptanmıştır. bu yolla sistemik toksisite minimale inmekte ve biyobozumlu bir madde kullanıldığından çıkartılması için ikinci bir operasyon gerekmemektedir. Pekçok antibiyotik dağıtım sisteminden daha fazla ve uzun süre antibiyotik salabilmesi kullandığımız depo sisteminin bir diğer özelliğidir. Hidroksi valerat miktarı değiştirilerek salım süresinin ve hızının ayarlanabilmesi sistemi ideal antibiyotik deposuna daha da yaklaştırmaktadır. Kemikte görülen polimorf reaksiyonu ve kemik iliği supresyonu diğer pekçok biyobozumlu implantlarda görülebilen bir yan etkidir ve geçici olmaktadır. Son olarak kemik oluşumunu stimüle edici piazoelektrik yapısı nedeniyle kavitelere iyileşmesine de kısmi yardımcı dokunabilir.

Sistemimizin etkinliğinin değerlendirilmesi için klinik deneylerde kullanılması daha da sağlıklı bilgi sağlayacaktır.

## 10. KAYNAKLAR:

1. Bajpai P.K., Benghuzzi H.A.: Ceramic Systems For Long Term Delivery of Chemicals and Biologicals. J Biomed Mat Res; 22: 1245-1266, 1988
2. Bondakar-Pour A.,Gaines V.A.: The Radiology of Osteomyelitis. Orthop Clin NA; 14: 21-32, 1983
3. Cierny G., Mader J.T.: Adult Chronic Osteomyelitis: An Overview. In D'Ambrosia R.D., Marier R.L. (eds); Orthopaedic Infections : 31-47. SLACK Incorporated, New Jersey, 1989
4. Cierny G.: Classification and Treatment of Adult Osteomyelitis. In McCollister Evarts M.(Ed) Surgery of the Musculoskeletal system 2nd ed; Vol 5: 4337-4379 . Churchill Livingstone, New York, 1990
5. Cornell C.N., et al.: Treatment of Experimental Osteomyelitis with Antibiotic-Impregnated Bone Graft Substitute. J Orthop Res; 11:619-626, 1993
6. Damholt V.V.: Treatment of Chronic Osteomyelitis. Acta Orthop Scan; 53: 715-720, 19825.
7. Duncan C.P.,et al.: The Antibiotic Loaded Joint Replacement System. A Novel Aproach to the Management of the Infected Knee Replacement. J Bone Joint Surg(Br); 74-B Suppl 3: 296, 1992
8. Duncan C.P., Masri B.: Antibiotic Depots. J Bone Joint Surg(Br); 75-B: 349-350, 1993
9. Eitenmüller j., et al.: Experimental and Preliminary Clinicial Experience with Absorbable Calcium Phosphate Granules Containing

- an Antibiotic or Antiseptic for the Local Treatment of Osteomyelitis. *J Hosp Inf*; 6(Suppl): 177-174, 1985
10. Evans R.P., Nelson C.L., Lange T.A.: Pathophysiology of Osteomyelitis. In McCollister Evarts M.(Ed) *Surgery of the Musculoskeletal system* 2nd ed; Vol 5: 4301-4312. Churchill Livingstone, New York, 1990
  11. Fitzgerald R.H.: Experimental Osteomyelitis: Description of a Canine Model and the Role of Depot Administration of Antibiotics in the Prevention and Treatment of Sepsis. *J Bone Joint Surg(Am)*; 65-A: 371-380, 1983
  12. Fletcher B.D., Scoles P.V., Nelson A.D.: Osteomyelitis in Children: Detection With Magnetic Resonance. *Radiology*; 150: 57-67, 1984
  13. Garvin K.L., et al.: Polylactide/Polyglycolide Antibiotic Implants in the Treatment of Osteomyelitis. A Canine Model. *J Bone Joint Surg(Am)*; 76-A: 1500-1505, 1994
  14. Gerhart T.N., et al.: Antibiotic-Loaded Biodegradable Bone Cement for Prophylaxis and Treatment of Experimental Osteomyelitis In Rats. *J Orthop Res*; 11: 250-255, 1993
  15. Gristina A.G., et al.: Bacterial Adherence to Material and Tissue. The Significance of Its Role in Clinical Sepsis. *J Bone Joint Surg(Am)*; 67-A: 264-273, 1985
  16. Gristina A., Costerton J.W., Webb L.X.: Microbial Adhesion, Biofilms. and the Pathophysiology of Osteomyelitis. In D'Ambrosia



R.D., Marier R.L. (eds); Orthopaedic Infections : 50-69. SLACK Incorporated, New Jersey, 1989

17. Günel I., et al.: Evaluation in vitro de la Diffusion des Antibiotiques a Partir d'une Xenogreffe impregnee d'Antibiotiques. Rev Chir Orthop; 82: 59-62, 1996

18. Gürsel İ.: Use of Polyhydroxyalkalonates in the Construction of Biomedical Drug Release Systems. Doktora tezi; 1995

19. Hernandez R.J., et al., The Role of CT and RN Scintigraphy in the Localisation of Osteomyelitis in Flat Bones. J Ped Orthop; 5: 151-157, 1985

20. Jakob E., et al.: Evaluation of Biodegradable Cefazolin Sodium Microspheres for the Prevention of Infection in Rabbits with Experimental Open Tibial Fractures Stabilized with internal Fixation. J Orthop Res; 11: 404-411,1993

21. Jensen J.E., et al.: Nutrition in Orthopaedic Surgery. J Bone Joint Surg(Am); 64-A: 1263-1269, 1982

22. Joefson G., Lindberg L., Wiklander B.: Systemic Antibiotics and Gentamicin-Containing Bone Cement in the Prophylaxis of Postoperative Infections in Total Hip Arthroplasty. Clin Orthop; 159: 194-200, 1981

23. Kattapuram S.V., Phillips W.C., Boyd R,: CT in Pyogenic Osteomyelitis of the Spine. AJR; 140: 1199-1207, 1983

24. Klemm K.W.: Antibiotic Bead Chains. Clin Orthop; 295: 63-76, 1993

25. Korkusuz F. et al.: Experimental Implant Related Osteomyelitis Treated by Antibiotic-Calcium Hydroxyapatite Ceramic Composites. J Bone Joint Surg(Br); 75-B: 111-114,1993
26. Lerner R.K., et al.: Quality of Life Assessment of Patients with Posttraumatic Fracture Nonunion, Chronic Refractory Osteomyelitis and Lower-Extremity Amputation. Clin Orthop; 295: 28-36, 1993
27. Levine E.S., et al.: Diagnoses and Staing. Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections. Clin Orthop; 295: 77-86, 1993
28. Mader J.T., Calhoun .: Antimicrobial Treatment of Musculoskeletal Infections. In McCollister Evarts M.(Ed) Surgery of the Musculoskeletal system 2nd ed; Vol 5: 4323-4336. Churchill Livingstone, New York, 1990
29. Mader J.T., Landon G.C., Calhoun J.: Antimicrobial Treatment of Osteomyelitis. Clin Orthop; 295: 87-95, 1993
30. Miclau T., Dahners E., Lindsey R.W.: In Vitro Pharmacokinetics of Antibiotic Release from Locally Implantable Materials. J Orthop Res; 11: 627-632, 1993
31. Modic M.T., et al.: Vertebral Osteomyelitis assesement using MR. Radiology ; 157:157-163,1985
32. Nelson C.L.: Infections. Introduction. In McCollister Evarts M.(Ed) Surgery of the Musculoskeletal system 2nd ed; Vol 5: 4299-4300. Churchill Livingstone, New York, 1990
33. Nelson C.L.: Prevention of Infection. In McCollister Evarts M.(Ed) Surgery of the Musculoskeletal system 2nd ed; Vol 5: 4313-4321. Churchill Livingstone, New York, 1990

34. Nelson C.L., et al.: A Comparison, of Gentamicin-Impregnated Polymethylmethacrylate Bead Implantation to Conventional Parenteral Antibiotic Therapy in Infected Total Hip and Knee Arthroplasty. Clin Orthop; 295: 96-101, 1993
35. Nguyen V.D., London J.,Cone R.O.:Ring Sequestrum: Radiographic Characteristic of Skeletal fixation Pin Tract Osteomyelitis. Radiology; 158:129-132, 1986
36. Ossterman P.A.W, et al.:The Role of Antibiotic Therapy in the Management of Compaund Fractures.Clin Orthop; 295:102-111,1993
37. Patzakis M.J. et al.: Septopal Beads and Autogenous Bone Grafting For Bone Defects in Patients with Chronic Osteomyelitis.Clin Orthop; 295: 112-118, 1993
38. Perry C.R., et al.: Local Adminstration of Antibiotics with an Implantable Osmotic Pump. Clin Orthop; 192: 284-290, 1985
39. Perry C., Pearson R.L.: Local Antibiotic Delivery in The Treatment of Bone and Joint Infections . Clin Orthop; 263: 215- 226, 1991
40. Petty W.,et. al.: The İnfluence of Skeletal Implants on Incidence of Infection: Experiments in a Canine Model. J Bone Joint Surg(Am); 67-A: 1236-1244, 1985
41. Rodehevaer G.T., Rukstalis D., Bono M.:A New Model of Bone Infection Used to Evaluate the Efficiency of Antibiotic Impregnated PMMA cement. Clin Orthop; 178: 303-311, 1983
42. Rosen R.A.,et al.: Intracortical Fissuring in Osteomyelitis. Radiology; 141: 17-26, 1981

43. Santavirta S., et al.: Immune Response to Polyglycolic Implants. J Bone Joint Surg(Br); 72-B: 597-600, 1990
44. Schauwecker D.S, et al.: Evaluation of Complicating Osteomyelitis with Tc-99m MDP, In-111 Granulocytes and Ga-67 Citrate. J Nucl Med; 25: 849-851, 1984
45. Scott A.M., McKusick K.A.: Radionuclide and Other Imaging Procedures in the Diagnosis of Osteomyelitis. In D'Ambrosia R.D., Marier R.L. (eds); Orthopaedic Infections :71-86. SLACK Incorporated, New Jersey, 1989
46. Seldin D.V.,et al.: Effect of Soft Tissue Pathology on Detection of Pedal Osteomyelitis in Diabetics. J Nucl Med; 26: 988- 993, 1985
47. Shinto Y, et al.: Calcium Hydroxyapatite Ceramic Used as a Delivery System for Antibiotics. J Bone Joint Surg(Br); 74-B: 600-604, 1992
48. Tong Y.,et al.: The Treatment of Chronic Hematogenous Osteomyelitis. Clin Orthop; 215: 72-77, 1987
49. Uchida A., et al.: The Use of Calcium Hydroxyapatite Ceramic in Bone Tumour Surgery. J Bone Joint Surg(Br); 72-B: 298-302, 1990
50. Vecsei V.,Barquet A.: Treatment of Chronic osteomyelitis by Necrectomy and Gentamicin-PMMA Beads. Clin Orthop;198: 201-207, 1981
51. Waldvogel F.A., Medoff G., Schwartz M.N.: Osteomyelitis: A Review of Clinical Features, Therapeutic Considerations and Unusual Aspects I. New Eng J Med; 282: 198-206, 1970

52. Waldvogel F.A., Medoff G., Schwartz M.N.: Osteomyelitis: A Review of Clinical Features, Therapeutic Considerations and Unusual Aspects. *New Eng J Med*; 282: 316-322, 1970
53. Waldvogel F.A., Vasey H.: Osteomyelitis: The Past Decade. *New Engl J Med*; Aug :360-370,1980
54. Wei G., et al.: A Bioabsorbable Delivery System for Antibiotic Treatment of Osteomyelitis. The use of Lactic Acid Oligomer as a Carrier. *J Bone Joint Surg (Br)*; 73-B : 246-252, 1991
55. Wing V.W., et al.: Chronic Osteomyelitis Examined by CT. *Radiology*; 154: 171-176, 1985
56. Whitside L.A.: Treatment of Infected Knee Arthroplasty. *Clin Orthop*; 299: 169-172,1994

BİBLİYOGRAFİK BİLGİ FORMU		
1. Proje No: 1536	2. Rapor Tarihi: Kasım 1997	
3. Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: Ocak 1996-Haziran 1997		
4. Projenin Adı: Mikrobiyal kökenli polihidroksialkanoat implantlardan osteomyelit tedavisi için kontrollü antibiyotik salımı		
5. Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar: Y. Doç. Dr. İhsan Gürsel, Doç. Dr. Feza Korkusuz		
6. Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: ODTÜ, Biyolojik Bilimler Bölümü, Biyomateryal Araştırma Laboratuvarı, ODTÜ, 06531, Ankara		
7. Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: TÜBİTAK, 125, Kavaklıdere, Ankara		
<p>8. Öz (Abstract): Bu projenin esas amacı, biyoyıkımlı, biyouyumlu, ve zararsız olan bakteriyel kökenli polihidroksialkanoatlardan tasarlanan yeni bir ilaç salım sistemi geliştirerek, implanta bağlı kronik osteomyelit'in tedavisini sağlamaktır. Çalışmanın ilk aşamasında implant çubuklar, hazırlanarak içlerine Sulperazone™ antibiyotiği yüklenmiştir. İn vitro salım koşullarının optimizasyonu sonrası (sabit hızda yaklaşık 8 hafta ilaç salımı elde edildi), çubukların model hayvan deneylerinde kullanılmasına geçildi.</p> <p>Tavşan tibiasında, implanta bağlı osteomyelit modeli oluşturuldu, bunun için, <math>0.5-1.0 \times 10^7</math> CFU/mL <i>S.aureus</i>, Kirchner çubuklarının yerleştirildiği intramedullar bölgeye açılan kortikal pencereden enjekte edildi. Üç hafta sonunda osteomyelit oluşumu, makroskopik, radyolojik, ve histopatolojik tetkiklerle saptandı ve hazırlanmış olan antibiyotikli polihidroksibütirat-ko-hidroksivaleerat (PHBV) çubukları kortikal pencereden enfeksiyon bölgesine implante edildi. Denekler belli dönemler sonunda (2. ve 4. haftalarda) sakrifiye edilerek tedavi düzeyi tayin edildi. Çubuklar ayrıca in vivo ilaç salımı sonucu morfolojik değişikliklerin belirlenmesi için elektron mikroskopisiyle deneklerden geri alınarak incelendi.</p> <p>Enfeksiyona ait bulguların 2. hafta sonunda azaldığı, 4. haftadan sonra da tamamen ortadan yok olduğu belirlendi. 4. Hafta sonunda kemik enfeksiyonu izine rastlanmamıştır. İmplant bölgesinde ayrıca, yabancı cisim reaksiyonu minimum düzeyde rastlanmıştır. Bulgular, antibiyotik yüklü çubukların vücut tarafından iyi tolere edildiğini ve doku ile ters etkileşime girmediğini işaret etmektedir.</p>		
Anahtar Kelimeler: polihidroksialkanoat, biyobozunur, impant, osteomyelit		
9. Proje ile İlgili Yayın/Tebliğlerle ilgili Bilgiler: 14. Ulusal Ortopedi Kongresinde bir tebliğ sunulmuştur. Ayrıca uluslararası dergilerde basılmak üzere 2 makale sunulmuş durumda.		
10. Bilim Dalı:		
Doçentlik B.Dalı Kodu:	ISIC Kodu:	
Uzmanlık Alanı Kodu:		
11. Dağıtım(*):	<input type="checkbox"/> Sınırlı	<input type="checkbox"/> Sınırsız
12. Raporun Gizlilik Durumu:	<input type="checkbox"/> Gizli	<input type="checkbox"/> Gizli Değil

(\* ) *projenizin Sonuç Raporunun ulaştırılmasını istediğiniz kurum ve kuruluşları ayrıca belirtiniz*